



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

**BÖBREK NAKLİ OLMUŞ HEPATİT B TEDAVİSİ
ALAN HASTALARDA TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE
YAN ETKİLERİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa YILUZAR

Antalya, 2021



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

BÖBREK NAKLİ OLMUŞ HEPATİT B TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa YILUZAR

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Haydar ADANIR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanım da olan klinik eğitim sorumlum Dr. Öğr. Üyesi Haydar ADANIR'a,

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZIOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte uyum içerisinde çalıştığım başta hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım ve eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen, bugünlere gelmemde emeği geçen aileme

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Böbrek Nakli Alıcının Değerlendirilmesi	2
2.1.3. Böbrek Nakli Vericisinin Değerlendirilmesi	3
2.1.4. Böbrek Nakli Alıcı Kesin Kontrendikasyonlar	3
2.1.5. Canlı Vericilerde Kontrendikasyonlar	3
2.1.6. Böbrek Naklinde İmmüsupresif Tedaviler	4
2.2. Hepatit B	4
2.2.1. Hepatit B Epidemiyolojisi	4
2.2.2. Hepatit B Bulaş Yolu	4
2.2.3. Hepatit B Doğal Seyri	5
2.2.4. Hepatit B Serolojisi ve Serolojik Tanı Yöntemleri	6
2.2.5. Hepatit B Klinik	8
2.2.6. Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	8
2.2.6.1. İnterferon (IFN) tedavisi	8
2.2.6.2. Nükleosit ve nükleotid analogları (NA)	9
2.2.7. Tedaviye Cevabın Değerlendirilmesi ve Tanımlanması	11
2.2.8. Böbrek Nakli Sonrası Hepatit B Reaktivasyonu	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	14
3.2. Tanımlar	14
3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemi	15

4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇLAR	28
7. ÖZET	30
8. ABSTRACT	32
9. KAYNAKLAR	34



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD	American Association for the Study of the Liver
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
Anti HBc IgG	Hepatit B Core Antikoru İmmünglobulin G
Anti HBc IgM	Hepatit B Core Antikoru İmmünglobulin M
Anti HBe	Hepatit B e Antikoru
Anti HBs	Hepatit B Surface Antikor
APASL	Asian-Pacific Association for the Study of the Liver
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATG	Anti Timosit Globulin
CK	Kreatin Kinaz
EASL	European Association for the Study of the Liver
ETV	Entekavir
HBc Ag	Hepatit B 'core' Antijen
HBe Ag	Hepatit B e Antijeni
HBsAg	Hepatit B Surface Antigen
HBV DNA	Hepatit B Virüs Deoksiribonükleik Asit
HBV	Hepatit B Virüs
HCC	Hepatocellular Carsinoma
HCV	Hepatit C Virus
IFN-γ	Interferon-Gama
IU	International Unit
KHB	Kronik Hepatit B
KL	Klirens
LAM	Lamivudin
MMF	Mikofenolat Mofetil

m-TOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MU	Milyon Unite
NA	Nükleozid Analogları
NÜS	Normalin Üst Sınırı
TAF	Tenofovir Alafenamid
TDF	Tenofovir Disoproksil Fumarat
TX	Transplantasyon
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VİT	Vitamin



TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
4.1.	Hastaların demografik verilerinin tanımlayıcı istatistikleri	16
4.2.	Hastaların gruplara göre dağılımı	17
4.3.	Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması	17
4.4.	Grupların KBH nedenleri ve diyaliz süresi ile karşılaştırılması	18
4.5.	Grupların nakil sonrası kullanılan immüsupresif ilaçlar ile karşılaştırılması	19
4.6.	Grupların kullanılan tedavilere göre değerlendirilmesi	19
4.7.	Yan etki değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin tedavilere göre karşılaştırılması	20
4.8.	Kullanılan antiviral ajana göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi	21

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı morbidite ve mortalite oranları yüksek bir hastalıktır. Türkiye’de kronik böbrek hastalığı prevalansı %15,7’dir (1).

Son dönem böbrek hastalığı olanlarda renal replasman tedavisi planlanmakta ve uygulanmaktadır. Replasman tedavileri hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklidir.

Morbidite ve mortalite oranlarının düşüklüğü ve hayat kalitesi açısından böbrek nakli daha etkin bir seçenek olarak görülmektedir (2, 3).

Böbrek nakli olan ve hepatit B seropozitif olan hastalarda sağ kalım seronegatif olanlara göre daha kötü olduğu görülmüştür. HBV enfekte olan böbrek nakilli hastalarda sağ kalım oranları, antiviral kullanımı sonrası 1986’dan beri hızlı şekilde yükselmiştir (4).

Böbrek nakli olan hastalar, rejeksiyonu önlemek amacı ile immünsupresif tedavi almaktadırlar. Bu hastalarda, aktif hepatit B enfeksiyonu olması durumunda HBV enfeksiyonunun şiddetinde artış veya inaktif kronik hepatit B ve geçirilmiş HBV öyküsü olması durumlarında reaktivasyon gelişebilmektedir. Bu süreçte karaciğer fibrozu, karaciğerde fonksiyon bozukluğu, nakil yapılan böbrekte yapısal ve fonksiyonel bozukluklar görülebilmektedir.

Böbrek nakli olan hastalarda antiviral tedavide hedefler, viral replikasyonu etkin şekilde baskılamak, karaciğer fibrozisini engellemek ve ilaca direncin en düşük seviyede olmasıdır (4).

Bu çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde 2001 ile 2019 tarihleri arasında canlıdan ve kadavradan böbrek nakli olmuş ve hepatit B için tedavi alan hastalarda tedavi başlanma sebepleri ve hepatit B tedavilerinin etki ve yan etki profilinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı, böbreğin 3 aydan uzun süreli olan, fonksiyonel ve veya yapısal bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (5).

Kronik böbrek hastalığının en sık nedenleri diyabet, hipertansiyon, glomerüler hastalıklar, tubulointerstisyel nefritler, kistik hastalıklar, obstrüktif üropatilerdir (6-9).

Son dönem böbrek hastalığı olanlarda renal replasman tedavisi planlanması ve uygulanması gerekmektedir. Renal replasman tedavi seçenekleri hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklidir.

Böbrek nakli, maliyet düşüklüğü, morbidite ve mortaliteyi azaltma açısından en etkin renal replasman tedavisi olarak görülmektedir (10).

Böbrek nakli kadavradan veya canlı vericiden yapılmaktadır. Türkiye’de canlıdan nakiller kadavradan nakillerin 4 katı seviyesindedir (6).

Son dönem böbrek hastalığında renal replasman tedavisinin ne zaman başlanacağı konusunda görüş birliği yoktur. Hemodiyalize erken başlamak ya da böbrek naklini erken dönemde yapmak ek bir sağkalım getirmemektedir. Bu nedenle, daha erken başlanmasını gerektiren asidoz, hipervolemi gibi zorlayıcı bir klinik durum yoksa prensip gereği glomeruler filtrasyon hızı 10 ml/dk/1.73 m² civarında renal replasman tedavisine başlamak uygundur (11).

2.1.1. Epidemiyoloji

Türkiye böbrek nakli oranı nüfusa göre 1 milyonda 46 seviyesindedir.

2001 yılında yapılan böbrek nakil sayısı 475 kişi, 2019 yılında yapılan böbrek nakil sayısı 3858 kişidir (6).

2.1.2. Böbrek Nakli Alıcının Değerlendirilmesi

Alıcının komorbid hastalıkları, immünolojik durumu ve ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalıdır.

Alıcıda HBV veya HCV enfeksiyonunun varlığı nakil için kontrendikasyon değildir. Ancak karaciğer fonksiyonları ve histolojinin durumuna göre karar verilir.

Eğer ileri evre karaciğer hastalığı varsa kombine karaciğer ve böbrek nakli düşünülebilir (11).

2.1.3. Böbrek Nakli Vericisinin Değerlendirilmesi

Vericideki aktif enfeksiyon genellikle nakil için kontrendikasyon durumu oluşturmaktadır.

HbsAg negatif, Anti-HBc Ig G pozitif, HBV DNA negatif olan verici ve Anti-HBc IgG ve Anti-HBs negatif olan alıcı durumunda antiviral profilaksi ile nakil yapılması önerilmektedir (11).

2.1.4. Böbrek Nakli Alıcı Kesin Kontrendikasyonlar

Mutlak Kontrendikasyonlar

- Son dönem karaciğer hastalığı,
- Aktif enfeksiyon olması,
- Aktif malignite olması,
- Aktif madde bağımlılığı,
- Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü,
- ABO kan uyumsuzluğu,
- T lenfosit cross match uyumsuzluğu,
- Aktif psikotik hastalık olması (12).

2.1.5. Canlı Vericilerde Kontrendikasyonlar

- 18 yaş altında olanlar,
- HIV enfeksiyonu tedavisi alanlar,
- Diabetes mellitus (DM),
- Kontrol altında olmayan hipertansiyon,
- Vücut kitle indeksi >35 olanlar,
- Tedavi ile düzelmeyen psikolojik hastalığı olanlar (13).

2.1.6. Böbrek Naklinde İmmüsupresif Tedaviler

Nakil sonrası rejeksiyonda ön planda T lenfositler sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle immüsupresyonda amaç lenfosit sayısının azaltılması, aktivasyonun engellenmesidir (14, 15).

İmmüsupresif tedavi indüksiyon ve idame tedavi olarak ayrılır.

İndüksiyon tedavide 2 grup tedavi seçeneği vardır:

1. Anti-lenfosit antikolar: Alemtuzumab, anti-timosit globulin (ATG),
2. IL-2 reseptör antagonistleri.

İdame tedavide 4 grup tedavi seçeneği vardır:

1. Kortikosteroidler,
2. Kalsinörin inhibitörleri: Tacrolimus, siklosporin,
3. mTOR kinaz inhibitörleri: Sirolimus, everolimus,
4. Anti-proliferatifler: Mikofenolat mofetil, azatipürin.

2.2. Hepatit B

2.2.1. Hepatit B Epidemiyolojisi

Dünyada yaklaşık 240 milyon kişinin hepatit B virüsü ile enfekte olduğu ve tedavisiz kalmaları durumunda bu hastaların %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişme riski vardır (16-18).

Türkiye'de HBV prevalansı %2-8 seviyesindedir. Ülkemizde kronik hepatit ve karaciğer sirozlarının yaklaşık %40-45'inden hepatit B sorumludur (19).

2.2.2. Hepatit B Bulaş Yolu

- a) Perkutan bulaşma:** Enfekte kan veya vücut sekresyonları ile parenteral temas sonucu olan bulaşmadır. Kan transfüzyonları, hemodiyaliz, endoskopi bunların örneklerindedir
- b) Cinsel temasla bulaşma:** HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri, erkek eş cinseller
- c) Vertikal bulaşma:** Doğum esnasında veya sezaryen sırasında anne kanıyla temas veya plasenta hasarı sonucu maternal kanın fetal

dolaşıma karışmasıyla olabilir. İntrauterin bulaş oranı düşüktür (%5-10).

d) Horizontal bulaşma: Aile içi, kreş, yatılı okul, kışla, hapishane gibi kalabalık ortamlarda olabilen bulaşmadır (20).

2.2.3. Hepatit B Doğal Seyri

Akut HBV enfeksiyonu sırasında saptanan ilk gösterge HBsAg'dir. HBsAg, temastan sonra en erken 1-2 hafta, en geç 12 hafta içinde saptanabilir. İyileşme ile sonlanan, kronikleşme olmayan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır.

HBsAg negatifleştikten genellikle 8 hafta sonra Anti HBs antikorları ortaya çıkar.

Kronik HBsAg taşıyıcılarının %10-40'ında düşük titrede Anti HBs olabilir. Bu durum farklı subtiplerle aynı zamanda enfeksiyon olmasına bağlı olduğu düşünülür (21).

HBc Ag'nin serumda serbest halde bulunmadığından dolayı kor bölgesiyle ilgili pratik önemi olan tek gösterge Anti HBc antikorlarıdır. Anti HBc IgM, HBsAg saptandıktan ortalama kısa bir süre sonra (ortalama 4 hafta sonra) saptanabilir.

Anti HBcIgM ortaya çıktıktan 4-8 ay sonra ortadan kaybolur ve Anti HBc IgM, yerini Anti HBc IgG / total antikorlarına bırakır (22).

HBe Ag viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir. HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir (ortalama 4 hafta sonra) ve HBsAg'den daha önce negatifleşir. HBe Ag'nin serumdaki varlığının 3-4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişi göstermektedir.

HBe Ag negatifleştikten kısa bir süre sonra anti-HBe antikorları ortaya çıkmaktadır. Bu serokonversiyon viral replikasyonda azalmayı ve hastalık prognozunun iyiye gittiğini göstermektedir. Ancak prekor mutantlar, HBe Ag eksprese etmeden aktif replikasyon göstererek, siroz ve HCC gelişimi için yüksek risk oluştururlar. Anti-HBe genellikle akut enfeksiyondan yıllar sonra negatifleşir (23).

Akut hepatit B'lerin %90'ı rezolusyona uğrar, %9'u kronikleşebilir, %1'i fulminan hepatit şeklinde görülebilir. Kronik hepatitlerde, kronik aktif enfeksiyon, asemptomatik taşıyıcılık, ekstrahepatik manifestasyonlar olabilir (24).

HBV DNA viral replikasyonun en güvenilir göstergesidir. Akut hepatit B enfeksiyonunda, HBsAg saptanmasından 10-20 gün önce saptanabilir (25).

Yapılan bir çalışmada, HBV enfekte kişilerde HCC ve siroz gelişme riskini belirleyen en iyi prognostik faktörün HBV DNA düzeyi olduğu gösterilmiştir (26).

2.2.4. Hepatit B Serolojisi ve Serolojik Tanı Yöntemleri

Kronik Hepatit B (KHB)

- HBsAg 6 ay ve daha uzun süre pozitif olmasıdır,
- HBeAg pozitif ve negatif olarak 2'ye ayrılabilir. HBV DNA seviyesi HBeAg pozitif olanlarda genellikle >20.000 IU/mL'dir. HBeAg negatif olanlarda HBV DNA 2000-20000 IU/mL şeklinde daha düşük seviyelerde görülebilir,
- Kronik hepatit B'de ALT ve veya AST normal veya yüksek olabilir,
- Karaciğer biyopsisinde değişken nekroinflamasyon ve/veya fibrozis görülebilir.

İmmün-Toleran Kronik Hepatit B

- HBsAg 6 ay ve daha uzun süre pozitifdir,
- HBeAg pozitifdir,
- HBV DNA seviyesi genellikle çok yüksektir (>1 milyon IU/mL),
- ALT ve veya AST normal veya minimal yükselmiş görülebilir,
- Karaciğer biyopsisinde minimal inflamasyon görülebilir, fibrosis yoktur.

İmmün-Aktif Kronik Hepatit

- HBsAg 6 ay ve daha uzun süre pozitifdir,
- HBV DNA seviyesi HBeAg pozitif olanlarda genellikle >20.000 IU/mL'dir,
- HBeAg negatif olanlarda HBV DNA >2000 IU/mL şeklinde görülebilir,

- ALT ve veya AST aralıklı veya devamlı yüksek görülür,
- Karaciğer biyopsisinde orta-ileri derecede nekroinflamasyon olan kronik hepatit B görülebilir. Fibrozis olabilir veya olmayabilir.

İnaktif Kronik Hepatit B

- HBsAg 6 ay ve daha uzun süre pozitifdir,
- HBeAg negatif ve anti-HBe pozitifdir,
- HBV DNA seviyesi <2000 IU/mL'dir,
- ALT ve veya AST devamlı normal görülür,
- Karaciğer biyopsisinde önemli derecede nekroinflamasyon görülmez. Fibrozis değişik derecelerde olabilir.

Geçirilmiş B Hepatiti

HBsAg, HBV DNA ve HBe Ag negatiftir, genellikle Anti HBc IgG ve Anti HBs pozitifdir. Histolojik olarak akut viral enfeksiyon bulguları yoktur.

Hepatit B Reaktivasyon

HBsAg pozitif, anti-HBcIGG pozitif olan hastada HBV immün kontrolünün bozulması veya HBsAg negatif, anti-HBcIGG pozitif olan hastada HBV DNA'da bazal seviyesine göre artış olmasıdır.

HBsAg Serokonversiyonu

HBsAg negatif, anti-HBcIGG pozitif olan hastada HBsAg'in pozitifleşmesidir.

Hepatit Alevlenme

ALT'in 3 kat veya daha fazla artması ve >100 U/L olmasıdır.

Occult HBV Enfeksiyonu

HBs Ag negatif olguda HBV DNA'nın pozitif olmasıdır. Genellikle HBV DNA <2000 IU/mL şeklinde olabilir.

HBe Ag Serokonversiyonu

HBe Ag pozitif bir kişide, HBe Ag negatifleşmesi ve anti-HBe pozitifleşmesine denir.

HBe Ag Reversiyonu

HBe Ag negatif anti-HBe pozitif bir kişide, HBe Ag'nin yeniden pozitifleşmesine denir (27).

2.2.5. Hepatit B Klinik

HBV ile enfekte bireylerde asemptomatik enfeksiyondan fulminan hepatite kadar farklı klinik durumlar görülebilir.

Enfekte bireylerin genellikle %80'inde semptom görülmemektedir.

Semptomatik bireylerde görülebilen yakınmalar: Halsizlik, karın ağrısı, ateş, kusma, sarılık, kaşıntıdır. Fizik muayenede hepatomegali saptanabilir.

Yenidoğanlarda %90, bebeklerde %50, çocuklarda %20, yetişkinlerde %5 kronikleşme görülebilir. Kronik hepatitlerde klinikte ek olarak immünkomplekslere bağlı glomerulonefrit ve poliarteritis nodosa gibi ekstrahepatik durumlar da görülebilir (28).

2.2.6. Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Hepatit B tedavisinde kullanabilen ilaçlar IFN, lamivudin, telbivudin, adefovir, tenofovir, entekavirdir (4).

2.2.6.1. İnterferon (IFN) tedavisi

IFN, etki mekanizması net değildir ama HBV'in hücreye girişi, viral DNA'nın RNA'ya transkripsiyonu, RNA translasyonu gibi yaşam siklusunun farklı aşamalarına etki eder (29).

Hafif-orta şiddette hepatit vakalarında ve kompanse siroz olan hastalarda kullanılabilir (30).

Dekompanse siroz olan hastalar, otoimmün hastalığı olan hastalar, ciddi lökopeni ve/veya trombositopenisi olan hastalar, ciddi kardiyopulmoner hastalığı olan hastalar ve majör depresyonu olan hastalar IFN tedavisi için uygun

görülmemektedir (31,32). Hemodiyalize giren hastalarda tolerans güçlüğü nedeni ile interferon tedavisi iyi bir seçenek değildir (33).

Transplant hastalarında yeni kılavuzlarda IFN tedavisi önerilmemektedir (19).

2.2.6.2. Nükleosit ve nükleotid analogları (NA)

Bu grup içinde ilk olarak kullanıma giren lamivudindir ve viral replikasyonu etkili şekilde baskıladığı görülmüş ama uzun süre kullanımda yüksek oranda direnç geliştiği görülmüştür. Nükleozid analoglarının yan etkileri azdır, mitokondrial toksisite en önemli yan etkilerdendir (34). Mitokondrinin hasarlanması sonucu hücre içerisinde solunum zinciri bozulur ve ATP ve DNA sentezi gibi oksidatif fosforilasyon gerektiren reaksiyonlar gerçekleşemez. Mitokondrial polimeraz-y inhibisyonunun sonucu reaktif oksijen radikalleri artar ve hücreye zarar verebilir. Mitokondrial toksisitenin klinik yansıması hematolojik bozukluklar, periferik nöropati, kas problemleri, kardiyak myopati, pankreatit, karaciğer yetmezliği ve laktik asidozudur. Bu etkiler yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır (35-37). Özellikle uzun periferik nöronların mitokondrial toksisiteye daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (38). Myopati gelişen hastalarda ortalama nükleozid analogu kullanım süresi 6,4 ay olarak bildirilmiştir (39).

2.2.6.2.1. Lamuvidin

LAM, nükleozid reverse transkriptaz inhibitörüdür. Uzun süre LAM kullanımı sonrası tedaviye rezistans gelişebilmektedir. Çoğu vakada bu rezistansın DNA polimerazın yapısındaki tirozin-metionin aspartat yapısındaki mutasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (40). Lamivudine rezistans sonucu virolojik ve biyokimyasal alevlenme ortaya çıkabilmektedir (41).

LAM kullanımında en sık karşılaşılan yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonu (%16), nazofaranjit (%13), baş ağrısı (%13,4), halsizliktir (%12) (42).

Gebelik kategorisi C'dir.

2.2.6.2.2. Entekavir

Entekavir, guanozin analogudur ve etkinlik açısından LAM'a kıyasla daha etkin olduğu düşünülmektedir (4). Viral replikasyonu 3 farklı mekanizma ile inhibe eder bu nedenle direnç gelişim riski düşüktür.

En sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, öksürük, halsizlik, baş dönmesi ve karın üst kısmında ağrıdır (43). Dekompanse karaciğer sirozu hastalarında düşük ilaç direnci nedeni ile entekavir uygun bir ilaçtır (44). Entekavire bağlı gelişen yan etkiler doz bağımlı olmayıp, 0.5 mg ve 1 mg dozda kullanımında oluşan yan etkiler benzerdir (45,46).

Son yayınlanan kılavuzlarda, böbrek nakli olmuş ve HBV seropozitif olanlarda ilk sıra tedavide LAM yerine entekavir önerilmektedir (47).

Gebelik kategorisi C'dir.

2.2.6.2.3. Tenofovir

Tenofovir disoproksil fumarat, reverse-transkriptaz inhibitörüdür ve viral reverse transkriptazı selektif olarak inhibe edebilir (4). TDF, güçlü antiviral etkiye sahiptir ve viral replikasyonu etkin şekilde önleyebilir. Daha önce tedavi almamış veya LAM dirençli olan hastalarda tedavide kullanılabilir (48,49).

En sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, nazofarenjit, sırt ağrısı ve bulantıdır (50). Tenofovirin osteoblast gen ekspresyonu ve fonksiyonlarını değiştirerek kemik mineral dansitesini değiştirebildiği gösterilmiştir (51), ayrıca osteomalazi ile ilişkili öne sürülen bir diğer mekanizma ise, tenofovire bağlı gelişen proksimal renal tübüler hasarı nedeni ile ortaya çıkan hipofosfateminin kemik mineralizasyonunu azalttığı yönündeki görüştür (41).

Tenofovir alafenamidin plazma stabilitesi tenofovir disoproksilden daha iyidir ve bunun sonucu olarak oluşan aktif metabolitin hepatosit içine ulaşması açısından daha etkin olur ve hepatosit içinde daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir (52-54).

Gebelik kategorisi B'dir.

2.2.7. Tedaviye Cevabın Değerlendirilmesi ve Tanımlanması

Virolojik cevap

- Tedavi ile HBV DNA <10 IU/mL inmesidir. 3 aylık tedaviye rağmen HBV DNA'nın 1000 IU/mL'den az düşmesi primer cevapsızlık olarak tanımlanır,
- 1 yıl sonunda, HBV DNA'da 1000 IU/mL'den fazla düşüş olmasına rağmen saptanabilir HBV DNA olması durumu parsiyel yanıt olarak tanımlanır,
- Tedavi sonrası kalıcı cevap: Tedavi bitiminin 12. ayından sonra HBV DNA'nın <2000 IU/mL olması durumudur,
- Tedavi altında saptanabilen en düşük HBV DNA düzeyinden 1000 IU/mL'den daha yüksek HBV DNA saptanması virolojik yanıt kırılması olarak tanımlanır,
- Tedavi ile düşen ALT seviyesinin tekrar yükselmesi biyokimyasal kırılma denir.

Serolojik cevap

- HBeAg için: HBeAg pozitif olan hastalarda HBeAg kaybı ve serokonversiyon gelişmesidir,
- HBsAg için: HBsAg kaybı ve anti-HBs gelişmesidir,
- Biyokimyasal cevap: Tedavi ile ALT normalizasyonu (ALT <40), 3 ay ara ile 1 yıl bakılan ALT'in normal olması kalıcı biyokimyasal yanıt olarak tanımlanır.

Histolojik cevap

- Tedavi öncesi histolojik bulgulara göre tedavi sonrası nekroinflamatuvar aktivitede ve Ishak fibrozis skorunda 2 veya daha fazla düzelme olmasıdır (55).

2.2.8. Böbrek Nakli Sonrası Hepatit B Reaktivasyonu

Böbrek nakli olan hastalar, rejeksiyonu önlemek amacı ile immünsupresif tedavi almaktadırlar. Bu hastalarda, aktif hepatit B enfeksiyonu olması durumunda HBV enfeksiyonunun şiddetinde artış veya inaktif kronik hepatit B ve geçirilmiş hepatit B öyküsü olması durumlarında reaktivasyon gelişebilmektedir. Bu süreçte karaciğer fibrozu, karaciğerde fonksiyon bozukluğu, nakil yapılan böbrekte yapısal ve fonksiyonel bozukluklar görülebilmektedir (10, 56-58).

HBV reaktivasyonu, geçirilmiş enfeksiyon olan, inaktif kronik hepatit B olan ve HBeAg negatif kronik hepatit B olan hastalarda viral replikasyonun artması ve karaciğerde inflamatuvar hasar ortaya çıkmasıdır. İmmünsupresyon durumlarında, antivirallere direnç gelişiminde veya doğal seyirde reaktivasyon olabilir (59,60).

Reaktivasyonun 3 aşaması vardır; 1. aşama viral replikasyon aşamasıdır ve immünsupresyondan hemen sonra görülebilir.

1. aşamadaki olabilecek durumlar;

- HBsAg pozitif ve HBV DNA pozitif olanlarda HBV DNA artışı,
- HBsAg pozitif ve HBV DNA negatif olanlarda HBV DNA pozitifleşmesi,
- HBsAg negatif ve Anti-HBc pozitif olanlarda HBsAg pozitifleşmesi veya HBsAg negatif iken HBV DNA pozitif olması (61).

2. aşama karaciğer hasarı aşamasıdır ve genellikle immünsupresyonun bitmesi, doz azaltılması veya ara verilmesi sonrası görülebilir. ALT seviyesi artar, HBV DNA düşmeye başlar.

3. aşama iyileşme aşamasıdır ve karaciğer hasarı gerilemeye başlar. HBV DNA ve ALT önceki seviyelerine gelir, ama bazı hastalarda karaciğer hasarı aşaması devam edebilir ve kronik hepatit olabilir (62).

HBV reaktivasyonunda immünsupresif tedavi kesilmesi gerekebilir. İmmünsupresif kesilmesi sonrası primer hastalığa bağlı morbidite ve mortalite artabilir. Ayrıca immünsupresiflerin kesilmesi sonrası değişik derecelerde hepatitler olabilir (61).

Olabilecek bu hepatit klinikleri; ALT normal ve klinik normal olabilir (sessiz form), ALT hafif artmış olabilir (hafif form), ALT artmış ve beraberinde sarılık

olabilir (orta derece form), sarılık ile birlikte karaciğer yetmezliği olabilir (şiddetli form) veya fulminan hepatit tablosu olabilir (61).

Hepatit B'deki farklı serolojik durumların reaktivasyon riski farklı olabilir. Serolojik olarak en riskli faktör HBV DNA düzeyidir (63,64).

HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyon riski, HBsAg negatif ve Anti-HBc-IgG pozitif olan hastalardan 8 kat daha fazladır (65).

HBeAg pozitif olanlarda reaktivasyon riski HBeAg negatif olanlardan daha fazladır (66).

HBV için proflaktik tedavi immünsupresif tedaviden önce (1-3 hafta) veya en geç eş zamanlı başlanması önerilmektedir (67-69).

İmmünsupresif tedavi kesildikten sonra 12 ay daha proflaktik tedaviye devam edilmelidir (70,71).

Reaktivasyon durumunda, sessiz form ve hafif formda ALT, AST 5 katından az olanlar hariç diğer durumlarda immünsupresif tedavi kesilmelidir.

Sarılık veya semptom var iken AST veya ALT seviyesi 3 katın üzerinde ise immünsupresif tedavi kesilmelidir (72).

Reaktivasyon olan hastalara kısa zamanda antiviral tedavi verilmelidir. Entekavir veya tenofovir ilaçları önerilmektedir (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Organ Nakli Merkezinde 06.07.2001 ile 09.02.2019 yılları arasında böbrek nakli olmuş ve verilerine ulaşılmış 102 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan “*çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı*” onayı (21.10.2020 tarih ve KAEK-816 numaralı onay) alındı.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya merkezimizde böbrek nakli yapılmış olan 18 yaşından büyük, HBV tedavisi alan ve verilerine ulaşılabilen hastalar dahil edildi. Akut rejeksiyon atağı geçiren hastalar, HCV ve HDV ko-enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kriterleri karşılayan 102 hasta kronik hepatit B, kronik inaktif hepatit B ve geçirilmiş hepatit B enfeksiyonu olanlar şeklinde sırasıyla Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 şeklinde gruplara ayrıldı.

Hastaların verilerine hastane veri tabanı ve hasta dosyalarından ulaşıldı. Çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliği nedeni, ek hastalıkları, diyaliz süresi, diyaliz şekli, nakil şekli ve aldıkları immünsupresif tedaviler not edildi.

Antiviral tedavilerin etkinliği açısından HBsAg, HBsAb, HBV DNA ve transaminaz düzeyleri; yan etki açısından fosfor düzeyi, 24 saatlik proteinüri miktarı, kreatin, kreatin klirensi değerleri nakil sonrası 1. ay değerleri veya nakil sonrası dönemde tedavi başlananlar için tedavi öncesi değerler ve takipteki son değerler not edildi.

3.2. Tanımlar

Hepatit B virolojik yanıt

Tam yanıt: Tedavi ile HBV DNA <10 IU/mL olacak şekilde inmesidir.

Parsiyel yanıt: Bir yıllık tedavi sonunda HBV DNA'da 1000 IU/mL'den fazla düşüş olmasına rağmen saptanabilir HBV DNA olması durumudur.

Reaktivasyon: HBsAg pozitif ve HBV DNA pozitif olanlarda, tedavi altında saptanabilen en düşük HBV DNA düzeyinden 1000 IU/mL daha yüksek HBV DNA saptanması,
HBsAg pozitif ve HBV DNA negatif olanlarda HBV DNA pozitifleşmesi,
HBsAg negatif ve Anti-HBc pozitif olanlarda HBsAg pozitifleşmesi veya HBsAg negatif iken HBV DNA pozitif olması.

Hipofosfatemi: Fosfor seviyesinin <3 mg/dL olması veya fosforda istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüş saptanması olarak kabul edildi.
Kreatin seviyesinde %25 veya istatistiksel olarak anlamlı oranda artış değerli kabul edildi.
Kreatin klirensinde %15 veya istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüş olması değerli kabul edildi.
24 saatlik idrarda protein düzeyinin >500 mg/dL olması proteinüri olarak kabul edildi.
Elde edilen verilerde 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Verilerin istatistiksel analizini ortaya koymak için SPSS 21.0 paket programından faydalanılmıştır. Araştırmada veriler tanımlayıcı (belirtici/betimleyici) istatistiksel analizlere (frequency, descriptives, explore), paired-samples t testi ve means analizine tabi tutulmuştur.

4. BULGULAR

Araştırmada toplamda 102 hasta yer almaktadır. Hastaların 9'u (%8,8) kadın ve 93'si (%91,2) erkektir (Tablo 4.1).

Hastaların cinsiyet, KBH etiyojileri, nakil öncesi aldıkları renal replasman tedavi tipi, nakil türü Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik verilerinin tanımlayıcı istatistikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet (n, %)		
Kadın	9	8,8
Erkek	93	91,2
Toplam	102	100,0
Hastaların KBH Nedenleri (n, %)		
Bilinmiyor	45	44,1
GN	6	5,8
HT	17	16,6
DM	5	4,9
VUR	7	6,8
Nefrolitiazis	6	5,8
PKBH	5	4,9
UPJ Darlık	2	1,9
IGA Nefropati	3	2,9
SLE	1	0,9
Nefrotik Sendrom	1	0,9
Pyelonefrit	2	1,9
Hidronefroz	1	0,9
FMF	1	0,9
Toplam	102	100,0
Hastaların Diyaliz Şekli (n, %)		
Hd	50	49
Pd	13	12,7
Preemptif	14	13,7
Bilinmiyor	25	24,5
Toplam	102	100,0
Hastaların Nakil Türü (n, %)		
Kadavra	17	16,6
Canlı	80	78,4
Bilinmiyor	5	4,9
Toplam	102	100,0

Çalışmada yer alan 102 hastanın %29,54'ü (30 hasta) kronik HBV, %66,6'sı (68 hasta) kronik inaktif HBV, %3,9'u (4 hasta) geçirilmiş enfeksiyon şeklinde sırasıyla Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 olarak ayrılmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların gruplara göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gruplar		
Kronik HBV	30	29,4
Kronik inaktif HBV	68	66,6
Geçirilmiş enfeksiyon	4	3,9
Toplam	102	100,0

Tablo 4.3. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar			Toplam (n, %)	p
	Grup 1	Grup 2	Grup 3		
Cinsiyet (n, %)	n=30	n=68	n=4	n=102	
Kadın	3 (10)	3 (4,4)	3 (75)	9 (8,8)	0,19
Erkek	27 (90)	65 (63,7)	1 (25)	93 (91,2)	
Yaş (n, %)	n=30	n=68	n=4	102	p=0,43
	44,1 (+/-10,4)	46,2 (+/-11,04)	52,2 (+/-13,6)	ortalama 47,5 (+/-11,8)	
Diyaliz Şekli (n, %)	n=30	n=68	n=4	n=102	
Hd	15 (50)	33 (48,5)	2(50)	50(49)	0,48
Pd	6 (20)	7 (10,2)	0 (0)	13 (12,7)	
Preemptif	3 (10)	10(14,7)	1(25)	14 (13,7)	
Bilinmiyor	6 (20)	18 (26,4)	1(25)	25 (24,5)	
Nakil Türü (n, %)	n=30	n=68	n=4	n=102	
Kadavra	3 (10)	13(19,1)	1 (25)	17 (16,6)	0,51
Canlı	24 (80)	53 (77,9)	3 (75)	80 (78,4)	
Bilinmiyor	3 (10)	2(2,9)	1 (25)	5 (4,9)	

Tablo 4.3'te Grup 1'de yer alan 30 hastanın yaş ortalamasının 44,1 ($\pm 10,49$) olduğu; Grup 2'de yer alan 68 hastanın yaş ortalamasının 46,2 ($\pm 11,04$) olduğu;

Grup 3'te yer alan 4 hastanın yaş ortalamasının 52,2 (\pm 13,61) olduğu görülmektedir.

Tablo 4.4'te; Gruplarda yer alan hastaların KBH nedenleri incelendiğinde Grup 1'de en sık neden HT (%23,3), Grup 2'de en sık neden HT (%16,1), Grup 3'te ulaşılabilen verilere göre %25 neden PKBH olduğu ortaya konulmuştur (Tablo 4.4).

Grup 1'de yer alan 30 hastanın diyaliz süresi ortalamasının 52,9 ay (\pm 69,37) olduğu; Grup 2'de yer alan 68 hastanın diyaliz süresi ortalamasının 66,3 ay (\pm 79,45) olduğu; Grup 3'te yer alan 4 hastanın diyaliz süresi ortalamasının 33,25 ay (\pm 89,89) olduğu ortaya konulmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Grupların KBH nedenleri ve diyaliz süresi ile karşılaştırılması

Hastaların KBH Nedenleri (n, %)	Gruplar			Toplam (n, %)	p
	Grup 1	Grup 2	Grup 3		
	n= 30	n= 68	n= 4	n= 102	
Bilinmiyor	12 (40)	26 (38.2)	3 (75)	41 (40,1)	0,33
GN	2 (6,6)	4 (5.8)	0 (0)	6 (5.8)	
HT	7 (23,3)	11 (16,1)	0 (0)	18 (17,6)	
DM	0 (0)	5 (7,3)	0 (0)	5 (4,9)	
VUR	4 (13,3)	3 (4.4)	0 (0)	7 (6,8)	
Nefrolitiazis	2 (6,6)	4 (5,8)	0 (0)	6 (5.8)	
PKBH	0 (0)	4 (5,8)	1 (25)	5 (4,9)	
FSGS	1 (3,3)	1 (1,4)	0 (0)	2 (1.9)	
UPJ Darlık	0 (0)	2 (2,9)	0 (0)	2 (1.9)	
IGA Nefropati	0 (0)	3 (4,4)	0 (0)	3 (2.9)	
SLE	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	1 (0.9)	
Pyelonefrit	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	1 (0.9)	
Nefrotik Sendrom	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	1 (0.9)	
Hidronefroz	1 (3,3)	1 (1,4)	0 (0)	2 (1,9)	
FMF	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	
Diyaliz Süresi (ay)	n= 30	n= 68	n= 4	n= 102	
	52,9 (\pm 69,3)	66,3 (\pm 79,4)	33,25 (\pm 88,8)	ortalama 50,8 (\pm 79,04)	p=0,30

Grupların nakil sonrası kullanılan immüsupresif ilaçlar açısından değerlendirilmesi Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Grupların nakil sonrası kullanılan immüsupresif ilaçlar ile karşılaştırılması

İmmüsupresif İlaçlar	Gruplar			Toplam (n, %)	p
	Grup 1	Grup 2	Grup 3		
	n= 30	n= 68	n= 4	n= 102	
Steroid Kullanımı (n, %)	30 (100)	68 (100)	4 (100)	102 (100)	0,00
Takro Kullanımı (n, %)	16 (53,3)	36 (52,9)	3 (75)	55 (53,9)	0,03
MMF Kullanımı (n, %)	22 (73,3)	45 (66,1)	2 (50)	69 (67,6)	0,20
Siklosporin Kullanımı (n, %)	13 (43,3)	12 (17,6)	1 (25)	28 (27,4)	0,11
m-TOR Kullanımı (n, %)	0 (0)	8 (11,7)	0 (0)	8 (7,8)	0,69
ATG Kullanımı (n, %)	4 (13,3)	7 (10,2)	4 (100)	15 (14,7)	0,01

Grupların kullanılan antiviral tedavilere göre değerlendirilmesi Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Çalışmada yer alan 102 hastadan 4'ü geçirilmiş enfeksiyon grubunda yer almaktadır ve bu 4 hasta, nakil sonrası dönemde rejeksiyon gelişmesi nedeni ile antiviral tedavi almamıştır.

Tablo 4.6. Grupların kullanılan tedavilere göre değerlendirilmesi

HBV Tedavileri	Gruplar			Toplam (n, %)	p
	Grup 1	Grup 2	Grup 3		
	n= 30	n= 68	n= 4	n= 102	
Lamivudin Kullanımı (n, %)	16 (53,3)	55 (80,8)	0 (0)	71 (69,6)	0,45
Entekavir Kullanımı (n, %)	10 (30)	25 (36,7)	0 (0)	35 (34,3)	0,91
Tenofovir Disoproksil Kullanımı (n, %)	12 (40)	16 (23,5)	0 (0)	28 (27,4)	0,20
Tenofovir Alafenamid Kullanımı (n, %)	6 (20)	14 (20,5)	0 (0)	20 (19,6)	0,11

Çalışmaya dahil edilen ve lamivudin, entekavir, tenofovir disoproksil, tenofovir alafenamid kullanan hastaların antiviral öncesi ve en son bakılan parametrelerindeki değişimin karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Yan etki değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin tedavilere göre karşılaştırılması

	Lamivudin	Entekavir	Tenofovir Disoproksil	Tenofovir Alafenamid
Sayı (n, %)	71 (76,8)	35 (35,4)	28 (29,3)	20 (22,2)
Fosfor Değişimi	+0,12 (3,13-3,26)	+0,015 (3,23-3,24)	-0,52 (3,56-3,03)	+0,2 (3,36-3,58)
p			0,001	
Bazal Kreatin (mg/dL)	1,05	1,06	1,09	1,23
Kreatin Değişimi (mg/dL)	+0,09	+0,07	+0,5	+0,07
p	0,08	0,07	0,01	0,1
Bazal Kreatin KL (mL/dk)	79	80	79,2	68,8
Kreatin KL Değişimi (mL/dk)	-4,2	-2,2	-19,5	-3,5
p	0,07	0,08	0,002	0,1
Bazal Proteinüri (mg/dL)	166	213	205	462
Proteinüri Değişimi (mg/dL)	+204	+8	+639	+28
p	0,1	0,8	0,03	0,6

Tenofovir disproksil fumarat kullanan hastalarda fosfor seviyesi 3 mg/dL'in üzerinde görülmüş ama istatistiksel olarak anlamlı oranda fosfor düşüklüğüne neden olduğu saptanmıştır ve TDF'nin hipofosfate miye eğilime neden olduğu görülmüştür (p=0,001). Diğer tedavileri alan hastalarda da fosfor seviyesinin 3 mg/dL'in üzerinde olduğu ve fosfor seviyesinde artış olduğu saptanmıştır.

TDF kullanan hastalarda kreatinin seviyesinde %45 ve istatistiksel olarak anlamlı oranda artış saptanmıştır (p=0,01). Lamivudin kullanan hastalarda kreatinininde %8,5 artış, ETV alan hastalarda kreatinininde %6,6 oranında artış ve TAF alan hastalarda da kreatinininde %5,6 oranında artış saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı oranda artış olarak kabul edilmemiştir.

TDF alan hastalarda takiplerde kreatinin klirensinde %24,6 ve istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma görülmüştür (p=0,002). Lamivudin alanlarda takiplerde kreatinin klirensinde %5,3, entekavir alanlarda %2,7, tenofovir alafenamid alanlarda %5,4 azalma saptanmıştır.

TDF kullanan hastaların ortalama proteinüri seviyesinin 844 mg/dL olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı oranda artış olduğu görülmüştür (p=0.03). Diğer tedavileri alan hastalarda takiplerde ortalama proteinüri seviyesinin 500 mg/dL'nin altında olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı oranda artışa neden olmadıkları saptanmıştır.

Tablo 4.8. Kullanılan antiviral ajana göre tedavi yanıtının değerlendirilmesi

	Lamivudin	Entekavir	Tenofovir Disoprosil Fumarat	Tenofovir Alafenamid
	n= 62	n= 27	n= 28	n= 17
Tam Yanıtlı	35 (%56,4)	22 (%81,4)	21 (%75)	13 (%76,4)
Parisyel Yanıtlı	10 (%16,1)	5 (%19,6)	7 (%25)	4 (%23,6)
Reaktivasyon	17 (%27,4)	0	0	0

Lamivudin kullanan 71 hastanın takiplerde 62 tanesinin HBV DNA düzeyine ulaşılmıştır. Tedavi ile 62 hastanın 35'inde (%56,4) tam yanıt, 10'unda (%16,1) parsiyel yanıt ve 17'sinde (%27,4) alevlenme olduğu saptandı.

Entekavir kullanan 35 hastanın takiplerde 27 tanesinin HBV DNA düzeyine ulaşıldı. Tedavi ile 22 hastada (%81,4) tam yanıt, 4 hastada (%19,6) parsiyel yanıt görüldü ve hastalarda alevlenme saptanmadı.

Tenofovir disoproksil fumarat alan 28 hastanın takiplerinde; 21 hastada (%75) tam yanıt, 7 hastada (%25) parsiyel yanıt saptandı, alevlenme görülmedi.

Tenofovir alafenamid alan 20 hastanın 17 tanesinin takiplerde HBV DNA düzeyine ulaşıldı. Tedavi ile 13 hastada (%76,4) tam yanıt, 4 hastada (23,6) parsiyel yanıt görüldü, alevlenme saptanmadı.

Lamivudin ortalama kullanım süresi 68 ay, entekavir ortalama kullanım süresi 52 ay, tenofovir disoproksil fumarat ortalama kullanım süresi 80 ay, tenofovir alafenamid ortalama kullanım süresi 11 ay olarak görüldü.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde 2001 ile 2019 yılları arasında böbrek nakli olmuş ve verilerine ulaşılabilmiş 102 hastada HBV tedavisinin etki ve yan etkileri incelenmiştir.

Kronik böbrek hastalığı, morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir hastalıktır. Son dönem böbrek hastalığında renal replasman tedavisi planlanmakta ve uygulanmaktadır. Böbrek nakli, renal replasman tedavileri içinde en iyi tercihtir (3). Böbrek nakli kadavradan veya canlı vericiden yapılmaktadır.

Böbrek nakli olan hastalara rejeksiyonu önlemek amacı ile immünsupresif tedavi başlanır. İmmünsupresif tedaviler rejeksiyonu önlemekle birlikte, aktif hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyonun şiddetinde artış veya inaktif kronik hepatit B ve geçirilmiş HBV öyküsü olanlarda reaktivasyona yol açabilir. Bu süreçte, karaciğerde fonksiyon bozukluğu ve/veya fibrozis, nakil yapılan böbrekte yapısal ve fonksiyonel bozukluklar görülebilmektedir.

Hepatit B reaktivasyonunu önlemede kullanılabilen tedaviler lamivudin, telbivudin, adefovir, tenofovir, entekavirdir. TDF ve ETV, güçlü etki ve yüksek direnç bariyeri özellikleri olması nedeni ile lamivudinin yerine tercih edilmektedir ve kullanımlarından sonra rezistans oranları ve tedavi yetersizliği azalmıştır. Son yayınlanan kılavuzlarda, böbrek nakli olmuş ve HBV seropozitif olanlarda ilk sıra tedavide entekavir önerilmektedir.

Çalışmamızda entekavir ve tenofovir alafenamid kullanan hastalarda takiplerde HBV DNA supresyonunun diğer tedavileri alan hastalara göre daha yüksek oranda olduğu ve ek olarak lamivudine karşı diğer tedavilerden farklı olarak rezistans ve reaktivasyon geliştiği saptanmıştır (%27,4). Brian Lin ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada TDF alan hastalarda 6. ayda HBV DNA'da supreyonun ETV ve LAM alan hastalara göre anlamlı oranda daha fazla olduğu görülmüştür (83). Zhejiang Üniversitesinde 2009-2013 yılları arasında yapılan çalışmada lamivudin ve adefovir kullananlar ile tenofovir disoprosil kullananlar karşılaştırılmış ve 48 hafta sonunda; tenofovir disoprosil kullananlarda HBV DNA'da düşüşün anlamlı oranda daha fazla olduğu görülmüştür (84). Tsung-Hui Hu ve ark. tarafından 2007 ve 2012 yılları arasında böbrek nakilli olan ve HBV

için antiviral tedavi alan hastalarda prospektif olarak yapılan çalışmada entekavirin HBV DNA üzerine supresyon etkisinin lamivudine göre daha fazla ve daha hızlı olduğu saptanmıştır (85). Ying Han ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TDF alan hastalarda HBV DNA supresyonunun ETV alanlara göre anlamlı oranda daha fazla olduğu gösterilmiştir (75). Mathieu Daudé ve ark. tarafından yapılan, solid organ transplantasyonu olmuş hastalarda antiviral tedavi etkinliğinin araştırıldığı çalışmada tenofovir kullanan hastalarda HBV DNA düşüşünün anlamlı olduğu görülmüştür (86). Agarwal K ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada TDF ve TAF alan hastaların takiplerde HBV DNA seviyeleri incelenmiş ve 48., 72. ve 96. haftalarda HBV DNA supresyon oranlarında 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (91). Fabrizi ve ark. tarafından böbrek nakilli hastalarda yapılan çalışmada takiplerde lamivudin kullanan hastaların %48'inde rezistans geliştiği görülmüştür (92). ORIENTE çalışmasında ortalama 52 haftalık takiplerde entekavir kullanan hastaların %83'ünde HBV DNA tespit edilemez durumda olduğu görülmüştür (93). Carey ve ark. tarafından çalışmada entekavir alan hastaların 12 ay sonunda %76'sında HBV DNA supresyonunda tam yanıt alındığı görülmüştür (94). Chang TT ve ark. tarafından yapılan çalışmada, entekavir ve lamivudin karşılaştırılmış; 48 haftalık tedavi sonrası entekavir alan hastalarda HBV DNA supresyon oranını lamivudin kullananlardan daha yüksek olduğu görülmüştür (95). Ching-Lung Lai ve ark. tarafından yapılan çalışmada ETV alan hastalarda HBV DNA supresyon oranı LAM alan hastalardan daha fazla olduğu saptanmıştır (96). James Matthews ve ark. tarafından yapılan çalışmada ETV alan hastalarda tespit edilemeyen HBV DNA oranı LAM alanlara göre anlamlı oranda daha yüksek olduğu görülmüştür (45). Araştırmamızda tenofovir alafenamid alan hastaların sayısı ve ilacın ortalama kullanım süresi literatürde yapılan çalışmalarda ilacı kullanan hasta popülasyonu ve ilacın ortalama kullanım süresinden daha az olduğu görüldü. Bu açıdan, çalışmamızda saptadığımız bulgular literatürle büyük oranda uyumludur.

HBV tedavisinde kullanılan tedavilerin böbrek ve kemik üzerine yan etkileri olabilmektedir. Bu yan etkiler fosfor, kreatinin, kreatinin klirensi, proteinüri ve kemik dansitometrisi ile takip edilmektedir. Çalışmamızda bu tedavilerin böbrek

yan etkilerini değerlendirmede, hastaların fosfor, kreatinin, kreatinin klirensi, proteinüri düzeyini retrospektif olarak araştırdık.

Çalışmamızda tenofovir disoproksil fumarat kullanan hastalarda diğer ilaçları kullanan hastalardan farklı olarak fosfor seviyesinde anlamlı oranda düşüş olduğu saptanmıştır ($p=0.001$). Kumada, Takashi ve ark. tarafından 2018 yılında 129 hasta ile yapılan çalışmada entekavir kullananlarda fosfor seviyesinin tenofovir alafenamid kullanan hastalara göre anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır (74). TDF ve ETV tedavilerini alan hastalarda yapılan bir meta analizde TDF alanlarda fosfor düşüklüğünün anlamlı oranda daha fazla olduğu saptanmıştır (75). TDF ve ETV alan hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında 12 aylık tedavi sonrası TDF alanlarda fosfor seviyesinde anlamlı bir düşme saptanmamıştır. ETV tedavisi alan hastalarda 12 aylık tedavi sonrası fosfor düzeyinde anlamlı düşüş görülmüştür (76). Ramesh Saeedi ve ark. tarafından yapılan çalışmada lamivudin, entekavir ve TDF alan hastalar arasında fosfor düzeyinin TDF alanlarda daha düşük olduğu görülmüştür (77). Kronik HBV olan ETV ve TDF alan hastalarda 2012-2013 yıllarında yapılan çalışmada hem ETV hem TDF alan hastalarda anlamlı oranda fosfor düşüklüğü saptanmıştır (78). Kore’de 2012-2017 yılları arasında yapılan bir çalışmada TDF alan hastaların %61’inde takiplerde fosfor seviyesinin 3 mg/dl’in altında olduğu görülmüştür (90). Maria Buti ve ark. tarafından yapılan çalışmada 7 yıllık takiplerde TDF alan hastalarda fosfor seviyesi ortalama 2,8 görülmüş ve anlamlı oranda düşüklük saptanmıştır (98). Bizim çalışmamızın sonuçları literatür ile büyük oranda uyumludur.

Çalışmamızda tenofovir disoproksil fumarat kullanan hastalarda kreatinin seviyesinin, diğer ilaçları kullanan hastalardan farklı olarak anlamlı oranda yükseldiği ($p=0,01$) ve kreatinin klirensinin anlamlı oranda düştüğü ($p=0,002$) saptanmıştır. Chuang WL ve ark. tarafından yapılan, TAF ve TDF alan kronik HBV hastalarının 96 haftalık takipleri sonucu, TAF alan hastalarda eGFR düşüşünün TDF alanlardan anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada 96 hafta sonra bakılan kreatin değerlerinde TAF kullanan hastalarda TDF kullanan hastalara göre minimal değişiklik saptanmıştır (79). Randomize, çift kör, bir faz 3 çalışmasında tenofovir alafenamid ve tenofovir disoproksil fumarat almış hastaların 48. haftada bakılan değerlerine göre TAF kullanan hastalarda kreatinin artışının

TDF kullanan hastalara göre daha az olduğu ve kreatinin klirensinin TDF kullanan hastalara göre anlamlı oranda daha iyi korunduğu görülmüştür (80). Ying Han ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TDF alan hastalarda eGFR düşüşünün ETV alanlara göre anlamlı oranda daha fazla olduğu saptanmıştır (75). Kronik HBV olan hastaların 2008-2015 yılları arasında retrospektif olarak araştırıldığı bir çalışmada TDF alanlarda eGFR düşüşü, ETV alanlardan anlamlı oranda daha fazla olduğu saptanmıştır (81). Ei Kinai ve ark. tarafından yapılan çalışmada TDF kullanan hastalarda 96 hafta sonunda kreatin seviyesinde anlamlı artış ($p=0.02$) ve eGFR’de anlamlı düşüş görülmüştür (87). Chan HL ve ark. tarafından yapılan çalışmada 96 hafta TDF kullanımı sonrası TAF tedavisine geçilmiş ve kreatinin klirensinde anlamlı ve hızlı düzelme görülmüştür (88). Van Bömmel ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada TDF alan hastalarda almayanlara göre 48 ay sonunda eGFR düzeyinde anlamlı oranda düşüş görülmüştür (89). Maria Buti ve ark. tarafından yapılan çalışmada 7 yıllık takiplerde TDF alan hastalarda almayanlara göre anlamlı oranda kreatinin klirensinde azalma olduğu görülmüştür (98). Robert G Gish ve ark. tarafından retrospektif çalışmada TDF alan hastalarda ETV alanlardan farklı olarak takiplerde yeni olarak eGFR’de anlamlı sayıda hastada <60 ml/dk olacak şekilde düşüş görülmüştür (99). Bizim araştırmamızda bulunan sonuçlar literatür ile büyük oranda uyumludur.

Çalışmamızda tenofovir disoproksil kullanan hastalarda proteinüri seviyesinin diğer ilaçları kullanan hastalara göre anlamlı oranda daha yüksek seviyede olduğu ve bazal protein seviyesine göre anlamlı oranda artış olduğu saptanmıştır ($p=0,03$). Lim YS ve ark. tarafından yapılan çalışmada TAF ve TDF alan hastaların takiplerde proteinüri düzeyi incelenmiş ve 48 hafta sonunda TDF alan hastalarda TAF alanlara göre proteinüri düzeyinin anlamlı oranda daha fazla olduğu görülmüştür (82). Sonia Rodrigez-Novoa ve ark. tarafından 280 hasta ile çok merkezli yapılan çalışmada ETV ve TDF alan hastaların tetkiklerinde, TDF alan hastalarda proteinüri seviyesinin anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (78). Izzedine Hassane ve ark. tarafından yapılan çalışmada TDF alan hastalarda ilaç başlandıktan ortalama 6,8 ay sonra çalışmada yer alan tüm hastalarda proteinüri ve hipofosfatemi geliştiği görülmüştür (97). Çalışmamızda saptanan sonuçlar literatür ile büyük oranda uyumludur.

Çalışmamızda lamivudin kullanan hasta sayısının fazla olması ve tenofovir disoproksil fumarat kullanım ortalama süresinin uzun olması çalışmada saptanan sonuçların güvenilirliği açısından olumlu bilgi verdiği düşünülmektedir. Çalışmamızı sınırlandıran durum tenofovir alafenamid kullanan hastaların sayısının az olması ve ilacın ortalama kullanım süresinin kısa olmasıdır. Etkinlik ve yan etkinin değerlendirilmesi açısından daha fazla hasta popülasyonu ile ve daha uzun süreli kullanımın olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızda entekavir ve tenofovir alafenamid kullanan hastalarda takiplerde HBV DNA supresyonunun diğer tedavileri alan hastalara göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Lamivudin alan hastalarda diğer tedavileri alan hastalardan farklı olarak anlamlı oranda reaktivasyon geliştiği saptanmıştır. Tenofovir disoproksil fumaratın diğer tedavilere göre hipofosfatemiyeye eğilime, kreatinde anlamlı artış ve kreatin klirensinde anlamlı düşüşe neden olduğu ve proteinüride anlamlı artışa neden olduğu saptanmıştır. Renal güvenilirlik açısından ETV, LAM ve TAF'in daha güvenilir olduğu görülmüştür. Araştırmamızda saptanan sonuçlar literatür ile büyük oranda uyumludur. Çalışmamızda tenofovir alafenamid alan hastaların sayısı ve ilacın ortalama kullanım süresinin literatürde yapılan çalışmalarda ilacı kullanan hasta popülasyonundan ve ilacın ortalama kullanım süresinden daha az olduğu görüldü. Bu açıdan, daha fazla hasta popülasyonu ile ve daha uzun süreli kullanımın olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Araştırmada toplamda 102 hasta yer almaktadır. Hastaların 9'u (%8,8) kadın ve 93'ü (%91,2) erkektir.
2. Çalışmada yer alan 102 hastanın %29,54'ü (30 hasta) kronik HBV (Grup 1), %66,6'sı (68 hasta) kronik inaktif HBV (Grup 2), %3,9'u (4 hasta) geçirilmiş enfeksiyon (Grup 3) olduğu tespit edilmiştir.
3. Grup 1'de yer alan 30 hastanın yaş ortalamasının 44,1 ($\pm 10,49$) olduğu; Grup 2'de yer alan 68 hastanın yaş ortalamasının 46,2 ($\pm 11,04$) olduğu; Grup 3'te yer alan 4 hastanın yaş ortalamasının 52,2 ($\pm 13,61$) olduğu görülmüştür.
4. Grup 1'de yer alan hastalarda en sık KBH nedeni HT (%23,3), grup 2'deki hastalarda en sık KBH nedeni HT (%16,1), grup 3'teki hastaların en sık KBH nedeni PKBH (%25) olduğu tespit edilmiştir. Çalışmadaki hastaların genelinde KBH'ın en sık nedeni HT (%17,6) olarak görülmüştür.
5. Grup 1'de yer alan 30 hastanın diyaliz süresi ortalamasının 52,9 ay ($\pm 69,37$) olduğu; Grup 2'de yer alan 68 hastanın diyaliz süresi ortalamasının 66,3 ay ($\pm 79,45$) olduğu; Grup 3'te yer alan 4 hastanın diyaliz süresi ortalamasının 33,25 ay ($\pm 89,89$) olduğu görülmüştür.
6. Çalışmada yer alan tüm hastaların %13,7'sinin preemtif nakil olduğu, %49'unun hemodiyalize girdiği, %12,7'sinin periton diyalizine girdiği saptanmıştır.
7. Araştırmadaki hastaların %16,6'sının (17) nakil türü kadavra ve %78,4'ünün (80) nakil türünün canlı olduğu tespit edilmiştir.
8. Nakil sonrası hastaların tamamının (%100) steroid kullandığı, hastaların %53,9'unun takrolimus kullandığı, %67,6'sının mikofenolat mofetil kullandığı, %27,4'ünün siklosporin kullandığı, %7,8'inin m-TOR kinaz inhibitörü kullandığı, %14,7'sinin ATG kullandığı saptanmıştır.

9. Çalışmada yer alan 102 hastanın 4 tanesinin hiçbir tedavi almadığı tespit edildi. Tedavi alan hastaların 5 tanesinde nakil yapılan böbrekte rejeksiyon geliştiği saptandı ve bu hastaların takiplerdeki böbrek fonksiyonları değerlendirilmeye alınmadı.
10. Hastaların %69,6'sının (71 hasta) lamuvidin kullandığı, %34,3'ünün (35 hasta) entekavir kullandığı, %27,4'ünün (28 hasta) tenofovir disoproksil kullandığı, %19,6'sının (20 hasta) tenofovir alafenamid kullandığı ortaya konulmuştur.
11. Araştırmada, tenofovir disoproksil fumarat kullanan hastalarda fosfor seviyesinin anlamlı oranda düştüğü saptandı.
12. Çalışmada, tenofovir disoproksil fumarat kullanan hastalarda kreatinin seviyesinin anlamlı oranda arttığı görüldü.
13. Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde tenofovir disoproksil fumarat kullananlarda kreatinin KL'in diğer tedavileri alanlara göre ve anlamlı oranda düştüğü saptandı.
14. Çalışmada tenofovir disoproksil fumarat kullanan hastaların proteinüri seviyesinin diğer ilaçları kullanan hastalara göre anlamlı seviyede olduğu ve anlamlı oranda artış olduğu görüldü.
15. Araştırmaya dahil edilen hastalar içinde entekavir ve tenofovir alafenamid kullanan hastalarda HBVDNA değerinin takip sırasında daha yüksek oranda düşüşe geçtiği söylenebilir.

7. ÖZET

Böbrek Nakilli Olan ve HBV Tedavisi Alan Hastaların Takiplerindeki Sonuçları

Giriş ve Amaç: Kronik böbrek hastalığı ve HBV önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Böbrek nakli olmuş ve HBV olan hastalarda immünsupresyon sonrası HBV reaktivasyon riski vardır. HBV reaktivasyonu sonrası greft fonksiyon bozukluğu, greft kaybı, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer sirozu gelişme riski vardır. Bu nedenle HBV olan hastalar antiviral tedavi almaktadır.

Bu çalışmamızda HBV tedavisinin hastaların takiplerindeki sonuçlarına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde 06.07.2001 ile 09.02.2019 tarihleri arasında böbrek nakli olmuş ve HBV tedavisi alan ve verilerine ulaşılabilen 102 hasta retrospektif olarak incelendi

Çalışmada 0.05'ten küçük 'p' değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamasının 47,5 olduğu saptandı. Çalışmadaki hastaların 9'u (%8,8) kadın ve 93'ü (%91,2) erkek olduğu görüldü.

KBH'nin en sık nedeni HT (%16,6) olarak saptandı.

Tenofovir disoproksil fumarat kullanan hastalarda fosfor seviyesinde diğer tedavileri alanlardan farklı olarak anlamlı oranda düştüğü saptandı. Tenofovir disoproksil fumarat kullanan hastaların kreatinin seviyesinin diğer tedavileri alanlara göre anlamlı oranda arttığı ve kreatinin klirensinin anlamlı oranda düştüğü görüldü.

Tenofovir disoproksil fumarat kullanan hastalarda proteinüri düzeyinin diğer tedavilere göre anlamlı seviyede yüksek olduğu ve anlamlı oranda arttığı saptandı.

Entekavir ve tenofovir alafenamid kullanan hastaların HBVDNA düzeyinin takip sırasında daha yüksek oranda düştüğü görüldü.

Sonuç: Böbrek nakli olmuş ve HBV olan hastalarda, tedavi seçiminde ilk olarak entekavir ve tenofovir gibi güçlü etkili ve yüksek direnç bariyerine sahip antiviral ilaç seçilmelidir. Tedavi seçiminde renal yan etkiler ve HBV DNA supresyon etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

LAM etkindir ama rezistansı sık görülmektedir ve yeni yayınlanan kılavuzlarda ilk sıra tercih olarak önerilmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, Hepatit B, reaktivasyon, entekavir, tenovir disoproksil fumarat



8. ABSTRACT

Results of Kidney Recipients who Takes Anti-HBV Therapy During the Follow Ups

Introduction and Objective: Chronic kidney disease and HBV are an important factor for morbidity and mortality. Kidney recipients who has HBV have a risk of reactivation after exposure to immunosuppression. Reactivation of HBV may cause to greft dysfunction, loss of greft, liver dysfunction and loss of liver function. Therefore, patients who has HBV must take antiviral therapy.

In our project, we aimed to inspect the impact of anti-HBV therapy on the results during the follow ups.

Material and Method: In our project, 102 patients who had kidney transplantation between the year of 06.07.2001 and 09.02.2019 in Akdeniz University Faculty of Medicine Organ Transplantation Unit and that has taken anti-HBV therapy were searched retrospectively.

In analysis, “p” value lower than 0.05 was defined mean full.

Results: Patients median age was 47,5 years. 9 (8,8%) of patients were female 96 (91,2%) of patients were male.

In our search, hypertension is found as most common cause of chronic kidney disease (16,6%).

Those patients who take tenofovir disopoxil fumarat were found to have lower level and mean full declining rate of phosphorus than the other patients who take the other drugs.

Tenofovir disoproxil fumarat was found to cause more raised creatinine level in a mean full rate than the other drugs.

Tenofovir disoproxil fumarat was found to cause more decreased creatinine clirens levels in a mean full rate than the other drugs.

Tenofovir disoproxil fumarat was found to cause higher and more raised proteinuria level in a mean full rate than the other drugs.

During the follow ups, HBV DNA levels decreased more in a mean full rate in those patients who take entecavir and tenofovir alafenamide than the other patients who take other drugs.

Conclusion: On kidney recipients that have HBV, choosing of antiviral therapy must based on high efficacy and high resistance barrier such as entecavir and tenofovir. Also, at choosing the treatment, renal side effects and suppressive effect on HBV DNA must be considered.

Lamivudine is effective but has high rate of resistance and recent guidelines do not recommend lamivudine as a first line therapy.

Key Words: Chronic kidney disease, Hepatitis B, reactivation, entecavir, tenofovir disoproxil fumarat

9. KAYNAKLAR

1. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey – the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6): 1862-71. doi: 10.1093/ndt/gfq656
2. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50(1): 235-42. doi: 10.1038/ki.1996.307
3. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Jager K, Seyahi N, Erek E, et al. Trends in renal replacement therapy in Turkey, 1996-2008. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(3): 456-65. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.12.007
4. Marinaki S, Kolovou K, Sakellariou S, Boletis JN, Delladetsima IK. Hepatitis B in renal transplant patients. *World J Hepatol* 2017; 9(25): 1054-63. doi: 10.4254/wjh.v9.i25.1054
5. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3(1): 5-14.
6. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. *The Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey: Registry 2019*. Ankara Turkey, Miki Matbaacılık 2020. ISBN: 978-605-62465-0-0
7. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. *Current Medical Diagnosis and Treatment 59th Edition*. McGraw Hill 2020; 942.
8. Knechtle SJ, Marson LP, Morris PJ. *Kidney Transplantation-Principles and Practice*: Elsevier Health Sciences 2019.
9. United States Renal Data System. *2019 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2019.

10. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(12): 2087-93. doi: 10.1093/ndt/17.12.2087
11. Transplantasyon Nefrolojisi -Pratik Uygulama Önerileri -Editör Prof. Dr. Türkmen A. TND Yayınları, Ankara 2016; 1, 5, 20. <http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/Transplantasyon-Kitap2.pdf>
12. Kanellis J, Mulley W. Evaluation and preoperative management of kidney transplant recipient and donor. Monash University, Comprehensive Clinical Nephrology, Elsevier; 2010: 1142-53. ISBN: 978-0-323-05876-6
13. Kher A, Mandelbrot DA. The living kidney donor evaluation: focus on renal issues. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(2): 366-71. doi: 10.2215/CJN.10561011
14. von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000; 343(14): 1020-34. doi: 10.1056/NEJM200010053431407
15. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2715-29. doi: 10.1056/NEJMra033540
16. Eur Assoc for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57(1): 167-85. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010
17. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10(1): 1-98. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4
18. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; 386(10003): 1546-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X
19. Magnone M, Holley JL, Shapiro R, Scantlebury V, McCauley J, Jordan M, et al. Interferon-alpha-induced acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59(7): 1068-70. PMID: 7709447

20. Wasmuth JC. Hepatitis B - Epidemiology, transmission, and natural history 25-36. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H (eds), *Hepatology*, Dusseldorf; Flying Publishing 2009; 13: 25-36.
21. Hoofnagle JH, Schafer DF. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 1986; 6(1): 1-10. doi: 10.1055/s-2008-1040787
22. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). *Viral Hepatit 2007*. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2007; 124-34.
23. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepat* 2006; 44 (1 Suppl): 71-6. DOI:10.1016/j.jhep.2005.11.017
24. Özdoğan O. Transaminazları Normal HBe Ag(-) Hepatit B Hastalarında Karaciğer Biyopsisi. *Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Tez Danışmanı: Doç.Dr. Canan ALATAŞ ALKİM, TC. SB. Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul 2013.*
25. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, Fiebig EW, et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003; 43(6): 788-98. doi: 10.1046/j.1537-2995.2003.00424.x
26. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1): 65-73. doi: 10.1001/jama.295.1.65
27. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67(4): 1560-99. doi: 10.1002/hep.29800
28. Poyraz Ö. Hepatit virüsleri ve enfeksiyon oluşturma mekanizmaları. <https://azkurs.org/hepatit-viruslari-ve-enfeksiyon-olusturma-mekanizmalari-prof-d.html> Erişim tarihi: 24.02.2021
29. Konerman MA, Lok AS. Interferon Treatment for Hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2016; 20(4): 645-65. doi: 10.1016/j.cld.2016.06.002

30. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013; 58(3): 872-80. doi: 10.1002/hep.26436
31. Sonneveld MJ, Brouwer WP, van der Meer AJ. Posttreatment Hepatitis B Surface Antigen Seroreversion: The Bane of Combination Therapy in Chronic Hepatitis B? *Gastroenterology (Letter)* 2016; 150(5): 1254-5.
32. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon alpha-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2016; 150(1): 134-44 e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.043
33. European Association for The Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50(2): 227-42. doi: 10.1016/j.jhep.2008.10.001
34. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad* 2018; 4(2): 72-9. PMID: 29682298; PMCID: PMC5892670.
35. Fung J, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29(3): 428-34. doi: 10.1111/jgh.12499
36. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49(5 Suppl): 185-95. doi: 10.1002/hep.22885
37. Marcellin P, Wurstorn K, Wedemeyer H, Chuang WL, Lau G, Avila C, et al. Telbivudine plus pegylated interferon alfa-2a in a randomized study in chronic hepatitis B is associated with an unexpected high rate of peripheral neuropathy. *J Hepatol* 2015; 62(1): 41-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.021
38. Mak LY, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. DNA polymerase inhibitors for treating hepatitis B: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(3): 383-92. doi: 10.1517/14740338.2016.1139573

39. Yuan K, Guochun W, Huang Z, Lin B, Zhou H, Lu X. Entecavir-associated myopathy: a case report and literature review. *Muscle Nerve* 2014; 49(4): 610-4. doi: 10.1002/mus.24118
40. Fabrizi F, Martin P. Management of Hepatitis B and C virus infection before and after transplantation. *Curr Opin Organ Transpl* 2006; 11(6): 583-8. doi: 10.1097/MOT.0b013e3280105c5c
41. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(12): 2715-25. doi: 10.1093/jac/dkr388
42. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136(2): 486-95. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.026
43. Mazzucco CE, Hamatake RK, Colonna RJ, Tenney DJ. Entecavir for treatment of hepatitis B virus displays no in vitro mitochondrial toxicity or DNA polymerase gamma inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(2): 598-605. doi: 10.1128/AAC.01122-07
44. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009; 50(6): 2001-6. doi: 10.1002/hep.23346
45. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther* 2006; 28(2): 184-203. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.02.012
46. Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, et al. Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: randomized controlled trial in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(9): 1320-6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05455.x

47. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 215-9; quiz e16-e17. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.039
48. Jenh AM, Thio CL, Pham PA. Tenofovir for the treatment of hepatitis B virus. *Pharmacotherapy* 2009; 29(10): 1212-27. doi: 10.1592/phco.29.10.1212
49. Krummel T, Parvez-Braun L, Frantzen L, Lalanne H, Marcellin L, Hannedouche T, Moulin B. Tenofovir-induced acute renal failure in an HIV patient with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(2): 473-4. doi: 10.1093/ndt/gfh640
50. Ridruejo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir. *World J Gastroenterol* 2014; 20(23): 7169-80. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7169
51. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, 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. doi: 10.1093/infdis/jiu471
52. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, Ahn SH, et al; GS-US-320-0110; GS-US-320-0108 Investigators. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2018; 68(4): 672-81. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.039
53. Babusis D, Phan TK, Lee WA, Watkins WJ, Ray AS, et al. Mechanism for effective lymphoid cell and tissue loading following oral administration of nucleotide prodrug GS-7340. *Mol Pharmaceutics* 2013; 10(2): 459–66. doi: 10.1021/mp3002045
54. Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist EI, Babusis D, et al. Implications of efficient hepatic delivery by TAF (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(6): 3563–9. doi: 10.1128/AAC.00128-15

55. Ünal HÜ, Saruç M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış. *Güncel Gastroenteroloji* 2017; 21(3): 183-202. ISSN: 1301-2487.
56. Chopra B, Sureshkumar KK. Outcomes of Kidney Transplantation in Patients Exposed to Hepatitis B Virus: Analysis by Phase of Infection. *Transplant Proc* 2017; 49(2): 278-80. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.11.042
57. Ng C, Danguilan R, Pamugas G, Que E. Outcomes of Renal Allograft Recipients with Hepatitis B from January 2000 to December 2010. *Transplant Proc* 2018; 50(10): 3242-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.07.028
58. Jeon JW, Kim SM, Cho H, Baek CH, Kim H, Shin S, Kim YH, Han DJ, Kim SB. Presence of Hepatitis B Surface Antibody in Addition to Hepatitis B Core Antibody Confers Protection Against Hepatitis B Virus Infection in Hepatitis B Surface Antigen-negative Patients Undergoing Kidney Transplantation. *Transplantation* 2018; 102(10): 1717-23. doi: 10.1097/TP.0000000000002173
59. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49(5 Suppl): 156-65. doi: 10.1002/hep.22945
60. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50(3): 661-2. doi: 10.1002/hep.23190
61. Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression - prevention is better than cure. *World J Hepatol* 2015; 7(7): 954-67. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.954
62. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated with Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology* 2017; 152(6): 1297-309. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.009
63. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, Lam KC, Johnson PJ. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 90(7): 1306-11. doi: 10.1038/sj.bjc.6601699

64. Lau GK, Leung YH, Fong DY, Au WY, Kwong YL, Lie A, Hou JL, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99(7): 2324-30. doi: 10.1182/blood.v99.7.2324
65. Querido S, Weigert A, Adragão T, Rodrigues L, Jorge C, Bruges M, Machado D. Risk of hepatitis B reactivation in hepatitis B surface antigen seronegative and core antibody seropositive kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2019; 21(1): e13009. doi: 10.1111/tid.13009
66. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100(1): 182-8. doi: 10.1016/0016-5085(91)90599-g
67. European Association for The Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57(1): 167-85. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010
68. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10(1): 1-98. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4
69. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, Sabichi AL, et al. Hepatitis B Virus Screening for Patients with Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol* 2015; 33(19): 2212-20. doi: 10.1200/JCO.2015.61.3745
70. Rapti IN, Hadziyannis SJ. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5(3): 323-39. doi: 10.1586/egh.11.7
71. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological

- Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 215-9; quiz e16-7. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.039
72. Pei SN, Chen CH. Risk and prophylaxis strategy of hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma undergoing chemotherapy with or without rituximab. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(6): 1611-8. doi: 10.3109/10428194.2014.964699
 73. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 221-244.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.038
 74. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Miyake N, Tanaka J. Comparison of the impact of tenofovir alafenamide and entecavir on declines of hepatitis B surface antigen levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 32(2): 255-60. doi: 10.1097/MEG.0000000000001733
 75. Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2017; 42: 168-75. doi: 10.1016/j.intimp.2016.11.022
 76. Nguyen HL, Al-Freah MA, Joe D, Carey I, Boyer T, Suddle A, Harrison PM, Agarwal K. A single center, large “real-life” cohort treated with tenofovir versus entecavir: no deterioration in renal function in tenofovir cohort over 12 months of therapy. *Hepatology* 2011; 54(Suppl 1): 604A
 77. Saeedi R, Mojebi-Mogharar A, Sandhu SK, Dubland JA, Ford JA, Yousefi M, Pudek M, et al. Lamivudine, Entecavir, or Tenofovir Treatment of Hepatitis B Infection: Effects on Calcium, Phosphate, FGF23 and Indicators of Bone Metabolism. *Ann Hepatol* 2017; 16(2): 207-14. doi: 10.5604/16652681.1231577

78. Rodríguez-Nóvoa S, García-Samaniego J, Prieto M, Calleja JL, Pascasio JM, Delgado Blanco M, Crespo J, et al; MENTE Study Group. Altered Underlying Renal Tubular Function in Patients with Chronic Hepatitis B Receiving Nucleos(t)ide Analogs in a Real-World Setting: The MENTE Study. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50(9): 779-89. doi: 10.1097/MCG.0000000000000569
79. Chuang WL, Agarwal K, Hwang JS, et al. Continued improvement in renal laboratory parameters in CHB patients treated with tenofovir alafenamide (TAF) compared with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) over 96 weeks [abstract no. SAT-171/poster] *J Hepatol* 2017; 66(1 Suppl): 695. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)31865-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)31865-2)
80. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, Hui AJ, et al; GS-US-320-0110 Investigators. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3): 185-95. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30024-3
81. Tsai HJ, Chuang YW, Lee SW, Wu CY, Yeh HZ, Lee TY. Using the chronic kidney disease guidelines to evaluate the renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(12): 1673-81. doi: 10.1111/apt.14682
82. Lim YS, Ide T, Strasser SI, et al. Minimal changes in urine markers of tubular dysfunction in CHB patients receiving tenofovir alafenamide compared with tenofovir disoproxil fumarate [abstract no. 1901/poster] *Hepatology* 2016; 64(1 Suppl): 940A
83. Ridruejo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir. *World J Gastroenterol* 2014; 20(23): 7169-80. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7169
84. Yang DH, Xie YJ, Zhao NF, Pan HY, Li MW, Huang HJ. Tenofovir disoproxil fumarate is superior to lamivudine plus adefovir in lamivudine-

- resistant chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21(9): 2746-53. doi: 10.3748/wjg.v21.i9.2746
85. Hu TH, Tsai MC, Chien YS, Chen YT, Chen TC, Lin MT, Chang KC, Chiu KW. A novel experience of antiviral therapy for chronic hepatitis B in renal transplant recipients. *Antivir Ther* 2012; 17(4): 745-53. doi: 10.3851/IMP2097
 86. Daudé M, Rostaing L, Sauné K, Lavayssière L, Basse G, Esposito L, et al. Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2011; 91(8): 916-20. doi: 10.1097/TP.0b013e3182100f59
 87. Kinai E, Hanabusa H. Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25(4): 387-94. doi: 10.1089/aid.2008.0202
 88. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Improved bone and renal safety of switching from tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to tenofovir alafenamide (TAF): preliminary results from 2 phase 3 studies in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (CHB). International Liver Congress 2017, European Association for the Study of the Liver, Amsterdam, The Netherlands, April 19-23, 2017.
 89. van Bömmel F, De Man RA, Ferenci P, Reijnders JG, Bronowicki JP, Wedemeyer H, et al. Renal safety and antiviral efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) monotherapy in nucleos(t)ide analogue refractory patients with hepatitis B virus (HBV) mono-infection. *J Hepatol* 2010; 52(Suppl 1): 398. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(10\)61029-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(10)61029-X)
 90. Lee D, Yun BC, Seo KI, Han BH, Lee SU, Park ET, Lee JW, Jeong J. Risk factors associated with hypophosphatemia in chronic Hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(50): 18351. doi: 10.1097/MD.00000000000018351
 91. Agarwal K, Fung S, Seto WK, Lim YS, Gane E, Janssen HL, Sharma M, et al. A Phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir

- disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-positive, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol* 2017; 66(1 Suppl): 478. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)31347-8](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)31347-8)
92. Fabrizi F, Martin P. Management of Hepatitis B and C virus infection before and after transplantation. *Curr Opin Organ Transpl* 2006; 11(6): 583–8. DOI:10.1097/MOT.0b013e3280105c5c
 93. Buti M, Morillas RM, Prieto M, Diago M, Perez J, Sola R, et al. A viral load reduction >3 log at 12 weeks of Entecavir treatment correlated with HBe seroconversion in HBeAg positive patients. Results from a real-life setting study (the ORIENTE study) *Hepatology* 2010; 52(Suppl 1) Abstract 409.
 94. Carey I, Nguyen DorothyJoe H, Al-Freah M, Knighton S, Bruce M, Suddle A, et al. De-novo antiviral therapy with nucleos(t)ide analogues in ‘real-life’ patients with chronic hepatitis B infection: comparison of virological responses between lamivudine+adefovir, entecavir vs. tenofovir therapy. *Gut* 2011; 60(2): Abstract 1396. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300857a.47>
 95. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al; BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354(10): 1001-10. doi: 10.1056/NEJMoa051285
 96. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, Van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, Dehertogh D. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123(6): 1831-8. doi: 10.1053/gast.2002.37058
 97. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, HulotJS, Vittecoq D, Cheng A, Jais C, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients, *AIDS* 2004; 18(7): 1074-6. doi: 10.1097/00002030-200404300-00019
 98. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for

chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015; 60(5): 1457-64. doi: 10.1007/s10620-014-3486-7

99. Gish RG, Clark MD, Kane SD, Shaw RE, Mangahas MF, Baqai S. Similar risk of renal events among patients treated with tenofovir or entecavir for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(8):941-6; quiz e68. doi: 10.1016/j.cgh.2012.04.008

