



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

**HEPATİT B'YE BAĞLI KARACİĞER NAKLİ YAPILAN
HASTALARDA NAKİL SONRASI HEPATİT B NÜKSÜ SIKLIĞI
VE SONUÇLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman ARPACI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. YILMAZ BİLGİÇ**

MALATYA 2022



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

**HEPATİT B'YE BAĞLI KARACİĞER NAKLİ YAPILAN
HASTALARDA NAKİL SONRASI HEPATİT B NÜKSÜ SIKLIĞI
VE SONUÇLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Süleyman ARPACI
ORCID ID: 0000-0003-3353-0983**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. YILMAZ BİLGİÇ**

MALATYA-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLOLAR DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit ve Hepatit Virüsleri	3
2.2. Hepatit B Virüsü	4
2.2.1. Virüsün Genomik Yapısı.....	4
2.3. HBV Antijen ve Antikorları.....	5
2.3.1. HBSAG.....	5
2.3.2. ANTİHBS.....	6
2.3.3. HbCAG.....	6
2.3.4. ANTİHBC	6
2.3.5. HbEAG	7
2.3.6. ANTİHbE	7
2.4. Genotipler.....	7
2.5. HBV Mutasyonları	10
2.6. Epidemiyoloji.....	11
2.6.1. Düşük Endemisite Bölgeleri.....	11
2.6.2. Orta Endemisite Bölgeleri	11
2.6.3. Yüksek Endemisite Bölgeleri	11
2.7. HBV Enfeksiyonunun Bulaş Yolları.....	12
2.7.1. Parenteral (Perkütan) Bulaş.....	13
2.7.2. Cinsel Yolla Bulaş.....	13
2.7.3. Perinatal Bulaş.....	13
2.7.4. Horizontal Bulaş.....	14
2.8. Karaciğer Patolojisi.....	14
2.9. Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik	15

2.9.1. İmmun Tolerans Fazı (Replikatif Faz)	16
2.9.2. İmmun Klirens Fazı (HBeAg Pozitif KHB, İmmun Reaktif Faz).....	16
2.9.3. İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı (İmmün Kontrol Fazı).....	17
2.9.4. Reaksiyon Fazı (HBeAg Negatif Kronik Hepatit B, İmmün Escape Fazı).....	17
2.10. HBV Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri	18
2.10.1. Serolojik Tanı	18
2.10.2. Moleküler Tanı	19
2.10.3. Histopatolojik Tanı-Karaciğer Biyopsisi.....	20
2.11. Kronik Viral Hepatitlerde Görülen Temel Özellikler	21
2.11.1. Portal İnflamasyon.....	21
2.11.2. İnterface Hepatit	21
2.11.3. Lobüler Hepatit veya Konfluent Nekroz	21
2.11.4. Fibrozis	21
2.12. Tedavi.....	25
2.12.1. KHB’de Tedavide Kullanılan Ajanlar	28
2.13. Karaciğer Nakli	31
2.13.1. Karaciğer Nakli Endikasyonları	32
2.13.2. HBV ve Karaciğer Nakli	34
2.14. HBV ve Reenfeksiyon.....	34
3. MATERYAL VE METOD.....	35
3.1. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	35
3.2. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR	56
EKLER.....	73
EK-1. Etik Kurul Onayı	73

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman ilgisini yanımda hissettiğim, iyi bir insan ve iyi bir uzman olarak yetişmemde büyük emeği olan, bilgisinden her daim faydalandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emin Tamer Elkıran hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın ilk gününden beri deneyimleriyle bana yol gösteren tez hocam Doç. Dr. Yılmaz Bilgiç ve çalışmam süresince bana her fırsatta yardımcı olan, bilgi ve tecrübeleriyle tezimin şekillenmesinde sonsuz emeği olan, ilgisini ve bilgisini her zaman yanımda hissettiğim değerleri hocam Prof. Dr. Murat Harputluoğlu'na ve yetişmemde büyük emeği olan, bilgi birikimlerini ve tecrübelerini paylaşan anabilim dalımızın saygıdeğer tüm öğretim üyelerine ve yan dal asistanlarına sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca bana her anlamda destek olan, desteğini her daim yanımda hissettiğim değerli dostlarım başta Dr. Ömer Toprak, Dr. Musa Ak, Dr. Mehmet Fatih Uzanulu, Dr. Onur Selçuk Yiğit, Dr. Furkan Karahan ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, anabilim dalımızın değerli hemşireleri, personelleri ve diğer çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, her anımda yanımda olan, beni koşulsuz destekleyen anneme ve babama saygılarımı sunarım.

Tanıştığımız günden bu yana beni hep ileriye doğru götüren, en karanlık anlarımda bana ışık olan eşim Hazal Arpacı'ya ve son olarak henüz doğmamış olsa da yaşama heyecanımı arttıran, kendisi ile birlikte bütün güzellikleri beraberinde getireceğine inandığım evladıma sonsuz teşekkür ve sevgilerimle...

Dr. Süleyman ARPACI

Aralık 2022/Malatya

ÖZET

Hepatit B'ye Bağlı Karaciğer Nakli Yapılan Hastalarda Nakil Sonrası Hepatit B Nüksü Sıklığı ve Sonuçları

Giriş ve Amaç: Yaptığımız çalışmada HBV enfeksiyonuna bağlı yapılan karaciğer nakillerinde nakil sonrası HBV nüksü sıklığını, sonuçlarını, nüks üzerine etkili faktörleri, hastaların nüks sonrası seyrini ve yaşayan ve yaşamayan hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2015-2022 yılları arasında HBV ye bağlı karaciğer nakli olmuş 467 hastanın hastane otomasyon sistemindeki verileri geriye dönük olarak tarandı. Hastaların nakil ve nüks tarihleri, nakilden nükse geçen süre, nakil tipi, nakil endikasyonu, nakil öncesi ve nüks sonrası HBV süresi, nakil öncesi HBV DNA süresi, nakil öncesi ve sonrası kullandığı antiviral tedaviler, hastaların antiviral tedaviye uyumu, hastalarda HBV ye eşlik eden HDV, HCC ve HIV varlığı, HBeAg değerleri, nakil sonrası HBIG ve antiviral tedavi kullanım durumu, nüks sonrası görüntüleme yöntemleriyle HCC rekürrensi bulgusu, nakil sonrası 2.ay, 1. yıl, 3. yıl, 5.yıl ve 7.yıl HBV DNA, HBsAg, AntiHBs, ALT, Total Bilirubin, Albumin, Platelet, INR ve alfa-fetoprotein değerlerine, nakil sonrası dönemde nüks öncesi ve nüks sonrası ALT, Total Bilirubin, Albumin, Platelet ve INR değerlerine, nakil öncesi MELD skorlarına, nüks sonrası dönemde karaciğer yetmezliği bulgularına, nakil sonrası dönemde nüks sonrası yaşam sürelerine ve nüks sonrası güncel durumlarına, nüks sonrası ölen hastaların ölüm sebeplerine ve ölüm tarihlerine bakıldı. Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada HBV'ye bağlı karaciğer nakli olan hastalarda nakil sonrası HBV nüks sıklığının %9,5 olduğunu saptadık. Nüks gelişen hastalardan 12'sinin yaşamadığı ve genel sağ kalım oranının %72,9 olduğunu bulduk. Nüks gelişen hastaların 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %97,7, %82,6 ve %73,6 idi. Nüks olan hastalardan yaşayan ve yaşamayan hastaların sonuçlarını incelediğimizde nakil öncesi HCC'si bulunan hastalarda sağkalım oranının daha düşük olduğunu saptadık. Nüks sonrası dönemde yaşayan hastalarda yaşamayan hastalara göre serum albümin düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu çalışmamızda elde edilen diğer bulgulardan biriydi.

Sonuç: Sonuçlarımız karaciğer nakli sonrası HBV nüks eden hastaların oldukça yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca bulgularımız HCC birlikteliğinin özellikle nüks HCC varlığında yaşam süresi üzerine olumsuz etki ettiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, HBV DNA, Karaciğer nakli

ABSTRACT

The Frequency and Results of Hepatitis B Recurrence After Transplantation in Patients with Liver Transplantation due to Hepatitis B

Aim: In our study, we aimed to compare the frequency of HBV recurrence, the results, the factors affecting the recurrence, the course of the patients after the relapse, and the clinical, laboratory and radiological data of the patients who survived and did not survive in liver transplants due to chronic hepatitis B virus (HBV) infection.

Material and Method: In our study, the data in the hospital automation system of 467 patients who had liver transplantation due to HBV between 2015 and 2022 were retrospectively scanned. Transplant and relapse dates of patients, time from transplant to recurrence, type of transplant, transplant indication, HBV duration before and after transplant, HBV DNA duration before transplant, antiviral treatments used before and after transplantation, compliance of patients with antiviral treatment, hepatitis accompanying HBV in patients Presence of D virus (HDV), hepatocellular cancer (HCC) and human immunodeficiency virus (HIV), HBeAg values, post-transplant hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and antiviral treatment usage status, HCC recurrence finding with post-relapse imaging methods, post-transplant 2. Month, 1st year, 3rd year, 5th year and 7th year HBV DNA, HBsAg, AntiHBs, ALT, Total Bilirubin, Albumin, Platelet, INR and alpha-fetoprotein values, pre-relapse and post-relapse ALT in the post-transplant period, Total Bilirubin, Albumin, Platelet and INR values, pre-transplant MELD scores, liver failure findings in the post-relapse period, post-relapse survival time and post-relapse current status, post-relapse death The causes of death and date of death of the patients were examined. The obtained data were evaluated in 22 package programs of SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL).

Results: In this study, we found that the frequency of HBV recurrence after transplantation in patients with liver transplantation due to HBV was 9.5%. We found that 12 of the patients who developed relapse did not survive and the overall survival rate was 72.9%. The 1-year, 3-year, and 5-year survival rates of patients with relapse were 97.7%, 82.6%, and 73.6%, respectively. When we examined the results of the patients who did and did not survive, we found that the survival rate was lower in patients with HCC before transplantation. One of the other findings in our study was that the serum albumin level was significantly higher in patients who lived in the post-relapse period compared to patients who did not.

Conclusion: Our results showed that patients with HBV relapse after liver transplantation have very high survival rates. In addition, our findings suggest that the association of HCC has a negative impact on survival, especially in the presence of recurrent HCC.

Key words: Chronic hepatitis B, HBV DNA, Liver transplantation

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	: Alfa Feto Protein
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
ELISA	: Enzyme- Linked İmmunuassay
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HAI	: Histolojik Aktivite İndeksi
HBcAg	: Hepatit B Cor Antijeni
HBIG	: Hepatit B İmmun Globulin
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüller Karsinoma
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDV	: Hepatit D Virüsü
IFN-a	: İnterferon Alfa
IU	: İnternational ünite
KC	: Karaciğer
KHB	: Kronik Hepatit B
ORF	: Açık Okuma Bölgesi
Peg-Inf-alfa	: Pegyle İnterferon Alfa
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. HBV virüsünün genomik yapısı	5
Şekil 2.2. HBV genotiplerinin dağılımı	8
Şekil 2.3. HBV'nin genomik yapısı.....	9
Şekil 2.4. Karaciğerdeki lobül yapısının anatomisi	15
Şekil 4.1. Genel sağkalım eğrisi	44



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Hepatotropik hepatit virüslerinin genel özellikleri	4
Tablo 2.2. KHB'nin doğal seyri.....	18
Tablo 2.3. Knodell Skorlama Sistemi	22
Tablo 2.4. Modifiye HAI İndeksi.....	23
Tablo 2.5. Scheuer Skorlama Sistemi	24
Tablo 2.6. Metavir skorlama sistemi.....	25
Tablo 2.7. Kronik Hepatit B tedavisinde tedavi yanıt tanımlamaları	27
Tablo 2.8. CHILD sınıflandırma sistemi.....	33
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve nakil tipleri	37
Tablo 4.2. Hastaların Nakil Öncesi Ve Sonrası Hbv Süresi, Hbv-Dna Durumu ve Tedaviye Uyumu.....	38
Tablo 4.3. Hastaların HCC, HDV, HIV, HBeAg, HBIG ve nükleozid analogu kullanım süresi, HCC nüksü	39
Tablo 4.4. Hastaların nakil sonrası HBsAg, antiHBs değerleri	39
Tablo 4.5. Hastaların nakil öncesi kan değerleri ve MELD skoru ortalaması	40
Tablo 4.6. Nakil sonrası dönemde nüks öncesi-sonrası kan değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 4.7. Hastaların karaciğer yetmezliği varlığı, nüks sonrası seyir ve yaşam süreleri	41
Tablo 4.8. Yaşamayan hastaların antiviral tedavi durumları ve HCC rekürrensi	41
Tablo 4.9. Hastaların yaşam durumlarına göre HBV-DNA değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 4.10. Hastaların yaşam durumlarına göre kan değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 4.11. Hastaların yaşam durumlarına göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.12. Hastaların yaşam durumlarına göre nakil öncesi MELD skorunun karşılaştırılması	43
Tablo 4.13. Genel sağkalım ve çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması	44

1.GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, istikrarlı aşılama politikaları ve gelişen tedavi seçeneklerine rağmen dünyadaki en yaygın kronik viral enfeksiyon olmaya devam etmektedir (1). Dünyadaki HbsAg pozitifliği prevalansının yaklaşık %3,6 civarında, ülkemizde ise %4,7 civarında olduğu düşünülmektedir (2,3). Dünya genelinde 250 milyonu aşan HBV taşıyıcısının olduğu ve bunlardan yılda yaklaşık 600.000'inin HBV ile bağlantılı karaciğer hastalığı nedeniyle kaybedildiği tahmin edilmektedir (4). Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişim riski önemli ölçüde artmıştır (5). Kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, HCC vakalarının %53'ünden ve karaciğer sirozu vakalarının %30'undan sorumlu tutulmaktadır (6). Bu nedenle, karaciğer nakli endikasyonları arasında HBV ilişkili karaciğer hastalığı ilk sıralarda yer almaktadır (7).

Nakil sonrası HBV re-enfeksiyonu tanısı, yalnızca profilaktik nükleoz(t)id analogu alan hastalar için, HBV DNA'nın plazmada yeniden ortaya çıkmasıyla konur, çünkü HBsAg, nakil sonrası değişen sürelerde saptanabilir kalabilir. Profilaktik tedavinin bir parçası olarak nakil öncesi hepatit B immunglobulini (HBIG) alan hastalarda ise re-enfeksiyon tanısı, serumda HBsAg ve/veya HBV DNA'nın yeniden ortaya çıkmasıyla konulabilir (5). HBV ilişkili karaciğer hastalığında naklin başarısı nakil sonrası viral reaktivasyona karşı verilen profilaksi ile yakından ilişkilidir (6). Antiviral tedavi ve immünoglobulin tedavisi gibi profilaksi seçeneklerinin yokluğu, nakil sonrası viral nüks oranlarında ve kötü sağ kalımda artışa neden olmaktadır (6,7). Nakil sonrası HBV nüksü için risk faktörleri arasında nakil sırasındaki viral yük ilk sıralarda gelmektedir (5). Diğer risk faktörleri arasında nakil sırasında hepatit B e antijen (HBeAg) pozitifliği, nakil öncesi tedavi sırasında antiviral ilaç direnci öyküsü, hepatit D virüsü (HDV) ile koenfeksiyon, nakil öncesi antiviral tedaviye uyumsuzluk öyküsü, HCC öyküsü, HIV ile koenfeksiyon sayılabilir (5). Karaciğer nakli sonrası HBV re-enfeksiyonunun önlenmesi kritik öneme sahiptir çünkü re-enfeksiyon greft kaybı, hızla ilerleyen karaciğer hastalığı ve ölümle ilişkilendirilmiştir (8). Antiviral ilaçların geliştirilmesi ve HBIG gibi etkili profilaktik rejimlerin uygulanması, karaciğer transplantasyonundan sonra HBV re-enfeksiyonu oranını önemli ölçüde azaltmıştır (5).

Bu çalışmanın amacı; HBV ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrası HBV nüks sıklığını, nükste etkisi olan risk faktörlerini, nüks sonrası hastaların gidişatını ve sonuçlarını incelemektir. Bu kapsamda hastanemizde 2015-2021 yılları arasında HBV ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastaların hastane otomasyon sistemindeki verileri geriye dönük olarak tarandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit ve Hepatit Virüsleri

Karaciğerin iltihabi hastalıklarına genel bir atıfta bulunan hepatit terimi enfeksiyöz (ör. bakteriyel, fungal, viral ve parazitik enfeksiyonlar) veya non- enfeksiyöz (ör. ilaçlar, alkol, metabolik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar) olabilir (9). Viral hepatit terimi, klinik bir hastalığı veya hastalıkla ilişkili histolojik bulguları tanımlayabilir (9). Viral hepatitler içerisinde spesifik olarak karaciğeri tutan hepatit virüsleri ilk sırada sayılabilir (10). Hepatit virüsleri temel olarak A, B, C, D ve E olmak üzere 5 ana sınıfta incelenir ve her bir virüsün genomik yapısı ve replikasyon stratejisi birbirinden farklıdır. Bunun yanında Epstein Barr Virüs (EBV), Herpes Simpleks Virüs (HSV), Sitomegalovirüs (CMV), Varicella Zoster Virüs (VZV) ve Adenovirüs de viral hepatit nedenleri arasında sayılabilir (11). Genellikle fekal-oral yolla bulaşan ve kronikleşme eğilimi çok düşük olan hepatit A ve E virüslerine karşın parenteral yolla bulaşan hepatit B ve C virüslerinin kronikleşme oranları daha yüksektir.

İnsan hepatit virüsleri içerisinde sadece hepatit B virüsü DNA virüsüdür. Diğer hepatit virüsleri RNA virüsüdür. Beş temel hepatit virüsünün genel özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Hepatotropik hepatit virüslerinin genel özellikleri

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
İnkübasyon süresi (gün)	15-45	30-180	20-90	20-75	15-60
Yaş	Çocuk, genç	Her yaş	Her yaş	Her yaş	Çocuk, genç
Bulaş yolu	Fekal-oral	Parenteral Perinatal Cinsel	Parenteral Cinsel	Yalnızca HbsAg bulunduranlarda	Fekal-oral
Şiddet (akut dönem)	Genellikle hafif	Bazen ağır	Genellikle hafif, yineleme sık	Koenfeksiyonda fulminan olabilir.	Genellikle hafif, kolestatik
Mortalite	%1	Değişken (%10 u bulabilir)	? (Fulminan hepatit görülebilir)	?	%1 (hamilelerde %10-20)
Kronikleşme	Yok	Sık (%5-10)	Çok sık (>%60)	Süperenfeksiyonda %80	Yok
Hepatoselüler kanser riski	Yok	Var	Var	Kendi başına yok	Yok
Virüs yapısı	RNA, tek sarmal, picornavirüs 27nm	DNA, çift sarmal, hepadnavirüs 42nm	RNA, tek sarmal, flavivirüs 50 nm	RNA, viroid, tek sarmal, 37 nm, tek başına replikasyon yeteneği yok	RNA, tek sarmal, calicivirüs, 32 nm

2.2. Hepatit B Virüsü

2.2.1. Virüsün Genomik Yapısı

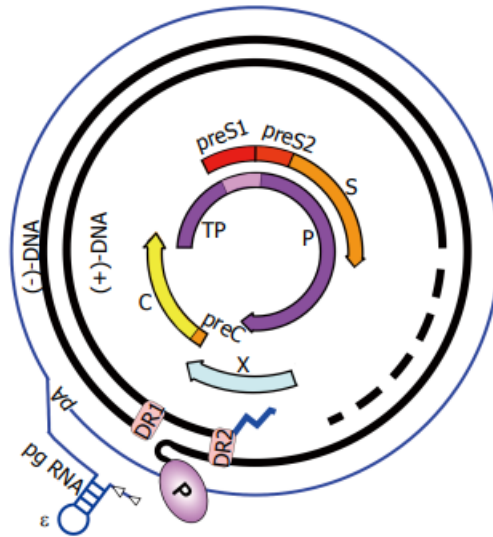
HBV, Hepadnavirüs ailesine ait ufak, zarflı, kısmen çift sarmallı DNA genomu, iç çekirdek proteini (hepatit B çekirdek antijeni, HBcAg) ve dış yüzey kaplaması (hepatit B yüzey antijeni, HBsAg) olan 42 nm'lik bir virüstür (1,12,13). Virüsün genomik yapısı son derece kompakt bir yapı segiler (13). Kısmen çift sarmallı, küçük (3.2 kb), *relaxed circular* DNA (rc DNA), toplamda 7 proteini kodlayan 4 açık okuma çerçevesine sahiptir. Bunlar; HBcAg (HBV çekirdek antijeni, viral kapsid proteini), HBeAg (HBV e antijeni, salgılanan dimerik protein), HBx (HBV x antijeni, enfeksiyonun başlaması için gerekli transkripsiyon düzenleyicisi) ve HBV Pol /RT (polimeraz, ters transkriptaz aktivitesi), PreS1/PreS2/HBsAg (büyük, orta ve küçük yüzey zarf glikoproteinleri) dir (13).

Virüsün heptositlere alınması sonrası, rc DNA genomunu serbest bırakmak için, HBV nükleokapsidi çekirdeğe taşınır. rc DNA; nükleoplazmada epizomal kromatinize bir yapı oluşturmak için histonlarla sarılmış kovalent olarak kapalı dairesel bir DNA'ya (cccDNA) dönüştürülür (13). HBV'nin transkripsiyonel şablonu, hepatosit çekirdeğinin

içinde bir mini kromozom olarak bulunan bu cccDNA'dır (1). ccc DNA'nın varlığı, virüsün kalıcılığı için esastır. 42 nm çapındaki enfeksiyöz virionların tamamlanmasından sonra, enfekte olmuş hücreler, 22 nm'lik, enfeksiyöz olmayan, büyük miktarda genomsuz, sub-viral filamentöz veya küresel parçacıklar üretir (14). Bu parçacıklar; ilk görselleştirildikleri elektron mikroskobu çalışmasının ilk yazarından sonra Dane parçacıkları olarak adlandırılmıştır (14).

Reverse transkriptaz enziminin düzeltme aktivitesinin olmaması sonucu, viral genom sık mutasyona uğrar (13). Antiviral tedaviye yanıtı ve enfeksiyonun seyrini etkileyebilecek sekiz farklı genotip (A–H) vardır (12). Enfekte olguların serumunda elektron mikroskobisi yardımıyla üç farklı partikülün varlığı gösterilmiştir.

Birincisi, 42 nm çaplı küresel şekilli, enfeksiyöz özellikli partiküllerdir, bunlara Dane partikülü ismi verilmiştir. Diğer ikisi 22 nm çapında, uzun ipi partiküllerdir (Sferik ve tübüler partiküller). Bu partiküller enfeksiyöz özellik taşımaz sadece antijeniktir. HBV virüsünün genomik yapısı aşağıda Şekil 1 de özetlenmiştir (15).



Şekil 2.1. HBV virüsünün genomik yapısı

2.3. HBV Antijen ve Antikorları

2.3.1. HBSAG

HbsAg virüsün yüzeyinde bulunan karmaşık yapıli bir antijendir ve varlığı aktif enfeksiyonun delili olarak görülür (16,17). Tipik olarak, HBsAg virüse maruz kaldıktan 6-10 hafta sonra saptanabilir hale gelir (16). Geçmişte, daha az duyarlı immünolojik

testler akut HBV enfeksiyonunu tanımlayamış ve bu da uzun bir pencere periyoduna neden olmuştur. Halihazırda onaylanmış HBsAg testleri, önceki testlere kıyasla pencere süresini 9 güne kadar kısaltmıştır. Yeni tasarlanmış immünolojik testler, aynı etkinlikte olmasa da yüzey mutantlarının saptanmasında da etkilidir (16). HBsAg nin kanda tespit edilmesinden sonra genellikle 4 hafta (1-7 hafta) sonra ise hepatitin klinik belirtileri görülmeye başlanır. Kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HBsAg pozitifliği ortalama 1-6 hafta en geç 20 hafta devam eder (18). HBsAg nin 6 aydan uzun süre kanda pozitif saptanması HBV enfeksiyonunun kronikleştiğini gösterir (19).

2.3.2. ANTİHBS

Anti-HBs, nötralize edici bir antikor olarak bilinir ve uzun süreli bağışıklık sağlar. Aşı yoluyla bağışıklık kazanan hastaların serumunda tespit edilebilen tek serolojik belirteç HBsAg'ye karşı oluşan AntiHBs dir. HBsAg'nin serumdan kaybolmasından bir süre sonra AntiHBs saptanır (18,20). Kandaki AntiHBs düzeyi 6-12 ay boyunca yükselmeye devam eder ve sonrasında düzeyi senelerce pozitif olarak devam eder (18).

2.3.3. HbCAG

Hepatit B cor antijeni olarak da bilinen HbcAg, dolaşımda saptanamaz ancak enfekte karaciğer dokusunda saptanabilir. Dış tarafı lipid ve HBsAg içeren bir zarf ile kaplanmıştır (21).

2.3.4. ANTİHBC

HbcAg ye karşı oluşan antikordur. AntiHBc IgM, HBsAg den ortalama 1-2 hafta sonra serumda pozitif olarak saptanabilir. Akut hastalıkta hastaların tümünde serumda saptanabilir ve pozitifliği 6-24 ay devam edebilir (22). Sadece akut hastalıkta değil, kronik hastalıkta da reenfeksiyon gelişmesi durumunda da pozitif saptanabilir. Bu durumda akut ve kronik hastalık ayrımı için avidite testine başvurulabilir. Pencere dönemi olarak adlandırılan dönemde hastada HBsAg nin pozitif saptanamadığı dönemde tanıya yardımcı olabilir. AntiHBc IgG Hepatit B ile enfeksiyon geçiren kişilerde uzun süreler bazen ömür boyu pozitif kalabilir (23).

2.3.5. HBeAg

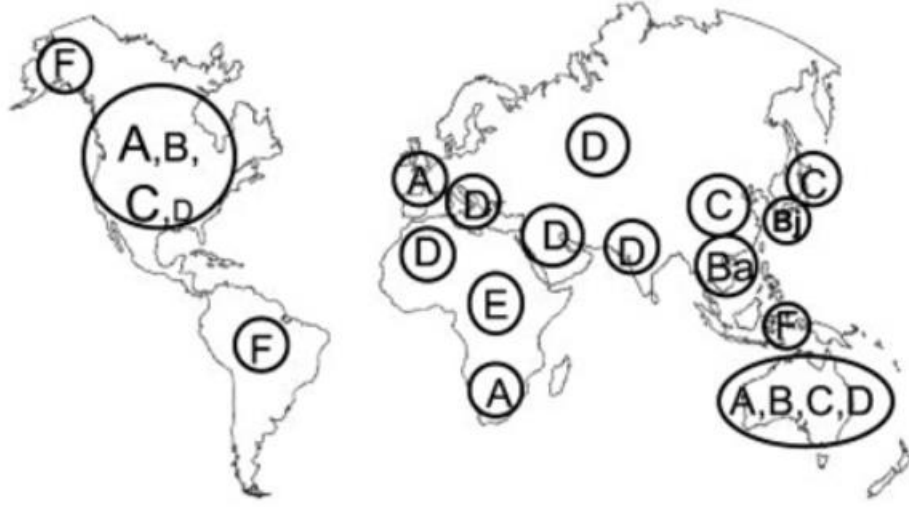
Bu antijenin pozitif saptanması demek kişinin bulaştııcı olduğunu ve virüsü diğer insanlara bulaştırabildiğini gösterir(24) Hem akut hem de kronik olgularda saptanabilir. HBeAg'nin 10 haftadan uzun süren pozitif saptanması, hastalığın kronikleşmeye meyilli olduğunu gösterir (23). HBsAg ile birlikte ya da HBsAg pozitifliğinden kısa bir zaman sonra kanda pozitif saptanabilir ve HBsAg nin negatifleşmesinden birkaç gün önce kanda saptanamaz hale gelir (18).

2.3.6. AntiHBe

HBeAg ye karşı oluşan antikor olarak bilinir. HBeAg kanda negatileştikten sonra AntiHBe pozitifleşir. Pozitifliği uzun süreler devam edebilir. AntiHBe oluşuktan sonra hastaların bulaştııcılığı azalır (20).

2.4. Genotipler

Hepadnaviridae ailesine mensup olan Hepatit B virüsü (HBV), bir RNA ara ürününün ters transkripsiyonu sonucu asimetrik olarak çoğalır (25) Pregenomik RNA'nın ters transkripsiyonu sırasında düzeltme aktivitesinden yoksun olan viral polimerazdan dolayı, mutasyonlar, HBV'nin genetik çeşitliliğinin ortak nedenidir. HBV nin genetik mutasyon sıklığı diğer RNA virüslerinden yaklaşık 100-1000 kat daha az iken diğer DNA virüslerinden 100 kat daha fazladır (26) . HBV'nin A'dan J'ya kadar 10 ana genotipi ve birden fazla genotip alt tipleri tespit edilmiştir (27). Ülkemizde görülen en yaygın genotip D genotipidir. Dünyada HBV genotiplerinin dağılımı Şekil-2 de gösterilmiştir (28–30).



Şekil 2.2. HBV genotiplerinin dağılımı

HBV, kısmen çift sarmallı küçük viral genoma sahip (3.2 kd) yaklaşık 3200 baz çiftinden oluşan bir virüstür(31). Yapı olarak HBV genomu, nükleokapsid ve zarf proteinlerinden oluşur. Kapsid dışında 3 farklı yüzey antijenini barındıran lipid yapılı zarf yer alır. Virusun majör zarf proteini olan HBsAg ya da S proteini yaklaşık 24 kd'dur. Diğer zarf proteinler yaklaşık 39 kd olan L proteini ve 31 kd olan M proteindir (32). L proteinin hepatosit yüzeyine bağlanmada etkili olduğu bilinmesine rağmen, M proteinin işlevi bilinmemektedir. Daha uzun iplikli DNA, pregenomik RNA'yı (pgRNA) tamamlayıcıdır ve bu nedenle eksi (-) iplik olarak adlandırılırken daha kısa iplik ise artı (+) iplik olarak adlandırılır. (-) dizisi, üst üste oturan dört açık okuma çerçevesi (ORF) içerir. Bunlar PreC/C, P, PreS/S ve X tir. Dört promotörün (çekirdek promotör, PreS1 promotörü, PreS2/S promotörü ve X promotörü) ve iki geliştiricinin (EnhI ve EnhII) ortak düzenlemesi altında, dört farklı HBV transkript sınıfı kopyalanır: 3.5 kb PreC/C mRNA, 2,4 kb PreS1 mRNA, 2,1 kb PreS2/S mRNA ve 0,7 kb X mRNA. PreC/C ORF, HBeAg ve HBcAg'nin kodlanmasından sorumludur; P ORF, HBV DNA polimerazını kodlar; PreS/ S ORF, büyük (L), orta (M) ve küçük (S) zarf proteinlerini kodlar ve X ORF, X proteinini (HBx) kodlamaktan sorumludur(31) HBV zarflı bir virüs olmasına karşın dondurma, çözme, ısı ve etere oldukça dirençlidir. Bu direnç virüsün kişiden kişiye bulaşta dezenfektanlardan korunmasını ve bulaştaki etkinlik gücünü artırır (32). HBV virüsünün genomik yapısı Şekil 3'te gösterilmiştir.

ile kapsid proteinleri ile bağlanır. Kapsidle çevrelenen RNA molekülü ve *reverse transkriptaz* enzimi vasıtası ile HBV DNA'sı sentez edilmiş ve replikasyon bitmiş olur (34).

HBV dört majör gene sahiptir.

1. S Geni: Daha önceden Avustralya (Au) antijeni olarak isimlendirilen S proteini, Pre S1 Pre S2 ve S bölgelerinden meydana gelir. S geni, virüsün yüzey proteini olan HBsAg nin kodlanmasından sorumludur. S proteini hepatositlerden dolaşıma salınır ve hepatik hasarın meydana gelmesinde rolü büyüktür.
2. C Geni: Nükleokapsid ya da kor geni olarak da bilinir ve sadece hepatosit içerisinde bulunan HBcAg yi kodlamakla görevlidir. HBcAg serumda tespit edilemez. C geninin karboksi ucundan HBeAg kodlanır ve hücre dışına salınır. HBeAg dolaşımda tespit edilebilir.
3. P Geni: Polimeraz geni olarak da isimlendirilir. RNA bağımlı revers transkriptaz ve DNA bağımlı DNA polimeraz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar.
4. X Geni: Malignitede rol oynadığı düşünülmektedir. Replikasyon için gerekli olan birtakım proteinleri kodladığı belirlenmiştir.

2.5. HBV Mutasyonları

Ters transkriptaz enziminin düzeltici fonksiyonunun yokluğu ve HBV nin yüksek replikasyon kapasitesi olması nedeniyle HBV nin replikasyonunda yüksek düzeyde hata meydana gelmesi ile sonuçlanabilir. Hastanın immun sistemi ve antiviral ilaçlar ile baskılanmadığı takdirde enfekte bireyde HBV'nin farklı mutantları bir arada bulunabilir. HBV polimerazdaki hata oranının nükleotid başına yılda 1,4-5/10.000 olduğu tespit edilmiştir. Virüste mutasyon meydana gelmesi halinde enfekte olan kişideki virüslerin genetik yapıları birbirine yakın ancak birbirinden farklı özelliklerle taşır. Mutasyon sonucu oluşan virüs, konakta mevcut olan virüsten daha avantajlı bir özellik sağlamışsa baskın duruma geçer (35).

2.6. Epidemiyoloji

Hepatit B bütün dünyada görülen en yaygın kronik viral enfeksiyon olup küresel bir halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir (1). Dünyada neredeyse 2 milyar insanın HBV ile enfekte olduğu ve bunlardan 350 milyon kadarının kronik taşıyıcı olduğu bilinmektedir (36). 2010 yılında yapılan Küresel Hastalık Yüğü çalışmasında, HBV enfeksiyonunun dünyanın önde gelen sağlık problemleri arasında olduğu ve ölüm nedenleri arasında onuncu sırada olduğu görüldü (786.000 ölüm/yıl) (37). HBV akut ve kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomla ilişkilendirilmiştir (38).

HBV açısından orta düzeyde endemik bir ülke olan Türkiye’de hepatit sıklığının tespiti için 2009 yılında başlatılan, 18 yaş üzerindeki kişilerin değerlendirildiği ulusal hepatit sıklığı çalışmasında, HBV sıklığının batı bölgelerinde %6, doğu ve güneydoğuda %12,5–14,3’e kadar yükseldiği görülmüştür (39).

HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve bulaş tipi, dünyanın farkı bölgelerine göre değişiklik göstermektedir. HBsAg ve antiHBs pozitiflik oranları, enfeksiyonun alınma yaşı, virüsün bulaşma şekli gibi kriterlere dayanarak dünya endemisite açısından üç bölgeye ayrılmıştır. HBsAg pozitifliğine göre HBV prevalansı >%8 olan ülkeler yüksek, %2 - %8 arası olan ülkeler orta ve %2’den az olan ülkeler düşük endemisite bölgesi olarak kabul edilmektedir (40).

2.6.1. Düşük Endemisite Bölgeleri

Amerika Birleşik Devletleri, Avusturalya, Kuzeybatı Avrupa ülkeleri gibi toplumdaki HBsAg pozitifliğinin %2 nin altında olduğu bölgelerdir. Enfeksiyon genellikle cinsel yolla bulaşmakta ve yetişkin dönemde kazanılmaktadır.

2.6.2. Orta Endemisite Bölgeleri

Ülkemizin de içinde olduğu bu gruptaki ülkeler arasında HBsAg pozitifliği %2-7 arasındadır. Bu bölgedeki diğer ülkeler; Güneydoğu Avrupa, Ortadoğu, Güney ve Orta Amerika ile Orta Asya ülkeleridir.

2.6.3. Yüksek Endemisite Bölgeleri

Güneydoğu Asya ve afrika ülkeleri bu gruba girmektedir. HBsAg pozitiflik oranı %8’in üzerindedir. Ömür boyu HBV ile karşılaşma riski %60’tan fazladır. HBV bulaşı genellikle perinatal ve cinsel yolla olmaktadır (41,42).

2.7. HBV Enfeksiyonunun Bulaş Yolları

HBV enfekte kişilerden bulaşıcılığı olmayan kişilere bulaşabilir. HBV nin bulaş şekli kişinin yaşadığı coğrafik bölgelere göre farklılık gösterir. Örneğin anneden çocuğa bulaş yani bir diğer ismiyle vertikal bulaş, HBV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde baskın bulaş şeklidir. Enfekte kanla, mukozal veya parenteral temas yüksek risklidir. HBeAg (-), HBsAg (+) olanlarda bulaş %1-6 oranında değişkenlik gösterirken, HBsAg (+) ve HBeAg (+) olan olgularda bu oran artarak %22-40'lara kadar çıkmaktadır (43,44).

Parenteral (perkütan) Bulaş

- Hemodiyaliz hastaları
- Çoklu transfüzyon yapılan hastalar
- Dövme yaptıranlar
- Damar içi uyuşturucu bağımlıları
- Cerrahlar
- Sağlık personelleri
- Diş hekimleri
- Hemşireler
- Laboratuvar teknisyenleri
- İlk yardım çalışanları

Cinsel temasla bulaş

- Hayat kadınları
- Erkek eşcinseller
- HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri
- Çok partnerli heteroseksüeller

Horizontal bulaş

2.7.1. Parenteral (Perkütan) Bulaş

HBV'nin en önemli bulaş şekillerinden biridir. Damar içi ilaç kullanımında ortak enjektör kullanılması, enfekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, endoskopi, hemodiyaliz, dövme (tatuaj) yaptırma, günlük yaşamda kan ile enfekte olmuş eşyalar (banyo malzemeleri, jilet, havlu vb) gibi nedenler virüsün perkütan yolla bulaşmasına sebep olmaktadır. Kan ve kan ürünlerinin elde edilmesinde son zamanlarda profesyoneller yerine gönüllü donörlerin kullanılması nedeiyle bu yolla HBV bulaşında önemli ölçüde azalma olmuştur. Kan dışında tükürük, semen, feçes, idrar, gözyaşı, ter, sinoviyal sıvılar, vajinal salgılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüsün varlığı kanıtlanmıştır (45).

2.7.2. Cinsel Yolla Bulaş

Cinsel yolla bulaş, HBV nin yaygın bir bulaş yolu olmaya devam etmektedir. Genital sekresyonlar seruma göre daha az virüs içerir. Birleşik Devletler'de cinsel yolla bulaş, birincil bulaşma kaynağı olarak kabul edilmiştir. Cinsel temas sırasında şayet mukoza bütünlüğü bozuk ise virüsün bulaş ihtimali artar (46).

2.7.3. Perinatal Bulaş

Anneden çocuğa bulaş, doğum sırasında ya da doğum sonrası meydana gelebilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılar ile teması, vajinal kanaldan geçiş esnasında anne kanının yutulması, sezaryen esnasında anne kanıyla temas veya plasenta zedelenmesi sonucu maternal dolaşımın ve fetal dolaşımın karışması gibi nedenlerle oluşur.

HBV'nin anneden çocuğa doğumdan önce doğum esnasında veya doğumdan sonra bulaşması olarak tanımlanır. Çoğunlukla doğum sırasında alınır. HBsAg pozitif bir anneden doğan bebeğin enfeksiyonu alma oranı şayet doğumda bebeğe HBV aşısı veya HBIG yapılmamışsa yüzde 90'lara kadar çıkmaktadır (47). Yenidoğanın doğumdan sonraki ilk 12 saat içerisinde bağışıklanması, HBV bulaş riskinin yüzde 95 ten fazla azaltmıştır. Annede HBeAg pozitif ve/veya viral yük ne kadar fazla ise bulaş riski de o kadar yüksek olmaktadır (48).

Doğumda HBIG ve HBV aşısı olan bebeklerde emzirme yoluyla HBV bulaşı olası değildir. HBsAg'si pozitif olan annelerin kolosturumunda HBV DNA pozitif olmasına rağmen, taşıyıcı annelerden doğan 147 bebek üzerinde yapılan bir çalışma,

emzirme ile bebeklerde daha sonra kronik HBV enfeksiyonu gelişimi arasında bir ilişki olduğuna dair bir kanıt ortaya koymamıştır (49). HBV nin babadan bebeğe bulaşması teorikte mümkündür ancak yapılan bazı çalışmalarda spermde HBV tespit etmiş olsa da enfekte spermde fetüse HBV bulaşını destekleyen hiçbir klinik kanıt yoktur (50,51).

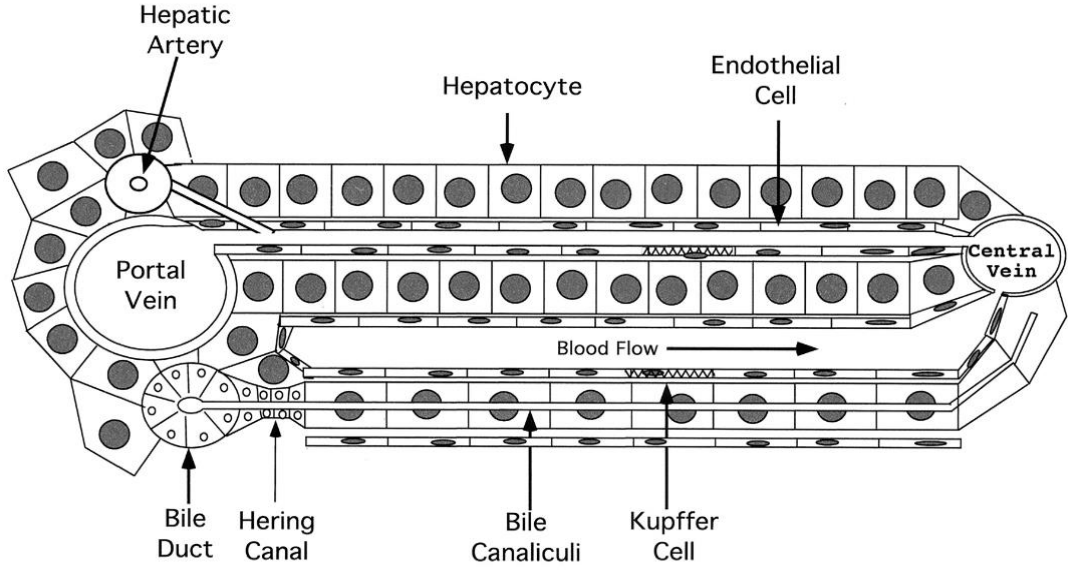
2.7.4. Horizontal Bulaş

Perinatal, parenteral veya cinsel temasla bulaşın söz konusu olmadığı durumlarda meydana gelen bulaş, horizontal bulaş olarak isimlendirilir. Özellikle aynı evde yaşayanlar arasında oluşan HBV bulaşında önemlidir.

2.8. Karaciğer Patolojisi

Karaciğer, yetişkinlerde 1200-1500 g ağırlığında olan, karnın sağ üst kadranda yer alan ve kostalar tarafından kısmen korunan solid bir organdır. Kuadrat ve kaudat loblara bölünmüş büyük bir sağ lob ve daha küçük bir sol lobdan oluşur. Farklı vasküler ve biliyer sistemleri olan loblar birbirine bağlıdır. Karaciğer; kan hemostazı, enerji depolanması, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı bağışıklık ve kimyasal detoksifikasyonda önemli rol oynar. Karaciğerin fonksiyonel aktivitesi esas olarak Kupffer hücreleri, safra kanal epiteli ve hepatositler aracılığıyla yürütülür. Karaciğere, özellikle besin metabolizması ve ilaç detoksifikasyonu dahil olmak üzere, işlevlerine yönelik benzersiz bir kan akımı sağlanır. Karaciğerin beslenmesi için gerekli kan hepatik arter tarafından sağlanırken, işlevleri için gerekli kan portal ven tarafından sağlanır. Portal sistem, emilen karbonhidratları, yağları ve proteinleri, ayrıca ilaçları ve diğer toksinleri doğrudan bağırsaklardan karaciğere getirir. Hem portal ven hem de hepatik arter, sol ve sağ hepatik loblara ayrı dallar oluşturmak üzere ayrıldıkları porta hepatis'ten karaciğere girer. Daha sonra karaciğer venleri aracılığıyla vena cava inferior a açılır ev dolaşıma katılırlar (52).

HBV'nin karaciğerde majör hedefi karaciğerin temel hücreleri olan hepatositlerdir. Hepatositlerin normal yaşam süresi ortalama 6-12 aydır. Bu süre bazen daha da uzayabilir. HBV enfeksiyonunda meydana gelen karaciğer zedelenmesinin en önemli sebebi konağın verdiği immün cevaptır. Karaciğerin büyük bir kısmı parsiyel hepatektomi ile alınsa bile, kalan hepatositler birkaç gün içerisinde karaciğer hücre kitlesini yeniden oluşturur. HBV enfeksiyonunun patofizyolojisinin anlaşılması, HBV'nin hepatositlerdeki replikasyon mekanizmasının iyi anlaşılmasına bağlıdır (23) . Karaciğerin lobül yapısının anatomisi aşağıda Şekil – 4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Karaciğerdeki lobül yapısının anatomisi

2.9. Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik

HBV enfeksiyonunun oldukça değişken bir kliniği vardır. Virüs akut, fulminant veya kronikleşerek siroz ve hepatosellüler karsinomaya gidebileceği gibi, dirençli viremiye rağmen aminotransferazların ve karaciğer histolojisinin normal olduğu “sağlam taşıyıcılık” olarak adlandırabileceğimiz, görünürde masum bir tablo olarak da kalabilir (53). HBV’nin inkübasyon periyodu, kişinin immun durumuna ve alınan viral yüke bağlı olarak değişmekle birlikte ortalama 45-180 gün arasındadır (54). Hastalığın oldukça değişken bir kliniği vardır. Klinik bulgulardan diğer akut viral hepatitlerden ayırımı zordur. Genç erişkinlerde akut viral hepatit durumunda vakaların yaklaşık yüzde 50’sinde sarılık görülebilir. Fizik muayenede de hepatomegali tespit edilebilir veya normal olabilir. Halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, gribe benzer şikayetler ve iştahta azalma gibi semptomlar görülebilir.

Kronik enfeksiyon, HBsAg’nin bir bireyin serumunda 6 ay veya daha uzun süre kalıcı olarak bulunması olarak tanımlanır (55). Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatik olmakla beraber en sık görülen enfeksiyon halsizlik yorgunluktur. Kronik hepatit gelişen HBsAg taşıyıcılarının %10-30’u sıklıkla semptomatiktir. Kronik HBV seyrinde hastalığın ekstrahepatik belirtileri (örneğin, poliarteritis nodosa, kriyoglobulinemi ve glomerülonefrit) gelişebilir. Çoğu hastada laboratuvar değerleri normaldir ancak olguların neredeyse yarısında karaciğer fonksiyon testleri yüksektir. Kronik HBV enfeksiyonunda prognoz aktif viral çoğalma ve karaciğerde meydana

gelen hasarın derecesi ile yakından ilişkilidir. Karaciğer enzimleri ve karaciğer histolojik yapısı normal olan bireylerde prognoz, enzim ve histolojik yapısı normal olmayan bireylere göre daha iyidir (54). Erişkin ve genç Kronik HBV li hastalarda daha sonrasında HCC gelişme riski yüzde 15 iken çocukluk çağında alınan enfeksiyon sonucu bu risk yüzde 25'lere çıkmaktadır. Kronik HBV hastaları HBeAg negatif veya HBeAg pozitif olabilirler. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da, kronik HBV vakalarının yaklaşık %80'i HBeAg pozitif ve %20 HBeAg negatiftir. Akdeniz ülkelerinde ve Asya'nın bazı bölgelerinde vakaların %30-50'si HBeAg pozitif ve %50-80'i HBeAg negatiftir.

Enfeksiyonun doğal seyri HBV DNA düzeyi, serolojik belirteçler ve karaciğer fonksiyon testlerinin durumuna göre dört evrede incelenebilir. Bunlar İmmun Tolerans (replikatif) Faz, İmmun Klirens Faz, İmmun Kontrol (inaktif HBsAg taşıyıcılığı) faz ve *İmmun Escape* (reaktivasyon) faz olarak isimlendirilir (56).

2.9.1. İmmun Tolerans Fazı (Replikatif Faz)

Genellikle doğum sırasında veya erken çocukluk döneminde alınan enfeksiyon sonucu oluşan fazdır. Konak immün sisteminin henüz net olarak gelişmemesinden ve intrauterin hayatta anneden geçen HBV antijenlerine karşı gelişen immün tolerans sebebiyle HBV ile enfekte olmuş hepatositlere karşı yeterli immün cevap oluşamaz. Bu evrede virüs olabildiğince çoğaldığından HBeAg pozitif, HBV DNA seviyeleri oldukça yüksek ve karaciğer enzim değerleri genellikle normaldir ancak konakta immün yanıt gelişmediğinden fibrosiz ve nekroinflamasyon gibi immün yanıt sonucu oluşabilecek tablolar meydana gelmez (57,58). İmmun tolerans döneminde karaciğer biyopsisi şart olmamakla birlikte yapıldığı takdirde minimal aktivite gösteren hepatit izlenebilir. Konakta immün yanıt oluşmadığından HBeAg nin spontan serokonversiyonu ihtimali düşüktür. İmmun tolerans fazı şayet virüs bebeklik veya erken çocukluk döneminde alındıysa ortalama olarak 10-30 yıl, erişkin çağda alınırsa ortalama 2-4 hafta civarında sürmektedir (57-59).

2.9.2. İmmun Klirens Fazı (HBeAg Pozitif KHB, İmmun Reaktif Faz)

Bu faza geçiş genelde yaşamın 2. ve 3. on yılında meydana gelir. Kişide immün sistem olgunlaşmaya başladıkça HBV antijenlerine karşı az da olsa bir immün cevap gelişir.(57)Faz 2 olarak da bilinen bu faz yüksek serum aminotransferaz düzeyi ve yüksek HBV-DNA düzeyi ile karakterizedir. HBsAg ve HBeAg pozitifdir. İmmün

klirens fazını tanımlayıcı kein bir ALT sınır değeri yoktur. Genellikle ALT>45 değeri kabul edilir. Bu fazdadaki hastalarda genellikle kendiliğinden veya tedaviye sekonder olarak HBeAg klirensi olur ve hasta bir sonraki faz olan inaktif kronik HBV fazına geçer (60,61).

2.9.3. İnaktif HBsAg Taşıyıcılığı (İmmün Kontrol Fazı)

Latent, replikatif olmayan, taşıyıcı faz veya faz 3 olarak da adlandırılan bu fazda serum aminotransferazlarının düzeyi normal, HBV-DNA düzeyleri çok düşük veya saptanamayacak durumdadır. Bu fazda HbsAg pozitif ancak HBeAg negatiftir. Bu fazdaki hastaların yaklaşık yüzde 20 kadarında immün aktif faza bir veya daha fazla kez geri dönüş olabilir. Bu rekativasyonlar herhangi bir zamanda meydana gelebildiğinden hastalara düzenli izlem gerekir. Ayrıca bu hastalarda artmış HCC gibi HBV komplikasyon riski de mevcuttur (62). Bu faz genellikle ömür boyu sürebilir.

İnaktif HBV Taşıyıcılığının Tanısal Kriterleri

- 1-HBsAg (+)> 6 ay veya HBsAg (+) / Anti HBc IgM (-)> 6ay
- 2-HBeAg (-), anti-HBe (+)
- 3-Serum HBV DNA <2.000 IU/ml (104 kopya/ml)
- 4-Normal transaminaz değerleri
- 5-KC biyopsisinde normal veya minimal değişiklikler (opsiyonel)

2.9.4. Reaksiyon Fazı (HBeAg Negatif Kronik Hepatit B, İmmün Escape Fazı)

Bu faz HBV DNA seviyelerinde keskin bir artış ile karakterizedir. Aminotransferazlardan ALT normal veya yüksek olabilir. HBeAg saptanamaz ve antiHBe pozitifdir. Aktif olmayan kronik HBV si olan hastaların yüzde 20 ila 30 unda HBeAg-negatif kronik HBV veya HBeAg-negatif replikatif faz veya faz 4 olarak da bilinen HBeAg-negatif immün reaktivasyonu görülür. Bu hastalar genellikle prekor veya kor promotor bölgesi mutasyonlarına uğramış HBV varyantlarına sahiptir. Bu hastalar komplikasyonlar açısından yakından izlenmelidir. Antiviral tedavi ilerleyen dönemde gerekli olabilir (63).

Okült Hepatit B

Okült HBV; HBsAg negatif olan bir vakada HBV DNA'nın pozitif olması durumudur. Seronegatif ve seropozitif OHB olra ikiye ayrılabilir. Seropozitif okült hepatit B anti-HBc ve/veya anti-HBs varlığı ile karakterizedir. Seronegatif okült hepatit B anti-HBc ve anti-HBs'nin negatif olması durumudur. Prevalansı yüzde 1-87 arasında değişir (64).

Tablo 2.2. KHB'nin doğal seyri

Enfeksiyonun dönemi	Serum değerleri				Karaciğer biyopsi bulguları
	HBsAg	HBeAg	HBV DNA	ALT	
İmmün tolerans fazı	+	+	↑↑↑	N	Normal, minimal değişiklikler
İmmün yanıt fazı	+	+ / (-)	↑↑	↑↑↑	Kronik hepatit bulguları
İnaktif dönem	+	-	-	N	Normal
Reaktivasyon	+	-	↑	N/↑↑↑	Kronik hepatit bulguları

2.10. HBV Enfeksiyonunda Tanı Yöntemleri

HBV enfeksiyonunun klinik belirti ve semptomları olan hastalarda tanı enfeksiyonun serolojik ve viral göstergeleri ve karaciğer hastalığının histolojik ve biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi sonucu konulur.

Asemptomatik kişilerin taranması için HBsAg ve anti HBs kullanılırken, HIV, HCV, İmmüsuprese hastalar, kan ve organ bağışçısı olan hastalar gibi hasta gruplarında ek olarak anti HBc IgG de bakılabilir. Anti HBc testi, kişinin bağışıklığı geçirilmiş bir enfeksiyondan mı yoksa aşından mı alındığının ayırımında işe yarar. Bu önemlidir çünkü anti HBc izole olarak pozitif olan hastalar, kan ve organ bağışı yoluyla enfeksiyonu başkalarına bulaştırabilir (65).

2.10.1. Serolojik Tanı

HBsAg, HBV enfeksiyonunun serolojik belirteci olarak bilinir ve enzim immunoassay (EIA) yöntemi ile tespit edilebilir. HBsAg, HBV ye akut maruziyetten yaklaşık 1-10 hafta sonra, hastalık belirtileri görülmeye başlanmadan yaklaşık 2 hafta kadar önce serumda tespit edilebilir. HBsAg seropozitifliğinin 6 aydan daha uzun süre

pozitif devam etmesi halinde enfeksiyonun kronikleştiğinden bahsedilir. Akut enfeksiyon geçiren hastaların yaklaşık yüzde 5'i kronik enfeksiyona ilerler.

HBeAg'nin kaybolmasından sonra anti HBs ortaya çıkar. Viral replikasyonun bir göstergesi olan HBeAg ise HBsAg den az bir müddet sonra ortaya çıkmakta ve HBsAg'den evvel kaybolmaktadır. HBeAg negatifleştikten bir süre sonra da anti HBe oluşur. Anti HBe oluşumu hastalığın aktivitesinin azaldığına ve tablonun iyileşmeye başladığına işaret eder. Ülkemizin de bulunduğu Akdeniz havzası ülkelerinde bazen, HBV prekor mutant suşlarının neden olduğu enfeksiyonlarda, anti HBe oluşmasına karşın viral çoğalma aktif olarak devam edebilir (66–68).

Bazı hastalarda HBsAg negatifleşir ancak anti HBs pozitif saptanamaz. Bu döneme pencere dönemi adı verilir. Bu dönemde tanı anti HBc IgM antikorlarının saptanmasıyla konulabilir. Anti HBc IgM enfeksiyon başlangıcından birkaç hafta sonrasında en yüksek seviyelere ulaşmaktadır ve akut enfeksiyondan sonra 2 yıl kadar saptanabilir düzeylerde kalabilir. Anti HBc ayrıca enfeksiyonun ani alevlenmeleri esnasında da pozitifleşebilir ve bu durum kronik HBV'nin akut alevlenmesinin yanlışlıkla akut HBV enfeksiyonu sanılmasına neden olabilir. Anti HBc IgG, IgM den hemen sonra ortaya çıkar ve ömür boyu pozitif kalır. Bazı araştırmacılar KHB hastalarında anti HBc IgM titresi ile serum aminotransferazları, serum HBV DNA düzeyleri ve histolojik inflamasyon arasında bir bağlantı olduğunu belirtmişlerdir (69–71).

2.10.2. Moleküler Tanı

Serumdaki HBV DNA değerlerini kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirmek için çeşitli testler geliştirilmiştir. Bu tetkiklerin duyarlılığı kullanılan tekniğe göre değişmektedir. HBV DNA kullanılan polimeraz zincir reaksiyonu testleri (PZR) ile iyileşmeden sonra bile serumda uzun süre tespit edilebilir. Bu virüsün kişi iyileştikten sonra bile devam ettiğini, ancak immun sistem tarafından kontrol altında tutulduğunu gösterir(72) Kendiliğinden veya tedavi ile HBeAg klerensi olan 49 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, HBeAg'nin ilk saptanamaz hale geldiği sırada HBV DNA seviyelerinde geniş bir aralık bulmuştur, bu da HBeAg klirensi/serokonversiyonu için bir eşik HBV DNA seviyesi olmadığını gösterir (73). HBV DNA seviyeleri HBeAg negatif hastalarda da pozitif saptanabilir ancak HBeAg pozitif hastalarinki kadar yüksek değildir (74,75).

HBV DNA'nın klinik kullanımdaki temel rolü, antiviral tedaviye aday olan hastaları belirlemektir. HBeAg pozitif hastalarda tedaviye başlama sınırı 20.000 uluslararası birim/mL'lik bir sınır ve HBeAg-negatif hastalar için 2000 uluslararası birim/mL'lik bir alt eşik önerilmiştir. Yapılan birkaç büyük kohort çalışmasında uzun süre yüksek seviyelerde seyreden HBV DNA seviyelerinin artmış HCC riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. HBV DNA baskılanması, antiviral tedaviye yanıtı değerlendirmede ve virolojik durumu saptamada belirleyici bir nokta olarak da kullanılır (76,77).

2.10.3. Histopatolojik Tanı-Karaciğer Biyopsisi

Birçok hastada karaciğer biyopsisi gerekli olmamakla birlikte, aşağıdaki durumlarda biyopsi endike olabilir:

- Karaciğer hastalığının diğer nedenleri dışlandıktan sonra sürekli yüksek seyreden ALT seviyelerine rağmen düşük HBV DNA seviyeleri
- Tedavi kriterlerini karşılamayan ancak veya tedaviden fayda görecektir ilerlemiş karaciğer hastalığı riski taşıyan hastalar (ALT düzeyleri normal veya hafif yükselmiş (normalin üst sınırının <2 katı, sürekli yüksek HBV viral yükü (örn. >6 ay) yaş>40 ve ailede HCC öyküsü olan hastalar

Aktif viral replikasyonu olan hastalarda normal ALT seviyeleri normal histolojik bulgular olduğu anlamına gelmez. Yapılan bir çalışmada sürekli olarak normal ALT seviyeleri olan ve HBV DNA seviyeleri >2000 IU ve>10.000 kopya/ml olan hastaların yüzde 37'sinde karaciğer biyopisnde önemli derecede fibrosiz ve inflamasyon bulguları olduğunu göstermiştir. Buna karşın KHB nin immun tolerans fazındaki hastalarda yapılan iki çalışma yüksek HBV DNA seviyelerine rağmen fibrozis olmadığını veya düşük seviyede fibrozis olduğunu göstermiştir (76,78–80).

Kronik hepatitler; etiyolojidesindeki faktörlerin tam olarak belirlenemediği dönemlerde sadece morfolojik özellikler ele alınarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre kronik hepatitler, kronik lobuler hepatit, kronik persistant hepatit ve kronik aktif hepatit olmak üzere üç başlık altında değerlendirilmiştir. Takip eden yıllarda ise etiyolojinin hastalığın progresyonunu belirleyen en önemli faktör olduğu tespit edilmiş ve bundan sonra kronik hepatitler etiyolojisine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır (81,82).

2.11. Kronik Viral Hepatitlerde Görülen Temel Özellikler

Kronik viral hepatitlerde karaciğerde iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofisi, rejenerasyonu ve fibrosiz görülebilir. İltihabi infiltrasyon özellikle lenfositlerden oluşur. Bazen bu infiltrasyona polimorf nüveli lökositler ve plazma hücreleri de eşlik edebilir. Bu bulgular karaciğerde fibrozis (staging) ve nekroenflamasyonun (Grading-HAİ) derecelendirilmesi ile değerlendirilir (83).

2.11.1. Portal İnflamasyon

Büyük bir kısmını CD4+ yardımcı hücrelerinin oluşturduğu, arada plazma hücrelerinin yer aldığı, yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur (84).

2.11.2. İnterface Hepatit

Portal alandaki ve parankimdeki hepatositlerin ilerleyici, kronik hasarı ve buna eşlik eden lenfositik iltihabi infiltrasyon olarak tanımlanabilir. Genellikle portal mesafelerin bağ dokusunun sınırında ve portal iltihap ile birliktedir. Hepatositlerde şişme, büzülme veya sitoplazmik parçalanma gibi morfolojik değişiklikler görülebilir. Sorumlu tutulan hücreler genellikle CD8+ supresör T lenfositlerdir. Sonuç olarak hepatositlerde apoptoz meydana gelir (85).

2.11.3. Lobüler Hepatit veya Konfluent Nekroz

Konfluent nekrozlar, farklı bölgelerde bilhassa santral vene yakın yerleşimli birden çok hepatositi etkileyerek santral ve portal yapılar arasında birleşmeler meydana getirir ve bunun sonucunda vasküler yapıları bağlayan köprüleşme (bridging) nekrozları meydana getirir. Hepatit B hastalarında anti HBe oluşumu esnasında, HDV süperenfeksiyonu halinde, ilaç/toksik madde maruziyetinde ve immun sistem yetmezliği olan hastalarda da görülebilir (86–88).

2.11.4. Fibrozis

En özgün bulgusu, hepatositlerin sitoplazmasında görülen buzlu cam görüntüsüdür. Portal stromanın perisellüler ve perivenüler bağ dokusunun artışı sonucunda meydana gelir. Meydana gelme nedeni HBsAg nin hücre endoplazmik retikulumu içerisinde çoğalmasıdır (82).

Hepatit B tanısında, patolojik açıdan aktivite ve fibrozis evresini gösteren farklı skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bunlar;

- 1) Knodell skarlama sistemi,
- 2) Scheuer skarlama sistemi,
- 3) Metavir skarlama sistemi,
- 4) Modifiye Knodell (Ishak) skarlama sistemleridir.

Tablo 2.3. Knodell Skarlama Sistemi (89).

Periportal +/- köprüleşme nekrozu (piecema nekroz)	Skor
Yok	0
Hafif piecema nekrozis	1
Orta derecede piecema nekrozis (portal alanların çoğunda %50'den az olacak şekilde)	3
Belirgin piecema nekrozis (portal alanların çoğunda %50'den fazla olacak şekilde)	4
Orta derecede piecema nekrozis + köprüleşme nekrozu	5
Şiddetli piecema nekrozis + köprüleşme nekrozu	6
Multilobüler nekrozis	10
İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekrozis	
Yok	0
Hafif (asidofilik cisimcikler, balonlaşma dejenerasyonu ve/veya lobül veya nodülün 1/3'ten az kısmında fokal nekrozlar)	1
Orta derecede (lobül veya nodülün 1/3-2/3 kısmından fokal nekrozlar)	3
Şiddetli (lobül veya nodülün 2/3'ten fazlasını etkileyen fokal nekrozlar)	4
Portal iltihap	
Yok	0
Hafif (İltihap hücreleri portal alanın 1/3'ten az kısmında belirgin)	1
Orta (İltihap hücreleri portal alanın 1/3-2/3 kısmından belirgin)	3
Şiddetli (İltihap hücreleri portal alanın 2/3 ten fazlasında belirgin)	4
Fibrozis	
Fibrozis izlenmedi	0
Fibröz portal genişleme	1
Köprüleşen fibrozis	3
Siroz	4

Tablo 2.4. Modifiye HAI İndeksi (90)

1. Periportal veya periseptal interface hepatiti (piecemeal nekrozu)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
2. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz+ seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz+ çok sayıda portal-santral köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
3. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitoz ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük büyütmede)	4
4. Portal infalmasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

Tablo 2.5. Scheuer Skorlama Sistemi

Grade	Skor
A) Portal iltihap ve hepatitis	
Yok veya minimal	0
Yalnızca portal inflamasyon	1
Hafif veya lokalize interface hepatitis	2
Orta derecede veya daha yaygın interface hepatitis	3
Şiddetli ve yaygın interface hepatitis	4
B) Lobüler aktivite	
Yok	0
İnflamatuar hücreler var fakat hepatosit hasarı yok	1
Fokal nekroz veya apoptoz	2
Şiddetli hepatosit hasarı	3
Konfluent nekroz köprüleşmelerini de içeren yaygın hasar	4
Evre	
Fibrosis izlenmedi	0
Fibrosis doku artımı yalnızca portal alanlarda	1
Periportal veya porto-porta septalar var fakat damarlarla ilişkisi izlenmiyor	2
Bozulmuş yapıya eşlik eden fibrosis var fakat açıkça siroz değil	3
Siroz	4

Tablo 2.6. Metavir skorlama sistemi (90,91)

METAVİR SKORLAMA SİSTEMİ		
Portal İnflamasyon		
Yok		0
Bazı portal bölgelerde mononükleer hücre agregatları		1
Bütün portal bölgelerde mononükleer hücre agregatları		2
Bütün portal bölgelerde büyük ve yoğun mononükleer hücre agregatları		3
Güve yeniği nekrozu (GYN)		
Yok		0
Bazı portal bölgelerde periportal plakta fokal alterasyon		1
Bazı portal bölgelerde periportal plakta diffüz alterasyon		2
Bütün portal bölgeler çevresinde fokal lezyonlar		2
Bütün portal bölgelerde periportal plakta diffüz alterasyon		3
Fokal lobüler nekrozlar (FLN)		
Lobül başına düşen nekroinflamatuvar odak sayısı birden az		0
Lobül başına düşen nekroinflamatuvar odak sayısı en az bir		1
Her lobülde birden fazla nekroinflamatuvar odak		2
Birleşen nekrozlar		2
Köprüleşme nekrozu		
Yok		0
Var		1
GYN 0	FLN 0	Aktivite skoru 0
GYN 0	FLN 1	Aktivite skoru 1
GYN 0	FLN 2	Aktivite skoru 2
GYN 1	FLN 0-1	Aktivite skoru 1
GYN 1	FLN 2	Aktivite skoru 2
GYN 2	FLN 0-1	Aktivite skoru 2
GYN 2	FLN 2	Aktivite skoru 3
GYN 2	FLN 0-1-2	Aktivite skoru 2
Fibrosiz		
Fibrosiz yok		0
Portal bölgelerde genişleme, septa oluşumu yok		1
Portal bölgelerde genişleme, seyrek septa oluşumu		2
Belirgin septa oluşumu, siroz yok		3
Siroz		4

2.12. Tedavi

KHB için birincil tedavi hedefi hastalığın ilerlemesini engellemek ve sağkalımı arttırmaktır. Son yirmi yılda KHB tedavisinde önemli ilerleme kaydedilmiştir. Şu anda tedavi için onaylanmış iki interferon (IFN) ajanı ve yedi nükelozid analogu (NA) olmak üzere dokuz ajan bulunmaktadır. Bunlar lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir, tenofovir disoprosil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid fumarat (TAF) ve besifovir

dipivoksil (sadece Kore'de). NA ile tedavide hedef HBV-DNA'nın 10-20 IU/ml nin altındaki değerler gibi saptanamayacak düzeylere indirmek, IFN ile tedavide ise hedef altı ay sonra HBV DNA'nın 2000 IU/ml nin altına düşürmektir. Ayrıca HBV DNA yükünün azaltılması ile aminotransferazların normalleştirilmesi de bir diğer hedeftir. Tüm bunlara rağmen en güvenilir prognoz göstergesi HBsAg nin kaybı ve antiHBs nin gelişmesidir(92)

Kronik HBV enfeksiyonunda tedaviye başlama kararı öncelikle siroz varlığına, ALT ve HBV DNA düzeylerine bağlıdır. Hamilelik, malignite gibi durumlarda ise ek endikasyonlar bulunmaktadır.

1-Sirozu olmayan hastalarda:

HBV DNA düzeyi 2.000 IU/ml veya üstünde olan ve

1. ALT normalin üstünde olan hastalar
2. ALT sürekli normal olan hastalardan
 - a. 35 yaş veya üzerinde olanlar,

b. İlerlemiş karaciğer hastalığı şüphesi uyandıracak belirtileri bulunan hastalar (AST>ALT olması, trombosit sayısının düşüklüğü, albumin düşüklüğü, globulin yüksekliği, protrombin zamanında uzama gibi) kontrendikasyon yoksa karaciğer biyopsisi yapılmak sureti ile tedavi açısından değerlendirilmelidir. Biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI; Grade) ≥ 6 veya Fibrozu (stage) ≥ 2 olan hastalar tedaviyi hak eder.

HBeAg pozitif hastalarda HBV DNA>2000 IU/ml ve 3-6 aylık takip süresince ALT deki yükselme normalin üst sınırının 2 katından fazla ise bu hastalar tedavi yönünden değerlendirilmelidir. Kompanse karaciğer hastalığı olan yeni tanı almış HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg'nin spontan serokonversiyonunun oluşup oluşmayacağını görmek için tedavi üç ila altı ay ertelenmelidir (93).

2.HBeAg negatif hastalarda tedavi kriterleri:

1. Altı aydan daha uzun HBsAg pozitifliği
2. Oniki aydan daha uzun HBeAg negatifliği ve anti-HBe pozitifliği
3. HBV DNA'nın >2000 IU/ml'den fazla oluşu
4. Devamlı veya aralıklı ALT yüksekliği

5. Karaciğer biyopsi sonucunda histolojik aktivite indeksinin dört veya üzerinde oluşu (94).

Biyopsisinde Ishak skorunda Histolojik Aktivite İndeksi (HAI; Grade) ≥ 6 veya Fibrozu (stage) ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir. ALT seviyesi normal olan olgularda 3-6 ayda bir ALT kontrolü, 6-12 ayda bir HBeAg kontrolü yapılır (95).

3-Sirozlu hastalarda tedavi:

Kompanse sirozu olan hastalarda sirozun yeterli delili mevcutsa biyopsi yapılmasına gerek yoktur. Dekompanse sirozu olan hastalarda karaciğer biyopsisi kontraendikedir. HBV ye bağlı hayatı tehdit eden durumlarda antiviral tedavi edilmelidir. Bu durumlar arasında akut karaciğer yetmezliği olan hastaları (örneğin, fulminan akut HBV, kronik HBV'nin şiddetli alevlenmesi) ve dekompanse sirozu olan ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi ile ALT seviyesinden bağımsız olarak saptanabilir bir HBV DNA'sı olan hastaları içerir. Nükleozit tedavisinin çoğu durumda hastalığı stabillediği ve bazen geriye döndürdüğü görülmüştür (96–98).

Kronik hepatit B’de tedavi cevabı için kullanılan göstergeler; serolojik yanıt, biyokimyasal yanıt, virolojik yanıt, histolojik yanıt ve tam yanıt (95,99).

Tablo 2.7. Kronik Hepatit B tedavisinde tedavi yanıt tanımlamaları

Yanıt	Tanım
Primer yanıtsızlık	Tedavinin 12.haftasında, HBV DNA düzeyinde <1 log IU/ml azalma olmasıdır
Kısmi virolojik yanıt	Nükleoz(t)id tedavisi verilen olgularda ise tedavinin 24.haftasında da HBV DNA düzeyinde > 1 log IU/ml azalma olması fakat gerçek zamanlı PZR ile saptanabilir düzeyde olmasıdır
Virolojik yanıt	İnterferon tedavisi alan olgularda tedavinin 24.haftasında HBV DNA düzeyinin <2000 IU/ml olması, nükleoz(t)id tedavisi verilenlerde ise tedavinin 48.haftasında HBV DNA’nın gerçek zamanlı PZR ile saptanamayacak düzeye inmesidir
Serolojik yanıt	HBeAg pozitifliği olan olguda HBeAg serokonversiyonunun olmasıdır
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT seviyelerinin normal aralığa gerilemesidir
Histolojik yanıt	Fibroz skorunda kötüleşme olmaksızın nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puan düzelme olmasıdır
Tam yanıt	Biyokimyasal ve virolojik yanıtla birlikte HBsAg’nin kaybolmasıdır
Tedavi sonu yanıt	Tedavi bitiminde elde edilen yanıt
Kahçı yanıt	Tedavi kesildikten 6-12 ay sonra elde edilen yanıt

2.12.1. KHB’de Tedavide Kullanılan Ajanlar

1. İmmun modulatörler (Alfa interferon ve pegile formları)
2. Viral polimeraz inhibitörleri (Nükleozid ve nükleotid analogları)

a. İnterferon–Alfa (IFN-alfa)

1991 yılında KHB için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kullanım onayı verilen ilk ilaç interferondur. İnterferonlar; bakteri, virüs ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı organizmanın doğal savunma mekanizmasını oluşturan öğelerden biridir. İnterferon kullanımının öncekilki amacı, kompanse sirizu olan ve uzun süre tedavi almak istemeyen genç yaştaki hastalardır. HBeAg pozitif hastalar arasında HBV genotip A sahip olanlar ve düşük HBV DNA, yüksek ALT seviyelerine sahip olanlar interferon tedavisinden daha fazla fayda göreceği öngörülmüştür (100).

Sınırlı tedavi süresi, dirençli varyantların seçilmemesi ve aynı süredeki nükleos (t)id analog tedavisine kıyasla daha yüksek HBeAg kaybı ve HBsAg kaybı olması interferon tedavisinin nükleos (t)id tedavisine üstünlükleri olarak sayılabilir. Diğer yandan interferon tedavisinin yan etkileri birçok hasta için rahatsız edicidir ve bazen seyrek de olsa şiddetli olabilir. Tedavinin kontrendike olduğu durumlar vardır. Bunlar dekompanse siroz, kompanse sirozu olup porta hipertansiyonu olan hastalar ve gebe kadınlardır.

İnterferonlar son zamanlarda yerini yarı ömrü daha uzun olan ve interferon molekülüne polietilen glikol eklenmesiyle oluşan pegile interferona bırakmıştır. Pegile interferon FDA onayını 2005 yılında almıştır (101). İnterferon alfa subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılır. Tercih edilen formu peginterferon alfa-2a'dır. HBeAg-pozitif veya HBeAg-negatif kronik HBV hastaları için 48 hafta boyunca haftada bir kez 180 mcg olarak uygulanması önerilir (102).

b. Nükleozid ve nükleotid analogları

Nükleozid analogları, DNA sentezini durdurup viral replikasyonu susturan bileşiklerdir. Bunu doğal substratlarla yarışarak selüler DNA polimerzlara bağlanarak yaparlar (39).

Lamivudin

1998 yılında FDA tarafından onay almış ve kronik HBV tedavisinde ilk onay alan antiviral ajandır. Lamivudin hücre içerisindeki hepatosit kinazlar tarafından aktive

formu olan trifosfata dönüşür ve oluşan bu yapı polimeraz enziminin çalışmasını bloke ederek kapalı, kovalen, sirküler (ccc) DNA'nın oluşmasını engeller. Bunun sonucunda virüs replikasyonu durur ancak virüs hücre içerisinde varlığını devam ettirir. Bu nedenle lamivudin tedavisi kesildikten sonra meydana gelen HBV DNA artışının nedeni olabilir (103).

Diğer oral antiviral ajanlara kıyaslanınca lamivudinin en önemli kullanım avantajları, daha az maliyeti olması ve uzun yıllardır kullanılması nedeniyle güvenliğinin teyit edilmiş olmasıdır. Yine de diğer oral tedavi ajanlarının kullanım imkânı olması durumunda lamivudin, yüksek ilaç direnci nedeniyle tercih edilmemelidir.

Eşzamanlı HIV enfeksiyonu taşımayan ve böbrek fonksiyonu normal olan erişkinler için önerilen günlük lamivudin dozu 100 mg'dır. Böbrek fonksiyonu azalmış olanlarda doz düzenlemesi yapılması gerekir (104).

Lamivudin tedavisindeki en büyük sıkıntı lamivudine dirençli mutasyonların ortaya çıkmasıdır. Lamivudin ile tedavi süresi uzadıkça direnç oranı da artmaktadır. Direnç gelişiminde etkili olan faktörlerden bir diğeri de tedavi öncesinde HBV DNA düzeyinin yüksekliği ve tedaviden sonraki rezidü virüs yükünün fazla olmasıdır (105). Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen lamivudin ile tedavide sonlanım noktası tam olarak belirlenemiştir.

Telbivudin

Telbivudin, lamivudin ve adefovir ile karşılaştırıldığında daha potent bir antiviral ajan olmasına rağmen, lamivudin ile çapraz direnç geliştirmesi ve miyopati ve periferik nöropati gibi yan etkileri dolayısı ile çok tercih edilmeyen bir ajandır. Telbivudinin ayrıca tanımlanamayan bir mekanizma ile böbrek fonksiyonlarına iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Telbivudin oral yoldan kullanılır. Önerilen günlük doz 600 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir (106).

Adefovir dipivoksil

Adefovir dipivoksil, DNA polimeraz ve ters transkriptaz aktivitesini inhibe edebilen adenosin monofosfatın bir nükleotid analogudur. Adefovirin en önemli kullanım alanı, lamivudin dirençli hastaların tedavisinde başka bir ajanla kombinasyonudur. Son zamanlarda ise yerini tenofovir e bırakmıştır. Adefovir oral

yolla kullanılır ve günlük kullanım dozu 10 mg'dır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir. Tedavi süresi 48 haftadır (107,108).

Entekavir

Entekavir, oral yoldan kullanılan bir siklopentil guanozin analogudur. Entekavir ile tedavi, daha önce nükleozid analogları ile tedavi edilmemiş HBeAg-pozitif HBV hastalarının yaklaşık yüzde 20'sinde HBeAg serokonversiyonu sağlar. Buna ek olarak HBV DNA seviyelerinde düşüş ve karaciğer histolojisinde iyileşme ile ilişkilidir (109,110).

Adefovir ve lamivudinden farklı olarak seçici HBV inhibitörüdür. Diğer DNA virüsleri ve HIV'e karşı etkili değildir. Kullanım dozu, daha önce nükleosid analogu tedavisi almamış hastalarda 0,5 mg/gün; lamivudin-dirençli viremide 1 mg/ gündür (95). Bir yıllık tedavi, ortalama HBV DNA seviyelerinde 5 ila 7 log₁₀ azalma sağlar. Bu azalma dercecesi, dipivoksil veya lamivudin ile gözlenenenden daha fazla; ancak telbivudin veya tenofovir ile benzerdir. HBeAg pozitifliği olan hastalarda entekavir ile bir yıllık tedavi sonrası HBeAg serokonversiyonu %21, HBV DNA negatifleşme oranı ise %69-82 arasında bildirilmektedir. HBeAg negatif hastalarda ise tedavi sonu yanıt %75-85, kalıcı yanıt %48'dir (111,112).

Daha önce lamivudin dirençli olan hastalarda entekavir önerilmemektedir çünkü bu hastalarda entekavirin etkinliği düşüktür. Entekavir direnci daha önce nükleozid tedavisi almamış hastalarda nadir olup beş yıllık tedavide yaklaşık %1 civarındadır (113–115).

Entekavir genel olarak iyi tolere edilir ancak bazı hastalarda letarji, baş ağrısı, sersemlik, fotosensitivite ve ishal yapabilir. Gebelik kategorisi C'dir (95).

b. Nükleotid Analogları

Tenofovir

Tenofovir, tenofovir adefovir (TAF) ve tenofovir disoproksil fumarat (TDF) isimli iki ön ilaç formunda, oral olarak kullanılan, adenosin monofosfatın asiklik bir nükleotid diester analogudur. Her ikisi de hücre içerisinde aktif formu olan tenofovir difosfata dönüştürülür (116). Tenofovir önceleri HIV/HBV ile koenfekte olan hastaların tedavisinde kullanılırken, 2008 yılında lamivudin dirençli olguların tedavisinde etkili olduğu görüldükten sonra HBV tedavisinde de kullanıma girmiştir.

Tenofovir daha önce tedavi almamış naiv hastalarda veya diğer ajanlarla tedavi sonrası direnç gelişen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. Tenofovir kullanan hastalarda yapılmış klinik çalışmalarda sekiz yıllık kullanım oranlarında bile tenofovire direnç saptanmamıştır. Tenofovir formları arasında özellikle yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliği ya da osteoporoz için risk faktörleri olanlarda TAF, TDF ye göre daha çok tercih edilmektedir. TDF de deneyim ve çalışma daha fazla olmasına rağmen nefrotoksik ve kemik üzerine toksik etkileri daha fazla ve etki derecesi benzer olduğundan TAF tercih edilir (117–119). İlaç aç veya tok karnına kullanılabilir ve karaciğer yetmezliğinde doz düzenlemesi gerekmez. Kreatinin klerensi <50 ml/dk’dan az olan hastalarda doz ayarlaması gerekir.

Emtrisitabin

Bir nükleozid revers transkriptaz inhibitörü olan emtrisitabin, hücrel enzimler tarafından emtrisitabin 5'-trifosfata fosforile edilir ve trifosfatın viral DNA ya eklenmesiyle zincir sonlanır ve viral replikasyon inhibe olmuş olur. HBV ye karşı klinik etkisi bulunan emtrisitabin, HIV tedavisi için onay almıştır (120). Emtrisitabinin lamivudin gibi direnç geliştirme oranı yüksek olduğundan, monoterapide çok fazla tercih edilmez.

Alamifovir

Bir pürin nükleotid analogu olan ön ilaç formundaki Alamifovir ve onun hidrolize edilmiş türevleri, naiv hepatit B hastalarında ve daha önceden tedavi almış lamivudin dirençli olgularda tedavi için kullanılan bir ajandır. Alamifovir ile alakalı çalışmalar halen devam etmektedir (121).

HBV tedavisinde kullanılan diğer ajanlar arasında klevudin, Val-d-sitozin (LdC) ve valtorsitabin, pradefovir ve LB80380 (ANA380) gibi ajanlar da bulunmakta olup bunlarla alakalı çalışmalar devam etmektedir

2.13. Karaciğer Nakli

Birçok karaciğer hastalığı için ilk tedavi seçeneği olmasa bile; akut karaciğer yetmezliği, son dönem karaciğer hastalığı ve karaciğerin malignitelerinde karaciğer nakli önemli bir tedavi seçeneğidir. İnsanda bilinen ilk karaciğer nakli Amerika Birleşik Devletleri’nin Denver eyaletinde 1963 yılında Thomas E. Starzl tarafından biliyer atrezili bir çocuğa yapılmıştır. Daha önceleri son dönme karaciğer hastalığında son

tedavi seçeneği olarak görülen kaaciğer nakli, tekniğindeki gelişmeler ve kazanılan deneyimler sonrası, karaciğer hastalıklarının tedavisinde daha önde yer almaya başlamıştır. 1980 yılı öncesi karaciğer naklinden sonra bir yıllık sağkalım %50'den az iken, günümüzde bu oran %80-90'lara ulaşmıştır (122). 1970 lere kadar yüzde 30 civarında olan bir yıllık sağkalım oranları 1980 lerden sonra yüzde 80 lerin üzerine çıkmıştır. Günümüzde ise bir yıllık sağkalım oranı %85-90, beş yıllık sağkalım oranı ise %70-80 lere ulaşmıştır (123–125).

2.13.1. Karaciğer Nakli Endikasyonları

Erişkinlerde karaciğer nakli için endikasyonlar şöyle özetlenebilir:

- Akut karaciğer yetmezliği
- Primer biliyer siroz
- Sekonder biliyer siroz
- Primer sklerozan kolanjit
- Caroli hastalığı
- Kriptojenik siroz
- Siroz ile birlikte olan kronik hepatit
- Hepatik ven trombozu
- Fulminan hepatit
- Alkolik siroz
- Primer hepatosellüler maligniteler
- Hepatik adenomlar

Akut karaciğer yetmezliği karaciğer naklinde en öncelikli durumlar arasında yer alır. Nakil yapılmadığı takdirde ya iyileşme ile ya da ölümle sonuçlanır. Yapılan çalışmalara göre 26 haftadan daha kısa sürede gelişen karaciğer yetmezliği akut karaciğer yetmezliği olarak nitelendirilir. En önemli nedenleri arasında viral nedenler ve ilaç ilişkili akut karaciğer yetmezliği yer alır. Karaciğer nakli endikasyonlarının büyük bölümünü ise karaciğer yetmezliğine bağlı siroz oluşturmaktadır. Siroz tek başına nakil endikasyonu değildir, ancak dekompanse bulguları (varis kanaması, asit, ensefalopati, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom) ortaya çıkması

durumunda nakil endike hale gelir (122). Dekompanzasyon bulgularının gelişmesinden sonra hastalarda sağkalım oranı belirgin ölçüde düşüş gösterir.

Sirozlu hastalarda beklenen sağkalım oranlarını ve hastalık şiddetini hesaplamada sık olarak kullanılan iki skorlama sistemi bulunur. Bunlar; MELD (Model for Endstage Liver Disease) ve Child- Pugh (Child) skorlamalarıdır. Sirozlu hastalarda şantsız operasyonların riskini değerlendirmek için Child sınıflandırması kullanılmıştır. Sınıflandırmada skor 5 ile 15 arasında değişmektedir. 5 veya 6 puan alan hastalarda Child sınıf A siroz (iyi kompanse siroz), 7 ile 9 puan arasında olanlarda Child sınıf B siroz (önemli fonksiyonel bozulma) vardır ve puanları 10 ile 15 arasında olanlar Child sınıf C sirozuna (dekompanse siroz) sahiptir. Child sınıflandırması aşağıda Tablo-8 de özetlenmiştir.

Tablo 2.8. CHILD sınıflandırma sistemi

	1 puan	2 puan	3 puan
Total bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Asit	Yok	Hafif	Yoğun
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Puan	Sınıflama	1 yıllık yaşam	2 yıllık yaşam
5-6	A	%100	%85
7-9	B	%80	%55-60
10-15	C	%45	%35

MELD skoru ilk olarak transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) hastalarında 3 aylık mortaliteyi tahmin etmek için 231 sirozlu hasta üzerinde yapılan bir çalışma sonucu geliştirildi. Ocak 2016 da ise Organ Tedarik ve Nakil Ağı Politikası bu hesaplama sistemine sodyum değerini de ekleyerek güncelledi (126) MELD ve MELD Na skorlarının kullanım amacı, karaciğer nakli bekleyen hastalar arasındaki önceliği belirlemektir.

MELD skorunun hesaplanabilmesi için gerekli kriterler arasında INR, total bilirubin ve serum kreatinin değeri yer almaktadır. $MELD = 9,57 \times \log e (\text{kreatinin}) + 3,78 \times \log e (\text{bilirubin}) + 11,2 \times \log e (\text{INR}) + 6,4$ MELD skorlama sisteminde hastalar 6 ile 40 arası değerlerde sınıflandırılmakta olup bir hastanın MELD skoru 10'u geçtiği takdirde nakil açısından değerlendirilmesi gerekir. Sirozlu hastalar ise MELD skoru 15'i

geçmesi halinde nakil için potansiyel birer aday olurlar. MELD skoruna göre sınıflamanın yanı sıra sağkalımı azaltan MELD skoru haricindeki komplikasyon ve durumların varlığında da MELD skorunun 15'i geçmesi beklenmeden hastalar nakle aday olabilirler. Bu durumlar arasında HCC, hepatopulmoner sendrom, kistik fibrozis, hiler kolanjikarsinom ve hepatik arter trombozu sayılabilir. Sirozlu hastalar hepatik disfonksiyon bulgularının olması (Child ≥ 7 veya MELD ≥ 10) veya major komplikasyon (asit, varis kanaması veya hepatik ensefalopati) ya da HCC gelişmesi durumunda, organ sağlamada yaşanan zorluklar dikkate alınarak erken dönemde nakil yapılan merkezlere yönlendirilmesi gerekmektedir.

2.13.2. HBV ve Karaciğer Nakli

Hepatit B virüs enfeksiyonu tüm dünyada siroz, HCC ve daha az sıklıkta da akut karaciğer yetmezliği için önemli bir risk faktörüdür. Her ne kadar etkili antiviral tedaviler geliştirilmiş olsa da HBV ye bağlı bazı hastalarda karaciğer nakli endikasyonu oluşacaktır(127–129) Günümüzde HBV'ye bağlı nakil sonrası 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %85 ve %75 civarlarındadır (130,131).

2.14. HBV ve Reenfeksiyon

HBV'ye bağlı yapılan karaciğer nakli sonrası gelişen HBV re-enfeksiyonu sıkça karşılaşılan klinik bir problemdir. Re-enfeksiyonda en önemli sebeplerden biri şüphesiz nakil öncesi viral yüküdür. Yine reenfeksiyon hastalarında durum, nakil öncesine göre daha iyi seyredebilir (132).

HBV re-enfeksiyonu, karaciğer dalak ve diğer organlardaki rezervlerinin, muhtemelen nakil sonrası yoğun immunsupresyon ve immunsupresyonda sıkça kullanılan bir ajan olan steroidin HBV genomundaki steroide duyarlı alanı stimüle etmesi sonucu virüsün tekrar replike olması ile oluşur.

HBV reenfeksiyonunu engellemek için nakil sonrasında antiviral ajanların yanı sıra HBIG de verilir. Bu yolla nakil sonrası re-enfeksiyon oranının yüzde 10 ların altına çekmek amaçlanmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2015-2022 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan 18 yaş üzeri hastalarda nakil sonrası HBV nüksü sıklığını ve sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

Çalışma gereği hastane otomasyon sisteminden 2015 -2022 yılları arasında yapılan 1636 karaciğer nakli içerisinde KHB'ye bağlı yapılan 463 nakil hastasını nüks kriterlerine uygun olarak geriye dönük bir biçimde taradık. Karaciğer nakli sonrası HBsAg ve/veya HBV-DNA pozitifliği ile beraber karaciğer histolojisinde hepatit B bulgularının saptanması HBV nüksü olarak kabul edildi. HBsAg, Anti-HBsAb, HBeAg, Anti-HBeAb, Anti-HBc IgM, HBV DNA, AST, ALT incelemeleri yapılarak tanısı konulan ve nakil sonrası herhangi bir zamanda nüks etmiş 44 hastayı tespit ettik. Hastaların nakil ve nüks tarihleri, nakilden nükse geçen süre, nakil tipi, nakil endikasyonu, nakil öncesi ve nüks sonrası HBV süresi, nakil öncesi HBV DNA süresi, nakil öncesi ve sonrası kullandığı antiviral tedaviler, hastaların antiviral tedaviye uyumu, hastalarda HBV ye eşlik eden HDV, HCC ve HIV varlığı, HBeAg değerleri, nakil sonrası HBIG ve antiviral tedavi kullanım durumu, nüks sonrası görüntülemelerde HCC nüksü bulgusu, nakil sonrası 2.ay, 1. yıl, 3. yıl, 5.yıl ve 7.yıl HBV DNA, HBsAg, AntiHBs, ALT, Total Bilirubin, Albumin, Platelet, INR ve alfa-fetoprotein değerlerine, nakil sonrası dönemde nüks öncesi ve nakil sonrası-nüks sonrası ALT, Total Bilirubin, Albumin, Platelet ve INR değerlerine, nakil öncesi MELD skorlarına, nüks sonrası karaciğer yetmezliği bulgularına, nakil sonrası ve nüks sonrası yaşam sürelerine ve nüks sonrası güncel durumlarına, nüks sonrası yaşamayan hastaların ölüm sebeplerine ve ölüm tarihlerini inceledik.

3.1. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

HBV tanısı olmayan, 18 yaş altı olan, HBV dışı nedenlerle karaciğer nakli olan, nakil sonrası nüks kriterlerini karşılamayan hastaları çalışmanın dışında bıraktık.

3.2. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik

verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İekli grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi kullanıldı. Nüks ncesi ve sonrası karşılaştırmalarda Wilcoxon analizi yapıldı. Genel sağkalımda tek değişkenli analiz için Kaplan-Meier ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasında sağkalım sresinin karşılaştırılması için Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 463 HBV'ye bağlı nakilden 44'ünde (%9,5) HBV nüksü geliştiği saptandı. Çalışmaya 7'si (%15,9) kadın ve 37'si (%84,1) erkek olmak üzere toplam 44 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $56,5 \pm 6,7$ (min=42-maks=71) şeklinde idi. Hastaların nakil tipleri incelendiğinde 42'si (%95,5) kadavradan ve 2'si (%4,5) canlıdan nakil olduğu görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve nakil tipleri

		Sayı	%
Yaş. Ort±SS		56.5±6.7	
Cinsiyet	Kadın	7	15.9
	Erkek	37	84.1
Nakil tipi	Kadavradan	42	95.5
	Canlıdan	2	4.5

Hastaların nakil öncesi HBV süresi $41,0 \pm 40,4$ ay iken nüks sonrası HBV süresi $25,2 \pm 20,9$ aydı. Nakil öncesi HBV-DNA durumu incelendiğinde 17'sinin (%44,7) negatif ve 21'inin (%55,3) pozitif olduğu bulundu ve nakil öncesi HBV-DNA ortalaması $1268031922 \pm 5067242216$ idi. Hastaların nakil öncesi en çok TDF (%64,5) aldığı nakil sonrası da en çok TAF (%34,9) aldığı görüldü ve hastaların 39'u (%90,7) antiviral tedaviye uyumluydu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların nakil öncesi ve sonrası HBV süresi, HBV-DNA durumu ve tedaviye uyumu

		Sayı	%
Nakil öncesi HBV süresi, Ort±SS		41.0±40.4	
Nüks sonrası HBV süresi, Ort±SS		25.2±20.9	
Nakil öncesi HBV-DNA durumu	Negatif	17	44.7
	Pozitif	21	55.3
Nakil öncesi HBV-DNA değeri, Ort±SS		1268031922±5067242216	
Nakil öncesi antiviral tedavi	ETV	6	19.4
	TAF	2	6.5
	TDF	20	64.5
	TDF+LMV	1	3.2
	LMV	1	3.2
	Almayan	1	3.2
Nakil sonrası antiviral tedavi	ETV	5	11.6
	TAF	15	34.9
	TDF	14	32.6
	TAF+TDF	7	16.3
	TAF+TDF+ETV	1	2.3
	Almayan	1	2.3
Antiviral tedaviye uyum	Uyumlu	39	90.7
	Uyumsuz	4	9.3

Hastaların 29'unda (%65,9) nakil öncesi HCC, 4'ünde (%10,5) nakil öncesi HDV, 13'ünde (%31,7) nakil öncesi HBeAg pozitifliği mevcuttu ve ortalama HBeAg değeri 420,9±1224,2 şeklinde idi. Hastaların 19'u (%43,2) nakil sonrası HBIG kullanmıştı. Hastaların nakil sonrası nükleozid kullanım süresi ortalaması 39,4±22,8 aydı. Hastaların 8'inde (%26,7) nüks sonrası CT'de HCC rekürrensi görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların HCC, HDV, HIV, HBeAg, HBIG ve nükleozid analogu kullanım süresi, HCC nüksü

		Sayı	%
Nakil öncesi HCC varlığı	Var	29	65.9
	Yok	15	34.1
Nakil öncesi HDV varlığı	Var	4	10.5
	Yok	34	89.5
Nakil öncesi HIV varlığı	Var	0	.0
	Yok	44	100.0
Nakil öncesi HBeAg varlığı	Var	13	31.7
	Yok	28	68.3
Nakil öncesi HBeAg değeri, Ort±SS		420.9±1224.2	
Nakil sonrası HBIG kullanım durumu	Kullanmış	19	43.2
	Kullanmamış	25	56.8
Nakil sonrası nükleozid analoglarının kullanım süresi, Ort±SS		39.4±22.8	
Nüks sonrası CT'de HCC rekürrensi	Var	8	26.7
	Yok	22	73.3
Nakil sonrası HBV DNA değeri-1.yıl, Ort±SS		8019080.4±38554816.1	
Nakil sonrası HBV DNA değeri-3.yıl, Ort±SS		108187250.9±358814939.7	

Hastaların nakil sonrası HBsAg, nakil sonrası Anti HBS, nakil öncesi MELD skoru ve nakil öncesi kan değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların nakil sonrası HBsAg, antiHBs değerleri

	Ort±SS
Nakil sonrası HBsAg değeri-1.yıl	387.0±1077.4
Nakil sonrası HBsAg değeri-3.yıl	461.0±1415.3
Nakil sonrası HBsAg değeri-5.yıl	651.1±1420.0
Nakil sonrası HBsAg değeri-7.yıl	1264.9±1829.1
Nakil sonrası Anti HBs değeri-1.yıl	47.0±156.7
Nakil sonrası Anti HBs değeri-3.yıl	8.0±16.6
Nakil sonrası Anti HBs değeri-5.yıl	.8±1.0
Nakil sonrası Anti HBs değeri-7.yıl	.6±.7

Tablo 4.5. Hastaların nakil öncesi kan değerleri ve MELD skoru ortalaması

Nakil öncesi MELD skoru	15.6±6.3
Nakil öncesi ALT	82.0±86.1
Nakil öncesi T. BİL	4.1±5.2
Nakil öncesi ALB	2.7±.7
Nakil öncesi AFP	114.4±338.3
Nakil öncesi PLT	103.1±65.9
Nakil öncesi INR	1.4±.3

Hastaların nakil sonrasındaki dönemde nüks öncesi kan değerleri ile nakil sonrası nüks sonrası kan değerleri karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Nakil sonrası dönemde nüks öncesi-sonrası kan değerlerinin karşılaştırılması

	Nüks öncesi	Nüks sonrası	p[*]
	Ort±SS	Ort±SS	
ALT	69.3±95.3	41.2±34.9	0.193
T. BİL	1.4±1.9	1.9±5.3	0.436
ALB	3.5±.4	3.6±.7	0.153
PLT	160.9±68.1	179.1±78.2	0.119
INR	1.1±.3	1.2±.7	0.509

*Wilcoxon analizi yapılmıştır.

Nüks olan hastaların 21'inde (%47,7) KC yetmezliği görüldü. Hastaların 7'sinde (%15,9) rejeksiyon gelişti. Nüks olan hastalardan 12 sinin (%27,3) yaşamadığı saptandı. Hastaların nakil sonrası yaşam süresi 43,1±22,7 ay, nüks sonrası yaşam süresi ortalaması ise 26,0±21,0 ay olarak bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların karaciğer yetmezliği varlığı, nüks sonrası seyir ve yaşam süreleri

		Sayı	%
Karaciğer yetmezliği	Var	21	47.7
	Yok	23	52.3
Rejeksiyon	Var	7	15.9
	Yok	37	84.1
Yaşam durumu	Yaşamıyor	12	27.3
	Yaşıyor	32	72.7
Nakil sonrası yaşam süresi		43.1±22.7	
Nüks sonrası yaşam süresi		26.0±21.0	

Yaşamayan hastaların nakil öncesi antiviral tedavileri incelendiğinde 3'ünün (%33,3) ETV, 1'inin (%11,1) TAF ve 5'inin (%55,6) TDF tedavisi aldığını gördük. 2'sinin (%16,7) nakil sonrası ETV, 2'sinin (%16,7) TAF, 7'sinin (%58,3) TDF ve 1'inin de (%8,3) TAF+TDF tedavisi aldığını gördük. Yaşamayan hastaların tamamı antiviral tedaviye uyum göstermişti. Hastaların 5'inde (%91,7) HCC rekürrensi görüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Yaşamayan hastaların antiviral tedavi durumları ve HCC rekürrensi

		Sayı	%
Nakil öncesi antiviral tedavi	ETV	3	33.3
	TAF	1	11.1
	TDF	5	55.6
Nakil sonrası antiviral tedavi	ETV	2	16.7
	TAF	2	16.7
	TDF	7	58.3
	TAF+TDF	1	8.3
Antiviral tedaviye uyum	Uyumlu	12	100.0
	Uyumsuz	0	0
Nüks sonrası HCC rekürrensi	Var	11	91.7
	Yok	1	8.3

Yaşamayan hastalar ve yaşayanlar arasında HBV-DNA değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların yaşam durumlarına göre HBV-DNA değerlerinin karşılaştırılması

	Yaşayan	Yaşamayan	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Nakil öncesi HBV-DNA değeri	1580182170.9±5986101492.7	487656299.7±1162379889.6	0.910
Nakil sonrası HBV-DNA değeri	10686166.7±44508250.6	17821.5±24421.7	0.251

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Nakil sonrası dönemde nüks sonrası albumin değeri karşılaştırıldığında yaşayan hastalarda yaşamayan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$). Yaşayanlar ile yaşamayanlar arasında diğer kan parametreleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların yaşam durumlarına göre kan değerlerinin karşılaştırılması

		Yaşayan	Yaşamayan	p*
		Ort±SS	Ort±SS	
Nakil öncesi	ALT	82.1±97.3	81.9±47.3	0.382
	BİL	4.5±5.8	3.1±2.9	0.805
	ALB	2.7±.7	2.6±.9	0.928
	AFP	89.3±347.5	187.2±313.7	0.056
	PLT	91.7±55.1	133.7±83.8	0.124
	INR	1.4±.3	1.4±.2	0.612
Nakil sonrası-Nüks öncesi	ALT	49.1±47.5	123.0±157.6	0.106
	T. BİL	1.4±2.2	1.4±1.1	0.315
	ALB	3.6±.4	3.3±.4	0.089
	PLT	165.9±68.2	147.5±69.2	0.474
	INR	1.1±.3	1.1±.2	0.594
Nakil sonrası-nüks sonrası	ALT	36.4±34.2	53.8±35.3	0.124
	T. BİL	1.1±1.4	4.1±9.7	0.204
	ALB	3.9±.5	3.0±.6	<0.001
	PLT	181.9±58.0	171.5±119.9	0.558
	INR	1.1±.2	1.6±1.2	0.145

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Yaşayan ile yaşamayanlar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların yaşam durumlarına göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Yaşayan		Yaşamayan		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş, Ort±SS		57.4±6.7		54.2±6.5		0.315*
Cinsiyet	Kadın	6	85.7	1	14.3	0.653**
	Erkek	26	70.3	11	29.7	

*Mann Whitney U testi, **Kikare analizi uygulanmıştır.

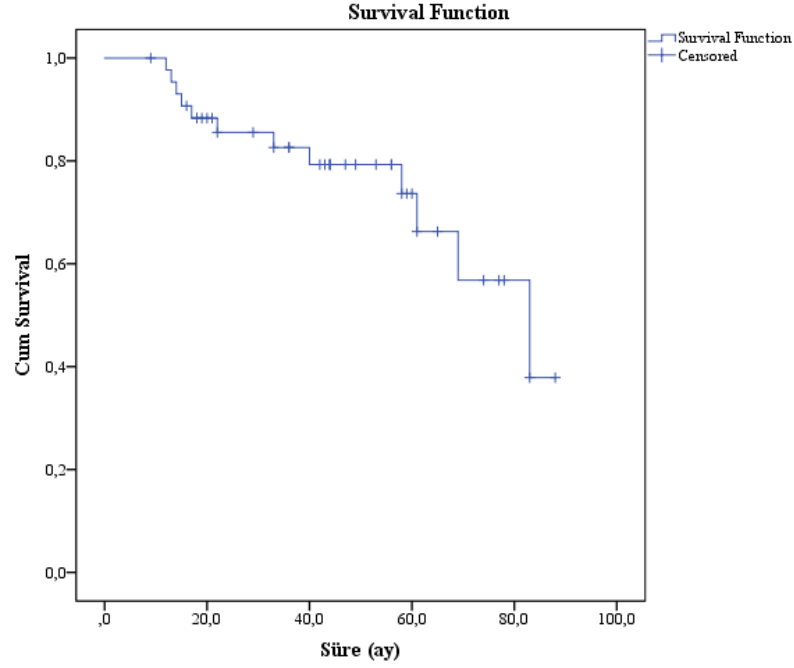
Yaşayan hastalar ile yaşamayan hastalar arasında nakil öncesi MELD skoru açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,948$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastaların yaşam durumlarına göre nakil öncesi MELD skorunun karşılaştırılması

	Yaşayan	Yaşamayan	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Nakil öncesi MELD skoru	15.5±6.2	15.8±6.9	0.948

*Mann Whitney U testi, **Kikare analizi uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın 12'si kaybedilmişti ve genel sağkalım oranını %72,7 olarak bulduk. Tüm hastaları beraber değerlendirdiğimizde ortalama sağkalım süresi 67,9 ay olarak bulduk. 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %97,7, %82,6 ve %73,6 idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Genel sağkalım eğrisi

HCC olanların sağkalımını HCC olmayanların sağkalımından anlamlı şekilde düşük bulduk ($p=0,022$).

HCC nüksü olanların sağkalımını HCC nüksü olmayanların sağkalımından anlamlı şekilde düşük bulduk ($p=0,022$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Genel sağkalım ve çeşitli parametrelere göre karşılaştırılması

		Sağkalım oranı	Ortalama	Standart hata	%95 GA	p [*]
Cinsiyet	Kadın	85.7	74.800	11.806	51.659-97.941	0.350
	Erkek	70.3	64.637	4.915	55.002-74.271	
HBV-DNA durumu	Negatif	82.4	76.018	6.249	63.770-88.266	0.220
	Pozitif	71.4	63.929	6.723	50.752-77.105	
HCC varlığı	Var	62.1	59.281	5.965	47.590-70.973	0.022
	Yok	93.3	78.833	3.989	71.014-86.652	
HDV varlığı	Var	75	62.750	13.207	36.865-88.635	0.827
	Yok	76.5	69.951	5.495	59.181-80.721	
HBeAg varlığı	Var	84.6	70.000	7.717	54.875-85.125	0.410
	Yok	71.4	66.745	5.932	55.119-78.371	
HBIG kullanımı	Kullanmış	78.9	74.252	5.062	64.330-84.174	0.158
	Kullanmamış	68	61.364	7.268	47.120-75.609	
HCC rekürrensi	Var	12.5	42.083	8.502	25.419-58.747	<0.001
	Yok	86.4	79.588	4.701	70.375-88.801	
Toplam		72,7	67.913	4.652	58.794-77.031	

*Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada HBV'ye bağlı karaciğer nakli olan hastalarda HBV nüks sıklığının % 9,5 olduğunu saptadık. Nüks gelişen hastalardan 12'sinin yaşamadığı ve genel sağ kalım oranının %72,9 olduğunu bulduk. Nüks gelişen hastaların 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %97,7, %82,6 ve %73,6 idi. Nüks olan hastalardan yaşayan ve yaşamayan hastaların sonuçları incelendiğinde nakil öncesi HCC'si bulunan hastalarda sağkalım oranının daha düşük olduğu saptandı. Nüks sonrası dönemde yaşayan hastalarda yaşamayan hastalara göre serum albümin düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu çalışmamızda elde edilen diğer bulgulardan biriydi.

Karaciğer naklinden sonra HBV nüksü, HBsAg pozitifliği ve/veya HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde olması olarak tanımlanır (133). Karaciğer nakli sonrası HBV re-enfeksiyonu, greft kaybı ve ölüm dahil ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. HBV re-enfeksiyon riski nakil öncesi viral yük ile yakından ilişkilidir. HBV profilaksisi, kronik HBV nedeniyle hem karaciğer nakli adayı olan hastalarda hem de nakil yapılmış hastalarda, tedavinin dikkatli yönetilmesi gereken önemli bir basamaktır. Re-enfeksiyonda önemli etkenlerden bir diğeri de HBV'nin hepatik ve ekstrahepatik dokularda, profilaksi alan hastalarda bile yıllarca gösterilebilir olmasıdır (134).

Çalışmamızda KHB'ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrası nüks sıklığını ve nüks üzerine etkili risk faktörlerini, ayrıca nüks sonrası ölen hastalar ve yaşayanlar arasındaki laboratuvar, radyolojik ve epidemiyolojik verileri incelemeyi amaçladık. Literatür taraması yaptığımızda karaciğer nakli sonrası HBV nüksü ile alakalı çok miktarda çalışma mevcuttu ancak bu kadar geniş değişkene yer verilen az miktarda çalışma mevcut idi. Bu açıdan çalışmamız, KHB'ye bağlı karaciğer nakli sonrası nüks üzerine etkili faktörlerin incelenmesi anlamında ve nüks hastalarındaki çeşitli zamanlarda bakılan biyokimyasal parametreler, nüks sonrası yaşam oranları gibi parametreler açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamıza alınan 44 hastanın 7'si (%15,9) kadın ve 37'si (%84,1) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 56.5 ± 6.7 (min=42-maks=71) şeklindeydi. Hastaların nakil tipleri incelendiğinde 42'si (%95,5) kadavradan ve 2'si (%4,5) canlıdan nakil şeklinde idi. Nüks sonrası yaşamayan 12 hastadan 1'i kadın (8,33), 11'i (%91,6) erkekti. Yapılan

istatistiksel değerlendirme sonucunda cinsiyetin nüks sonrası sağ kalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını gördük ($p=0,350$).

Çalışmamızda nakil sonrası nüks olan ve sonrasında yaşayan hastalarda yaş ortalaması $57,4\pm6,7$, yaşamayan hastalarda ise $54,2\pm6,5$ olarak bulundu ($p=0,315$). Cinsiyet olarak yaşayanların 6'sı (%85,7) kadın, 26'sı (%70,3) erkekti. Yaşamayan hastaların ise 1'i (%14,3) kadın, 11'i (%29,7) erkekti ($p=0,653$). Yaşamayan hastalar ile yaşayanlar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık olmadığını gördük. ($p>0,05$).

Lerut ve ark. (135) yapmış olduğu bir çalışmada karaciğer naklinden sonra HBV nüksü için geçen süreyi ortalama 145 gün olarak bulmuşlardır. Biz ise çalışmamızda bu süreyi en kısa 30 gün, en uzun 1620 gün (ortalama 478 gün) olarak bulduk.

Zhang ve ark. (136) yapmış olduğu bir çalışmada, HBV ye bağlı karaciğer nakli olmuş 184 hastadan 11'inin (%5,97) nüks ettiğini bulmuştur. Samuel ve ark. (137) ise HBV ile ilişkili sirozu olan nakil hastalarında HBV nüks oranının 67 ± 4 ve herhangi bir profilaksi yokluğunda nakil sonrası serum HBV-DNA'sı pozitif olanlar arasında 83 ± 6 olduğunu bildirmiştir. Başkıran ve ark. (138) 225 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada HBV için nakil öncesi ve sonrası medikal tedavi ile ortalama 30 aylık takip sonrasında HBV rekürrens oranı $5,1$ olarak bulmuşlardır. Biz ise çalışmamızda HBV'ye bağlı karaciğer nakli olmuş 463 hastadan 44'ünün (%9,5) nüks ettiğini tespit ettik. Burdan yola çıkarak nakil sonrası kullanılan antiviral tedavi ve HBIG gibi profilaksi ajanlarının yaygınlaşması neticesinde nakil sonrası nüks oranlarının azaldığını söylemek mümkündür. Sonuçlarımız karaciğer nakli sonrası nüks profilaksisinde antiviral ajan başta olmak üzere HBIG'li veya HBIG'siz kombinasyonların önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Dan ve ark. (139) HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastaları 5 yıl süre ile izlemişlerdir. Bu süre sonunda lamivudin ve adefovir ile profilaksi sağlanan hastalarda 5 yıllık yaşam süresini 48,24 ay; lamivudin ve HBIG ile profilaksi sağlanan hastalarda ise 50,16 ay olarak bulmuşlardır. Perrilo ve ark. (140) ise 47 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada nakil sonrası lamivudin ile profilaksi alan hastaları 48 ay boyunca izlemiş ve hayatta kalma oranını 80 olarak bulmuşlardır. Han ve ark. (141) HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan ve profilaksi olarak lamivudin ve/veya HBIG alan 59 hastayı ortalama 15,3 ay süre ile takip etmiş ve bu süre sonunda ortalama yaşam

süresini 15 ay olarak bulmuşlardır. Steinmüller ve ark. (142) da HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan ve profilaksi olarak lamivudin ve/veya HBIG alan 51 hastayı ortalama 35 ay boyunca takip etmiş ve nakil sonrası yaşam süresini 48 ay olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hastaların profilaksi rejimi olarak en çok TAF ve/veya HBIG kullandığını tespit ettik. Çalışmamızda nüks gelişen hastalardan 12'sinin yaşamadığı ve genel sağ kalım oranının %72,9 olduğunu bulduk. Nüks gelişen hastaların 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %97,7, %82,6 ve %73,6 idi. Bu sonuçlar hepatit B hastalarında profilaktik tedavi ile çok yüksek yaşam oranlarının sağlanabildiğini ve Hepatit B hastalarının güvenle karaciğer nakli olabileceğini düşündürmektedir.

KHB nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrası HBV nüksünü önlemek amaçlı kullanılan ilk ajan HBIG'dir. Ancak daha sonraları HBIG'in tek başına kullanımı sonucu nüks oranlarında artış görülmesi üzerine oral antiviral ajanlar geliştirilmiş ve tedaviye eklenmiştir. Lamivudin geliştirilen ilk oral antiviral ajan olup daha sonra gelişen yüksek direnç oranları nedeniyle yerini tenofovir ve entekavir gibi direnç oranları daha düşük ajanlara bırakmıştır (143,144). Ertuğrul ve ark. (145) yapmış oldukları çalışmada HBV sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda kullanılan oral antiviral ilaç çeşidinin nüks oranları üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisini saptamamışlardır ($p=0.639$). Biz ise çalışmamızda hastaların nakil öncesi en çok TDF (%64,5) aldığı nakil sonrası da en çok TAF (%34,9) aldığını gördük ve hastaların 39'u (%90,7) antiviral tedaviye uyuyordu. Yaşamayan hastaların nakil öncesi antiviral tedavileri incelendiğinde 3'ü (%33,3) ETV, 1'i (%11,1) TAF ve 5'i (%55,6) TDF tedavisi almış iken 2'si (%16,7) nakil sonrası ETV, 2'si (%16,7) TAF, 7'si (%58,3) TDF ve 1'i (%8,3) TAF+TDF tedavisi almıştı. Çalışmamıza nüks etmeyen hastalar dahil edilmediği için nüks sıklığında antiviral türünün önemi hakkında yorum yapamamaktayız.

HBV ye bağlı siroz 1980'li yıllarda karaciğer nakli için kontrendike bir durumdu, çünkü nakil sonrası antiviral profilaksi olmadığından nakil sonrası nüks oranı hemen hemen %100 e yakındı. 1990'lı yıllarda HBIG'in geliştirilmesi ile beraber nüks oranları ve buna bağlı ölümler oldukça azalmıştı. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de dolaşımdaki serbest virüsleri bağlayıp nötralize ettiği ve enfekte olmuş hücrelerin lizise uğramasına sebep olduğu ve böylece hepatositlerin enfekte olmasını önlediği düşünülmektedir. HBIG'den sonra geliştirilen antiviral ajanlarla birlikte nakil

sonrası nüks oranları %10'ların altına düşmüştür (146–148). Nakil sonrası HBV nüksünü önlemek amaçlı çeşitli profilaksi kombinasyonları kullanılmaktadır. Günümüzde düşük doz HBIG ve nükleotid analogu kombinasyonu maliyeti en etkin ve en etkili uygun profilaksi şekli olarak kabul edilmektedir (149–158). Samuel ve ark. (159) yaptığı 372 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, hiç HBIG tedavisi almayan veya sadece kısa süreli (nakilden sonra 2 ay) HBIG alan hastaların yaklaşık %75'inde HBV enfeksiyonunun tekrarladığını bildirmişlerdir. Uzun süreli kullanımda (6 ay veya daha fazla) rekürrens riskinin, profilaksi almayan hastaların yüzde 78'i ile karşılaştırıldığında %56 civarında olduğunu görmüşlerdir. Bizim çalışmamızda; hastaların 19'u (%43,2) nakil sonrası HBIG kullanmış, 25 ise HBIG kullanmamıştı. HBIG kullanan hastalardan 3'ü (%15,78) takip sürecinde yaşamını kaybetti. Çalışmamızda HBIG kullanımının nüks sonrası yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi bulunmasa da nüks eden hastaların çoğunda HBIG kullanımının olmadığı saptandı. Bu durum HBIG tedavisinin nakil sonrası nüks üzerine çok anlamlı etki ettiğini düşündürmektedir.

HBV sirozu olan hastalarda HCC gelişme riski, normal popülasyona göre 100 kat artmaktadır (160,161). Bu nedenle HBV varlığı HCC gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Tek başına HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastalara kıyasla HBV ve HCC birlikteliği olan hastalara yapılan karaciğer naklinde nakil sonrası nüks ihtimalinin daha fazla olduğu görülmüştür (162,163). Faria ve ark. (164) HBV sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan 99 hasta üzerinde yapmış olduğu bir çalışma yaptı. Hastalardan 31'i nakil öncesi HBV+HCC tanılı, 68'i sadece HBV tanılıydı. HBsAg, 15 aylık bir medyan süre zarfında bu hastalardan 14'ünde (%14,1) yeniden ortaya çıktı. Bu 14 hastanın 10 unda HBV DNA saptanabilir düzeydeydi. Bu çalışmada HBV nüks oranları 1, 2, 5 ve 8.yılda sırasıyla %6,3, %10,9, %17,3 ve %17,3 idi. HBV+HCC'si olan 31 hastanın ise 11'inde (%35,5) HBV nüksü, 8'inde HCC nüksü görüldü. HCC nüksü ile başvuran 8 hastanın 7'sinde (%87,5) HBV nüksü, gelmeyen 23 hastanın 4'ünde (%17,4) HBV nüksü meydana geldi. Yine bu hasta grubunda 1, 2, 5 ve 8 yıllık HBV nüksü oranları sırasıyla %16,7, %27,8, %43,1 ve %43,1 idi. Wong ve ark. (165) 2006 yılında 183'ü HBV sirozu, 96'sı ise HBV+HCC tanılı toplam 279 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada hastaları ortalama 30,2 ay süre ile takip etmişlerdi. Nakil sırasında HCC'si olmayan 5 (%6,7) hasta ve HCC'si olan 7 (%7,4) hastada HBV nüksü tespit edildi. Nakil sırasında HCC'si olmayan 5 (%6,7) hasta ve HCC'si olan 13

(%13,8) hastada HBV ve/veya HCC nüksü tespit edildi. Hastalığın birikmiş nüks olasılığını HCC'li hastalarda daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise karaciğer nakli sonrası HBV nüksü gelişen 44 hastanın 29'unda (%65,9) HCC mevcut iken 15'inde HCC yoktu. HBV+HCC'si olan 29 hastanın 8'inde (%26,7) nakil sonrası görüntülemelerde HCC nüksü tespit ettik. Bu 8 hastadan 7'si (%87,5) nüks sonrası kaybedilmişti, 1'inin (%12,5) ise yaşamakta olduğunu gördük. Çalışmamızda elde edilen veriler neticesinde HCC'si olan nüks hastalarının sağkalımını HCC olmayanların sağkalımından anlamlı şekilde düşük bulduk ($p=0,022$). Yine nüks sonrası HCC rekürrensi olanların sağkalımı HCC rekürrensi olmayanların sağkalımından anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,001$). Çalışmamızda HBV nüksü olmayan nakil hastaları dahil edilmediği için HCC'nin nakil sonrası nüks sıklığı üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir yorum yapamıyoruz. Ancak nüks eden hastalardaki sonuçlar HCC birlikteliğinin özellikle nüks HCC varlığında yaşam süresi üzerine olumsuz etki ettiğini düşündürmektedir.

Karaciğer yetmezliği, HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrası meydana gelen nüks sonrası karşılaşılan sorunlarda birisidir. Çalışmamızda karaciğer yetmezliği bulgusu olarak assit, varis, ensefalopati ve INR yüksekliği gibi belirti ve bulgulardan en az birinin olmasını ölçüt olarak aldık. Çalışmaya alınan hastaların 21'inde (%47,7) karaciğer yetmezliği bulguları görüldü. Karaciğer yetmezliği olan hastaların 7'sinde (%15,9) rejeksiyon gelişti, 12'sinin (%27,3) ise kaybedildiği görüldü. Karaciğer yetmezliği gelişen hastaların nakil sonrası ortalama yaşam süresi $43,1\pm22,7$ ay, nüks sonrası ortalama yaşam süresi ise $26,0\pm21,0$ ay idi. Sonuçlarımız nüks eden hastaların önmeli bir kısmında karaciğer yetmezliği geliştiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda albuminin nakil sonrası dönemde nüks olan hastalar içerisinde yaşayan hastalarda yaşamayanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu gördük. Hastaların nakil öncesi ortalama albumin değeri $2,7\pm,7$ g/dl, yaşayan hastalarda nakil sonrası dönemde nüks öncesi ortalama albumin değeri $3,6\pm,4$ g/dl, yaşamayan hastaların nakil sonrası dönemde nüks öncesi ortalama albumin değeri $3,3\pm,4$ g/dl idi. Literatür taramasında albümin düzeylerinin HBV nüksü üzerinde etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmasa da, düşük albümin düzeyinin karaciğer yetmezliği birçok durumda karşılaşılabilen bir durum olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle sonuçlarımız

HBV nükslü hastalarda düşük serum albümin düzeylerinin yaşam süresi hakkında prediktif bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Nakil sonrası HBV nüksünün meydana gelmesinde şüphesiz en önemli etkenlerden biri nakil öncesi HBV DNA pozitifliğidir. Ertuğrul ve ark. (145) yapmış oldukları bir çalışmada karaciğer nakli öncesi HBV DNA yüksekliğinin antiviral ilaç direncine bağlı gelişen nükste en önemli etken olduğunu saptamışlardır ve yaptıkları çalışmada nakil sonrası nüks gelişen grupta nakil öncesi mililitre kandaki HBV DNA kopya sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla bulmuşlardır ($p=0.001$). Biz ise çalışmamızda hastaların nakil öncesi HBV-DNA durumu inceledik ve 17'sinin (%44,7) negatif ve 21'inin (%55,3) pozitif olduğunu gördük ve nakil öncesi HBV DNA'sı pozitif olan hastaların HBV-DNA ortalamasının $1.268.031.922 \pm 5.067.242.216$ kopya/ml olduğunu gördük. Hastaların nakil öncesi HBV süresi ortalama $41,0 \pm 40,4$ ay iken nüks sonrası HBV süresi ise ortalama $25,2 \pm 20,9$ ay idi. Yaşayan ve yaşamayan hastalar arasında HBV-DNA değeri açısından anlamlı farklılık olmadığını gördük ($p>0,05$). Çalışmamıza nüks olmayan HBV nakil hastaları dahil edilmediği için HBV-DNA düzeyinin nüks sıklığındaki önemi hakkında yorum yapamıyoruz. Bununla birlikte nüks olan hastaların çoğunda nakil öncesi HBV-DNA pozitifliğinin olması, nüks sıklığında nakil öncesi HBV-DNA pozitifliğinin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

KHB'ye eşlik eden HDV enfeksiyonu varlığı, nakil öncesi HCC varlığı, antiviral tedaviye uyumun az olması, HIV birlikteliği, antiviral ilaç direnci, HBV nüksü için sayılabilecek diğer risk faktörleri arasında yer alır (166–168). HDV varlığı nüks için direkt olarak bir risk faktörü olmasa da olası bir nüks gelişmesi durumunda prognozun daha kötü seyretmesine neden olmaktadır. HDV koenfeksiyon veya süperenfeksiyon varlığı KHB ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastalarda sık karşılaşılan bir durumdur. HBV'li hastaların yaklaşık %5 inde HDV süperenfeksiyonu vardır (170). HBV ve HDV nüksü, HBV ile ilişkili ve HBV+HDV ile ilişkili karaciğer yetmezliği için karaciğer naklinin istenmeyen bir sonucudur. HBV ve HDV ile enfekte hastalarda karaciğer nakli sonrası nüks oranı tek başına HBV ye bağlı yapılan karaciğer nakli hastalarındaki nüks oranından daha düşüktür. Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, HBİg tedavisi gören hastalarda HBV nüks oranı yalnızca HBV ile enfekte olan hastalarda %56, HBV+HDV ile enfekte olanlarda %17 olarak bulunmuştur (170,171). Yine bu çalışmada profilakside kullanılan antiviral ajanların HBV ve HDV nüksünü önlediği

gösterilmiştir. 1993 yılında Avrupada yapılan ve 327 hastayı kapsayan bir başka çalışmada 3 yıllık takip sonrası sadece HBV nedeniyle nakil yapılmış hastalarda nüks oranı %67 iken HBV+HDV ile koenfekte olan hastalarda ise nüks oranının %32 olduğu görülmüştür (172). Bizim çalışmamızda nakil sonrası nüks eden hastaların 4'ünde (%9.0) HDV enfeksiyon birlikteliği varken 40 hastada HDV yoktu. HDV koenfeksiyonu olan 4 hastadan 1'i (%25) nüks sonrası kaybedilmişti ve 3 ü (%75) ise yaşıyordu. Nakil öncesi HDV varlığının nüks sonrası sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmadığını gördük ($p=0,827$). Sonuçlarımız HDV birlikteliğinin nüks eden hastalarda yaş süresi üzerine olumsuz etki etmediğini düşündürmektedir.

MELD skorunun kullanım amacı, karaciğer nakli bekleyen hastalar arasındaki nakil önceliği belirlemektir. MELD skoru 10'u geçtiği takdirde hastanın nakil açısından değerlendirilmesi gerekir. Sirozlu hastalar ise MELD skoru 15'i geçmesi halinde nakil için potansiyel birer aday olurlar. Onaca N ve ark. (173) 669 hasta üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada 340 hastanın nakil öncesi MELD skorunu 15'in altında, 226 hastada 15-26 arasında, 103 hastada ise 25'in üzerinde olduğunu görmüşlerdir. Yine bu çalışmada nakil sonrası 2 yıllık sağkalım oranları MELD skoru 15 in altında olanlarda %85,8, MELD skoru 15-24 arası olanlarda %82,3, MELD skoru 25 ve üzerinde olan hastalarda %74,1 olarak bulmuşlardır. Biz çalışmamızda 44 hastanın MELD skoru ortalamasını 15,61 olarak bulduk. Yaşamayan 12 hastanın MELD ortalamasını $15,8 \pm 6,9$; yaşayan 32 nüks hastasının MELD skoru ortalamasını ise $15,5 \pm 6,2$ olarak bulduk. Yaşayan hastalar ile yaşamayan hastalar arasında MELD skoru açısından anlamlı fark bulamadık ($p=0,948$). Sonuçlarımız nüks eden hastalarında nakil öncesi MELD skorunun yaşam süresi üzerine anlamlı etki etmediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda nakil sonrası nüks olan hastalarda nakil öncesi ortalama HBV süresi $41,0 \pm 40,4$ ay iken nüks sonrası HBV süresi $25,2 \pm 20,9$ ay idi. Ayrıca nakil sonrası nüks öncesi ve nakil sonrası nüks sonrası kan değerleri incelendiğinde nakil sonrası 1.yıl HBsAg değerleri ortalaması $387,0 \pm 1077,4$, 3.yıl HBsAg değeri $461,0 \pm 1415,3$, 5.yıl HBsAg değerleri ortalaması $651,1 \pm 1420,0$, 7.yıl HBsAg değerleri ortalaması $1264,9 \pm 1829,1$; nakil sonrası 1.yıl antiHBs değerleri $47,0 \pm 156,7$, nakil sonrası 3.yıl antiHBs değerleri $8,0 \pm 16,6$, 5.yıl antiHBs değerleri $8 \pm 1,0$, 7.yıl antiHBs değerleri 6 ± 7 olarak bulduk. Hastaların nakil öncesi ortalama ALT değeri $82,0 \pm 86,1$, ortalama total bilirubin değeri $4,1 \pm 5,2$ mg/dl, ortalama albumin değeri $2,7 \pm 7$ g/dl, ortalama AFP değeri $114,4 \pm 338,3$, ortalama platelet değeri $103,1 \pm 65,9$ ve nakil öncesi ortalama INR

değerini $1,4\pm,3$ olarak bulduk. Yine hastaların nakil sonrası nüks öncesi ve nakil sonrası nüks sonrası kan değerleri incelendiğinde; nakil sonrası nüks öncesi ortalama ALT değeri $69,3\pm95,3$, nakil sonrası nüks sonrası ortalama ALT değeri $41,2\pm34,9$ ($p=0,193$), nakil sonrası nüks öncesi ortalama total bilirubin değeri $1,4\pm1,9$ mg/dl, nakil sonrası nüks sonrası ortalama total bilirubin değeri $1,9\pm5,3$ mg/dl ($p=0,436$), nakil sonrası nüks öncesi ortalama albumin değeri $3,5\pm,4$ g/dl, nakil sonrası nüks sonrası ortalama albumin değeri $3,6\pm,7$ g/dl ($p=0,153$), nakil sonrası nüks öncesi ortalama platelet değeri $160,9\pm68,1$, nakil sonrası nüks sonrası ortalama platelet değeri $179,1\pm78,2$ ($p=0,119$), nakil sonrası nüks öncesi ortalama INR değeri $1,1\pm,3$, nakil sonrası nüks sonrası ortalama INR değerini $1,2\pm,7$ ($p=0,509$) olarak bulduk. Yine bizim çalışmamızda yaşayan hastaların nakil öncesi ALT değerlerinin ortalaması $82,1\pm97,3$ yaşamayan hastaların ALT ortalaması $81,9\pm47,3$ ($p=0,382$), yaşayan hastaların total bilirubin ortalaması $4,5\pm5,8$ mg/dl, yaşamayan hastaların total bilirubin ortalaması $3,1\pm2,9$ mg/dl ($p=0,805$), yaşayan hastaların albumin ortalaması $2,7\pm,7$ g/dl, yaşamayan hastaların albumin ortalaması $2,6\pm,9$ g/dl ($p=0,928$), yaşayan hastaların AFP ortalaması $89,3\pm347,5$, yaşamayan hastaların AFP ortalaması $187,2\pm313,7$ ($p=0,056$), yaşayan hastaların platelet ortalaması $91,7\pm55,1$, yaşamayan hastaların platelet ortalaması $133,7\pm83,8$ ($p=0,124$), yaşayan hastaların INR ortalaması $1,4\pm,3$, yaşamayan hastaların INR ortalaması $1,4\pm,2$ ($p=0,612$) olarak bulduk. Yaşayan hastaların nakil sonrası dönemde nüks öncesi ALT ortalaması $49,1\pm47,5$, yaşamayan hastaların nakil sonrası dönemde nüks öncesi ALT ortalaması $123,0\pm157,6$ ($p=0,106$) yaşayan hastalarda nakil sonrası dönemde nüks öncesi total bilirubin ortalama değeri $1,4\pm2,2$ mg/dl, yaşamayan hastaların nakil sonrası dönemde nüks öncesi total bilirubin ortalama değeri $1,4\pm1,1$ mg/dl ($p=0,315$), yaşayan hastalarda nakil sonrası dönemde nüks öncesi ortalama albumin değeri $3,6\pm,4$ g/dl, yaşamayan hastaların nakil sonrası dönemde nüks öncesi ortalama albumin değeri $3,3\pm,4$ g/dl ($p=0,089$), yaşayan hastalarda nakil sonrası dönemde nüks öncesi ortalama platelet değeri $165,9\pm68,2$, yaşamayan hastalarda nakil sonrası dönemde nüks öncesi ortalama platelet değerleri $147,5\pm69,2$ ($p=0,474$), yaşayan hastalarda nakil sonrası dönemde nüks öncesi ortalama INR değeri $1,1\pm,3$, yaşamayan hastaların nakil sonrası dönemde nüks öncesi ortalama INR değerini $1,1\pm,2$ ($p=0,594$) olarak bulduk. Ayrıca hastaların nakil sonrası dönemde nüks sonrası ortalama ALT değeri $36,4\pm34,2$, yaşamayan hastaların nakil sonrası dönemde nüks sonrası ortalama ALT değeri $53,8\pm35,3$ ($p=0,124$), yaşayan hastaların nakil sonrası dönemde nüks sonrası total bilirubin ortalaması $1,1\pm1,4$ mg/dl, yaşamayan hastaların ortalama total

bilirubin değeri $4,1 \pm 9,7$ mg/dl ($p=0,204$) , yaşayan hastaların nakil sonrası nüks sonrası ortalama albümin değeri $3,9 \pm 5$ g/dl, yaşamayan hastaların ortalama albümin değeri $3,0 \pm 6$ g/dl ($p<0,001$) , yaşayan hastaların nakil sonrası nüks sonrası ortalama platelet değeri $181,9 \pm 58,0$, yaşamayan hastaların nakil sonrası nüks sonrası ortalama platelet değeri $171,5 \pm 119,9$ ($p=0,558$), yaşayan hastaların nakil sonrası nüks sonrası ortalama INR değeri $1,1 \pm 2$, yaşamayan hastaların nakil sonrası dönemde nüks sonrası ortalama INR değeri $1,1 \pm 2$, yaşamayan hastaların nakil sonrası dönemde nüks sonrası ortalama INR değerini $1,6 \pm 1,2$ ($p=0,145$) olarak bulduk. Bu sonuçlar nüks HBV hastalarında albümin dışında hematolojik ve biyokimyasal testlerin yaşam süresi üzerine anlamlı bir etki yaratmadığını düşündürmektedir.

Sonuçlarımız karaciğer nakli sonrası HBV nüks eden hastaların oldukça yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca bulgularımız HCC birlikteliğinin özellikle nüks HCC varlığında yaşam süresi üzerine olumsuz etki ettiğini düşündürmektedir. Son olarak sonuçlarımız HBV nüklü hastalarda düşük serum albümin düzeylerinin yaşam süresi hakkında prediktif bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada HBV'ye bağlı karaciğer nakli olan hastalarda HBV nüks sıklığının % 9,5 olduğunu saptadık. Nüks gelişen hastalardan 12'sinin yaşamadığı ve genel sağ kalım oranının %72,9 olduğunu bulduk. Nüks gelişen hastaların 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %97,7, %82,6 ve %73,6 idi. Nüks olan hastalardan yaşayan ve yaşamayan hastaların sonuçları incelendiğinde nakil öncesi HCC'si bulunan hastalarda sağkalım oranının daha düşük olduğu saptandı. Nüks sonrası dönemde yaşayan hastalarda yaşamayan hastalara göre serum albümin düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğu çalışmamızda elde edilen diğer bulgulardan biriydi.

Çalışmamızda nakil sonrası yaşayan ve yaşamayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık olmadığını gördük.

Nakil sonrası kullanılan antiviral tedavi ve HBIG gibi profilaksi ajanlarının yaygınlaşması neticesinde nakil sonrası nüks oranlarının azaldığını söylemek mümkündür. Sonuçlarımız karaciğer nakli sonrası nüks profilaksisinde antiviral ajan başta olmak üzere HBIG'li veya HBIG'siz kombinasyonların önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Yine elde ettiğimiz sonuçlar HBV hastalarında profilaktik tedavi ile çok yüksek yaşam oranlarının sağlanabildiğini ve HBV hastalarının güvenle karaciğer nakli olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda HBIG kullanımının nüks sonrası yaşam süresi üzerine anlamlı etkisi bulunmasa da nüks eden hastaların çoğunda HBIG kullanımının olmadığı saptandı. Bu durum HBIG tedavisinin nakil sonrası nüks üzerine çok anlamlı etki ettiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda HBV nüksü olmayan nakil hastaları dahil edilmediği için HCC'nin nakil sonrası nüks sıklığı üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir yorum yapamıyoruz. Ancak nüks eden hastalardaki sonuçlar HCC birlikteliğinin özellikle nüks HCC varlığında yaşam süresi üzerine olumsuz etki ettiğini düşündürmektedir.

Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan ve sınırında nüks eden hastaların önemli bir kısmında karaciğer yetmezliği geliştiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarımız HBV nüksü olan hastalarda düşük serum albümin düzeylerinin yaşam süresi hakkında prediktif bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza nüks olmayan HBV nakil hastaları dahil edilmediği için HBV-DNA düzeyinin nüks sıklığındaki önemi hakkında yorum yapamamaktayız ancak nüks olan hastaların çoğunda nakil öncesi HBV-DNA pozitifliğinin olması, nüks sıklığında nakil öncesi HBV-DNA pozitifliğinin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Yine elde ettiğimiz bir diğer sonuç, HDV birlikteliğinin nüks eden hastalarda yaşam süresi üzerine olumsuz etki etmediğini idi. Aynı şekilde nüks eden hastaların nakil öncesi bakılan MELD skorunun hastanın yaşam süresi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını gördük.

Son olarak nüks hastalarında baktığımız hematolojik ve biyokimyasal testler içerisinde albumin dışındaki diğer testlerin nüks eden hastaların yaşam süresi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını gördük.

KHB hastalarında nakil sonrası birincil amaç nüksü önlemek, nüks gelişen hastalarda ise sağkalımı artırmaktır. Bu anlamda nakil sonrası profilaksi kullanımının önemi hastaya vurgulanmalı ve kullanmadığı durumda meydana gelebilecek sonuçlar konusunda bilgilendirilmeli ve düzenli aralıklarda kontrolü sağlanmalıdır. Karaciğer nakli sonrası meydana gelen HBV nüksünde rolü olan durumları daha iyi tespit edebilmek, nüks meydana gelmeden bunu önleyebilmek ve sonuçlarını daha etkin yönetmek için yapılmış kapsamlı çalışmalar olsa da bu alanda yeni ve farklı çalışmalara her zaman ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; 6;384(9959):2053–63.
2. Murat BIYIK, Mehmet ASIL. *Hepatit B Erken Tanısında Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin Önemi*. 201751–51.
3. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2011 Dec; 11:337.
4. Rafael Esteban D. Hepatitis b virus overview. https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management?search=hepatit%20b%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 15 Ağustos 2022
5. Tung BY, Kowdley K. Hepatitis B and Liver Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41(10):1461–6.
6. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Mostazo Torres J, González Arjona C, Rando-Muñoz FJ. Management of hepatitis B virus infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12083–90.
7. Kennedy M, Alexopoulos SP. Hepatitis B virus infection and liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15(3):310–5.
8. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *The Lancet*. 2003; 362(9401):2089–94.
9. Naga Swetha Samji, Adrienne M Buggs, Praveen K Roy. *Viral Hepatitis Overview Background* 2017 ;6-21.
10. Süleyman Felek. Safra yolları infeksiyonları. Felek S *Sistemik infeksiyon hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2000. 195–212 p.
11. Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2007;47(4):1401–15.
12. Papadakis Maxine A., J McPhee S. *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment* 2016. Vol. 55. 2016. 668–671.

13. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–98.
14. Seeger C, Mason WS. *Molecular biology of hepatitis B virus infection*. Vols. 479–480, Virology. Academic Press Inc. 2015. p. 672–86.
15. Wang J, Qu X, Qi Y, Li J, Song X, Li L, et al. Pharmacokinetics of Anti-HBV Polyoxometalate in Rats. Rong L, editor. *PLoS One* 2014; 9(6): e98292.
16. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. In: *Journal of Hepatology*. 2006.
17. Özgür B. Kronik Hepatit B'ye Bağlı Karaciğer Nakli Olan Hastalarda Entekavir Tedavisinde Yanıtın Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, 2016.
18. Serter D. Hepatit Virüsü ve Viral Hepatitler *Virüs riketsiya ve klamidya hastalıkları* 1997; 1: 175–206.
19. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. Vol. 4, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2016.
20. Tabak, F. Virus hepatitlerinin epidemiyolojisi. *Günümüzde virüs hepatitlerinde*, 1998 2-31
21. Gerlich WH, Caspari G. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. *J Viral Hepat*. 1999;6(s1):6–15.
22. Alkan, G. N., Balcı, İ., & Kurtgil, A. Hepatit ön tanılı hastalarda hepatit belirleyicilerinin incelenmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 1998 56-58.
23. Özgür B. Kronik Hepatit B'ye Bağlı Karaciğer Nakli Olan Hastalarda Entekavir Tedavisinde Yanıtın Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, 2016.
24. Choudhuri G, Gupta V, Negi TS, Ojha R. Potential Implications of Detecting HBsAg in Asymptomatic People in an Endemic Community Through Medical Camps. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9(1):43–9.
25. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell* 1982;29(2):403–15.

26. Girones R, Miller RH. Mutation rate of the hepadnavirus genome. *Virology* 1989;170(2):595–7.
27. Tosun, S. Türkiye’de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. *Viral Hepatit*, 2013, 25-80.
28. Liu CJ, Kao JH. Global Perspective on the Natural History of Chronic Hepatitis B: Role of Hepatitis B Virus Genotypes A to J. *Semin Liver Dis* 2013;33(02):097–102.
29. Norder H, Hammas B, Lee SD, Bile K, Courouce AM, Mushahwar IK, et al. Genetic relatedness of hepatitis B viral strains of diverse geographical origin and natural variations in the primary structure of the surface antigen. *Journal of General Virology* 1993;74(7):1341–8.
30. Stuyver L, de Gendt S, van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *Microbiology (N Y)* 2000;81(1):67–74.
31. Tang, H. Hepatitis B Virus Infection. *Molecular Virology to Antiviral Drugs* (Vol. 1179). *Springer Nature*.
32. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Theamboonlers A, Tangkijvanich P, Komolmit P, et al. Rapid Detection of Lamivudine-Resistant Hepatitis B Virus Mutations by PCR-Based Methods. *Tohoku J Exp Med* 2006;210(1):67–78.
33. Replication cycle of HBV. <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F5912515> Kasım 2022
34. Karataş E, Erensoy S, Akarca U. S, Sertöz R. Hepatit B Virüsü (HBV) Genotip D ile Enfekte Hasta Gruplarında HBV preS1, preS2 ve S Gen Bölgelerinin Analizi. *Mikrobiyol Bul*, 2018; 52(1), 23-34.
35. Ustaçelebi, Ş. Ergünay K. Hepatit B virüsün (HBV) moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed). *Viral Hepatit* 2007; 1, 96-107.
36. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *The Lancet* 2009;373(9663):582–92.

37. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012;380(9859):2095–128.
38. Chen DS. From Hepatitis to Hepatoma: Lessons from Type B Viral Hepatitis. *Science* 1993;262(5132):369–70.
39. Leblebicioglu H, Eroglu C, Aribas E, Sirmatel F, Ayaz C, Ozsoy MF, et al. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: Epidemiology and genotype distribution. *Clinical Microbiology and Infection* 2004;10(6):537–41.
40. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B - clinical implications. *Medscape J Med* 2008;10(4):91.
41. Korkutan İ. Kronik Hepatit B'li Çocuklarda İnterlökin-1 Beta, Tümör Nekrozis Faktör-Alfa, İnterferon-Gama ve Lenfosit Subgruplarının Tayini. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2006.
42. Hollinger, F. B., & Dienstag, J. L. Hepatitis B and D virus. *Manual of clinical microbiology*, 1995; 6, 1035-1044.
43. Gerberding JL. Management of Occupational Exposures to Blood-Borne Viruses. Wood AJJ, editor. *New England Journal of Medicine* 1995;332(7):444–51.
44. Mast, E. E., & Alter, M. J. Prevention of hepatitis B virus infection among health-care workers. *Infectious Disease and Therapy Series*, 1993;7, 295-295.
45. Taşyaran, M. A. (2003). HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. *Viral hepatit*, 98(1), 94-100.
46. Balık, İ. Hepatit B epidemiyolojisi," K Kılıçturgay (ed), *Viral Hepatit '94*, 1. Baskı" kitabında, 1994 s, 91-101.
47. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical Transmission of Hepatitis B Antigen in Taiwan. *New England Journal of Medicine* 1975;292(15):771–4.

48. Eng-Kiong Teo, Anna SF Lok, *Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection*. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection?search=hbv%20bula%C5%9F%20yollar%C4%B1&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 15 Kasım 2022
49. Beasley RP, I-Sen Shiao, Stevens C, Meng HC. Evidence Against Breast-Feeding As A Mechanism For Vertical Transmission Of Hepatitis B. *The Lancet* 1975;306(7938):740–1.
50. Hadchouel M, Scotto J, Huret JL, Molinie C, Villa E, Degos F, et al. Presence of HBV DNA in spermatozoa: A possible vertical transmission of HBV via the germ line. *J Med Virol* 1985;16(1):61–6.
51. Özdemir Y. E. Hbeag Negatif Kronik Hepatit B Tanılı Hastaların Uzun Dönem Takibi. Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı , Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2020.
52. Israel J, London WT. *Liver Structure, Function, and Anatomy: Effects of Hepatitis B Virus* 1991;1–20.
53. Kılıçturgay, K. Viral hepatitte immünopatogeneze. *Viral Hepatit*, 2003; 316-28.
54. Bilgiç, A., & Özacar, T, Hepatit B virusu. *İnfeksiyon Hastalıkları Mikrobiyolojisi* 2002; 1370-1377.
55. Cohen C, Evans AA, Huang P, London WT, Block JM, Chen G. Hepatitis B knowledge among key stakeholders in Haimen City, China: Implications for addressing chronic *HBV infection*. *Hepatol Med Policy* 2016;1(1):4.
56. Enfeksiyonunda, Ö. H. K. H. B. Fazlar ve HBsAg Kuantifikasyonunun Önemi. Ed: Tabak F, Tosun S. *Viral Hepatit* 2013; 295-99.
57. Kantarçeken, B. Kronik hepatit B–Doğal seyir. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 2009 3-9
58. Lok, A. S. F., & McMahon, B. J. *Chronic hepatitis B*:2009.
59. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of hepatitis B: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45(4):1056–75.

60. 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.
61. Schwarz KB, Lombardero M, di Bisceglie AM, Murray KF, Rosenthal P, Ling SC, et al. Phenotypes of Chronic Hepatitis B in Children From a Large North American Cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69(5):588–94.
62. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35(6):1522–7.
63. Haber BA, Block JM, Jonas MM, Karpen SJ, London WT, McMahon BJ, et al. *Recommendations for Screening, Monitoring, and Referral of Pediatric Chronic Hepatitis B. Pediatrics* 2009;124(5): e1007–13.
64. Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol* 2013;35(1):39–52.
65. 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.
66. Özsan, M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. *Viral hepatit*, 2007; 1, 124-33.
67. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: A prospective study. *Hepatology* 1991;13(4):627–31.
68. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology* 1989 Mar;9(3):452–6.
69. Lee WM, King WC, Schwarz KB, Rule J, Lok ASF. Prevalence and clinical features of patients with concurrent HBsAg and anti- HBs: Evaluation of the hepatitis B research network cohort. *J Viral Hepat* 2020;27(9):922–31.
70. Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. *Dig Dis Sci* 1986;31(6):620–4.

71. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Alter HJ, Taylor PE, et al. Hepatitis B Vaccine in Medical Staff of Hemodialysis Units. *New England Journal of Medicine* 1982 9;307(24):1481–6.
72. Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari F v. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *Journal of Clinical Investigation* 1994;93(1):230–9.
73. Chu C. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002;36(6):1408–15.
74. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36(4):543–6.
75. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000—Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120(7):1828–53.
76. Iloeje UH, Yang H, Su J, Jen C, You S, Chen C. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. *Gastroenterology* 2006;130(3):678–86.
77. Iloeje UH, Yang H, Su J, Jen C, You S, Chen C. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. *Gastroenterology* 2006;130(3):678–86.
78. Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouillères O, et al. Chronic Hepatitis B Virus Carriers in the Immunotolerant Phase of Infection: Histologic Findings and Outcome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 134(5):1376–84.
79. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and Histologic Features of Chronic Hepatitis B Virus-Infected Asymptomatic Patients With Persistently Normal ALT. *Gastroenterology* 2008;134(5):1376–84.
80. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007;47(6):760–7.
81. Brunt, E. M. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000; 31(1), 241-246.

82. Ferrell LD, Greenberg MS. Special stains can distinguish hepatic necrosis with regenerative nodules from cirrhosis. *Liver International* 2007;27(5):681–6.
83. Çevikbaş, U., & MG, G. Kronik B Hepatitinin morfolojik özellikleri. *Hepatit B Ulusal UzlaşmaToplantı Metinleri*, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2003; 91-97.
84. Denk, H., Scheuer, P. J., Baptista, A., Bianchi, L., Callea, F., De Groote, J., ... & Thaler, H. (1994). Guidelines for the diagnosis and interpretation of hepatic granulomas. *Histopathology*, 25(3), 209-218.
85. Ishak KG. Pathologic Features of Chronic Hepatitis. *Am J Clin Pathol* 2000 1;113(1):40–55.
86. Neil D Theise. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology*. 2007; 20:3–14.
87. Brunt, E. M. (2000). Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology*, 31(1), 241-246.
88. Burt, A. D., & Day, C. P. Pathophysiology of the liver In RMN MacSween, AD Burt, BC Portmann, KG Ishak, PJ Scheuer, PP Anthony eds *Pathology of the Liver* 2nded. London UK Churchill Livingstone. 2002: 98-118
89. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1(5):431–5.
90. Bedossa P. Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1994;20(1):15–20.
91. Bedossa P. Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1994 ;20(1):15–20.
92. Lee HW, Lee JS, Ahn SH. Hepatitis B Virus Cure: Targets and Future Therapies. *Int J Mol Sci*. 2020 28;22(1):213.

93. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67:1560.
94. Aydın, K. Köksal İ, Leblecioğlu H. *HBeAg negatif hastalarda tedavi. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Viral Hepatit. (2007).
95. Lok, A. S. F., & McMahon, B. J. (2009). *Chronic hepatitis B* 2009. 719–27
96. Yao F. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: A comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001;34(2):411–6.
97. Fontana RJ, Hann HWL, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123(3):719–27.
98. Kwon H, Lok AS. Hepatitis B therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 22;8(5):275–84.
99. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167–85.
100. O'Brien C, Moonka D. Antiviral Chemotherapy for Viral Hepatitis. In: Viral Hepatitis [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press 1999. p. 251–316.
101. Viral Hepatitle Savaşım Derneği *Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi* 2017. 1. Baskı 2017
102. Liaw YF LNGR. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: *Liver Int* 2005; 25:472.
103. Schalm S. W, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, ... & International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000, 46(4), 562-68.
104. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of Hepatitis B: Our Practice and How It Relates to the Guidelines. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014 ;12(1):16–26.

105. Stuyver L, Locarnini S, Lok A, Richman D, Carman W, Dienstag J, et al. Nomenclature for antiviral resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Frontiers in Viral Hepatitis* 2003; p. 335–51.
106. Yapali S, Lok AS. Potential benefit of telbivudine on renal function does not outweigh its high rate of antiviral drug resistance and other adverse effects. *Gastroenterology*. 2014;146(1):15–9.
107. Tsiang M, Rooney JF, Toole JJ, Gibbs CS. Biphasic clearance kinetics of hepatitis B virus from patients during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology*. 1999;29(6):1863–9.
108. Gilson RJC, Chopra KB, Newell AM, Murray- Lyon IM, Nelson MR, Rice SJ, et al. A placebo- controlled phase I/II study of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 1999;6(5):387–95.
109. Ahn J, Lee HM, Lim JK, Pan CQ, Nguyen MH, Ray Kim W, et al. Entecavir safety and effectiveness in a national cohort of treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the US - the ENUMERATE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(1):134–44.
110. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DKH, Yuen JCH, Lai CL. Three Years of Continuous Entecavir Therapy in Treatment-Naïve Chronic Hepatitis B Patients: VIRAL Suppression, Viral Resistance, and Clinical Safety. *American Journal of Gastroenterology* 2011;106(7):1264–71.
111. Birengel S TE. Kronik Hepatit B de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar. Köksal İ, Leblebicioğlu H edt. *Bilimsel Tıp Yayınevi* 2007;11–21.
112. Taşyaran MA. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi. *Viral hepatit* 2003;94–100.
113. Reijnders JGP, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: Influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52(4):493–500.
114. Lee JH, Cho Y, Lee DH, Lee M, Yoo J ju, Choi W mook, et al. Prior Exposure to Lamivudine Increases Entecavir Resistance Risk in Chronic Hepatitis B Patients without Detectable Lamivudine Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(3):1730–7.

115. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49(5):1503–14.
116. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tenofovir Alafenamide as 10-Day Monotherapy in HIV-1–Positive Adults. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2013;63(4):449–55.
117. U.S. Food and Drug Administration Approves Gilead’s Vemlidy (Tenofovir Alafenamide) for the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2016/11/us-food-and-drug-administration-approves-gileads-vemlidy-tenofovir-alafenamide-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-b-virus-infection> (28 Kasım 2016).
118. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(3):196–206.
119. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(3):196–206.
120. Lim SG, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P, et al. A Double-blind Placebo-Controlled Study of Emtricitabine in Chronic Hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006 9;166(1):49–56.
121. Chan C, Abu-Raddad E, Golor G, Watanabe H, Sasaki A, Yeo KP, et al. Clinical Pharmacokinetics of Alamifovir and Its Metabolites. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ;49(5):1813–22.
122. Taşkıran E. Liver transplantation: indications, contraindications, rejection and long-term follow-up. *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Transplantation Journal* 2016 7;1(2):59–66.
123. Verdonk, R. C., Van den Berg, A. P., Slooff, M. J., Porte, R. J., & Haagsma, E. B. *Liver transplantation* 2007; 372-80. 2007;65.

124. Starzl, T.E., Liver transplantation. *Gastroenterology*, 1997;288-91.
125. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transplantation* 2004;10(7):886–97.
126. <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/meld-calculator>
2022 Kasım 3
127. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol* 2018;69(4):810–7.
128. Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. *Hepatology* 2017;65(3):804–12.
129. Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: An ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013;58(2):287–96.
130. Bertoletti A, Sette A, Chisari F v., Penna A, Levrero M, Carli M de, et al. Natural variants of cytotoxic epitopes are T-cell receptor antagonists for antiviral cytotoxic T cells. *Nature* 1994;369(6479):407–10.
131. Lindh M, Andersson A, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 Variants, and Geographic Origin of Hepatitis B Virus—Large- Scale Analysis Using a New Genotyping Method. *J Infect Dis* 1997;175(6):1285–93.
132. Trautwein C. Mechanisms of hepatitis B virus graft reinfection and graft damage after liver transplantation. *J Hepatol* 2004;41(3):362–9.
133. Phillips MJ, Cameron R, Flowers MA, Blendis LM, Greig PD, Wanless I, et al. Post-transplant recurrent hepatitis B viral liver disease. Viral-burden, steatoviral, and fibroviral hepatitis B. *Am J Pathol* 1992;140(6):1295–308.
134. Prophylaxis of HBV after liver transplantation. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2008;7(1):5–10.

135. Lerut JP, Donataccio M, Ciccarelli O, Roggen F, Jamart J, Laterre PF, et al. Liver transplantation and HBsAg-positive postnecrotic cirrhosis: adequate immunoprophylaxis and delta virus co-infection as the significant determinants of long-term prognosis. *J Hepatol* 1999;30(4):706–14.
136. Zhang D, Jiao Z, Han J, Cao H. Clinicopathological features of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: eleven-year experience. *Int J Clin Exp Pathol* [2014;7(7):4057–66.
137. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver Transplantation in European Patients with the Hepatitis B Surface Antigen. *New England Journal of Medicine* 1993;329(25):1842–7.
138. Adil B, Fatih O, Volkan I, Bora B, Veysel E, Koray K, et al. Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus Recurrence in Patients Undergoing Liver Transplantation for Hepatitis B Virus and Hepatitis B Virus Plus Hepatitis D Virus. *Transplant Proc* 2016 Jul;48(6):2119–23.
139. Dan YY, Wai CT, Yeoh KG, Lim SG. Prophylactic strategies for hepatitis B patients undergoing liver transplant: A cost-effectiveness analysis. *Liver Transplantation* 2006;12(5):736–46.
140. Perrillo R. A multicenter United States—Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33(2):424–32.
141. Han SHB, Ofman J, Holt C, King K, Kunder G, Chen P, et al. An efficacy and cost-effectiveness analysis of combination hepatitis B immune globulin and lamivudine to prevent recurrent hepatitis B after orthotopic liver transplantation compared with hepatitis B immune globulin monotherapy. *Liver Transplantation* 2000;6(6):741–8.
142. Steinmüller T, Seehofer D, Rayes N, Müller AR, Settmacher U, Jonas S, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology* 2002;35(6):1528–35.
143. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet* 2013;381(9865):468–75.

144. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: Benefits of antiviral therapy. *J Hepatol* 2012;57(2):442–50.
145. Ertuğrul G. Hepatit B Nedeniyle Karaciğer Nakli Yapılan Hastalarda Nüksü Etkileyen Faktörler. *NWSA Academic Journals* 2019 1;14(2):117–21.
146. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DHG, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine Plus Low-Dose Hepatitis B Immunoglobulin to Prevent Recurrent Hepatitis B Following Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2007;132(3):931–7.
147. Rosenau J, Bahr MJ, Tillmann HL, Trautwein C, Klempnauer J, Manns MP, et al. Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation – possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. *J Hepatol* 2001;34(6):895–902.
148. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28(2):585–9.
149. Lee EC, Kim SH, Lee SD, Park H, Lee SA, Park SJ. High-dose hepatitis B immunoglobulin therapy in hepatocellular carcinoma with hepatitis B virus-DNA/hepatitis B e antigen-positive patients after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016;22(14):3803.
150. Wong SY, Levitsky J. Chronic rejection related to hepatitis B immunoglobulin discontinuation in a liver transplant recipient. *Transplant International* 2011;24(12):e104–6.
151. COUTO CA, BITTENCOURT PL, FARIAS AQ, LALLEE MP, CANÇADO ELR, MASSAROLLO PCB, et al. Human polyclonal anti-hepatitis B surface antigen immunoglobulin reduces the frequency of acute rejection after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001 ;43(6):335–7.
152. Chauhan R, Lingala S, Gadiparthi C, Lahiri N, Mohanty SR, Wu J, et al. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J Hepatol* 2018;10(3):352–70.

153. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DHG, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine Plus Low-Dose Hepatitis B Immunoglobulin to Prevent Recurrent Hepatitis B Following Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2007;132(3):931–7.
154. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High Genetic Barrier Nucleos(t)ide Analogue(s) for Prophylaxis From Hepatitis B Virus Recurrence After Liver Transplantation: A Systematic Review. *American Journal of Transplantation* 2013 ;13(2):353–62.
155. Lens S, García-Eliz M, Fernández I, Castells L, Bonacci M, Mas A, et al. Shorter hepatitis B immunoglobulin administration is not associated to hepatitis B virus recurrence when receiving combined prophylaxis after liver transplantation. *Liver International* 2018 ;38(11):1940–50.
156. Idilman R, Akyildiz M, Keskin O, Gungor G, Yilmaz TU, Kalkan C, et al. The long-term efficacy of combining nucleos(t)ide analog and low-dose hepatitis B immunoglobulin on post-transplant hepatitis B virus recurrence. *Clin Transplant* 2016 ;30(10):1216–21.
157. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection* 2015 ;21(11):1020–6.
158. Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transplant Infectious Disease* [2019 ;21(1):e12997.
159. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver Transplantation in European Patients with the Hepatitis B Surface Antigen. *New England Journal of Medicine* 1993 16;329(25):1842–7.
160. BLUM HE, MORADPOUR D. Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 ;17:413–20.
161. Campsen J, Zimmerman M, Trotter J, Hong J, Freise C, Brown R, et al. Liver transplantation for hepatitis B liver disease and concomitant hepatocellular carcinoma in the United States With hepatitis B immunoglobulin and nucleoside/nucleotide analogues. *Liver Transplantation* 2013 ;19(9):1020–9.

162. Wong SN, Reddy KR, Keeffe EB, Han SH, Gaglio PJ, Perrillo RP, et al. Comparison of clinical outcomes in chronic hepatitis B liver transplant candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2007 ;13(3):334–42.
163. Saab S, Yeganeh M, Nguyen K, Durazo F, Han S, Yersiz H, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma and hepatitis B reinfection in hepatitis B surface antigen-positive patients after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2009;15(11):1525–34.
164. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, Sebagh M, Roche B, Fallot G, et al. Hepatocellular Carcinoma Is Associated With an Increased Risk of Hepatitis B Virus Recurrence After Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2008;134(7):1890–9.
165. Wong SN, Reddy KR, Keeffe EB, Han SH, Gaglio PJ, Perrillo RP, et al. Comparison of clinical outcomes in chronic hepatitis B liver transplant candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 2007; 13(3):334–42.
166. Fernández I, Loinaz C, Hernández O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J, et al. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. *Transplant Infectious Disease* 2015;17(5):695–701.
167. Wang P, Tam N, Wang H, Zheng H, Chen P, Wu L, et al. Is Hepatitis B Immunoglobulin Necessary in Prophylaxis of Hepatitis B Recurrence after Liver Transplantation? A Meta-Analysis. Fung J, editor. *PLoS One* [2014 7;9(8):e104480.
168. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012;56(5):1189–97.
169. Verna EC. Updated Hepatitis B Guidance: Implications for liver transplant patients. *Liver Transplantation* 2018;24(4):465–9.
170. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs A, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *The Lancet* 1996;348(9036):1212–5.

171. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998 ;28(2):585–9.
172. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver Transplantation in European Patients with the Hepatitis B Surface Antigen. *New England Journal of Medicine* 1993 16;329(25):1842–7.
173. Onaca N. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2003 9(2):117–23.



EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

