



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONUNA BAĞLI
KARACİĞER YETMEZLİĞİ NEDENİYLE
KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
PROFİLAKTİK HEPATİT B İMMUNGLOBULİN
(HBIG) KULLANIMI VE NÜKS DURUMUNUN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

DR. HAKAN AKTUNA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2023

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONUNA BAĞLI
KARACİĞER YETMEZLİĞİ NEDENİYLE
KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
PROFİLAKTİK HEPATİT B İMMUNGLOBULİN
(HBIG) KULLANIMI VE NÜKS DURUMUNUN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HAKAN AKTUNA

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ NİLAY DANIŞ

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm hocalarım, yandal uzmanı büyüklerim ve meslektaşlarıma,

Tez çalışmam boyunca tüm ilgisi, desteği ve aktardığı bilgi ve tecrübeleri için değerli tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Nilay Danış hocama,

Tez çalışmamın veri toplama kısmındaki değerli yardımlarından dolayı Dr. Aylin Bacakoğlu'na,

Tez çalışmamdaki istatistik ve verilerin yorumlanması kısmındaki katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a

Tüm hayatım boyunca yanımda olup hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili annem, babam ve kardeşime

Hem tez süreci boyunca hem hayatımda hep yanımda olan sevgili yol arkadaşım Arş. Gör. Gülper Basmacı'ya

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Hakan Aktuna

İzmir, 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLOLAR.....	i
ŞEKİLLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONUNA BAĞLI KARACİĞER YETMEZLİĞİ NEDENİYLE KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARDA PROFİLAKTİK HEPATİT B İMMUNGLOBULİN (HBIG) KULLANIMI VE NÜKS DURUMUNUN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ.....	v
ÖZET	v
PROPHYLACTIC HEPATITIS B IMMUNOGLOBULIN (HBIG) AND HBV RECURRENCE IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS DUE TO HEPATITIS B VIRUS RELATED LIVER FAILURE: A RETROSPECTİVE STUDY.....	vi
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ (HBV).....	3
2.1.1 Epidemiyoloji	3
2.1.2 Virolojik özellikler ve yaşam döngüsü	3
2.1.3 Genotipler	5
2.1.4 Bulaş yolları	5
2.1.5 Kronik hepatit B enfeksiyonu	6
2.2. NAKİL SONRASI HBV REKÜRRENSİNİN ÖNLENMESİ.....	8
2.2.1 HBV rekürrensini önlenmesi için nakil öncesi tedavi	8
2.2.2 HBV rekürrensini önlenmesi için nakil sonrası tedavi	9
2.2.2.1 HBIG içeren rejimler.....	10
2.2.2.2 HBIG'siz rejimler.....	12
2.2.3 HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrası HBV rekürrensi profilaksisi için dünyadan bazı kılavuz önerileri	13
2.2.3.1 AASLD 2018 hepatit B kılavuzu, HBV'li karaciğer nakil alıcıları tedavi önerileri	13
2.2.3.2 Asya-Pasifik hepatit B yönetimi klinik pratik kılavuzu, karaciğer nakli sonrası rekürren hepatit B'nin önlenmesi ve tedavisi	13
2.2.3.3 Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği nakil sonrası HBV rekürrensini önlemede HBIG ve antiviral profilaksi kullanım önerileri	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. ETİK KURUL ONAYI	17
3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN TANIMLAMALAR.....	17
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	17
4. BULGULAR	18
4.1. NAKİL ÖNCESİ BULGULAR.....	18
4.2. NAKİL SONRASI HBV NÜKSÜ İLE İLGİLİ BULGULAR	21
4.3. NAKİL SONRASI SAĞKALIM İLE İLGİLİ BULGULAR	24

4.4. HBIG KESİLMESİ VE HBV NÜKSÜ İLE İLGİLİ BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7. KAYNAKÇA.....	45
8. EKLER	52
8.1. 01.06.2022 TARİHLİ SUT (SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ HBIG ÖDEME KRİTERLERİ	52



TABLÖLAR

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik bilgileri	18
Tablo 2: Hastaların eşlik eden HCC, HDV, HCV, HIV enfeksiyonu ve alkolizm durumları.	19
Tablo 3: Hastaların HCC tanısına ait bilgiler	20
Tablo 4: Nakil öncesi hastaların serum viral belirteçleri.....	20
Tablo 5: Nakil öncesi antiviral ilaç kullanım durumu	21
Tablo 6: HBV nüksü sayı ve yüzdeleri.....	21
Tablo 7: Çeşitli faktörlere göre görülen HBV nüks yüzdeleri ve <i>p</i> değerleri.....	23
Tablo 8: Çok değişkenli analiz lojistik regresyon modelinde son basamakta kalan değişkenler	23
Tablo 9: Çalışma sonunda hayatta ve exitus olan hasta sayı ve yüzdeleri ve ölüm nedenleri	25
Tablo 10: Sağkalım oranları	25
Tablo 11: Nakil sonrası ve HBIG kesilmesi sonrası izlem süreleri.....	27
Tablo 12: HBIG kesilme nedenleri.....	27
Tablo 13: HBIG kesilen hastalarda nüks sayı ve yüzdeleri.....	28
Tablo 14: Risk faktörlerine göre HBIG kesilen hastalarda HBV nüksü	29
Tablo 15: Hastaların HBIG kullanım süreleri	30

ŞEKİLLER

Şekil 1: Çalışma akış şeması	16
Şekil 2: Hastaların nakil yaşına ait histogram	19
Şekil 3: 254 hastanın kümülatif sağkalım grafiği	25
Şekil 4: HDV'ye göre sağkalım grafiği	26
Şekil 5: Nakil öncesi HCC varlığına göre sağkalım grafiği.....	26



KISALTMALAR

AASLD: Amerika Karaciğer Derneği

ADV: Adefovir

ALT: Alanin aminotransferaz

Anti HBc: Hepatit B çekirdek antikoru

Anti HBe: Hepatit B 'e' antijeni antikoru

Anti HBs: Hepatit B yüzey antikoru

cccDNA: Kapalı kovalent sirküler deoksiribonükleik asit

CI: Güven aralığı

DNA: Deoksiribonükleik asit

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

ELTR: Avrupa Karaciğer Nakil Veritabanı

ETV: Entekavir

HBc: Hepatit B çekirdek proteini

HBcAg: Hepatit B çekirdek antijeni

HBeAg: Hepatit B 'e' antijeni

HBIG: Hepatit B immünglobulin

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV Pol/RT: Hepatit B virüsü revers transkriptaz aktivitesine sahip polimerazı

HBV: Hepatit B virüsü

HBxAg: Hepatit B x antijeni

HCC: Hepatosellüler karsinom

HDV: Hepatit Delta virüsü

HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)

IgG: İmmünglobulin G

IM: İntramuskuler

IU: Uluslararası birim

IV: İntravenöz

KHB: Kronik hepatit B

LAM: Lamivudin

NA: Nükleoz(t)it analogu

p: Önem düzeyi

rcDNA: Relaxed circular DNA

RNA: Ribonükleik asit

SC: Subkutan

TAF: Tenofovir adefenamid fumarat

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

TKAD: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği

YMDD: HBV DNA polimeraz geni C domaininde bulunan bir motif

HEPATİT B VİRÜSÜ ENFEKSİYONUNA BAĞLI KARACİĞER YETMEZLİĞİ NEDENİYLE KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARDA PROFİLAKTİK HEPATİT B İMMUNGLOBULİN (HBIG) KULLANIMI VE NÜKS DURUMUNUN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

ÖZET

GİRİŞ: HBV ilişkili karaciğer nakli sonrası HBV profilaksisi için günümüzde seçkin rejim hepatit B immünglobulin (HBIG) ve nükleoz(t)it analogu kombinasyonudur. Ancak HBIG'in kesilmesi ile ilgili konsensus bulunmamaktadır. 254 hastadan oluşan çalışmamızda nakil sonrası HBIG kesilmesi ve HBV nüksüne etki eden faktörleri araştırdık

AMAÇ: HBV ilişkili karaciğer nakli sonrası HBIG kesilmesinin ve diğer faktörlerin HBV nüksüne etkisini araştırmak

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 1997-2023 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde HBV'ye bağlı karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer nakli yapılan ve nakil sonrası klinik takibi Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi karaciğer nakil polikliniğinde gerçekleştirilen hastalar dahil edilmiştir. HBV nüksüne etki eden faktörleri araştırmak amacıyla nakil sonrası ilk bir ayda hayatını kaybeden 26 hasta çalışma dışı bırakılmış, 254 hasta incelenmiştir. Çalışmanın ikinci kısmında HBIG kesilmesinin HBV nüksüne etkisi araştırmak için nakil sonrası en az 12 ay izlemi olan, HBIG kesilen ve HBIG kesildiğinde HBsAg negatif olan 126 hasta incelenmiştir. Çalışma verileri hasta takip dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemindeki kayıtlar retrospektif olarak taranarak elde edildi.

BULGULAR: Çalışmamızda HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan 254 hastada HBV nüksüne etki eden faktörleri araştırdık. Medyan 150,5 ay (2-308 ay) sonunda 24 hastada (%9,4) klinik HBV nüksü görüldü. Tek değişkenli analizde nakil öncesi HBV DNA pozitifliği (p: 0,001), HDV olmaması (p: 0,001), HCC (p: 0,004), HCC nüksü (p<0,001), nakil sonrası kemoterapi alma (p<0,001) ve erkek cinsiyet (p: 0,022) nakil sonrası HBV nüksü ile ilişkili çıktı. Çok değişkenli analizde nakil öncesi HBV DNA pozitifliği (p: 0,019) ve HCC nüksünün (p<0,001) nakil sonrası HBV nüksü ile ilişkisi anlamlıydı. Nüks olan 6 hastada lamivudin direnci saptandı. Çalışmamızda hastaların 1, 2, 5 ve 10 yıllık sağkalımları sırasıyla %91,7, %88,5, %82,6 ve %73,9 olmuştur. HBIG kesilen, HBIG kesildiğinde HBsAg negatif olan 126 hastada HBIG kesilmesi sonrası ortalama 44 ay (10-174 ay) sonunda 4 hastada (%3,2) klinik HBV nüksü görülmüştür. HBIG kesilmeyen grupta HDV ko-enfeksiyonu olan 33 hastada geri ödeme problemlerinden dolayı 1-3 arasında değişen sürelerde HBIG kullanamamış, bu hastaların hiçbirinde HBV nüksü görülmemiştir. HBIG kesilen grupta klinik HBV nüksü görülen 4 hastada ortalama HBIG kullanım süresi 55 ay (16-102 ay) iken klinik HBV nüksü görülmeyen 122 hastada ortalama HBIG kullanım süresi 118,3 aydır (20-194 ay). Klinik HBV nüksü görülen hastaların daha kısa süre HBIG kullanması istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,007)

SONUÇ: Hastanın HBV nüksü açısından risk faktörleri göz önünde bulundurularak uygun hastalarda nakilden belli bir süre sonra HBIG'in kesilmesi güvenli olabilir. HBIG'in ne kadar süre sonra kesilmesi gerektiği ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: HBV, HBIG, karaciğer nakli, HBV nüksü, nüks, HCC, HDV

PROPHYLACTIC HEPATITIS B IMMUNOGLOBULIN (HBIG) AND HBV RECURRENCE IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS DUE TO HEPATITIS B VIRUS RELATED LIVER FAILURE: A RETROSPECTIVE STUDY

ABSTRACT

INTRODUCTION: The current regimen of choice for HBV prophylaxis after HBV-related liver transplantation is a combination of hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and nucleos(t)it analogues. However, there is no consensus on HBIG discontinuation. In our study of 254 patients, we investigated the factors affecting HBV recurrence after transplantation and the consequences of HBIG discontinuation

OBJECTIVE: To investigate the effect of HBIG discontinuation and other factors on HBV recurrence after HBV-related liver transplantation

MATERIAL AND METHOD: Patients who underwent liver transplantation for HBV-related liver failure at Dokuz Eylül University Hospital Organ Transplantation Application and Research Center between 1997 and 2023 and whose post-transplant clinical follow-up was performed at Dokuz Eylül University Hospital liver transplantation outpatient clinic were included in the study. In order to investigate the factors affecting HBV recurrence, 26 patients who died in the first month after transplantation were excluded from the study and 254 patients were analyzed. In the second part of the study, 126 patients who were followed up for at least 12 months after transplantation, discontinued HBIG and were HBsAg negative when HBIG was discontinued were analyzed to investigate the effect of HBIG discontinuation on HBV recurrence. The study data were obtained by retrospectively reviewing patient follow-up files and records in the hospital information management system.

RESULTS: In our study, we investigated the factors affecting HBV recurrence in 254 patients who underwent HBV-related liver transplantation. After a median of 150.5 months (2-308 months), 24 patients (9.4%) had clinical HBV recurrence. In univariate analysis, pre-transplant HBV DNA positivity (p: 0.001), absence of HDV (p: 0.001), HCC (p: 0.004), HCC recurrence (p<0.001), receiving chemotherapy after transplantation (p<0.001) and male gender (p: 0.022) were associated with HBV recurrence after transplantation. In multivariate analysis, HBV DNA positivity before transplantation (p: 0.019) and HCC recurrence (p<0.001) were significantly associated with HBV recurrence after transplantation. Lamivudine resistance was detected in 6 patients with recurrence. The 1, 2, 5 and 10-year survival rates were 91.7%, 88.5%, 82.6% and 73.9%, respectively. In 126 HBIG discontinued patients who were HBsAg negative when HBIG was discontinued, clinical HBV recurrence was observed in 4 patients (3.2%) at a median of 44 months (10-174 months) after HBIG discontinuation. In the HBIG discontinuation group, 33 patients with HDV co-infection could not use HBIG for periods ranging from 1-3 due to reimbursement problems, and no HBV relapse was observed in any of these patients. In the HBIG discontinued group, the mean duration of HBIG use in 4 patients with clinical HBV recurrence was 55 months (16-102 months), while the mean duration of HBIG use in 122 patients without clinical HBV recurrence was 118.3 months (20-194 months) (p: 0.007).

CONCLUSION: Considering the patient's risk factors for HBV recurrence, it may be safe to discontinue HBIG for a certain period of time after transplantation in appropriate patients. More studies are needed on how long HBIG should be discontinued.

KEY WORDS: HBV, HBIG, liver transplantation, HBV recurrence, HCC, HDV

1. GİRİŞ VE AMAC

Hepatit B virüsü (HBV) dünyada en sık görülen kronik viral enfeksiyon olup karaciğer ilişkili hastalık ve ölümlerin en sık sebeplerinden biri olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya popülasyonunun yaklaşık %30'unda geçirilmiş ya da geçirilmekte olan HBV enfeksiyonunun serolojik kanıtı mevcuttur (1). Ülkemizde 2009 yılında 5533 sağlıklı yetişkin ile yapılan bir epidemiyolojik çalışmada kanda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği %4, hepatit B çekirdek antikoru (anti HBc) pozitifliği %31 olarak saptanmış olup Türkiye HBV enfeksiyonu açısından orta derecede endemik bölge durumundadır (2).

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu, hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) altı aydan uzun bir süre boyunca serumda saptanabilir seviyede olması olarak tanımlanır (3). Akut hepatit B enfeksiyonunun kronisite kazanmasındaki en önemli etmenler enfeksiyon anında hastanın yaşı ve bağışıklık durumudur. Yenidoğanlarda enfeksiyonun kronikleşme ihtimali %90 iken çocuklarda yaklaşık %29-40, erişkinlerde %5-10 civarındadır (4). Tedavi edilmeyen kronik hepatit B enfeksiyonu, hastaların %15-40'ında siroza ilerler. Aynı zamanda sarılık, asit, özefagus varis kanaması, hepatic ensefalopati gibi karaciğer yetmezliğinin dekompanse bulguları ve hepatosellüler karsinom (HCC) görülme olasılığı da artar. KHB enfeksiyonunun bu olumsuz sonuçlarına karşı hastalara viral replikasyonu baskılayıcı tedavi verilir. Tedavi karaciğerdeki inflamasyon ve fibrosis gelişmesini önler, fibrosisi geriletebilir, HCC gelişme riskini azaltır. Bu amaçla tedavide pegile interferon ve lamivudin (LAM), entekavir (ETV), tenofovir disoproksil (TDF), tenofovir afeenamid (TAF) gibi antiviral ajanlar kullanılabilir (3).

Bulunan efektif antiviral ajanlara rağmen kronik hepatit B enfeksiyonu karaciğer naklinin sık görülen endikasyonlarından biridir (5). Antiviral ilaçlar KHB enfeksiyonlarının uzun dönem komplikasyonlarını azaltsa da bazı hastalarda klinik son dönem karaciğer hastalığına ilerler. Son dönem karaciğer hastalığı için ana tedavi karaciğer naklidir (6). Sirozun dekompanse bulgularının gelişmesi, tekrarlayan hepatit alevlenmeleri ile beraber karaciğer yetmezliği bulgularının belirmesi ve HBV ilişkili HCC gelişmesi KHB enfeksiyonu olan hastalarda başlıca karaciğer nakli endikasyonlarını oluşturmaktadır (7). Ülkemizde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2010-2019 yılları arasında yapılan yaklaşık 11 bin 500 karaciğer naklinin en sık sebebi HBV'ye bağlı gelişen karaciğer hastalıklarıdır (8).

Karaciğer nakli sonrası HBV rekürrensi, HBV DNA pozitifliği ile beraber ya da tek başına nakil sonrası HBsAg'nin serumda tekrar ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır (16,17). Geçmişte nakil sonrası nüks önleyici tedavi verilmeyen hastalarda yaklaşık %80

oranında nüks görülmekteydi. Bu durum da greft kaybı, retransplantasyon ya da ölüm gibi sonuçlara yol açmaktaydı. Sonrasında nüks önleyici tedavi olarak hepatit B immunglobulinin (HBIG), ardından nükleoz(t)id analoglarının (NA) kullanılmaya başlanması ve özellikle iki tedavinin kombine kullanılmasıyla beraber nakil sonuçlarında anlamlı iyileşmeler sağlanmış, nakil sonrası ilk iki yılda rekürrens oranı %10'un altına düşmüş, nakil sonrası bir yıllık sağkalım %85, beş yıllık sağkalım %75'e yükselmiştir (9,10).

Günümüzde HBV ilişkili karaciğer hastalıklarına bağlı yapılan karaciğer nakli sonrası HBV nüksünü önlemek için profilaksi rejimi olarak HBIG ve NA kombinasyonunun kullanılması önerilmektedir (11, 12, 15). Ancak kullanılan HBIG dozu, uygulama sıklığı, uygulama yolu, verilme süresi ve kesilip kesilemeyeceği gibi konularda kabul edilmiş ortak bir görüş bulunmamaktadır (12, 14, 16). Uygulamalar merkezden merkeze farklılıklar göstermektedir. HBIG profilaksinin yüksek maliyeti, yaşam boyu uygulanması, parenteral uygulanması, ilaca ulaşılabilirlik, yan etkileri gibi nedenler HBIG'in kullanımını zorlaştırmakta ve sınırlamaktadır (12, 14). Bu nedenle HBIG'in dozu, uygulama sıklığı, uygulama yolu, verilme süresi ile ilgili çalışmalar yapılmış, HBV nüksü açısından düşük riskli hastalarda nakilden bir süre sonra HBIG'in kesilmesinin güvenli olabileceği gösterilmiştir (18). Transplantasyon sonrası HBV nüksü için risk faktörleri olarak nakil öncesi yüksek titrede HBV DNA pozitifliği, HBeAg (hepatit B 'e' antijeni) pozitifliği, nakil öncesi HCC varlığı, nakil öncesi antiviral ilaç direnci, nakil sonrası HCC nüksü sayılabilir. Bazı merkezler bu risk faktörleri olmayan düşük riskli hastalarda nakilden bir süre sonra HBIG'i kesmekte hatta nakil sonrası HBIG'siz oral antiviral tedavi uygulayabilmektedir (19).

Literatürde HBV'ye bağlı karaciğer hastalığı nedeniyle yapılan karaciğer nakli sonrası HBIG kullanımı dozu, uygulama sıklığı, uygulama yolu, verilme süresi ve nüks durumu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ancak profilaksi uygulama konusunda net bir konsensüs bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda 1997-2023 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde HBV'ye bağlı karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer nakli yapılan ve nakil sonrası tedavi ve takipleri yapılan hastaların demografik özellikleri, nüks açısından eşlik eden risk faktörleri, nakil öncesi ve sonrası biyokimyasal ve serolojik parametreleri, nakil sonrası verilen profilaksi rejimini, HBIG kesilip kesilmeme durumunu ve nüks olup olmama durumunu tespit etmeyi ve bu değişkenlerin nüks durumuna olan etkilerini belirlemeyi amaçladık. Elde edeceğimiz sonuçlarla nakil sonrası optimal profilaksi rejimi hakkında önerilerde bulunup literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ (HBV)

2.1.1 Epidemiyoloji

Dünyada iki milyardan fazla insan HBV ile karşılaşmış olup kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunun global prevalansının 2019 yılında %4,1 olduğu, 316 milyon insanın HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (20). KHB enfeksiyonu serumda hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) altı aydan uzun süre pozitif olması olarak tanımlanır. Tedavi edilmeyen KHB enfeksiyonu, hastaların %15-40'ında siroza ilerler, siroz son dönem karaciğer yetmezliği ve HCC ile sonuçlanabilir (3). Dünyada 2019'da HBV ilişkili hastalıklara bağlı yaklaşık 555 bin ölüm meydana gelmiştir. HBV enfeksiyonu %39,5 ile karaciğer kanserine bağlı ölümlerin en sık sebebi ve %22,5 ile siroza bağlı ölümlerin en sık üçüncü sebebinin oluşturmaktadır.

Geçmişten günümüze HBV ilişkili hastalıklara bağlı ölüm sayısı artsa da ölüm oranları azalmaktadır. Dünyada KHB enfeksiyonu prevalansı da 1990-2019 yılları arasında düşmüştür. Prevalansta en yüksek düşüş oranı beş yaşından küçük çocuklarda görülmüştür, bu durumun en önemli nedeni hepatit B aşısının kullanılmasıdır. Üç doz HBV aşısı yapılan bebek oranı dünyada 2000-2019 yılları arasında %29'dan %81'e yükselmiştir. Üç doz hepatit B aşılamaının ulusal aşı programlarına alınması, vertikal bulaşı önlemek için yenidoğan aşılması, HBV ile enfekte annelerin bebeklerine doğum sonrası ilk 24 saatte HBIG uygulanması, uygun durumlarda gebelere antiviral tedavi verilmesi, kan ürünü güvenliği, enjeksiyon güvenliği, yeni antiviral ajanların kullanıma girmesi gibi gelişmeler sayesinde HBV enfeksiyonu ile mücadelede geçmişe göre daha başarılı sonuçlar alınmaktadır (21).

HBV enfeksiyonunun prevalansı, dünyanın çeşitli coğrafi bölgelerinde %0,1 ile %20 arasında değişmektedir (22, 23). Prevalansın %8 ve üzerinde olduğu bölgeler yüksek endemik, %2-8 arasındaki bölgeler orta endemik, %2'nin altında olduğu bölgeler düşük endemik bölge olarak sınıflandırılmaktadır (1). Ülkemizde 2009 yılında 5533 sağlıklı yetişkin ile yapılan bir epidemiyolojik çalışmada hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği %4, hepatit B çekirdek antikoru (anti HBc) pozitifliği %31 olarak saptanmış olup Türkiye hepatit B enfeksiyonu açısından orta derecede endemik bölge durumundadır (2).

2.1.2 Virolojik özellikler ve yaşam döngüsü

Hepatit B virüsü (HBV) Hepadnaviridae ailesinden küçük, zarflı, hepatotropik bir DNA virüsüdür. Yaklaşık 42 nanometre çapındadır. Genomu yaklaşık 3,2 kilobaz uzunluğunda, kısmi çift zincirli, gevşek çembersel DNA'dan (rcDNA: relaxed circular DNA) oluşmaktadır.

Viral genomik DNA tek kopya halinde bulunur, DNA polimeraz genomik DNA'ya kovalent bağla bağlıdır. Genomu çevreleyen protein yapıdaki kapsid ile beraber genom ikosahedral yapıdaki nükleokapsidi oluşturur. Nükleokapsid çift katlı lipid zar ile çevrilidir. Lipid zarf üzerinde büyük, orta ve küçük formda viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunur.

HBV bir DNA virüsü olmasına rağmen hücre döngüsü için pregenomik RNA adı verilen kendisinden daha uzun bir RNA kopyasına ihtiyaç duyar. Bu nedenle HBV, DNA genomuna sahip bir retrovirüstür. Diğer retrovirüslerden farklı olarak replikasyon için virüs DNA'sının konakçı genomuna entegre olması şart değildir. HBV transkripleri epizomal viral DNA'dan sentezlenebilir.

Viral genom üzerinde bulunan, viral proteinleri kodlayan 4 adet açık okuma çerçevesi (ORF: open reading frame) vardır. Virüs tarafından toplam 7 protein üretilmektedir. Bunlar;

1. HBsAg (HBV yüzey {surface} antijeni, 3 farklı zarf glikoproteininden oluşur)
 - a. Büyük (Large: L LHBs) HBsAg
 - b. Orta (Medium: M MHBs) HBsAg
 - c. Küçük (Small: S SHBs) HBsAg
2. HBcAg (HBV çekirdek {core} antijeni, viral kapsid proteinidir)
3. HBV Pol/RT (revers transkriptaz aktivitesine sahip polimeraz)
4. HBeAg (virüsün bir komponenti değildir, enfekte hepatositlerden salınır)
5. HBxAg (onkojenik özellikleri olduğu düşünülmektedir)

HBV büyük (Large: L) tipindeki yüzey antijeni (HBsAg) yardımıyla endositoz yoluyla hepatosit içine girer. Sonrasında viral gevşek çembersel DNA hücre çekirdeğine girer. Gevşek çembersel DNA çekirdekte kapalı kovalent sirküler DNA'ya (cccDNA) dönüşür. Çekirdekteki cccDNA viral RNA'lar için kalıp görevi görür. cccDNA'dan, dört farklı uzunlukta, viral proteinlerin ve genetik materyalin sentezinde kullanılacak olan subgenomik ve pregenomik viral RNA'nın transkripsiyonu yapılır. Sentezlenen viral RNA'lar sitoplazmaya çıkar, gerekli proteinlerin translasyonu burada gerçekleştirilir. Pregenomik RNA sitoplazmada core proteinlerinden (HBc) oluşan kapsidin içine alınır, revers transkripsiyon ile DNA sentezi yapılır, rcDNA yapısı oluşturulur. Viral genom içeren nükleokapsid zar ile kaplanarak diğer hepatositleri enfekte etmek üzere hücre dışına salgılanır ya da tekrar cccDNA oluşturmak için nükleusa geri döner (24, 25).

2.1.3 Genotipler

Güncel olarak nükleotid dizilim farklılıklarına göre, A'dan J'ye kadar isimlendirilen en az 10 farklı HBV genotipi tanımlanmıştır (29). HBV genotiplerinin prevalansı coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Genotipin hastalık progresyonu ve interferon tedavisine cevap gibi konularda belirleyici rolü vardır. Genotip B'nin genotip C'ye göre daha az hepatik nekroinflamasyon, siroza daha yavaş ilerleme, daha az HCC gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür. İnterferon bazlı tedaviye cevap genotip A ve B'de genotip C ve D'ye göre daha iyidir (30).

Ülkemizde en sık görülen genotip D'dir (31). 2009'da ülkemizde yapılan TURHEP çalışmasında HBV'lilerde genotip D görülme yüzdesi %99,1 bulunmuştur (2). Genotip D'de interferon tedavisinin etkinliği düşük olduğu için ülkemizde tedavide interferon kullanımını iyi bir seçenek değildir.

2.1.4 Bulaş yolları

Hepatit B virüsü kan, idrar, ter, tükürük, göz yaşı, süt, meni gibi çoğu vücut sıvısında bulunur. Virüsün en yüksek konsantrasyonda bulunduğu vücut sıvısı kandır. Bulaş perkütan yolla veya enfekte vücut sıvılarının mukozal maruziyeti ile olur. Enfeksiyon sonrası inkübasyon süresi 45-160 gündür (ortalama 120 gün). Bulaş anneden çocuğa (perinatal veya vertikal bulaş), enfekte kişiyle aynı evi paylaşma, cinsel temas, ortak enjektör kullanma, enfekte kesici delici alet yaralanması ya da sunulan sağlık hizmeti gibi çok çeşitli şekillerde olabilir. HBV dış ortamda 7 günden fazla yaşayabildiğinden kontamine yüzeylerden bulaş da görülebilir (26).

HBV'nin yüksek endemik olduğu bölgelerde anneden çocuğa vertikal bulaş en sık görülen bulaş şeklidir. Perinatal bulaş in-utero bulaştan ziyade doğum eylemi sürecinde olur, in-utero bulaş perinatal bulaşın %2'den azından sorumludur. HBsAg pozitif anneden doğan bebekte perinatal enfeksiyon riski %5-20 iken HBeAg pozitif annenin bebeğinde bu oran %70-90'dır.

HBV bulaşı enfekte kişiyle uzun süre yakın temas sonucu da olabilir. Bu durumda bulaşın ciltteki çatlaklar veya mukozal yüzeylerden enfekte kişinin gözle görülmeyen kan veya vücut sıvısının girişi sonucu olduğu düşünülmektedir (27).

Sağlık çalışanları, hemodiyalize giren hastalar, sık kan veya kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar, parenteral uyuşturucu kullananlar, seks işçileri, homoseksüel erkekler yüksek riskli gruba girerler. HBV'nin düşük endemik olduğu bölgelerde enfeksiyonların çoğu bu gruplarda görülür (28).

2.1.5 Kronik hepatit B enfeksiyonu

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu, hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) 6 aydan uzun bir süre boyunca serumda saptanabilir seviyede olması olarak tanımlanır (3).

KHB, viral replikasyon ve konakçının immün cevabı arasında dinamik bir süreçtir, European Association for the Study of the Liver (EASL) 2017 Klinik Uygulama Kılavuzu'na göre beş evreden oluşur (49). Evrelerin süresi değişkendir, tüm hastalar tüm evreleri aynı sırada yaşamayabilirler. Hastanın evresine HBeAg, HBV DNA düzeyi, ALT değerleri ve karaciğer iltihabının varlığı veya yokluğuna göre karar verilir. Dinamik sürecin doğası gereği ALT ve HBV DNA'nın tek ölçümü yeterli olmaz, birden fazla ölçüm ile takip yapmak gerekir. Kronik hepatit B evreleri;

1. HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu: HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyi yüksek, ALT normaldir. Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamasyon ve fibrosis yoktur. HBV replikasyonu yüksek olmasına rağmen, karaciğer hasarının olmayışı, immüntolerans ile açıklanmaktadır. Süresi en değişken olan evredir, perinatal dönemde enfekte olanlarda yıllar sürer.
2. HBeAg pozitif kronik hepatit B: HBeAg pozitifdir, yüksek ALT ve HBV DNA ve karaciğer hasarı ile karakterizedir. Erken yaşta enfekte olan hastalar bu evreye genelde 30 yaşlarında geçer. HBeAg pozitif kronik hepatit B evresinden HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu evresine geçişin göstergesi HBeAg serokonversiyonudur. Spontan HBeAg serokonversiyonu ihtimali yaş ilerledikçe artar.
3. HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu: Daha önce inaktif dönem olarak adlandırılan bu dönemde HBV DNA düşük ya da saptanamaz düzeyde, ALT normal, anti HBe pozitifdir. Spontan HBeAg serokonversiyonu görülen hastaların %70-80'i inaktif fazla kalmaya devam eder, yaklaşık %20'sinde HBeAg yeniden pozitifleşebilir.
4. HBeAg negatif kronik hepatit B: HBeAg serokonversiyonu sonrası hastaların %10-30'unda ALT ve HBV DNA yüksek kalmaya devam eder, %10-20'sinde ise yıllar süren inaktif taşıyıcılıktan sonra reaktivasyon görülebilir. Bu hastaların çoğunda HBV precore veya core promoter bölgesinden mutasyona uğramıştır. Karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrosis mevcuttur. HBeAg negatif KHB

hastalarında HBV DNA düzeyi HBeAg pozitif olanlara göre genelde daha düşüktür ve enfeksiyon dalgalı seyir izler.

5. HBsAg negatif evre: HBsAg kaybının olduğu dönemdir. HBsAg negatif, anti HBe IgG antikoru ise pozitif saptanır. HBV DNA, serumda tespit edilemeyecek düzeydedir ve ALT genelde normal seyretmektedir. HBV DNA, serumda tespit edilemese de karaciğerde saptanabilir. HBsAg kaybı karaciğer sirozu ortaya çıkmadan önce olursa, siroz ve HCC gelişme riski oldukça düşüktür.

Kronik hepatit B'nin ortadan kalkması kanda HBsAg'nin negatifleşip anti HBs'nin ortaya çıkması olarak tanımlanır. Spontan ya da antiviral tedavi ile HBsAg serokonversiyonu prognozu iyileştirir.

Tedavi edilmeyen KHB'de 5 yıl içinde %8-20 siroz görülür, sirozluların %20'sinde dekompanse siroz gelişir, %2-5 oranında HCC görülür. Yüksek HBV DNA, ALT düzeyi ve HBeAg pozitifliği siroz riskini artırır. Yüksek HBV DNA ve siroz HCC riskini artırır.

KHB enfeksiyonu ve karaciğerde inflamasyonu olan hastalara pegile interferon ya da nükleoz(t)it analogları (NA) ile antiviral tedavi verilmesi gerekir. Dekompanse siroz gelişmiş hastalarda ise ALT ve HBV DNA gibi değerlerden bağımsız olarak antiviral tedavi endikedir. Kronik hepatit B'de tedavinin amacı KHB ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. HBV replikasyonunun sürdürülebilir şekilde baskılanması ALT'nin normale dönmesini, HBeAg'nin kaybolmasını ve karaciğer histolojisinin düzelmesini sağlar (32).

KHB'de kür tanımını 3 farklı şekilde yapılabilir (3);

1. Virolojik kür: HBV DNA'nın kan ve karaciğer dahil tüm vücuttan temizlenmesidir. Günümüzdeki tedavilerle HBV'nin transkripsiyonel kalıbı olan cccDNA hepatositlerden temizlenemediği için virolojik kür mümkün değildir. Hastalarda yaşam boyu reaktivasyon riski mevcuttur.
2. İmmunolojik kür: HBsAg negatifleşmesi ve HBV DNA'nın saptanamaz seviyeye düşmesidir.
3. Parsiyel kür: HBeAg negatifleşmesi, ALT normalleşmesi, HBV DNA'nın düşük ya da saptanamaz seviyelerde olmasıdır.

Hasta bir kere HBV ile enfekte olduğunda, HBsAg serokonversiyonu olup anti HBs antikoru pozitifleşse bile HBV enfekte hepatositte hastanın ömrü boyunca kalır. Hastanın HBsAg'si negatif olsa bile hastanın serumunda, lökositlerinde, karaciğerinde düşük düzeyde HBV DNA saptanabilir. Bu duruma "okült HBV enfeksiyonu" denir. Bu durum

immüsupresyon halinde önem kazanır, immüsupresyon durumunda okült HBV enfeksiyonuna immünprofilaksi verilmezse, viral alevlenme görülebilir (16).

Antiviral ilaçlar kronik HBV enfeksiyonunun uzun dönem komplikasyonlarını azaltsa da bazı hastalarda klinik son dönem karaciğer hastalığına ilerler (6). Son dönem karaciğer yetmezliği için ana tedavi karaciğer naklidir. Kronik HBV enfeksiyonu karaciğer ilişkili mortalitenin en önemli sebeplerinden biri ve karaciğer nakli için sık görülen bir endikasyondur (5). Sirozun dekompanse bulgularının gelişmesi, tekrarlayan hepatit alevlenmeleri ile beraber karaciğer yetmezliği bulgularının belirmesi ve HCC gelişmesi kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda başlıca karaciğer nakli endikasyonlarını oluşturmaktadır (7). Ülkemizde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2010-2019 yılları arasında yapılan yaklaşık 11 bin 500 karaciğer naklinin en sık sebebi Hepatit B virüsüne bağlı gelişen karaciğer hastalıklarıdır (8).

2.2. NAKİL SONRASI HBV REKÜRRENSİNİN ÖNLENMESİ

2.2.1 HBV rekürrensini önlenmesi için nakil öncesi tedavi

Kronik hepatit B enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli bekleme listesinde olan ya da nakil hazırlık sürecinde olan tüm hastaların antiviral tedavi alması gereklidir. Antiviral tedavi ile nakil öncesi HBV DNA'nın saptanamaz seviyeye inmesi, karaciğer fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi amaçlanır. HBV için kullanılan ilk nükleozit analogu olan lamivudin ile tedavide başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak lamivudin tedavisi ile polimeraz geninin YMDD lokusunda yüksek oranda mutasyon gelişmesi (birinci yılda %10-20, dördüncü yılda %60'ın üzerinde) uzun dönem Lamivudin tedavisinin başlıca problemidir. Lamivudin direnci hepatit alevlenmeleri ve progresif karaciğer yetmezliği riskini artırır, nakil sonrası HBV rekürrensi görülme ihtimalini de yükseltir. Adefovir de sınırlı potansi, uzun dönemde yüksek oranda direnç gelişmesi ve nefrotoksik olması nedeniyle optimal bir ajan değildir.

Yüksek potensli ve direnç bariyeri yüksek olan tenofovir ve entekavir dekompanse sirozlu, nakil sırası bekleyen hastalar için ilk seçenek ilaçlardır (16). Bu ilaçlarla HBV DNA etkili şekilde düşer, çoğu hastada 24 haftalık tedavi sonrası HBV DNA saptanamaz seviyeye iner, hastaların üçte birinde karaciğer fonksiyonlarında iyileşme görülür (5). Tenofovir ve entekavir HBV replikasyonunu baskılar, karaciğer fonksiyonlarını iyileştirir, bazı hastalarda karaciğer nakli ihtiyacını öteleyebilir ya da ortadan kaldırabilir (33).

HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastada nakil sonrası HBV rekürrensi riskinin en önemli belirleyicisi nakil anındaki HBV DNA düzeyidir (47). Bu nedenle nakil öncesi tenofovir

veya entekavir gibi yüksek potensli antivirallerle HBV DNA düzeyini saptanamaz seviyeye indirmek nakil sonrası HBV rekürrensi riskini önemli ölçüde düşürür, hastanın prognozunu iyileştirir.

2.2.2 HBV rekürrensini önlenmesi için nakil sonrası tedavi

Karaciğer nakli sonrası hepatit B virüsü (HBV) rekürrensi, nakilden sonra HBV DNA pozitifliği ile beraber ya da tek başına HBsAg'nin kanda tekrar ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır (16,17). Ancak sadece kanda sürekli olarak ölçülebilir düzeyde HBV DNA pozitifliği olanlar klinik hastalık ve greft kaybı açısından risk altındadır (16). Karaciğer nakli sonrası HBV rekürrensi nakil karaciğer disfonksiyonu, nakil karaciğerin siroza gitmesi ve karaciğer yetmezliğinin başlıca sebebidir. Greft ve hasta sağkalımını azaltır.

Karaciğer naklinden sonra antiviral profilaksinin olmadığı erken dönemlerde HBV enfeksiyonu nedeniyle nakil yapılan hastalarda nakil sonrası HBV rekürrensi neredeyse kaçınılmazdı ve kronik hepatit B (KHB) karaciğer nakli için rölatif kontrendikasyon sayılmaktaydı. İntravenöz hepatit B immunglobulinin (HBIG) kullanıma girmesi sonrası nakil sonrası HBV rekürrensi oranları önemli oranda düşmüştür. Günümüzde nükleoz(t)it analogları (NA) ve HBIG kombinasyonu ile beraber rekürren HBV enfeksiyonlarının %90'ından fazlası kontrol altına alınmıştır. Yüksek potensli, direnç gelişimi açısından genetik bariyeri yüksek antivirallerin (ör; entekavir ve tenofovir) kullanıma girmesi ile beraber nakil öncesi ve sonrası dönemde sonuçlar daha da iyileşmiştir. Lamivudin ve Adefovir düşük potensli ve yüksek direnç görülme oranı nedeniyle günümüzde ilk seçenek ilaçlar olarak önerilmemektedir (35). Yapılan çok sayıda meta-analize göre HBIG ve NA kombinasyonunun tek başına HBIG veya NA kullanmaya göre anlamlı derecede üstün olduğunu göstermiştir.

HBIG havuzlanmış insan plazmasından elde edilen HBsAg'ye karşı poliklonal IgG tipinde antikordur. Yarı ömrü ortalama 22 gündür (35). HBIG dolaşan viral partiküllere bağlanıp immun kompleks oluşturma, HBV reseptörünü bloke edip naif hepatositlerin enfekte olmasını engelleme, enfekte hepatositlerden HBsAg sekresyonunun engelleme gibi çeşitli yollarla rekürrensi önler. Yüksek maliyeti, parenteral uygulanması, yan etkileri HBIG'in başlıca dezavantajlarıdır.

Nükleoz(t)id analogları pregenomik RNA'nın revers transkripsiyonunu önler ve HBV DNA sentezini azaltır. Ancak cccDNA'yı karaciğerden temizleyemez. Hastalarda HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmiş olsa bile kan, karaciğer veya periferik mononükleer hücrelerde ölçülebilir düşük düzeyde HBV DNA veya karaciğer dokusunda cccDNA görülebilir. Bu

duruma okült HBV enfeksiyonu denir. Bu durum immunprofilaksi kesildiğinde viral alevlenmenin görülmesini açıklar.

Nakil anındaki yüksek viral yük (HBV DNA pozitifliği), HBeAg pozitifliği, antiviral ilaç direnci öyküsü, HDV veya HIV koenfeksiyonu olması, nakil anında HCC olması, HCC rekürrensi, HCC için kemoterapi kullanılması, antiviral tedaviye düşük uyum karaciğer nakli sonrası HBV rekürrensi için risk faktörleridir. Aslında HDV koenfeksiyonu nakil sonrası HBV rekürrensi riskini arttırmaz, azaltır. Ancak rekürrens durumunda tedavi seçenekleri ve tedavilerin etkinliği sınırlıdır, klinik ve prognoz önemli derecede kötüleşir. Bu yüzden HDV koenfeksiyonu yüksek risk kategorisine girer. Lamivudin, adefovir, telbivudin gibi zayıf antivirallerin kullanılması da HBV rekürrensi riskini yükseltir (35).

Marzano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBV ilişkili hastalık nedeniyle karaciğer nakli yapılan 177 hastada, cerrahi anında HBV DNA düzeyi 100000 kopya/ml ve üzerinde olan hastalarda rekürrens oranı %50, HBV DNA düzeyi 200-100000 kopya/ml arasında olan hastalarda rekürrens oranı %7,5 ve HBV DNA düzeyi saptanamayan hastalarda rekürrens oranı %0 bulunmuştur (34). Nakil anındaki viral yük ile rekürrens arasında direkt ilişki mevcuttur.

Nakil sonrası immunsupresyon HBsAg negatif, anti HBs pozitif hastalarda bile viral replikasyonu indükler. Glukokortikoidler HBV genomundaki glukokortikoid duyarlı hızlandırıcı (enhancer) bölgeyi direkt olarak stimüle ederek viral replikasyonu uyarır. Bu yüzden kanıt düzeyi yüksek olmasa da çoğu merkez nakil sonrası glukokortikoidleri erken dönemde bırakmak ister.

Yüksek riskli hastalarda nakil sonrası profilaksi HBIG ve antiviral kombinasyonu ile yapılmalıdır. Düşük riskli durumlar için düşük doz HBIG, HBIG'siz protokoller, yüksek potensli antiviral ile monoprofilaksi düşünülebilir (16).

Karaciğer nakli sonrası profilaksi rejimi yıllar içinde yüksek doz, uzun süre intravenöz HBIG verilmesinden düşük doz intravenöz/intramuskuler/subkutan HBIG ve antiviral kombinasyonuna evrilmiş, ardından yüksek potensli antivirallerin (ETV ve TDF) kullanıma girmesiyle nakil sonrası belli bir süre HBIG kullanıp keserek ya da hiç kullanmayarak oral antiviral kullanma yönünde değişmiştir (33).

2.2.2.1 HBIG içeren rejimler

Geleneksel protokollerde, HBsAg'yi nötralize etmek için HBIG anhepatik faz ve post operatif ilk haftada yüksek doz (genelde 10000 IU/gün) kullanılırdı. Orta ve uzun dönemde intravenöz (IV) HBIG genel olarak 2 farklı yöntemle verilmiştir. Birincisi anti HBs düzeyinin

spesifik bir değer üzerinde kalmasını sağlayacak sıklıkta, ikincisi sabit zaman aralıklarıyla HBIG uygulanmasıdır. İkincisini uygulamak daha kolay ve daha az izlem gerektirirken tedavi maliyeti daha yüksektir. Hedef anti HBs düzeyi ise genelde 1-3 ay arası >500 IU/l, 6-12 ay arası 250 IU/l, sonrasında ise >100 IU/l şeklindeydi.

İntravenöz HBIG kullanımının yüksek maliyet, parenteral uygulama, sık hastane başvurusu ve kan testi, nakil öncesi yüksek HBV DNA düzeyi olan hastalarda düşük etkinlik gibi kısıtları mevcuttur. Bu yüzden düşük doz intramuskuler HBIG, subkutan HBIG, belirli bir süre sonra HBIG'in kesilmesi veya HBIG'siz oral antiviral monoprofilaksisi gibi alternatif yaklaşımlar denenmiştir. Potent antiviraller sayesinde çoğu hastada nakil öncesi saptanamaz HBV DNA düzeyleri sağlanmasıyla beraber HBIG dozu ve süresinin azaltılması imkânı doğmuştur. Ancak nakil öncesi yüksek HBV DNA düzeyi olanlarda, HBV rekürrensi olması durumunda antiviral tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu hastalarda (örneğin HIV veya HDV koenfeksiyonu, bilinen antiviral ilaç direnci), HCC rekürrensi riski yüksek olanlarda ve antiviral tedavi uyumu iyi olmayan hastalarda HBIG ve NA kombinasyonunu içeren daha ihtiyatlı profilaksi rejimi gerekir (36).

Düşük doz (400-800 IU) intramuskuler HBIG ve lamivudin kombinasyonunun intravenöz rejime göre maliyeti %90'dan fazla düşürdüğü ve 4 yılda %4 gibi düşük bir rekürrens oranı olduğu görülmüştür (37). Nakilden 6 ay sonra subkutan HBIG uygulaması da efektif bulunmuş, hastalara tolerans avantajı ve evde kendi kendine uygulama imkânı getirmiştir (38).

183 hastadan oluşan oral antiviral (çoğunlukla lamivudin) ve HBIG kombinasyon tedavisi verilen bir çalışmada, HBIG IV yüksek doz (10000 IU/ay), IV düşük doz (3000-6000 IU/ay), IM düşük doz (1000-1500 IU 1-2 ayda bir) veya belirli bir süre boyunca verip sonra kesilerek (medyan süre 12 ay) gibi çeşitli şekillerde uygulanmıştır. 1, 3, 5 yıl sonunda kümülatif HBV rekürrens oranı sırasıyla 3%, 7% ve 9% olmuştur. Çok değişkenli analizde transplant anında yüksek viral yük ve HBeAg pozitifliğinin HBV rekürrensi ile ilişkili olduğu ancak nakil sonrası HBIG rejimindeki farklılıkların HBV rekürrensi ile ilişkili olmadığı görülmüştür (39).

Bir derleme çalışmasında ise HBIG ile kombinasyon tedavisinde yeni nükleoz(t)it analoglarının (tenofovir ve entekavir) lamivudine göre HBV rekürrensini önlemede daha başarılı olduğu görülmüştür. (1% vs 6,1% p: 0.0004) (40).

Entekavir veya Tenofovir gibi potent NA'lar ve HBIG kombinasyonu HBV rekürrensini önlemede efektif ve güvenilirdir. Bu kombinasyon ile HBV rekürrensi oranları dramatik şekilde azalmış ve daha iyi klinik sonuçlar alınmıştır (35, 45, 46).

2.2.2.2 HBIG'siz rejimler

HBIG'siz rejimler Lamivudin monoterapisi ile başlamıştır. Lamivudin monoterapi olarak kullanıldığında (HBIG olmadan nakil öncesi başlanıp nakil sonrası tek başına devam ettiğinde) bir yıl sonunda %10, üç yıl sonunda %22-41 düzeyinde yüksek rekürrens oranları görülmüştür. Polimeraz genini YMDD bölgesinde kaçış mutasyonu gelişmesi bu durumun oluşmasına neden olmuştur (41).

Yüksek direnç bariyerli daha potent antivirallerin (entekavir ve tenofovir) kullanıma girmesiyle nakil öncesi HBV DNA'sı saptanamaz düzeye inen hasta sayısı artmış ve bu durum nakil sonrası rekürrens riskini düşürmüştür. Entekavir ve Tenofovir ile HBIG'siz monoterapi yaklaşımı daha mümkün hale gelmiştir.

HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan 265 hastadan oluşan bir çalışmada hastalara Entekavir monoprofilaksisi verilmiş, 9 yıl sonunda hastaların %92'sinde HBsAg negatif %100'ünde HBV DNA saptanamaz seviyede bulunmuştur. Bu durum NA monoterapisi ile HBV rekürrensini önlenebileceğini göstermiştir (42). Ancak bir derleme çalışmasında nakil sonrası profilaksi olarak ETV veya TDF monoprofilaksisi alanlarda HBsAg pozitifliğinin (tanıma göre HBV rekürrensi) HBIG ve NA kombinasyonu alanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (26% vs. 6%, $p < 0,001$) (40). HBsAg pozitifliğinin uzun dönemde greft ve hasta sağkalımına etkisi net değildir.

HBIG bazı merkezlerde antiviral profilaksinin bir parçası olarak kalmaya devam etmektedir. HBIG kullanımı muhtemelen pasif anti HBs antikorlarının HBsAg'ye bağlanması nedeniyle HBIG'siz protokollere göre daha yüksek oranda HBsAg negatifliği sağlanmaktadır.

Nakil anında saptanamaz seviyede HBV DNA'sı olanlar yüksek potensli NA'lar (tenofovir veya entekavir) ile HBIG'siz rejim için birer aday olabilirler (33).

Ancak nakil öncesi yüksek düzeyde HBV DNA'sı olanlar, HBV rekürrensi olması durumunda sınırlı antiviral tedavi seçeneği olan hastalar (HIV veya HDV koenfeksiyonu, bilinen ilaç direnci ya da intoleransı olanlar), nakil anında HCC'si olanlar, antiviral tedavi uyumu olmayan hastalarda HBIG'siz rejim kullanılmamalıdır (36). Bu grupta yüksek potensli NA kullanılıyorsa HBIG'in bir süre sonra kesilmesi düşünülebilir. HBIG'in kesilme zamanı konusunda net bir süre hala yoktur, ancak nakil sonrası 1 yıl güvenli ve mantıklı durmaktadır (43, 44).

2.2.3 HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrası HBV rekürrensi profilaksisi için dünyadan bazı kılavuz önerileri

2.2.3.1 AASLD 2018 hepatit B kılavuzu, HBV'li karaciğer nakil alıcıları tedavi önerileri

AASLD 2018 hepatit B kılavuzu, HBV'li karaciğer nakil alıcıları tedavi önerileri řu şekildedir (48);

- HBsAg pozitif, karaciğer nakli yapılan tüm hastalar HBeAg durumu veya HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak NA monoterapisi veya NA+HBIG kombinasyonu ile profilaksi almalıdır. HBIG monoterapisi kullanılmamalıdır. Entekavir, TDF veya TAF uzun dönemde düşük direnç oranları ile tercih edilmesi gereken antiviral ilaçlardır.
- HBIG kullanımı için bireyselleştirilmiş yaklaşım önerilir. Düşük riskli hastalarda 5-7 gün HBIG kullanımı ya da hiç HBIG kullanılmaması makuldür. HDV ya da HIV koenfeksiyonu, ilaç uyumu olmayan hasta, nakil anında yüksek HBV DNA düzeyi, HBIG'e kolay ulaşım imkânı, entekavir ya da tenofovire ulaşım skınıtıısı gibi durumlarda uzun dönem HBIG ve antiviral kombinasyonu önerilir.
- Antiviral profilaksisi ömür boyu kullanılmalıdır.

2.2.3.2 Asya-Pasifik hepatit B yönetimi klinik pratik kılavuzu, karaciğer nakli sonrası rekürren hepatit B'nin önlenmesi ve tedavisi

Asya-Pasifik hepatit B yönetimi klinik pratik kılavuzu, karaciğer nakli sonrası rekürren hepatit B'nin önlenmesi ve tedavisi řu şekildedir (33);

- Oral antiviral ilaçlar (tenofovir veya entekavir) saptanamaz HBV DNA düzeyinin sağlanması ve HBV rekürrensi riskini azaltması için nakil öncesi başlanmalıdır.
- Yaşam boyu profilaktik tedavi gereklidir.
- Düşük riskli hastalarda (nakil anında saptanamaz HBV DNA düzeyi olanlar) HBIG'siz rejimler kullanılabilir. Yüksek potensli nükleoz(t)id analogları yaşam boyu kullanılmalıdır.
- Yüksek riskli hastalarda (nakil anında saptanabilir HBV DNA düzeyi olanlar, HBV ilaç direnci olanlar, HIV veya HDV koenfeksiyonu, nakil anında HCC olması, antiviral tedaviye düşük uyum) 10000 IU IV HBIG anhepatik fazda verilmeli, devamında 600-1000 IU/gün IM/IV yedi gün boyunca, ardından haftada bir üç hafta ardından ayda bir, anti HBs düzeyini bir yıl boyunca 100 mIU/mL üzerinde tutacak şekilde verilmelidir. Bir yıl sonunda HBIG kesilebilir. Yüksek potensli NA'lar (tenofovir veya entekavir) yaşam boyu devam etmelidir.

2.2.3.3 Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği nakil sonrası HBV rekürrensini önlemede HBIG ve antiviral profilaksi kullanım önerileri

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği nakil sonrası HBV rekürrensini önlemede HBIG ve antiviral profilaksi kullanım önerileri (35);

- Nakil öncesi HBV DNA pozitifliği, HBeAg pozitifliği, HCC olması, HDV veya HIV koenfeksiyonu, antiviral ilaç direnci, antiviral tedaviye düşük uyumu olan hastalar HBV rekürrensi açısından yüksek risklidir.
- HBV rekürrensini önlemek için anhepatik fazda düşük riskli hastalarda 5000 IU IV HBIG, yüksek riskli hastalarda 10000 IU IV HBIG verilmelidir. Nakil sonrası ilk yedi günde günlük maksimum 2000 IU dozunda HBIG HBsAg serokonversiyonu sağlanana kadar devam etmelidir. Yedi gün sonunda HBsAg hala pozitifse 2000 IU/gün HBIG yedi gün daha verilmelidir.
- İdame HBIG dozu aylık 2000 IU olmalı, anti HBs düzeyi 50 IU/L üzerinde tutulmalıdır. Anti HBs düzeyi 200 IU/L üzerinde olursa HBIG dozu atlanmalıdır.
- HBIG IV, IM ya da SC yolla verilebilir. Uygulama yoluna ürünün ulaşılabilirlik ve maliyeti de göz önünde bulundurularak, hasta ile konuşularak karar verilmelidir.
- HBIG monoterapisi karaciğer nakli sonrası HBV rekürrensini önlemede etkin ve yeterli değildir. Tek başına kullanımı önerilmemektedir.
- 14 günlük HBIG tedavisi sonrası HBsAg serokonversiyonu olmayanlarda tedavi süresi uzatılabilir. Uzun süreli HBIG uygulamasına rağmen HBsAg serokonversiyonu sağlanamazsa HBIG tedavisi kesilmelidir.
- Nakil sonrası erken dönemde HBIG kullanılmadan tek başına oral antiviral profilaksi önerilmemektedir.
- Düşük riskli hastalarda HBIG uygulaması nakilden 1 yıl sonra kesilebilir, potent NA tedavisine devam edilir. Yüksek riskli hastalarda NA ile beraber HBIG tedavisine uzun süre devam edilmesi önerilir.
- HBV-HDV koenfeksiyonu nedeniyle nakil yapılan hastalarda HBV-HDV rekürrensini önlemek için potent antiviral tedavi ile beraber yaşam boyu HBIG uygulaması önerilir.
- HBV-HIV koenfeksiyonu olan, karaciğer nakli yapılan hastalarda HBV nüksünü önlemek için antiviral tedavi ile beraber yaşam boyu HBIG uygulaması önerilir.

3. GEREK VE YÖNTEM

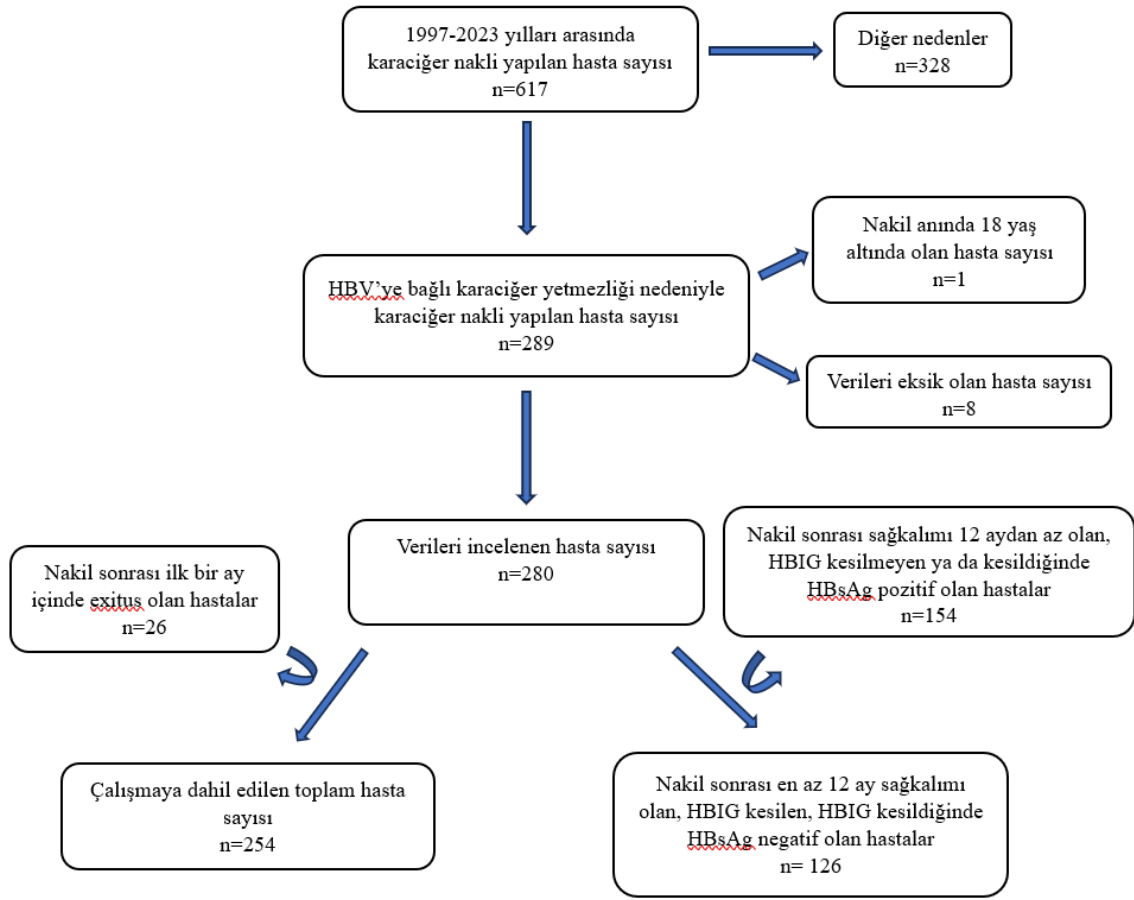
Çalışmamızda, HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrası verilen profilaktik HBIG tedavisinin kesilip kesilmemesi, verilme süresi, uygulama sıklığı, uygulama yolu ve kullanım dozunun HBV nüksüne etkisi ve hasta ve tedavi ile ilgili diğer faktörlerin nüks ve sağkalım üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 1997-2023 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde HBV'ye bağlı karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer nakli yapılan ve nakil sonrası klinik takibi Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi karaciğer nakil polikliniğinde gerçekleştirilen hastalar dahil edilmiştir. Nakil anında 18 yaşının altında olan ve yeterli veriye ulaşılamayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Şubat 1997 ile Temmuz 2023 tarihleri arasında toplam 617 hastaya karaciğer nakli yapılmıştır. 617 hastanın 289'unda (%46,8) nakil nedeni HBV ilişkili akut ya da kronik karaciğer yetmezliğidir. Nakil anında 18 yaşının altında olan bir hasta ve yeterli veriye ulaşılamayan sekiz hasta çıkarıldıktan sonra 280 hastanın verileri incelenmiştir.

HBV nüksüne etki eden faktörleri araştırmak amacıyla nakil sonrası ilk bir ayda hayatını kaybeden 26 hasta çalışma dışı bırakılmış, 254 hasta incelenmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında HBIG kesilmesinin HBV nüksüne etkisi araştırmak için nakil sonrası en az 12 ay izlemi olan, HBIG kesilen ve HBIG kesildiğinde HBsAg negatif olan 126 hasta incelenmiştir.

Hastalar nakil sonrası immüsupresyon protokolü olarak çoğunlukla bir kalsinörün inhibitörü (çoğunlukla takrolimus ya da everolimus), nakil sonrası 1-2 yıl süreyle mikofenolat mofetil ve nakil sonrası 3-6 ay süreyle steroid (prednisolon) kullanmışlardır.



Şekil 1: Çalışma akış şeması

Çalışma verileri hasta takip dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemindeki kayıtlar retrospektif olarak taranarak elde edildi. Hastaların cinsiyeti ve nakil anındaki yaşı ile birlikte aşağıdaki parametrelerin sonucu elde edildi ve kaydedildi:

- Nakil öncesi HCC varlığı
- Donör tipi (canlı veya kadavra)
- HDV, HCV veya HIV enfeksiyonu eşlik etmesi
- Alkolizm eşlik etmesi
- Nakil öncesi oral antiviral ilaç kullanıp kullanmama durumu ve kullanıyorsa hangi antivirali kullandığı
- Nakil öncesi Child skoru
- Nakil öncesi HBsAg, anti HBs, HBeAg, anti HBe, anti HBc total, HBV DNA düzeyleri
- Anhepatik fazda verilen HBIG dozu
- İdamede verilen HBIG dozu, uygulama şekli, uygulama dozu
- HBIG kesilme durumu ve kesilme nedeni

- Toplam HBIG kullanım süresi
- HBIG kesildiğinde kullanılan oral antiviral ajan
- HBIG kesildikten sonra HBsAg pozitifliği olup olmaması
- HBIG tedavisine ara verilip tekrar başlanması
- Lamivudin direnci saptanması
- Kemoterapi alıp almaması
- HBV nüksü olup olmaması
- HCC nüksü olup olmaması
- Yeniden nakil olup olmaması
- Hasta sağkalımı
- Ölüm nedeni

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.08.2023 tarihli ve 2023/26-02 numaralı kararı ile onaylanmıştır. Retrospektif olarak planlanan çalışmamız için herhangi bir bütçe talebinde bulunulmamıştır. Çalışmamız tek merkezli yapılmıştır. Hastaların verilerinin incelenebilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Başhekimlik izinleri yazılı olarak alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN TANIMLAMALAR

Çalışmamızda nakil sonrası serumda HBsAg veya HBV DNA pozitifleşmesi HBV nüksü olarak kabul edildi. HBsAg veya HBV DNA yükselmesi ile beraber transaminaz yükselmesi, greft disfonksiyonu, HCC nüksü ya da HBV ile ilgili başka herhangi bir hepatik olumsuz klinik sonuç gelişmesi klinik HBV nüksü olarak kabul edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızdaki analizler, IBM SPSS Statistics 24 (Statistical Package for Social Sciences version 24) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; ölçümle elde edilen değerler için aritmetik ortalama, standart sapma (SS), ortanca, minimum ve maksimum değerler, sayı (n) ve yüzde (%) değerler olarak verildi. Kategorik veriler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Ki-kare testi gereğinde Fisher Kesin testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk testleri yapıldı, normal dağılmadığı saptanan değişkenler arasındaki ilişkiyi bulmak amacıyla non parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli analiz için Lojistik Regresyon Modeli oluşturuldu. Yaşam analizinde Kaplan

Meier Test ve Log Rank analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

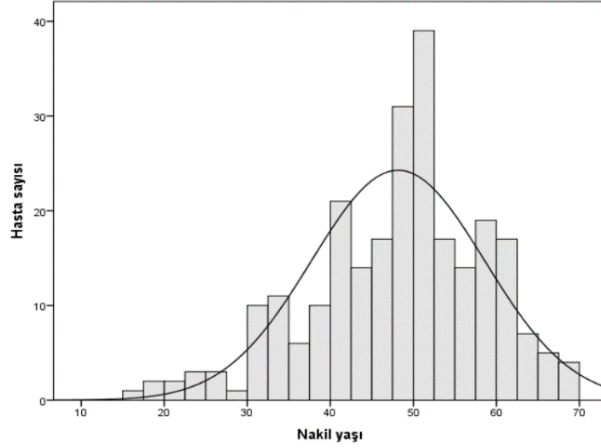
4.1. NAKİL ÖNCESİ BULGULAR

Çalışmamızda 289 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bir hasta nakil anında 18 yaşının altında olduğu için, sekiz hasta yeterli veriye ulaşamadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Nakil sonrası ilk bir ay içinde exitus olan 26 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen 254 hastanın 203'ü (%79,9) erkek, 51'i (%20,1) kadın idi. Hastaların cinsiyet, donör tipi, Child-Turcotte-Pugh sınıfı ve nakil nedenini içeren klinik ve demografik özellikleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 1). İki hastaya nakilden 4 ve 12 gün sonra hepatik arter trombozu nedeniyle yeniden nakil yapılmıştır. Yeniden nakil yapılan hastalardan biri nakilden 141 ay sonra exitus olurken diğer hasta hayattadır.

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik bilgileri

	Sayı	%
Cinsiyet (n=254)		
Erkek	203	79,9
Kadın	51	20,1
Donör tipi (n=254)		
Canlı	144	56,7
Kadavra	110	43,3
Child-Turcotte-Pugh sınıfı (n= 252)		
A	46	18,3
B	126	50
C	80	31,7
Nakil nedeni (n=254)		
Siroz	252	99,2
Fulminan hepatit	2	0,8

Hastaların nakil anındaki ortanca yaşı 49, ortalama yaşı $48,1 \pm 10,4$ olup hastaların yaşları 18 ile 70 arasında değişmekteydi. Hastaların nakil yaşlarının dağılımının görüldüğü histogram şekilde gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2: Hastaların nakil yaşına ait histogram

HBV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer yetmezliği bulunan 254 hastanın 125'inde (%49,2) HDV ko-enfeksiyonu mevcuttur. Altı hastada eşlik eden HCV enfeksiyonu, 15 hastada alkolizm mevcuttur, çalışmamızda HIV enfeksiyonu eşlik eden hasta bulunmamaktadır. HBV ile birlikte HDV ko-enfeksiyonu olması, HCC olması nakil sonrası HBV nüksü açısından risk faktörleridir, klinik öneme sahiptir. Hastaların bu özellikleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların eşlik eden HCC, HDV, HCV, HIV enfeksiyonu ve alkolizm durumları

	Sayı	%
HCC (n=254)		
Var	96	37,8
Yok	158	62,2
HDV (n=254)		
Var	125	49,2
Yok	129	50,8
HCV (n=254)		
Var	6	2,4
Yok	248	97,6
HIV (n=254)		
Var	0	0
Yok	254	100
Alkolizm (n=254)		
Var	15	5,9
Yok	239	94,1

Toplam 96 (%37,8) hastada HCC saptanırken bunların 78'ünde (%30,7) HCC tanısı nakil öncesi koyulmuş, 18 (%7,1) tanesinde nakil anında veya patoloji sonucu sonrası insidental olarak saptanmıştır. Toplamda 23 hasta konvansiyonel kemoterapi ve oral tirozin kinaz

inhibitörleri dahil olmak üzere HCC nedeniyle kemoterapi almıştır. Hastaların HCC tanısına ait durumları tabloda gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların HCC tanısına ait bilgiler

	Sayı	%		Sayı	%
HCC tanısı (n=254)					
Var	96	37,8	Nakil öncesi bilinen	78	30,7
			İnsidental	18	7,1
Yok	158	62,2			
HCC tanılı hastalarda (n=96) kemoterapi durumu					
Almış	23	24	Nakil öncesi	1	1
			Nakil sonrası	22	23
Almamış	73	76			

Hastaların nakil öncesi HBsAg, anti HBs, HBeAg, anti HBe, anti HBc total ve HBV DNA düzeylerine bakıldı. 250 (%98,4) hastada HBsAg pozitif, 252 (%99,2) hastada anti HBs negatif, 253 (%99,6) hastada anti HBc total pozitif saptandı. Sonuçlarına ulaşılabilen 31 (%15,3) hastada HBeAg pozitif, 174 (%85,7) hastada anti HBe pozitif, 156 (%69) hastada HBV DNA pozitif saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Nakil öncesi hastaların serum viral belirteçleri

	Pozitif (%)	Negatif (%)	Toplam
HBsAg	250 (%98,4)	4 (%1,6)	254
Anti HBs	2 (%0,8)	252 (%99,2)	254
HBeAg	31 (%15,3)	172 (%84,7)	203
Anti HBe	174 (%85,7)	29 (%14,3)	203
Anti HBc total	253 (%99,6)	1 (%0,4)	254
HBV DNA	156 (%69)	70 (%31)	226

Hastaların nakil öncesi oral antiviral ilaç kullanıp kullanmama durumları tarandı. 182 hastanın verisine ulaşıldı, 151 (%83) hastanın nakil öncesi oral antiviral ilaç kullandığı görülürken 31 (%17) hasta kullanmamıştı. Kullanılan antiviral ilaçlar arasında 75 hastada (%49,7) lamivudin, 44 hastada (%29,1) tenofovir disoproksil, 22 hastada (%14,6) entekavir, 5

hastada (%3,3) adefovir, 3 hastada (%2) lamivudin+adefovir, 2 hastada (%1,3) lamivudin+tenofovir disoproksil olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5: Nakil öncesi antiviral ilaç kullanım durumu

	Sayı	%
Nakil öncesi oral antiviral ilaç kullanımı (n=182)		
Var	151	83
Yok	31	17
Nakil öncesi kullanılan antiviral ilaç (n=151)		
Lamivudin	75	49,7
Tenofovir disopriksil	44	29,1
Entekavir	22	14,6
Adefovir	5	3,3
Lamivudin+Adefovir	3	2
Lamivudin+Tenofovir disoproksil	2	1,3

4.2. NAKİL SONRASI HBV NÜKSÜ İLE İLGİLİ BULGULAR

Hastaların nakil sonrası medyan izlem süresi 150,5 ay, minimum 2 maksimum 308 ay olmuştur. Belirtilen izlem süresi sonunda, toplam 254 hastanın 35'inde (%13,8) HBV nüksü olduğu görüldü, klinik HBV nüksü ise 24 hastada (%9,4) görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: HBV nüksü sayı ve yüzdeleri

Toplam hasta sayısı (n=254)	Sayı (%)
HBV nüksü	35 (%13,8)
Klinik HBV nüksü	24 (%9,4)

Tablo 7'de görüldüğü üzere; 203 erkek hastanın 33'ünde (%16,3), 51 kadın hastanın 2'sinde (%3,9) HBV nüksü olduğu görüldü. Erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha fazla HBV nüksü görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,022)

HCC tanısı olan 96 hastanın 21'inde (%21,9) nakil sonrası HBV nüksü olduğu, HCC tanısı olmayan 158 hastanın 14'ünde (%8,9) HBV nüksü olduğu görülmüştür. Buna göre "HCC tanısına göre HBV nüksü farklılık gösterir" hipotezinin anlamlı olduğu sonucuna varılmaktadır (p: 0,004).

HBV/HDV ko-enfeksiyonu olan 125 hastanın 8'inde (%6,4) nakil sonrası HBV nüksü görülürken yalnızca HBV enfeksiyonu olan 129 hastanın 27'sinde (%20,9) nakil sonrası HBV

nüksü görülmüştür. Bu durum incelendiğinde “HDV ko-enfeksiyonu olup olmamasına göre HBV nüksü farklılık göstermektedir” hipotezi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,001).

254 hastanın 144’üne (%56,7) canlıdan, 110’una (%43,3) kadavradan karaciğer nakli yapılmıştır. Canlıdan nakil yapılan 144 hastanın 17’sinde (%11,8), kadavradan nakil yapılan 110 hastanın 18’inde (%16,4) HBV nüksü görülmüştür. Donör tipine göre HBV nüksü görülmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,296).

HCC nüksü olan 21 hastanın 10’unda (%47,6) HBV nüksü, HCC nüksü olmayan 233 hastanın 25’inde (%10,7) HBV nüksü görülmüştür. HCC nüksü ile HBV nüksü arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: <0,001). Nakil sonrası kemoterapi alan 23 hastanın 10’unda (%43,5) HBV nüksü görülürken, almayan 231 hastanın 25’inde (%10,8) HBV nüksü görülmüştür. Nakil sonrası kemoterapi almak ile HBV nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur (p: <0,001).

Nakil öncesi HBV DNA sonucuna ulaşılabilen 226 hastanın 70’inde (%31) HBV DNA negatif, 156’sında (%69) HBV DNA pozitif. Nakil öncesi HBV DNA’sı negatif 70 hastanın 2’sinde (%2,9) HBV nüksü görülürken, HBV DNA’sı pozitif 156 hastanın 29’unda (%18,6) HBV nüksü görülmüştür. Nakil öncesi HBV DNA’nın pozitif veya negatif olması ile nakil sonrası HBV nüksü arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,001).

Nakil öncesi HBeAg sonucuna ulaşılabilen 203 hastanın 31’inde HBeAg pozitif, 172’sinde HBeAg negatifti. HBeAg pozitif 31 hastanın 6’sında (%19,4) nakil sonrası HBV nüksü görülürken HBeAg negatif 172 hastanın 20’sinde (%11,6) HBV nüksü görüldü. HBeAg pozitif hastalarda negatif olanlara göre daha fazla HBV nüksü görülmüş olsa da HBeAg durumu ile HBV nüksü arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0,246).

Tablo 7: Çeşitli faktörlere göre görülen HBV nüksü yüzdeleri ve *p* değerleri

		HBV nüksü var	HBV nüksü yok	n	<i>p</i>		
Cinsiyet	erkek	203	33 %16,3	170	%83,7	254	0,022
	kadın	51	2 %3,9	49	%96,1		
HCC	var	96	21 %21,9	75	%78,1	254	0,004
	yok	158	14 %8,9	144	%91,1		
HDV	var	125	8 %6,4	117	%93,6	254	0,001
	yok	129	27 %20,9	102	%79,1		
HBV DNA	pozitif	156	29 %18,6	127	%81,4	226	0,001
	negatif	70	2 %2,9	68	%97,1		
HBeAg	pozitif	31	6 %19,4	25	%80,6	203	0,246
	negatif	172	20 %11,6	152	%88,4		
Donör tipi	canlı	144	17 %11,8	127	%88,2	254	0,296
	kadavra	110	18 %16,4	92	%83,6		
HCC nüksü	var	21	10 %47,6	11	%52,4	254	<0,001
	yok	233	25 %10,7	208	%89,3		
Kemoterapi alma	var	23	10 %43,5	13	%56,5	254	<0,001
	yok	231	25 %10,8	206	%89,2		

HBV nüksüne istatistiksel olarak anlamlı etki eden değişkenler (erkek cinsiyet, nakil öncesi HCC olması, HDV ko-enfeksiyonu eşlik etmemesi, nakil öncesi HBV DNA pozitifliği, nakil sonrası HCC nüksü, nakil sonrası kemoterapi alma) ile lojistik regresyon yöntemi kullanılarak çok değişkenli risk değerlendirmesi yapıldı. Çok değişkenli analizde HBV nüksü için HBV DNA pozitifliğinin (*p*: 0,019, odds ratio: 5,93; %95 CI 1,34-26,27) ve HCC nüksünün (*p*: 0,009; odds ratio: 4,47; %95 CI 1,46-13,66) riski arttırdığı istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı (Tablo 8).

Tablo 8: Çok değişkenli analiz lojistik regresyon modelinde son basamakta kalan değişkenler

	Çok değişkenli analiz		Tek değişkenli analiz
	Odds ratio (%95 CI)	<i>p</i>	<i>p</i>
Nakil öncesi HBV DNA pozitifliği	5,93 (1,34-26,27)	0,019	0,001
Nakil sonrası HCC nüksü	4,47 (1,46-13,66)	0,009	<0,001
HDV enfeksiyonu eşlik etmemesi	2,29 (0,92-5,67)	0,073	0,001
Erkek cinsiyet	3,12 (0,67-14,41)	0,144	0,022

HBV nüksü olan 6 hastada Lamivudin direnci olduğu saptandı. Bu hastalarda nüks HBIG kullanılmadıkça ortaya çıktı ve hastalarda HBIG HBsAg pozitifleşmesi nedeniyle kesildi.

İlk hastada nakilden 4 ay sonra HBsAg ve HBV DNA pozitifleşmesi sonrası lamivudin direnci saptanmış, HBIG kesilmiş, tenofovir disoproksile geçilmiş. HBV DNA negatifleşen HBsAg pozitif kalan hasta nakilden 11 yıl sonra hayatta ve takiplerine devam etmekte.

Nakil öncesi HDV koenfeksiyonu eşlik eden ikinci hastada nüks sonrası HBIG kesilmiş, lamivudin direnci saptandıktan tenofovire geçilmiş, önce HBV DNA ardından HBsAg negatifleşmiş. Nakil sonrası 14. yılında hayatta.

Nakil öncesi HDV koenfeksiyonu eşlik eden üçüncü hastada nüks sonrası HBIG kesilmiş, lamivudin direnci sonrası önce lamivudin+adefovire ardından tenofovire geçilmiş, delta hepatiti nedeniyle interferon kullanmış, HBV DNA negatifleşmiş. Hasta nüksten 10 yıl sonra bilinmeyen nedenle exitus olmuş.

Nakil sonrası lamivudin+adefovir kullanmakta olan dördüncü hastada lamivudin direnci geliştikten sonra HBIG bırakılmış, tenofovire geçilmiş. Süreç içinde HBV DNA ve HBsAg negatifleşmiş. Hasta nakil sonrası 14. yılında hayatta.

Nakil öncesi HCC'si olan beşinci hasta nakil sonrası 5-FU, Sisplatin, Epirubisin içerikli kemoterapi almış, lamivudin direnci sonrası tenofovire geçilmiş. Hasta nüks HCC nedeniyle exitus olmuş.

Nakil öncesi HCC'si HDV ko-enfeksiyonu, yüksek düzey HBV DNA pozitifliği olan altıncı hastada lamivudin direnci saptanmış, hasta nakil sonrası 17. ayda HBV nüksü nedeniyle exitus olmuş.

4.3. NAKİL SONRASI SAĞKALIM İLE İLGİLİ BULGULAR

Nakil sonrası ilk bir ay içerisinde exitus olan 26 hasta çıkarıldıktan sonra, kalan 254 hastanın nakil sonrası medyan izlem süresi 150,5 ay, minimum 2 maksimum 308 ay olmuştur. Belirtilen izlem süresi sonunda, toplam 254 hastanın 85'i (%33,5) exitus olmuş, 169'u (%66,5) hayattadır. Exitus olan hastaların ölüm nedenleri tabloda sınıflandırılmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışma sonunda hayatta ve exitus olan hasta sayısı ve yüzdeleri ve ölüm nedenleri

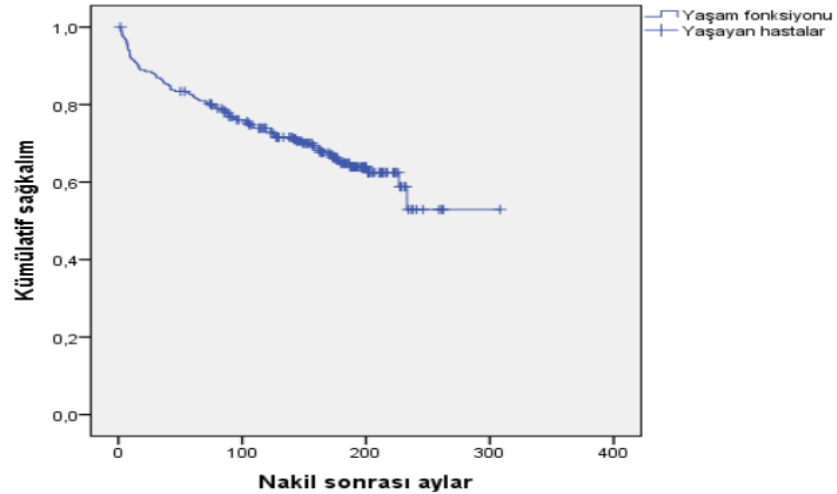
	Sayı	%
Hayatta olan hastalar	169	66,5
Exitus olan hastalar	85	33,5
• Karaciğer dışı diğer nedenler	32	12,6
• Karaciğer ilişkili nedenler (viral, HCC dışı)	19	7,5
• HCC nüksü	19	7,5
• HBV nüksü	4	1,6
• Bilinmiyor	7	2,8

Çalışmadaki 254 hastanın bir, iki, beş ve on yıllık sağkalım oranları tablodaki gibidir (Tablo 10)

Tablo 10: Sağkalım oranları

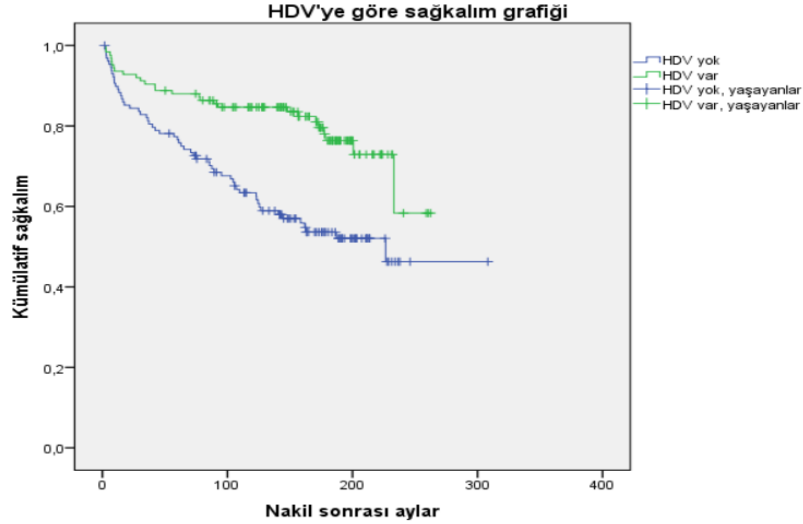
Sağkalım oranları	%
1 yıllık sağkalım	91,7
2 yıllık sağkalım	88,5
5 yıllık sağkalım	82,6
10 yıllık sağkalım	73,9

Kaplan-Meier yaşam eğrisine göre bir hastanın nakil sonrası tahmini ortalama yaşam süresi 214 ay (%95 CI 196-231 ay) olarak hesaplanmıştır. Hastaların sağkalım grafiği şekildeki gibidir (Şekil 3).



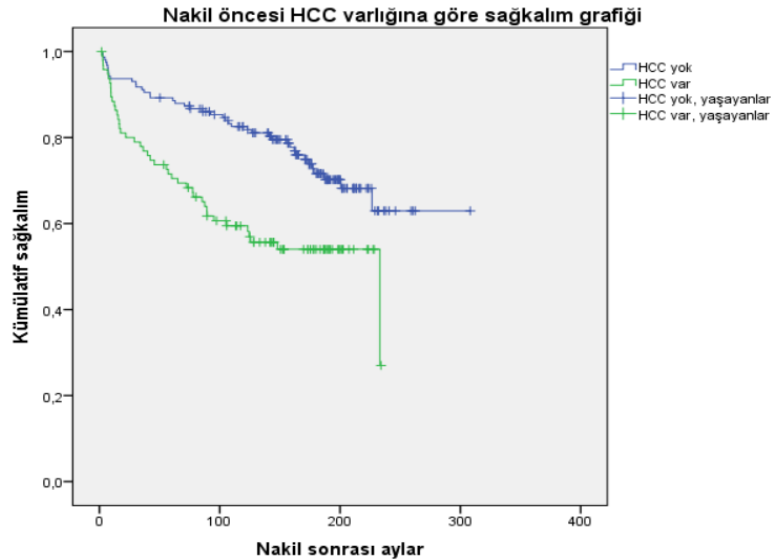
Şekil 3: 254 hastanın kümülatif sağkalım grafiği

HDV ko-enfeksiyonu olan hastalarda nakil sonrası ortalama tahmini yaşam süresi 213 ay (%95 CI 196-230 ay) iken HDV olmayan hastalarda ortalama tahmini yaşam süresi 188 ay (%95 CI 165-212 ay) olarak sonuçlanmıştır. HDV'ye göre sağkalım grafiği şekildeki gibidir (Şekil 4).



Şekil 4: HDV'ye göre sağkalım grafiği

Nakil öncesi HCC olan hastalarda nakil sonrası ortalama tahmini yaşam süresi 149 ay (%95 CI 129-168 ay) iken HCC olmayan hastalarda ortalama tahmini yaşam süresi 237 ay (%95 CI 218-256 ay) olarak sonuçlanmıştır. HCC'ye göre sağkalım grafiği şekildeki gibidir (Şekil 5).



Şekil 5: Nakil öncesi HCC varlığına göre sağkalım grafiği

4.4. HBIG KESİLMESİ VE HBV NÜKSÜ İLE İLGİLİ BULGULAR

Karaciğer nakli sonrası tüm hastalara HBIG başlandı. Nakil sonrası en az 12 ay izlemi olan, HBIG kesilen ve HBIG kesildiğinde HBsAg ve HBV DNA negatif olan 126 hasta mevcuttu.

Hastaların idamede HBIG uygulama şekilleri; 88 hasta (%69,8) IV/IM, 29 hasta IM, 9 hasta IV şeklindeydi. İdamedeki aylık HBIG dozları; 76 hastada (%60,3) ayda 2000 IU, 50 hastada iki ayda bir 5000 IU (ayda 2500 IU) şeklindeydi. İdamedeki HBIG uygulama sıklığı ise 104 (%82,5) hastada anti HBs'ye göre, 6 (%4,8) hastada ayda bir, 16 (%12,7) hastada iki ayda birdi.

HBIG kesilen 126 hastada nakil sonrası izlem süresi ortalama 176,2 ay, minimum 31 maksimum 308 ay, HBIG kesilmesi sonrası izlem süresi ortalama 44 ay, minimum 10 maksimum 174 aydır (Tablo 11).

Tablo 11: Nakil sonrası ve HBIG kesilmesi sonrası izlem süreleri

HBIG kesilen hastalar (nakil sonrası en az 12 ay izlem süresine sahip, HBIG kesildiğinde HBsAg ve HBV DNA negatif) n=126	Ortanca süre	Minimum süre	Maksimum süre
Karaciğer nakli sonrası izlem süresi (n=126)	176,2 ay	31 ay	308 ay
HBIG kesilmesi sonrası izlem süresi (n=126)	44 ay	10 ay	174 ay
HBIG kesilmesi ve HBsAg pozitifleşmesi arasında geçen süre (n=13)	24,2 ay	2,3 ay	55,7 ay

HBIG kesilmesi anında HBsAg negatif olan 126 hastada HBIG kesilme nedenleri, geri ödemenin durması, hekim tarafından ve hastanın kendisinin kesmesi şeklindeydi (Tablo 12).

Tablo 12: HBIG kesilme nedenleri

HIBG kesilen hastalar (n=126)	Sayı (%)
Geri ödemenin durması nedeniyle	78 (%61,9)
Hekim tarafından	41 (%32,5)
Hasta kendisi kesmiş	7 (%5,6)

126 hastada HBIG kesildikten sonra 13 (%10,3) tanesinde HBV nüksü görüldü. Klinik HBV nüksünün ise sadece 4 (%3,2) hastada olduğu görüldü (Tablo 13). 8 tanesi hayatta olan 9 hastada HBsAg ve/veya HBV DNA pozitifliği olmasına rağmen transaminaz yükselmesi, greft disfonksiyonu, HCC nüksü ya da başka herhangi bir hepatik komplikasyon olmadığı için

hastalar klinik HBV nüksü olarak değerlendirilmedi. Exitus olan hasta hepatik kaynaklı olmayan nedenle exitus olmuştu (herni operasyonu sonrası komplike yara yeri enfeksiyonu). HBV nüksü olan 13 hastada HBsAg pozitifleşmesi HBIG bırakıldıktan ortanca 24,2 ay, minimum 2,3 ay, maksimum 55,7 ay sonra görüldü (Tablo 11).

Ayrıca HDV ko-enfeksiyonuna sahip 33 hastada geri ödemenin bir dönem durması nedeniyle 1-3 yıl arasında değişen sürelerde HBIG kesilmiş, HDV'li hastalara geri ödemenin açılması sonrası hastalarda HBIG tekrar başlanmış. Bu 33 hastanın hiçbirinde HBIG kullanmadıkları dönemde nüks görülmedi.

Tablo 13: HBIG kesilen hastalarda nüks sayı ve yüzdeleri

HBIG kesilen hasta sayısı (n=126)	Hasta sayısı	%
HBV nüksü	13	10,3
Klinik HBV nüksü	4	3,2

Klinik HBV nüksü olan 4 hastaya baktığımızda ilk hastada HDV ko-enfeksiyonu olup nakilden 16 ay sonra kendisi HBIG ve oral antiviralinin kullanmayı bırakmış. İlaçlarını bıraktıktan 10 ay sonra şiddetli hepatit tablosuyla hastaneye başvurmuş. Karaciğer fonksiyon testleri, HBV DNA ve HDV RNA'sı çok yüksek saptanan hastaya yeniden nakil kararı alınmış ancak nakil yapılamadan hasta HBV/HDV'ye bağlı fulminan hepatik yetmezlik nedeniyle exitus olmuş.

Nakil anında HCC'si olan ikinci hasta nakilden sonra 5-Fluorurasil kemoterapisi almış. 48 ay HBIG kullandıktan sonra geri ödemenin durması nedeniyle HBIG'i bırakmış. HCC nüksü gelişen hasta bu nedenle Doksorubisin, Gemcitabin, Oksaliplatin gibi konvansiyonel kemoterapi ve sonrasında Sorafenib, Regorafenib, Ramusirumab gibi hedefe yönelik tedavileri almış. HBsAg, HBIG kesildikten 3 yıl sonra pozitifleşen hastada HBsAg ve HBV DNA pozitifleşmesinin ön planda sistemik kemoterapi nedeniyle oluşan immüsupresyona veya nüks tümör hücrelerinin viral rezervuar olmasına bağlı olduğunu düşündük (50). HCC nüksü olan ve exitus olan hastayı bu nedenle klinik HBV nüksü olarak kabul ettik.

Üçüncü hasta nakil sonrası 102 ay HBIG kullandıktan sonra HBIG geri ödemenin kesilmesi nedeniyle kesilmiş. HBIG kesildikten 14 ay sonra HBsAg pozitifliği, yüksek titrede HBV DNA pozitifliği ve transaminaz yükselmesiyle başvurmuş. Hastanın oral antivirali olan tenofovir disoproksili düzensiz kullandığı görülmüş. Tenofovir disoproksili tenofovir

alefenamidle değiştirilen ve ilacı düzenli kullanan hastanın takipte transaminazları gerilemiş, greft fonksiyonları normal ve hayatta olan hastanın takibine devam edilmekte.

Dördüncü hasta nakilden sonra 54 ay HBIG kullandıktan sonra geri ödemenin kesilmesi nedeniyle HBIG kesilmiş. HBIG kesildikten 41 ay sonra hastada HBsAg pozitifliği görülmüş. Hasta HBsAg pozitifliği görüldükten 11 ay sonra dekompanse karaciğer sirozu, hepatik ensefalopati kliniğiyle exitus olmuş. Hastada yüksek titrede HBV DNA pozitifliği veya hepatit kliniği saptanmamış olsa bile HBsAg pozitifleştiği için ve greft disfonksiyonu olup hasta exitus olduğu için hastada klinik HBV nüksü olduğu kabul edildi.

Sonuç olarak HBIG kesilen 126 hastanın 4 (%3,2) tanesinde klinik HBV nüksü gelişmiştir. Bunların ikisinde ilaç uyumsuzluğu olduğu ve birinde HCC nüksü ve çoklu konvansiyonel kemoterapi alma öyküsü olduğu görülmüştür.

HBIG kesilen hastalarda HBV ve klinik HBV nüksü HDV eşlik etmeyen hastalarda, nakil öncesi HCC olan hastalarda ve HBV DNA pozitif hastalarda daha çok görülmüştür. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 14).

Tablo 14: Risk faktörlerine göre HBIG kesilen hastalarda HBV nüksü

HBIG kesilme anında HBsAg negatif olup HBIG kesilen hastalar (n=126)		HBV nüksü	<i>p</i>	Klinik HBV nüksü	<i>p</i>
HDV (n=126)	Var: 51	3 (%5,9)	0,177	1 (%2,8)	0,647
	Yok: 75	10 (%13,3)		3 (%4)	
HCC (n=126)	Var: 42	6 (%14,3)	0,356	2 (%4,8)	0,600
	Yok: 84	7 (%8,3)		2 (%2,4)	
Nakil öncesi HBV DNA pozitifliği (n=110)	Pozitif: 78	10 (12,8)	0,503	3 (3,8)	1
	Negatif: 32	2 (%6,3)		1 (3,1)	

HBIG kullanılıp kesilen 126 hastada HBIG kullanım süresi ortanca 120, ortalama 116,3 ay olmuştur. En kısa süre kullanan hasta 16 ay, en uzun süre kullanan hasta 194 ay HBIG kullanmıştır.

126 hasta içinde HBIG kesildikten sonra HBV nüksü olan 13 hastada ortalama HBIG kullanma süresi 89,7 ay (minimum 16 maksimum 156 ay), nüks görülmeyen 113 hastada ortalama HBIG kullanım süresi 119,3 aydır (minimum 20 maksimum 194 ay). Nüks görülen grupta ortalama HBIG kullanımı süresi daha kısadır, sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (*p*: 0,022). Klinik HBV nüksü görülen 4 hastada ortalama HBIG kullanım süresi 55 ay (minimum 16 maksimum 102) iken klinik HBV nüksü görülmeyen 122 hastada ortalama HBIG kullanım

süresi 118,3 aydır (minimum 20 maksimum 194). Klinik HBV nüksü görülen hastaların daha kısa süre HBIG kullanması istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,007) (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların HBIG kullanım süreleri

HBIG kullanım süreleri	Ortalama (ay)	Minimum süre (ay)	Maksimum süre (ay)	p
Tüm hastalar (n=126)	116,3	16	194	
HBV nüksü olan hastalar (n=13)	89,7	16	156	0,022
HBV nüksü olmayan hastalar (n=113)	119,3	20	194	
Klinik HBV nüksü olan hastalar (n=4)	55	16	102	0,007
Klinik HBV nüksü olmayan hastalar (n=122)	118,3	20	194	

5. TARTIŞMA

Hepatit B virüsü dünyada en sık görülen kronik viral enfeksiyon olup hem Türkiye’de hem dünyada karaciğer ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Dünyada iki milyardan fazla insanın Türkiye’de de insanların %30’undan fazlasının hayatının bir döneminde HBV ile karşılaştığı tahmin edilmektedir. KHB enfeksiyonu serumda hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) altı aydan uzun süre pozitif olması olarak tanımlanır. Tedavi edilmeyen kronik hepatit B enfeksiyonu, hastaların %15-40’ında siroza ilerler. Aynı zamanda sarılık, asit, özefagus varis kanaması, hepatik ensefalopati gibi karaciğer yetmezliğinin dekompanse bulguları ve hepatosellüler karsinom (HCC) görülme olasılığı da artar. KHB enfeksiyonunda bu komplikasyonları önlemek için tedavide pegile interferon ya da nükleoz(t)it analogları (NA) kullanılır. Antiviral ilaçlar KHB enfeksiyonlarının uzun dönem komplikasyonlarını azaltsa da bazı hastalarda klinik son dönem karaciğer hastalığına ilerler. Son dönem karaciğer hastalığı için ana tedavi karaciğer naklidir (6). Sirozun dekompanse bulgularının gelişmesi, tekrarlayan hepatit alevlenmeleri ile beraber karaciğer yetmezliği bulgularının belirmesi ve HBV ilişkili HCC gelişmesi KHB enfeksiyonu olan hastalarda başlıca karaciğer nakli endikasyonlarını oluşturmaktadır (7). Ülkemizde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2010-2019 yılları arasında yapılan yaklaşık 11 bin 500 karaciğer naklinin en sık sebebi HBV’ye bağlı gelişen karaciğer hastalıklarıdır (8).

Karaciğer nakli sonrası HBV rekürrensi nakil karaciğer disfonksiyonu, nakil karaciğerin siroza gitmesi ve karaciğer yetmezliğinin önemli bir sebebidir. Greft ve hasta sağkalımını

azaltır. Karaciğer nakli sonrası HBV rekürrensi, HBV DNA pozitifliği ile beraber ya da tek başına nakil sonrası HBsAg'nin serumda tekrar ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır (16,17).

Nakil sonrası HBV rekürrensi profilaksisi tarihini birkaç döneme ayırabiliriz. Karaciğer naklinden sonra antiviral profilaksinin olmadığı erken dönemlerde HBV enfeksiyonu nedeniyle nakil yapılan hastalarda nakil sonrası HBV rekürrensi neredeyse kaçınılmazdı ve kronik hepatit B (KHB) karaciğer nakli için rölatif kontrendikasyon sayılmaktaydı. İntravenöz hepatit B immunglobulinin (HBIG) kullanıma girmesi sonrası nakil sonrası HBV rekürrensi oranları önemli oranda düşmüştür. Günümüzde nükleoz(t)it analogları (NA) ve HBIG kombinasyonu ile beraber rekürren HBV enfeksiyonlarının %90'ından fazlası kontrol altına alınmıştır. Yüksek potensli, direnç gelişimi açısından genetik bariyeri yüksek antivirallerin (ör; entekavir ve tenofovir) kullanıma girmesiyle beraber nakil öncesi ve sonrası dönemde sonuçlar daha da iyileşmiştir. Yapılan çok sayıda meta-analize göre HBIG ve NA kombinasyonunun tek başına HBIG veya NA kullanmaya göre anlamlı derecede üstün olduğunu göstermiştir.

Ancak HBIG'in başta yüksek maliyeti olmak üzere, IV kullanımının sık hastane başvurusu ve kan testi gerektirmesi, direnç gelişimi potansiyeli gibi kısıtları mevcuttur. Bu nedenle HBIG'i IV yerine IM veya SC uygulamak, ömür boyu yüksek doz kullanmak yerine düşük doz kullanıp belli bir süre sonra kesmek birçok merkez tarafından çokça denenmiştir. Günümüzde bazı uluslararası kılavuzlar yüksek potensli oral antiviraller ömür boyu kullanılması şartıyla bazı yüksek riskli durumlar dışında HBIG bir süre kullanılıp kesilebileceğini, hatta düşük riskli durumlarda HBIG'siz rejimleri önermektedir. Çoğu kılavuz yüksek riskli durumlarda bile ömür boyu HBIG uygulamasını güçlü şekilde önermemektedir.

Biz de çalışmamızda HBIG kesilmesi ve hasta ile ilgili diğer faktörlerin HBV nüksü durumuna etkisini araştırdık.

Çalışmamızda HBV'ye bağlı karaciğer nakli olup çalışmaya dahil edilen 254 hastanın 203'ü (%80,7) erkekti. Benzer 2 çalışmaya baktığımızda Cholongitas ve arkadaşlarının HBV'ye bağlı karaciğer nakli olan hasta grubunda yeni oral antivirallerle HBIG'i kesmenin sonuçlarını araştırdığı çalışmada erkek yüzdesi %81 (47 hastanın 39'u), Choudhary ve arkadaşlarının düşük doz HBIG ve nükleoz(t)id analogu (lamivudin/adefovir) kombinasyonun HBV nüksü açısından sonuçlarını araştırdığı çalışmada erkek yüzdesinin %89 olduğunu (176 hastanın 157'si), bizim cinsiyet yüzdemizin de literatürle uyumlu olduğunu gördük (44, 51). Seksüel dimorfizmin HBV enfeksiyonuna ciddi etkisini söylemek mümkündür. HBV

enfeksiyonuna erkekler kadınlardan daha çok yakalanırlar, daha yüksek oranda kronik enfeksiyon geliştirirler, siroz ve HCC gibi komplikasyonlardan daha çok muzdarip olurlar (52). Çalışmamızda ve literatürde görülen HBV'ye bağlı karaciğer nakli olan hastalardaki erkek dominansı bu bilgiyle uyumludur.

Çalışmamızda 144 hastaya (%56,7) canlıdan, 110 hastaya (%43,3) kadavradan karaciğer nakli yapılmıştır. İdilman ve arkadaşlarının oral antiviral+düşük doz HBIG rejiminin etkinliğini ölçtüğü çalışmada canlıdan nakil oranı %75,3 (223 hasta), Al-Hamoudi'nin yeni oral antiviraller çağında HBV ilişkili karaciğer nakli endikasyon ve sonuçlarını araştırdığı 133 hastadan oluşan çalışmada bu oran %23 (36 hasta) olmuştur (53, 54). Ege Üniversitesi Organ Nakil ve Araştırma Merkezi'nde 1994-2017 yılları arasında tüm nedenlere bağlı yapılan 1001 karaciğer naklinde 563 naklin (%57) canlı vericiden, 438 naklin (%43) kadavradan yapıldığı görülmüştür (55). Literatürde canlıdan veya kadavradan nakil oranı değişiklik göstermekle beraber bizim verimiz Ege Üniversitesi'nde tüm nedenlere bağlı yapılan karaciğer nakillerinin verileriyle çok benzerdir.

Çalışmamızdaki 254 hastanın nakil anındaki ortalama yaşı 49, ortalama yaşı $48,1 \pm 10,4$ 'dir. 2008 yılında yayınlanan, HBIG+lamivudin kombinasyonunun HBV nüksü üzerine sonuçlarını araştıran, 6 çalışmayı içeren bir meta-analizde çalışmalardaki ortalama yaşlar sırayla 50, 50, 49, 45, 43 ve 46 olmuştur (13). Avrupa'da HBV ilişkili siroza bağlı yapılan karaciğer nakillerini çalışan Burra ve arkadaşlarının ELTR çalışmasına göre HBV'ye bağlı dekompanse siroz nedeniyle nakil olan 4623 hastada yaş ortalaması 49,6, HBV/HCC nedeniyle nakil olan 1289 hastada yaş ortalaması 54,3'tür (10). Çalışmamızdaki hastaların nakil anındaki yaşı literatürle benzerdir.

Çalışmamızda 125 (%49,2) hastada HDV ko-enfeksiyonu mevcuttu. Suudi Arabistan'dan bir çalışmada tek merkezde HBV'ye bağlı yapılan karaciğer nakillerinde HDV ko-enfeksiyonu görülme oranı %31'di (32 hasta) (54). Adil ve arkadaşlarının İnönü Üniversitesi'nde yaptığı çalışmada 2003-2013 yılları arasında karaciğer nakli yapılan 255 hastada HDV ko-enfeksiyonu oranı %50,2 (128 hasta) olup bizim oranımıza çok benzerdi (56). Değertekin ve arkadaşlarının HDV seropozitivitesini çalıştığı 6734 hastadan (5231 KHB, 1503 siroz) oluşan meta-analizde sirotik hastalarda HDV seropozitivitesi güneydoğuda %46 batıda %20 bulunmuştur. Merkezimiz ülkemizin batısında olmasına rağmen doğu ve güneydoğudan karaciğer nakli için merkezimize başvuran çok sayıda hasta olması nedeniyle bizim HDV ko-enfeksiyonu yüzdemiz merkezimizin bulunduğu coğrafyadan ziyade doğu ve güneydoğu coğrafyasının

yüzdesini yansıtmaktadır. HBV'ye bağlı siroz hastalarında HDV ko-enfeksiyonu 1995 öncesi sonrası olarak bakıldığında batıda %38'den %20'ye, güneydoğuda %66'dan %46'ya düşmüş olsa da delta hepatiti ülkemizde hala önemli bir sağlık problemidir. Özellikle doğu ve güneydoğuda yaşayan hastalar olmak üzere kronik hepatit B veya HBV'ye bağlı siroz saptanan her hastada delta hepatitini araştırmak uygun olacaktır (57).

Çalışmamızda nakil öncesi HCC'si olan hasta yüzdesi %37,8'dir (96 hasta). Suudi Arabistan'da tek merkez HBV'ye bağlı karaciğer nakli sonuçlarını içeren çalışmada HCC görülme oranı %33 (44 hasta) olup çalışmamıza benzerlik göstermektedir (54). ELTR'nin Avrupa'da yapılan HBV ilişkili siroza bağlı karaciğer nakli sonuçlarını içeren çalışmasında 5912 hastanın %78'i dekompanse siroz, %22'si HBV/HCC nedeniyle nakil olmuştur (10).

HCV'si olan hasta yüzdesi %2,4 (6) hasta olmuştur. ELTR çalışmasında ise dekompanse sirozlu grupta HBV'li hastaların içindeki HCV enfeksiyonu oranı %14'tü (10).

Çalışmamızda 254 hastanın 226'sında nakil öncesi HBV DNA düzeyine ulaşılabilmektedir. Hastaların 156'sında (%69) değişen düzeylerde HBV DNA pozitifliği mevcuttur. 70 hastada (%31) nakil öncesi HBV DNA negatiftir. Marzano ve arkadaşlarının nakil anındaki viral yükün nakil sonrası HBV nüksünü araştırdığı 177 hastadan oluşan çalışmada HBV DNA pozitif hasta %72, negatif hasta %28 düzeyindedir (34). Choudhary ve arkadaşlarının düşük doz kısa dönem HBIG ve yüksek genetik bariyerli antivirallerin etkinliğini ölçtüğü 176 hastadan oluşan çalışmada 76 hastanın (%43,1) HBV DNA'sı pozitif, 35'inin (%19,8) HBV DNA'sı 2000 IU/mL üzerinde imiş. Çalışma başladığında 107 hasta HBV'ye yönelik tedavi almaktaymış. Tedavi naif olan tüm hastalara entekavir veya tenofovir olmak üzere bir antiviral başlanmış. HBV DNA>105 olan hastalara ise ikili antiviral başlanmış (entekavir+tenofovir). Acil nakil ihtiyacı olmayan hastalarda nakil için HBV DNA negatifleşene kadar beklemişler (51). Burra ve arkadaşlarının 2013'te yayınladıkları ELTR çalışmasında HBV'ye bağlı dekompanse siroz nedeniyle nakil olan 4623 hastanın %67,6'sında HBV DNA negatif (HDV eşlik eden 1326 hastanın %73,4'ünde HBV DNA negatif), HBV/HCC nedeniyle nakil yapılan 1289 hastanın %70,9'unda HBV DNA negatif (HDV eşlik eden 185 hastada HBV DNA %71,2 negatif) saptanmıştır (10).

Çalışmamızdaki nakil öncesi HBV DNA pozitifliği literatüre göre görece yüksektir. Bunun nedenleri arasında nakil öncesi antiviral kullanım bilgisine ulaşılabilen hastaların %17'sinin (31 hasta) herhangi bir antiviral kullanmamış olması, antiviral kullanan hastaların yalnızca %45'inin (68 hasta) yüksek genetik bariyerli antiviralleri (tenofovir ve entekavir)

kullanması, hastaların olası ilaç uyumsuzluğu ve nakil öncesi HBV DNA düzeyinin olabildiğince düşük, mümkünse negatif olmasına yeteri kadar dikkat edilmemesi sayılabilir. AASLD 2018 Kronik Hepatit B tedavi kılavuzuna göre HBsAg pozitif dekompanse sirozu olan hastalar HBV DNA, HBeAg durumu veya ALT düzeyinden bağımsız olarak ömür boyu antiviral tedavi almalıdırlar. Kompanse sirozu ve düşük düzey viremi (<2000 IU/mL) olan hastalara da ALT düzeyinden bağımsız olarak antiviral tedavi başlanması önerilmektedir (32). Kronik hepatit B enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli bekleme listesinde olan ya da nakil hazırlık sürecinde olan tüm hastaların antiviral tedavi alması gereklidir. Yüksek potensli ve direnç bariyeri yüksek olan tenofovir ve entekavir dekompanse sirozlu, nakil sırası bekleyen hastalar için ilk seçenek ilaçlardır (16). Tenofovir ve entekavir HBV replikasyonunu baskılar, karaciğer fonksiyonlarını iyileştirir, bazı hastalarda karaciğer nakli ihtiyacını öteleyebilir ya da ortadan kaldıracaktır (33). Ancak bazı hastalarımızın nakil öncesi takiplerinde HBV DNA ya da ALT düşük düzeyde olduğundan antiviral ilaç başlanmadığı görülmüştür. Bazı hastalara da muhtemelen tetkik kısıtlılığından dolayı yeteri kadar HBV DNA tetkikinin yapılmadığı görülmüştür. HBV ilişkili siroz nedeniyle nakil sırası bekleyen tüm hastalara yüksek direnç bariyerli antivirallerin başlanması sonuçları iyileştirecektir. Nakil öncesi her hastanın HBV DNA düzeyine bakmak da eğer nakil acil değilse HBV DNA'nın düşmesi için zaman kazandıracak hem de nakil sonrası HBV nüksü profilaksisinin stratejisini belirleyecektir.

Nakil sonrası HBV nüksü ile ilgili literatürde farklı tanımlamalar ve kabuller vardır. HBV nüksünün en yaygın tanımı, karaciğer nakli sonrası, HBV DNA pozitifliği ile beraber ya da tek başına nakil sonrası HBsAg'nin serumda tekrar ortaya çıkmasıdır (16,17). HBV nüksünün serumda HBsAg'nin tekrar ortaya çıkması olarak da tanımlanmaktadır (34, 50, 58). Manini'nin çalışmasında ise HBV nüksü hem HBsAg hem HBV DNA'nın pozitifleşmesi olarak kabul edilmiş (59). Choudhary çalışmasında HBV nüksünü HBsAg ve/veya HBV DNA pozitifleşmesi olarak tanımlarken Yufeng çalışmasında HBV nüksünü transaminaz yükselmesi ile beraber HBsAg ve HBV DNA pozitifleşmesi olarak kabul etmiş (51, 60).

Bu durum birçok hastada HBsAg ve/veya HBV DNA (özellikle düşük düzey) pozitifleşmesine rağmen transaminaz yüksekliği, greft disfonksiyonu ve diğer olumsuz klinik sonuçlar görülmemesi nedeniyle ortaya çıkmıştır.

Lenci çalışmasında HBV'ye bağlı nakil yapılan düşük riskli hastalarda profilaksinin tamamen kesilmesini araştırmış. Çalışmadaki 30 hastanın tümünde nakil öncesi HBeAg ve HBV DNA negatifmiş, çalışmaya başlandığında nakil üzerinden en az 3 yıl geçmiş olan ve

karaciğer biyopsisinde total ve cccDNA'sı negatif olan hastalar çalışmaya alınmış. Çalışmanın 6. ayında HBIG 12. ayında oral antiviral (lamivudin±adefovir) kesilmiş. Medyan 28 ay izlem sonunda 5 hastada (%16,6) HBsAg pozitifleşmesi olmuş. 1 hastada HBsAg HBIG kesildikten kısa süre sonra, diğer 4 hasta oral antiviral de kesildikten sonra pozitifleşmiş. İlk hastada HBIG tekrar başlanmış ve HBsAg negatifleşmiş. Diğer 4 hastanın sadece birinde kalıcı HBsAg pozitifliği, HBV DNA pozitifliği ve hafif ALT yükselmesi olmuş, tenofovir kurtarma tedavisi verilmiş. Bu hastada HBV genomu sekans analizi yapıldığında nakil öncesindeki aynı lamivudin dirençli virüs çıkmış. Diğer 3 hastada sadece geçici HBsAg pozitifliği olup HBV DNA pozitifliği olmamış. Çalışma boyunca klinik olumsuz olay yaşanmamış. Çalışmaya göre düşük riskli, nakil sonrası uzun dönemde hayatta olan hastalarda HBV nüksü düşük oranda olup profiaksiyi tamamen bırakmak güvenli ve uygundur (61).

HBV rekürrensini klasik tanımı, nakil sonrası HBIG uygulamasıyla HBsAg'nin hızlı şekilde negatifleşmesi, HBIG'in erken kesilmesi ya da uzun dönem HBIG'e düşük uyum sonucu HBsAg'nin pozitifleşebilmesinden gelmektedir. Lenci'ye göre günümüzde HBV vücuttan zaten eradike edilemediği için bu tanım demode kalmaktadır. HBV rekürrensini sadece HBsAg pozitifleşmesine indirgendiğinde doğru değerlendirme yapılamaz. Erken dönemde HBsAg'si pozitifleşen hastaya tekrar HBIG başlandığında HBsAg'nin negatifleşmesi bu durumu desteklemektedir. Ayrıca HBsAg escape mutant varlığında yanlış negatif sonuçlar da olabilir. Bu yüzden Lenci'ye göre nakilden sonra bunlardan bir veya birkaçı beraber olduğunda HBV rekürrensinden bahsedilmesi daha doğru olabilir: HBsAg pozitifliği, HBV DNA pozitifliği, karaciğerde cccDNA pozitifliği ve HBV ilişkili hastalıktan bahsetmek için ALT yüksekliği ve biyopsiyle kanıtlanmış karaciğer hasarı (61).

Hastaların nakil sonrası medyan izlem süresi 150,5 ay, minimum 2 maksimum 308 ay olmuştur. Belirtilen izlem süresi sonunda, toplam 254 hastanın 35'inde (%13,8) HBV nüksü olduğu görüldü, klinik HBV nüksü ise 24 hastada (%9,4) görüldü.

Çalışmamızda 203 erkek hastanın 33'ünde (%16,3), 51 kadın hastanın 2'sinde (%3,9) HBV nüksü olduğu görüldü. Erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha fazla HBV nüksü görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,022). Jiang ve arkadaşlarının 2010'da 254 HBV'ye bağlı nakil yapılan hastada bireyselleştirilmiş düşük doz HBIG+lamivudin nakil sonrası HBV nüksünün etkinliğini ölçtüğü çalışmada 218 erkek hasta mevcuttu. Erkek cinsiyet nakil sonrası risk faktörü olarak tek değişkenli analiz yöntemiyle çalışıldığında Hazard Ratio: 2,373 (%95 CI 0,743-7,581) p: 0,145 olarak sonuçlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı

çıkamamış. Çalışmada hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizde HBV nüksü riskini anlamlı ölçüde arttıran değişkenler nakil esnasında yüksek viral yük (HR: 5,06, p: 0,003) ve prednizon kesilme süresinin üç ayı geçmesi (HR: 2,29, p: 0,003) olarak sonuçlanmış (62). Shen ve arkadaşlarının Çin Karaciğer Nakil Kayıtları veri tabanından nakil sonrası HBV nüksü profilaksisi ile ilgili 5333 hastadan oluşan kayıt çalışmasında erkek cinsiyetin HBV nüksüne etkisi (HR: 1,092, %95 CI 0,68-1,73 p: 0,710) istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (63). Değertekin ve arkadaşlarının 183 hastadan oluşan çalışmasında farklı HBIG rejimlerinin HBV nüksüne etkisi araştırılmış. Tek değişkenli analizde erkek cinsiyet nakil sonrası HBV nüksü ile ilişkili bulunmuş (p: 0,031). Nüks görülen 13 hastanın hepsi erkekmiş (39). Literatürde de erkek cinsiyet nakil sonrası HBV nüksü risk faktörleri arasında sayılmamaktadır. Çalışmamızdaki hasta sayısının çok yüksek olmaması bu yönde bir sonuç çıkmasına neden olmuş olabilir. Ancak literatürde HBV enfeksiyonu ve çoğu komplikasyonu açısından erkek cinsiyet aleyhine seksüel dimorfizm mevcuttur. Bizim sonucumuz da bu paraleldedir, bu açıdan bir risk faktörü olarak erkek cinsiyet ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olabilir.

Çalışmamızda 254 hastanın 96'sında (%37,8) nakil öncesi HCC saptanmıştır. HCC'si olan 96 hastanın 21'inde (%21,9) HBV nüksü görülürken HCC'si olmayan 158 hastanın 14'ünde (%8,9) HBV nüksü olduğu görülmüştür. Buna göre nakil öncesi HCC'si olanlarda nakil sonrası HBV nüksü anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (p: 0,004). Faria, Samuel ve arkadaşları 2008'de nakil öncesi HCC varlığı ile nakil sonrası HBV nüksü arasındaki ilişkiyi araştırmak için 99 hasta ile bir çalışma yapmış. HBsAg pozitif 99 hastanın nakil sonrası 48'i HBIG monoterapisi, 51'i HBIG+lamivudin±adefovir almış. 31 hastada nakil öncesi HCC mevcutmuş. Medyan 15 ay sonunda 14 hastada (%14,1) HBV nüksü gelişmiş. HCC olan hastalarda HBV nüksü oranı 11/31, HCC olmayan hastalarda ise 3/68 olmuş (p <0,0001). HCC olanlar içinde, HCC nüksü olanlarda HBV nüksü 7/8 oranında, HCC nüksü olmayanlarda HBV nüksü 4/23 oranında saptanmış (p <0,0001). Çalışmada nakil öncesi HCC olması ile beraber nakil öncesi HBV DNA>100,000 kopya/mL üzerinde olması ve HBIG monoprofilaksisi bağımsız risk faktörleri olarak saptanmış (50). Manini ve arkadaşlarının HBIG kesilmesi sonrası yüksek direnç bariyerli antivirallerin (ETV ve TDF) etkinliğini ölçtüğü çalışmada 69 HBV monoenfekte, 8 HDV ko-enfekte 77 hasta çalışmaya alınmış. HCC'si olan 29 hasta mevcutmuş. Hastalarda HBIG kesilmiş, ETV veya TDF monoterapisi ile devam edilmiş. En az 6 ay HBIG kullanmış ve kesilme anında HBsAg, HBeAg ve HBV DNA negatif hastalar çalışmaya alınmış. HBV nüksü hem HBsAg hem HBV DNA pozitifleşmesi olarak tanımlanmış.

Altı hastada (%9) medyan 18 ay sonunda HBsAg pozitifliği görülmüş, ancak hiçbirinde HBV DNA pozitifliği görülmediği için HBV nüksü değil HBsAg rekürrensi olarak kabul edilmiş. HBsAg rekürrensi görülen 6 hastanın tümü HBV monoenfekte grupta ve tümünde nakil öncesi HCC mevcutmuş. Nakil öncesi HCC olması nakil sonrası HBsAg rekürrensinin en önemli ön gördürücüsü olarak bulunmuş (59). Literatürde birçok derleme ve kılavuzda da nakil öncesi HCC olması ve nakil sonrası HCC nüksü nakil sonrası HBV nüksü açısından risk faktörleri olarak sayılmaktadır (19, 35, 36). Bizim sonuçlarımızın da literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda HCC nüksü olan 21 hastanın 10'unda (%47,6) HBV nüksü, HCC nüksü olmayan 233 hastanın 25'inde (%10,7) HBV nüksü görülmüştür. HCC nüksü ile HBV nüksü arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: <0,001).

HBV/HDV ko-enfeksiyonu olan 125 hastanın 8'inde (%6,4) nakil sonrası HBV nüksü görülürken yalnızca HBV enfeksiyonu olan 129 hastanın 27'sinde (%20,9) nakil sonrası HBV nüksü görülmüştür. HDV ko-enfeksiyonu eşlik eden hastalarda nakil sonrası daha az HBV nüksü görülmesi istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır (p: 0,001). Nakil sonrası HBV nüksüyle ilgili ilk ve en önemli yayınlardan biri Samuel ve arkadaşlarının 1977-1990 yılları arasında nakil öncesi HBsAg pozitif 372 karaciğer nakilli hastadan (334 takip verisi olan hasta) oluşan çalışmasıdır. 1993 yılında yayınlanan çalışmanın ilk satırlarında yüksek oranda görülen HBV nüksünden dolayı HBsAg pozitif hastalarda karaciğer nakli yapmanın tartışmalı olduğu, hangi hastalarda riskin daha yüksek olacağı net bilinmediği ve HBIG uygulamasının yararlı olup olmadığının net olmadığı yazmaktadır. 334 hastada üç yıl içinde tahmin edilen HBV nüksü %50±3 olarak hesaplanmış. HBV ilişkili sirozu olan 163 hastada bu yüzde %67±4, HDV ilişkili sirozu olan 110 hastada %32±5 imiş (p<0,001). HBV sirozu olan hastalarda HBV DNA seropozitif olanlarda nüks riski %83±6, HBV DNA ve HBeAg negatif olanlarda %58±7 olarak hesaplanmış. HBIG almayanlarda nüks riski %75±6, iki ay kullananlarda risk %74±5, altı ay ya da daha uzun kullananlarda nüks risk %36±4 olarak hesaplanmış (p<0,001). Çok değişkenli analizde düşük HBV nüksü riski ön gördürücüleri olarak delta süperenfeksiyonu, HBIG kullanımı ve akut karaciğer yetmezliği saptanmış (58).

Marzano ve arkadaşlarının nakil anındaki viral yükün nakil sonrası HBV nüksünü araştırdığı 177 hastadan oluşan çalışmada HBV monoenfekte 98 hastada görülen nüks yüzdesi %12 (12 hasta), HDV ko-enfekte 62 hastada görülen nüks yüzdesi ise %0 olmuştur (34). Manini'nin 69 HBV monoenfekte, 8 HBV/HDV ko-enfekte hastadan oluşan çalışmasında da medyan 18 ay sonunda HBV/HDV ko-enfekte 8 hastada HBsAg pozitifliği görülmezken HBV

monoenfekte 69 hastanın 6'sında HBsAg rekürrensi görüldü (34). Roche ve Samuel'in delta virüs enfeksiyonunda karaciğer nakli üzerine derlemesinde HBV/HDV koenfeksiyonu olan hastalarda HBV monoenfekte hastalara göre nakil sonrası daha az HBsAg pozitifleşme riski ve daha yüksek sağkalım olduğundan bahsedilmektedir (64). Ayrıca literatürdeki birçok derlemede HDV ko-enfeksiyonunun nakil sonrası HBV nüksü açısından düşük riskli olduğu ifade edilmektedir (16, 17, 36). HDV'li hastalarda nüks riskini daha düşük olması nakil anında HBV replikasyonunun daha düşük olmasıyla ilgilidir. Bu nedenle Roche ve Samuel'in derlemesinde HDV ko-enfekte hastalar için genelde nakil öncesi antiviral tedavi gerekmediğinden bahsedilmektedir (64). Bizim çalışmamızda da HDV ko-enfekte grupta nakil öncesi HBV DNA pozitifliği %61, HBV monoenfekte grupta ise %77,8 çıkmıştır (p: 0,006).

Ancak literatürde HDV ko-enfeksiyonu olan hastalarda HBIG tedavisini kesme konusunda daha ihtiyatlı olunması gerektiği de söylenmektedir. Bunun nedeni, HDV ko-enfeksiyonu olan hastalarda nakil sonrası HBV nüksü olması HDV nüksüne de yol açabileceğindedir. HDV replikasyonu için HBs yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği gerekmektedir. HDV nüksü de bu hastalarda olumsuz sonuçlara yol açabilir. Çünkü delta hepatiti için günümüzde onaylanmış tek tedavi pegile interferondur, tedavi başarısı da yüksek değildir. Nakil sonrası interferon tedavisi de artmış allograft rejeksiyon riskiyle ilişkilidir. Nakil sonrası ilk günlerde HBV ve HDV kan dolaşımında mevcuttur ve hepatositleri enfekte eder. HDV nüksü geliştiğinde tedavi seçenekleri kısıtlı ve hastalığın seyri agresiftir. Bu yüzden nakil sonrası HBsAg negatifliğini sağlamak HDV nüksünü önlemek için hayatidir. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) HBV/HDV rekürrensini önlemek için HBV/HDV ko-enfekte hastalarda uzun dönem HBIG kullanılmasını önermektedir (35).

Bizim çalışmamızda da HDV nüksü olduğu fark edilen 2 hasta olmuştur. İlk hasta HBIG+lamivudin kullanmaktayken HBsAg pozitifliği gelişmiş, lamivudin direnci saptanmış, önce LAM+ADV, sonra TDF'ye geçilmiş. Delta hepatiti için de interferon kullanmış. Hasta tedavi olmuş, HBV DNA negatifleşmiş, 10 yıl sonra bilinmeyen nedenle exitus olmuş. İkinci hasta nakilden 16 ay sonra HBIG ve oral antiviralini kullanmayı kendi kendine bırakmış. İlaçlarını bıraktıktan 10 ay sonra genel durumu kötü, fulminan hepatit tablosuyla hastaneye başvurmuş. HBV DNA ve HDV RNA çok yüksek titrede saptanan hastada yeniden nakil kararı verilmiş ancak hasta öncesinde HBV/HDV'ye bağlı fulminan hepatik yetmezlik nedeniyle exitus olmuş.

Çalışmamızda, nakil öncesi HBV DNA sonucuna ulaşılabilen 226 hastanın 70'inde (%31) HBV DNA negatif, 156'sında (%69) HBV DNA pozitif. Nakil öncesi HBV DNA'sı negatif 70 hastanın 2'sinde (%2,9) HBV nüksü görülürken, HBV DNA'sı pozitif 156 hastanın 29'unda (%18,6) HBV nüksü görülmüştür. Nakil öncesi HBV DNA'nın pozitif veya negatif olması ile nakil sonrası HBV nüksü arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,001). Literatürdeki birçok çalışma ve derlemede de nakil sonrası HBV nüksü görülmesinde en önemli risk faktörünün nakil öncesi HBV DNA pozitifliği ve düzeyi olduğu belirtilmektedir.

Marzano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBV ilişkili hastalık nedeniyle karaciğer nakli yapılan 177 hastada, cerrahi anında HBV DNA düzeyi 100000 kopya/ml ve üzerinde olan hastalarda rekürrens oranı %50, HBV DNA düzeyi 200-100000 kopya/ml arasında olan hastalarda rekürrens oranı %7,5 ve HBV DNA düzeyi saptanamayan hastalarda rekürrens oranı %0 bulunmuştur (34). Nakil anındaki viral yük ile rekürrens arasında direkt ilişki mevcuttur.

Çalışmamızda nakil sonrasındaki ilk bir ayda exitus olan hastaları çalışma dışında bıraktıktan sonra 254 hastayı çalışmaya dahil ettik. Hastaların 1, 2, 5 ve 10 yıllık sağkalımları sırasıyla %91,7, %88,5, %82,6 ve %73,9 olmuştur. ELTR veritabanına göre 1988-2010 yılları arasında Avrupa'da HBV'ye bağlı yapılan karaciğer nakillerinde ise 1, 3, 5 ve 10 yıllık sağkalım yüzdeleri sırasıyla %83, %77, %74, %67 olmuştur (10).

Çalışmamızda nakil sonrası en az 12 ay izlemi olan, HBIG kesilen ve HBIG kesildiğinde HBsAg ve HBV DNA negatif olan 126 hasta mevcuttu. HBIG kesilen 126 hastada nakil sonrası izlem süresi ortanca 176,2 ay, minimum 31 maksimum 308 ay, HBIG kesilmesi sonrası izlem süresi ortanca 44 ay, minimum 10 maksimum 174 aydır. 126 hastada HBIG kesildikten sonra 13 (%10,3) tanesinde HBV nüksü görüldü. Klinik HBV nüksünün ise sadece 4 (%3,2) hastada olduğu görüldü. HBV nüksü olan 13 hastada HBsAg pozitifleşmesi HBIG bırakıldıktan ortanca 24,2 ay, minimum 2,3 ay, maksimum 55,7 ay sonra görüldü.

Son yıllarda yüksek genetik bariyerli antivirallerin kullanıma girmesiyle düşük doz HBIG'i kısa süre kullanıp kesmek popüler bir uygulama haline geldi (46). Fernandez ve arkadaşlarının bunu ölçtüğü çalışmada düşük riskli değerlendirilen, en az 12 ay HBIG kullanan 58 hastada HBIG kesilip tenofovir veya entekavir monoterapisine başlanmış. 10 hastada (%17) HDV ko-enfeksiyonu, 22 hastada (%38) HCC mevcutmuş. Bizim çalışmamızdan farklı olarak nüks açısından düşük riskli hastalar çalışmaya dahil edilmiş (fulminan HBV, HDV ko-enfeksiyonu, HBeAg negatif hastalar ve HBV DNA düzeyi <300 kopya/mL olanlar). Nakil öncesi HBeAg pozitif ve HBV DNA'sı yüksek olanlar çalışmaya alınmamış. HBIG kesilme

sonrası ortanca 28 ay sonunda 5 hastada (%8,6) HBsAg pozitifliği saptanmış. Hiçbir hastada HBV DNA pozitifliği ve klinik bulgu görülmemiş, HBsAg pozitifliği geçici olmuş. HBIG kesilmesi sonrası yüksek genetik bariyerli oral antiviraller ile profilaksi güvenli ve efektif bulunmuş (18). Fernandez ve arkadaşlarının sadece düşük riskli hastaları almış ve HBIG kesilmesi sonrası ortanca izlem süresi bizim çalışmamıza göre daha kısa olmuştur (28-44 ay). Ancak nüks sonuçları bizim sonuçlarımıza göre daha iyi olmuştur (%8,6-%10,3, %0-%3,2)

Manini ve arkadaşlarının çalışması 69 HBV monoenfekte, 8 HBV/HDV ko-enfekte hastadan oluşmaktaydı. HCC'si olan 29 hasta mevcuttu, izlem boyunca hiçbirinde HCC nüksü gelişmedi. Hastalar nakil sonrası HBIG±oral antiviral almakta iken HBIG kesilip ETV (%46) veya TDF (%54) başlandı. En az 6 ay HBIG kullanmış ve kesilme anında HBsAg, HBeAg ve HBV DNA negatif hastalar seçildi. HBV monoenfekte grup 69 (13-83 arasında) ay, HDV ile ko-enfekte grup 61 (31-78 arasında) ay izlendi. HBV nüksü hem HBsAg hem HBV DNA'nın pozitifleşmesi olarak tanımlandı. Hiçbir hastada HBV nüksü görülmedi. HDV ko-enfekte grupta hiç HBsAg pozitifliği görülmezken HBV monoenfekte grupta 6 hastada (%9) medyan 18 ay (1-40 arasında) sonra HBsAg pozitifliği görüldü, hastalarda HBV DNA tespit edilebilir seviyede değildi ve greft fonksiyonları normaldi. HBsAg rekürrensinden sonra tedavi değişikliği yapılmadı, fayda sağlamayacağı düşünüldüğü için HBIG tekrar başlanmadı. HBsAg rekürrensi olan 6 hastanın hepsinde nakil öncesi HCC mevcuttu, sadece 3'ünde nakil öncesi 2000 IU/mL altında HBV DNA pozitifliği vardı. Nakil öncesi HCC varlığı HBsAg nüksünün en önemli prediktörüydü. HBIG verilme süresi HBsAg rekürrensi olan grupta medyan 31 ay olmayan grupta 72 ay olsa da istatistiksel analize göre HBIG tedavi süresi ve HBsAg rekürrensi arasında ilişki çıkmadı. Çalışma sonucunda nakil sonrası HBIG kesilip ETV veya TDF başlamanın güvenli olduğu görüldü (59). 77 hastadan oluşan, HBIG kesilmesi sonrası 5 yıldan fazla ortanca izlem süresi olan çalışmada klinik olarak anlamlı hiç HBV nüksü görülmemesi başarılı ve önemli bir sonuçtur. HBIG verilme süresi ve HBV nüksü arasındaki ilişki ve HBV monoenfekte grupta HDV ko-enfekte gruba göre daha fazla nüks görülmüş olması çalışmamızla benzerlik göstermekteydi.

Yi ve arkadaşlarının HBV'ye bağlı karaciğer nakli olan 29 hastadan oluşan çalışmasında nakil sonrası 1 yıl HBIG+entekavir kombinasyonundan sonra entekavir monoterapisine geçilmiş. Ortanca izlem süresi 31 ay olan çalışmada 2 yıl sonundaki nüks oranına bakılmış. Nakil öncesi hastaların %52'sinde HBV DNA pozitifliği %72'sinde HCC mevcutmuş. Toplamda 1 hastada nüks saptanmış. Hastada nakilden sonraki 34. Ayda HCC nüksü geliştikten

1 ay sonra HBV nüksü saptanmış. HBIG kesilmesi sonrası entekavir monoterapisinin güvenli olabileceği görülmüş (65). Görece küçük hasta grubuyla yapılan çalışmada tek nüksün HCC nüksü sonrası görülmesi bizim çalışmamızla benzerlik bulundurmaktadır.

Lenci'nin 2023'te yayınlanan çalışmasında 16 HBV/HDV sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hasta incelenmiş. Hastalar nakilden medyan 24,5 ay (15-116 ay) sonra HBIG'i bırakmışlar. HBV/HDV enfeksiyonu rekürrensi serumda HBsAg ve/veya HBV DNA saptanması ile beraber HDV RNA saptanması olarak tanımlanmış. Nakil öncesi tüm hastalar HBsAg pozitif, HBV DNA negatif, anti HDV pozitifmiş. Nakil sonrası ortanca 138 ay (73-316 ay) ve HBIG kesilmesi sonrası 110 ay (52-200 ay) izlem süresi sonunda hiçbir hastada HDV/HBV rekürrensi saptanmamış. Ayrıca 8 hastada (%50) spontan anti HBs pozitifleşmesi görülmüş (66). Çalışmaya göre HDV ko-enfeksiyonu olan hastalarda nakil sonrası HBIG kesilmesi güvenli ve efektif bulunmuş.

Çalışmamızda, 126 hasta içinde HBIG kesildikten sonra HBV nüksü olan 13 hastada ortalama HBIG kullanma süresi 89,7 ay (minimum 16 maksimum 156 ay), nüks görülmeyen 113 hastada ortalama HBIG kullanım süresi 119,3 aydır (minimum 20 maksimum 194 ay). Nüks görülen grupta ortalama HBIG kullanımı süresi daha kısadır, sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,022). Klinik HBV nüksü görülen 4 hastada ortalama HBIG kullanım süresi 55 ay (minimum 16 maksimum 102) iken klinik HBV nüksü görülmeyen 122 hastada ortalama HBIG kullanım süresi 118,3 aydır (minimum 20 maksimum 194). Klinik HBV nüksü görülen hastaların daha kısa süre HBIG kullanması istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,007)

Benzer şekilde Cholongitas ve arkadaşlarının HDV ko-enfeksiyonlu 34 hastada HBIG kesilmesi sonrası nüks durumunu araştırdığı çalışmada nüks olan 2 hastada medyan HBIG kullanım süresi 9 ay, nüks görülmeyen grupta medyan HBIG kullanım süresi 28 ay olmuştur. Nüks görülen hastalarda HBIG'in daha kısa süre kullanılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,008) (67). Manini ve arkadaşlarının 77 hasta ile HBIG kesilmesinin sonuçlarını araştırdığı çalışmada klinik olarak anlamlı hiç nüks görülme de 6 hastada HBsAg rekürrensi görüldü. HBIG verilme süresi HBsAg rekürrensi olan grupta medyan 31 ay olmayan grupta 72 ay olsa da istatistiksel analize göre HBIG tedavi süresi ve HBsAg rekürrensi arasında ilişki çıkmadı (59).

Bizim çalışmamızda HBIG kullanım süresinin kısalması ile HBV nüksü riskinde artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatürde de bunu destekleyen bazı verileri mevcuttu.

Ancak HBIG kullanım süresi ve HBV nüksü arasındaki ilişkiyi ölçen çalışmalar literatürde fazla bulunmamaktadır. Daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların genellikle merkezimize uzak coğrafyalarda yaşaması nedeniyle vizitlere gelmede zorluk çekmesi, HBIG temininde zaman zaman problemler olması, HBIG'in hastalara dönem dönem farklı merkezlerde uygulanması, ulaşılabilen HBIG preparatlarının dönem dönem farklılık göstermesi, geri ödeme koşullarının farklılık göstermesi gibi nedenlerle hastalara uygulanan HBIG dozları, uygulama sıklığı ve uygulama şekli hastadan hastaya da, tek bir hastanın takibinde de çoğunlukla uniform olmamıştır. Bu verileri değerlendirmek zor ve sağlıklı olmadığından HBIG uygulama şekli, uygulama dozu ve uygulama sıklığı çalışmada araştırılmamıştır.

HBIG kesilme nedenleri, %61,9 (78 hasta) ile geri ödemenin durması, %32,5 (41 hasta) hekim tarafından, %5,6 (7 hasta) ile hastanın kendisinin kesmesidir. HBIG kesilmesinin sonuçları literatürde net olmadığından, muhtemelen HBIG'i kesmenin olası olumsuz medikolegal sonuçları düşünülerek hekimlerin yaklaşımı genel olarak mümkünse HBIG kesmemek lehine olmuştur. Hastaların %61,9'unda geri ödeme durduğu için HBIG zorunlu olarak kesilmiştir. Hastaların %32,5'unda HBIG hekim tarafından kesilmiştir. Bu grup hastada klinik HBIG nüksü hiç görülmemiştir.

HBIG kesilip süresiz oral antiviral başlanması yüksek genetik bariyerli oral antivirallerle güvenli ve efektif görünmektedir. Bazı hastalarda marker pozitifliği (HBsAg ve daha az HBV DNA) olsa da klinik ya da biyokimyasal karşılığı olmamakta, geçici olabilmektedir. Bizim çalışmamızda klinik HBV nüksü %3,2 oranında görülmüş, ilaç uyumsuzluğu, HCC nüksü ve kemoterapi kullanımı önemli sebepler olarak görülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hepatit B virüsü (HBV) dünyada en sık görülen kronik viral enfeksiyon olup karaciğer ilişkili hastalık ve ölümlerin en sık sebeplerinden biridir. Son yıllarda yüksek potensli ve direnç bariyeri yüksek olan antivirallerin kullanılmaya başlamasıyla kronik hepatit B tedavisinde gelişmeler yaşanmış olsa da kronik hepatit B enfeksiyonu karaciğer naklinin sık görülen endikasyonlarından biridir. Siroz ve HCC kronik hepatit B'li hastalarda başlıca karaciğer nakli endikasyonlarını oluşturmaktadır.

Karaciğer nakli sonrası HBV nüksü nakil karaciğer disfonksiyonu, nakil karaciğerin siroza gitmesi ve karaciğer yetmezliğinin başlıca sebebidir. Greft ve hasta sağkalımını azaltır. Bu nedenle günümüzde nakil sonrası HBV nüksünü önlemek için hepatit B immünglobulin (HBIG) ve direnç bariyeri yüksek nükleoz(t)it analoglarının (NA) kombinasyonu en efektif profilaksi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ancak başta yüksek maliyet olmak üzere HBIG tedavisinin ömür boyu yüksek doz IV kullanılması sorgulanmış ve HBIG'in IM, SC kullanımı, nakilden bir süre sonra kesilmesi, hatta bazı durumlarda hiç kullanılmaması araştırılmış ve uygulanmıştır.

Günümüze kadar çok sayıda çalışma yapılmış olsa da karaciğer nakli sonrası optimal HBV nüks profilaksisi rejimi üzerinde konsensus bulunmamaktadır.

Biz de çalışmamızda HBV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan 254 hastada HBV nüksüne etki eden faktörleri araştırdık. Medyan 150,5 ay (2-308 ay) sonunda 24 hastada (%9,4) klinik HBV nüksü görüldü. Tek değişkenli analizde nakil öncesi HBV DNA pozitifliği (p: 0,001), HDV olmaması (p: 0,001), HCC (p: 0,004), HCC nüksü (p<0,001), nakil sonrası kemoterapi alma (p<0,001) ve erkek cinsiyet (p: 0,022) nakil sonrası HBV nüksü ile ilişkili çıktı. Çok değişkenli analizde nakil öncesi HBV DNA pozitifliği (p: 0,019) ve HCC nüksünün (p<0,001) nakil sonrası HBV nüksü ile ilişkisi anlamlıydı. Nüks olan 6 hastada lamivudin direnci saptandı.

Çalışmamızda hastaların 1, 2, 5 ve 10 yıllık sağkalımları sırasıyla %91,7, %88,5, %82,6 ve %73,9 olmuştur.

HBIG kesilen, HBIG kesildiğinde HBsAg negatif olan 126 hastada HBIG kesilmesi sonrası ortalama 44 ay (10-174 ay) sonunda 4 hastada (%3,2) klinik HBV nüksü görülmüştür. HBIG kesilmeyen grupta HDV ko-enfeksiyonu olan 33 hastada geri ödeme probleminde dolayı 1-3 arasında değişen sürelerde HBIG kullanamamış, bu hastaların hiçbirinde HBV nüksü görülmemiştir.

HBIG kesilen grupta klinik HBV nüksü görülen 4 hastada ortalama HBIG kullanım süresi 55 ay (16-102 ay) iken klinik HBV nüksü görülmeyen 122 hastada ortalama HBIG kullanım süresi 118,3 aydır (20-194 ay). Klinik HBV nüksü görülen hastaların daha kısa süre HBIG kullanması istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,007)

Çalışmamızda HBIG kesilme sürecinde belirli kuralların gözetilmediği görülmüştür. Profilaksi rejimi için karar verirken nakil anındaki viral yük en önemli parametrelerden biridir ve göz önünde bulundurulmalıdır. Nakil öncesi dönemden başlayarak HBV DNA düzeyi daha sık takip edilmeli ve direnç bariyeri yüksek oral antiviraller başlanmalıdır.

HBV sirozu olan hastalarda HDV varlığı araştırılması hem çalışmamızda hem literatürde yetersiz olduğu görülmüştür. Özellikle HDV seropozitivitesinin yüksek olduğu ülkemizde HBV sirozu olan her hastada HDV varlığını araştırmak uygun olacaktır.

Lamivudin direnci saptanan hastalarda klinik HBV nüksü görülmüştür. Direnç probleminin dolaylı LAM, ADV değil ETV, TDF ya da TAF antiviralleri tercih edilmelidir.

Sonuç olarak nakil sonrası HBIG kesilen hastalarda düşük oranda HBV nüksü (%3,2) görülmüştür. Nüks görülen hastalarda ayrıca ilaç uyumsuzluğu, HCC nüksü, kemoterapi öyküsü alma gibi durumlar mevcuttur. Nakil sonrası hasta bazında düşünülerek HBIG tedavisine son verilmesi düşünülebilir. HBIG'in nakilden ne kadar süre sonra kesilmesi gerektiği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Direnç bariyeri yüksek oral antivirallerin nakil sonrası ömür boyu kullanılması elzemdir.

7. KAYNAKÇA

1. Trépo, C., Chan, H. L., & Lok, A. (2014). Hepatitis B virus infection. *The Lancet*, 384(9959), 2053-2063.
2. Tozun, N., Ozdogan, O. S. M. A. N., Cakaloglu, Y., Idilman, R. A. M. A. Z. A. N., Karasu, Z., Akarca, U. L. U. S., ... & Ergonul, O. (2015). Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(11), 1020-1026.
3. Tang, L. S., Covert, E., Wilson, E., & Kottlil, S. (2018). Chronic hepatitis B infection: a review. *Jama*, 319(17), 1802-1813.
4. Juszczak, J. (2000). Clinical course and consequences of hepatitis B infection. *Vaccine*, 18, S23-S25.
5. Crespo, G., Mariño, Z., Navasa, M., & Forns, X. (2012). Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*, 142(6), 1373-1383.
6. Surmeli, D. M., Turan, I., Akay, S., Erensoy, S., Ersoz, G., Gunsar, F., ... & Karasu, Z. (2021, May). Significance of detectable hepatitis B virus DNA in liver allograft tissue in long-term follow-up of liver transplant recipients. In *Hepatology Forum* (Vol. 2, No. 2, p. 43). Turkish Association for the Study of the Liver.
7. Fung, J. (2015). Management of chronic hepatitis B before and after liver transplantation. *World Journal of Hepatology*, 7(10), 1421.
8. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Karaciğer Nakli Sonrası Hepatit B Nüksünü Önlemede Hepatit B İmmünglobülin Kullanım Önerileri Available form: <https://www.tkad.org.tr/2021/03/karaciger-nakli-sonrasi-hepatit-b-immunglobulin-kullanim-onerileri-yayimlandi.pdf>
9. Terrault, N., Roche, B., & Samuel, D. (2005). Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transplantation*, 11(7), 716-732.
10. Burra, P., Germani, G., Adam, R., Karam, V., Marzano, A., Lampertico, P., ... & Russo, F. P. (2013). Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *Journal of hepatology*, 58(2), 287-296.
11. Avolio, A. W., Nure, E., Pompili, M., Barbarino, R., Basso, M., Caccamo, L., ... & Castagneto, M. (2008, July). Liver transplantation for hepatitis B virus patients: long-term

results of three therapeutic approaches. In *Transplantation proceedings* (Vol. 40, No. 6, pp. 1961-1964). Elsevier.

12. Di Paolo, D., Tisone, G., Piccolo, P., Lenci, I., Zazza, S., & Angelico, M. (2004). Low-dose hepatitis B immunoglobulin given “on demand” in combination with lamivudine: a highly cost-effective approach to prevent recurrent hepatitis B virus infection in the long-term follow-up after liver transplantation. *Transplantation*, 77(8), 1203-1208.

13. Loomba, R., Rowley, A. K., Wesley, R., Smith, K. G., Liang, T. J., Pucino, F., & Csako, G. (2008). Hepatitis B immunoglobulin and lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6(6), 696-700.

14. Shouval, D., & Samuel, D. (2000). Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology*, 32(6), 1189-1195.

15. Cholongitas, E., Goulis, J., Akriviadis, E., & Papatheodoridis, G. V. (2011). Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos (t) ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transplantation*, 17(10), 1176-1190.

16. Maiwall, R., & Kumar, M. (2016). Prevention and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 4(1), 54.

17. Jiménez-Pérez, M., González-Grande, R., Torres, J. M., Arjona, C. G., & Rando-Muñoz, F. J. (2015). Management of hepatitis B virus infection after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 21(42), 12083.

18. Fernández, I., Loinaz, C., Hernández, O., Abradelo, M., Manrique, A., Calvo, J., ... & Jiménez, C. (2015). 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*, 17(5), 695-701.

19. Manne, V., Allen, R. M., & Saab, S. (2014). Strategies for the prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology & Hepatology*, 10(3), 175.

20. Nelson, N. P., Easterbrook, P. J., & McMahon, B. J. (2016). Epidemiology of hepatitis B virus infection and impact of vaccination on disease. *Clinics in liver disease*, 20(4), 607-628.

21. GBD 2019 Hepatitis B Collaborators (2022). Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 7(9), 796–829. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00124-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00124-8)
22. Robotin, M. C. (2011). Hepatitis B prevention and control: Lessons from the East and the West. *World Journal of Hepatology*, 3(2), 31.
23. Lok, A. S., & McMahon, B. J. (2009). Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 50(3), 661-662.
24. Tsukuda, S., & Watashi, K. (2020). Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral research*, 182, 104925.
25. Block, T. M., Guo, H., & Guo, J. T. (2007). Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clinics in liver disease*, 11(4), 685-706.
26. Tran, T. T., & Martin, P. (2004). Hepatitis B: epidemiology and natural history. *Clinics in liver disease*, 8(2), 255-266.
27. Shepard, C. W., Simard, E. P., Finelli, L., Fiore, A. E., & Bell, B. P. (2006). Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiologic reviews*, 28(1), 112-125.
28. Hou, J., Liu, Z., & Gu, F. (2005). Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *International journal of medical sciences*, 2(1), 50.
29. Lin, C. L., & Kao, J. H. (2011). The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26, 123-130.
30. Lok, A. S., & McMahon, B. J. (2007). Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 45(2), 507-539.
31. Sunbul, M., & Leblebicioglu, H. (2005). Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 11(13), 1976.
32. Terrault, N. A., Bzowej, N. H., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., & Murad, M. H. (2016). AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 63(1), 261.
33. Sarin, S., Kumar, M., Lau, G. K., Abbas, Z., Chan, H. L. Y., Chen, C. J., ... & Kao, J. H. (2016). Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*, 10, 1-98.

34. Marzano, A., Gaia, S., Ghisetti, V., Carezzi, S., Premoli, A., Debernardi-Venon, W., ... & Rizzetto, M. (2005). Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver transplantation*, 11(4), 402-409.
35. Akarsu, M., Onem, S., Turan, I., Adali, G., Akdogan, M., Akyildiz, M., ... & Karasu, Z. (2021). Recommendations for hepatitis B immunoglobulin and antiviral prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 32(9), 712.
36. Roche, B., & Samuel, D. (2014). Prevention of hepatitis B virus reinfection in liver transplant recipients. *Intervirology*, 57(3-4), 196-201.
37. Gane, E. J., Angus, P. W., Strasser, S., Crawford, D. H., Ring, J., Jeffrey, G. P., ... & Australasian Liver Transplant Study Group. (2007). Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology*, 132(3), 931-937.
38. Di Costanzo, G. G., Lanza, A. G., Picciotto, F. P., Imperato, M., Migliaccio, C., De Luca, M., ... & Calise, F. (2013). Safety and efficacy of subcutaneous hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation: an open single-arm prospective study. *American Journal of Transplantation*, 13(2), 348-352.
39. Degertekin, B., Han, S. H. B., Keeffe, E. B., Schiff, E. R., Luketic, V. A., Brown Jr, R. S., ... & NIH HBV-OLT Study Group. (2010). Impact of virologic breakthrough and HBIG regimen on hepatitis B recurrence after liver transplantation. *American journal of transplantation*, 10(8), 1823-1833.
40. Cholongitas, E., & Papatheodoridis, G. V. (2013). 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*, 13(2), 353-362.
41. Grellier, L., Mutimer, D., Ahmed, M., Brown, D., Burroughs, A. K., Rolles, K., ... & Dusheiko, G. (1996). Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *The Lancet*, 348(9036), 1212-1215.
42. Fung, J., Wong, T., Chok, K., Chan, A., Cheung, T. T., Dai, J. W. C., ... & Lo, C. M. (2017). Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: results up to 8 years. *Hepatology*, 66(4), 1036-1044.

43. Angus, P. W., Patterson, S. J., Strasser, S. I., McCaughan, G. W., & Gane, E. (2008). A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology*, 48(5), 1460-1466.
44. Cholongitas, E., Vasiliadis, T., Antoniadis, N., Goulis, I., Papanikolaou, V., & Akriviadis, E. (2012). Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos (t) ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. *Transplant Infectious Disease*, 14(5), 479-487.
45. Te, H., & Doucette, K. (2019). Viral hepatitis: guidelines by the American society of transplantation infectious disease community of practice. *Clinical Transplantation*, 33(9), e13514.
46. Orfanidou, A., Papatheodoridis, G. V., & Cholongitas, E. (2021). Antiviral prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation: current concepts. *Liver International*, 41(7), 1448-1461.
47. Snyderman, D. R., Tung, B. Y., & Kowdley, K. V. (2005). Hepatitis B and liver transplantation. *Clinical infectious diseases*, 41(10), 1461-1466.
48. Terrault, N. A., Lok, A. S., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., ... & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 67(4), 1560-1599.
49. Lampertico, P., Agarwal, K., Berg, T., Buti, M., Janssen, H. L., Papatheodoridis, G., ... & Tacke, F. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 67(2), 370-398.
50. Faria, L. C., Gigou, M., Roque-Afonso, A. M., Sebah, M., Roche, B., Fallot, G., ... & Samuel, D. (2008). Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology*, 134(7), 1890-1899.
51. Choudhary, N. S., Saraf, N., Saigal, S., Mohanka, R., Rastogi, A., Goja, S., ... & Soin, A. S. (2015). Low-dose short-term hepatitis B immunoglobulin with high genetic barrier antivirals: the ideal post-transplant hepatitis B virus prophylaxis?. *Transplant Infectious Disease*, 17(3), 329-333.
52. Brown, R., Goulder, P., & Matthews, P. C. (2022). Sexual dimorphism in chronic hepatitis B virus (HBV) infection: evidence to inform elimination efforts. *Wellcome Open Research*, 7.

53. Idilman, R., Akyildiz, M., Keskin, O., Gungor, G., Yilmaz, T. U., Kalkan, C., ... & Tokat, Y. (2016). The long-term efficacy of combining nucleos (t) ide analog and low-dose hepatitis B immunoglobulin on post-transplant hepatitis B virus recurrence. *Clinical transplantation*, 30(10), 1216-1221.
54. Al-Hamoudi, W., Elsiey, H., Bendahmash, A., Al-Masri, N., Ali, S., Allam, N., ... & Abaalkhail, F. (2015). Liver transplantation for hepatitis B virus: Decreasing indication and changing trends. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(26), 8140.
55. Zeytunlu, M., Uğuz, A., Ünalp, Ö., Ergün, O., Karasu, Z., Günşar, F., ... & Altuğ, N. (2018). Results of 1001 liver transplantations in 23 years: Ege University experience. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 29(6), 664.
56. Adil, B., Fatih, O., Volkan, I., Bora, B., Veysel, E., Koray, K. O. R. A. Y., ... & Sezai, Y. (2016, July). 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. In *Transplantation Proceedings* (Vol. 48, No. 6, pp. 2119-2123). Elsevier.
57. Değertekin, H., Yalçın, K., Yakut, M., & Yurdaydin, C. (2008). Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver International*, 28(4), 494-498.
58. Samuel, D., Muller, R., Alexander, G., Fassati, L., Ducot, B., Benhamou, J. P., ... & Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis Study. (1993). Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *New England Journal of Medicine*, 329(25), 1842-1847.
59. Manini, M. A., Whitehouse, G., Bruce, M., Passerini, M., Lim, T. Y., Carey, I., ... & Agarwal, K. (2018). Entecavir or tenofovir monotherapy prevents HBV recurrence in liver transplant recipients: A 5-year follow-up study after hepatitis B immunoglobulin withdrawal. *Digestive and Liver Disease*, 50(9), 944-953.
60. Yuefeng, M., Weili, F., Wenxiang, T., Ligang, X., Guiling, L., Hongwei, G., ... & Zhongyi, F. (2011). Long-term outcome of patients with lamivudine after early cessation of hepatitis B immunoglobulin for prevention of recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Clinical transplantation*, 25(4), 517-522.
61. Lenci, I., Tisone, G., Di Paolo, D., Marcuccilli, F., Tariciotti, L., Ciotti, M., ... & Angelico, M. (2011). Safety of complete and sustained prophylaxis withdrawal in patients liver-

transplanted for HBV-related cirrhosis at low risk of HBV recurrence. *Journal of hepatology*, 55(3), 587-593.

62. Jiang, L., Yan, L., Li, B., Wen, T., Zhao, J., Cheng, N., ... & Wang, W. (2010). Prophylaxis against hepatitis B recurrence posttransplantation using lamivudine and individualized low-dose hepatitis B immunoglobulin. *American Journal of Transplantation*, 10(8), 1861-1869.

63. Shen, S., Jiang, L., Xiao, G. Q., Yan, L. N., Yang, J. Y., Wen, T. F., ... & Wei, Y. G. (2015). Prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a registry study. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(2), 584.

64. Roche, B., & Samuel, D. (2012, August). Liver transplantation in delta virus infection. In *Seminars in liver disease* (Vol. 32, No. 03, pp. 245-255). Thieme Medical Publishers.

65. Yi, N. J., Choi, J. Y., Suh, K. S., Cho, J. Y., Baik, M., Hong, G., ... & Kim, D. G. (2013). Post-transplantation sequential entecavir monotherapy following 1-year combination therapy with hepatitis B immunoglobulin. *Journal of gastroenterology*, 48, 1401-1410.

66. Lenci, I., Tariciotti, L., Angelico, R., Milana, M., Signorello, A., Manzia, T. M., ... & Baiocchi, L. (2023). Successful clinical and virological outcomes of liver transplantation for HDV/HBV-related disease after long-term discontinuation of hepatitis B immunoglobulins. *Clinical Transplantation*, 37(6), e14971.

67. Cholongitas, E., Goulis, I., Antoniadis, N., Fouzas, I., Invrios, G., Giakoustidis, D., ... & Vasiliadis, T. (2016). Nucleos (t) ide analog (s) prophylaxis after hepatitis B immunoglobulin withdrawal against hepatitis B and D recurrence after liver transplantation. *Transplant Infectious Disease*, 18(5), 667-673.

8. EKLER

8.1. 01.06.2022 TARİHLİ SUT (SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ HBIg ÖDEME KRİTERLERİ)

01.06.2022 tarihli SUT (Sağlık Uygulama Tebliği) HBIg ödeme kriterleri aşağıdaki gibidir.

Hepatit B immünglobulini (HBIg)'nin, Hepatit B virüs yüzey antijeni (HBsAg) taşıyan hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası enfeksiyon profilaksisi endikasyonunda belirlenen risk grubuna göre aşağıdaki durumların rapor/reçetede belirtilmesi halinde bedelleri Kurumca karşılanır.

A) Risk grupları ve kriterleri aşağıda yer almaktadır:

1. Yüksek risk grubu hastalar;

a. Karaciğer nakli öncesi HBV DNA pozitif olan veya

b. Karaciğer nakli öncesi HBeAg pozitif olan veya

c. Karaciğer nakli öncesi hepatoselüler kanseri bulunan veya

d. Delta virüs veya HIV ile ko-enfekte olan veya

e. Karaciğer nakli öncesi antiviral tedaviye direnç öyküsü ya da uyumsuzluğu olanlardır.

2. Düşük risk grubu hastalar; karaciğer nakli öncesi HBV DNA negatif olanlardır.

B) Karaciğer naklinin anhepatik fazında; yüksek risk grubu hastalarda 10.000 IU, düşük risk grubu hastalarda 5.000 IU HBIg kullanılması halinde bedelleri Kurumca karşılanır.

C) Düşük ve yüksek risk grubundaki hastalara karaciğer naklinden sonra;

1. 7 gün boyunca her gün 2.000 IU HBIg kullanılabilir. Nakilden 7 gün sonra HBsAg ve AntiHBs düzeylerine bakılır. HBsAg negatif olması durumunda ve/veya AntiHBs düzeyi >100 IU/l ise aylık 2.000 IU HBIg idame tedavisi uygulamasına geçilir.

2. Nakilden 7 gün sonra HBsAg pozitif olması durumunda ve/veya AntiHBs düzeyi <100 IU/l 7 gün boyunca her gün 2.000 IU HBIg kullanılabilir. Nakilden 14 gün sonra AntiHBs düzeylerine yeniden bakılır. AntiHBs düzeyi >100 IU/l ise aylık 2.000 IU HBIg idame tedavisi uygulamasına geçilir.

3. Nakilden 14 gün sonra AntiHBs düzeyinin <100 IU/l olması halinde 7 gün boyunca her gün 2.000 IU HBIg kullanılabilir. Bu sürenin de sonunda AntiHBs düzeyinden bağımsız olarak aylık 2.000 IU HBIg idame tedavisi uygulamasına geçilir.

D) HBIg idame tedavileri için düzenlenen her reçetede HBsAg veya HBV DNA sonuçları yer almalıdır;

1. HBsAg veya HBV DNA sonucunun pozitif olması durumunda HBIg tedavisi sonlandırılır.

2. Düşük risk grubu hastalarda her halukarda karaciğer naklinden 1 yıl, yüksek risk grubu hastalardan karaciğer nakli öncesi hepatoselüler kanseri bulunan hastalarda karaciğer naklinden 10 yıl, diğer yüksek risk grubu hastalarda karaciğer naklinden 5 yıl sonra HBIg tedavisi sonlandırılır. Delta virüs veya HIV ile ko-enfekte olan hastalarda ise karaciğer naklinden sonra ömür boyu HBIg tedavisi devam eder.

