

KARACİĞER NAKLİ SONRASI HEPATİT B NÜKSÜNÜN ÖNLENMESİNDE KISA SÜRELİ DÜŞÜK DOZ HEPATİT B İMMÜNOGLOBULİNİ İLE NÜKLEOTİD ANALOĞU KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ

Efficacy of Combining Nucleotide Analog and Shorter Low Dose Hepatitis B Immunoglobulin Administration on Post-Transplant Hepatitis B Recurrence

Ümit ÖZÇELİK¹(0000-0003-1073-2494), Eryiğit EREN²(0000-0001-6705-4095), Tutkun TALİH³(0000-0003-3999-6733), Ömer V. ÖZOZAN²(0000-0001-5885-7865), Fatih ENSAROĞLU²(0000-0002-5474-8562)

ÖZET

Amaç: Hepatit B'ye bağlı siroz nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda hepatit B nüksünün önlenmesi için kısa süreli düşük doz hepatit B immünoglobulini ile nükleotid analogunun birlikte kullanımının etkinliğini belirlemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 01 Aralık 2017 ile 01 Eylül 2018 tarihleri arasında İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi ve İstinye Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi hastanelerinde Hepatit B'ye bağlı siroz veya hepatosellüler kanser nedeniyle karaciğer nakli yapılmış hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bulguları, ameliyat öncesi viral belirteçleri, hepatosellüler kanser varlığı, HBV DNA varlığı, kullanılan hepatit B immünoglobulin dozu, ameliyat sonrası HBsAg, Anti-HBs, HBV DNA düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaşı 54±11 (aralık; 30-69) olan toplam 17 hasta (3 kadın, 14 erkek) çalışmaya dâhil edildi. Hastaların tümünün ameliyat öncesi HBsAg'si pozitif, 2 tanesinin ise HBV DNA'sı pozitif. Ortalama takip süresi 16±3.3 ay (aralık; 12-22 ay) idi. Bu süreçte hiçbir hastada hepatit B nüksü gelişmedi.

Sonuç: Bu çalışmada kısa süreli düşük doz hepatit B immünoglobulini ile nükleotid analogu kombinasyonunun karaciğer nakli sonrası erken dönemde hepatit B nüksünü önlemede etkin olduğu görülmüştür. Bulgunun uzun dönem sonuçlarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B immünoglobulini; Nükleotid analogu; Karaciğer nakli; Hepatit B nüksü

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine the efficacy of low dose hepatitis B immunoglobulin and nucleotide analog combination for prophylaxis to prevent recurrent hepatitis B infection after liver transplantation.

Material and Methods: Patients with hepatitis B associated liver disease who underwent liver transplantation between 1 December 2017 and 1 September 2018 in Istanbul Aydın University Health Practice and Research Hospital and Istinye University Health Practice and Research Hospital retrospectively evaluated. Demographic data, preoperative viral markers, HBV DNA status, hepatocellular carcinoma status, dose of hepatitis B immunoglobulin, postoperative HBs Ag, Anti Hbs, HBV DNA levels were recorded.

Results: Totally 17 patients (3 women, 14 men) with a mean age of 54±11 (range; 30-69) were evaluated. All of the recipients preoperative HBs Ag were positive and HBV DNA was positive in only two recipients. Mean follow-up was 16±3.3 (range; 12-22) months. There were no hepatitis B recurrence in this period.

Conclusion: This study showed that combination of low dose hepatitis B immunoglobulin and nucleotide analog is an effective prophylaxis for recurrent hepatitis B infection for liver transplant recipients with HBV-associated liver disease. This conclusion should be supported with long term results.

Key words: Hepatitis B immunoglobulin; Nucleotide analog; Liver transplantation; Hepatitis B recurrence

¹İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstinye Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Ümit ÖZÇELİK, Dr. Öğr. Üyesi
Eryiğit EREN, Op. Dr.
Tutkun TALİH, Dr. Öğr. Üyesi
Ömer V. ÖZOZAN, Dr. Öğr. Üyesi
Fatih ENSAROĞLU, Uzm. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Ümit Özçelik, ,
İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp
Fakültesi Sağlık, Uygulama ve
Araştırma Merkezi Hastanesi, Genel
Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul,
Turkey,
Tel: +90 505 713 9779
e-mail:
dr_umit_ozcelik@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 21.12.2019
Kabul tarihi/Accepted: 19.02.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.661595

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):211-16
Bozok Med J 2020;10(1):211-16

Giriş

Dünya üzerinde yaklaşık 257 milyon kişi Hepatit B virüsü (HBV) taşımaktadır (1). Tüm aşılama ve tedavi çabalarına rağmen HBV enfeksiyonu son dönem karaciğer hastalığı veya hepatosellüler karsinom (HCC) gelişmesi nedeniyle yılda 800 bin kişiden fazla insanın ölümüne sebep olmaktadır (1). Hepatit B enfeksiyonu Türkiye’de karaciğer hastalığı kaynaklı morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Karaciğer nakli HBV’ye bağlı gelişen sirozun tek tedavi şeklidir. Türk toplumunda hepatit B virüsü yüzey antijeni (HBsAg) taşıma oranı yaklaşık %4 olarak saptanmıştır (2,3). Hepatosellüler karsinom saptanan hastaların yaklaşık %50’sinde kronik HBV enfeksiyonu mevcuttur (3). Hepatit B enfeksiyonuna bağlı son dönem karaciğer hastalığı gelişen hastalar Türkiye’de karaciğer nakli yapılan hastaların yaklaşık %40-50’sini oluşturmaktadır (3). Batı toplumlarında ve Amerika Birleşik Devletleri’nde ise bu oran sadece %5-10 arasındadır (3).

Karaciğer nakli sonrası HBV enfeksiyonunun nüksetmesi greft kaybına ve ölüme dek uzanabilen HBV ilişkili hepatite sebep olabilir (3). 1980’li yıllarda HBV’ye bağlı siroz karaciğer nakli için rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmekteydi (1). Çünkü antiviral profilaksi olmadan karaciğer nakli sonrası HBV’nin nüksetme oranı %100’e yakın olup nakil sonrası ilk bir yılda mortalite oranı yaklaşık %50 idi (1,4). 1990’lı yılların başında HBV yüzey antijenine karşı geliştirilmiş poliklonal antikor olan hepatit B immüno globulininin (HBIG) bulunması ile birlikte karaciğer nakli sonrası HBV nüksü oldukça azalmış ve sağ kalım artmıştır (4). Her ne kadar etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da dolaşımdaki serbest virüsleri bağlayıp nötralize ettiği ve belki de enfekte olmuş hücrelerin lizise uğramasına sebep olduğu ve böylece hepatositlerin enfekte olmasını önlediği düşünülmektedir (4). Hepatit B immüno globulininin bulunmasından sonra geliştirilen lamivudin (LAM), famsiklovir gibi oral nükleozid analogları ve adefovir (ADV), entekavir (ETV), tenofovir (TDF) gibi nükleotid analoglarının (NA) kullanıma girmesi ile daha etkin bir profilaksi sağlanmış ve HBV nüksü %10’un altına düşürülmüştür (4). Lamivudin (LAM) ilk geliştirilen nükleotid analogu olup HBIG ile kombinasyonunun sadece

LAM kullanımından daha üstün olduğu gösterilmiştir (4). Daha önceki yıllarda lamivudin, adefovir veya ikisi birlikte HBV profilaksisinde kullanılmış ancak düşük etkinlikleri ve %30-50 oranında ilaç direnci gelişmesi nedeniyle günümüzde artık kullanılmaları önerilmemektedir (3). Tenofovir ve entekavir gibi daha etkili yeni nesil nükleotid analoglarının geliştirilmesi ve HBIG ile kombine edilmesiyle HBV nüksü %5’in altına düşürülmüştür (4). Bununla birlikte HBIG’nin uzun dönem kullanımı yüksek maliyet ve ömür boyu aylık enjeksiyonlar gerektirmesi gibi çeşitli dezavantajlara sahiptir. Son dönemde HBIG’nin düşük dozda ve kısa süreli kullanımı ile oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir (4,5,6). Hatta bazı çalışmalarda yeni ve etkili nükleotid analogları kullanıldığında HBIG’ne gerek olmadığı bildirilmiştir (7,8,9).

Karaciğer nakli sonrası hepatit B nüksünü önlemek için çeşitli protokoller kullanılmakta ise de günümüzde düşük doz HBIG ve nükleotid analogu kombinasyonu en etkili ve maliyeti en uygun profilaksi şekli olarak kabul görmektedir (1,3,4,5,6,10,11). Biz de kliniklerimizde kısa süreli düşük doz HBIG ve NA kombinasyonunu kullanmaktayız. Bu çalışma ile kullanmakta olduğumuz protokolün sonuçlarını sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.12.2017-01.09.2018 tarihleri arasında İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi ve İstinye Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanelerinde HBV’ye bağlı kronik karaciğer hastalığı veya HCC nedeniyle karaciğer nakli yapılmış olan hastalar retrospektif olarak incelendi. İstanbul Aydın Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunda 28.11.2019 tarihinde 2019/186 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Hastaların demografik bulguları, ameliyat öncesi viral belirteçleri, hepatosellüler kanser varlığı, HBV DNA varlığı, kullanılan hepatit B immüno globulin dozu, ameliyat sonrası takipte HBsAg, Anti-Hbs, HBV DNA düzeyleri değerlendirildi. Tüm hastalara ameliyat öncesi tenofovir başlandı. Hepatit B profilaksisi HBV DNA düzeyine bakılmaksızın standart protokole bağlı kalınarak uygulandı. Kullandığımız protokole göre ameliyat günü anhepatik fazda 5000 internasyonal ünite (IU) ve sonrasında 5 gün boyunca 2000 IU/gün

HBIG (toplam 15000 IU) verildikten sonra ameliyat sonrası 7. günde HBsAg ve Anti-HBs düzeyi bakıldı. HBsAg negatif ve Anti-HBs düzeyi 100 IU/L üzerinde saptanırsa HBIG kesildi. HBsAg negatifleşmeyen veya Anti-HBs düzeyi 100 IU/L'nin altında olan hastalara bu şartlar sağlanıncaya kadar HBIG 2000 IU/gün devam edildi. Takipte ilk bir ay içerisinde her hafta, 1-3 ay arasında 2 haftada bir, üçüncü aydan sonra ise ayda bir HBsAg ve Anti-HBs düzeyi bakıldı, Anti-HBs düzeyi 100 IU/L'nin altına düşen hastalara 2000 IU HBIG rapel doz verildi. Ameliyat sonrası birinci yılda HBsAg ve HBV DNA bakıldıktan sonra HBIG kesildi ve sadece NA ile profilaksiye devam edildi. Birinci yıldan sonra HBsAg düzeyi 3 ayda bir bakıldı, Anti-HBs düzeyi bakılmadı. HBV DNA rutin takipte kullanılmadı. Sadece HBsAg pozitifleşen hastalarda bakılması planlandı.

Hastaların tümüne takrolimus (hedef kan düzeyi:8-10 ng/mL), mikofenolat mofetil (2x1gr) ve prednizolon ile standart immünosüpresyon protokolü uygulandı. Takrolimus kan düzeyi ilk üç aydan sonra 6-8 ng/mL aralığında olacak şekilde doz ayarlandı. Hastalar 20 mg/gün prednizolon ile taburcu edildi. Prednizolon takipte kademeli olarak azaltılarak 3 ay sonunda 5 mg/güne düşüldü ve 6. ayda tamamen kesildi. Mikofenolat mofetil ise tedavinin birinci yılında kesildi.

BULGULAR

Ortalama yaşı 54±11 (aralık; 30-69) olan toplam 17 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların 3'ü (%17.6) kadın, 14'ü (%82.4) erkekti. Tüm hastaların ameliyat öncesi HBsAg'si pozitif (ortalama 3675±1986 IU/mL) iken sadece 2 hastanın (%11.8) HBV DNA'sı pozitif (4669 ve 3992 IU/mL) idi. Tüm hastaların Anti-HCV'si negatif ve sadece bir hastanın (%5.9) Anti-HDV'si pozitif idi. Hastalardan altısı (%35.3) başvuru sırasında herhangi bir antiviral kullanmamaktayken 11 tanesi (%64.7) tenofovir kullanmaktaydı. Antiviral kullanmayan hastalara nakil öncesi tenofovir başlandı. Karaciğer nakli endikasyonu 9 hastada (%52.9) dekompanse siroz iken 8 hastada (%47.1) HCC idi. Ameliyat sonrası patoloji spesmenlerinin incelenmesi sonucunda 8 hastada HCC tanısı doğrulanırken kalan 9 hastada HCC saptanmadı. Hastaların ortalama MELD skoru 14.3±5.3 (aralık; 7-25) idi. Child-Pugh skorlamasına göre hastaların dokuzu (%52.9) Child A, yedisi (%41.2)

Child B, biri (%5.9) ise Child C idi. Hastalardan 12'sine (%70.6) canlı vericiden sağ lob karaciğer nakli yapılırken 5'ine (%29.4) kadavradan karaciğer nakli yapıldı. Canlı vericilerden üçünün (%17.6) hepatit B core antikorunu (Anti-Hbc) pozitif iken geri kalan 14 donörün (%82.4) Anti-Hbc'si negatif idi. Hastaların demografik verileri ve preop hepatit markerları tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1: Karaciğer nakli yapılan hastaların demografik ve klinik verileri

Hastalar	Sayı	Yüzde (%)
Ortalama yaş	54	
Kadın/erkek oranı	3/14	17.6/82.4
Donör tipi (canlı/kadavra)	12/5	70.6/39.4
Ortalama HBsAg (IU/mL)	3675±1986	
HBV DNA varlığı	2/17	11.8
Anti HCV varlığı	0/17	0
Anti HDV varlığı	1/17	5.9
Anti HIV varlığı	0/17	0
Nakil endikasyonu		
Dekompanse siroz	9	52.9
HCC	8	47.1
Ortalama MELD skoru	14.3±5.3	
Child skoru		
Child A	9	52.9
Child B	7	41.2
Child C	1	5.9
Donör Anti HBc varlığı	3/17	17.6

Ameliyat sonrası kullanılan HBIG dozu ortalama 19529±6653 (aralık; 15000-39000) IU olarak saptandı. Hastaların altısında (%35.3) ameliyat sonrası protokolde yer alan 15 bin IU HBIG verilmesi sonrasında HBsAg negatifleşti ve 100 IU/mL üzerinde Anti-HBs düzeylerine ulaşarak ek doz HBIG verilmesine gerek olmadı. Geri kalan hastalardan 7'sinde (%41.2) 20 bin IU altında HBIG (ortalama 17714±1380, aralık; 16000-19000) kullanılarak yeterli Anti-Hbs düzeyine ulaşılırken sadece 4 hastada (%23.5) 20 bin IU üzerinde HBIG (ortalama 29500±7141, aralık; 22000-39000) verilmesi gerekti. Ameliyat öncesi HBV DNA'sı pozitif olan 2 hastanın ameliyat sonrası 30 bin ve 39 bin IU HBIG kullanılmasına ihtiyaç gösterdiği görüldü. Bu iki

hasta hariç 30 bin IU üzerinde HBIG kullanılmasına gerek olmadı. Verilen bu dozların neticesinde 17 hastadan 15'inde (%88.2) birinci aya ulaşıldığında Anti-Hbs düzeyi 100 IU/mL üzerinde saptandı ve rapel doz HBIG verilmesine gerek olmadı. Anti-Hbs düzeyi 100 IU/mL altında saptanan 2 hastaya (%11.8) ise 2000 IU HBIG verildi.

Ortalama takip süresi 16±3.3 ay (aralık; 12-22 ay) idi. Karaciğer nakli sonrası ilk bir yıl içerisinde yapılan kontrollerde Anti-HBs düzeyi 100 IU/L'nin altına düşen hastalara 2000 IU HBIG rapel doz verildi. Birinci yılda tüm hastaların HBsAg ve HBV DNA sonucu negatif saptandı. Birinci yıldan sonraki takip süresi boyunca hiçbir hastada HBsAg pozitifliği saptanmadı ve bu nedenle hiçbir hastaya HBV DNA bakılmadı. Takip süresi boyunca ameliyat öncesi HCC'si olan hiçbir hastada HCC nüksü görülmedi.

TARTIŞMA

Hepatit B immünoglobulininin kullanıma sunulması karaciğer nakli sonrasında HBV reaktivasyonunun önlenmesinde en önemli dönüm noktası olmuştur. Geçmişte sadece HBIG veya LAM monoterapisi ile greft sağkalımı anlamlı derecede artmış olsa da %30-40 oranında HBV nüksü görülmüştür (12). Buna ek olarak LAM monoterapisi HBV reverse transkriptaz mutasyonları sonucunda antiviral ilaç direnci gelişmesine sebep olmuştur (12). Sadece HBIG profilaksisi alan hastalarda ise HBV escape mutasyonları daha fazla görülmüş ve bu hastalarda de novo HBV enfeksiyonu görülmüştür (12). 1998'de ilk tanımlanmasından sonra yüksek doz HBIG ve LAM kombinasyonunun HBV nüksünü önlemede başarılı olduğu ve nüks oranının %5'in altında olduğu takip eden çalışmalarla da gösterilmiştir (12). Ancak bu tedavinin oldukça pahalı olması, düzenli kontrol ve parenteral enjeksiyonlar gerektirmesi nedeniyle düşük doz HBIG ve LAM kombinasyonları çalışılmış ve eşit derecede etkin olduğu gösterilmiştir (12). Günümüzde ise entekavir, tenofovir gibi yeni ve daha etkili antiviral ilaçların kullanıma girmesi ile bahsi geçen profilaksi yöntemleri tarihsel öneme haiz olmuştur. Zira HBIG ile ETV/TDF kombinasyonunun HBIG ile LAM kombinasyonuna göre HBV nüksünü önlemede daha başarılı olduğu (%1 vs %6.1) gösterilmiştir (5, 12). Hatta düşük doz HBIG ile

ETV/TDF kombinasyonunun HBV nüksünü önlemede yüksek doz HBIG ile LAM kombinasyonundan daha etkili olduğu da gösterilmiştir (12, 13). Hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda hem ETV hem de TDF'ye direnç gelişme oranı 5 yılda %2'nin altında saptanmıştır (12,14). Birçok erken dönem çalışma HBIG'nin uzun dönem kullanımını önerse de son yıllarda yapılan birçok çalışma HBIG'nin bir süre sonra güvenli bir şekilde kesilebileceğini ve tek başına ETV/TDF ile profilaksiye devam edilebileceğini göstermiştir (3,4,10,12,15-19).

Karaciğer nakli sonrası HBV nüksünün önlenmesinde HBIG'nin kullanım dozu ve süresi konusunda bir fikir birliği mevcut değildir ve birçok klinik hastaya özel yaklaşım sergilemeyi önermektedir. Radhakrishnan ve arkadaşları çalışmalarında HBV DNA'sı 100 IU/L'nin altında olan ve Anti-HIV ile Anti-HDV negatif olan karaciğer nakli alıcılarında ameliyat sonrası 6 günlük kısa dönem HBIG ve uzun süreli antiviral kullanımı ile oldukça başarılı sonuçlar bildirmişler ve 3 yılın sonunda HBV nüksü oranını %2.9 olarak bulmuşlardır (15). Chen ve arkadaşları ise ETV ile kombine edilmiş ameliyat sırasında verilen 2 adet yüksek doz (10 bin IU) HBIG kullanımı ile 50 hastalık serilerinde 3 yılın sonunda hiç HBV nüksü olmadığını bildirmişlerdir (18). HBV nüksünü önlemede başarılı olduğu gösterilen bir diğer yaklaşım ise düşük doz HBIG ve NA kombinasyonu ve sonrasında Anti-HBs seviyesini koruyucu düzeyde tutacak şekilde ihtiyaç halinde HBIG vermektir (20). Yeni nesil antiviral ilaçların kullanıma girmesi ile HBIG kullanılmadan sadece NA monoterapisi ile HBV nüksünün önlenmesini amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır. Gane ve arkadaşları ameliyat öncesi HBV DNA'sı negatif olan 28 hastada HBIG kullanmadan LAM + ADV ile 22 aylık takip sürecinde hiç HBV nüksü olmadığını bildirmişlerdir (8). 75 hastalık bir başka seride HBIG kullanılmadan sadece LAM + ADV veya ETV/TDF kullanıldığında 21 aylık takip sürecinde %8 (6/75) oranında HBV nüksü olduğu görülmüş ve HBV nüksüne bağlı herhangi bir ölüm saptanmamıştır (21). Yazarlar nüks gelişen 6 hastadan beşinin antiviral almayı bıraktığını birinde ise entekavir direnci geliştiğini bildirmiş olup nüks gelişen hastalarda HBV DNA saptanmadığını sadece HBsAg'nin pozitifleştiğini bildirmişlerdir (21). Fung ve arkadaşları ise 362 hastalık serilerinde NA monoterapisi ile 8 yıllık takip süresi sonunda hastaların %98'inde HBV DNA'nın

negatif saptandığını bildirmişlerdir (7). Aynı grup ETV monoterapisi altında olan HBsAg pozitif/HBV DNA negatif karaciğer nakli alıcılarına yapılan karaciğer biyopsilerinde HBV'ye bağlı hepatit görülmediğini ve HBsAg için immünohistokimyasal boyama ile pozitif boyanma saptanmadığını bildirmişlerdir (22). Yine aynı grup 165 hastalık başka bir çalışmada 8 yıllık takip sonunda ETV monoterapisi ile HBsAg'nin hastaların %92'sinde, HBV DNA'nın ise hastaların tümünde negatif olduğunu bildirmişlerdir (9). Bu bulgu Cholangitis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada HBIG kesildikten sonra sadece NA monoterapisi ile HBV/HDV nüskünün etkin bir biçimde önlendiğini bildirerek desteklenmiş ancak karaciğer nakli sonrası bir süre daha HBIG kullanılması önerilmiştir (19).

Günümüzde birçok klinik karaciğer nakli öncesi HBV DNA'sı negatif olan hastalarda HBIG kullanmadan sadece NA monoterapisi ile HBV profilaksisini yeterli kabul etmektedir (12). Ancak ameliyat öncesi HBV DNA'sı pozitif olan, nakil öncesi HCC varlığı bilinen, HIV ve HDV ile beraber HBV enfeksiyonu olan, önceden bilinen antiviral ilaç direnci olan ve ilaç kullanımına uyumsuzluk gösteren hastalar için HBIG kullanılması önerilmektedir (12). Bununla birlikte HBIG'nin ne kadar bir süre kullanılacağı ise hala tartışmalı olup genellikle HBsAg ve HBV DNA seviyelerinin takibi ile karar verilmesi önerilmektedir (12). Fung ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise önceden LAM direnci olan kronik hepatit B'li karaciğer nakli hastalarında NA monoterapisi ile 10 yılın sonunda %91 oranında HBsAg negatifliği bildirilmiştir (23). Aynı çalışmada hastaların %72'sinin ameliyat öncesi HBV DNA'sı pozitif iken birinci yılın sonunda hastaların %91'inde HBV DNA negatif saptanmış, bu oran 5. yılda ve 8. yılda ise %100 olarak bulunmuştur (23). Hastaların 12 yıllık sağkalımı %87 olup HBV nüsküne bağlı herhangi bir mortalite saptanmamıştır (23). Bütün bu bulgulara rağmen HBIG kullanımının karaciğer nakli sonrası rejeksiyon ve HCC nüsk oranlarını azaltmak gibi ek katkıları olduğu da bildirilmiştir (12, 24-26).

Kliniklerimizde kronik hepatit B'si olan karaciğer nakli alıcılarında nakil sonrası HBV nüskünü önlemek için düşük doz HBIG ve NA kombinasyonunu kullanmaktayız. Çalışmamızda toplam 17 hasta ortalama 16 ay boyunca

takip edildi ve hiçbir hastada HBV nüskü görülmedi. Yine takip süresi boyunca ameliyat öncesi HCC'si olan hiçbir hastada HCC nüskü görülmedi. Uzun dönem sonuçları ile teyit edilmesi gerekse de bu çalışma ile kullanmakta olduğumuz protokolün karaciğer nakli sonrası HBV nüskünü önlemede etkin olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif bir çalışma olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşük olması ve ortalama 16 ay gibi kısa süreli bir veriyi yansıtmasıdır. Bu nedenle kullandığımız protokolün daha geniş hasta sayısı ile uzun dönem sonuçları tekrar değerlendirilmelidir.

Hepatit B immüoglobulinin karaciğer nakli sonrası yüksek dozda ve ömür boyu standart profilaksi şeklinde verilmesinin ülke ekonomisine yaratacağı mali yük göz önüne alındığında kısa süreli düşük doz HBIG ve NA kombinasyonunun ülkemiz açısından da en uygun yöntem olduğu aşikârdır.

Sonuç olarak günümüzde karaciğer nakli sonrası HBV nüskünü önlemede düşük doz HBIG ve yeni nesil oral antiviral ilaçlarla profilaksi dünya çapında kabul görmüş en etkili seçenek olup HBIG'nin nakil sonrası birinci yıldan sonra kesilerek profilaksiye NA monoterapisi ile devam edilmesi güvenilir ve uygun maliyetlidir.

KAYNAKLAR

1. Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis*. 2019 Feb;21(1):e12997. doi: 10.1111/tid.12997.
2. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015 July;21(11):1020-1026.
3. Idilman R, Akyildiz M, Keskin O, Gungor G, Yilmaz TU, Kalkan C, et al. The long-term efficacy of combining nucleos(t)ide analog and low-dose hepatitis B immunoglobulin on post-transplant hepatitis B virus recurrence. *Clin Transplant* 2016 Oct;30(10):1216-1221. doi: 10.1111/ctr.12804.
4. Lens S, García-Eliz M, Fernández I, Castells L, Bonacci M, Mas A, et al. Shorter hepatitis B immunoglobulin administration is not associated to hepatitis B virus recurrence when receiving combined prophylaxis after liver transplantation. *Liver Int*. 2018 Nov;38(11):1940-1950. doi: 10.1111/liv.13858.
5. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review.

Am J Transplant. 2013 Feb;13(2):353-62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04315.x.

6. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):931-7.

7. Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):942-8. doi: 10.1038/ajg.2013.111.

8. Gane EJ, Patterson S, Strasser SI, McCaughan GW, Angus PW. Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B immune globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2013 Mar;19(3):268-74. doi: 10.1002/lt.23600.

9. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JW, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology*. 2017 Oct;66(4):1036-1044. doi: 10.1002/hep.29191.

10. Akcam AT, Ulku A, Rencuzogullari A, Eray IC, Okoh A, Kuran S, et al. Antiviral Combination Therapy With Low-Dose Hepatitis B Immunoglobulin for the Prevention of Hepatitis B Virus Recurrence in Liver Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2015 Jun;47(5):1445-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.04.018.

11. Onoe T, Tahara H, Tanaka Y, Ohdan H. Prophylactic management of hepatitis B viral infection in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7;22(1):165-75. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.165. Review

12. Chauhan R, Lingala S, Gadiparthi C, Lahiri N, Mohanty SR, Wu J, et al. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J Hepatol*. 2018 Mar 27;10(3):352-370. doi: 10.4254/wjh.v10.i3.352. Review.

13. Katz LH, Paul M, Guy DG, Tur-Kaspa R. Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2010 Aug 1;12(4):292-308. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00470.x. Epub 2009 Nov 24. Review.

14. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):422-30. doi: 10.1002/hep.23327.

15. Radhakrishnan K, Chi A, Quan DJ, Roberts JP, Terrault NA. Short Course of Postoperative Hepatitis B Immunoglobulin Plus Antivirals Prevents Reinfection of Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017 Sep;101(9):2079-2082. doi: 10.1097/TP.0000000000001786.

16. Wesdorp DJ, Knoester M, Braat AE, Coenraad MJ, Vossen AC, Claas EC, et al. Nucleoside plus nucleotide analogs and cessation of hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation in chronic hepatitis B is safe and effective. *J Clin Virol*. 2013 Sep;58(1):67-73. doi: 10.1016/j.jcv.2013.06.035. Epub 2013 Jul 20.

17. Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, Martin P, Pungpapong S,

Schiano T, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Jun;19(6):594-601. doi: 10.1002/lt.23628. Epub 2013 Apr 9.

18. Chen G, Liu H, Hu ZQ, Bai JH, Liu QY, Zhao YP, et al. A new scheme with infusion of hepatitis B immunoglobulin combined with entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus recurrence among liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug;27(8):901-6. doi: 10.1097/MEG.0000000000000388.

19. Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, Fouzas I, Imvrios G, Giakoustidis D, et al. Nucleos(t)ide analog(s) prophylaxis after hepatitis B immunoglobulin withdrawal against hepatitis B and D recurrence after liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2016 Oct;18(5):667-673. doi: 10.1111/tid.12575. Epub 2016 Sep 7.

20. Hu TH, Chen CL, Lin CC, Wang CC, Chiu KW, Yong CC, et al. Section 14. Combination of entecavir plus low-dose on-demand hepatitis B immunoglobulin is effective with very low hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2014 Apr 27;97 Suppl 8:S53-9. doi: 10.1097/01.tp.0000446278.43804.f9.

21. Wadhawan M, Gupta S, Goyal N, Taneja S, Kumar A. Living related liver transplantation for hepatitis B-related liver disease without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Liver Transpl*. 2013 Sep;19(9):1030-5. doi: 10.1002/lt.23692. Epub 2013 Aug 18.

22. Fung J, Lo R, Chan SC, Chok K, Wong T, Sharr W, et al. Outcomes including liver histology after liver transplantation for chronic hepatitis B using oral antiviral therapy alone. *Liver Transpl*. 2015 Dec;21(12):1504-10. doi: 10.1002/lt.24218.

23. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Sin SL, Cheung TT, et al. Oral Nucleos(t)ide Analogs Alone After Liver Transplantation in Chronic Hepatitis B With Preexisting rt204 Mutation. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2391-2398. doi: 10.1097/TP.0000000000001883.

24. Couto CA, Bittencourt PL, Farias AQ, Lalle MP, Cançado EL, Massarollo PC, et al. Human polyclonal anti-hepatitis B surface antigen immunoglobulin reduces the frequency of acute rejection after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001 Nov-Dec;43(6):335-7.

25. Wong SY, Levitsky J. Chronic rejection related to hepatitis B immunoglobulin discontinuation in a liver transplant recipient. *Transpl Int*. 2011 Dec;24(12):e104-6. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01334.x. Epub 2011 Sep 8.

26. Lee EC, Kim SH, Lee SD, Park H, Lee SA, Park SJ. High-dose hepatitis B immunoglobulin therapy in hepatocellular carcinoma with hepatitis B virus-DNA/hepatitis B e antigen-positive patients after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016 Apr 14;22(14):3803-12. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3803.