

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

## Hangi hastalar Hepatit B virüs ilişkili karaciğer nakli sonrası yapılan hepatit B aşısına en iyi yanıtı verirler?

### Which patients respond best to hepatitis B vaccination after a hepatitis B virus-related liver transplantation?

Takaki A, Yagi T, Yasunaka T, Sadamori H, Shinoura S, Umeda S. J of Gastroenterology 2013;48:1373-83.

Nakil sonrası hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun nüksünün engellenmesinde ve daha yüksek graft survisinin sağlanmasında şu anki maliyet etkin strateji HBIg ve antiviral ajan kombinasyonudur. Bu tedavide HBIg erken post-transplant dönemde yüksek doz, daha sonrada düşük doz uygulanır. Bazı olgularda ise yüzlerce veya binlerce ünite dozda HBIg uygulaması gerekebilmektedir. Bu durum ise tedavi maliyetini oldukça yükseltmektedir. HBV aşılama nakil sonrası HBV nüksünün engellenmesinde denenmiş, ancak akut HBV ilişkili fulminant karaciğer yetersizliği olguları veya HBc antikor pozitif olgudan yapılan karaciğer nakli durumunda işe yaramakla beraber, kronik HBV taşıyıcılarında aşılama başarısızlıkla sonuçlanmıştır (Rosenau J, et al. Transpl Int 2006;19:828–33. Ishigami M, et al. Gastroenterol 2011;46:367–77). Bunun nedeni olarak, kronik HBV enfekte olgularda mevcut olan immun tolerans gösterilmektedir. Bu çalışmada ortotopik karaciğer naklinden 1 yıl sonra başlatılan uzun dönem HBV aşılama protokolüne yanıt veren ve vermeyen olguların karakteristikleri araştırılmış. Aynı zamanda olguların anti Hbs antikor ve CD4 T hücre immün yanıtları değerlendirilmiştir.

Beş akut karaciğer yetmezliği olgusuna ve 22 karaciğer sirozu olgusuna canlıdan karaciğer nakli uygulanmış. Aşılamayla anti-Hbs antikor geliştiren 11 sağlıklı birey, 10 kronik hepatit B olgusu ve akut hepatit B'den spontan eradikasyonla kurtulan 5 olgu çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiş. Anti viral profilaksi; intra-operatif 200 U/kg, sonra 2000 IU 1 hafta, sonra ise anti-Hbs antikor titresi 100 mIU/ml'nin üzerinde tutulacak şekilde HBIg infüzyonu yapılmış. İlk 6 ayda her ay HbsAg, HBV DNA ve antiHBs antikor titresi ölçülmüş. Daha sonra ise 2-3 ayda bir bu ölçümler yapılmış. Akut karaciğer yetmezliği olan 3 olguda antiHBs antikor pozitif olduğundan, bu olgulara nakil sonrası nukleos(t)id verilmemiş, 2 olguya ise lamivudin verilmiş. 14 siroz olgusuna ise lamivudin, 6 olguya lamivudin ve adefovir, 2 olguya entekavir verilmiş. Bu ilaçla-

ra pre-operatif dönemde en az 1 ay önce başlanmış. Post transplant HBV aktivasyonu serum HbsAg ve/veya HBV DNA pozitifliği olarak tariflenmiş. Sağlıklı kontrol grubu olarak ise HbsAg ve anti-Hbc antikor negatif, HBs antikor düzeyi 240 mIU/ml seviyesinde olan olgular çalışmaya dahil edilmişler. Antiviral profilakside intra-operatif Anti Hbs Ig 200 IU/kg verildikten sonra post op 1 hafta sonra 2000 IU tekrar yapılmış. Ardından antiHbs antikor titresi 100 mIU/ml altına inince tekrar aşılama yapılmış. 6 aydan sonra ise antiHbs antikor titresi 10 mIU/ml üzerinde olacak şekilde aşılama uygulanmış. Her 6 ayda bir HbsAg, HBV DNA ve antiHBs antikor titresi taranmış. Akut karaciğer yetmezliği olgusunun 3'ünde nakil döneminde anti HBs antikor pozitifmiş. Bu olgulara antiviral ilaçlar uygulanmamış. Geri kalan 2 akut karaciğer yetmezlikli olgu ile diğer tüm siroz olgularına nukleos(t)id ajanlar (lamivudin, lamivudin +adefovir, entekavir) verilmiş. Bu antiviral ajanlar operasyondan minimum 1 ay önce başlanmış. HbV aşı protokolü ise; aktif enfeksiyon-rejeksiyon epizodu olmadığı gösterilen olgularda nakilden 1 yıl sonra başlanmış. 10 mikrogram saflaştırılmış HBs Ag (Binmungen, Kaketsuken, Kuamoto Japan) her 1-2 ayda bir uygulanmış. Aşının etkisi iyi yanıtlılar (6 aydan uzun süreli HBIg verilmeyen ve antiHBs antikor titresi 100 mIU/ml üzerinde olan olgular) ve kötü yanıtlılar (diğerleri) olarak sınıflandırılmış. İlk 36 ay içinde iyi yanıtlı olgularda, antiHBs antikor titresi azalınca ek aşılama yapılmış. İyi yanıt vermeyen olgularda 36 aydan sonra aşılama sona erdirilmiş.

Akut karaciğer yetmezliği olan grupta olguların hiçbirinde virüse ait reaktivasyon olmamış. Tüm bu olgular aşı tedavisine çok iyi yanıt vermişler ve ortalama 4 aşı ile iyi yanıt elde edilebilmiş. Siroz olgularının ise ancak 9'unda iyi yanıt elde edilebilmiş ve bu durum ancak 19 aşıdan sonra gerçekleşmiş. Bu olgularda iyi yanıt için en önemli belirleyici faktörler donörün ileri yaşta olması ve donör ile alıcı arasında akrabalık ilişkisinin bulunmaması olarak

İletişim: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak  
Tel: +90 372 261 21 42 • E-posta: yucel\_u@yahoo.com

Geliş Tarihi: 03.02.2014 • Kabul Tarihi: 03.03.2014

ifade edilmiş. Tüm olgularda aşının indüklediği hücrel immun yanıt değerlendirilmesi IFN gamma ELISPOT test ile yapılmış. Güçlü Hbs Ag özgün CD4 T hücre IFN gamma yanıtı gösteren olgularda düşük HBV DNA viremi, düşük Hbs Ag titresi, daha yüksek anti Hbs Antikor titresi ve Hbc Ag ye özgün daha yüksek immun yanıt varlığı ile karakterize olmuşlar. Siroz kötü yanıtı olgular siroz iyi yanıtı ve akut karaciğer yetmezliği olgularına göre, aşı ile ilişkili daha kötü hücrel yanıt özelliği göstermişler.

## YORUM

Bu çalışmada, yaşı rölatif olarak yüksek (>47 yıl), antiHbs antikor titresi yüksek ve kan bağı olmayan donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde HBV aşılamanın etkinliği yüksek olarak gösterilmiştir. Hem humoral hemde hücrel immun yanıtı iyi olan alıcılarda aşı başarısının yüksek olduğu IFN gamma ELISPOT testi ile ortaya konmuştur.

Nakil sonrası HBV nüksü erken graft kaybı ile sonuçlanabilmektedir. HBV enfeksiyonun nüksü sadece HBIg profilaksisi ile 1 yılda %18 düzeyindedir. Lamivudin monoterapisi ile 6 ayda HBV nüksü %18 iken, 3 yılda lamivudin monoterapisi altında nüks oranı %41'lere ulaşabilmektedir. Bu nedenle lamivudin monoterapisi nüks profilaksisinde yeterli olmamakta, 1990 yılı sonlarından itibaren yapılan HBIg ve lamivudin kombinasyonu ile nakil sonrası HBV nüks oranları başarılı olarak en düşük seviyelere çekilebilmektedir. Klasik uygulama; uzun dönem lam ile beraber başlangıçta yüksek doz akabinde düşük doz HBIg uygulamaları ile yüksek antiHBs antikor düzeylerinin oluşturulabilmesi ile HBV nüksünün maliyet etkin olarak önlenmesidir. Bu protokol ile sağlanan başarıya rağmen, nüks profilaksisinde daha etkin ve ucuz tedavi alternatif arayışları devam etmektedir. Bunlardan en önemlisi karaciğer nakli sonrası HBIg tedavinin bir süre sonra kesilip yerine HBV aşılama ile devam edildiğinde nüksün %82 oranında engellenebildiğinin ortaya konduğu Sancez-Fu-eyo ve ark. yaptığı çalışmada ortaya konmuştur. Önerilen çift doz aşılamanın, nakilden 6 ay sonra antiHBs antikor titresi 10mIU/ml'nin üzerinde olacak şekilde 3 siklus halinde yapılmasıdır. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise

(Rosenau J et al. Liver transpl 2007 ve Lo CM, et al. J Hepatol 2005) kronik olgularda yapılan nükslerde bu stratejinin başarı oranının düşük olduğu, aşıya yanıt oranlarının %7-12 düzeyinde kaldığı gösterilmiştir. Tokaki K ve ark yaptığı bu çalışmada olduğu gibi, akut olgularda HBV toleransı henüz olmadığı için nakil öncesi bile yüksek antiHBs antikor titresi oluşabilmektedir. Buna rağmen karaciğer sirozu olgularının %40'ında aşılama ile yeterli düzeyde antiHBs antikor düzeyleri oluşabilmektedir. Bu durumda alıcıya ait bir çok veri analiz edildiğinde, alıcının yaş değil bir çok demografik ve laboratuvar parametresinin antiHBs antikor oluşumu için tahmin ettirici olmadığı rapor edilmiştir. Aksine vericinin özellikleri önem taşımaktadır. Vericinin yaşı ileri olup, alıcı ile kan bağı yoksa ve vericide yüksek anti Hbs antikor titresi mevcut ise adoptif immun transfer ile alıcıda HBV aşılama iyi yanıt anlamına geleceğini göstermektedir. Bu immun transfer eğer vericideki anti-HBs antikor titresi 1000 mIU/ml'in üzerinde ise gerçekleşmektedir. Bilindiği gibi karın içindeki en büyük immun organ karaciğer olup, vericinin karaciğerinde bulunan hepatosit dışı hücreler (sinusoidal endotel hücreleri, stellat hücreler, Kupfer hücreleri,...) antijen prezentasyonu yaparak virüse özgün immun yeterlilik oluşumunda alıcıdaki immun yanıtı zayıflığı/toleransın ortadan kalkmasında rol oynayabilmesi söz konusudur.

Bu çalışmada görüldüğü gibi HBV ilişkili akut karaciğer yetmezliği nedeni ile yapılan nakil olgularında aşı ile yeterli anti-HBs antikor titresi elde edilebilmektedir. Ancak siroz hastalarında verici aday genç yaşta değilse ve bazalde yüksek anti-Hbs antikor titresine sahipse HBV aşılama ile yeterli anti-HBs antikor titresi elde olunabilmektedir. Böylece hem HBV nüksü ile olabilecek graft yetmezliği engellenebilmekte, hemde daha ucuz bir strateji ile bu başarılmaktadır. Ancak bu kriterlere uygun vericinin bulunması her siroz olgusu için mümkün olmayacağı ve siroz olguların yarısından daha az etkin bir yöntem olması nedenleri ile, aşı etkinliğini arttırıcı başka yöntemlerinde geliştirilmesi gerektiği aşikar gözükmektedir.

Yücel ÜSTÜNDAĞ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak