

Karaciğer transplantasyonu sonrası HBV profilaksisi

Prophylaxis of HBV after liver transplantation

Onur YAPRAK, Murat DAYANGAÇ, Deniz BALCI, Süleyman URAZ, Cihan DURAN, Yıldırım YÜZER, Yaman TOKAT

Florence Nightingale Hastanesi, Organ Nakli Birimi, Şişli, İstanbul

Amaç: Ülkemizde karaciğer transplantasyonu endikasyonları içinde, Hepatit B virüse bağlı karaciğer sirozu birinci sırada yer almaktadır. Bu makalede Hepatit B virüs profilaksisi açısından merkezimizde uygulanmış olduğumuz algoritmayı ve sonuçlarını rapor ediyor aynı zamanda da transplantasyon sonrası Hepatit B virüs profilaksisi hususundaki tartışmalara değinmek istiyoruz. **Gereç ve Yöntem:** 2004-2007 yılları arasında kliniğimizde Hepatit B virüs pozitif karaciğer sirozlu toplam 64 hastaya karaciğer transplantasyonu uygulanmış olup profilaksi için bu hastalardan preoperatif Hepatit B virüs-DNA pozitif olanlara yüksek dozda hepatit-B immunglobulin (HBİg), negatif olanlara ise düşük dozda Hepatit-B immunglobulin uygulanmıştır. **Bulgular:** Düşük dozda Hepatit-B immunglobulin ile profilaksi yapılan 2 hastada Hepatit B virüs nüksü gelişmiş olup yüksek dozda profilaksi uygulanan grupta hiç nüks gözlenmemiştir. **Sonuç:** Hepatit B virüs-DNA pozitif olan hastalarda daha yüksek dozda HBİg uygulanması, etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Preoperatif Hepatit B virüs-DNA negatif hastalarda ise düşük doz da HBİg uygulamasının nüks riski açısından kabul edilebilir, uygulama, maliyet, yan etkiler bakımından ise daha avantajlı bir profilaksi yöntemi olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: Hepatit B, karaciğer transplantasyonu, immunglobulin

Background: Hepatitis B is considered to be the 1st indication for liver transplantation in Turkey. We present our experience about prophylaxis of Hepatitis B viruses after liver transplantation in single centre. **Material and Methods:** During the period 2004-2007, 64 cases with Hepatitis B cirrhosis underwent liver transplantation at Florence Nightingale Hospital. The patients with pre-operative HBV-DNA positive have taken high dose of Hepatitis B immunoglobulin while low dose of Hepatitis B immunoglobulin was given to the patients with pre-operative negative HBV DNA. **Results:** Recurrence of Hepatitis B occurred in two patients who received low dose Hepatitis B immunoglobulin, but no recurrence was encountered in patients received high dose. **Conclusion:** High dose of Hepatitis B immunoglobulin is safe and effective in prevention HBV recurrence in HBV DNA positive patients, while low dose of Hepatitis B immunoglobulin, carries the acceptable risk for HBV DNA negative patients as well as carries easy application, cost advantage and low side effects.

Key words: Hepatitis B, liver transplantation, immunoglobulin

GİRİŞ

Dünyada ilk kez 1963 yılında Thomas Starzl tarafından gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonu günümüzde terminal dönem karaciğer yetmezliğinin tek tedavi seçeneği haline almıştır. Karaciğer transplantasyonu endikasyonları arasındaki başlıca hastalıklar içinde karaciğer sirozu, akut ve kronik karaciğer yetmezliği, fulminan hepatit, erken evre primer karaciğer tümörleri bulunmaktadır. Ülkemizde, karaciğer sirozunun en büyük nedenini ve en büyük transplantasyon endikasyonunu, Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonuna bağlı gelişen sirozlar oluşturmaktadır. HBV'ye bağlı karaciğer hastalıkları nedeni ile karaciğer transplantasyonu uygulanması durumunda reenfeksiyonu önleme bakımından profilaktik bir tedavi uygulanması gerekmektedir. Profilaksinin

uygulanmadığı dönemlerde kronik HBV sirozu tedavisinde karaciğer transplantasyonu %50-75'in üzerindeki reenfeksiyon oranları ve %50'nin altındaki sürvi oranlarından dolayı tartışmalı endikasyona sahiptir (1). Günümüzde ise, Hepatit B immunglobulin (HBİg) ve lamuvudin (LAM) ile yapılan kombine profilaksi HBV rekürrensini önlemede güncel standart profilaktik strateji haline gelmiş olup, karaciğer transplantasyonu sonuçlarında HBV sirozlu hastalar en iyi prognoza sahiptirler.

HBV reenfeksiyonu genellikle transplantasyon sonrası ilk 6 ayda gelişmektedir. Reenfeksiyona ait klinik bulgular yorgunluk, iştahsızlık, sarılık, hafif derede yükselmiş karaciğer fonksiyon testle-

rinden kronik rejeksiyon ve karaciğer yetmezliği-ne kadar değişen komplikasyonları içermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

2004-2007 yılları arasında Florence Nightingale hastanesi, hepatobilier cerrahi ve organ nakli biriminde toplam 64 hastaya, Hepatit B enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu nedeniyle karaciğer transplantasyonu uygulandı. Bu hastalardan ortalama izlem süresi 6 ay ve üzeri olan toplam 57'si çalışmaya dahil edildi. Hastaların 46'sına canlıdan, 11'ine kadavradan karaciğer transplantasyonu yapıldı. Bu çalışma için hastaların yaşı, cinsiyeti, preoperatif HBV-DNA pozitifliği, preoperatif HBV profilaksisi, peroperatif ve postoperatif HBIg gereksinimleri, HbsAg negatifleşmesi, HBV nüksü, izlem süreleri araştırıldı.

57 hastanın 44'ü erkek, 12'si kadın idi. Ortalama yaş 51.1±9.27 (minimum-maximum; 24-70) idi. Ortalama izlem süresi; 20.98±10.26 ay, (minimum-maximum; 6-40) idi. Preop HBV-DNA 26 hastada pozitif, 31 hastada negatif idi. 57 hastanın 19'unda delta hepatiti de mevcuttu. Hastalardan, preoperatif HBV-DNA testleri negatif olanlara operasyon sırasında 2000 ünite HBIg, pozitif olanlara ise 5000 ünite HBIg intravenöz infüzyon şeklinde verildi. Postoperatif, anti-Hbs düzeyi 100 mIU/ML'ün üzerine çıkana kadar, preoperatif HBV-DNA testleri negatif olanlara günlük 500 ünite, pozitif olanlara ise 1000 ünite intramusküler idame HBIg devam edildi. Hastalar taburcu olduktan sonra 15 günde bir anti-Hbs titreri ölçüldü ve titre>100 mIU/ML olacak şekilde idame aynı dozlar tekrarlandı. HBV nüksü teşhisi, HbsAg pozitifliği, HBV-DNA pozitifliği yada histopatolojik inceleme sonucu konuldu.

BULGULAR

HbsAg negatifliği 57 hastada ortalama 15.7 ±9.98günde (min-max: 7-60), DNA negatif hastalarda 16.26±11.28, DNA pozitif hastalarda 15.12±8.34 günde sağlandı. HbsAg negatifliği elde edilene kadar verilen toplam HBIg dozu DNA

pozitif hastalarda ortalama 12146 IU, DNA negatif hastalarda ortalama 7548 IU idi. (Bulgular Tablo-1'de özetlenmiştir). Toplam 2 hastada HBV nüksü gözlemlendi. HBV nüksü gelişen hastalardan her ikisi de preoperatif HBV-DNA negatif olan hasta gurubundan olup, daha düşük doz HBIg profilaksisi almışlardı.

HBV nüksü gelişen hastalardan birincisi 54 yaşında erkek hasta olup preoperatif HBV-DNA negatif idi. Bu hastada 12. günde HbsAg negatifliği elde edilmiş idi. 12. gündeki anti-HBs titre düzeyi, 188 mIU/ML idi. Bunun üzerine 12. güne kadar 500 IU/gün olarak uygulanan immunglobulin tedavisi 12. günde kesildi. Hastanın taburcu sonrası 15 günde bir anti-HBs titresi ölçülmeye devam edildi ve toplamda 6 kez (8, 10, 12, 16, 24 ve 36. haftalarda) 100 mIU/ML'ün altına indiği gözlemlendi. Her defasında 500 IU HBIg İ.M uygulandı. Titrenin 100 mIU/ML'nin hala altında olması durumlarında 1000 IU dozda HBIg İ.M olarak tekrar edildi. Hastanın 6. ayında HBV-DNA ve HbsAg sonuçları negatif olmasına rağmen 1. yılda titre <10 olması üzerine bakılan DNA ve HbsAg sonuçlarının pozitif döndüğü saptandı. Bu hasta preoperatif ve postoperatif lamuvudin tablet kullanmakta idi.

HBV nüksü gelişen hastalardan ikincisi ise 56 yaşında erkek hasta olup hastanın preoperatif HBV-DNA'sı negatif idi. Hastada 12. günde HbsAg negatifliği elde edilmiş idi. 12. gündeki anti-HBs titre düzeyi, 464 mIU/ML idi. Bunun üzerine 12.güne kadar 500 IU/gün olarak uygulanan immunglobulin tedavisi 12. günde kesildi. Hastanın taburcu sonrası 15 günde bir titresi ölçülmeye devam edildi ve toplamda 6 kez (10, 13, 16, 18, 36. haftalarda ve 15. ayda) 100 mIU/ML'ün altına indiği gözlemlendi. Her defasında 500 IU HBIg İ.M uygulandı. 15. ayda kontrol sonrasında 100 mIU/ML'nin hala altında olması üzerine 3 gün 1000 IU ile puls tedavisi verildi. 18. ayda hastada anti-HBs titresi <10 olması üzerine bakılan DNA ve HbsAg sonuçlarının pozitif döndüğü saptandı. Bu hasta postoperatif lamuvudin tablet kullanmakta iken preoperatif profilaksi almamıştı.

Tablo 1. Özet bulgular

	Minimum	Maximum	Ortalama
DNA (-) hastalarda kullanılan HBIg dozu (IU)	1800	80000	7548
DNA (+) hastalarda kullanılan HBIg dozu (IU)	3600	30000	12146
DNA (-) hastalarda HbsAg negatifliği (gün)	7	60	16.2
DNA (+) hastalarda HbsAg negatifliği (gün)	9	50	15.1

TARTIŞMA

HBV profilaksisi, HBV sirozu nedeniyle gerek karaciğer transplantasyon adayı olan hastalarda ve gerekse transplantasyon uygulanmış olan hastalarda tedavi sürecinin dikkatle yönetilmesi gereken çok önemli bir basamağıdır.

HBV reenfeksiyon riski transplantasyon öncesi viral yük ile doğru orantılıdır. HBV yüzey proteinindeki selection pressure HBV reinfeksiyonundaki en önemli mekanizma olmakla birlikte HBV'nin periferik mononükleer hücreler gibi ekstrahepatik dokularda HBIg profilaksisi alan hastalarda dahi yıllarca gösterilebilir oluşu da başka bir mekanizmadır. Escape mutantların seleksiyonu HBV reinfeksiyonuna katkıda bulunmaktadır.

HBV enfeksiyonunda kullanılan medikal ajanlardan en popüler olanları, lamivudin (LAM) adefovir dipivoxil ve interferondur. Interforunun artık günümüzde transplantasyon bekleyen hastalarda kullanımı oldukça sınırlı olup yerini lamivudin ve adefovir'e bırakmıştır.

Bir nükleozid analogu olan lamivudin HBV-DNA'yı genellikle tedavinin ilk 3 ayı içerisinde saptanamayacak düzeylere düşüren, HBV replikasyonunun potent bir inhibitörüdür. Hastaların %62-100'ünde en az bir aylık LAM kullanımı ile HBV-DNA negatifliği elde edilebilmektedir (2-4). Bir nükleotid analogu olan adefovir ise en son keşfedilen oral antiviral ajanlardan olup özellikle lamivudine direnç gelişen hastalarda ve preoperatif HBV-DNA'sı pozitif olan hastalarda güvenle ve etkin olarak kullanılmaktadır. Preoperatif dönemde kullanılan 10 mgr günlük dozdaki adefovir ile %80 hastada klinik olarak iyileşme ve Child skorlarında gerileme gözlenmiştir. Adefovirin en önemli yan etkileri serum kreatinin düzeylerinde hafif yükselme ile birlikte hafif renal toksisite ve hipofosfatemi olup bu yan etkiler %4 oranında gözlenmektedir.

Profilaksi olarak sadece lamivudin alan hastalardaki rekürrens oranının %27 ile %65 arasında olduğu bildirilmiştir (5).

Çok sayıda çalışma, transplant öncesi LAM tedavisi ile serum HBV-DNA'sı pozitif olan hastaların %62.5-100'ünde viral replikasyonda inhibisyon sağlandığını göstermiştir (2, 7).

LAM tedavisinin en büyük dezavantajı HBV-DNA polimeraz geninin YMDD motifinde mutasyona neden olmasıdır. İlaça rezistan mutasyon insidansının preoperatif LAM tedavisi alan hastalar-

da %0-27 (7, 8) oranlarında olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar ise bu oranın 1 yılı aşan tedavi süresince daha yüksek düzeylere çıktığını bildirmektedir (9, 10). Polimeraz genindeki rezistan YMDD mutasyonları 1 yıllık LAM tedavisinde %24 oranında oluşabilmekte iken 4 yılda bu oran %70 düzeylerine çıkmaktadır (11-13). LAM direnci tedavinin süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Preoperatif LAM tedavisi verilen aktif HBV replikasyonlu hastalarda 8-12 haftalık bir uygulama hem HBV-DNA düzeyini geriletme bakımından hemde YMDD mutasyon gelişim riskini azaltma bakımından makul bir süredir (14).

Yalnızca LAM tedavisinin posttransplant HBV reenfeksiyonunu önlemedeki katkısı sınırlı olup farklı araştırmacılar tarafından farklı oranlar verilmektedir. Perillo (4) 12. ayda %32 ve 3. yılda %41 oranlarında rekürren enfeksiyon oranları bildirmiş olup bu rekürrenslerin %32'sinde YMDD mutasyonunun sorumlu olduğunu bildirmiştir. Rekürrensin YMDD mutasyonuna bağlı olma oranları %3.8-50 oranlarında rapor edilmiştir (2, 4).

Short term (<6 ay) poliklonal HBIg ilk kez 1975 yılında İngiltere'de keşfedilmiştir. Long term (>6 ay) HBIg profilaksisi ise ilk kez 1987 yılında Almanya ve 1991 yılında Samuel ve arkadaşları tarafından Fransa'da kullanılmış olup 2 yıllık HBV rekürrensi %29 olarak bildirilmiştir (15).

Nükleozid analogları keşfedilinceye kadar HBV rekürrensini önlemede HBIg en etkili seçenektir. HBIg monoterapisi ile overal rekürrens oranları %15-50 arasında bildirilmiştir (15-20). Günümüzde HBV profilaksisinde antiviral ajanlarla HBIg kombinasyonu gold standart olmuştur (6, 14, 27, 28). HBIg ve lamivudin ile yapılan kombine profilakside 2 ajan birbirine sinerjik etkide bulunmakta ve kombine uygulamada daha düşük doz ve daha kısa süreli HBIg ihtiyacı duyulmaktadır. (25).

HBIg profilaksisinde günümüzde ne uygulanan doz miktarı ne süresi nede uygulama algoritması konusunda bir konsensus sağlanabilmiş değildir. Aynı zamanda optimum koruyucu titre düzeyi konusunda ve uzun dönem profilaksinin hangi yolla sağlanması konusunda da bir konsensus yoktur. İnfüze edilen HBIg dozu çeşitli yayınlarda postoperatif ilk 1 haftada 2800 IU'den 80000 IU'ye kadar değişiklik arz etmektedir.

Tipik profilaktik intravenöz HBIg tedavisi 10.000 IU (45 ml) anhepatik fazda verilen HBIg uygula-

masından sonra ilk hafta günlük olarak aynı dozun tekrarı ve anti-HBs titresi >100 mIU/ML olacak şekilde aylık intravenöz uygulamalardan ibarettir. Bu yüksek doz immunoprofilaksi stratejisi bir çok transplantasyon merkezinde kullanılmaktadır (21). Terrault ve ark. aylık 10.000 IU intravenöz HBIg uygulaması ile sadece %19 rekürrens oranı bildirmişlerdir (20).

Villamil, kombine profilaksi alan hastaların çoğunda yüksek doz HBIg'in artık gereksiz görünmekte olup şu anda düşük doz HBIg ve lamuvudin kombinasyonu ile yapılan profilaksinin HBV rekürrensini önlemede etkin güvenilir bir strateji olduğunu rapor etmektedir (14).

Bir çok çalışmanın ortak söylemi, preoperatif non-replikatif HBV enfeksiyonlu hastaların postoperatif ilk haftada genellikle daha düşük dozda intravenöz HBIg gereksinimine sahip oldukları yönünde olmasına rağmen bizim hasta gurubumuzda düşük doz HBIg verdiğimiz hastalardan 2'sinde HBV nüüsü gelişmiş olması, ne kadar düşük doz sorusunu gündeme getirmektedir. Malesef bu hastadan hastaya değişen bir kavram olup ortalama bir değer konusunda henüz bir uzlaşma yoktur.

Düşük doz intramuskuler HBIg ve lamuvudin kombinasyonunun etkinliğine dair en çarpıcı örneklerden biri Australya ve Yeni Zelanda multicenter transplant grubuna ait olup ilk 1 hafta için 400-800 IU (total 7 günlük doz 2800- 5600) olmak üzere yıllık toplam 7600-15200 IU total dozlarla %0-3 oranlarında rekürrens gözlemediği rapor edilmiştir. (27, 28). Wang ise, profilaksi olarak lamuvudin ve HBV-DNA pozitifliğine rağmen düşük doz HBIg uyguladığı 63 hastada %3.2 oranında reenfeksiyon oranı bildirmiştir (6).

Bizim düşük doz HBIg profilaksisi vermiş olduğumuz, 2 hastamızda HBV nüüsü görülmüştür. Ancak bu hastalarda en az 1 yıl boyunca düşük doz ile Anti-HBs titreleri koruyucu sınırlarda kalmıştır. Bu hastalarda 1 yıldan sonra HbsAg ve DNA pozitifliği saptanmış ve serolojik olarak nüks etmiş olmalarına rağmen klinik nüks gelişmedi.

UCLA transplant merkezinde preoperatif %36'sı aktif replikasyona sahip 59 karaciğer transplant hastasına standart dozda (10.000 IU perop ve ilk 7 gün, 10.000 IU intravenöz sonrasında ayda bir olarak) HBIg ve lamuvudin kombinasyonu ile yapılan profilaksi sonucu hastaların hiçbirinde HBV rekürrens gözlemediği rapor edilmiştir (29). Bizim yüksek doz uyguladığımız hasta gurubumuzda hastaların hiç birisinde HBV nüüsü gelişmemiş

olması da bu sonuçları desteklemekle birlikte kullanılmış olduğumuz yüksek doz şeması genel uygulamadan çok daha düşük dozları içermekte idi.

Preop HBV-DNA'sı pozitif olan hastalar HBV replikasyonunu suprese eden daha spesifik antiviral ilaçlara ve daha yüksek doz HBIg dozuna ihtiyaç duyabilirler (25). Nitekim biz de preoperatif HBV-DNA pozitif olan tüm hastalarda postoperatif lamuvudin ve adefovir kombine oral profilaksi önermekteyiz.

Bazı çalışmalarda ise kombine tedavinin gerekliliği araştırılmış olup aksi görüşlerde öne sürülmüştür. Buti, preop HBV-DNA'sı negatif olan ve ilk 1 aylık kombine HBIg+lamuvudin profilaksisi uyguladığı 29 hastada idame olarak sadece lamuvudin veya HBIg+ lamuvudin kombinasyonu uygulamış olup, yaptığı 2 grubu karşılaştırma çalışmasında 18. ayda iki grupta da HBV reenfeksiyonu gözlenmediğini bildirmiştir (25).

Yüksek doz intravenöz HBIg profilaksisinde düşük doza oranla bazı dezavantajlar mevcuttur. Yüksek maliyet, elde etme zorluğu, miyalji, kronik parenteral uygulama gereksinimi, nörotoksite HBIg profilaksisinin bilinen dezavantajlarıdır. İntravenöz HBIg profilaksisi, intramuskulere göre daha pahalı, daha zaman tüketici ve daha ağırlı bir yöntemdir.

İntravenöz standart yüksek doz HBIg protokolünün kuzey Amerika'da posttransplant 1.yıl için ortalama maliyeti 45.000 \$ dır. Avustralya protokolünde ise intravenöz günlük 10.000 IU verilen yüksek doz şemasının sadece %4ve %8'i kadar intramuskuler olarak verilen bir doz ile yıllık 2290 ve 4480\$ gibi düşük bir maliyetle etkin profilaksi sağlanabilmektedir

HBV rekürrensinden korunmadaki optimal anti-HBs titresinin düzeyinin ne olması gerektiği hala tartışmalıdır. Francis Yao ve ark. Anti-HBs titresini >200 mIU/ML idame ederek 10 hastanın 9'unda ortalama 15.6 aylık izlem boyunca rekürrens gelişmediğini bildirmişlerdir (21).

Bazı merkezler ise anti-HBs titresini >500 mIU/ML idame ederek rekürrensi azaltmak için daha agresif doz şeması kullanmıştır (22). Çoğu merkez en azından ilk 6 ayda anti-HBs titresinin>100 mIU/ML tutulmasını tavsiye ederken (16, 23) bazı merkezler özellikle HBV-DNA pozitif hastalarda titrenin daha yüksek tutulması gerektiğini savunmaktadırlar (22, 24) Bazı otörler ise uzun dönem intramuskuler HBIg profilaksisi ile ilk postoperatif 1. haftada >500 mIU/ML, ilk 3 ay>250 mIU/ML

ve sonrasında >100 mIU/ML titre düzeyi sağlanacak şekilde profilaksi önermişlerdir.

HBV rekürrensini önleyici optimal HBIg dozu en düşük koruyucu anti-Hbs titresini idame edecek doz olmalıdır ki buda hastadan hastaya farklılık göstermektedir.

HBIg profilaksisi yeterince uzun olan makul bir süre sonra (örneğin 2-5 yıl) kesilebilir, çünkü bu süreden sonra özellikle lamuvudin profilaksisi devam eden hastalarda HBV rekürrensi son derece nadir görülmektedir (30).

Son yıllarda HBIg profilaksisinin güvenli bir şekilde kesilebilmesi için aktif immunizasyon yani HBV aşısı gündeme gelmiştir. HBIg profilaksisinin gerek çok pahalı ve yan etkilerinin yüksek olması gerekse zor elde edilebilirliği nedeniyle seçilmiş hastalarda tedavinin ikinci yılında HBV aşısı ile profilaksiye devam edilmesi güvenilir bir yöntemdir.

Uygulanacak her bir HBV aşısının dozu bir çalışmadan bir çalışmaya farklılık göstermekle beraber genellikle normal bireylere uygun dozun 2-5 katı miktarlardadır (31, 32). Uygulanacak aşı kürü sayısı anti-Hbs titresine göre değişiklik göstermesine rağmen 3 ile 9 arasında uygulandığı bildirilmektedir. Çalışmalarda aşılamanın standart olarak 0-1-6. aylarda veya bir kaç haftada bir yapılmış olduğu bildirilmektedir (31, 32).

Sanchez-Fueyo HBIg profilaksisinin kesilmesini takiben ortalama 2 hafta sonra başlanıp 0-1-6. ay şemasını kullandığı ve çift dozda aşı uyguladığı 17 hastada %82 oranında başarı sağlandığını, aşılama cevap veren 14 hastada son aşılama müteakip ortalama 14 aylık izlem sonunda ortalama titre düzeyinin 50 IU/L olduğunu ve hastaların hiçbirinde HBV rekürrensi gelişmediğini bildirmiştir (31).

En az 18 ay HBIg profilaksisi almış olan, preoperatif dönemde non replikatif ve 18 ay içinde hiç rekürrens gözlenmemiş olan hastalarda, HBV aşısı ile profilaksiye devam edilebileceği önerilmektedir (31).

Sonuç olarak, HBV nedeniyle karaciğer transplantasyonu uygulanan hastalara yönelik HBV profilaksisinde; preoperatif HBV-DNA pozitif olan hastalarda kombine oral antiviral (LAM+Adefovir) tedavinin yanı sıra yüksek dozda HBIg uygulanması, etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Preoperatif HBV-DNA negatif hastalarda ise sadece lamuvudinle oral antiviral tedaviye devam edilmesi ve düşük doz da HBIg uygulamasının, kabul edilebilir risk oranları, uygulama kolaylığı, maliyeti ve düşük yan etki insidansı da göz önüne alındığında uygulanabilir bir yöntem olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, et al. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991; 13: 619-26.
2. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1212-5.
3. Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, et al. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2001; 7: 314-20.
4. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33: 424-32.
5. Ben-Ari Z, Daudi N, Klein A, et al. Genotypic and phenotypic resistance: longitudinal and sequential analysis of hepatitis B virus polymerase mutations in patients with lamivudine resistance after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 151-9.
6. Wang ZX, Fu ZR, Ding GS et al. Prevention of hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004; 36: 2315-7.
7. Fontana RJ, Hann H-WL, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 719-27.
8. Yoshida EM, Erb SR, Partovi N, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 520-5.
9. Bain VG, Kneteman NM, Ma MM et al. Efficacy of lamivudine in chronic hepatitis B patients with active viral replication and decompensated cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1456-62.
10. Mutimer D, Dusheiko G, Barret C, et al. Lamivudine without HBIg for the prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up. *Transplantation* 2000; 70: 809-15.
11. Hadziyannis S, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e-antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847-51.
12. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras E, et al. Course of virological breakthroughs under long-term lamivudine in HbeAg negative pre-core mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36: 219-26.
13. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 687-96.
14. Federico G, Villamil. Prophylaxis with anti-HBs immune globulins and nucleoside analogues after liver transplantation for HBV infection. *Journal of Hepatology* 2003; 39: 466-74.

15. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, Arulnaden JL, et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg positive patients. *Lancet* 1991; 337: 813-5.
16. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-7.
17. Lemmens HP, Langrehr JM, Blumhardt G, et al. Outcome following orthotopic liver transplantation in HBsAg -positive patients using short- or long-term immunoprophylaxis. *Transplant Proc* 1994; 26: 3622-3.
18. Langrehr JM, Lemmens HP, Keck H, et al. Liver transplantation in hepatitis B surface antigen positive patients with postoperative long-term immunoprophylaxis. *Transplant Proc* 1995; 27: 1215-6.
19. Grazi GL, Mazzotti A, Sama C, et al. Liver transplantation in HBsAg -positive HBV-DNA--negative cirrhotics: immunoprophylaxis and long-term outcome. *Liver Transpl Surg* 1996;2: 418-25.
20. Terrault NA, Zhou S, Combs C, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1996; 24: 1327-33.
21. Yao FY, Osorio RW, Roberts JP, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 491-6.
22. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation* 1996; 61: 1358-64.
23. Lauchart W, Muller R, Pichlmayr R. Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts. *Transplant Proc* 1987; 19: 4051-3.
24. Muller R, Lauchart W, Farle M, et al. Simultaneous passive-active immunization for preventing hepatitis B virus reinfection in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant recipients. In: Zuckerman AJ, ed. *Viral hepatitis and liver disease*. New York, Liss 1988; 810-2.
25. Buti M, Mas A, Prieto M, et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 38: 811-7.
26. Roche B, Feray C, Gigou M, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBS passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003; 38: 86-95.
27. Gane EJ, McCaughan G, Crawford D, et al. Combination lamivudine plus low dose intramuscular hepatitis B immunoglobulin prevents recurrent hepatitis B and may eradicate residual graft infection. *Hepatology* 2002; 36: 221A.
28. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, et al. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6: 429-33.
29. Han SH, Ofman J, Holt C, et al. An efficacy and cost-effectiveness analysis of combination hepatitis B immune globulin and lamivudine to prevent recurrent hepatitis B after orthotopic liver transplantation compared with hepatitis B immune globulin monotherapy. *Liver Transpl* 2000; 6: 741-8.
30. Naoumov NV, Lopes AR, Burra P, et al. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 888-94.
31. Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: a new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31: 496-501.
32. Bienzle U, Gunther M, Neuhaus R, et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease. *Hepatology* 2003; 38: 811-9.