



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**HEPATİT B DİŞİ ENDİKASYONLA ANTİ-HBC POZİTİF
DONÖRLERDEN YAPILAN KARACİĞER
TRANSPLANTASYONU SONRASI ALICILARDA *DE NOVO*
HEPATİT B ENFEKSİYONU GELİŞİMİNİN RETROSPEKTİF
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Enes Malik ÇEÇEN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Muhsin Murat Muhip HARPUTLUOĞLU

MALATYA 2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET	IV
SUMMARY	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞER NAKLİ	3
2.1.1. Karaciğer Naklinin Tarihçesi	3
2.1.2. Karaciğer Nakil Endikasyonları	3
2.1.2.1. Akut Karaciğer Yetmezliği	4
2.1.2.2. Kronik Karaciğer Yetmezliği.....	4
2.1.2.3. Primer Karaciğer Maligniteleri	6
2.1.2.4. Metabolik Hastalıklar	6
2.1.3. Karaciğer Naklinin Kontrendikasyonları	6
2.1.4. Canlı Vericiden Karaciğer Nakli	7
2.1.5. Karaciğer Naklinde Donör Seçimi	7
2.1.6. Karaciğer Nakil Hastalarında Kullanılan İmmünsüpresif İlaçlar	7
2.2. HEPATİT B ENFEKSİYONU	8
2.2.1. HBV Epidemiyolojisi	9
2.2.2. İmmünsuprese Hastalarda Hepatit B Enfeksiyonu	9
2.2.3. Karaciğer Nakli Yapılan Hastalarda <i>De Novo</i> Hepatit B Enfeksiyonu ve Profilaktik Tedavisi	9
2.2.4. <i>De Novo</i> Hepatit B Enfeksiyonu Gelişen Hastaların Tedavisi	10

3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. VAKA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI.....	12
3.2. İSTATİSTİK YÖNTEMİ.....	12
4. BULGULAR	13
5.TARTIŞMA	17
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	23
KAYNAKLAR.....	24



TEŞEKKÜR

Tez danışmanım sayın Prof. Dr. Muhsin Murat Muhip HARPUTLUOĞLU ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere asistanlık eğitimim süresince emeği geçen tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimimde ve tezimin her aşamasında büyük destekleri olan Uzm. Dr. Emin BODAKÇI ve maddi, manevi desteklerini her an hissettiğim başta Dr. İlyas GÜNDÜZ olmak üzere bütün çalışma arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili anne ve babama; her an dualarıyla bizi destekleyen sevgili babanneme, hayatın anlamını beraber öğrendiğim sevgili abim ve kardeşime, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime ve tüm aileme teşekkürü borç bilir ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Enes Malik ÇEÇEN

MART 2019 / MALATYA

ÖZET

HEPATİT B DIŞI ENDİKASYONLA ANTİ-HBC POZİTİF DONÖRLERDEN YAPILAN KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASI ALICILARDA *DE NOVO* HEPATİT B ENFEKSİYONU GELİŞİMİNİN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

Giriş: Çalışmamızın amacı, hepatit B dışı endikasyonla anti-HBc pozitif donörlerden yapılan karaciğer transplantasyonu sonrası alıcılarda *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişiminin retrospektif araştırılmasıdır.

Material ve Metodlar: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalında Ocak 2007 ile Aralık 2018 tarihleri arasında, hepatit B dışı endikasyonla anti-HBc pozitif donörlerden karaciğer transplantasyonu yapılan 46 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: HBsAg negatif hastalara anti-HBc pozitif donörlerden karaciğer nakli yapılan 46 hastadan 8 (%17.4) hastaya karaciğer nakli sonrası profilaktik antiviral tedavi verildiği, 38 (%82.6) hastaya ise profilaktik antiviral tedavi verilmeden takip edildiği saptandı. Profilaktik antiviral tedavi alan hiçbir hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmezken (%0), profilaktik antiviral tedavi almayan 38 hastadan 11 hastada (%28.9) *de novo* hepatit B enfeksiyonu geliştiği belirlendi. Profilaktik antiviral tedavi almayan hastalardan anti-HBc ve anti-HBs negatifliği olan hastalardaki *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişme sıklığı (%63.6), anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği olan hastalara (%14.8) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti.

Sonuç: Sonuçlarımız, anti-HBc pozitif donörlerden yapılan karaciğer transplantasyonu sonrası alıcılarda profilaktik antiviral tedavinin ve hepatit B bağışıklığının *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişimini çok anlamlı şekilde önlediğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelime: *De novo* Hepatit B enfeksiyonu, anti-HBc pozitif donör, karaciğer nakli.

SUMMARY

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF *DE NOVO* HEPATITIS B INFECTION IN RECIPIENTS AFTER LIVER TRANSPLANTATION BY ANTI-HBc POSITIVE DONORS WITH NON-HEPATITIS B INDICATION.

Introduction: The aim of our study was to retrospectively investigate the development of *de novo* Hepatitis B infection in recipients after liver transplantation by anti-HBc positive donors with non-hepatitis B indication.

Material and Method: Data of 46 patients who had liver transplantation with non-hepatitis B indication from anti-HBc positive donors in İnönü University Turgut Özal Medical Center Gastroenterology Department between January 2007 and December 2018 were examined retrospectively.

Results: Of the 46 patients who underwent liver transplantation from anti-HBc positive donors to HBsAg negative patients, 8 (17.4%) patients were given prophylactic antiviral after liver transplantation, and the remaining 38 (82.6%) patients were followed up without prophylactic antiviral treatment. While *de novo* hepatitis B infection was not developed in any patient who received prophylactic antiviral treatment (0%), it occurred in 11 of 38 patients (28.9%) without prophylactic antiviral treatment. In patients without prophylactic antiviral treatment; the frequency of *de novo* hepatitis B infection in patients with anti-HBc and anti-HBs negativity (63.6%) was significantly higher than patients with anti-HBc and / or anti-HBs positivity (14.8%).

Conclusion: Our results suggest that prophylactic antiviral therapy and hepatitis B immunity in recipients after liver transplantation from anti-HBc positive donors significantly prevent the development of *de novo* hepatitis B infection.

Keywords: *De novo* Hepatitis B infection, anti-HBc positive donor, liver transplantation.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Anti-HBc	: Hepatit B Çekirdek Antikoru
Anti-HBs	: Hepatit B Yüzey Antikoru
CNI	: Kalsinörin İnhibitörleri
CsA	: Siklosporin-A
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDV	: Hepatit D Virüsü
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
İNR	: İnternational Normalized Ratio
MELD	: Model For end Stage Liver Stage
mTOR	: Mammalian Target Of Rapamycin
TAC	: Takrolimus

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4. 1: Anti-HBc (+) Donörlerden HBs Ag(-) Hastalara Yapılan Karaciğer Nakli Sonrası Alıcının Tedavi Durumu	13
Şekil 4. 2: Anti-HBc (+) Donörlerden HBsAg(-) Hastalara Yapılan Karaciğer Nakillerinde Profilaktik Antiviral Tedavi Almayan Hastaların Anti-HBc ve Anti-HBs Durumu	15



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Meld Skoru Hesaplama Ve Mortaliteye Etkisi.....	5
Tablo 2.2.: Child Pugh Skorlama Tablosu.....	5
Tablo 2.3 : <i>De Novo</i> HBV Enfeksiyonun Alıcının Hepatit B Markır Durumuna ve Profilaktik Tedavi Durumuna Göre Risk Sınıflaması.....	10
Tablo 4.1: HBs Ag (-) Hastalara, Anti-HBc (+) Donörlerden Yapılan Karaciğer Nakillerinde Profilaktik Anti Viral Tedavi Durumuna Göre <i>De Novo</i> HBV Gelişimi ..	14
Tablo 4.2 : Anti-HBc (+) Donörlerden HBsAg(-) Hastalara Yapılan Karaciğer Nakillerinde Profilaktik Antiviral Tedavi Almayan Hastaların Anti-HBc ve Anti-HBs Durumuna göre <i>De Novo</i> Hepatit B Enfeksiyonu Gelişimi.....	15
Tablo 5.1 : Anti-HBc (+) Donörlerden HBsAg(-) Hastalara Yapılan Karaciğer Nakillerinde Alıcının Elisa ve Profilaksi Durumuna Göre <i>De Novo</i> HBV Enfeksiyonu Gelişme Sıklığı.	22

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem karaciğer yetmezliğinin ideal tedavisi karaciğer naklidir. Hastalara karaciğer nakli yapıldıktan sonra bir yıllık sağ kalım %90-95 ve beş yıllık sağ kalım %70'in üzerindedir. Karaciğer nakli yapılan hastalarda uzun dönem sağ kalım olması bu hastaların uzun süre takipte olmalarını gerektiriyor. Karaciğer nakli yapılan hastaların immünsupresif tedavi almaları nakilden sonraki dönemde yeni sorunlara yol açabilmektedir (1).

Dünya genelinde karaciğer nakli daha çok kadavradan yapılmakta iken, ülkemizde daha çok canlı vericiden karaciğer nakli yapılmaktadır. Karaciğer nakil ihtiyacı olan hasta çokluğu ve kadavradaki azlığa bağlı olarak özellikle ülkemizde canlı donör kullanılmak zorunda kalınmaktadır. Ülkemizde 2002-2013 yılları arasında yapılan 6091 karaciğer naklinden 4020 nakil canlı donörden, 2071 nakil de kadavradan yapılmıştır (2). Canlı donör kullanılarak yapılan karaciğer nakilleri elektif şartlarda yapıldığı için operasyon öncesi, operasyon sırasında ve operasyon sonrasında ortaya çıkabilecek komplikasyonları azaltmak için donör ve karaciğer nakli yapılacak hasta için en uygun zamanda cerrahi işlem planlanmaktadır (3).

Karaciğer donör havuzunu genişletmek için HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif donörler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kullanılmaktadır. Anti-HBc pozitif donör kullanımı hepatit B enfeksiyonunun sık olduğu bölgelere göre değişmekle birlikte, Amerika Birleşik Devletlerinde % 3-6, Avrupada %8-15 ve Asyada %50-55 oranında kullanılmaktadır (4).

Uluslararası Organ kullanım veritabanında yakın zamanda yayınlanmış olan çok değişkenli bir analizde, anti-HBc pozitif donörlerin kullanımının donör veya nakil yapılan hastada sağkalım için bağımsız bir belirleyici olmadığını göstermiştir (5). Fakat anti-HBc pozitif donör kullanımı karaciğer nakli sonrasında, nakil yapılan hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişme riskini artırır (6). Karaciğer nakli yapılan hastalara immünsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Anti-HBc pozitif hastalarda kovalent bağlı sirküler DNA olması, immünsupresyon ile viral reaktivasyon için potansiyel bir rezervuar oluşturur ve böylece *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişebilmektedir (7).

HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif vericilerden yapılan ve profilaktik antiviral tedavi almayan karaciğer nakil hastalarında *de novo* hepatit B enfeksiyon gelişme olasılığı; HBsAg negatif, anti-HBs negatif ve anti-HBc negatif alıcılarda %75-80'e ulaşırken, HBsAg negatif, anti-HBs ve/veya anti-HBc pozitif alıcılarda %10-18 arasındadır (8).

Tam olarak konsensus olmamakla birlikte lamivudin, entekavir ve tenofovir ile profilaksi çalışmaları yapılmış ve *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişimi üzerinde bu profilaktik tedavilerin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (9).

Biz de kliniğimizde Ocak 2007 ile Aralık 2018 yılları arasında anti-HBc pozitif vericilerden HBsAg negatif alıcılara yapılan karaciğer nakli sonrasında, alıcıda *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmesini retrospektif olarak incelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER NAKLİ

2.1.1. Karaciğer Naklinin Tarihçesi

Dünyada ilk karaciğer nakli 1963 yılında Thomas E. Starzl tarafından hepatomalı bir çocuğa yapılmıştır (10). 1980'li yıllarda karaciğer nakli yapılan hastalarda bir yıllık sağ kalım %80'lere ulaşınca, karaciğer nakli son dönem karaciğer hastalarında tavsiye edilen tedavi yöntemi olmuştur. Cerrahi yöntemlerdeki yenilikler, hasta takibinde günden güne artan tecrübeler ve yeni gelişen immünsupresif ilaçların uygulanmasıyla hastaların hayat kalitesinde de artış sağlanmıştır (11). Ülkemizde de 1988 yılında ilk kadavradan karaciğer nakli ve 1990 yılında da ilk canlı donörden karaciğer nakli yapılmıştır (12).

Amerika Birleşik Devletlerindeki organ bağışısı (United Network for Organ Sharing-UNOS) verilerinde, 1987-2015 yılları arasında 140.322 karaciğer nakli yapılmış olup, 134.649 hastaya kadavradan nakil yapılmışken, 5.673 hastaya canlı donörden nakil yapılmıştır (13). Fakat ülkemizde karaciğer nakilleri daha çok canlı vericiden yapılmaktadır (2).

2.1.2. Karaciğer Nakil Endikasyonları

Karaciğer nakli, akut karaciğer yetmezliği, son evre karaciğer hastalığı ve primer karaciğer malignitesi olan hastalar için önemli bir tedavi seçeneğidir. Ancak çoğu karaciğer hastalığı için başlangıç veya birincil tedavi yöntemi değildir (14).

Genel olarak karaciğer nakil endikasyonları 4 ana başlık altında toplanmıştır.

- Akut karaciğer yetmezliği,
- Kronik karaciğer yetmezliği,
- Primer karaciğer maligniteleri,
- Metabolik hastalıklar olarak sınıflandırılır (14).

2.1.2.1. Akut Karaciğer Yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği, karaciğer hastalığı veya sirozu olmayan bir hastada akut gelişen karaciğer hasarlanması ve ensefalopati ile birlikte karaciğer sentez bozukluğu olmasıdır. 26 haftadan daha az bir zamanda oluşan karaciğer yetmezliğine akut karaciğer yetmezliği denir. Erişkin hastalarda oluşan akut karaciğer yetmezliğinin en sık sebepleri viral enfeksiyonlar ve ilaç kullanımına bağlı gelişen akut karaciğer yetmezliğidir (15).

2.1.2.2. Kronik Karaciğer Yetmezliği

Kronik karaciğer yetmezliğinde en önemli gösterge siroz gelişmesidir. Fakat tek başına siroz varlığı karaciğer nakil endikasyonu için yeterli değildir (16). Karaciğer nakli genellikle hastada portal hipertansiyona bağlı komplikasyon gelişmesi durumunda veya karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı bir komplikasyon geliştiğinde yapılması gerekir. Özefagus varis kanaması, asit ve ensefalopati oluşması son dönem karaciğer hastalığının ve dekompanseasyon gelişmesinin belirtileridir (17).

Kronik karaciğer hastalıkları;

- Primer biliyer siroz,
- Primer sklerozan kolanjit,
- Kronik aktif hepatit,
 - o Viral; Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit C Virüsü (HCV), Hepatit D Virüsü (HDV) enfeksiyonları,
 - o Otoimmün hepatit,
 - o İlaça bağlı,
- Kriptojenik siroz,
- Alkolik siroz'dur (18).

Ülkemizde en sık görülen kronik karaciğer hastalığına bağlı karaciğer nakil endikasyonu ise HBV ve alkolik sirozdur (19).

Karaciğer sirozu gelişen hastalarda MELD (Model for End-stage Liver Disease) (Tablo 2.1) skorunun 15 ve üzerinde olması halinde bu hastalar karaciğer nakil adayı olurlar. Bunun yanında Child B (Tablo 2.2) sirozu olan ve portal hipertansiyonu olan hastaların MELD skoru daha düşük olsa bile karaciğer nakil adayı olurlar. Kronik

karaciğer hastalığı olan hastalar MELD skoru 10'nun üzerine çıktığında karaciğer nakil hazırlığı erkenden başlar (20) .

Bazı durumlarda MELD skoru 15'in üzerinde olmadığı halde hastalar karaciğer nakline aday olurlar. Bu durumlar: hepatosellüler karsinom (HCC), hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, familial amiloid polinöropati, primer hiperokzalüri, kistik fibrozis, hiler kolanjiokarsinom, hepatik arter trombozu, refrakter asit, refrakter hepatik ensefalopati, refrakter varis kanaması, devamlı kan kaybına neden olan portal hipertansif gastropati, primer biliyer sirozu olan hastada dirençli kaşıntı olmasıdır (14).

Tablo 2.1: Meld Skoru Hesaplama Ve Mortaliteye Etkisi

MELD Skoru = $10 [0.957 \text{ Log (serum kreatinin)} + 0.378 \text{ Log (Total Bilirubin)} + 1.12 \text{ Log (İNR)} + 0.643]$	
MELD skoru	Mortalite
<9	%2
10-19	%5
20-29	%20
30-39	%50
>40	%70

Tablo 2.2.: Child Pugh Skorlama Tablosu

Child Pugh Skorlaması			
Puanlama	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Asit	Yok	İlımlı	Şiddetli
Bilirubin (mg/dl)	1-2	2-3	>3
Kolestatik Hastalar İçin	<4	4-10	>10
Albumin (gr/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin zamanındaki uzama (sn)/	1-4	4-6	>6
İNR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Child A: 5-6 puan, Child B: 7-9 puan, Child C: 10-15 puan			

2.1.2.3. Primer Karaciğer Maligniteleri

Karaciğer nakli yapılarak tedavi olabilen maligniteler, hepatosellüler karsinom, epitelooid hemanjioblastom ve büyük hepatik adenomlardır. Bir kısım nöroendokrin tümörlerin karaciğer metastazlarında da karaciğer nakli yapılabilir. Hepatoselüler karsinomda 5 cm veya 5 cm'den daha küçük tek lezyon olması veya 3 farklı lezyon olması halinde en büyüğünün 3 cm'in altında olması, büyük damarlara invazyon olmaması, bölgesel lenf nodlarına veya uzak metastaz yoksa karaciğer nakli yapılabilir (11,21,22).

2.1.2.4. Metabolik Hastalıklar

Bazı metabolik hastalıklarda da karaciğer nakil endikasyonu var. Bu hastalıklar;

- Familial amiloid polinöropati
- Primer hiperokzalüri
- Kistik fibrozis
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Glukojen depo hastalıkları tip 1 ve 4
- Tirozinemi
- Hemokromatozis
- Wilson hastalığı
- Akut intermitant porfiria'dır (23).

2.1.3. Karaciğer Naklinin Kontrendikasyonları

Karaciğer nakil endikasyonu olan hastalarda aşağıdaki durumlar varsa nakil için kontrendikasyon oluşturur. Bunlar;

- Kontrol Edilemeyen Peritonit
- Pulmoner Hipertansiyon
- Kardiyopulmoner Hastalıklar
- Aktif Alkol Bağımlılığı
- Kemik İliği Yetmezliği
- Sepsis Varlığı
- HIV Pozitif Olması
- Metastatik HCC

- İntrahepatik Kolanjiokarsinom
- Hemanjiosarkom
- Karaciğer Naklini Zorlaştıran Anatomik Anormalliklerdir (20).

2.1.4. Canlı Vericiden Karaciğer Nakli

Canlı donörden yapılan karaciğer nakli ilk zamanlar kadavra olmadığı zaman acil gelişen endikasyonlarda yapılırken, cerrahi yöntemdeki yenilikler, artan tecrübeler ve yeni gelişen immünsupresif ilaçların uygulanmasıyla cerrahi başarı artmış ve endikasyonları daha fazla olmaya başlamıştır (11,24). Canlı vericiden yapılan karaciğer naklinin kadavradan yapılan nakillere göre avantaj ve dezavantajı vardır. Avantajları arasında canlı vericiden alınan karaciğerin daha kaliteli olması, elektif şartlarda yapıldığı için en uygun donörün seçilmesi, nakil yapılacak olan karaciğerin soğuk ve sıcak iskemi gelişmeden naklin yapılması ve alıcı için en uygun tarihte ameliyatın önceden planlanması avantajlarıdır. Dezavantajı ise vericide gelişebilecek morbidite ve mortalitedir. Ayrıca biliyer komplikasyon riskinin yüksek olması diğer dezavantajıdır (25).

2.1.5. Karaciğer Naklinde Donör Seçimi

Donör öncelikle akrabalarından, 18-55 yaş aralığında, ABO kan grubu uyumlu, aktif hepatit ve HIV bulunmayan, ek hastalığı olmayan, biyokimyasal markırlarında anormallik bulunmayan kişiler arasından seçilmektedir. En önemli uyumda ABO kan grubu uyumudur (26,27).

Nakil edilecek greft volümü, karaciğer nakli olacak hasta açısından önem arz etmektedir. Nakil edilecek greft ağırlığı karaciğer nakli yapılacak hastanın kilosunun en az % 1'i kadar olmalıdır. Nakil yapılacak hastaya verilecek olan karaciğer volümü hesaplandıktan sonra vericide kalan volüm total karaciğer volümünün en az %30-40'ı kadar olmalıdır (28).

2.1.6. Karaciğer Nakil Hastalarında Kullanılan İmmünsüpresif İlaçlar

Karaciğer nakli yapılan hastalara immünsupresif ilaç verilmesindeki hedef, alıcıda immüntolerans oluşturmak ve organ reddinin oluşmasını engellemektir. Böylece nakledilen karaciğerin sağ kalım süresinin uzaması hedeflenmektedir. İmmünsupresif

ilaçlardaki ilerleme karaciğer naklindeki başarıyı yükseltmektedir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar (29–31).

- Kortikosteroidler
 - Prednizolon
 - Metilprednizolon
- Kalsinörin inhibitörleri (CNI)
 - Siklosporin-A (CsA),
 - Takrolimus (TAC)
- Antiproliferatif ajanlar
 - Azatioprin
 - Mikofenolat mofetil
 - Mikofenolik asit
- mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri
 - Sirolimus
 - Everolimus
- Antikorlar
 - Polikonal antikorlar (anti timosit globulin, anti lenfosit globulin)
 - Monoklonal antikorlar (muromonab-CD3, daklizumab, basiliksimab)

2.2. HEPATİT B ENFEKSİYONU

Hepatit B enfeksiyonunun bulaş yolu kan ve vücut sıvıları aracılığıyla. Dünyada kazanılmış hepatit B enfeksiyonunun en sık nedeni perinatal yolla doğum esnasındaki bulaştır. Tahmini olarak 248 milyon insanda hepatit B kronik taşıyıcılığı vardır. Kronik hepatit B hastalığı tanısı olanların tahmini olarak %15-25'i karaciğer sirozu veya karaciğer malignitesinden hayatını kaybetmektedir (32).

2.2.1. HBV Epidemiyolojisi

Kronik hepatit B taşıyıcı oranları bölgelere göre gruplanmıştır. Sıklığı %2'den daha az karşılaşılan bölgeler Batı Avrupa, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri olup düşük prevelans bölgeleridir. Kronik hepatit B taşıyıcılarının %2-8 oranında olduğu yerler ise, Güney Amerika, Orta Doğu, Japonya ve Akdeniz ülkeleri olup orta prevelans bölgeleridir. Kronik hepatit B taşıyıcılarının %8'in üzerinde olduğu bölgeler ise Güney Sudan ve Batı Afrika olup, yüksek prevelans bölgeleridir (33). Ülkemiz orta prevelans bölgesinde olup kronik hepatit B görülme oranı %2-7'dir (2).

2.2.2. İmmünsuprese Hastalarda Hepatit B Enfeksiyonu

Normal şartlarda hepatit B enfeksiyonunun oluşması, HBV'nin replikasyonuna ve konağın immün durumuna göre ortaya çıkar. Hepatit B enfeksiyonu geçiren bütün hastaların vücudunda core antijeni (anti-HBc) pozitifliği olur. Bu hastalar immünsuprese oldukları zaman HBV'ye karşı savunma güçleri olmadığı için, HBV aktivasyonu oluşabilmektedir. Yani anti-HBc pozitifliği olan hastaların immün sistemleri baskılanınca HBV aktivasyonu için potansiyel risk oluştururlar (34).

2.2.3. Karaciğer Nakli Yapılan Hastalarda *De Novo* Hepatit B Enfeksiyonu ve Profilaktik Tedavisi

Karaciğer nakli yapılan hastalarda greft rejeksiyonu gelişmemesi için karaciğer nakli yapılan hastalara immünsupresif ilaç tedavileri verilir. Hastaya nakil edilen karaciğer grefti daha önce HBV'ye maruz kalmışsa, daha önce oluşan core antijenini muhafaza etmektedir. Hastaya verilen immünsupresif tedavi sonrası karaciğer nakli yapılan hastada core antijenin aktive olmasıyla hepatit B enfeksiyonu oluşabilmektedir. Bu şekilde meydana gelen hepatit B enfeksiyonuna *de novo* hepatit B enfeksiyonu denilmektedir (35).

De novo hepatit B enfeksiyonunun oluşmasında en çok iki faktör rol oynar. Bunlardan birincisi anti-HBc pozitif donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde alıcının profilaktik antiviral tedavi kullanmasıdır. İkincisi ise alıcının geçmişini gösteren hepatit B markırları olan anti-HBc ve anti-HBs durumlarıdır. Alıcı profilaktik antiviral tedavi almadığı halde daha önce hepatit B enfeksiyonu geçirmişse yani anti-HBc pozitifliği varsa veya daha önce hepatit B aşısı yaptırmışsa yani anti-HBs pozitifliği varsa *de novo*

hepatit B enfeksiyonu gelişme riski, anti-HBs negatif olan ve aynı zamanda anti-HBc negatif olan alıcılara göre anlamlı olarak daha düşüktür (Tablo 2.3) (36).

Prieto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBsAg negatif hastalara yapılan nakillerde donörün anti-HBc durumuna göre *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmesi araştırılmıştır. Anti-HBc pozitif olan donörlerde *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişme riskinin anti-HBc negatif donörlere göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (35). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBsAg negatif hastalara anti-HBc pozitifliği olan donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde ise *de novo* hepatit B enfeksiyonu için potansiyel risk faktörlerinden birinin alıcının anti-HBs ve anti-HBc durumu olduğu gösterilmiştir (3). Yapılan bir çok çalışmada ise HBsAg negatif hastalara anti-HBc pozitifliği olan donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemesi için profilaktik antiviral tedavinin önemi gösterilmiştir (26-30).

Tablo 2.3 : *De Novo* HBV Enfeksiyonun Alıcının Hepatit B Markır Durumuna ve Profilaktik Tedavi Durumuna Göre Risk Sınıflaması

Anti-HBc Pozitif Donörlerden Yapılan Karaciğer Nakillerde <i>De Novo</i> HBV Enfeksiyon Riskinin Alıcının Hepatit B Markır ve Tedavi Durumuna Göre Sınıflandırılması				
	Anti-HBc - Anti-HBs -	Anti-HBc + Anti-HBs -	Anti-HBc + Anti-HBs +	Anti-HBc - Anti-HBs +
Profilaktik Tedavi Almayanlarda	> %40	%13	<%2	%10
Profilaktik Tedavi Alanlarda	%12	<%4	<%2	<%2
	Yüksek Risk	Orta Risk	Düşük Risk	Orta Risk

2.2.4. *De Novo* Hepatit B Enfeksiyonu Gelişen Hastaların Tedavisi

Karaciğer nakli yapılan hastalarda *de novo* hepatit B enfeksiyonunun gelişmesi nadir bir durumdur. Bu nedenle *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişen hastaların tedavisi ile ilgili literatürde çok az bilgi bulunmakla birlikte, *de novo* hepatit B enfeksiyonu için kullanılan profilaktik tedaviler lamivudin, tenofovir ve entekavir olmuştur. Fakat *de novo* hepatit B enfeksiyonu geçirenlerde hepatit B tedavisi için özellikle kullanılan bir ajan bulunmamaktadır (34).

Hepatit B enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar interferon tedavisi ve oral kullanılan nükleosid ve nükleotid analogları ilaçlardır (37). İnterferonlar HBV'nin yaşam döngüsüne birkaç aşamada etki ettiği için uygun hastalarda güvenli bir tedavi yöntemidir. Hasta seçiminin doğru yapılması çok önemlidir. Çünkü portal hipertansiyonu olan hastalarda, dekompanzasyonu olan siroz hastalarında, otoimmün hastalık öyküsü olan hastalarda, majör depresif olan hastalarda, ileri derece kalp ve akciğer hastalığı olanlarda, lökopeni ve trombositopeni olan hastalarda interferon kullanımı kontrendikedir (38).

Nükleosit ve nükleotid analogları olan ilaçların etki mekanizması HBV polimeraz enzim inhibisyonudur. Bu ilaçlar oral yolla kullanılırlar. Lamivudin, adefovir, telbuvudin, entekavir ve tenofovir bu gruptaki ilaçlardır. İlk kullanıma giren ilaç lamivudin olup, günümüzde en çok kullanılan ilaçlar ise yan etkisi ve ilaç direncinin düşük olduğu entekavir ve tenofovirdir (39–44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Karaciğer Nakil Enstitüsünde 01.01.2007 ile 31.12.2018 tarihleri arasında hepatit B dışı endikasyonla canlıdan karaciğer nakli yapılan ve donöründe anti-HBc pozitifliği olan 46 hasta dosyası, Helsinki Deklerasyonu kararları, hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınarak, retrospektif olarak incelendi (Onay numarası: 2019/01-3).

İncelenen hastaların hastane otomasyon sistemi üzerinden yaşına, cinsiyetine, profilaktik antiviral tedavi alıp almadığına, profilaktik antiviral tedavi aldıysa hangi tedavi aldığına, nakilden önceki HBsAg, anti-HBs, anti-HBc durumlarına, nakilden sonraki aylardaki HBsAg değerlerine, *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişen hastaların nakilden sonraki kaçınıcı ayda bu durumun oluştuğuna, *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişen hastalara hangi tedavi verildiğine, tedaviden sonra hastaların HBsAg ve anti-HBs düzeylerine bakıldı.

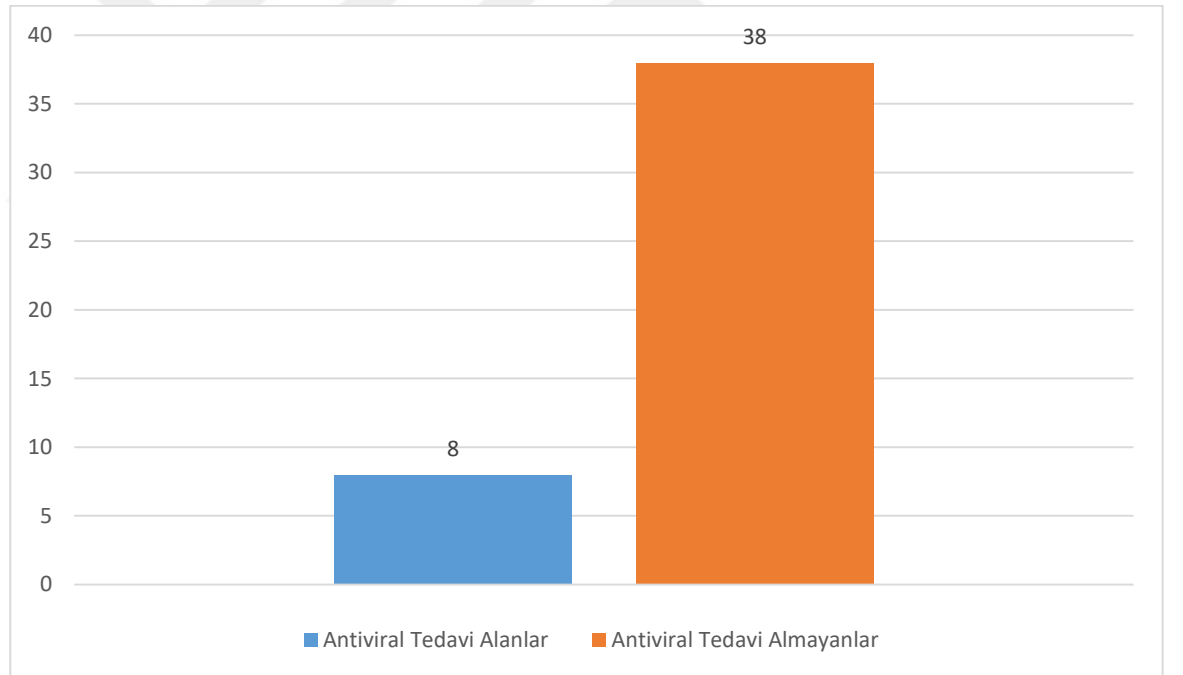
Nakil olduğu anda 18 yaş altında olan alıcılar çalışmaya dahil edilmedi. Hepatit B dışı endikasyonla karaciğer transplantasyonu yapılan ve donöründe anti-HBc pozitifliği bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. Karaciğer nakli sonrası 1 aydan daha kısa yaşam süresine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. İstatistik Yöntemi

Veriler ve sayı (yüzde) ile verildi. İstatistik analizlerde Fisher exact ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Ocak 2007 ile Aralık 2018 yılları arasında kliniğimizde hepatit B dışı endikasyonla karaciğer nakli yapılan toplam 637 hastadan donöründe anti-HBc pozitifliği olan hastalar incelendi. Bu hastalardan 18 yaş üstü olan ve nakil sonrası 1 aydan daha uzun süre yaşam süresi olan 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 29'u (%63) erkek, 17'si (%37) kadın idi. Çalışmamıza dahil edilen 46 hastanın hepsine canlı donörden karaciğer nakli yapıldı. Bütün hastalara immünsupresif ilaç olarak takrolimus verildiği görüldü. Çalışmaya alınan 46 hastadan 8 (%17.4) hastaya karaciğer nakli sonrası profilaktik antiviral verildiği, kalan 38 hastaya ise profilaktik antiviral tedavi verilmeden takip edildiği saptandı (Şekil 4.1).



Şekil 4. 1: Anti-HBc (+) Donörlerden HBs Ag(-) Hastalara Yapılan Karaciğer Nakli Sonrası Alıcının Tedavi Durumu

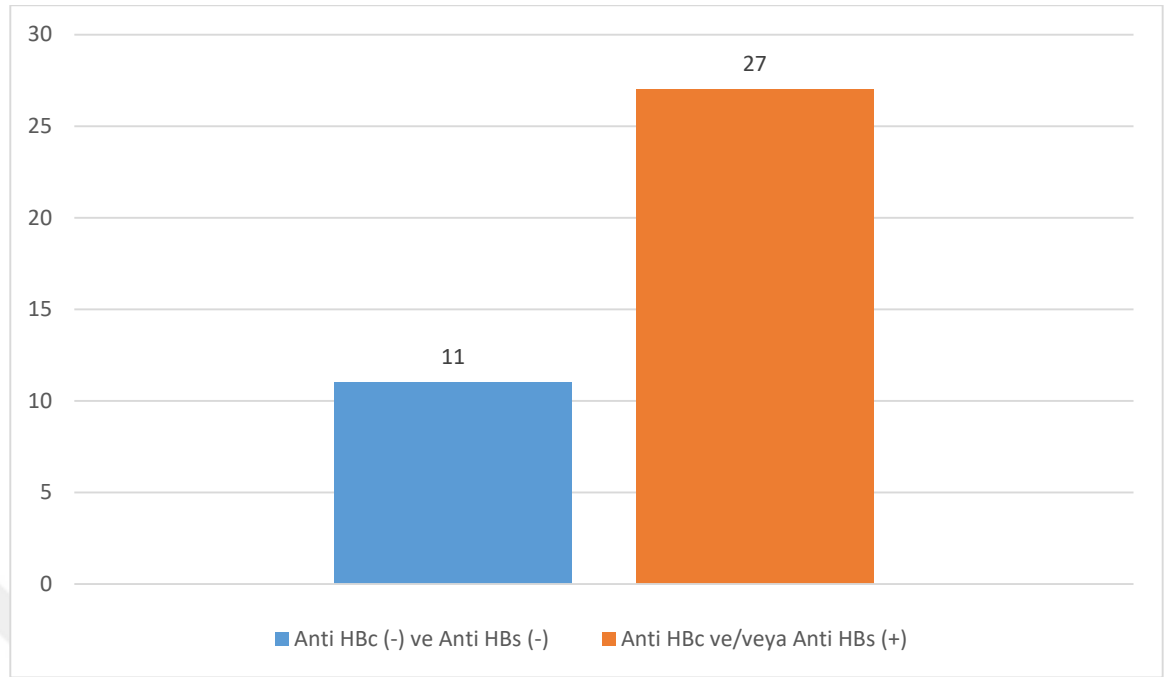
Profilaktik antiviral tedavi alan 8 hastadan, 7 hastaya tenofovir ve 1 hastaya da entekavir profilaktik tedavisi verilmişti. Profilaktik antiviral tedavi alan hiçbir hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemişti (%0). Profilaktik antiviral tedavi almayan

38 hastadan 11 hastada (%28.9) *de novo* hepatit B enfeksiyonu geliştiği saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: HBs Ag (-) Hastalara, Anti-HBc (+) Donörlerden Yapılan Karaciğer Nakillerinde Profilaktik Antiviral Tedavi Durumuna Göre *De Novo* HBV Gelişimi

Alıcı Antiviral Tedavi Durumu	<i>De Novo</i> HBV Gelişen Hasta Sayısı	<i>De Novo</i> HBV Gelişmeyen Hasta Sayısı	Toplam Hasta Sayısı
Antiviral Tedavi Alanlar	0 (%0)	8 (%100)	8 (%100)
Antiviral Tedavi Almayanlar	11 (%28.9)	27 (%71.1)	38 (%100)
TOPLAM	11 (%23.9)	35 (%76.1)	46 (%100)

Profilaktik antiviral tedavi almayan 38 hastadan, 27 hastada anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği olduğu, 11 hastada ise anti-HBc ve anti-HBs'nin negatif olduğu görüldü (Şekil 4.2). Profilaktik antiviral tedavi almayan, anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği olan 27 hastadan 4 hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmişti (%14.8). Profilaktik antiviral tedavi almayan, anti-HBc ve anti-HBs negatifliği olan 11 hastadan 7 hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmişti (%63.6). Profilaktik antiviral tedavi almayan hastalardan anti-HBc ve anti-HBs negatifliği olan hastalarda *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişme oranı, anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0.017$) (Tablo 4.2).



Şekil 4. 2: Anti-HBc (+) Donörlerden HBsAg(-) Hastalara Yapılan Karaciğer Nakillerinde Profilaktik Antiviral Tedavi Almayan Hastaların Anti-HBc ve Anti-HBs Durumu

Tablo 4.2 : Anti-HBc (+) Donörlerden HBsAg(-) Hastalara Yapılan Karaciğer Nakillerinde Profilaktik Antiviral Tedavi Almayan Hastaların Anti-HBc ve Anti-HBs Durumuna göre *De Novo* Hepatit B Enfeksiyonu Gelişimi

Antiviral Tedavi Almayan Hastaların Anti-HBc ve Anti-HBs Durumu	<i>De Novo</i> HBV enfeksiyonu Gelişen Hasta Sayısı	<i>De Novo</i> HBV enfeksiyonu Gelişmeyen Hasta Sayısı	Toplam Hasta Sayısı
Anti-HBc ve Anti-HBs (-)	7 (%63.6)*	4 (%36.4)	11 (%100)
Anti-HBc ve/veya Anti-HBs (+)	4 (%14.8)	23 (%85.2)	27 (%100)
TOPLAM	11 (%28.9)	27 (%71.1)	38 (%100)

* Anti-HBc ve Anti-HBs negatif hastalar ile Anti-HBc ve/veya Anti-HBs (+) hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında $p=0.017$

De novo hepatit B enfeksiyonu gelişme zamanı nakil sonrası ortalama 15.6 ay (5-38 ay) idi. *De novo* hepatit B enfeksiyonu gelişen 11 hastanın hepatit B tedavisi incelendiğinde, 7 hastaya tenofovir, 3 hastaya entekavir verildiği ve 1 hasta takipsiz olduğu için tedavi verilemediği saptandı. Tenofovir verilen 7 hastadan 3 hastada tenofovir tedavisi sonrasında sırasıyla 4., 24., ve 59. aylarda HBsAg negatifleşirken, 3 hastanın HBsAg'si negatifleşmemiştir. Bu gruptaki 1 hasta takipleri bıraktığı için son durumu bilinmiyordu. Entekavir alan 3 hastanın hepsinin HBsAg'si sırasıyla 7., 8. ve 14. aylarda negatifleşmişti.



5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, çalışmaya alınan 46 hastadan 8 hastaya karaciğer nakli sonrası profilaktik antiviral verildiği, kalan 38 hastaya ise profilaktik antiviral tedavi verilmeden takip edildiği saptandı. Profilaktik antiviral tedavi alan hiçbir hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemiştir (%0). Profilaktik antiviral tedavi almayan 38 hastadan 11 hastada (%28.9) *de novo* hepatit B enfeksiyonu geliştiği saptandı. Profilaktik tedavi almayan hastalarda *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişme sıklığı profilaktik tedavi alanlara göre anlamlı şekilde yüksek idi. Profilaktik antiviral tedavi almayan hastalardan anti-HBc ve anti-HBs negatifliği olan hastalarda *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişme oranı, anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

İleri evre karaciğer hastalığının ideal tedavisi karaciğer naklidir. Karaciğer nakli kadavradan ve canlı donörlerden yapılmaktadır. Başta uygun kadavra bulmada güçlük olmak üzere, iskemi vaktinin uzun olması, ameliyatın elektif şartlarda yapılamaması gibi sebeplerle canlı donörden yapılan karaciğer nakli kadavradan yapılan karaciğer nakline göre tercih sebebi olmuştur (45). Canlı donörden yapılan karaciğer nakillerinde verici olan donör seçimi hem karaciğer nakli yapılacak hasta için hem de donörün sağlığı açısından önemlidir. Donör seçimi özellikle ABO kan grubu uyumu olan 18-55 yaş arası sağlıklı kişilerden yapılır. Donör taranırken ek komorbid hastalıklarına bakılır. Donör seçilirken multidisipliner bir şekilde bir çok bölüm tarafından incelenerek seçilir. Bakılan kontrollerden birisi de donör de hepatit B enfeksiyonu olup olmadığıdır (26). Aktif hepatit B enfeksiyonu olan donörler elenirler. Hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olduğu için donör havuzunu genişletmek için daha önce hepatit B enfeksiyonu geçiren yani anti-HBc pozitifliği olan donörler nakil için kullanılır (46). Karaciğer nakli yapılan hastalara greft rejeksiyonu gelişmemesi için immüsupresif ilaçlar verilir. Anti-HBc pozitif donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde kullanılan immüsupresif ilacın etkisiyle karaciğer nakli yapılan hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu oluşabilir (47).

Anti-HBc pozitif donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde *de novo* hepatit B enfeksiyonunun gelişmesinde alıcının profilaktik antiviral tedavi durumu ve alıcıdaki anti-HBc ve anti-HBs durumu rol oynar. Profilaktik antiviral tedavi alan hastalarda *de*

novo hepatit B enfeksiyonu gelişmediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Profilaktik antiviral tedavi almayan hastalar içerisinde de alıcıda anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif olan hastalarda *de novo* hepatit B enfeksiyonu, anti-HBc ve/veya anti-HBs negatif olan hastalara göre anlamlı olarak daha az görülmüştür (36).

Prieto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İspanyada 1995 ile 1998 yılları arasında HBsAg negatif hastalara yapılan 211 karaciğer naklinden 181 naklin vericisinde anti-HBc negatifken, 30 naklin vericisinde anti-HBc pozitif görülmüştür. Anti-HBc negatif donörlerden karaciğer nakli yapılan 181 hastadan sadece 3 hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişirken (%1.7), anti-HBc pozitif donörlerden karaciğer nakli yapılan 30 hastadan 15 hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu geliştiği saptanmıştır (%50). Anti-HBc pozitif donörlerden yapılan 30 karaciğer nakil alıcısı incelendiğinde 2 hastada sadece anti-HBs pozitifliği olduğu, 3 hastada sadece anti-HBc pozitifliği olduğu, 2 hastada hem anti-HBc hem de anti-HBs pozitifliği olduğu, 23 hastada ise anti-HBc ve anti-HBs negatifliği olduğu görüldü. Anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği olan toplam 7 hastanın hiçbirinde *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmezken (%0), anti-HBc ve anti-HBs negatifliği olan 23 hastadan 15 hastada ise *de novo* hepatit B enfeksiyonu geliştiği görülmüştür (%65.2). Bu sonuçlarla anti-HBc pozitifliği olan donörlerden yapılan karaciğer nakillerinin *de novo* hepatit B enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde çok riskli olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada anti-HBc pozitifliği olan donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde alıcının daha önce hepatit B enfeksiyonu geçirmesi veya hepatit B'ye karşı aşılı olmasının *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmesini engellediği de gösterilmiştir (35). Kim ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif araştırma ise hepatit B virusunun endemik olarak görüldüğü Kore'de yapılmıştı. Bu çalışmada 2001-2008 yılları arasındaki HBsAg negatif hastalara yapılan karaciğer nakilleri incelenmiştir. 39 hastanın donöründe anti-HBc negatif iken, 26 hastanın donöründe anti-HBc pozitif olduğu görülmüş. Hiçbir hastaya profilaktik antiviral tedavi verilmemişti. Donöründe anti-HBc negatifliği olan hiçbir hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemişti (%0). Karaciğer nakli yapılan HBsAg negatif ve donörde anti-HBc pozitif olan 26 hastadan 2 hastanın anti-HBs ve anti-HBc'nin negatif olduğu, 24 hastada ise anti-HBs ve/veya anti HBc'nin pozitif olduğu görülmüştü. Anti-HBs ve anti-HBc'nin negatif olduğu 2 hastanın her ikisinde de *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmişti (%100). Anti-HBs ve/veya anti-HBc'nin pozitif olduğu 24 hastadan hiç birinde *de novo* hepatit

B enfeksiyonu gelişmemişti (%0). Bu sonuçla *de novo* hepatit B enfeksiyonu için potansiyel risk faktörlerinden birinin alıcının anti-HBs ve anti-HBc durumu olduğu gösterilmişti (3). Bu çalışmalarda anti-HBc negatif donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde %0-1.7 oranında *de novo* hepatit B enfeksiyonu geliştiği gösterilmişken, bizim çalışmamızda anti-HBc negatif donörlerden yapılan karaciğer nakilleri incelenmemiştir. Bununla birlikte profilaktik antiviral tedavi almayan ve anti-HBc ve anti-HBs negatif olan hastalarda *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişme riski bizim çalışmamızla benzer olarak bulunmuştur. Çalışmamızda profilaktik antiviral tedavi almayan hastalardan anti-HBs ve anti-HBc negatif olan hastaların %63.6'sında *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmişken, anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif olan hastaların %14.8'inde *de novo* hepatit B enfeksiyonu geliştiği görüldü. Anti-HBs ve anti-HBc negatif olan hastalarda *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişme sıklığı anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Anti-HBs negatif ve antiviral almayan alıcılarda *de novo* hepatit B enfeksiyon sıklığının yüksek olması nakil öncesi hepatit B taraması ve aşılamanın *de novo* hepatit B enfeksiyonun önlemede çok önemli olduğunu düşündürmektedir.

Kobak ve arkadaşlarının 1999-2004 yılları arasında Ege Üniversitesinde yaptıkları retrospektif araştırmada anti-HBc pozitif donörlerden, HBsAg negatif alıcılara yapılan karaciğer nakillerini incelenmişti. Toplam 16 hasta dosyası çalışmaya dahil edilmişti. Hastaların hepsine lamivudin profilaktik olarak verilmişti. Bu hastalardan anti-HBc ve anti-HBs negatif olan 4 hasta, anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif olan 12 hasta olduğu görülmüştü. Hastaların hiçbirinde *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemişti (48). Andy S. Yu ve arkadaşlarının 1996-2000 yılları arasında yaptıkları retrospektif çalışmada HBsAg negatif olup, HCV'ye bağlı karaciğer nakli olan ve donörleri anti-HBc pozitif olan 9 hasta incelenmişti. Bu çalışmada 9 hastanın hepsine lamivudin profilaksisi verilmişti. Karaciğer nakli yapılan 9 hastadan 5 hastanın anti-HBc ve anti-HBs negatifliği varken, 4 hastada anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği vardı. Hiçbir hastanın takiplerinde *de novo* hepatit B enfeksiyonu oluşmamıştı (49). Her iki çalışmada da HBsAg negatif hastalara anti-HBc pozitif donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde tüm hastalara profilaktik antiviral tedavi verilmiş ve hiçbir hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemişti. Bizim çalışmamızda da antiviral tedavi alan hiçbir hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemişti. Chotiyaputta ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif araştırmada Amerika

Birleşik Devletlerinde 1999 ile 2008 yılları arasında anti-HBc pozitif donörlerden, HBsAg negatif alıcılara yapılan toplam 20 karaciğer nakil hastasının verileri incelenmişti. Bu çalışmada profilaktik antiviral tedavi almayan 2 hasta ve profilaktik antiviral tedavi alan 18 hasta olduğu görülmüştü. Profilaktik antiviral tedavi alan 18 hastadan 9'unda anti-HBc ve anti-HBs negatifliği vardı, 8'inde ise anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği vardı. 1 hastanın ise anti-HBc ve anti-HBs durumu bilinmiyordu. Profilaktik anti viral tedavi alan 18 hastadan 10'u lamivudin, 8' i ise entekavir almıştı. Profilaktik tedavi alan hiçbir hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemişti (%0). Profilaktik anti viral tedavi almayan 2 hastada da anti-HBs pozitifliği olmasına rağmen, her iki hastada da *de novo* hepatit B enfeksiyonu geliştiği görülmüştür (%100) (36). Prakoso ve arkadaşlarının 1999 ile 2005 yılları arasında Avusturalya'da yaptığı retrospektif araştırmada anti-HBc pozitif donörlerden, HBsAg negatif hastalara karaciğer nakli yapılan 11 hasta çalışmaya dahil edilmişti. Bu çalışmada, 10 hastada anti-HBs ve/veya anti-HBc pozitifliği varken, 1 hastada anti-HBs ve anti-HBc negatifliği vardı. Çalışmadaki 11 hastadan anti-HBc ve anti-HBs pozitifliği olan bir hastaya antiviral tedavi verilmezken, 10 hastaya lamivudin profilatik tedavi olarak verilmiş. Takiplerde 11 hastadan hiçbir hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemişti (9). Chen ve arkadaşları HBV'nin endemik olduğu Taiwan'da yaptıkları retrospektif çalışmada 1994 ile 2000 yılları arasında anti-HBc pozitif donörlerden, HBsAg negatif alıcılara yapılan 24 karaciğer nakilli hastanın sonuçlarını bildirdi. Taiwan'da erişkinlerde anti-HBc pozitifliği yaklaşık %80 oranında görülmektedir. Çalışmadaki 24 hastadan 16 hastaya profilaktik antiviral tedavi verilmiş, 8 hastaya tedavi verilmemişti. Profilaktik antiviral tedavi verilen 16 hastanın hepsinde anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği vardı. Profilaktik antiviral tedavi olarak lamivudin tedavisi verilmiş ve hiçbir hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemişti (%0). Profilaktik antiviral tedavi verilmeyen 8 hastadan 6'sında anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği varken, 2'sinde anti-HBc ve anti-HBs negatifti. Profilaktik antiviral tedavi verilmeyen, anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitifliği olan 6 hastadan 1 hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmişti (%16.6). Profilaktik antiviral tedavi verilmeyen, anti-HBc ve anti-HBs negatifliği olan iki hastadan ikisinde de *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmişti (%100) (50). Her üç çalışmada da profilaktik antiviral tedavi alan hiçbir hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemişti. Bizim çalışmamızda da profilaktik antiviral tedavi alan hiçbir hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemişti. Bu

sonuçlar, profilaktik antiviral tedavinin *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişimini çok anlamlı şekilde önlediğini ve anti-HBc pozitif donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde profilaktik antiviral tedavinin önemini göstermektedir.

Bizim alışmamızında dahil olduğu dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan 8 çalışma birlikte değerlendirildiğinde (Tablo 5.1), HBsAg negatif olan hastalara anti-HBc pozitif donörlerden karaciğer nakli yapılan toplam 182 hasta incelendi. Profilaktik antiviral tedavi alan 77 hasta, antiviral tedavi almayan 105 hasta olduğu görüldü. Profilaktik antiviral tedavi alan 77 hastadan hiç birinde *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmemişti (%0). Bu sonuç bizim çalışmamızda ele ettiğimiz sonuçla birebir uyumluydu. Profilaktik antiviral tedavi almayan 105 hastadan 33 hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu geliştiği görüldü (%31.4). Bizim alışmamızda da profilaktik antiviral tedavi almayanlarda *de novo* hepatit gelişme sıklığı %28.9 idi. Bu da diğer çalışmalara çok benzer bir orandır. Profilaktik antiviral tedavi almayan hastalardan anti-HBs ve anti-HBc negatif olan 37 hastadan 26 hastada (%70.2) *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmişken, anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif olan 68 hastadan 7 hastada (%10.2) *de novo* hepatit B enfeksiyonu geliştiği görüldü. Bu sonuçlar da bizim çalışmamızdaki elde ettiğimiz oranlara çok benzerdir. Bu çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde; Anti-HBs negatif ve antiviral almayan alıcılarda *de novo* hepatit B enfeksiyon sıklığının yüksek olması nakil öncesi hepatit B taraması ve aşılamanın *de novo* hepatit B enfeksiyonun önlemede çok önemli olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 5.1 : Anti-HBc (+) Donörlerden HBsAg(-) Hastalara Yapılan Karaciğer Nakillerinde Alıcının Elisa ve Profilaksi Durumuna Göre *De Novo* HBV enfeksiyonu gelişme sıklığı.

<i>De Novo</i> HBV Gelişme sıklığı						
Çalışmanın Adı	Hasta sayısı	Profilaktik Antiviral almış mı	Alıcının Elisa Durumuna Göre <i>De Novo</i> Hepatit B Gelişme Oranı			Toplam
			Anti-HBs ve Anti-HBc (-)	Anti-HBs ve/veya Anti-HBc (+)	Elizası Bilinmiyor	
Prieto (35)	30	Hayır	15/23	0/7	-	15/30
Kim (3)	26	Hayır	2/2	0/24	-	2/26
Chotiyoputta (36)	20	18 hasta Evet	0/9	0/8	0/1	2/20
		2 hasta Hayır	-	2/2	-	
Kobak (48)	16	Evet	0/4	0/12	-	0/16
Prakoso (51)	11	Evet	0/1	0/9	-	0/11
		Hayır	-	0/1	-	
Chen (50)	24	16 hasta Evet	-	0/16	-	3/24
		8 hasta Hayır	2/2	1/6	-	
Yu (49)	9	Evet	0/5	0/4	-	0/9
Bizim Çalışmamız	46	8 hasta Evet	0/1	0/7	-	11/46
		38 hasta Hayır	7/11	4/27	-	
TOTAL	182	77 hasta Evet	0/20	0/56	0/1	33/182
		105 hasta Hayır	26/37	7/68	-	

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Anti-HBc pozitif donörler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kullanılmaktadır. Bu donörlerin kullanımında karaciğer nakli yapılan hastaya getirdiği ek risk *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmesidir.

Çalışmamızda HBsAg negatif hastalara, anti-HBc pozitif donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde profilaktik antiviral tedavi alan hiçbir hastada *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmediği görüldü (%0). Profilaktik antiviral tedavi almayan hastaların %28.9'unda *de novo* hepatit B enfeksiyonu geliştiği görüldü. Bu sonuç, profilaktik antiviral tedavinin *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişimini çok anlamlı şekilde önlediğini ve anti-HBc pozitif donörlerden yapılan karaciğer nakillerinde profilaktik antiviral tedavinin önemini göstermektedir.

Profilaktik antiviral tedavi almayan hastalardan anti-HBs ve anti-HBc negatif olan hastaların %63.6'sında *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişmişken, anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif olan hastaların %14.8'inde *de novo* hepatit B enfeksiyonu geliştiği görüldü. Anti-HBs ve anti-HBc negatif olan hastalarda *de novo* hepatit B enfeksiyonu gelişme sıklığı anti-HBc ve/veya anti-HBs pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Anti-HBs ve anti-HBc negatif ve antiviral almayan alıcılarda *de novo* hepatit B enfeksiyon sıklığının yüksek olması nakil öncesi hepatit B taraması ve aşılamanın *de novo* hepatit B enfeksiyonun önlemede çok önemli olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transplant*. 2004;10:886–97.
2. Moray G, Arslan G, Haberal M. The history of liver transplantation in Turkey. *Exp Clin Transplant*. 2014;12 Suppl 1:20–3.
3. Kim HY, Choi JY, Park CH, Song MJ, Jang JW, Chang UI, Bae SH, Yoon SK, Han JY, Kim DG. Adult living donor liver transplantation using hepatitis B core antibody-positive grafts in Korea, a hepatitis B-endemic region. *Gut Liver*. 2011;5:363–6.
4. Bohorquez HE, Cohen AJ, Girgrah N, Bruce DS, Carmody IC, Joshi S, Reichman TW, Therapondos G, Mason AL, Loss GE. Liver transplantation in hepatitis B core-negative recipients using livers from hepatitis B core-positive donors: A 13-year experience. *Liver Transplant*. 2013;19:611–8.
5. Yu L, Koepsell T, Manhart L, Ioannou G. Survival after orthotopic liver transplantation: the impact of antibody against hepatitis B core antigen in the donor. *Liver Transpl*. 2009;15:1343–50.
6. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, Melzer JS, Roberts JP, Tomlanovich SJ, Vincenti F. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation*. 1995;59:230–4.
7. Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, Inomata Y, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T, Miyake Y, Tanaka K, Chiba T. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation*. 1998;65:494–9.
8. Roche B, Roque-Afonso A-M, Sebag M, Delvart V, Duclos-Vallee JC, Castaing D, Samuel D. Escape hepatitis B virus mutations in recipients of antibody to hepatitis B core antigen-positive liver grafts receiving hepatitis B

- immunoglobulins. *Liver Transpl.* 2010;16:885–94.
9. Prakoso E, Strasser SI, Koorey DJ, Verran D, McCaughan GW. Long-term lamivudine monotherapy prevents development of hepatitis B virus infection in hepatitis B surface-antigen negative liver transplant recipients from hepatitis B core-antibody-positive donors. *Clin Transplant.* 2006;20:369–73.
 10. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ, Porter KA. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968;168:392–415.
 11. Verdonk RC, van den Berg AP, Slooff MJH, Porte RJ, Haagsma EB. Liver transplantation: an update. *Neth J Med.* 2007;65:372–80.
 12. Karakayali H, Haberal M. The History and Activities of Transplantation in Turkey. *Transplant Proc.* 2005;37:2905–8.
 13. Gruessner RWG, Gruessner AC. Solid-organ Transplants From Living Donors: Cumulative United States Experience on 140,156 Living Donor Transplants Over 28 Years. *Transplant Proc.* 2018;50:3025–35.
 14. Taşkıran E, Akar H, Yıldırım M, Erbaş O. Karaciğer nakli: Endikasyonlar, kontrendikasyonlar, rejeksiyon ve uzun dönem takip. *FNG Bilim Tıp Transplant Derg.* 2016;1:59–66.
 15. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt F V, Larson A, Davern TJ, Han SHB, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM, U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;137:947–54.
 16. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The Survival Benefit of Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:307–13.
 17. Christensen E, Gunson B, Neuberger J. Optimal timing of liver transplantation for patients with primary biliary cirrhosis: use of prognostic modelling. *J Hepatol.* 1999;30:285–92.
 18. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation. *Am Fam Physician.* 2006;Volume 74:756–62.

19. Lopez PM, Martin P. Update on liver transplantation: indications, organ allocation, and long-term care. *Mt Sinai J Med*. 2006;73:1056–66.
20. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59:1144–65.
21. Grant RC, Sandhu L, Dixon PR, Greig PD, Grant DR, McGilvray ID. Living vs. deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2013;27:140–7.
22. Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: Indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transplant*. 2010;16:930–42.
23. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4.
24. Polido WT, Lee KH, Tay KH, Wong SY, Singh R, Leong SO, Tan KC. Adult living donor liver transplantation in Singapore: The Asian Centre for Liver Diseases and Transplantation Experience. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36:623–30.
25. Yadav SK, Saraf N, Choudhary NS, Saha JK, Saha SK, Rastogi A, Bhangui P, Soin AS. Living donor Liver transplantation for Acute on chronic Liver failure. *Liver Transplant*. 2018;lt.25395.
26. Tan HP, Patel-Tom K, Marcos A. Adult living donor liver transplantation: Who is the ideal donor and recipient? *J Hepatol*. 2005;43:13–7.
27. Trotter JF. Selection of donors and recipients for living donor liver transplantation. *Liver Transplant*. 2000;6:s52–8.
28. Hwang G-S, McCluskey SA. Anesthesia and outcome after partial hepatectomy for adult-to-adult donor transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:377–82.
29. First MR. Immunosuppressive [correction of immunosuppressive] agents and their actions. *Transplant Proc*. 2002;34:1369–71.

30. Scherer MN, Banas B, Mantouvalou K, Schnitzbauer A, Obed A, Krämer BK, Schlitt HJ. Current concepts and perspectives of immunosuppression in organ transplantation. *Langenbeck's Arch Surg*. 2007;392:511–23.
31. Farkas SA, Schnitzbauer AA, Kirchner G, Obed A, Banas B, Schlitt HJ. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. *Transpl Int*. 2009;22:49–60.
32. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20:607–28.
33. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386:1546–55.
34. Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis G V. Hepatitis b virus reactivation in hbsag-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: A systematic review. *Ann Gastroenterol*. 2018;31:480–90.
35. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayón JM, Pastor M, García-Herola A, Nicolás D, Carrasco D, Orbis JF, Mir J, Berenguer J. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody—positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transplant*. 2001;7:51–8.
36. Chotiyaputta W, Pelletier SJ, Fontana RJ, Lok ASF. Long-term efficacy of nucleoside monotherapy in preventing HBV infection in HBsAg-negative recipients of anti-HBc-positive donor livers. *Hepatol Int*. 2010;4:707–15.
37. Sonneveld MJ, Brouwer WP, van der Meer AJ. Posttreatment Hepatitis B Surface Antigen Seroreversion: The Bane of Combination Therapy in Chronic Hepatitis B? *Gastroenterology*. 2016;150:1254–5.
38. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia J-D, Zeuzem S, Gane E, Liaw Y-F, Xie Q, Heathcote EJ, Chan HL-Y, Janssen HLA. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology*. 2013;58:872–80.

39. Fung J, Lai C-L, Seto W-K, Yuen M-F. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2715–25.
40. D’Souza R, Foster GR. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. *J R Soc Med.* 2004;97:318–21.
41. Polish Group of Experts for HBV PG of E for, Flisiak R, Halota W, Jaroszewicz J, Juszczak J, Małkowski P, Pawłowska M, Piekarska A, Simon K, Tomasiewicz K, Wawrzynowicz-Syczewska M. Recommendations for the treatment of hepatitis B in 2017. *Clin Exp Hepatol.* 2017;3:35–46.
42. Chen G-F, Wang C, Lau G. Treatment of chronic hepatitis B infection-2017. *Liver Int.* 2017;37:59–66.
43. De Clercq E, Férir G, Kaptein S, Neyts J. Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infections. *Viruses.* 2010;2:1279–305.
44. Rajbhandari R, Chung RT. Treatment of Hepatitis B: A Concise Review. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e190.
45. Breitenstein S, Apestegui C, Petrowsky H, Clavien PA. “State of the Art” in Liver Resection and Living Donor Liver Transplantation: A Worldwide Survey of 100 Liver Centers. *World J Surg.* 2009;33:797–803.
46. Sintusek P, Posuwan N, Wanawongsawad P, Jitraruch S, Poovorawan Y, Chongsrisawat V. High prevalence of hepatitis B-antibody loss and a case report of de novo hepatitis B virus infection in a child after living-donor liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2018;24:752–62.
47. Fábrega E, García-Suarez C, Guerra A, Orive A, Casafont F, Crespo J, Pons-Romero F. Liver transplantation with allografts from hepatitis B core antibody-positive donors: A new approach. *Liver Transplant.* 2003;9:916–20.
48. Kobak AC, Karasu Z, Kilic M, Ozacar T, Tekin F, Gunsar F, Ersoz G, Yuzer Y, Tokat Y. Living Donor Liver Transplantation From Hepatitis B Core Antibody Positive Donors. *Transplant Proc.* 2007;39:1488–90.
49. Yu AS, Vierling JM, Colquhoun SD, Arnaout WS, Chan CK, Khanafshar E, Geller SA, Nichols WS, Fong TL. Transmission of hepatitis B infection from hepatitis B core antibody-positive liver allografts is prevented by lamivudine

- therapy. *Liver Transplant*. 2001;7:513–7.
50. Chen Y Sen, Wang CC, de Villa VH, Wang SH, Cheng YF, Huang TL, Jawan B, Chiu KW, Chen CL. Prevention of de novo hepatitis B virus infection in living donor liver transplantation using hepatitis B core antibody positive donors. *Clin Transplant*. 2002;16:405–9.
 51. Prakoso E, Strasser SI, Koorey DJ, Verran D, McCaughan GW. Long-term lamivudine monotherapy prevents development of hepatitis B virus infection in hepatitis B surface-antigen negative liver transplant recipients from hepatitis B core-antibody-positive donors. *Clin Transplant*. 2006;20:369–73.

