



**Gökhan Ertuğrul**

Medipol University, mdgertugrul@gmail.com, İstanbul-Turkey

DOI	<a href="http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2019.14.2.1B0072">http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2019.14.2.1B0072</a>
ORCID ID	0000-0002-8351-4220
CORRESPONDING AUTHOR	Gökhan Ertuğrul

## HEPATİT B NEDENİYLE KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARDA NÜKSÜ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

### ÖZ

Bu çalışmada, kliniğimizde Hepatit B Virus (HBV) nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda nükse etki edebilecek faktörler retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada HBV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalar nakil sonrası nüks açısından iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında nükse etki edebilecek faktörler istatistiksel olarak değerlendirildi. Nisan 2014 ile Nisan 2018 tarihleri arasında merkezimizde 42(24.7) hastaya HBV nedeniyle karaciğer nakli yapıldı. Bu hastaların 5(%11.9)'inde nüks görüldü. Nüks gelişen hastalarda nakil öncesi HBV DNA kopya sayısının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B Virus, Karaciğer Nakli, Nüks, Takrolimus, Siklosporin

## FACTORS AFFECTING THE RECURRENCE IN LIVER TRANSPLANTATION PATIENTS DUE TO HEPATITIS B

### ABSTRACT

In this study, we analyzed retrospectively by factors affecting the recurrence in liver transplantation patients due to Hepatitis B in our clinic. All liver transplant patients due to HBV are divided into two groups who had a recurrence or not. Statistical analysis were performed among factors that might affect recurrence rates between the groups. From April 2014 to April 2018, we performed 42(24.7%) liver transplantation due to HBV in our center. Five (11.9%) patients had recurrence. In this group of patients preoperativ HBV DNA copy counts are found to be statistically high.

**Keywords:** Hepatitis B Virus, Liver Transplantation, Recurrence, Takrolimus, Siklosporin

### How to Cite:

Ertuğrul, G., (2019). Hepatit B Nedeniyle Karaciğer Nakli Yapılan Hastalarda Nüksü Etkileyen Faktörler, **Medical Sciences (NWSAMS)**, 14 (2):117-121, DOI: 10.12739/NWSA.2019.14.2.1B0072.

### 1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Karaciğer nakli HBV ye bağlı son dönem sirozda en iyi tedavi şeklidir. Hepatit B virüs enfeksiyonu karaciğer sirozu olgularının %30'undan, hepatocellüler karsinom olgularının %50'inden sorumludur [1]. Karaciğer nakli sonrası HBV nüksü tanı ve tedavisindeki zorluklar nedeniyle son derece sıkıntılı bir durumdur. Nükse etki eden faktörlerin önceden belirlenip nüks gelişmemesi için gerekli önlemlerin alınması hem greft hemde hasta sağkalımını arttırmaktadır [2 ve 3]. Günümüzde proflaksi için Hepatitis B immunglobulin (HBIG) ve oral antiviral ajanların kombine şekilde kullanımı nüksün önlenmesinde en etkin yöntemdir [4, 5 ve 6]. Bunun yanında virusa ait faktörlerin ve etiyolojik faktörlerinde detaylı bir şekilde bilinmesi nüksü önleyebilmektedir.

### 2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)

HBV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda hbv nüksü ciddi bir sorundur. Bu çalışmada, merkezimiz de HBV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda nükse etki edebilecek faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

### 3. MATERYAL VE METOD (MATERIAL AND METHODS)

Nisan 2014 ile Nisan 2018 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Organ Nakli Bölümü'nde karaciğer nakli yapılan 170 erişkin hastanın demografik bilgileri, ameliyat öncesi, ameliyattaki ve ameliyat sonrası uzun dönem takip bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. 42(%24.7) hastaya HBV nedeniyle karaciğer nakli yapılmıştı. Hastalar nakil sonrası dönemde nüks gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında nükse etki edebilecek faktörlerden proflaktik oral antiviral ilaç çeşidi, etiyolojik faktörler ve nakil öncesi HBV DNA düzeyi istatistiksel olarak değerlendirildi. Hastalara karaciğer nakli sonrası standart immünsüpresif tedavi olarak ömür boyu kullanılacak Kalsinörin İnhibitörleri (Takrolimus veya Siklosporin), ilk bir yıl kullanılacak Mikofenolat Mofetil, ilk altı ay kullanılacak Prednizolon başlandı. Hastalara antiviral proflakside standart olarak HBIG ile birlikte oral antiviral ilaçlardan Tenofovir ya da Entecavir başlandı. Oral antiviral ilaçlar ömür boyu verildi. Hastalar karaciğer nakli sonrası taburculuklarından itibaren her ay rutin kontrole geldi. Kontrolde hastalara her ay Hepatit B yüzey antikoru (Anti HBs) ve Hepatit B yüzey antijeni (HBs Ag), üç ayda bir HBV DNA bakıldı.

Etiyolojide HBV sirozuna Hepatosellüler Karsinomda (HCC) eşlik ediyorsa ilk bir yıl üç ayda bir, sonrasında altı ayda bir bilgisayarlı toraks tomografisi ve batin magnetik rezonans görüntüleme yapıldı. Takiplerde nüks düşünülen hastalara karaciğer biopsisi yapıldı. Hepatit B virüs nüksü saptanan hastalarda immun süpresif ilaç dozları azaltıldı, oral antiviral ilaç kullanıp kullanmadığı irdelendi, kullanmayanlara oral antiviral ilaç başlandı. Oral antiviral ilaç kullanmakta olan hastalarda ise ikili oral antiviral ilaç tedavisine geçildi. HBs Ag si negatif olana kadar hergün 2000 IU HBIG yapıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 (Windows için SPSS, 2007, Chicago) kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler, ortalama ± Standart sapma olarak verildi. Parametrik değişkenler için istatistiksel analiz Student's T-testi ile yapıldı. Niteliksel değişkenler yüzde olarak verildi ve kategorik değişkenler arasındaki korelasyon ki-kare testi ve Fisher's exact testi ile araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi P<0.05 olarak tanımlandı.

#### 4. BULGULAR VE TARTIŞMA (RESULTS AND DISCUSSION)

Nisan 2014 ile Nisan 2018 tarihleri arasında merkezimizde, 170 erişkin hastaya karaciğer nakli yapıldı. Bu hastalardan 42(%24.7)'inde nakil endikasyonu HBV sirozu idi. Bu 42 hastanın 32(%76.2) si erkek, 10 (%23.8)'u kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 52.6±9.2 yıl idi. Hastaların MELD skoru ortalaması 17(7-36) idi. Hastaların takip süresi 48 ay olup erken dönem safra kaçağına bağlı sepsis sonrası ölen 2 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Son dönem Hepatit B sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastaların 5(%11.9)'inde nüks görüldü. Nüks gelişen ve gelişmeyen gruplar nükse etki eden faktörler açısından değerlendirildiğinde proflakside kullanılan oral antiviral ilaç çeşidinin ve etiyolojik faktörlerin nüks oranlarına etkisi olmadığı (p=0.639, p=0.242 ), virusa ait faktörlerden nakil öncesi HBV DNA düzeyi yüksek olan grupta ise nüksün daha fazla görüldüğü saptandı (P=0.001).

Tablo 1. Nüks gelişimine etki edebilecek faktörler

Özellik	Nüks Yok(n:37)	Nüks Var(n:5)	p
Oral Antiviral İlaç			0.639
Tenofovir (%)	21(%87.5)	3(%12.5)	
Entecavir (%)	16(%88.9)	2(%11.1)	
Nakil Öncesi HBV DNA (kopya/ml)	14 (0-82)	940792 (802198-456000)	0.001
Etiyoloji (%)			0.242
HBV Sirozu	23(%82.1)	5(%17.9)	
HBV Sirozu+HCC	11(%100)	0	
HBV Sirozu+HDV	3(%100)	0	

ml: Mililitre

HBV: Hepatit B Virus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

HCC: Hepatosellüler karsinom

HDV: Hepatit D virus

Bu çalışma ile Hepatit B Virus (HBV) nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda nüks etki edebilecek faktörler değerlendirildi ve nakil öncesi HBV DNA düzeyi yüksek olan hastalarda nüksün daha fazla görüldüğü saptandı. Karaciğer nakli HBV' ye bağlı son dönem siroz gelişen hastalarda en iyi tedavi şeklidir. Karaciğer nakli sonrası virüs reaktivasyonunu önlemek greft ve hasta sağkalımı açısından son derece önemlidir. HBV sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalar da nüks proflaksisinde ilk kullanılan ilaç HBIG'dir [7]. İlerleyen zamanlarda HBIG'nin tek başına kullanımına bağlı nüks oranlarında ki artış nedeniyle oral antiviral ilaçlar tedaviye eklenmiştir [8 ve 9]. Lamivudine kombine tedavide kullanılan ilk oral antiviral ilaç olup direnç gelişimi nedeniyle yerini yeni kuşak oral antiviral nucleo(s)tide analoglarına (Tenofovir ya da Entecavir) bırakmıştır [10]. Kliniğimizde de HBV sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan tüm hastaların proflaksisinde HBIG + Tenofovir ya da HBIG + Entecavir kombinasyonu kullanılmaktadır. Tenofovir ve Entecavir'i karşılatıran çalışmalarda ise nüks üzerine bu iki ilacın birbirlerine üstünlüğü saptanmamıştır [11 ve 12]. Çalışmamızda da HBV sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda kullanılan proflaktik oral antiviral ilaç çeşidinin nüks oranlarına etkisi saptanmamıştır (p=0.639). HBV sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda nüks gelişimine etki edebilecek diğer nedenler arasında virusa bağlı faktörler ve etiyolojik faktörler sayılabilir. Nüks gelişiminde virüse bağlı en önemli faktörler HBs Ag ve HBV DNA' dır. Karaciğer nakli öncesi HBV DNA yüksekliği antiviral ilaç direncine bağlı gelişen

nüksün en önemli nedenidir. Özellikle nakil öncesi HBV DNA düzeyi 100.000 kopya/ml üzerinde olan hastalarda nüksün daha fazla görüldüğü saptanmıştır [13 ve 14]. Çalışmamızda da HBV sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda nüks gelişimi açısından virusa bağlı nedenler değerlendirilmiştir. Nakil sonrası nüks gelişen grupta nakil öncesi mililitre kandaki HBV DNA kopya sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Bu hastaların hepsine acil şartlar da kadavra vericiden karaciğer nakli yapılmış ve güncel HBV DNA düzeyleri ancak ameliyat sonrası dönemde sonuçlanmıştır.

HBV sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda nüks gelişimi için etiyolojik faktörlerden HCC ve HDV ko-enfeksiyon birlikteliği önemlidir. HBV ve HDV enfeksiyon birlikteliği %5 civarında görülür. HBV sirozu + HDV ko-enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olan hastaların sadece HBV sirozu nedeniyle karaciğer nakli olanlara göre nüks oranlarının daha düşük, sağkalım oranlarının ise daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bununla en önemli nedeni HDV'nin HBV replikasyonu üzerindeki inhibitör etkisidir [10, 15 ve 16]. HBV enfeksiyonunda HBV DNA sının hepatosit kromozomuna integrasyonu hücresel çoğalmanın aşırı olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle kronik HBV enfeksiyonu görülen hastalarda HCC riski yaklaşık 100 kat artmaktadır [17 ve 18]. HBV sirozu + HCC nedeniyle karaciğer nakli olan hastaların sadece HBV sirozu nedeniyle karaciğer nakli olan hastalara göre HBV ve HCC nüksünün daha fazla olduğu bildirilmektedir [19 ve 20]. Çalışmamızda HBV sirozu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda etiyolojik faktörler değerlendirilmiş ve nüks gelişen tüm hastaların sadece HBV sirozu grubunda olduğu saptanmıştır. HCC ya da HDV ko-enfeksiyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.242$ ).

##### 5. SONUÇ VE ÖNERİLER (CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS)

Bu çalışma ile HBV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda nüks oranlarına etki eden faktörler değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak sadece karaciğer nakli öncesi HBV DNA düzeyi yüksek olan grupta nüksün fazla olduğu saptanmıştır. Bu konuyla ilgili daha fazla hasta sayısına sahip, prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

##### KAYNAKLAR (REFERENCES)

1. Alliance, W.H., (2010). Viral Hepatitis Global Policy. Available from: URL: <http://www.worldhepatitisalliance.org/theWHA.aspx>
2. Burra, P., Germani, G., Adam, R., Karam, V., Marzano, A., Lampertico, P., et al., (2013). Liver Transplantation for HBV-Related Cirrhosis in Europe: an ELTR Study on Evolution and Outcomes. *J Hepatol*, 58:287-296.
3. Zheng, S.S., Wu, J., Liang, T.B., Wang, W.L., Huang, D.S., and Xu, X., (2002). Prophylaxis and Treatment of Hepatitis B Virus Reinfection Following Liver Transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 1:27-329.
4. Akyildiz, M., Karasu, Z., Zeytunlu, M., Aydın, U., Ozacar, T., and Kilic, M., (2007). Adefovir Dipivoxil Therapy in Liver Transplant Recipients for Recurrence of Hepatitis B Virus Infection Despite Lamivudine Plus Hepatitis B Immunoglobulin Prophylaxis. *J Gastroenterol Hepatol*, 22:2130-2134.
5. Cholongitas, E. and Papatheodoridis, G.V., (2013). High Genetic Barrier Nucleos(t)ide Analogue(s) for Prophylaxis From Hepatitis B Virus Recurrence After Liver Transplantation: A Systematic Review. *Am J Transplant*, 13:353-362.
6. Cholongitas, E., Vasiliadis, T., Antoniadis, N., Goulis, I., Papanikolaou, V., and Akriviadis, E., (2012). Hepatitis B



- Prophylaxis Post Liver Transplantation with Newer Nucleos(t)ide Analogues After Hepatitis B Immunoglobulin Discontinuation. *Transpl Infect Dis*, 14:479-487.
7. Samuel, D., Muller, R., Alexander, G., Fassati, L., Ducot, B., Benhamou, J.P., and Bismuth, H., (1993). Liver Transplantation in European Patients with the Hepatitis B Surface Antigen. *N Engl J Med*, 329:1842-1847.
  8. Shouval, D. and Samuel, D., (2000). Hepatitis B Immune Globulin to Prevent Hepatitis B Virus Graft Reinfection Following Liver Transplantation: A Concise Review. *Hepatology*, 32:1189-1195.
  9. Laryea, M.A. and Watt, K.D., (2012). Immunoprophylaxis Against and Prevention of Recurrent Viral Hepatitis After Liver Transplantation. *Liver Transpl*, 18:514-523.
  10. Markowitz, J.S., Martin, P., Conrad, A.J., Markmann, J.F., Seu, P., Yersiz, H., et al., (1998). Prophylaxis Against Hepatitis B Recurrence Following Liver Transplantation Using Combination Lamivudine and Hepatitis B Immune Globulin. *Hepatology* 28:585-589
  11. Peng, C.Y., Chien, R.N., and Liaw, Y.F., (2012). Hepatitis B Virus-Related Decompensated Liver Cirrhosis: Benefits of Antiviral Therapy. *J Hepatol*, 57:442-450.
  12. Marcellin, P., Gane, E., Buti, M., Afdhal, N., Sievert, W., Jacobson, I.M., et al., (2013). Regression of Cirrhosis During Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*, 381:468-475.
  13. Fung, J., Chan, S.C., Cheung, C., Yuen, M.F., Chok, K.S., Sharr, W., et al., (2013). Oral Nucleoside/nucleotide Analogs without Hepatitis B Immune Globulin After Liver Transplantation for Hepatitis B. *Am J Gastroenterol*, 108:942-948
  14. Marzano, A., Gaia, S., Ghisetti, V., Carezzi, S., Premoli, A., Debernardi-Venon, W., et al., (2005). Viral Load at the time of Liver Transplantation and Risk of Hepatitis B Virus Recurrence. *Liver Transpl*, 11:402-409.
  15. Rifai, K., Wedemeyer, H., Rosenau, J., Klempnauer, J., Strassburg, C.P., Manns, M.P., et al., (2007). Longer Survival of Liver Transplant Recipients with Hepatitis Virus Coinfections. *Clin Transplant*, 21:258-264.
  16. Roche, B. and Samuel, D., (2012). Liver Transplantation in Delta Virus Infection. *Semin Liver Dis*, 32:245-255.
  17. Campsen, J., Zimmerman, M., Trotter, J., Hong, J., Freise, C., Brown, R., et al., (2013). Liver Transplantation for Hepatitis B Liver Disease and Concomitant Hepatocellular Carcinoma in the United States with Hepatitis B immunoglobulin and Nucleoside/Nucleotide Analogues. *Liver Transpl*, 19:1020-1029.
  18. Blum, H.E. and Moradpour, D., (2002). Viral Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 17(Suppl 3):S413-420.
  19. Saab, S., Yeganeh, M., Nguyen, K., Durazo, F., Han, S., Yersiz, H., et al., (2009). Recurrence of Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Reinfection in Hepatitis B Surface Antigen-positive Patients After Liver Transplantation. *Liver Transpl*, 15:1525-1534.
  20. Wong, S.N., Reddy, K.R., Keefe, E.B., Han, S.H., Gaglio, P.J., Perrillo, R.P., et al., (2007). Comparison of Clinical Outcomes in Chronic Hepatitis B Liver Transplant Candidates with and without Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl*, 13:334-342.