



**TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ**

**KARACİĞER NAKLİ SONRASI  
HEPATİT B NÜKSÜNÜ ÖNLEMEDE  
HEPATİT B İMMÜNGLOBÜLİN  
KULLANIM ÖNERİLERİ**

**ANKARA-2021**





**KARACİĞER NAKLİ SONRASI  
HEPATİT B NÜKSÜNÜ ÖNLEMEDE HEPATİT B  
İMMÜNGLOBÜLİN  
KULLANIM ÖNERİLERİ**



## TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ

### - YÖNETİM KURULU -

Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

Prof. Dr. Zeki KARASU

Prof. Dr. Fulya GÜNŐAR

Prof. Dr. Murat AKYILDIZ

Prof. Dr. Sabahattin KAYMAKOĐLU

Prof. Dr. Mesut AKARSU

Prof. Dr. Mehmet DEMİR

## **\*BİLİMSEL KURUL**

*Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği,  
Akut Karaciğer Yetmezliği ve  
Karaciğer Nakli Özel İlgi Alanı Çalışma Grubu, Türkiye*

*\*Soyadına göre alfabetik olarak sıralanmıştır.*

### **Doç. Dr. Güpse ADALI**

*T.C. Sağlık Bakanlığı, İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü,  
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği*

### **Prof. Dr. Mesut AKARSU**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

### **Prof. Dr. Meral AKDOĞAN**

*T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği*

### **Prof. Dr. Murat AKYILDIZ**

*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

### **Prof. Dr. Murat ALADAĞ**

*Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

### **Prof. Dr. Yasemin BALABAN**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

### **Uzm. Dr. Nilay DANIŞ**

*T.C. Sağlık Bakanlığı, Karabük İl Sağlık Müdürlüğü,  
Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği*

### **Prof. Dr. Murat DAYANGAÇ**

*Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Organ Nakli Bölümü*

### **Doç. Dr. Genco GENÇDAL**

*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği*

**Doç. Dr. Hale GÖKCAN**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Prof. Dr. Murat HARPUTLUOĞLU**

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi,  
Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Doç. Dr. Gökhan KABAÇAM**

*Özel Güven Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Organ Nakli Merkezi*

**Prof. Dr. Zeki KARASU**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Prof. Dr. Sedat KARADEMİR**

*Özel Güven Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Organ Nakli Merkezi*

**Prof. Dr. Murat KIYICI**

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Uzm. Dr. Soner ÖNEM**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Doç. Dr. İlker TURAN**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Prof. Dr. Tarkan ÜNEK**

*Medicana International İzmir Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü*



### Koordinasyon Kurulu

**Prof. Dr. Mesut AKARSU**

**Prof. Dr. İlker TURAN**

**Prof. Dr. Zeki KARASU**

### Sorumlu Yazar

**Prof. Dr. Mesut Akarsu**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi*

*Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir*

**e-mail:** mesut.akarsu@deu.edu.tr





## ÖNSÖZ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu ülkemizde erişkin popülasyonda halen önemli bir sağlık problemidir. Ülkemizde karaciğer ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. HBV; kronik hepatit, karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine neden olmaktadır. Ülkemizde karaciğer nakillerinin yarısından fazlası HBV'ye bağlı karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanseri nedeniyle yapılmaktadır.

Karaciğer naklinden sonra HBV nüksüne karşı önleyici yaklaşım (profilaksi) yapılmazsa greft karaciğerde HBV nüksü kaçınılmazdır. Hepatit B immünglobülin (HBIG) ve HBV'ye karşı potent nükleozid/nükleotid analog tedavilerinin birlikte kullanımı karaciğer nakli sonrası HBV nüksünü önlemekte, greft ve hasta sağ kalımını arttırmaktadır. Karaciğer nakli sırasında ve sonrasında HBIG kullanım dozu, sıklığı, uygulama şekli ve uygulama süresi nakil merkezlerine göre değişiklik göstermekte ve standart bir HBIG uygulama şeması bulunmamaktadır. Bununla birlikte, koruyucu tedavinin yüksek maliyeti, yaşam boyu kullanımı karşımıza önemli bir ekonomik problemi çıkarmaktadır. Bu nedenle, karaciğer nakli sonrası HBV nüksünü önleyici tedavi yaklaşım-

larının; optimal doz, uygun aralıklarla ve gerekli süre içerisinde kullanılması, hem hastalarımızın HBV nüksüne karşı etkin şekilde korunması, hem de tedaviye bağılı yüksek ekonomik maliyetin önlenmesi açısından önemlidir. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneğı (TKAD), Akut Karaciğer Yetmezliğı ve Karaciğer Nakli Özel İlgi Alanı Çalışma Grubu; karaciğer nakli sonrası HBV nüksünü önlemek amacıyla bilimsel verilere dayanarak, akademisyenlerin önerileri doğrultusunda, karaciğer nakli sırasında ve sonrasında HBIG kullanım dozu, sıklığı, uygulama şekli ve uygulama süresi konusunda önerilerde bulunmak, gereksiz HBIG uygulamalarını önlemek amacıyla bu metni hazırlamıştır. Bu öneri metninin, gastroenteroloji uzmanları, karaciğer nakil cerrahları ve sağık otoritelerine yol gösterici olması hedeflenmiştir.

HBIG kullanım kılavuzunun oluşumuna katkı sağılayan herkese çok teşekkür ederiz.

**Prof. Dr. Mesut Akarsu**  
*AKY ve Karaciğer Nakli  
Özel İlgi Alanı  
Çalışma Grubu Başkanı*

**Prof. Dr. Ramazan İdilman**  
*TKAD, Yönetim Kurulu adına,  
Başkan*

## GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada karaciğer ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. HBV enfeksiyonu, başarılı aşılama, bulaşın azaltılması ve önlenmesine yönelik yapılan çalışmalara rağmen, ülkemizde halen erişkin popülasyonda önemli bir halk sağlığı problemidir. Ülkemizde 2009 yılında 18 yaş üstü sağlıklı gönüllülerde yapılan epidemiyolojik çalışmada, hepatit B yüzey antijen (HBsAg) pozitifliği yaklaşık olarak %4, hepatit B çekirdek antikoru (anti-HBc) pozitifliği %31 olarak saptanmıştır (1). HBV, akut HBV enfeksiyonundan başlayarak, akut karaciğer yetmezliği, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kansere (HSK) kadar giden, geniş bir spektrumda hastalık tablosu oluşturabilir. HBV'ye bağlı gelişen karaciğer yetmezliği ve HSK ülkemizde halen karaciğer naklinin en önemli endikasyonudur. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2010-2019 yılları arasında yaklaşık 11 500 karaciğer nakli yapılmış olup, bunların yarısından fazlasının sebebi HBV'ye bağlı gelişen karaciğer hastalıklarıdır (2).

Hepatit B immünglobülin (HBIG) ve potent nükleozid/nükleotid analoglarının (NAs) birlikte kullanımı karaciğer nakli sonrası HBV nüksünü önlemekte, greft ve hasta sağkalımını arttırmaktadır (3). HBIG, donörlerden elde edilen ve yüksek titrede anti-HBs içeren plazmalardan genelde soğuk etanol fraksiyonu yöntemi ile hazırlanır. HBIG poliklonal immünglobülin G (IgG) yapısında olup IgG alt sınıf dağılımı, insan plazmasındaki oranlara oldukça yakındır. HBIG'nin dolaşımdaki virionları nötralize ettiği, enfekte hepatositlerin antikor-bağımlı hücrel sitotoksisite yoluyla lizisini kolaylaştırdığı ve hepatositler

üzerindeki HBV reseptörlerini bloke ettiği gösterilmiştir (4-6). Ayrıca, in vitro olarak, HBIG endositozunun hepatositlerden HBsAg salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir (4). HBIG'nin yarı ömrü, formülasyona göre ve kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama 22 gün civarındadır (5). Yüksek maliyet, yaşam boyu gereksinim, parenteral uygulama, HBV yüzey geninin "a" determinant bölgesinde mutasyon gelişebilmesi HBIG uygulamasının dezavantajları olarak bildirilmektedir (6).

Karaciğer nakli sonrasında HBIG kullanım dozu, sıklığı, uygulama şekli ve uygulama süresi nakil merkezleri arasında farklılıklar göstermekte olup ortak bir uygulama şeması bulunmamaktadır. Bu öneriler, karaciğer nakli sonrası HBV nüksünü önlemek amacıyla ulusal ve uluslararası literatüre dayanılarak, konuyla ilgilenen bilim insanlarının önerileri doğrultusunda;

- a. Karaciğer nakli sırasında ve sonrasında HBIG uygulaması, kullanım dozu, sıklığı, uygulama şekli ve uygulama süresi konusunda önerilerde bulunmak,
- b. Gereksiz HBIG uygulamalarını önlemek ve buna bağlı poliklinik başvurularını azaltmak,
- c. HBIG uygulamasına bağlı gelişebilecek yan etkileri önlemek amacıyla hazırlanmıştır.

## **YÖNTEM**

Bu önerilerin oluşturulması süresince konu ile ilgili deneyimli gastroenterologların ve karaciğer nakil cerrahlarının yer aldığı bir çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma grubu tarafından karaciğer nakli sırasında ve sonrasında HBIG

kullanımı ile ilgili günlük pratikte sık karşılaşılan sorular belirlendi. İkişer kişilik gruplar halinde belirlenen sorular ile ilgili anahtar kelimeler kullanılarak PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) yöntemiyle sistematik literatür taraması yapıldı. Makalelerden elde edilen veriler analiz edilerek taslak öneriler hazırlandı ve çalışma grubuna sunuldu. Taslak öneriler grup içinde tartışılarak her bir soru için grubunun ortak düşüncesiyle sonuç önerileri oluşturuldu. Öneriler için değerlendirme, korunma ve kanıta dayalı tıp konusunda bağımsız uzmanlar tarafından belirlenen üç ayrı kategori kullanılarak yapıldı. Kanıta dayalı uygulamalarda oluşan kanıtlar doğrultusunda öneriler güçlüden zayıfa doğru sıralandı (7) (Tablo 1-2).

### **Tablo 1. Kanıt gücü sınıflaması**

<b>Sınıf I, A kategorisi</b>
Prospektif, randomize karşılaştırmalı, klinik çalışma ve meta-analizler
<b>Sınıf II, B kategorisi</b>
Planlı, randomize edilmemiş prospektif, retrospektif veya kohort çalışmalar
<b>Sınıf III, C kategorisi</b>
Deneyim, olgu sunumu ya da uzman görüşleri

### **Tablo 2. Öneri güç sınıflaması**

<b>A</b>	Kesinlikle yararlı
<b>B</b>	Yararlı
<b>C</b>	Yararlı olabilir
<b>D</b>	Yararsız gibi
<b>E</b>	Zararlı gibi

## Karaciğer Nakli Sonrası Hepatit B Nüksü İçin Risk Faktörleri Nelerdir?

Karaciğer naklinden sonra HBV nüksü, HBsAg pozitifliği ve/veya HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde olmasıyla tanımlanır (8). Sadece saptanabilir HBV DNA bulunanlarda greft kaybı riski bulunmaktadır. HBV nüksü gelişmesinde birçok risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 3). Potent antiviral ilaçlar klinik pratikte kullanıma girmeden önce hepatit-B “e” antijeni (HBeAg) pozitifliği, nakil öncesi saptanabilir serum HBV DNA düzeyi, nakil sonrası HBV nüksünde önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktaydı (9,10).

**Tablo 3. HBV nüksü için yüksek ve düşük riskli gruplar**

<b>Yüksek Risk Grubu</b>
Nakil öncesi HBV DNA pozitifliği*
Nakil öncesi HBeAg pozitifliği*
Nakil öncesi HSK varlığı
Antiviral tedaviye düşük uyum
Antiviral ilaç direnci
Eşlik eden HDV ya da HIV enfeksiyonu
<b>Düşük Risk Grubu</b>
Nakil öncesi HBV DNA negatifliği*
Nakil öncesi HBeAg negatifliği*
Nakil öncesi HSK olmaması
Antiviral tedaviye yüksek uyum
Antiviral ilaç direnci olmaması
Eşlik eden HDV ya da HIV enfeksiyonu olmaması

\* Potent antiviral ve HBIG kombinasyonu uygulandığında risk yüksekliği elimine edilmektedir.

Potent antivirallerin kullanıma girmesi ile bu hastalar artık yüksek risk grubunda yer almamaktadır. Eşlik eden hepatit D virüs (HDV) enfeksiyonu, nakil öncesi HSK varlığı, antiviral tedaviye uyumun düşük olması, HIV birlikteliği, antiviral ilaç direnci, HBV nüksü için sayılan diğer risk faktörleridir (11-13). Burada HDV enfeksiyonu varlığını farklı olarak değerlendirmek gerekliliği vardır; HDV varlığı nakil sonrası nüks riskini arttırmamakta ancak nüks gerçekleşirse hastanın klinik seyri çok ağır seyretmekte ve prognoz kötü olmaktadır. Potent olmayan ve direnç gelişimi yüksek olan lamivudin (LAM), adefovir dipivoksil (ADV) ve telbivudin gibi antivirallerin profilaksi amacıyla kullanılması da HBV nüksü açısından risk olarak tanımlanmaktadır (14).

Karaciğer nakli öncesi HSK varlığının nakil sonrası HBV nüksü ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (15,16). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, HBV nedeniyle karaciğer nakli yapılmış 296 hastanın, 46 ay takip sonucunda, hastaların 8'inde HBV nüksü geliştiği, bu hastaların 7'sinde nakil öncesinde HSK olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, karaciğer nakli öncesi HSK varlığının, olmayanlara göre nakil sonrası HBV nüksünü ortalama 12 kat daha fazla arttırdığını bildirmişlerdir (17).

#### **ÖNERİ:**

Karaciğer nakli öncesi HSK varlığı, antiviral ilaç direnci, antiviral tedaviye düşük uyum, eşlik eden HDV ve HIV enfeksiyonu olan hastalar nakil sonrası dönemde HBV nüksü açısından yüksek riskli hasta grubunda yer almaktadırlar (Kanıt düzeyi: 1, öneri gücü: A).

## Anhepatik Fazda ve İlk 7 Günde HBIG Uygulaması Nasıl Olmalıdır?

HBIG uygulamasının; anhepatik faz, ilk 7 gün ve uzun dönem idame tedavi şeklinde üç dönem halinde planlanması uygun olacaktır. HBIG intravenöz (İV) olarak verildikten sonra hızlıca biyoaktif hale gelerek plazma ve ekstrasvasküler sıvılara dağılır. Biyoyararlılığı tam ve hızlı olup 3-5 gün içerisinde intra ve ekstrasvasküler kompartmanlarda dengeli düzeye ulaşır. Karaciğer nakli sonrası erken dönemde HBIG kinetiği hastalar arasında farklılık göstermektedir (18). Karaciğer nakli sırasında meydana gelen kanama, verilen kan ve kan ürünleri nedeniyle serumda HBIG konsantrasyonu düşebilmektedir.

Anhepatik fazda ve nakil sonrası erken dönemde merkezler arası farklı HBIG uygulamaları bulunmaktadır. Oral antivirallerin kullanıma girmesinden önce HBsAg'yi nötralize etmek amacıyla anhepatik fazda ve sonrasındaki ilk hafta boyunca 10 000 IU/gün, İV HBIG kullanılmıştır (19). Zamanla doz azaltma çalışmaları denenmiş, nakil sonrası ilk hafta boyunca günlük doz 2 000 IU İV uygulanmış, anti-HBs titresi 100 IU/L altında düştüğünde ise ek doz uygulamaları yapılmıştır (20,21).

LAM ile kombinasyon halinde, düşük dozda intramüsküler (İM) HBIG (400-800 IU) kullanmanın başarılı sonuçlarının gösterilmesi önemli bir gelişme olmuştur. Çok merkezli yapılan bir çalışmada, HBV nüks oranının, 1. yılda %1 ve 5. yılda %4 kadar düşük olduğu gösterilmiştir. Araştırmacıların elde edilen bu etkinliği yüksek doz uygulama maliyetinin %10'undan daha düşük bir maliyetle elde ettikleri gösterilmiştir (22). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar gözlenmiştir (23,24).



Düşük doz HBIG uygulamaları kesinlikle güçlü oral antivirallerle birlikte yapılmalıdır ve bu kombinasyon profilaksisi günümüzde önerilen yaklaşımdır. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya entekavir (ETV) ile birlikte HBIG kullanılan 11 çalışmayı (303 hasta) içeren bir meta-analizde, genel olarak %1’lik bir nüks oranı gözlemlenmiştir (25). Bu çalışmalarda, merkezler arasında değişiklikler olmakla birlikte, HBIG uygulaması genellikle anhepatik fazda 5 000-10 000 IU, nakil sonrası ilk hafta boyunca günlük ortalama 400-2 000 IU şeklinde verilmiştir (25).

Bununla birlikte, yapılan başka bir çalışmada ise, oral antivirallerle kombine profilaksi uygulamasıyla, anhepatik fazda 10 000 IU İV HBIG, takiben devam eden 7 gün boyunca günlük 2 000 IU İV HBIG şeklinde ilk bir ayda toplam 24 000 IU HBIG verilen hastalarda, birinci ayın sonunda bakılan anti-HBs titresi 200 IU/L altında olanlarda HBV nüksünün daha sık olduğu saptanmıştır (26).

Virüsün periferik kan mononükleer hücreler, plazma hücreleri gibi ekstrahepatik dokularda da bulunması nedeniyle hangi doz HBIG verildiğinde anti-HBs düzeylerinin nereye kadar yükseleceği önceden net olarak tahmin edilememektedir. Bu nedenle halen HBIG dozu konusunda fikir birliği oluşmamıştır.

#### **ÖNERİ:**

HBV nüksünü önleme açısından düşük risk grubunda bulunan hastalarda; anhepatik fazda 5 000 IU, yüksek risk grubunda olanlara ise 10 000 IU İV yolla HBIG uygulanması önerilir. Karaciğer nakli sonrası ilk 7 günde günlük doz 2 000 IU’yi geçmeyecek şekilde ve HBsAg serokonversiyonu oluncaya kadar HBIG uygulamasına devam edilir. Yedinci gün sonunda HBsAg ve anti-HBs titresi bakılmalı, HBsAg pozitif ise 7 gün daha günlük 2 000 IU HBIG verilmelidir (Kanıt düzeyi: 2, öneri gücü: B).

## İdame HBIG Tedavisi Sırasında Hedef anti-HBs Titresi Ne Olmalıdır?

Anhepatik fazda ve takiben günlük ya da aylık yüksek sabit dozlarda HBIG'nin monoterapi uygulamasıyla anti-HBs titresinin 100-500 IU/L üzerinde olması hedeflenmekteydi (9,27). Oral antiviral ajanların yüksek etkinlikleri göz önüne alındığında, bu ilaçların kombine kullanımı ile, anti-HBs titresinin HBIG monoterapisi alanlarda olduğu kadar yüksek düzeylerde devam ettirilmesi ne ihtiyaç duyulmamaktadır. Yapılan bir çalışmada, HBIG ile antiviral kombinasyon profilaksisi alan hastalarda, HBIG tedavisinin farklı yolları ve dozları ile nüks oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (28).

Sağlıklı bireylerde HBV aşılama sonrası anti-HBs titresinin  $>10$  IU/L olması koruyucu olarak kabul edilmektedir (29). Ancak, bu durum immünsüpresif hastalarda geçerli olmayabilir. Bu nedenle karaciğer nakli olanlarda anti-HBs titresinin 100 IU/L'nin üzerinde tutulması gerekliliği ileri sürülmektedir (6,30). Bu durum uzman görüşüne dayalı bir değerlendirmedir. Bununla birlikte, hedeflenen anti-HBs titresi nakil sonrası dönemlerde farklılık gösterebilmektedir. anti-HBs titresinin hastadan hastaya, hatta düzenli aralıklarla HBIG verildiğinde aynı hastada bile değişkenlik gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Bazı merkezler anti-HBs titresinin nakil sonrası ilk 1-3 ay arasında  $>500$  IU/L, 6-12 ay arasında  $>250$  IU/L ve takiben  $>100$  IU/L olması gerektiğini ileri sürmektedirler (31,32).

Bir çalışmada, karaciğer naklinden sonra 12 aydan uzun süre geçmiş olan hastalara anti-HBs titreleri  $>150$  IU/L olacak şekilde subkütan (SK) yolla HBIG uygulanmıştır. Bu hastalarda 48 hafta sonunda ortalama anti-HBs titresi

232 IU/L olarak saptanmış ve hastaların hiçbirinde HBV nüksü saptanmadığı bildirilmiştir (33). Yüz yetmiş altı hastanın yer aldığı başka bir çalışmada, HBIG ve potent antiviral kombinasyon tedavisi alan hastalarda nakil sonrası dönemde anti-HBs titresi 100-250 IU/L olarak hedeflenmiştir. Ortalama 43 aylık takipte sadece iki hastada HBsAg pozitifliği geliştiği, bu hastalardan birinin tedaviyi düzenli kullanmadığı bildirilmiştir (34). Bir diğer çalışmada, ETV kombinasyonu ile HBIG, anti-HBs düzeyi ilk 6 ay 500 IU/L, takibinde 100 IU/L üzerinde olacak şekilde uygulanmış ve ortalama 25 aylık takipte HBV nüksü gözlenmemiştir (35). Kişisel deneyimlerimize göre, potent antiviral ajan kullanımıyla birlikte HBIG uygulaması sonrası idame anti-HBs titresinin 50 IU/L üzeri olması karaciğer nakli sonrası HBV nüksünü önlemede yeterlidir.

#### **ÖNERİ:**

Karaciğer nakli sonrası dönemde HBV nüksünü önlemek için idame HBIG uygulaması olarak, aylık 2 000 IU HBIG uygulanır. İdame anti-HBs titresinin 50 IU/L üzeri olması hedeflenmelidir. HBIG dozunun anti-HBs titresine bakılarak ayarlanması uygun bir yaklaşım olup anti-HBs titresi >200 IU/L olması durumunda HBIG dozu atlanır (Kanıt düzeyi: 2, öneri gücü: A).

### **HBIG Uygulama Biçimleri ve anti-HBs Titresi**

HBIG, İV, İM ve SK yollarla uygulanabilmektedir. HBIG İV formuna kıyasla, İM veya SK uygulama sonrası, anti-HBs düzeylerinin ve HBIG yarı ömürlerinin farklı olmadığı öne sürülmüştür (36). HBIG kas içine uygulandığında, lenfatik sistem yoluyla sürekli ve yavaş bir şekilde vasküler sisteme salınmakta ve

maksimum düzeye yaklaşık 2 ila 4 günde ulaşmaktadır. SK ve İM HBIG uygulaması sonrası biyoyararlanım, İV uygulama sonrası elde edilenle karşılaştırılabilir düzeydedir. İV ve İM HBIG uygulamasının farmakokinetiğini karşılaştıran bir çalışmada, İV ve İM kullanım arasında HBIG yarı ömürleri (İV, 25.5 güne karşı İM, 24.7 gün) ve 2. 4. ve 6. haftalarda oluşan ortalama anti-HBs düzeyleri (İV 480, 319, 221 IU/L ve İM 457, 310, 218 IU/L) arasında anlamlı bir fark olmadığı ileri sürülmüştür (36). Ancak mevcut 3 uygulama türünü karşılaştırmak amacıyla yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında farklı uygulama yollarının eşit etkinlik sağladığı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (33,37-40). Bu çalışmaların takip sürelerinin kısa ve hasta sayılarının az olması nedeniyle, klinisyenler için tedaviyi optimize etmek oldukça zordur. Farklı HBIG preparatlarının içindeki antikor konsantrasyonlarının farklı olabildiği de akılda tutulmalıdır; piyasadaki mevcut HBIG preparatları Tablo 4’de özetlenmiştir.

Düşük doz İM HBIG uygulamasının, İV uygulamaya göre daha düşük maliyette ve benzer oranda koruyucu etki sağladığı ileri sürülmektedir (28,36). İM veya SK HBIG formlarının hastane dışı uygulama olanağı olması ve uygulama kolaylığı gibi avantajları vardır. İM ve SK uygulamalarına bağlı olarak; enjeksiyon yerinde ağrı, koagülopatisi olan hastalarda ise kanama-morluk gibi yan etkiler görülebilir.

Bir derlemede karaciğer nakli sonrası HBIG uygulama yoluyla HBV nüksü arasında bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir (41). Prospektif bir çalışmada, 48 haftalık İV aylık uygulanan HBIG tedavisi sonrası haftalık SK (500/1 000 IU) uygulamaya geçilen hastalarda etkin anti-HBs titresinin (>100 IU/L) sağlandığı gösterilmiştir (33).

**Tablo 4. HBIG preparatları, dozaj ve kullanım yolları**

Ürün Adı	Üretici Firma	Ülke	Kullanım Yolu	Anti-HBs (U/ml)	Türkiye'de Mevcut
CAF IG-anti-HBs	Red Cross	Belçika	İV	50	Hayır
IG anti-HBs	LFB	Fransa	İV	50	Hayır
Hep B Gammagee	Merck, Sharp&Dohme	ABD	İM	>100	Hayır
Hepagam	Cangene	ABD	İV	222	Evet
Hepatect CP	Biotest	Almanya	İV	50	Evet
HyperHep BayHep	Talecris	ABD/Kanada	İM	217	Evet
HepBQuin	Centurion/ Sanquin	Hollanda	İM	100	Evet
Hepatitis B İmmünglobülin P Behring	CSL Behring	Almanya	İM	200	Evet
Nabi-HB	BPC	ABD	İM	222	Hayır
Niuliva	Grifols	İspanya	İV	250	Hayır
Omri-Hep-B	Omrix	İsrail	İV	50	Hayır
Uman-BIG	Farma Biagini	İtalya	İM/İV	200/50	Hayır
Zutectra	Biotest	Almanya	SK	500	Hayır

### **ÖNERİ:**

HBIG intravenöz, intramüsküler veya subkütan yoldan uygulanabilir. Tedavi uygulama şekline; preparatların ulaşılabilirlik ve maliyet durumu da göz önünde bulundurularak, hasta ile konuşularak karar verilmelidir (Kanıt düzeyi: 2, öneri gücü: A).

## **Tek Başına HBIG Uygulaması Karaciğer Nakli Sonrasında HBV Rekürrensini Önlemede Yeterli midir?**

Karaciğer transplantasyonundan sonra HBIG kullanımı, HBV nüksünün önlenmesinde ilk önemli kilometre taşı olmuştur. HBIG monoterapisi, HBV nüksünü yaklaşık %70 oranında azaltmıştır. Antivirallerin kullanıma girmesi ve bunların HBIG ile kombine kullanılmaya başlanması ile başarı oranları oldukça artmıştır. HBIG ve antiviral ajan kombinasyon profilaksisi, karaciğer nakli sonrası HBV profilaksisinde standart uygulama haline gelmiştir (14,19,25,39-42). Kombinasyon tedavisi ile hem klinik sonuçlar iyileşmiş hem de HBIG dozunda ve dolayısıyla immünoprofilaksinin maliyetinde azalma sağlanmıştır.

HBIG monoterapisi ile HBIG ve antiviral ajan kombinasyon tedavisini karşılaştıran çalışmalarda, HBV nüksünü önlemede, HBIG ve LAM kombinasyonunun, her iki ajanın tek başına kullanımından daha üstün olduğu ve kombinasyonun hasta sağkalımını arttırdığı gösterilmiştir (41,44-47). Yüksek genetik bariyerli antiviraller ile bu üstünlük daha belirgin hale gelmiştir. HBIG ve LAM kombinasyonu alanlarda HBIG dozu ile HBV nüksü arasında ilişki olabileceği ancak HBIG ile TDF ya da ETV kombinasyonu alanlarda HBV nüksünün HBIG dozundan etkilenmediği ortaya konulmuştur (25,41).

**ÖNERİ:**

Tek başına HBIG kullanımı, karaciğer nakli sonrası dönemde HBV nüksünü önlemede etkin ve yeterli değildir. Tek başına kullanımı önerilmemektedir (Kanıt düzeyi: 1, öneri gücü: A).

### **Karaciğer Nakli Sonrası HBIG Tedavisine Rağmen HBsAg Serokonversiyonu Olmayan Hastalarda Ne Yapılmalıdır?**

HBIG alan hastalarda HBV nüksünün, ekstra-hepatik bölgelerden gelen HBV nedeniyle koruyucu anti-HBs düzeylerinin düşük kalmasına ya da kaçış (escape) mutasyonlarına bağlı ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (48). Özellikle nakil sonrası sonrası erken dönemde HBsAg negatifleşmesi sağlanamayan hastalar için literatürde yol gösterici bir kaynak mevcut değildir. Karaciğer nakli sonrası ilk 7 günde günlük 2 000 IU HBIG uygulanmasını takiben 7. günde HBsAg bakılması önerilir. HBsAg pozitifliği mevcutsa ve/veya anti-HBs titresini 100 IU/L altındaysa 1 hafta daha günde 2 000 IU HBIG verilerek uygulama süresi iki haftaya uzatılabilir. Karaciğer naklinin 14. gününde halen HBsAg pozitifliği devam ediyorsa HBIG uygulamasına devam edilmemelidir. Ancak, delta hepatiti hastalarında, uzman görüşü olarak HBIG uygulaması süresi 28 güne kadar uzatılabilir.

**ÖNERİ:**

Standart tedaviler ile HBsAg serokonversiyonu sağlanamayan hastalarda HBIG verilme süresi uzatılabilir. Uzun süreli HBIG uygulamasına rağmen HBsAg serokonversiyonu sağlanamazsa HBIG uygulaması kesilmelidir (Kanıt düzeyi: 3, öneri gücü: B).

## **Karaciğer Nakli Sonrası Hepatit B Nüksünü Önlemek İçin HBIG Kullanmaksızın Tek Başına Antiviral İlaç Kullanılabilir mi?**

HBV nedeniyle karaciğer nakli olan 265 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar; HBIG uygulanmadan ETV monoterapisiyle 8 yıl boyunca takip edilmiş, HBsAg negatifliği %92, HBV DNA negatifliğinin ise %100 oranında olduğu ve 14 hastada kalıcı HBsAg pozitifliği bildirilmiştir. Araştırmacılar, karaciğer nakli sonrası dönemde HBIG uygulaması olmadan tek başına antiviral tedavi ile HBV nüksünün önlenebileceğini ileri sürmüşlerdir (49).

Karaciğer nakli öncesi veya sonrası dönemde LAM ve ADV gibi düşük genetik bariyerli ilaçlara direnç gelişme riski bilinmektedir. Karaciğer nakli sonrası HBIG uygulamadan tek başına antiviral kullanımının düşünüldüğü olgularda mutlaka ETV, TDF, tenofovir alafenamid fumarat (TAF) gibi direnç gelişme riski düşük olan ya da olmayan antiviral ajanlar tercih edilmelidir.

### **ÖNERİ:**

Nakil sonrası erken dönemde HBIG kullanmadan tek başına oral antiviral profilaksisi önerilmemektedir (Kanıt düzeyi: 3, öneri gücü: A).

## **HBIG Tedavisi Hangi Hastalarda, Ne Zaman Kesilebilir?**

Uzun süreli HBIG uygulamasının pahalı maliyeti ve yan etkileri göz önüne alındığında, karaciğer nakli sonrası bir dönem HBIG kesilmesi ile ilgili çalış-



malar ilgi odağı olmuştur. Günümüze kadar yapılan çalışmalar, HBV nüks riski düşük olan hastalarda HBIG uygulamasının kesilmesinin güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir (13,50-52). HBIG kesilmesi, potansiyel olarak güvenli ve etkili olmasına rağmen; yüksek risk grubunda olan bazı hastalarda, nakil öncesi HSK'sı olanlarda, HDV ve HIV ile koenfekte hastalarda nüks risk durumu gözetilmelidir.

Bu riskli hastalar dışında, nakil sonrası kısa süreli HBIG kullanımını takiben HBIG'nin kesildiği yaklaşımlar muhtemelen hepatit B'nin nakil sonrası yönetiminin standart bir parçası haline gelmiştir. Burada tartışmalı olan HBIG'nin ne zaman kesilebileceğidir. Yapılan çalışmalar nakilden 1 yıl sonra HBIG'nin kesilmesinin güvenli ve uygulanabilir bir yaklaşım olduğunu ileri sürmüşlerdir (34,50-52). Potent antiviraller ile kombine profilaksinin uygulandığı hastalarda HBIG'nin 1 yıldan çok daha önce kesilebilmesinin mümkün olabileceği de öne sürülmektedir. Kaliforniya'da yapılan bir çalışmada; nakil öncesi HBV DNA negatif, HIV ve HDV bulunmayan, toplam 42 hastaya, anhepatik fazda ve sonrasındaki 5 gün boyunca, antiviral ilaçlarla birlikte, HBIG 5 000 IU verilmiş ve 3 yıllık takipte yalnızca 2 hastada HBV nüksü saptanmıştır. Bu iki hastada da HBV nüksü saptandıktan sonraki bir ay içinde HSK nüksünün olduğu görülmüştür (53). İspanya Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından hazırlanan konsensus raporunda, HBV nüksü için risk faktörü bulunmayan hastalarda HBIG uygulamasının dört haftada sonlandırılacağı, nakil sırasında saptanabilir HBV DNA düzeyleri olanlarda HBIG uygulamasının 1 yıla kadar uygulanacağı, HSK, HDV ve HIV varlığında ise HBIG uygulamasının sürekli kullanılması önerilmiştir (54). Yüksek riskli veya çeşitli sebeplerle takibi zor olan hastalarda yaşam boyu HBIG uygulaması öne-

rilmektedir (55). Düşük riskli hastalarda ise, nakil sonrası kısa süreli HBIG uygulamasını takiben potent NA monoterapisine devam edilmesi önerilmektedir. Bazı merkezlerde HBIG'nin kesilmesi sonrasında anti-HBs oluşumu için HBV aşılıları uygulanmaktadır.

### ÖNERİ:

Düşük risk grubunda olan hastalarda HBIG uygulaması nakilden 1 yıl sonra kesilebilir. Potent NA tedavisine devam edilir (Kanıt düzeyi: 3, öneri gücü: B).

Yüksek risk grubunda yer alan hastalarda ise nakilden sonra HBV nüksünü engellemek için NA ile birlikte HBIG tedavisinin uzun süreli verilmesi önerilir (Kanıt düzeyi: 2, öneri gücü: A).

## Hepatit D Sirozu Nedeniyle Karaciğer Nakli Yapılan Hastalarda HBIG Kesilebilir mi?

HDV koenfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli olanlarda erken ve uzun dönemde, tek başına HBV enfeksiyonuna bağlı nakillere göre daha düşük hastalık rekürrensi, daha iyi hasta sağkalım ve greft ömrü bildirilmektedir (56). Karaciğer nakli sonrası ilk günlerde HBV ve HDV dolaşımında bulunmakta ve hepatositleri enfekte edebilmektedir. Eğer delta nüksü ortaya çıkarsa tedavi seçenekleri çok sınırlı ve hastalığın klinik seyri çok agresiftir; bu nedenle koenfeksiyon ile karaciğer nakli yapılan hastaların, tekrarlayan delta hepatitini önlemek için, nakil sonrası HBsAg negatif kalmaları hayati önem taşımaktadır (57). Bu nedenle, karaciğer nakli sonrası HDV ve HBV nüksünün önlenmesi amacıyla uzun süreli HBIG uygulaması ile birlikte NA kombine tedavisi önerilmektedir (58,59).

Retrospektif bir çalışmada, karaciğer nakli sonrası bir hasta grubuna 6 ay süreli, diğer gruba ise en az 12 ay süreli HBIG ve NA kombine tedavisi uygulanmış; HBIG uygulaması kesildikten sonra HBV nüksü saptanan hastalarda, HBIG uygulamasının daha kısa süreli olduğu bildirilmiş, araştırmacılar, HBV replikasyonu potent HBV polimeraz inhibitörleri ile kontrol altına alınmasına rağmen serumda HBsAg bulunmasının HBV-HDV koenfeksiyonunu engellemede yeterli olamayabileceğini ileri sürmüşlerdir (52).

Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada, delta hepatiti olan 128 hastaya nakil sonrası HBIG ve antiviral tedavi verilmiş, ortalama 30 aylık takipte, hastaların hiçbirinde HDV nüksü görülmemiştir (60). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, delta hepatiti olan 104 hastaya nakil sonrası dönemde HBIG ve antiviral kombinasyon tedavisi ile profilaksi yapılmış, ortalama 82 aylık takipte, hastaların %13'ünde HDV nüksü saptanmıştır (61).

Günümüzde kronik delta hepatiti tedavisinde onaylı tek tedavi yaklaşımı pegile interferondur. Ancak bu tedavinin başarı oranı oldukça düşüktür. Karaciğer nakli sonrası interferon kullanımının hastalarda rejeksiyon riskini arttırabileceği bilinmektedir. Delta hepatiti tedavisinde etkin bir ajanın olmaması ve tedavideki zorluklar nedeniyle, delta hepatitli hastalarda uzun süreli HBIG ve NA kombine tedavisinin daha uygun olacağı söylenebilir.

#### **ÖNERİ:**

Delta hepatiti nedeniyle karaciğer nakli yapılmış olan hastalarda HBV nüksünü önlemek amacıyla antiviral tedaviyle birlikte yaşam boyu HBIG uygulaması önerilir (Kanıt düzeyi: 2, öneri gücü: A).

## HBV-HIV Enfeksiyonu Olan ve Karaciğer Nakli Yapılan Hastalarda Profilaksi Nasıl Olmalıdır?

HBV ile “İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü” (HIV) enfeksiyonu benzer bulaş yollarına sahip olduğundan bu virüslerin koenfeksiyonları görülebilir. HBV-HIV koenfekte hastalar, NA tedavisine rağmen düşük düzeylerde HBV DNA düzeylerine sahip olabilirler. HBV-HIV koenfeksiyonuna sahip 22 hastanın incelendiği bir çalışmada, HBIG uygulaması ile birlikte antiviral tedavi verildiğinde ortalama 3.5 yıllık takipte HBV nüksü gözlenmemiştir (62). Araştırmacılar, HBV nüksünü önlemede HBIG ve antiviral kombinasyon tedavisinin etkin olduğunu ileri sürmüşlerdir (62). HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar ile ilaç-ilaç etkileşimleri, antiviral ajanlara ara verilme olasılığı göz önünde tutulduğunda HBIG uygulamasının süresiz olarak verilmesi önerilmektedir (63).

### ÖNERİ:

HBV-HIV koenfeksiyonu bulunan, karaciğer nakli olan hastalarda HBV nüksünü önlemek amacıyla antiviral tedaviyle birlikte yaşam boyu HBIG uygulaması önerilir (Kanıt düzeyi: 2, öneri gücü: B).

## SONUÇ

HBV ilişkili karaciğer hastalıkları ülkemizde karaciğer naklinin önemli sebeplerinden biridir. HBV nüksünün önlenmesi greft ve hasta sağkalım süresini uzatmaktadır. Bu sebeple HBV profilaksisi önem taşımaktadır. Karaciğer nakli sonrası dönemde HBV nüksünü önlemek için HBIG ve potent antiviraller (ETV, TDF ve TAF) kullanılması önerilmektedir. HBIG tedavisi İV, SK, İM yol ile uygulanabilir. Uygulama şekline hasta bazında karar verilmelidir. Karaciğer nakli öncesi serum HBV DNA, HBeAg pozitifliği, HSK varlığı, HDV ve HIV koenfeksiyonlarının eşlik etmesi nakil sonrası HBV nüks riskini artırır. Potent antivirallerin uygulamaya girmesinden sonra HBV DNA pozitifliği ve HBeAg pozitifliği ile ilgili risk elimine edilmiştir. Ancak nakil öncesi HSK varlığı, HDV ve HIV enfeksiyonlarının eşlik ettiği yüksek riskli hasta grubunda HBV nüksünün önlenmesi için, HBIG ile antiviral tedavi kombinasyonu uzun süre verilmelidir. Düşük risk grubunda olan hastalarda HBV nüksünü önlemek için kısa süreli HBIG uygulaması ve devamlı potent antiviral tedavi önerilir. Anhepatik fazda yüksek risk grubunda olan hastalara 10 000 IU, düşük risk grubunda olanlara ise 5 000 IU HBIG uygulaması İV olarak önerilir. İdame tedavide anti-HBs titresine göre HBIG tedavisi bireyselleştirilmeli ve anti-HBs titresi 50 IU/L'nin üzeri tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:1020-6.
2. Doku, Organ Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Dairesi Başkanlığı Available from: <https://organ.saglik.gov.tr/Systems.aspx>
3. Young K, Liu B, Bhuket T, et al. Long-term trends in chronic hepatitis B virus infection associated liver transplantation outcomes in the United States. *J Viral Hepat.* 2017;24:789-96.
4. Schilling R, Ijaz S, Davidoff M, et al. Endocytosis of hepatitis B immune globulin into hepatocytes inhibits the secretion of hepatitis B virus surface antigen and virions. *J Virol.* 2003;77:8882-92.
5. Gerberding JL. Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *N Engl J Med.* 1995;332:444-51.
6. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: A concise review. *Hepatology.* 2000;32:1189-95.
7. Procedure Manual | United States Preventive Services Taskforce. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/procedure-manual>
8. Phillips MJ, Cameron R, Flowers MA, et al. Post-transplant recurrent hepatitis B viral liver disease. Viral-burden, steatoviral, and fibroviral hepatitis B. *Am J Pathol.* 1992;140:1295-308.
9. 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.
10. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transplant.* 2005;11:402-9.
11. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol.* 2012;56:1189-97.
12. Wang P, Tam N, Wang H, et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e104480.
13. Fernández I, Loinaz C, Hernández O, et al. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2015;17:695-701.
14. Verna EC. Updated Hepatitis B Guidance: Implications for liver transplant patients. *Liver Transplant.* 2018;24:465-9.
15. Chauhan R, Lingala S, Gadiparthi C, et al. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J Hepatol.* 2018;10:352-70.
16. Kiyici M, Yilmaz M, Akyildiz M, et al. Association between hepatitis B and hepatocellular carcinoma recurrence in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:1511-7.
17. Idilman R, Akyildiz M, Keskin O, et al. The long-term efficacy of combining nucleos(t)ide analog and low-dose hepatitis B immunoglobulin on post-transplant hepatitis B virus recurrence. *Clin Transplant.* 2016;30:1216-21.

18. Han S, Na GH, Kim DG. A 6-month mixed-effect pharmacokinetic model for post-transplant intravenous anti-hepatitis B immunoglobulin prophylaxis. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2099-107.
19. Maiwall R, Kumar M. Prevention and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4:54-65.
20. Mehrabi A, Esmaeilzadeh M, Fonouni H, et al. The role of HBIg as hepatitis B reinfection prophylaxis following liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397:697-710.
21. Wang B, Agarwal K, Joshi D. Management of chronic hepatitis B before and after liver transplantation [Internet]. *Frontline Gastroenterol.* 2018;9:79-84.
22. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology.* 2007;132:931-7.
23. Karasu Z, Ozacar T, Akyildiz M, et al. Low-dose hepatitis B immune globulin and higher-dose lamivudine combination to prevent hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Antivir Ther.* 2004;9:921-7.
24. Karasu Z, Akyildiz M, Kilic M, et al. Living donor liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:2124-9.
25. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: A systematic review. *Am J Transplant.* 2013;13:353-62.
26. Lee WC, Chou HS, Wu TH, et al. Low-dose anti-hepatitis B immunoglobulin regimen as prophylaxis for hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2019;21:e13190.
27. Sawyer RG, McGory RW, Gaffey MJ, et al. Improved clinical outcomes with liver transplantation for hepatitis B-induced chronic liver failure using passive immunization. *Ann Surg.* 1998;227:841-50.
28. Degertekin B, Han SHB, Keeffe EB, et al. Impact of virologic breakthrough and HBIg regimen on hepatitis b recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:1823-33.
29. Ferrari C. HBV and the immune response. *Liver Int.* 2015;35(Suppl 1):121-8.
30. Paolo D Di, Tisone G, Piccolo P, et al. Low-dose hepatitis B immunoglobulin given "on demand" in combination with lamivudine: a highly cost-effective approach to prevent recurrent hepatitis B virus infection in the long-term follow-up after liver transplantation. *Transplantation.* 2004;77:1203-8.
31. Dehghani SM, Taghavi SAR, Geramizadeh B, et al. Hepatitis B recurrence after liver transplantation: A single center experiences and review the literature. *Hepat Mon.* 2013;13:e6609.
32. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10:1-98.
33. Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, et al. Safety and efficacy of subcutaneous hepatitis b immunoglobulin after liver transplantation: An open single-arm prospective study. *Am J Transplant.* 2013;13:348-52.
34. Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, et al. Low-dose short-term hepatitis B immunoglobulin with high genetic barrier antivirals: The ideal post-transplant hepatitis B virus prophylaxis? *Transpl Infect Dis.* 2015;17:329-33.

35. Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, et al. Efficacy and safety of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living-donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2013;43:67-71.
36. Hooman N, Rifai K, Hadem J, et al. Antibody to hepatitis B surface antigen trough levels and half-lives do not differ after intravenous and intramuscular hepatitis B immunoglobulin administration after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:435-42.
37. Ulku A, Akcam AT, Rencuzogullari A, et al. Effect of dosage and type of hepatitis B immunoglobulin on hepatitis antibody levels in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2017;49:575-9.
38. Marzano A, Marengo A, Andreone P, et al. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous or intramuscular hepatitis B immunoglobulins in prophylaxis of hepatitis B after liver transplantation. *Minerva Med.* 2010;101:373-83.
39. Yahyazadeh A, Beckebaum S, Cicinnati V, et al. Efficacy and safety of subcutaneous human HBV-immunoglobulin (Zutectra) in liver transplantation: an open, prospective, single-arm phase III study. *Transpl Int.* 2011;24:441-50.
40. Faust D, Rabenau HF, Allwinn R, et al. Cost-effective and safe ambulatory long-term immunoprophylaxis with intramuscular instead of intravenous hepatitis B immunoglobulin to prevent reinfection after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 2003;17:254-8.
41. Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, et al. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: A systematic review. *Liver Transplant.* 2011;17:1176-90.
42. Rao W, Wu X, Xiu D. Lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation: A meta-analysis. *Transpl Int.* 2009;22:387-94.
43. Loomba R, Rowley AK, Wesley R, et al. Hepatitis B immunoglobulin and lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:696-700.
44. Angus PW, Patterson SJ. Liver transplantation for hepatitis b: What is the best hepatitis B immune globulin/antiviral regimen? *Liver Transplant.* 2008;14(Suppl 2):S15-22.
45. Hwang S, Lee SG, Ahn CS, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation: Primary high-dose hepatitis B immunoglobulin monotherapy and rescue antiviral therapy. *Liver Transplant.* 2008;14:770-8.
46. Laryea MA, Watt KD. Immunoprophylaxis against and prevention of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2012;18:514-23.
47. Roche B, Roque-Afonso AM, Sebah M, et al. Escape hepatitis B virus mutations in recipients of antibody to hepatitis B core antigen-positive liver grafts receiving hepatitis B immunoglobulins. *Liver Transplant.* 2010;16:885-94.
48. Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus-related liver disease: Indications, prevention of recurrence and results. *J Hepatol.* 2003;39(Suppl 1):S181-9.
49. Fung J, Wong T, Chok K, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology.* 2017;66:1036-44.



50. Cholongitas E, Vasiliadis T, Antoniadis N, et al. Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. *Transpl Infect Dis.* 2012;14:479-87.
51. Park GC, Hwang S, Kim MS, et al. Hepatitis B prophylaxis after liver transplantation in Korea: Analysis of the KOTRY database. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e36.
52. Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, et al. Nucleos(t)ide analog(s) prophylaxis after hepatitis B immunoglobulin withdrawal against hepatitis B and D recurrence after liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2016;18:667-73.
53. Radhakrishnan K, Chi A, Quan DJ, et al. Short course of postoperative hepatitis B immunoglobulin plus antivirals prevents reinfection of liver transplant recipients. *Transplantation.* 2017;101:2079-82.
54. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43:559-87.
55. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67:1560-99.
56. Roche B, Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection. *Semin Liver Dis.* 2012;32:245-55.
57. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: Update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:31-40.
58. Roche B, Roque-Afonso AM, Nevens F, et al. Rational basis for optimizing short and long-term hepatitis B virus prophylaxis post liver transplantation: Role of hepatitis B immunoglobulin. *Transplantation* 2015;99:1321-34.
59. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64:433-85.
60. Adil B, Fatih O, Volkan I, et al. Hepatitis B virus and hepatitis D virus recurrence in patients undergoing liver transplantation for hepatitis B virus and hepatitis B virus plus hepatitis D virus. *Transplant Proc.* 2016;48:2119-23.
61. Serin A, Tokat Y. Recurrence of hepatitis D virus in liver transplant recipients with hepatitis B and D virus-related chronic liver disease. *Transplant Proc.* 2019;51:2457-60.
62. Coffin CS, Stock PG, Dove LM, et al. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfecting transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:1268-75.
63. Congly SE, Doucette KE, Coffin CS. Outcomes and management of viral hepatitis and human immunodeficiency virus co-infection in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20:414-24.

## **KISALTMALAR**

**ADV:** Adefovir

**Anti-HBc:** Hepatit B çekirdek antikoru

**Anti-HBs:** Hepatit B yüzey antikoru

**ETV:** Entekavir

**HBIG:** Hepatit B immünglobülin

**HBV:** Hepatit B virüsü

**HBsAg:** Hepatit B yüzey antijeni

**HBeAg:** Hepatit B e antijeni

**HCV:** Hepatit C virüsü

**HDV:** Hepatit D virüsü

**HIV:** İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü

**HSK:** Hepatoselüler kanser

**İM:** İntramüsküler

**IU:** İnternasyonal ünite

**İV:** İntravenöz

**LAM:** Lamivudin

**NA:** Nüklezoid/nükleotid analogu

**SK:** Subkütan

**TAF:** Tenofovir alafenamid fumarat

**TDF:** Tenofovir disoproksil fumarat





**ANKARA-2021**