

HBV VE KARACİĞER TRANSPLANTASYONU



Prof. Dr. Zeki Karasu

Karaciğer transplantasyonu karaciğer yetmezlikli hastaların tedavisinde çığır açmış bir yöntem olarak giderek yaygınlaşan bir tedavi modalitesidir. İmmünosupresif tedavilerde ve cerrahi teknikte sağlanan ilerlemeler neticesinde, hasta sağ kalımı ve yaşam kalitesi bakımından son derece iyi bir düzeye gelmiştir. Karaciğer nakli sonrası uzun dönemde, hasta sağ kalımını en fazla tehdit eden faktörlerden biri de altta yatan primer hastalığın nüksetmesidir. Ülkemizde karaciğer nakli yapılan erişkin hasta grubunun –delta hepatitli hastalar da dahil edildiğinde– yarısından fazlasını hepatit B’li hastalar oluşturmaktadır. Profilaktik yöntemlerin kullanılabilir olmadığı eski yıllarda, HBV rekürrensini çok

yüksek (%90) olması, rekürren hastalığın genelde şiddetli seyretmesi ve buna bağlı olarak çok yüksek oranlarda graft kaybının ortaya çıkması nedeniyle, HBV enfeksiyonu varlığı karaciğer transplantasyonu için kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir. 1990’lardan sonra ortaya çıkan gelişmeler, aşamalı olarak HBV rekürrens oranlarını düşürmüş ve günümüzde HBIg ile antiviral ajanların kombine kullanımı ile rekürrens oranları %5’in altına inmiştir. Günümüzde transplant sonrası HBV rekürrensini önlemede en kabul edilebilir maliyet-etkin stratejilerin neler olabileceği tartışılmaya başlanmıştır.

Reinfeksiyonun önlenmesi Karaciğer naklinden hemen sonra, kandaki viral partiküller yeni takılan karaciğeri yeniden infekte edebilirler. Ekstrahepatik yerleşimli virüsler, özellikle mononükleer kan hücrelerinde bulunan virüsler de reinfeksiyon kaynağı olabilirler. Hepatit B yüzey antijenine spesifik immünglobulinlerin (HBIg) kullanıma sunulması bu konuda en önemli kilometre taşlarından birini oluşturmuştur. HBIg kullanılan hastalarda, dolaşımdaki 'Dane' partikülleri, verilen immünglobulin ile



Hepatolojiye gönül veren sevgili meslektaşlarım

Ocak ayında başlayan, EASL, Ulusal Hepatoloji, DDW, APASL, UGH, Ulusal Hepato Gastroenteroloji, AASLD ile devam eden bir yıllık bilimsel programın galasını, Hepatit B monotematik toplantısıyla 30 Kasım 2013’de Adana’da Seyhan Otelde (adanadA) hep birlikte yapacağız.

Sevgi ve saygılarımla
Prof.Dr. Yüksel Gümürdülü

**TÜRK KARACİĞER
ARAŞTIRMALARI
DERNEĞİ**

HEPATOLOJİ e BÜLTEN

Editör :

**Prof. Dr. Yüksel Gümürdülü
Çukurova Üni. Tıp Fakültesi**

Editör Yardımcıları:

**Uzm. Dr. Burçak E. Taşdoğan
Çanakkale Devlet Hastahanesi**

**Yard. Doç. Dr. Arif M. Coşar
Karadeniz Teknik Üniversitesi**

HBV VE KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Karaciğer transplantasyonu karaciğer yetmezlikli hastaların tedavisinde çığır açmış bir yöntem olarak giderek yaygınlaşan bir tedavi modalitesidir. İmmünosupresif tedavilerde ve cerrahi teknikte sağlanan ilerlemeler neticesinde, hasta sağ kalımı ve yaşam kalitesi bakımından son derece iyi bir düzeye gelinmiştir. Karaciğer nakli sonrası uzun dönemde, hasta sağ kalımını en fazla tehdit eden faktörlerden biri de altta yatan primer hastalığın nüksetmesidir. Ülkemizde karaciğer nakli yapılan erişkin hasta grubunun –delta hepatitli hastalar da dahil edildiğinde– yarısından fazlasını hepatit B’li hastalar oluşturmaktadır. Proflaktik yöntemlerin kullanılabilir olmadığı eski yıllarda, HBV rekürrensini çok yüksek (%90) olması, rekürren hastalığın genelde şiddetli seyretmesi ve buna bağlı olarak çok yüksek oranlarda graft kaybının ortaya çıkması nedeniyle, HBV enfeksiyonu varlığı karaciğer transplantasyonu için kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir. 1990’lardan sonra ortaya çıkan gelişmeler, aşamalı olarak HBV rekürrens oranlarını düşürmüş ve günümüzde HBeAg ile antiviral ajanların kombine kullanımı ile rekürrens oranları %5’in altına inmiştir. Günümüzde transplant sonrası HBV rekürrensini önlemede en kabul edilebilir maliyet-etkin stratejilerin neler olabileceği tartışılmaya başlanmıştır. Reinfeksiyonun önlenmesi Karaciğer naklinden hemen sonra, kandaki viral partiküller



Prof. Dr. Zeki Karasu

yeni takılan karaciğeri yeniden enfekte edebilirler. Ekstrahepatik yerleşimli virüsler, özellikle mononükleer kan hücrelerinde bulunan virüsler de reinfeksiyon kaynağı olabilirler. Hepatit B yüzey antijenine spesifik immünglobulinlerin (HBeAg) kullanıma sunulması bu konuda en önemli kilometre taşlarından birini oluşturmuştur. HBeAg kullanılan hastalarda, dolaşımdaki 'Dane' partikülleri, verilen immünglobulin ile nötralize edilerek reinfeksiyon önlenabilir. HBeAg’in farklı yollarla da reinfeksiyonu önleyebileceği öne sürülmüşse de mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Serumdaki virüslere antikorların bağlanması, yeni graft hücrelerine virüs girişini engelleyebilir ve böylece virüsün karaciğer içindeki horizontal yayılımı engellenir. “HBeAg + oral antiviral” şeklinde tanımlanabilecek kombinasyon proflaksisi, günümüzde karaciğer nakli gerçekleştirilen merkezlerin büyük bir çoğunluğunda standart tedavi yöntemi olarak

uygulanmaktadır. Kombinasyon tedavisi ile 1) HBeAg dozunun çok daha düşük (400-2000 IU) tutulabilmesi ve böylece yüksek maliyetlerden kaçınılabilmesi; 2) ilaca dirençli mutant suşlarının ortaya çıkma olasılığının azaltılması; 3) sinerjestik etki ile tedavi etkinliğinin artması şeklinde tariflenebilecek avantajlar ortaya çıkmaktadır. Ancak kombinasyon proflaksisi dendiğinde de karaciğer nakil merkezlerinin kullandığı HBeAg dozu, uygulama şekli, süresi büyük farklılıklar göstermekte ve en iyi strateji hakkında ortak bir fikir birliği bulunmamaktadır. İlk hafta içinde verilen HBeAg dozları 2800 ile 80 000 IU arasında ve ilk yıl için kullanılan toplam doz 7600 ile 200 000 IU arasında değişmektedir. Bazı merkezler HBeAg’i sürekli olarak IV olarak kullanırken bazıları, bir süre sonra intramusküler kullanıma yönelmektedir. Yine bazı merkezlerde sürekli sabit dozlar kullanılırken bazı merkezler hastanın serum anti-HBs değerlerine göre HBeAg dozunda

ayarlamalar yapmaktadır. Bazı merkezler yaşam boyu HBlg profilaksisine devam ederken diğerleri transplant sonrası belli zaman süreleri sonrasında HBlg tedavisini sonlandırmaktadır. Uzun dönemde, HBlg kesildikten sonra profilaksiye oral anti viral ile devam edilmesi iyi bir alternatif gibi görünmektedir. Bu yöntemin, özellikle düşük risk grubundaki hastalarda başarılı olduğuna dair çok sayıda yayın mevcuttur. Bu yöneme ilişkin olarak, HBlg'in ne zaman kesilebileceği ve yüksek riskli hastalarda sonuçlarının ne kadar iyi olacağına dair yeterli veri yoktur. Hepatit B nedeniyle karaciğer nakli yapılmış çok sayıda hastayla çok uzun süreler uğraşmış ve hasbelkader bu konuya kafa yormuş biri olarak şu anda geldiğim noktayı şöyle özetleyebilirim: Elimizde güçlü anti virallerin bulunduğu bu çağda HBlg kullanımının uzun süre devam ettirilmesine gerek yoktur. Ancak peroperatif dönemde olabildiğince yüksek

dozda HBlg kullanılarak, hastanın ekstrahepatik viral yükünün hızla, sıfıra yakın nötralize edilmeye çalışılması gereklidir. Tenofovir veya entekavir ile birlikte yüksek doz HBlg uygulamasına 1-3 ay devam edip sonrasında yalnızca oral antiviral ile profilaksiyi sürdürmek yeterli olacaktır. Bazı hastalarda (bizim deneyimimizde %5-10) aşılama ile antikor oluşturabilmek mümkün olduğu için, transplanttan 2-3 yıl sonra aşılama yapmak denenebilir. Koruyucu immünite gelişenlerde antiviral verilmesi de sonlandırılıp tekrarlayıcı dozlar halinde aşı uygulaması ile anti-HBs pozitifliğinin devam ettirilmesine gayret edilebilir. Aşıya yanıt yoksa profilaksiye antiviral ile yaşam boyu devam edilmelidir. HDV Koinfeksiyonu Bulunan Hastalarda Transplantasyon HBV'ye ek olarak HDV koinfeksiyonu bulunan hastalarda rekürren infeksiyon riskinin tek başına HBV bulunan

hastalardan daha düşük olduğu bilinmektedir. Eğer profilaksi uygulanmazsa, yeni takılan karaciğeri hem HBV hem de HDV infekte eder; ancak HBV replikasyonu olmadan HDV patojenik hale geçemez. Karaciğer nakli sonrası erken dönemde, HBsAg negatifleşmesine rağmen hastaların %80 kadarının serumunda (HDV RNA) veya karaciğer dokusu içinde HDV'ye ait bazı işaretleyiciler (HDV RNA veya delta antijeni) belirlenmiştir. Ancak, eğer HBV rekürrensi olmazsa bu işaretleyiciler, uzun süreli takipler sırasında tamamen ortadan kaybolmuşlardır. Eğer HBV rekürrensi olursa HDV de varlığını sürdürüp infeksiyona eşlik edebilir. Özetle delta koinfeksiyonu olan hastalarda nakil sonrası yeterli HBV profilaksisi yapıldığında delta için ilave bir şey yapmaya gerek yoktur.

Prof. Dr. Zeki Karasu





Hepatolojiye gönül veren sevgili meslektaşlarım

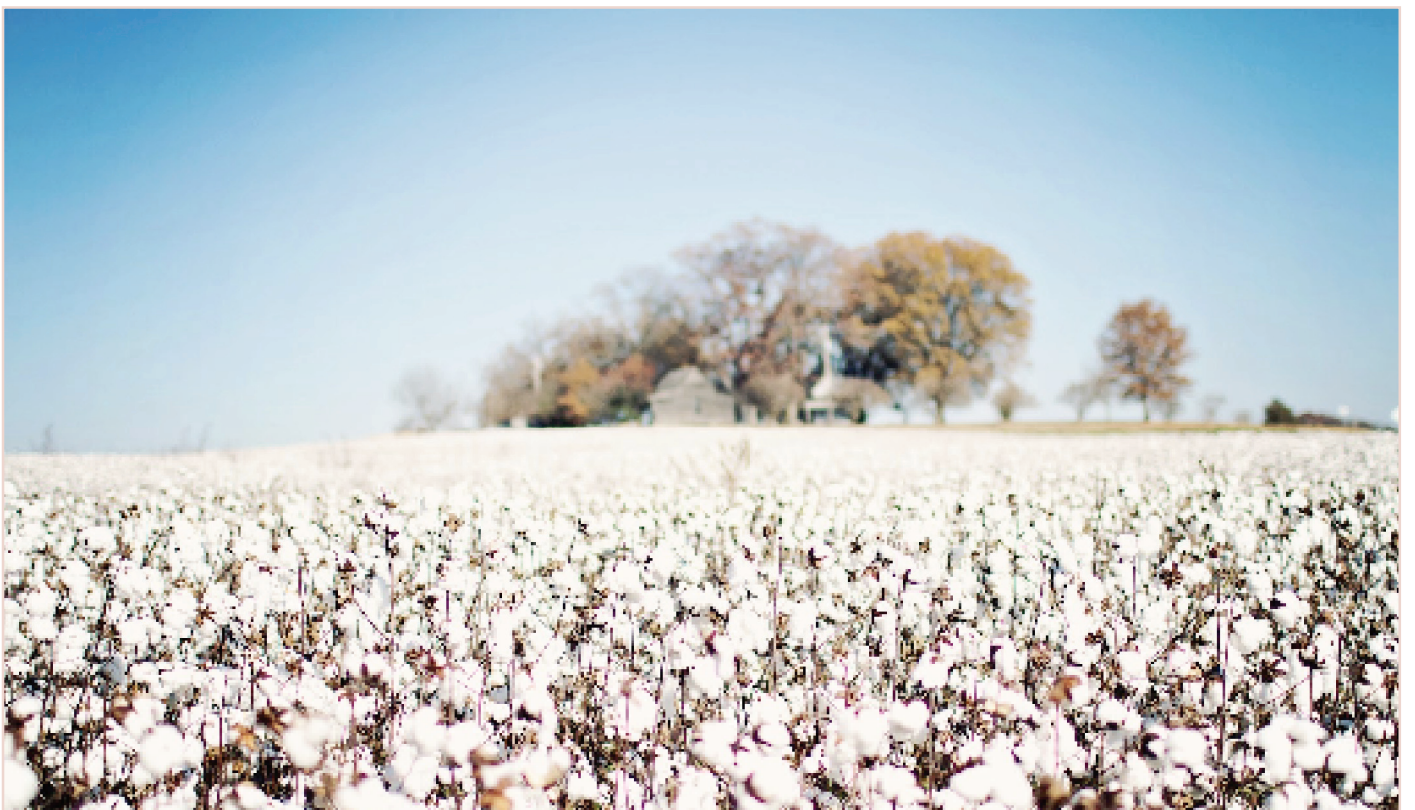
Ocak ayında başlayan, EASL, Ulusal Hepatoloji, DDW, APASL, UGH, Ulusal Hepato Gastroenteroloji, AASLD ile devam eden bir yıllık bilimsel programın galasını, Hepatit B monotematik toplantısıyla 30 Kasım 2013'de Adana'da

Seyhan Otelde (adanada) hep birlikte yapacağız. Hepatit B'nin prevalansından tedaviye, tedaviden zor hastaların yönetimi ve transplantasyona kadar uzanan bir seyrin tüm basamaklarının tek tek tartışıldığı TKAD'ın ilk monotematik toplantısıyla 2013 yılına hep birlikte veda edeceğiz. Tüm

ülkenin soğukla mücadele ettiği günlerde Adananın sıcak gününde sizleri sıcak bir bilimsel program ile karşılayacağız şimdiden hepinize hoşgeldiniz diyoruz.

Sevgi ve saygılarımla

Prof.Dr. Yüksel Gümürdülü





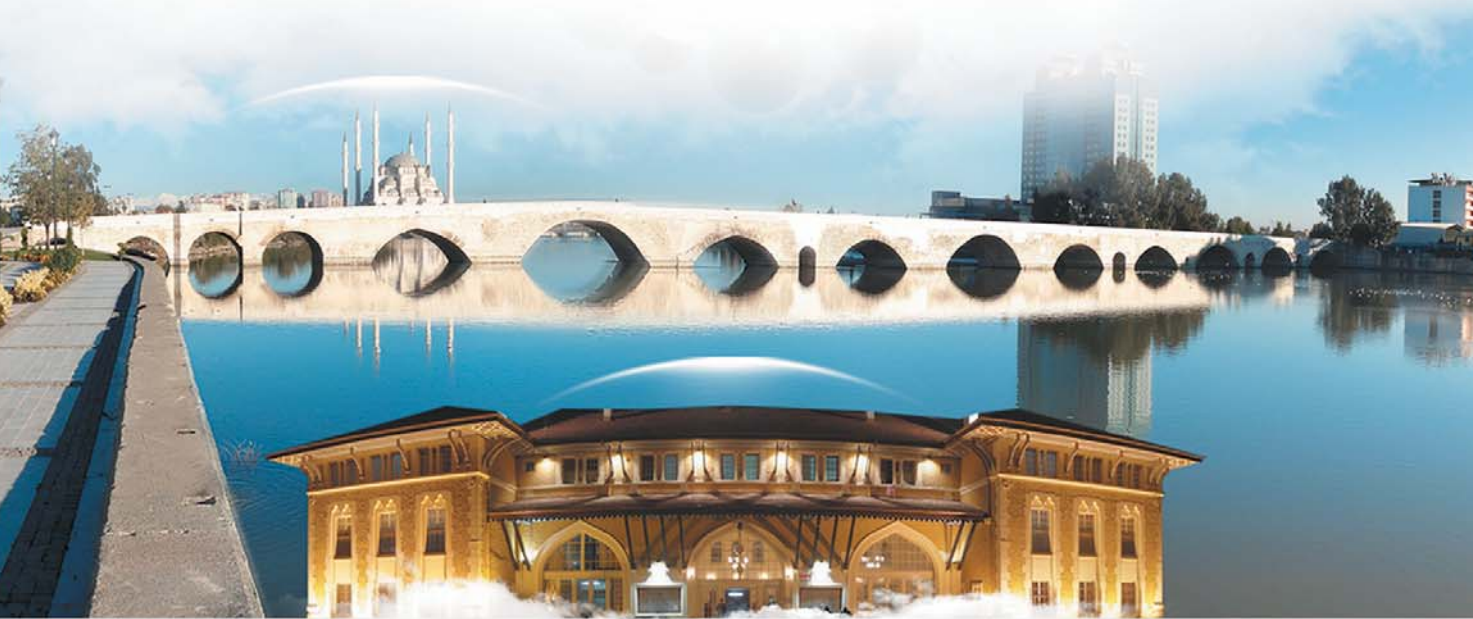
HEPATİT B MONOTEMATİK TOPLANTISI

Değerli hekimimiz,
Toplantımıza katılımınızdan memnuniyet duyarız.

Yer • Seyhan Oteli, ADANA

Tarih • 30 KASIM 2013

Saat • 09:00 - 17:20



Başkan: Prof. Dr. Yüksel Gümrüdü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
yuksekgumurdulu@hotmail.com

Sekreter: Doç. Dr. Ümit Bilge Doğan
Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay
ubdogan@hotmail.com



GILEAD

Gilead'ın Katkılarıyla

Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Birol Özer
Prof. Dr. Bülent Kantarçeken
Prof. Dr. Mehmet Koruk
Prof. Dr. Orhan Sezgin

VIR/TK/13-10/1248

PROGRAM

- 09:00** Karşılama
09:20 Tanıtım ve hoş geldiniz konuşması • *Prof. Dr. Yüksel Gümürdülü*

OTURUM - 1 HBV EPİDEMİYOLOJİSİ VE AKUT HBV ENFEKSİYONU

- Başkanlar** *Prof. Dr. Ender Serin - Prof. Dr. Cemil Savaş*
09:30-09:50 HBV'de doğal seyir ve sıklığı azalıyor mu? • *Prof. Dr. Mehmet Koruk*
09:50-10:10 Akut hepatit B enfeksiyonu: Hangi hastalar kronikleşir? • *Prof. Dr. Reşat Özaras*
10:10-10:30 Akut HBV enfeksiyonu tedavi edilmeli mi? Kim? Ne zaman? • *Doç. Dr. Bülent Değertekin*
10:30- 10:45 Çay-Kahve Arası

OTURUM - 2 KRONİK HBV TEDAVİSİ

- Başkanlar** *Prof. Dr. Yılmaz Çakaloğlu - Prof. Dr. Fehmi Tabak*
10:45 -11:05 HBe-Ag pozitif hastayı interferon ile tedavi ederim • *Prof. Dr. Sabahattin Kaymakoğlu*
11:05-11:25 HBe-Ag pozitif hastada oral antiviral ajanlar kullanırım • *Prof. Dr. Ulus Salih Akarca*
11:25-11:45 HBe-Ag negatif hastayı oral antiviral ajan ile tedavi ederim:
Takip ve ilacı kesme kuralları • *Prof. Dr. Seyfettin Köklü*
11:45- 12:05 Tedavi rehberleri ne diyor: Eksik kalan hasta grubu var mı? • *Prof. Dr. Murat Kıyıcı*
12:05-13:20 Öğle yemeği

OTURUM - 3 KARACİĞER TRANSPLANTASYONU ÖNCESİ VE SONRASI

- Başkanlar** *Prof. Dr. Ramazan İdilman - Prof. Dr. Murat Aladağ*
13:20 -13:40 HBV Akut karaciğer yetmezliği • *Prof. Dr. Zeki Karasu*
13:40 -14:00 Kronik zeminde akut alevlenme • *Prof. Dr. Mesut Akarsu*
14:00 -14:20 Post-transplant HBV nüksünü önleyici yaklaşımlar • *Doç. Dr. Murat Akyıldız*
14:20 -14:40 Çay-Kahve Arası

OTURUM - 4 ZOR HASTALARDA TEDAVİ

- Başkanlar** *Prof. Dr. Osman Özdoğan - Prof. Dr. Sadettin Hülagü*
14:40- 15:00 Sirozda HBV Yönetimi ve oral antiviraller • *Prof. Dr. Bülent Kantarçeken*
15:00 -15:20 Gebelikte HBV tedavisi ve profilaksi • *Prof. Dr. Orhan Sezgin*
15:20 -15:40 Son dönem böbrek yetmezliği ve HBV • *Prof. Dr. Fulya Günşar*
15:40 -16:00 HDV ve HCV Koinfeksiyonu • *Prof. Dr. Kendal Yalçın*
16:00 -16:20 Immün-suppressif hastalar ve hepatit B • *Doç. Dr. Filiz Akyüz*
16:20 -16:35 Çay-Kahve Arası

Konferans

- Başkan** *Prof. Dr. Selim Gürel - Ali Kaya*
16:35-17:00 Ufukta Hepatit B için yeni tedaviler var mı? • *Prof. Dr. Çetin Karaca*
17:00- 17:15 Tartışma
17:15-17:20 Başkanın Kapanış Konuşması • *Prof. Dr. Yüksel Gümürdülü*
17:45 Akşam Yemeği

Toplantı TTB tarafından kredilendirilecektir ve katılımcılara katılım sertifikası verilecektir.

Kayıt ve İletişim

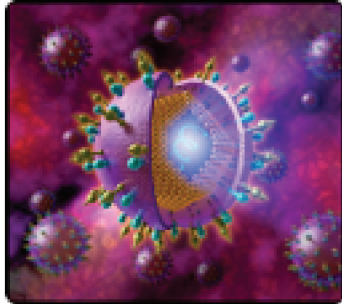
Tel: 0212 244 30 71 • **Email:** tasl@tasl.org.tr • **Sekreter:** Doç. Dr. Ümit Bilge Doğan • **Tel:** 0532 228 08 51 • **E-mail:** ubdogan@hotmail.com

TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ

(Turkish Association for the Study of the Liver)



Mezuniyet Sonrası Eğitim Toplantısı Genotip 1 Hepatit C Tedavisi Çalıştayı ve



“TKAD 11. Olağan Seçimli Genel Kurulu”

26 Ekim 2013 Cumartesi saat: 10.00-18.00

Hotel Crowne Plaza, Dolapdere Cad. No:163 Harbiye Şişli, 34375 İstanbul

EDİTÖRÜN SAYFASI



Prof. Dr. Yüksel Gümürdülü

Tüberküloz spor ve lenfosit spor bugün hiler lenf nodunda kalabalık bir seyirci önünde karşı karşıya geldi. Lenfositler maça saha ve seyirci avantajı ile üstün başladı ve maçı baştan sona üstün götürmelerine ve 2-0 galip gelmelerine rağmen ikinci maçta işinin çok zor olduğu görüldü. Lenfositlerin gollerini CD4 numaralı forması ile T helper ve

penaltıdan makrofaj atarken tüberküloz sporun hücre içi gizli santroforları oyunun gidişini oldukça etkilediler. lenfosit spor skor olarak galip gelmesine rağmen tüberküloz sporun hücre içi santroforları ikinci maç için lenfosit spor oyuncularının kondüsyonlarının yetmeyeceğini ve turu ikinci maçta geçeceklerini iddaa ederken maçın

gözlemcileri lenfosit spor oyuncularının izoniazid, rifampisin, streptomisin ve pyrazinamid gibi doping maddeleri alması durumunda doping kullandıkları için maça çıkmayacaklarını net olarak belirtirken bu durumun gerekirse CDC ve ECDC ye götüreceklerini net olarak belirttiler.

Prof Dr. Yüksel Gümürdülü

“İki şeyin değerini elden gitmeden taktir etmek zordur; sağlık ve gençlik.”

HZ. ALİ

