

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HEPATİT B VE HEPATİT D NEDENİYLE KARACİĞER  
NAKLİ YAPILAN HASTALARDA HEPATİT B NÜKSÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Adil BAŞKIRAN  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Burak IŞIK**

**MALATYA -2013**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HEPATİT B VE HEPATİT D NEDENİYLE KARACİĞER  
NAKLİ YAPILAN HASTALARDA HEPATİT B NÜKSÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Adil BAŞKIRAN  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Burak IŞIK**

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b>	i
Teşekkür	ii
Tablolar dizini	iii
Grafikler dizini	iv
Şekiller dizini	v
Kısaltmalar	vi
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
<b>GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1	3
2.2	7
<b>MATERYAL VE METOD</b>	12
<b>SONUÇLAR</b>	15
<b>TARTIŞMA</b>	18
<b>SONUÇ</b>	21
<b>ÖZET</b>	22
<b>ABSTRACT</b>	23
<b>KAYNAKLAR</b>	24

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan, bilimsel olarak yetişmeme önderlik eden Sayın Prof. Dr. Sezai YILMAZ'a şükran duygularımı arz ederim.

Eğitim sürecim boyunca bilimsel ve sosyal olarak bana hep destek olan Prof. Dr. Cüneyt KAYAALP'a, Prof. Dr. Cengiz ARA'ya, Doç. Dr. Burak IŞIK'a, Doç. Dr. Mehmet YILMAZ'a, Doç. Dr. Bülent ÜNAL'a, Doç. Dr. Cemalettin AYDIN'a, Doç. Dr. Abuzer DİRİCAN'a, Yrd. Doç. Dr. Dinçer ÖZGÖR'e, Doç. Dr. Turgut PİŞKİN'e, Doç. Dr. Mustafa ATEŞ'e ve Yrd. Doç. Dr. Fatih ÖZDEMİR'e Yrd. Doç. Dr. Emrah OTAN'a, Yrd. Doç. Dr. Volkan İNCE'ye Yar. Doç. Dr. Harika GÖZÜKARA BAĞ'a teşekkür ederim.

Ayrıca uzun zamandır beraber çalıştığım arkadaşlarım Dr. Veysel ERSAN'a, Dr. Fatih GÖNÜLTAŞ'a, Dr. Cemalettin KOÇ'a, Dr. Sertaç USTA'ya Dr. Hakan ERGÜCÜK'e, Dr. Orhan GÖZENELİ, Dr. Koray KUTLUTÜRK, Dr. Süleyman KOÇ'a, Dr. H. Vural SOYER'e, Dr. Asım ONUR'a, Dr. Serdar KARAKAŞ'a, Dr. Hüseyin YÖNDER'e, Dr. Barış SARICI'ya, Dr. Ertuğrul KARABULUT'a, Dr. Hüsamettin BAYRAKTAR ve Dr. Hüseyin KOCAASLAN'a teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca hep işi öğrenmek için hedeflendim, bu klinikte ise işten önce konuşmayı, dinlemeyi, sakin olmayı, sabırlı olmayı ve imkansız hiç bir şeyin olmadığını öğrendim.

Uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz özverileri ve sabırlarıyla hep yanımda olan ve beni destekleyen eşim, çocuklarım, annem ve babama teşekkür ederim.

## **TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo 1.</b> Nakil sonrası HBV nüksü için risk gurupları	1
<b>Tablo 2.</b> Hepatit B serolojisi ve testlerinin yorumu	7
<b>Tablo 3.</b> HDV'nin HBV ile koinfeksiyonu ve süperenfeksiyonundaki klinik süreç	10
<b>Tablo 4:</b> Hepatit D serolojisi ve testlerinin yorumu.	11
<b>Tablo 5:</b> Çalışmamızdaki hastaların demografik verileri.	16

## GRAFİKLER DİZİNİ

**Grafik 1.** Nakil sonrası HBs Ag'nin serumda görülme süresi.

17

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hepatit B virüs genom yapısı

4

## KISALTMALAR

<b>KN</b>	Karaciğer Nakli
<b>HBV</b>	Hepatit B virüs
<b>HDV</b>	Hepatit D virüs
<b>HBİg</b>	Hepatit B immunglobulin
<b>KC</b>	Karaciğer
<b>MELD</b>	Modifiye end stage liver disease
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CTL</b>	CD8 T lenfosit



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

## 1.1. Giriş

Gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de karaciğer naklinin en sık sebebi HBV'ye bağlı gelişen akut veya kronik karaciğer yetmezliğidir. Bu hastalara karaciğer nakli gerçekleştirdikten sonra bir taraftan rejeksiyon, enfeksiyon ve cerrahi komplikasyonlar ile mücadele edilirken diğer büyük bir problem de HBV nüksüdür. HBV nüksü için yüksek riskli grup (Tablo 1):

1. Preoperatif HBV DNA sayısı  $10^5$  den yüksek olan
2. Preoperatif HBe Ag (+) ve antiviral direnci olması
3. Postoperatif immunosüpresif tedavinin kendisi: Periferik kan mononükleer hücreleri ve dalak gibi ekstrahepatik organlarda yerleşmiş HBV replikasyonunu artırarak (1).

HBV nüksü için düşük riskli grup:

- 1- Fulminan HBV enfeksiyonu
- 2- HDV koenfeksiyonu
- 3- HBe Ag (-) gurup
- 4- Düşük HBV DNA düzeyine sahip olgular

**Tablo 1:** Nakil sonrası HBV nüksü için risk gurupları

<b>Yüksek risk</b>	<b>Düşük risk</b>
Preop HBV DNA sayısı $>10^5$	Preop HBV DNA sayısı $<10^5$
Preop HBe Ag (+)	Preop HBe Ag (-)
Preop antiviral direnci (+)	Preop antiviral direnci (-)
Postop Immünsüpresif tedavi	Fulminan HBV enfeksiyonu
	HDV koenfeksiyonu

Bu problem ile mücadelede çeşitli merkezlerde oluşturulan antiviral ve veya HBV immunglobulin (HBIg) uygulama protokolleri geliştirilmiştir. En yaygın kabul görülen protokol antiviral ile kombine edilen HBIg uygulanmasıdır (2-4). Bu çalışmada merkezimizde HBV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalar ile HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda ki HBV ve HDV nüksünü araştırmayı amaçladık.

## **1.2. Amaç**

İnönü Üniversitesi karaciğer nakli enstitüsünde Mart 2003, Haziran 2013 tarihleri arasında, HBV ve HBV+HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalardaki HBV ve HDV nüksünü araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Hepatit B Virusü**

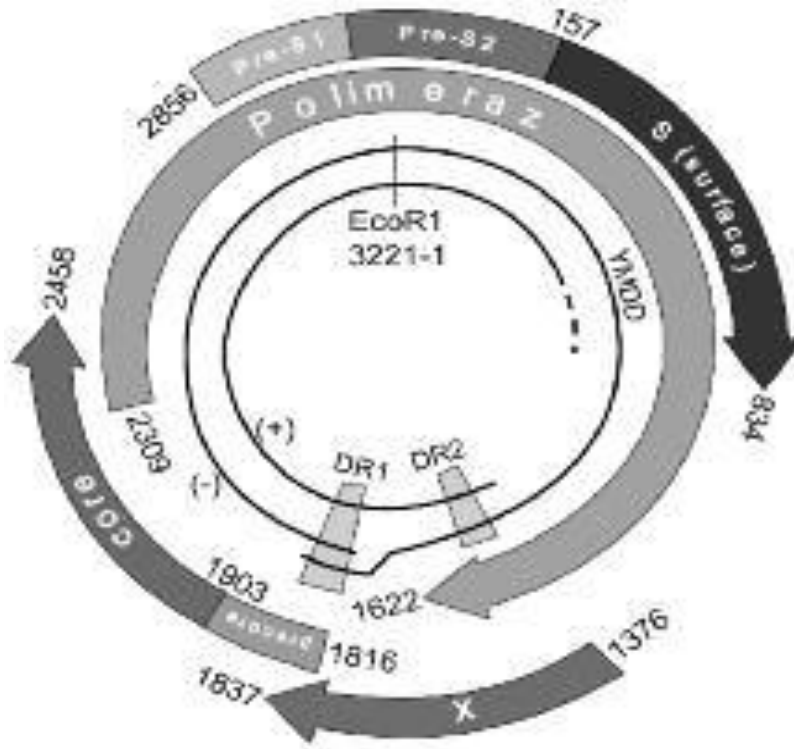
HBV, kısmi çift sarmal DNA'sı bulunan zarflı bir virustur. DNA virusu olmasına rağmen replikasyonunu reverse transcriptase enzimi aracılığı ile RNA üzerinden yapmaktadır (5).

#### **2.1.1. Genom Yapısı**

HBV kısmen çift sarmallı, sirküler bir DNA molekülü taşır. DNA'nın molekül ağırlığı  $2.3 \times 10^6$  dalton, Guanin+Sitozin oranı yaklaşık %49'dur. HBV-DNA 3200 nükleotid taşıyan uzun negatif zincirinden ve 1800-2700 nükleotid taşıyan kısa pozitif zincirinden oluşur. Bu zincirler ortak baz çiftlerine sahiptir ve sirküler yapı halinde bulunmakla birlikte herbirinin 3' ve 5' uçları birleşik olmadığından aslında lineer moleküllerdir. DNA bir dış lipoprotein zarfı ve nükleokapsid proteinlerinden oluşan bir koryapısı ile çevrelenmiştir.

HBsAg yada S proteini 24 kd'dur ve virusun majör zarf proteinidir. L proteini (39kd) ve M proteini (31kd) de virus zarf proteinleridir. Okunmanın pre-S1 bölgesinden başlanması halinde oluşan L proteininin hepatosit yüzeyindeki reseptöre bağlanmada görev yaptığı düşünülmektedir. Okunmanın pre-S2 bölgesinden başlanması halinde oluşan M proteininin işlevi bilinmemektedir. Bu üç zarf proteini glikolize ya da nonglikolize halde bulunabilir (5).

**ŞEKİL 1:** HBV genomunun yapısı (5).



### 2.1.2 HBV REPLİKASYONU

HBV en küçük genomik yapıya sahip olmasına rağmen kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virustur.

HBV replikasyonu kısaca şu basamakları içerir:

1. Viral bağlanma ve hepatosite giriş
2. Hepatosit sitoplazmasında virus zarfının ve kapsidinin ayrılması
3. Hepatosit nükleusunda ccc DNA'nın sentezi
4. Viral DNA sentezi için gerekli olan genomik ve pregenomik RNA sentezi; viral protein üretimini için gerekli olan viral transkriptlerin oluşturulması
5. Sitoplazmada viral transkriptlerin translasyonu
6. Sitoplazmada viral korların oluşturulması ile genomik RNA'nın paketlenmesi
7. Reverse transkriptase enzimi ile negatif ve pozitif DNA zincirlerinin oluşturulması
8. Viral korların zarfla çevrelenerek hücre dışına transportu ve ya viral korların nükleusa geri taşınması (5).

### **2.1.3. HBV EPİDEMİYOLOJİSİ**

HBV için tüm dünya ve ülkemizde yapılan aşılama programlarına rağmen HBV halen dünya ve ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile enfektedir, 350 milyon kişi hastalığı kronik olarak taşıyor ve her yıl yaklaşık 1 milyona yakın kişi HBV ile ilişkili karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser (HCC) nedeniyle ölmektedir. Bu da HBV'nin ne kadar ciddi bir sağlık sorunu olduğunun göstergesidir (6).

HBV'nin inkübasyon periyodu 40-160 gün arasındadır (15). Bu dönemde virüs hepatositlere girmekte ve replike olmaktadır. Replike oldukça kendine ait antijenleri (HBe Ag, HBsAg HBcAg) üretmekte ve zaman geçtikçe daha fazla oran da hepatositi etkilemektedir. HBV esasında sitopatik bir virüs değildir ve yaptığı karaciğer hasarını immün sistem aracılığı ile yapmaktadır (7).

### **2.1.4. HBV'NİN KC DEKİ PATOFİZYOLOJİSİ VE KLİNİK SÜREÇ**

HBV aslında sitopatik bir virüs değildir. Karaciğer hasarını immün sistem aracılığı ile yapmaktadır. İmmün sistem HBV ye karşı çok güçlü bir yanıt verir. Karaciğerdeki hepatositler, sinüzoid hücreleri, kuppfer hücreleri ve T lenfositler bu yanıtta rol oynar. Hepatosit yüzeyindeki klas 1 ve klas 2 immün sistem tanıma ve sunma reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler T hücreleri ile ilişki sağlarlar. Hepatositlerdeki bu reseptörler akut hepatitli olgularda yaygın, kronik hepatitli olgularda ise daha çok portal mesafede bulunmaktadır (8). Virüs, hepatosit ile karşılaştığında ilk olarak doğal immün sistem ve natural killer hücreler devreye girer (9). İnkübasyonun geç döneminde ise kazanılmış immün yanıt devreye girer. Erken dönemde virusla ilk temastan sonra salınan IFN-alfa ve gama MHC klas 1 ve klas 2'yi uyarır. Klas 1 HBV'nin hücre içindeki antijenik işaretlerini hepatosit yüzeyindeki CD8+ T hücrelerine tanıtır (CTL) ve uyarılmış olur. Klas 2 ise CD4'leri plazmadaki HBcAg ve HBeAg gibi antijenik işaretleri ile uyarır (8).

CD4 T lenfositlerden IL2, IL4, IL6, IL10, TNF-alfa ve IFN-gama salınır. Bunlar aracılığı ile B lenfositler ve CTL'ler uyarılmış olur. Aslında hastalığın nasıl seyredeceğini belirleyecek olan CTL cevabıdır (10,11). İmmün sistem cevabı iyi ve yeterli miktarda

olursa hastalık iyileşir, yetersiz ise kronikleşir ve şiddetli ve kontrolsüz bir şekilde ise fulminan hepatit gelişir. CTL'lerin ne kadar aktif olduğunun bir belirtisi serumdaki ALT düzeyidir. Akut hepatit döneminde ALT ne kadar yüksek ise o kadar iyi bir immün cevap var demektir (12).

HBV spesifik CTL periferik kanda ve dokuda çok az olmaları ya da hiç olmamaları yeterince aktif olmamalarından kaynaklanır. Aslında hastalığın nasıl seyreceğini belirleyen ana unsurlardan biri de hastalığa yakalanma yaşıdır. Erişkin bir vakada vakaların %5-10'unda kronikleşme sözkonusu iken , 1-5 yaş arasında % 20-30 yeni doğanlarda ise %90 oranlarındadır. İmmun sistemin gelişimi, klinik belirtilerin nasıl olacağını belirler. Akut hepatit geçiren vakaların %70 kadarı, enfeksiyonu subklinik yada anikterik geçirmekte fulminan hepatik yetmezlik vakaların %0.1-0.5'inde görülmektedir (8).

### **2.1.5. HEPATİT B VİRAL SEROLOJİSİ**

HBV virüsü ile karşılaşmış kişilerde bakılacak olan viral parametreler kişinin kronik akut veya aşıllı olup olmadığı hakkında yeterli bilgiyi vermektedir (Tablo 3).

**HBs Ag** : Hepatit B yüzey antijeni

**Anti HBs** :Hepatit B yüzey antijenine karşı kişinin savunma hücreleri vasıtasıyla oluşturduğu, koruyucu antikor

**Anti HBc Ig M** : Hepatit B virüsünün core antijenine karşı geliştirilen akut fazda oluşan antikor

**Anti HBc IG G**: Hepatit B virüsünün core antijenine karşı uzun dönemde gelişen antikor

**HBe Ag** : Hepatit B virüsün e antijeni virüsün kişinin vücudunda aktif olarak çoğaldığını gösterir.

**Anti Hbe**: HBe antijenine karşı gelişen antikordur ve tedavi takibinde önemlidir.

**HBV DNA**: Moleküler tekniklerle virüsün bizzat varlığını gösterilmesidir

**Tablo 2:** Hepatit B serolojisi ve testlerinin yorumu

<b>Testler</b>	<b>sonuçlar</b>	<b>Değerlendirme yorumu</b>
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	negatif negatif negatif	Hepatit B ile hiç karşılaşmamış
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	negatif pozitif pozitif	Daha nce HBV geçirmiş. Korumalı, aşıya gerek yok.
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	negatif negatif pozitif	Aşı sayesinde korunur durumdadır.
HBsAg Anti-HBc IgM anti-HBc Anti-HBs	pozitif pozitif pozitif negatif	řu an aktif bir HBV enfeksiyonu geçiriyor
HBsAg Anti-HBc Anti-HBc IgM	pozitif pozitif negatif	Kronik olarak enfektedir, taşıyıcı.
Anti-HBs HBsAg Anti-HBc	negatif negatif pozitif	1. Akut hepatit b iyileşme evresi 2. Önceden geçirmiř korunur durumda ancak antikor titresi düşük
HBe Ag Anti-HBe	pozitif negatif	1. Tedavi gereken durumdadır. 2. HBe Ag genel olarak bulaştırıcılığının yüksek olduğu anlamındadır. 3. HBe Ag pozitif iken tedavi esnasında negatifleşmesi, iyi cevap göstergesidir.
HBe Ag Anti-HBe	negatif pozitif	Bu durum tedavi sonrası ise tedaviye iyi cevap vermiřtir.
HBV DNA	pozitif veya sayısal olarak belirlenir	Hastada hepatit b virüsünün olduğunu gösterir ve sayısal miktarı ile hastaya tedavi belirlenir.

## 2.2 HEPATİT DELTA VİRUSU

HDV, ilk defa 1977'de Rizzetto tarafından bazı hepatit B'li olguların serumlarında tanımlanmış ve "Delta Ajanı" adı verilmiştir (13). Replikasyon için HBV ve hedef hücre proteinlerini kullanan defektif bir virustur. Paketlenmesi için HBsAg'ye gereksinim duyar. Replikasyonu viroidlerde görülen "yuvarlanan çember" mekanizmasına benzer. Viroidler küçük çıplak RNA molekülleri olup bitkilerde enfeksiyona neden olur. Viroidler HDV-RNA'sındaki gibi spontan kırılma ve spontan bağlanma fonksiyonlarına sahiptir. HDV'den daha küçüktür ve farklı olarak protein kodlamazlar. "Deltavirus" cinsinin tek üyesidir (14). Dünyada yaklaşık 460 milyon kişi HBV ve bunların da yaklaşık 20 milyonu HDV ile infektidir (15). HBV'ye göre oluşturduğu ağır karaciğer hasarı nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur (16).

### 2.2.1. YAPISI VE REPLİKASYON

İnsan hepatit viruslarından en küçük genoma sahip HDV RNA yaklaşık 1700 nükleotidli, tek sarmallı, negatif polariteli, sirküler RNA virusudur. G+C oranı yüksek olduğundan yoğun baz çiftleşmesi olur. Bunun sonucunda çomak görünümündedir (17).

HDV sadece karaciğer hücrelerinde replike olabilir. Karaciğer hücrelerinde genom ve anti genoma rastlanırken serumda sadece anti genomik form bulunur. Zarfında bulunan HBsAg nedeniyle hepatosite HBV ile benzer şekilde bağlanır ve girer (9). HDsAg nükleer bir protein iken HBsAg stoplazmik, endoplazmik retikulumda birbirleriyle etkileştikleri düşünülmektedir (18).



### **2.2.2. GENOTİP**

HDV genomunun HDAg 'ini kodlayan açık okuma bölgesinin kısmen korunmuş bölümünün amplifikasyonu, dizi analizi, filo genetik inceleme ve yine HDAg bölgesinin RT-PCR'si nin ardından RFLP analizi ile üç farklı genotip (genotip 1, 2, 3) ve bir çok subtip (a,b,c...) tanımlanmıştır. Nükleotid dizilerindeki farklılık aynı genotipteki farklı izolatlarda %14-15.7, farklı genotipler arasında %19-38 arasında değiştiği gözlemlenmiştir (19,20).

### **2.2.3. HDV EPİDEMİYOLOJİSİ**

Hepatit D virusu (HDV) ilk kez Rizzetto ve ark. tarafından 1977 yılında gösterilmiştir. HDV genomunun klonlanması ve sekanslanması ise 1986 yılında yapılmıştır. HDV sadece bitki viruslarında görülen sirküler RNA genomuna sahip ilk hayvan virusu ve hayvan virusları içinde de bilinen en küçük viral genoma sahip RNA virusudur. HDV, delta virüs cinsi içinde, bu cinsin tek örneği olarak sınıflandırılmıştır (21,22).

Tüm HBsAg taşıyıcılarının yaklaşık % 5'inde HDV koenfeksiyonu mevcuttur. Buna bağlı olarak Dünya' da 15-18 milyon HDV ile enfekte hasta olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HDV prevalansı asemptomatik HBV taşıyıcılarında %0.9-16.2, akut HBV enfeksiyonlarında %2.5-21.8, kronik karaciğer hastalarında %9-51.7 ve sirozlularda %23-74 olarak bildirilmektedir (23).

#### 2.2.4. HDV'NİN KC DEKİ PATOFİZYOLOJİSİ VE KLİNİK SÜREÇ

Tüm HBs Ag taşıyıcılarının yaklaşık %5 inde HDV koenfeksiyonu mevcuttur (23) . HDV nin hastalık yapabilmesi için HBV ile eş zamanlı vücuda girebilmesi veya HBV varken üzerine eklenmesi gerekmektedir. HDV süperenfeksiyonu kronik HBV'li hastalarda kronik aktif hepatit, siroz yada fulminan hepatik yetmezliğe sebep olabilmektedir. Delta koenfeksiyonunda tek başına HBV'ye bağlı olana göre fulminan hepatik yetmezlik gelişme ihtimali daha fazladır ve mortalite oranı % 2-20 arasındadır (23).

HDV nin HBV ile koenfeksiyonu ve süperenfeksiyon klinik gidişatı tabloda sunulmuştur (Tablo 3).

**Tablo 3:** HDV'nin HBV ile koenfeksiyonu ve süperenfeksiyonundaki klinik süreç

	Koenfeksiyon	Süperenfeksiyon
Fulminan	%2-20	%10-20
İyileşme	%90-95	%5-10
Kronikleşme	%2-7	%70-95

Genel olarak HDV yüksek patojeniteye sahip bir virüstür. Doğal seyrinde yaş, cinsiyet konakçının immun durumu, alta yatan HBV infeksiyonun şiddeti, HDV patojenitesine doğrudan etki gösterirler. Fulminan hepatit olgularının %3-25'inden HDV sorumludur. HBV'ye bağlı ağır karaciğer hastalığı HDV genotip 3 ile HBV genotip F birlikteliği ile dir. HDV, HBV olmadanda replike olabileceği ancak hastalık yapabilmesi için HBV'ye ihtiyaç olduğu belirtilmiş (23).

Yalçın ve ark tarafından yapılan bir çalışmada kronik HDV enfeksiyonlu hastalarda serum HBV DNA , HDV RNA düzeyleri ve histolojik bulgularının hastalığın klinik evreleriyle ilgili bir çalışmada HDV'nin seyri ve klinik gidişatı şöyle ifade edilmiştir. HDV 'nin HBV DNA' düzeyine supresör etki yaptığı gösterilmiş. Kronik HDV'li

hastalarda serum HDV RNA, fibrotik evre, nekroinflamasyon skoru ve ALT arasında korelasyon olduğu, histolojik olarak kronik HDV'li hastaların kronik HBV'li hastalara göre daha ağır nekroinflamasyon skoru ve fibrotik evreye bağlı olarak daha ağır bir hastalık olduğu şeklinde belirtilmiştir (24).

### 2.2.5. HEPATİT D VİRAL SEROLOJİSİ

HDV virüsü ancak HBV ile karşılaşmış kişilerde saptanmaktadır. Bakılacak olan viral parametreler Tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Hepatit D serolojisi ve testlerinin yorumu.

<b>Hepatit D serolojisi ve testlerinin yorumu</b>		
<b>Testler</b>	<b>Sonuçlar</b>	<b>Değerlendirme yorumu</b>
Anti Delta IgG /IG M	Pozitif	Delta hepatititi mevcuttur.
HDV RNA	Pozitif veya sayısal olarak belirlenir	Hastada hepatit D virüsünün olduğunu gösterir

### **3. MATERYAL VE METOD**

Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmaları Etik Kurulu 2011/84 protokol numarası ile onam alınmıştır.

#### **3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirme:**

İnönü Üniversitesi, Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde Mart 2003, Haziran 2013 tarihleri arasında, HBV nedeniyle ve HBV+HDV nedeniyle karaciğer nakli olmuş ve halen yaşamakta olan 312 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hepatoselüler kanserli olanlar (n=40), Alkolik sirozlu (n=2), Hepatit C'li (n=1), düzenli kontrole gelmeyen hastalar (n=14) dışlandığında, kalan 255 hasta çalışmaya dahil edildi. HBV nedeniyle KN yapılan 127 hasta grup 1, HBV+HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan 128 hasta grup 2 olarak ayrıldı. Nakil öncesi viral serolojisinde HDV Ab pozitifliği HBV+HDV olarak belirlendi.

#### **3.2. Tedavi protokolü**

##### **3.2.1. HBIg profilaksi protokolü :**

HBV ve HDV'li tüm hastalara rutin olarak ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında HBIg profilaksisi uygulandı.

Preop HBV DNA kopya sayısı pozitif (1000) olan hastalara ameliyat sırasında, anhepatik fazda 5.000 IU HBIg, ameliyat sonrasında ise ilk 7 gün boyunca, günlük 2000 IU HBIg uygulandı.

Preop HBV DNA kopya sayısı negative(<1000) olanlara ameliyat sırasında, anhepatik fazda 2.000 IU HBIg, ameliyat sonrasında ise ilk 7 gün boyunca, günlük 500 IU HBIg uygulandı.

Nakil sonrası 1. aydan itibaren aylık olarak, HBs Ag ve Anti-HBs titresi rutin çalışıldı. Anti- HBs düzeyi 100 mIU/mL'nin altında ise 2000 IU HBV Ig, düzey 100-200 mIU/mL ise 1000 IU HBIG, düzey 200 mIU/mL'nin üzerinde ise HBIG uygulanmadı. Anti-HBs düzeyi 100 mIU/mL'nin üzerinde tutulması hedeflendi.

### **3.2.2. Antiviral profilaksi protokolü ;**

Nakil sonrası 7. günden itibaren tüm hastalara oral antiviral tedavi başlandı.

### **3.2.3. İmmüsupresyon protokolü:**

Kortikosteroid, takrolimus, mikofenolat mofetilden (MMF) oluşan 3'lü immüsupresyon rutin uygulandı.

Kortikosteroid, ameliyat esnasında 1000 mg, ameliyat sonrası 1. gün 100 mg ve sonrasında günlük 10 mg azaltılarak, idamesi 20 mg/gün olacak şekilde uygulandı. Postop 3. ayda kesildi.

Takrolimus postop 3. gün iki doz şeklinde, oral yoldan 2 mg/gün başlanıp, kan düzeyi ilk 3 ay 15-20 ng/ml olacak şekilde; idame olarak kan düzeyi seviyesi 5-10 ng/ml olacak şekilde uygulandı. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda veya takrolimusun istenmeyen etkileri izlendiğinde (nefrotoksiste, nörotoksiste, diyabet vs) sirolimus veya siklosporin ile değiştirildi.

MMF, postoperatif 2. gün hastanın BMI ve WBC sayısına göre başlandı. BMI 20 kg/m<sup>2</sup> altında ise 1000 mg/gün; 20 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde ise 2000 mg/gün başlandı. Hastalarda 6 ay ile 12 ay arasında MMF alımı kesildi. WBC sayısı 2 – 4 x 10<sup>3</sup>/ml ise doz yarıya indirildi; 2 x 10<sup>3</sup>/ml ise stoplandı. MMF gastrointestinal sistemde yan etkisi olduğunda (diyare) doz azaltıldı veya kesildi.

### **3.3. Postoperatif Takip ve Verilerin Toplanması**

Nakil öncesi bütün hastalardan rutin olarak kan grubu, hemogram, biyokimya değerleri, viral serolojik panel, kan ve idrar kültürleri çalışıldı. Karaciğer parenkimi ve damarsal yapıları multidedektör BT görüntüleme ile değerlendirildi. Nakil sonrası her ay hastadan hemogram, biyokimya parametreleri, ilaç düzeyleri, HBs Ag, Anti HBs Ag, HBe Ag, Anti HBe Ag, Anti HBc total, HBV DNA, HDV Ab, HDV Ag, HDV RNA bakıldı. Nakil sonrası HBs Ag pozitifliği HBV nüksü olarak kabul edildi.

### **3.4. İstatistik:**

Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile tanımlanmıştır. Grup karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi. Bütün istatistiksel analizler SPSS 15.0 istatistik yazılımı kullanılarak yapıldı.

#### 4.SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 255 hastanın 127'si HBV (Grup 1); 128'i HDV(Grup 2) nedeniyle nakil yapılan hastalardı. Hastaların ortalama yaşı 47.31±10.97 yıl idi. Grup 1 için 47.67 ±11.63, Grup 2 için 46.96±10.34 idi. Ortalama takip süreleri 30.25±22.76 aydı. Grup 1 için 30.25 ±24.27, Grup 2 için 30.26 ± 21.26 aydı.

Hastalarımızın 191'i erkek (E), 64'ü kadındı (K). Grup 1 için 92 E (%72.4), 35 K (%27.6), Grup 2 için 99 E (%77.3), 29 K (%22.7) idi.

Hastaların 61'inde preoperatif HBV DNA pozitif izlendi. Bunların 18'inde (%29.5) kopya sayısı 10<sup>5</sup> kopya sayısının üzerinde belirlendi. Grup 1'de 35 hastanın 13'ü (%37.1), Grup 2 de 26 hastanın 5'inde (%19.2) kopya sayısı >10<sup>5</sup> olarak saptandı. HBV DNA kopya sayısı 10<sup>5</sup> üzerinde toplam 4 hastada ameliyat sonrası HBs Ag pozitif saptandı bu 4 hasta HBV'li grupta yer alıyordu.

Ortalama CHILD skoru 9.65 ± 2.13; grup 1 de ortalama 9.72±1.98; Grup 2 de ortalama 9.57 ± 2.27 idi. Ortalama modifiye end stage liver disease (MELD) skoru 17.98 ± 7.19, grup 1 için ortalama MELD 18.97 ±7.46; grup 2 için ortalama MELD skoru 17 ±6.8 idi.

Çalışmaya alınan 255 hastaların 31'ine kadaverik, 224'üne canlı vericili karaciğer nakli gerçekleştirildi. Grup 1'de kadavra / canlı vericili oranı 20 / 107 iken; Grup 2'de 11 / 117 idi.

Çalışmaya alınan 255 hastanın 13'ünde HBs Ag pozitif saptandı (%5,1). Grup 1'de 9 hastada HBs Ag pozitif (%7,1); Grup 2'de 4 hastada pozitif saptandı (%3,1). İki gurup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0.150).

Grup 1 de nakil öncesi HBV DNA pozitif olan 34 hastanın 5'inde (%14,7), nakil sonrası HBs Ag pozitif saptanırken, Grup 2'de nakil öncesi HBV DNA pozitif olan 27 hastanın 2'sinde (%7,4) HBs Ag pozitif saptandı.

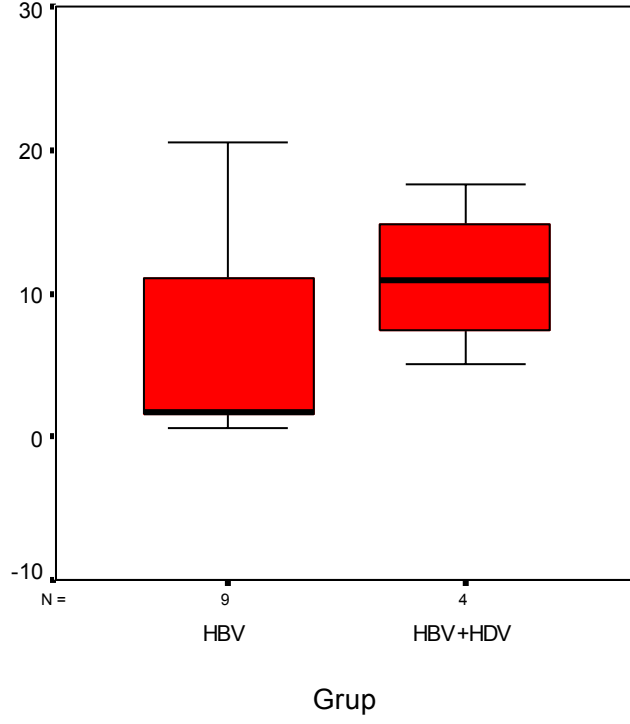
HBs Ag pozitif izlenen 13 hastada ortalama HBs Ag nin postoperatif serumda görülme süresi 7.8 ay iken, bu süre grup 1'de 6.34 ay, grup 2'de 11.1 ay olarak belirlendi (Grafik).

**Tablo 5:** Çalışmamızdaki hastaların demografik verileri.

Parametre	Grup 1 (n=127)	Grup 2 (n=128)	Tüm Hastalar (n=255)
<b>Yaş (ortalama) yıl</b>	47.67 ±11.63	46.96±10.34	47.31±10.97
<b>Cinsiyet</b>			
K	35	29	64
E	92	99	191
<b>Tx Türü</b>			
Kadavra	20	11	31
Canlı	107	117	224
<b>Takip Süresi (ay)</b>	30.25 ±24.27	30.26 ± 21.26	30.25±22.76
<b>Preop HBV DNA Kopya sayısı</b>			
>10 <sup>5</sup>	13	5	18
<10 <sup>5</sup>	22	21	43
<b>CHILD</b>	9.72±1.98	9.57 ± 2.27	9.65 ± 2.13
<b>MELD</b>	18.97 ±7.46	17 ±6.8	17.98 ± 7.19
<b>HBs Ag nüksü</b>	9 (%7,1)	4 (%3,1)	13 (%5,1)



**Grafik 1:** Çalışmamızdaki Nakil sonrası HBs Ag'nin serumda görülme süresi.



## 6.TARTIŞMA

Karaciğer nakli 1980'li yılların başında yaygın olarak uygulanmaya başlandı. HBV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda, nakil sonrası nüks oranı %80- 100'lere ulaşması nedeniyle HBV'ye bağlı karaciğer yetmezliği bulunan hastalara karaciğer naklinin yapılması tartışılır olmuştur. Ancak HBV için nakil öncesi ve nakil sonrası verilen proflaktik tedavilerden sonra HBV nüksü belirgin azalmış, greft ve hasta sağkalımı önemli ölçüde artmıştır. Gane ve ark. KN sonrası HBV rekürrens oranını 1 yıllık %1, beş yıllık %4 olarak bildirmişlerdir (25). Çalışmamızda ortalama 30 aylık takip sonrası; nakil öncesi ve nakil sonrası HBV için güçlü medikal tedavi ile HBV nüks oranımız %5.1 idi.

Dünyada HBV taşıyan hastaların % 5' i HDV ile karşılaşmıştır. HDV'nin eşlik ettiği hastalarda, daha ağır hastalık ve HBV monoenfeksiyonuna göre daha yüksek oranda karaciğer sirozu görülmektedir. HBV ve HDV ile kronik enfekte hastalarda nakil sonrası HBs Ag'nin yeniden ortaya çıkma riski daha azdır ve sadece HBV ile enfekte hastalara göre daha iyi sağkalımları vardır. Avrupada yapılmış çok merkezli bir çalışmada HBİg tedavisi alan hastalarda HBV nüksü HBV'li hastalarda %56, HDV ile koenfekte hastalarda %17 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada güçlü antivirallerin kullanımı ile beraber HBV-HDV reenfeksiyon riski daha da azalmıştır (26,27). HDV'li hastalardaki düşük HBV nüks oranı nakil zamanındaki düşük seviyedeki HBV replikasyonu ile ilgilidir (28). HBV replikasyonu HBV nüksü için en önemli risk faktörüdür. Öte yandan HDV'li hastalar hem HBV hemde HDV virüsünün her ikisiyle reenfeksiyon riski altındadır. 1993 yılında avrupada yapılan 372 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada 3 yıllık HBV nüks riski HBV'li hastalarda %67, HDV koenfekte hastalarda %32 olarak raporlanmıştır (29).

Çalışmamızda 255 hastada ortalama 30 aylık takip süresi sonunda HBV nüksü genel olarak %5.1 idi. Grup 1'de (n=127) HBV nüksü %7.1 iken, grup 2'de (n=128) %3,1 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamasına karşın, (p=0.150) HDV'li grupta nüks oranı daha düşüktü. Ayrıca çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde HDV nüksüne rastlanmadı. Samuel ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında bizim serimizde nakil sonrası HBV nüks oranı belirgin

şekilde azalmıştır. Biz bunu bu geçen sürede daha güçlü antiviral ilaçların bulunması ve HBIg'nin daha etkin kullanılmasına bağlıyoruz.

HBV'ye karşı aşı immunoproflaksisinin yapılmaya başlaması ile Güney Avrupada HDV enfeksiyonunda anlamlı oranda azalmıştır. Ancak HBV'nin kontrol altına alınamadığı gelişmemiş ülkelerde HDV önemli bir sağlık problemidir. Avrupada HDV ile koenfekte hastalarda, sadece HBV ile enfekte hastalarla karşılaştırıldığında karaciğer sirozu göreceli riski 2 kat artmıştır. Avrupada 2009 yılında karaciğer nakli yapılan hastaların %7 'si HBV enfeksiyonu nedeniyle iken %2'si HDV koenfeksiyonuna bağlı yapılmıştır (28). Merkezimizde karaciğer nakli yapılan hastaların %33.6'sı HBV enfeksiyonuna bağlı iken, %11.2'side HDV koenfeksiyonuna bağlı idi.

Transplantasyonda yüksek HBV DNA düzeyi HBV nüksünün en kuvvetli belirleyicisidir. Ancak HDV koenfekte hastalarda bu durum sık görülmez (30). Çalışmamızda nakil öncesi HBV DNA pozitif 61 hastanın, 7 'sinde (%11.4) nakil sonrası HBs Ag pozitif saptandı. Bu 7 hastanın 5'i HBV enfekte guruptayken, 2'si HDV koenfekte guruptaydı. HBV grubundaki nüks gelişen 5 hastanın 4'ünde HBV DNA kopya sayısı  $10^5$  üzerindedi. HDV'li gurupta nüks gelişen 2 hastanında HBV DNA kopya sayısı  $10^5$ 'in altındaydı. Çalışmamızın bu sonucu literatür ile uyumlu idi (30).

Metodlardaki sınırlamalara rağmen HBV nüksünü önlemede ve HBV ile ilgili mortaliteyi azaltmada, transplantasyon zamanındaki HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak; kombinasyon proflaksisi sadece antiviral veya sadece HBIg tedavisine göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur (31). Merkezimizde de rutin olarak antiviral ile HBIg kombine edilerek proflaksi uygulanmaktadır. Nakil öncesi HBV DNA kopya sayısı, profilaktik olarak uygulanacak olan HBIg dozunu belirlemektedir. Optimal HBIg protokolü henüz tarif edilmemiştir. KC nakli sonrası HBIg'nin dozunu ve süresini belirleme ve HBIg 'nin durdurulup durdurulmayacağına kararını vermekle ilgili olarak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Günümüzde yapılan çalışmalar bazı noktalara ışık tutmuştur :

1.HBV nüks riski HBIg' nin kesilmesinden sonra zaman içinde giderek artabilir

2. Bazı hastalarda HBs Ag'nin sebat etmesi HBV-HDV koenfeksiyonu gibi durumlarda oldukça kötü sonuçlar doğurabilir. HBs Ag'si tamamen negatifleşmiş HBV nedeniyle nakil yapılan hastaların bir kısmında HBV DNA serum, karaciğer veya periferik kan mononükleer hücrelerinde nakil sonrası 10 yıl süre ile bulunabilir. Bu gizli rezervuarlar HBV ve HDV reenfeksiyonu için potansiyel kaynak oluşturular (32).

3. Şuanda nakil sonrası hangi hastalarda HBV'nin tamamen temizlendiğini göstermek mümkün değildir.

Reenfeksiyon veya viral rezistansı izlemek için karaciğer nakli alıcılarında nakil sonrası dönemde HBs Ag, HBV DNA ve HDV RNA mutlaka periyodik aralıklarla kontrol edilmelidir (28). Bu çalışmada rutin kontroller bir aylık periyodlar ile yapıldı.

Nakil sonrası dönemde bütün hastalara aylık kontrollerde, antikor düzeyi 100 mIU/ml üzerinde tutulacak şekilde HBIG tedavisi antiviral tedaviye kombine olarak, yaşam boyu uygulandı. Steroid tedavisini özellikle bu grup hastada 3'ncü ayda, MMF tedavisini ise 6'ncı ayda kesilmesi göz önünde tutuldu.

HB Ig ve antiviral kombinasyon profilaksisi rekürren hastalığın önlenmesinde altın standarttır. HBs Ag veya HBV DNA'nın reekspresyonu ile beraber produktif HDV enfeksiyonu gelişebilir ve HDV greftte latent olarak kalabilir (33,34). Bu da HDV'nin nüksü açısından akılda tutulmalıdır ve bu konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılmalıdır. Hatta rejeksiyon düşünülüp pulse steroid tedavisi veya immünespresif tedavi dozu artırılan ve yeterli yanıt sağlanamayan hastalarda beklide altta yatan bir HDV enfeksiyonunun yaptığı klinik durumun olduğu akılda tutulmalıdır.

## 7.SONUÇ

Nakil sonrası HBV nüksü halen karaciğer nakli hastalarının büyük bir problemidir. Merkezimizde uygulamakta olduğumuz proflaksi protokolü sonucunda HBV nüksü oranımız literatüre kıyaslandığında daha düşüktür.

Nakil öncesi HDV koenfeksiyon varlığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, nakil sonrası HBV nüksü daha az oranda görülmektedir. Ayrıca nakil sonrası hiçbir hastamızda HDV nüksüne rastlanmadı.

HDV'nin HBV nüksünü azalttığı gösterilsede aslında çok güçlü bir hepatotoksik virüstür. Rejeksiyon düşünülen ve tedavi başlanan HBV veya HDV'li hastalarda tedaviye yanıt alınamayınca altta yatan bir reaktivasyon olabileceği akılda tutulmalıdır.

Karaciğer nakli yapılacak hastalarda, nakil öncesi viral seroloji negatif ise, mutlak surette aşılmalı ve eğer nakil öncesi viral seroloji pozitif ise antiviral tedavi ile HBV DNA en düşük düzeyde tutulması hedeflenmelidir.

## 8.ÖZET

### HBV ve HDV Nedeniyle Karaciğer Nakli Yapılan Hastalarda HBV Nüksü

**Amaç:** İnönü Üniversitesi karaciğer nakli enstitüsünde Mart 2003, Haziran 2013 tarihleri arasında, HBV ve HBV+HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalardaki HBV ve HDV nüksünü araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** İnönü Üniversitesi, Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde Mart 2003, Haziran 2013 tarihleri arasında, HBV nedeniyle ve HBV+HDV nedeniyle karaciğer nakli olmuş ve halen yaşamakta olan 312 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hepatoselüler kanserli olanlar (n=40), Alkolik sirozlu (n=2), Hepatit C'li (n=1), düzenli kontrole gelmeyen hastalar (n=14) dışlandığında, kalan 255 hasta çalışmaya dahil edildi. HBV nedeniyle KN yapılan 127 hasta grup 1, HBV+HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan 128 hasta grup 2 olarak ayrıldı. Nakil öncesi viral serolojisinde HDV Ab pozitifliği HBV+HDV olarak belirlendi.

**Sonuç :** Çalışmaya dahil edilen 255 hastanın 127'si HBV (Grup 1); 128'si HDV(Grup 2) nedeniyle nakil yapılan hastalardı. Hastaların ortalama yaşı  $47.31 \pm 10.97$  yıl idi. Grup 1 için  $47.67 \pm 11.63$ , Grup 2 için  $46.96 \pm 10.34$  idi. Ortalama takip süreleri  $30.25 \pm 22.76$  aydı. Grup 1 için  $30.25 \pm 24.27$ , Grup 2 için  $30.26 \pm 21.26$  aydı.

Çalışmaya alınan 255 hastanın 13'ünde HBs Ag pozitif saptandı (%5,1). Grup 1'de 9 hastada HBs Ag pozitif (%7,1); Grup 2'de 4 hastada pozitif saptandı (%3,1). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0.150$ ).

**Tartışma :** Nakil sonrası HBV nüksü halen karaciğer nakli hastalarının büyük bir problemidir. Merkezimizde uygulamakta olduğumuz profilaksi protokolü sonucunda HBV nüksü oranımız literatüre kıyaslandığında daha düşüktür.

HDV koenfeksiyon varlığında, HBV nüksü istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, nakil sonrası HBV nüksü daha az oranda görülmektedir. Ayrıca Nakil sonrası hiçbir hastamızda HDV nüksüne rastlanmadı.

## 8. Abstract

HBV recurrence in patients undergone liver transplantation for HBV and HDV

**Objective:** The aim of this study was to evaluate HBV and HDV recurrence in patients undergone liver transplantation for HBV and HDV performed transplantation between March 2003 and June 2013 in Institute of Liver Transplantation at Inonu University.

**Materials and Methods :** Data from medical records of 312 patients, undergone transplantation due to HBV infection and HBV+HDV coinfection, between March 2003 and June 2013 in Institute of Liver Transplantation Inonu University, were retrospectively analyzed. In our study, Hepatocellular carcinoma (n = 40), alcoholic cirrhosis (n = 2) , hepatitis C (n = 1) and irregular follow up control patients (n = 14) were excluded. The remaining 255 patients were included in the study .Patients included this study were divided into two groups. The first group was consisted of 127- patients operated due to HBV was named group 1 , the second group was consisted of 128 patients undergone liver transplantation due to HBV + HDV. Patients with HDV Ab positive viral serology before transplantation were determined HBV+HDV infection.

**Results:** 255 patients, transplanted, were included in the study , 127 HBV (Group 1); 128 HDV (Group 2). The mean age of the patients were  $47.31 \pm 10.97$  years,. Group 1 was  $47.67 \pm 11.63$  and group 2 was  $46.96 \pm 10.34$ . The mean follow-up time was  $30.25 \pm 22.76$  months.  $30.25 \pm 24.27$  for group 1 and  $30.26 \pm 21.26$  months for group 2.

Among 255 patients included this study, HBs Ag was positive in 13 patients ( 5.1%). HBs Ag was positive in 9 patients in group 1 (7.1%), HBs Ag was positive in 4 patients in group 2 (3.1%) . No statistically significant difference was found between the two groups ( $p = 0.150$ ) .

**Conclusion:** HBV recurrence in post-transplant liver transplant patients is still a major problem. We determined a lower HBV recurrence than literature with prophylaxis treatment protocol implemented in our center. In the presence of HDV coinfection, although HBV recurrence was not statistically significant, post transplantation HBV recurrence was seen lower. Furthermore, in post transplantation patients, no recurrent HDV was seen.

## 10. KAYNAKLAR

1. Dickson, RC, Everhart, JE, Lake, JR, Wei, Y. U. L. I. N. G., Seaberg, EC, Wiesner, RH, ... & Hoofnagle, JH. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology*, 1997;113:1668-74.
2. Rosenau J, Bahr MJ, Tillman HL et al. Lamivudine and low dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation: possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. *J Hepatol* 2001; 34: 895-902.
3. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, et al. Combination low dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6: 429-433.
4. Karasu Z, Ozacar T, Akyildiz M, et al. Lowdose hepatitis B immune globulin and higher higherdose lamivudine combination to prevent hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Antivir Ther.* 2004; 9: 921-7.
5. Akarca US. Hepatit B Virusu Yapısı ve Moleküler Biyolojisi, Doğal Mutant ve Varyantları. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi* 2010; 3: 16-23.
6. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S64
7. Mason WS, Litwin S, Xu C, Jilbert AR. Hepatocyte turnover in transient and chronic hepatitis B virus infections. *J Viral Hepat* 2007;1: 22-8.
8. Değertekin B, Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi*, 2010; 3: 45.
9. Wieland SF, Vega RG, Muller R, Evans CF, Hilbush B, Guidotti LG, et al. Searching for interferon induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes. *J Virol* 2003; 77: 1227-36.
10. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39: 36-42.



11. Iannacone M, Sitia G, Ruggeri ZM, Guidotti LG. HBV pathogenesis in animal models: recent advances on the role of platelets. *J Hepatol* 2007; 46: 719-26.
12. Maini MK, Boni C, Ogg GS, King AS, Reignat S, Lee CK, et al. Direct ex vivo analysis of hepatitis B virus-specific CD8(+) T cells associated with the control of infection. *Gastroenterology* 1999; 117: 1386-96.
13. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen antibody system (delta/anti delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977; 18: 997-1003.
14. Bendinelli M, Pistello M, Maggi F, Vatteroni M. Blood borne hepatitis viruses. In: Spector, Hodinka RL, Young SA, eds. *Clinical Virology Manual*. 4th ed. Washington DC: ASM Press; 2009; 325-62.
15. Taylor JM. Replication of human hepatitis delta virus: recent developments. *Trends in Microbiology* 2003; 11: 185-90.
16. Hadziyannis SL, Hepatitis D, *Clinics in Liver Disease* 1999; 3: 309-25.
17. Hepatitis viruses. In: Murray P, Rosenthal KS, Pfaller MA. eds. *Medical Microbiology*. 6th ed. Mosby Elsevier; p.645-59.
18. Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology* 2006; 344: 71-6.
19. Cassey CL, Brown TB, Wignall FS, Gerin JL. Age notype of hepatitis delta virus that occurs in northern South America. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 9016-20.
20. Wu JC, Functional and Clinical significance of hepatitis D virus genotype II infection.
21. Hoofnagle JH, Type D (delta) hepatitis. *JAMA* 1989; 261: 1321-5.
22. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, et al. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983; 98: 437-41.
23. Yalçın K, Delta Hepatiti Epidemiyolojisi ve Doğal Seyri. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi*, 2010; 3: 114.
24. Yalcin K, Yalcin S, Buyukbayram H, et al. Correlation of serum HBV DNA, HDV RNA level and histological findings with clinical stages of liver diseases in patients with hepatitis delta virus infection. 5th APASL Single Topic Conference 2009; 141: 57
25. Kim WR, Poterucha JJ, Kremers WK, et al. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10: 968-974.

26. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs A. K, Rolles K ... & Dusheiko G, Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *The Lancet* 1996; 348:1212-1215.
27. Markowitz J. S, Martin P, Conrad A. J, Markmann J. F, Seu P, Yersiz H, ... & Busuttil R. W, Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology*, 1998; 28: 585-589.
28. Roche B, & Samuel D, Liver transplantation in delta virus infection. In *Seminars in liver disease* Vol.32, No.03 2012; 245-255
29. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou J. P, & Bismuth H, Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *New England Journal of Medicine*, 1993; 329: 1842-1847.
30. Samuel D, Zignego A. L, Reynes M, Ferry C, Arulnaden J. L, David M. F, ... & Bismuth H, Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology*, 1995; 21: 333-339.
31. Dickson R. C, Terrault N. A, Ishitani M, Reddy K. R, Sheiner P, Luketic V, ... & Lok A, Protective antibody levels and dose requirements for IV 5% Nabi Hepatitis B immune globulin combined with lamivudine in liver transplantation for hepatitis B-induced end stage liver disease. *Liver transplantation* 2006; 12:124-133.
32. Smedile A, Casey J. L, Cote P. J, Durazzo M, Lavezzo B, Purcell R. H, ... & Gerin J. L, Hepatitis D viremia following orthotopic liver transplantation involves a typical HDV virion with a hepatitis B surface antigen envelope. *Hepatology* 1998; 27: 1723-1729.
33. Roche B, Feray C, Gigou M, Roque Afonso A. M, Arulnaden J. L, Delvart V. ... & Samuel D, HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBS passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003 ; 38: 86-95.
34. Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, Luketic V, & Lok A. S, Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation. *Liver Transplantation*, 2007; 13: 1137-1144.