



T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

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

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulvahap Coşkun
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr Murat Aladağ

MALATYA -2016

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

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

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Abdulvahap Coşkun
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Murat Aladağ**

MALATYA -2016

TEŞEKKÜR

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

Eđitim sürecim boyunca bilimsel ve sosyal olarak bana hep destek olan bütünhocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca uzun zamandır beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz özverileri ve sabırlarıyla hep yanımda olan aileme teşekkür ederim.

ÖZET

HBV VE HDV NEDENİYLE KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARDA HDV NÜKSÜ

Amaç: İnönü Üniversitesi karaciğer nakli enstitüsünde Mart 2003, Haziran 2013 tarihleri arasında, hepatit delta virüsü (HDV) nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalardaki HDV nüksünü araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: İnönü Üniversitesi, Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde Mart 2003, Haziran 2013 tarihleri arasında, hepatit B virüsü (HBV) ve HDV nedeniyle karaciğer nakli olmuş 54 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Nakil öncesi viral serolojisinde HDV Ag pozitifliği HBV+HDV olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 54 hastada nakil öncesi HBV+HDV saptanmış hastalardı. Hastaların ortalama yaşı 54.31 ± 10.97 yıl idi. Ortalama takip süreleri 5 yıldır.

Sonuç: Nakil sonrası HBV nüksü halen karaciğer nakli hastalarının büyük bir problemidir. Merkezimizde uygulamakta olduğumuz profilaksi protokolü sonucunda HBV ve HDV nüks oranımız literatüre kıyaslandığında daha düşüktür. Nakil öncesi HDV koenfeksiyon varlığında, HBV nüksü istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, nakil sonrası HBV nüksü daha az oranda görülmektedir. Nakil sonrası hiçbir hastamızda HDV nüksü görülmedi.

Sonuç olarak HBV ve ilave HDV koenfeksiyonu olan olgularda posttransplant dönemde uygun antiviral ve hepatit B immünglobulin (HBIG) tedavisiyle HBV nüksü görülmemesinin yanısıra HDV'nin nüksünün olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Delta Hepatit, Nüks, Karaciğer nakli

ABSTRACT

HDV RELAPSE IN PATIENTS WHICH HAVE BEEN DONE LIVER TRANSPLANTATION DUE TO HBV AND HDV

Aim: We have aimed to research hepatitis delta virus (HDV) relapse in patients which have been done liver transplantation due to hepatitis B virus (HBV) and HDV between march 2013 and june 2013 in liver transplant institute in Inönü University.

Material Method: We have investigated retrospectively 54 patient who have been transplanted due to HBV and HDV between march 2013 and june 2013 in liver transplant institute in Inönü University. The positivity of HDV Ag was determined as HBV+HDV at viral serology before transplantation.

Findings: 54 patients who were included to research were found to have HBV and HDV before transplantation. The average mean age of patients was 54.31 ± 10.97 . The mean follow-up time was 5 years

Results: The relapse of HBV after transplantation is a major problem for transplantation patients. Result of our prophylaxis programme which were implicated in our clinic, the proportion of relapse is less than value which was compared with literature. In the condition of HDV co-infection before transplantation, even the relapse of HBV was not statistically significant, the relapse of HBV were detected with less proportion. After transplantation no patient is detected the relapse.

Consequently it were found that in cases which have HBV and HDV coinfection was not been detected the relapse of HBV infection as well as HDV infection with appropriate medical treatment in the posttransplantation period.

Keywords: Delta Hepatitis, Recurrence, Hepatic Transplantation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hepatit B Virusu	2
2.1.1. Genom Yapısı	2
2.1.2. HBV Replikasyonu	3
2.1.3. HBV Epidemiyolojisi	4
2.1.4. HBV'nin KC'deki Patofizyolojisi ve Klinik Süreç	4
2.1.5. Hepatit B Viral Serolojisi	6
2.2. HEPATİT DELTA VİRUSU	8
2.2.1. Yapısı ve Replikasyon.....	8
2.2.2. Genotip.....	8
2.2.3. HDV Epidemiyolojisi	9
2.2.4. HDV'nin KC'deki Patofizyolojisi ve Klinik Süreç	10
2.2.5. Hepatit D Viral Serolojisi.....	11
2.2.6. HDV (Delta) Enfeksiyonunda tanı	11
3.MATERYAL VE METOD.....	13
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirme:	13

3.2.Tedavi protokolü.....	13
3.2.1.HBIg profilaksi protokolü:	13
3.2.2. Antiviral profilaksi protokolü;.....	14
3.2.3. İmmüsupresyon protokolü:	14
3.3. Postoperatif Takip ve Verilerin Toplanması.....	14
3.4. İstatistik:.....	14
4. BULGULAR.....	15
5.TARTIŞMA.....	17
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	20
7. KAYNAKLAR.....	21

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Hepatit B serolojisi ve testlerinin yorumu	7
Tablo 2.2: HDV nin HBV ile koinfeksiyonu ve süperenfesiyon klinik süreç	10
Tablo 2.3: Hepatit D serolojisi ve testlerinin yorumu	11
Tablo 4.1: HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastaların cinsiyet durumu	15
Tablo 4.2: HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastaların kan gruplarının dağılımı	15
Tablo 4.3: HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastaların transplantasyon türü	15
Tablo 4.4: HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastaların yaşam durumu	15
Tablo 4.5: Trans türüne göre yaşam durumu	16

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: HBV genomunun yapısı.....	2
Şekil 2.2: HBV genomunun yapısı ve kodlanan proteinler.....	3
Şekil 2.3: HDV genomunun yapısı.....	9



KISALTMALAR

KN	Karaciğer Nakli
HBV	Hepatit B virüs
HDV	Hepatit D virüs
HBİg	Hepatit B immunglobulin
KC	Karaciğer
MELD	Modifiye end stage liver disease
BMI	Body Mass Index
KHB	Kronik hepatit B

1. GİRİŞ

Hepatit delta virüsü (HDV) virüsü ilk kez 1977 yılında bulunmuştur. Hepatit B virüsüne (HBV) gereksinim duyan defektif bir virustur. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 500 milyon kişinin ise kronik hepatit B (KHB) olduğu bilinmektedir. HBV ile koenfekte hepatit D enfeksiyonu dünya çapında endemik halde olmasına rağmen dünyada değişik bölgelerinde değişen prevalans oranlarına sahiptir. Dünya genelinde HDV prevalansı bazı endemik bölgelerde azalmakla birlikte göçler nedeni ile kuzey orta Avrupada artış içindedir. Dünyada HDV Güney Avrupa, Balkanlar, Orta Doğu ve Kuzey Afrikada endemiktir. Batı ülkelerinde oldukça nadir olup daha çok ilaç bağımlılarında görülür.

Ülkemizde de son yıllarda HDV prevalansında azalma görülmekle birlikte Güney Doğu Anadolu Bölgesinde ve düşük sosyo ekonomik düzeyde halen sorun olmaya devam etmektedir.

HDV en nadir olan kronik hepatittir ancak en ağır olandır. Ortalama olarak hepatit D'li olguların %70'inde siroz gelişmekte ve sadece hepatit B olan olgulara göre daha erken yaşlarda siroz meydana gelmektedir.

HDV taşıyan hastalarda gelişen siroza bağlı karaciğer yetmezliğinin temel tedavisi karaciğer naklidir. Karaciğer yetmezliğinin tedavisi için yapılan karaciğer nakli sonrası HDV nüksü gerçekleşmesi hastaların prognozunu kötü etkilemektedir.

Litaratürde HDV hastaların karaciğer nakli sonrası HDV nüksünü inceleyen çalışma sınırlıdır.

Bu araştırmanın amacı, İnönü Üniversitesi karaciğer nakli enstitüsünde Mart 2003 , Haziran 2013 tarihleri arasında, HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalardaki HDV nüksünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

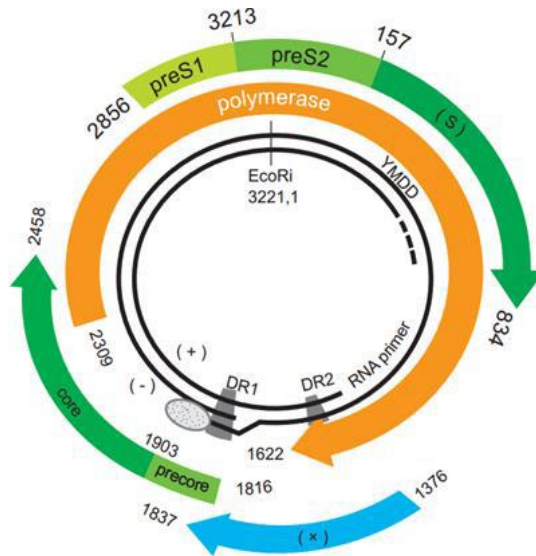
2.1.Hepatit B Virusu

Hepatit B virüsü, parsiyel çifti iplikli sirküler DNA taşıyan zarflı bir virustur. Replikasyonunu DNA virusu olduğu halde reverse transcriptase (ters transkriptaz) enzimi aracılığı ile RNA üzerinden yapmaktadır (5).

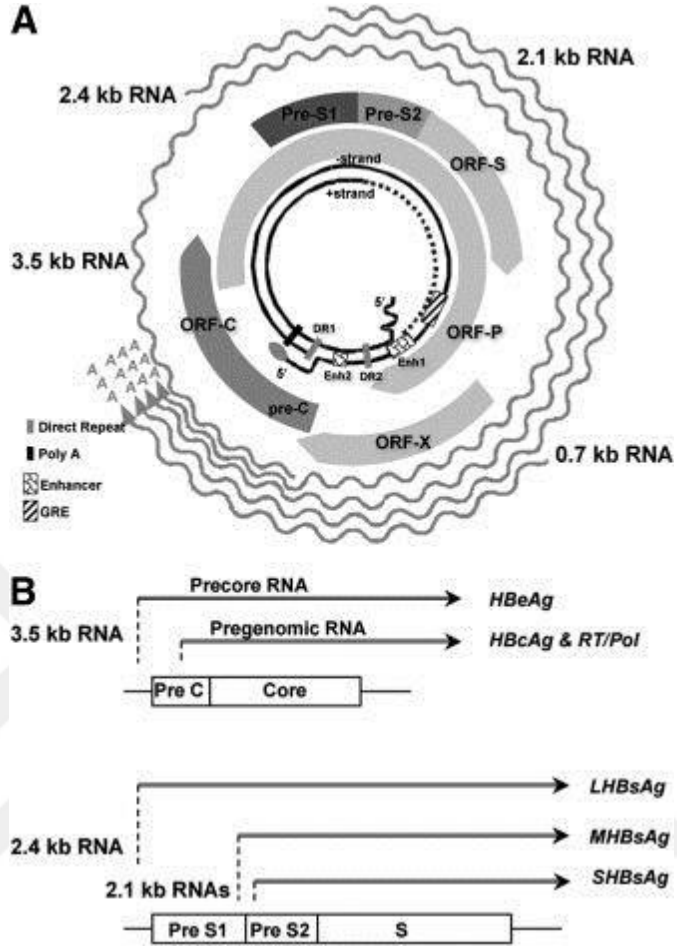
2.1.1. Genom Yapısı

Hepatit B virüsü tüm genom haritası çıkarılmış bir virustur. HBV kısmen çift sarmal içeren, sirküler bir DNA molekülü taşır. Molekül ağırlığı 2.3×10^6 dalton, G+C oranı yaklaşık %49'dur. DNA 3200 nükleotid taşıyan uzun negatif zincirden ve 1800-2700 nükleotid taşıyan kısa pozitif zincirden 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.

Hepatit B yüzey antijeni (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).



Şekil 2.1: HBV genomunun yapısı (6)



Şekil 2.2: HBV genomunun yapısı ve kodlanan proteinler (7)

2.1.2. HBV Replikasyonu

Hepatit B virüsü en küçük genomik yapıya sahip olmasına rağmen kendini kodlama kapasitesi en fazla olan virustur.

HBV replikasyonu kısaca şu basamakları içerir:

1. Olgun virionların hepatositlere tutunması,
2. Hepatosit sitoplazmasında virus zarfının ve kapsidinin ayrılması, viral transportun gerçekleşmesi,
3. Viral DNA'nın nukleusa girmesi burada sirküler forma dönerek, transkripsiyonun başlaması,

4. Viral DNA sentezi için gerekli olan genomik ve pregenomik RNA sentezi; viral protein oluşumu için gerekli olan viral transkriptlerin oluşturulması ve üretilen proteinlerin (zarf, kor ve polimeraz) stoplazmaya gönderilmesi,
5. Sitoplazmada viral transkriptlerin translasyonu,
6. Sitoplazmada viral korların oluşturulması ve viral proteinlerin nukleokapsit içinde toplanıp paketlenmesi,
7. Reverse transkriptase enzimi ile negatif ve pozitif DNA zincirlerinin oluşturulması,
8. Viral korların zarfla çevrelenerek hücre dışına transportu veya viral korların nukleusa geritaşınması (5).

2.1.3. HBV Epidemiyolojisi

Tüm dünyada ve ülkemizde yapılan aşılama programlarına rağmen hepatit B virüsü halen dünya ve ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişi HBV ile enfektedir, 500 milyon kişi hastalığı kronik olarak taşımakta 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 oranda hepatositi etkilemektedir. HBV esasında sitopatik bir virüs değildir ve yaptığı karaciğer hasarını immün sistem aracılığı ile yapmaktadır (7).

2.1.4. HBV'nin KC'deki Patofizyolojisi ve Klinik Süreç

HBV'nin çoğalma yeri hepatositlerdir. HBV direkt hepatotoksik bir virüs olmayıp karaciğer hasarı oluşumunda virüsün konakçı immün sistemiyle etkileşimi önemli rol oynamaktadır. Temel mekanizma virüsle enfekte karaciğer hücrelerine karşı gelişenimmün yanıtla karaciğer hasarının oluşmasıdır. İnterferon (INF)-alfa, -beta, -gama, Tümör Nekrozis Faktöralfa gibi antiviral sitokinler virusun temizlenmesinde önemli rol oynamaktadır. İnfekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositleri tarafından ortadan

kaldırılması hem virusun temizlenmesinde hemde ortaya çıkan karaciğer hasarında rol oynamaktadır.

Akut ve kendini sınırlayan HBV enfeksiyonu izlenen kişilerde; virusun birçok antijenine karşı poliklonal ve multispesifik bir mononükleer hücre aktivasyonu oluşmaktadır. Bu cevapta MHC sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri görev almaktadır. Akut enfeksiyonda Tip 1 yardımcı T yanıt baskın olmaktadır. İnterlökin-2 ve İnterferon-gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virusun organizmadan temizlenmesi hem de infekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır.

Fulminan HBV enfeksiyonu gelişen hastalarda enfekte hepatositlere karşı çok şiddetli bir immün yanıt gelişmektedir.

Kronik hepatit B enfeksiyonu durumunda ise sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeydedir. İnterlökin-4, İnterlökin-5, İnterlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı ön planda bulunmaktadır. Bu durumda virusun sitotoksik T lenfositleriyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirilmiş bir bağışıklık görülmektedir. 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).

Histopatolojik inceleme periportal inflamasyon, lobular inflamasyon ve portal inflamasyona göre değerlendirilmektedir. Fibrozis ise ayrı bir kriter olarak değerlendirilir. İnterlökin-2 ve İnterferon-gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virusun organizmadan temizlenmesi hem de infekte hepatositlerin ortadan kaldırılması; bunun sonucu olarak da iyileşme mümkün olmaktadır.

İmmün cevabı yetersiz kişilerde, hepatosit ve lenfositlerden az salınan IFN ile MHC klas 1 ve klas 2'nin immün sisteme yeterli uyarı verememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. HBV spesifik CTL periferik kanda ve dokuda çok az olmaları ya da hiç olmamaları yeterince aktif olmamalarından kaynaklanır.

Aslında hastalığın nasıl seyredeceğini belirleyen ana unsurlardan biride hastalığa yakalanma yaşıdır. Erişkin bir vakada vakaların %5-10'u kronikleşirken, 1-5 yaş arasında % 20-30 yeni doğanlarda ise % 90 oranlardadır. İmmün sistemin gelişimi, klinik belirtilerin nasıl olacağını belirler. Akut hepatit geçiren vakaların %70 kadarı,

enfeksiyonu subklinik yada anikterik geçirmekte fulminan vakaların % 0.1-0.5'inde görülmektedir(8).

2.1.5. Hepatit B Viral Serolojisi

HBV virüsü ile karşılaşmış kişilerde bakılan viral parametreler kişinin kronik akut veya aşıllı olup olmadığı hakkında bilgi sunmaktadır.

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: e antijenine karşı gelişen antikordur ve tedavitaibinde önemlidir.

HBV DNA: moleküler tekniklerle virüsün bizzat varlığını gösterilmesidir

Tablo 2.1: Hepatit B serolojisi ve testlerinin yorumu

Testler	sonuçlar	Değerlendirme yorumu
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 Anti-HBs	negatif negatif pozitif negatif	1. Akut hepatit b iyileşme evresi 2. Önceden geçirmiř korunur durumda ancak antikor titresi dřuk
HBe Ag Anti-HBe	pozitif negatif	1. Tedavi gerektiğini gösterir. 2. HBe Ag bulaştırıcılık yüksek 3. HBe Ag (+) iken negatifleşmesi, iyi cevap belirtisi
HBe Ag Anti-HBe	negatif pozitif	Bu durum tedavi sonrası ise tedaviye yanıt iyi
HBV DNA	pozitif veya sayısal olarak belirlenir	HBV olduęunu gösterir, miktarı ile hastaya tedavi belirlenir.

2.2. HEPATİT DELTA VİRUSU

Hepatit D virüsü, ilk defa 1977’de Rizzetto tarafından bazı hepatit B’li olguların serumlarında tanımlanmış ve “Delta Ajanı” adı verilmiştir(13). Replikasyon için hepatit B virüsü ve hedef hücre proteinlerini kullanan defektif bir virustur. Hepatit D virüsü, hepatit B virusunun yüzey antijenlerine (HBsAg) gereksinim gösterdiğinden klinik olarak iki ayrı şekilde ortaya çıkmaktadır. Birincisinde, HBV ve HDV aynı anda birlikte alınır ki bu şekilde koenfeksiyon adı verilir. İkinci durumda ise HDV, HBV taşıyıcısı bir olguyu enfekte eder, bu duruma da süperenfeksiyon denilir. “Deltavirus” cinsinin tek üyesidir (14). HBV’ye göre oluşturduğu ağır karaciğer hasarı nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur (16).

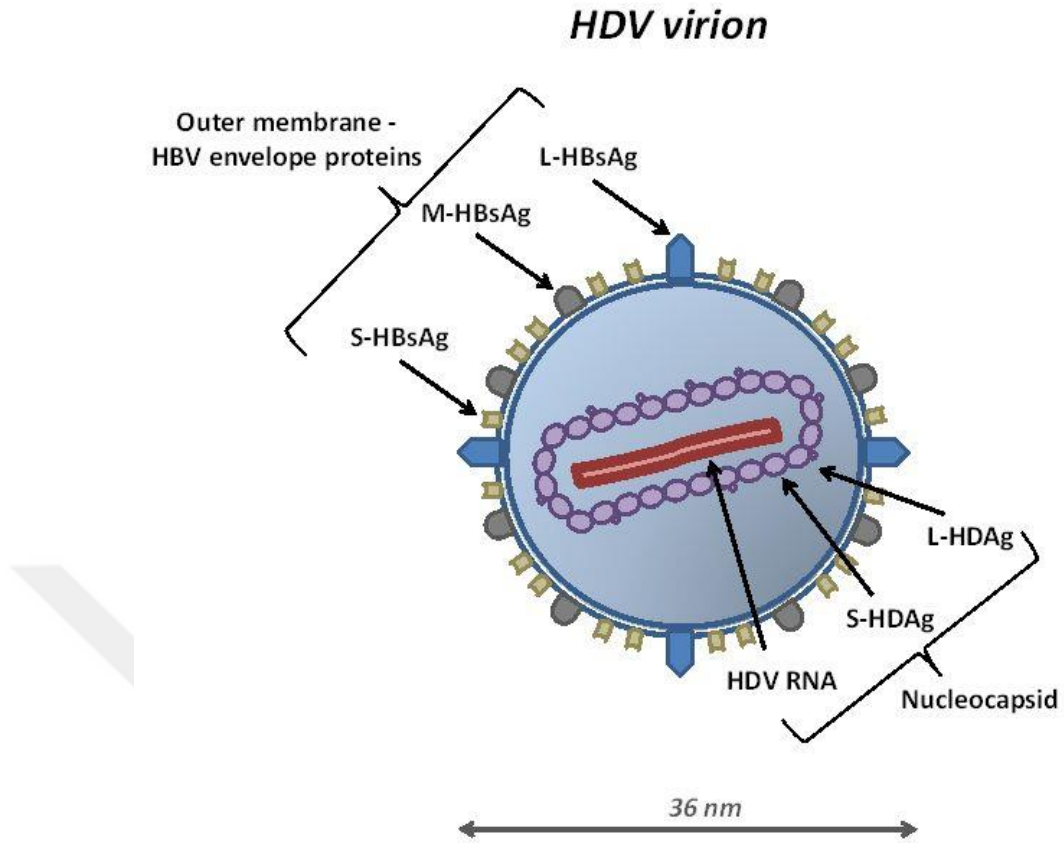
2.2.1. Yapısı ve Replikasyon

İnsan hepatit viruslarından en küçük genoma sahip HDV RNA yaklaşık 1700 nükleotidli, teksarmallı, negatif polariteli, sirküler RNA virusudur. Guanin + Sitozin 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 ilebenzer şekilde bağlanır ve girer (9). HDAg nükleer bir protein iken HBsAg stoplazmikdir, endoplazmik retikulumda birbirleriyle etkileştikleri düşünülmektedir(18).

2.2.2. Genotip

Hepatit D virüsü genomunun hepatit D antijenini kodlayan açık okuma bölgesinin (ORF) kısmen korunmuş bölümünün amplifikasyonu, dizi analizi, filogenetik inceleme ve yine HDAg bölgesinin RT-PCR’si nin ardından RFLP analizi ile üç farklı genotip (genotip 1, 2, 3) ve birçok 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).



Şekil 2.3: HDV genomunun yapısı (20)

2.2.3. HDV Epidemiyolojisi

Hepatit D virusu (HDV) ilk kez Rizzetto ve arkadaşları 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'nin KC'deki Patofizyolojisi ve Klinik 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. Deltakoenfeksiyonunda fulminan hepatik yetmezlik ihtimali tek başına HBV'ye bağlı durumdan daha fazladır ve mortalite oranı % 2-20 arasındadır (23).

HDV'nin HBV ile koenfeksiyonu ve süperenfeksiyon klinik süreci tabloda özetlenmiştir.

Tablo2.2:HDV'nin HBV ile koenfeksiyonu ve süperenfeksiyon 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 ile 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 Fbirlikteliği iledir.HDV, HBV olmadanda replike olabileceği ancak hastalık yapabilmesi için HBV'ye ihtiyaç olduğu belirtilmiş (23).

Yalçın ve arkadaşları 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 ve fibrotik evre ile nekroinflamasyon skoru ile 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. Hepatit D Viral Serolojisi

Hepatit D virüsü ancak HBV ile karşılaşmış kişilerde saptanmaktadır. Bakılacak olan viral parametreler Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 2.3:Hepatit D serolojisi ve testlerinin yorumu.

Klinik	HBsAg	Anti-HBc IgM	HD Ag	HDV RNA	Anti-HD IgM	Anti-HDV Total	Yorum
Akut hepatit	+/-	+	-	-	-	-	Akut HBV
	+/-	+	+	+	+	+	Koinfeksiyon
	+	-	+	+	+	+	Süperinfeksiyon
Kronik hepatit	+	-	-	-	-	-	Kronik HBV
	+	-	+/-	+	+	+	Kronik HBV-HDV

2.2.6. HDV (Delta) Enfeksiyonunda tanı

Hepatit D virus enfeksiyonu koinfeksiyon veya süperinfeksiyon şeklinde ortaya çıkabilir. HDV, HBV ile birlikte koinfeksiyona veya HBsAg taşıyıcı veya kronik hepatitlilerde sonradan eklenerek süperinfeksiyona neden olabilir. Koinfeksiyon ve süperinfeksiyonun klinik formları birbirinden farklılık göstermez, fakat hastalığın uzun dönem sonraki seyri açısından farklılık gösterir.

Klinik olarak akut HDV enfeksiyonu diğer hepatit viruslarına benzer tabloyla seyrederek. Halsizlik, yorgunluk ve sarılık başlıca şikayetlerdir. Koinfeksiyonda sıklıkla transaminazlarda 2-5 hafta arayla iki kez artış olur. Genel olarak ilk yükselme HBV, ikinci yükselme HDV enfeksiyonuna bağlanmaktadır. Hastalıkta akut enfeksiyon tablosu 2-10 hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Koinfeksiyonda fulminan hepatit gelişme riski tek başına HBV enfeksiyonuna göre daha fazladır. Koinfeksiyon sırasında HDV HBV’nin replikasyonunu baskılayabilir ve serumdan HBsAg kaybolabilir. Bu durumda tanı anti-HBc IgM pozitifliği ile konur (Tablo 1). Koinfeksiyonda kronikleşme riski % 2-7’dir. HBsAg taşıyıcılarında gelişen süperinfeksiyonda %50-70 klinik akut hepatit tablosu görülür. Koinfeksiyonda görülen bifazik seyir süperinfeksiyonda görülmez. Koinfeksiyonda olduğu gibi süperinfeksiyonda da akut HBV enfeksiyonuna göre daha sık (%14) fulminan hepatit gelişir. Süperinfeksiyonun koinfeksiyondan en önemli farkı akut

enfeksiyon sonrası daha sık kronikleşme ve siroz görülmesidir.

Kronik delta hepatitine spesifik klinik bir bulgu yoktur. Hastalarda sıklıkla halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı ve sağ hipokondrium ağrısı mevcuttur. Fizik muayenede olguların çoğunda kronik hepatit veya siroza ait bulgular saptanabilir.



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmaları 2016/21 Etik protokol numarası ile onay alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirme:

İnönü Üniversitesi, Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde Mart 2003, Haziran 2013 tarihleri arasında, HBV+HDV nedeniyle karaciğer nakli olmuş ve halen yaşamakta olan 350 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hepatoselüler kanserli olanlar (n=40), Alkolik sirozlu (n=2), Hepatit C'li (n=1), sadece Hepatit B virus olanlar ve düzenli kontrole gelmeyen hastalar (n=14) dışlandığında, kalan 54 hasta çalışmaya dahil edildi. HBV+HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan 54 hastanın karaciğer nakli sonrası serolojik tetkikleri geriye dönük olarak incelendi. Nakil öncesi viral serolojisinde HDV Ab pozitifliği HBV+HDV olarak belirlendi.

3.2. Tedavi Protokolü

3.2.1. HBİg Profeksi Protokolü:

HBV ve HDV'li tüm hastalara rutin olarak operasyon sırasında ve operasyon sonrasında HBİg profleksisi uygulandı.

Preop HBV DNA kopya sayısı pozitif (1000) olan hastalara ameliyat sırasında, anhepatik fazda 10.000 IU HBİg, ameliyat sonrasında ise ilk 7 gün boyunca, günlük 2000 IU HBİg uygulandı.

Preop HBV DNA kopya sayısı negative(<1000) olanlara ameliyat sırasında, anhepatik fazda 5.000 IU HBİg, ameliyat sonrasında ise ilk 7 gün boyunca, günlük 500 IU HBİg 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 HBİg, düzey 200 mIU/mL'nin üzerinde ise HBİg 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 100mg ve sonrasında günlük 10mg azaltılarak, idamesi 20mg/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 0.1 mg/kg dozda, seviye 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 3. gün hastanın BMI ve WBC sayısına göre başlandı. BMI 20 kg/m² altında ise 1000mg/gün; 20 kg/m²'nin üzerinde ise 2000 mg/gün başlandı. Hastalarda 6 ay ile 12 ay arasında MMF alımı kesildi. WBC sayısı 2-4 x 10³/ml ise doz yarıya indirildi; 2 x 10³/ml ise stoplandı. MMF gastrointestinal sistemde yan etkisi olduğunda (diyare) ara verildi 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 HD Ag pozitifliği HdV nüksü olarak kabul edildi.

3.4. İstatistik:

Sayısal değişkenler ortalama ± 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. BULGULAR

Tablo 4.1. Cinsiyetlerin Dağılımı

	Kişi Sayısı(N)	Yüzelik(%)	Kümülatif Yüzelik(%)
Erkek	37	68.5	68.5
Kadın	17	31.5	100.0
Toplam	54	100.0	

Tablo 4.2. Kan Gruplarının Dağılımı

	Kişi Sayısı(N)	Yüzelik(%)	Kümülatif Yüzelik(%)
A Rh+	24	44.4	44.4
A Rh-	1	1.9	46.3
B Rh+	9	16.7	63.0
AB Rh+	2	3.7	66.7
0 Rh +	17	31.5	98.1
0 Rh -	1	1.9	100.0
Toplam	54	100.0	

Tablo 4.3. Transplantasyon Türü

	Kişi Sayısı(N)	Yüzelik(%)	Kümülatif Yüzelik(%)
Canlı	46	85.2	85.2
Kadaverik	8	14.8	100.0
Toplam	54	100.0	

Tablo 4.4. Yaşam Durumu

	Kişi Sayısı(N)	Yüzelik(%)	Kümülatif Yüzelik(%)
Yaşayan	47	87.0	87.0
Eksitus	7	13.0	100.0
Toplam	54	100.0	

Tablo 4.5. Trans Türüne Göre Yaşam durumu

		yaşam		Total
		yaşayan	ex	
Trans türü	canlı	41	5	46
	kadaverik	6	2	8
Total		47	7	54

İnönü Üniversitesi, Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde Mart 2003, Haziran 2013 tarihleri arasında, HBV+HDV nedeniyle karaciğer nakli olmuş ve halen yaşamakta olan 350 hastanın verileri geriye dönük olarak incelediğimizde HBV+ HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan 54 hastanın hiçbirisinde HDV nüksü saptanmamıştır. Transplantasyon türüne göre yaşam durumu incelendiğinde p: 0,277 olarak saptanmış olup kadaverik veya canlıdan karaciğer nakli yapılan gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

5. 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 profilaktik tedavilerden sonra HBV nüksü belirgin azalmış, greft ve hasta sağ kalımı önemli ölçüde artmıştır.

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 transplantasyon 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 HBIg tedavisi alan hastalarda HBV nüksü HBV'li hastalarda %56, HDV ile koenfekte hastalarda %17 olarak sonuçlanmış.(26,27) Güçlü antivirallerin kullanımı ile beraber HBV-HDV reinfeksiyon riski dahada 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 reinfeksiyon riski altındadır.1993 yılında avrupada yapılan 372 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada 3 yıllık HBV nüksü riski HBV'li hastalarda %67 HDV koenfekte hastalarda %32 olarak raporlanmış(29).

Bizim çalışmamızda HBV+HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda HDV nüksü izlenmedi. Canlı veya kadaverik karaciğer nakli yapılan gruplar arasında hayatta kalma açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.277)

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 nedeniyle iken %2'si HDV koenfeksiyonuna bağlı gelişmiştir.(28) Merkezimizde karaciğer nakli yapılan hastaların %33.6 sı HBV nedeniyle iken, %11.2'side HDV nedeniyle idi.

Transplantasyonda yüksek HBV DNA düzeyi HBV nüksünün en kuvvetli belirleyicidir. Ancak HDV koinfekte hastalarda bu durum sık görülmez (30).

Metodlardaki sınırlamalara rağmen HBV nüksünü önlemede ve HBV ile ilgili mortaliteyi azaltmada transplantasyon zamanındaki HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak kombinasyon profilaksisi sadece antiviral veya sadece HBIg tedavisine göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur.(31) Merkezimizde de rutin olarak antiviral ile HBIg kombine edilerek profilaksi 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. HBsAg'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 reinfeksiyonu için potansiyel kaynak oluşturur(32).
3. Şuanda nakil sonrası hangi hastalarda HBV nin tamamen temizlendiğini göstermek mümkün değildir.

Reenfeksiyon ve 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 aylık periyodlar ile yapıldı.

Nakilsonrası 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 altınstandarttır. HBs Ag veya HBV DNA'nın reekspresyonu ile beraber produktif HDV enfeksiyonunun gelişebileceği göz önünde tutularak HDV nin greftte latent olarak

kalabilir (33,34). HDV'nin nüksü açısından olarak akılda tutulmalıdır ve bu konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılmalıdır. Hatta rejeksiyon düşünülüp pulse steroid tedavisi veya immüsupresif tedavi dozu artırılan hastalarda belkide altta yatan bir HDV enfeksiyonunun yaptığı klinik durumun olduğu akılda tutulmalıdır.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya dahil edilen 54 hasta HBV + HDV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalardı. Hastaların ortalama yaşı 54 ± 10.48 yıl idi. Ortalama takip süreleri 5 yıldır. Hastalarımızın 37'si erkek (E), 17'si kadındır (K).

Çalışmaya alınan 54 hastaların 46'sına canlı, 8'ine kadaverik vericili karaciğer nakli gerçekleştirildi. Karaciğer nakli sonrası yapılan serolojik incelemelerde hiçbir hastamızda HBV yada HDV nüksü görülmedi.

Sonuç olarak HBV ve ilave HDV enfeksiyonu olan olgularda uygun antiviral ve HBIG tedavisiyle HBV nüksü görülmemesinin yanısıra HDV'nin nüksünün olmadığı sonucuna varıldı.

Nakil sonrası HDV nüksü halen karaciğer nakli hastalarının büyük bir problemi değildir. Merkezimizde uygulamakta olduğumuz profilaksi protokolü sonucunda HBV ve HDV nüksü oranımız literatüre kıyaslandığında daha düşüktür.

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

Literatürde HDV'nin HBV nüksünü azalttığı gösterilse de aslında çok güçlü bir hepatotoksik virüstür.

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

7. KAYNAKLAR

1. Dickson, R. C, Everhart, J. E., Lake, J. R., Wei, Y, Seaberg, E. C, Wiesner, R. H Hoofnagle, J. H. (1997). 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(5), 1668-1674.
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 Dec;9(6):921-7.
5. Akarca US. Hepatit B Virusu Yapısı ve Moleküler Biyolojisi, Doğal Mutant ve Varyantları. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi 2010;3(1):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 hepadnavirus infections. J Viral Hepat 2007;14 Suppl 1:22-8.
8. Değertekin, B. Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi, (2010).3(1): 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 Suppl 1:S36-42.

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: Spectors, Hodinka RL, Young SA, eds. *Clinical Virology Manual*. 4th ed. Washington DC: ASM Press; 2009. p.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. Casey CL, Brown TB, Wignall FS, Gerin JL. Age dependency 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. *The Journal of the American Medical Association* 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(1), 114.
24. Yalcin K, Yalcin S, Buyukbayram H, et al. Correlation of serum HBV DNA, HDV RNA levels and histological findings with clinical stages of liver diseases in

- patients with hepatitis delta virus infection. 5th APASL Single Topic Conference 2009;141:57Abs.
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*, 348(9036), 1996.1212-1215.
 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(2), 585-589.
 28. Roche, B., Samuel, D. Liver transplantation in delta virus infection. In *Seminars in liver disease* (2012, August).(Vol. 32, No. 03, pp. 245-255). Thieme Medical Publishers.
 29. Samuel, D., Muller, R., Alexander, G., Fassati, L., Ducot, B., Benhamou, J. P., Bismuth, H. (1993). Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *New England Journal of Medicine*, 329(25), 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(2), 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(1), 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(6), 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(1), 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(8), 1137-1144.

