



OLGULAR EŞLİĞİNDE KRONİK HEPATİT B

**Dr. Hatice ÇOLAK
Dr. Sibel YILDIZ KAYA**

Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Türkiye EKMUD

**İSTANBUL
GÜNLERİ**

OLGU-1

ALT : 70 IU/L	AST : 50 IU/L
Albümin: 4.37 gr/dl	Globülin: 2.58 gr/dl
PTZ: 11.5 sn	INR: 0.9
Trombosit: 270.000/mm ³	AFP: 2,07 IU/ml

APRI: 0.5
FİB-4: 0.84

40 yaş kadın, bilinen hipertansiyon tanılı hasta aile öyküsü olması üzerine iç hastalıkları polikliniğinde HBsAg(+) saptanınca Mart 2023 tarihinde kliniğimize başvurdu

HBsAg (+) HBeAg (-) AntiHBe (+)
AntiHBc IgG (+) AntiHBc IgM (-) AntiHBs (-)
ANTI-HDV (-) Anti-HCV (-)
HBV-DNA: 18.580 IU/mL

Aile öyküsü
Abla İnaktif Hepatit B
Anne karaciğer siroz nedeniyle Ex

Karın USG

- Karaciğer 130 mm, konturları muntazam. Karaciğer parankim ekojenitesi normal.
- Safra kesesi posterior duvarda lümene protrüde 3 mm çapında hiperekojen imaj izlenmiştir (Polip, safra çamuru?)
- Dalak normal boyutlarda, batın içi serbest mayii izlenmemiştir.
- KCFT ve HBV-DNA yüksek seyreden hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı



Karaciğer Biyopsi (Mayıs 2023)

HAI 3/18, Fibroz 1/6 (İSHAK) olarak sonuçlandı

2 Kasım 2024 Yeni SUT Kriterleri

4.2.13.1 - Kronik Hepatit B tedavisi

(1) İlk tedaviye başlamak için;

a) HBV DNA seviyesi 10.000 (10^4) kopya/ml (2.000 IU/ml) veya üzerinde olan hastalarda, bu durumun belirtildiği rapor ve eki tetkik sonuçlarına göre;

1- Erişkin hastalarda; karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya fibrozis ≥ 2 olanlar ile 2-18 yaş grubu hastalarda; "ALT normalin üst sınırının 2 katından daha yüksek ve karaciğer biyopsisinde HAI ≥ 4 " veya "ALT düzeyine bakılmaksızın fibrozis ≥ 2 " olan hastalarda veya,

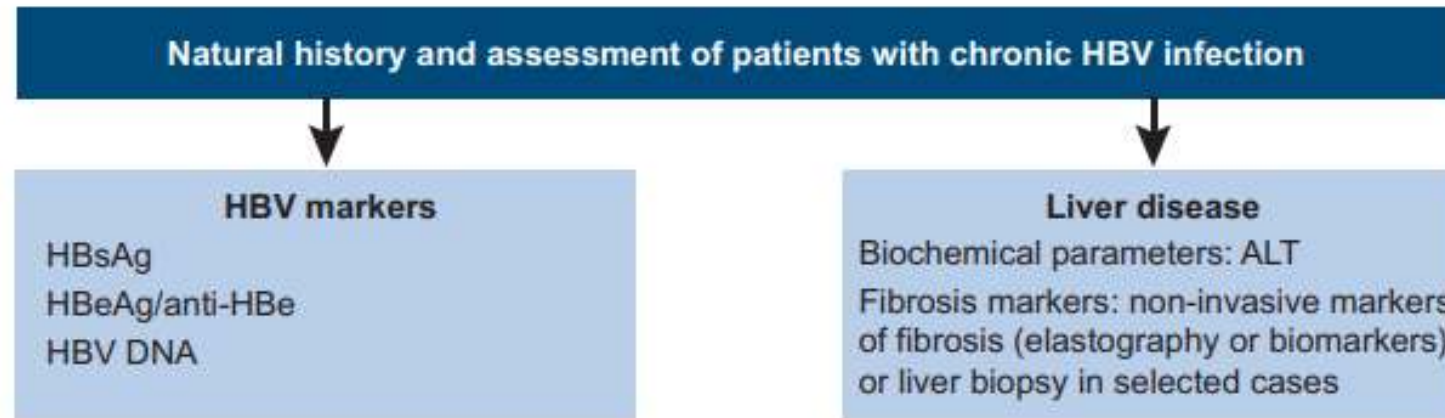
2- Erişkin hastalarda; en az 3 ay ara ile tekrarlanan testlerde ALT normalin üst sınırının üzerinde ve FIB-4 skoru $> 1,45$ veya APRI $> 0,5$ üzerinde olanlarda, tedaviye pegile interferonlar veya oral antiviraller ile başlanabilir.

b) 40 yaş üzerinde ve HBV DNA 20.000 IU/ml veya üzerinde olan hastalarda biyopsi yapılmadan oral antiviraller ile tedaviye başlanabilir.

Aralık 2024 kontrolünde;
HBV-DNA 25.000 IU/mL olması üzerine
yeni SUT kriterlerini karşılayan hastaya
Tenofovir Alafenamid tedavisi başlandı

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

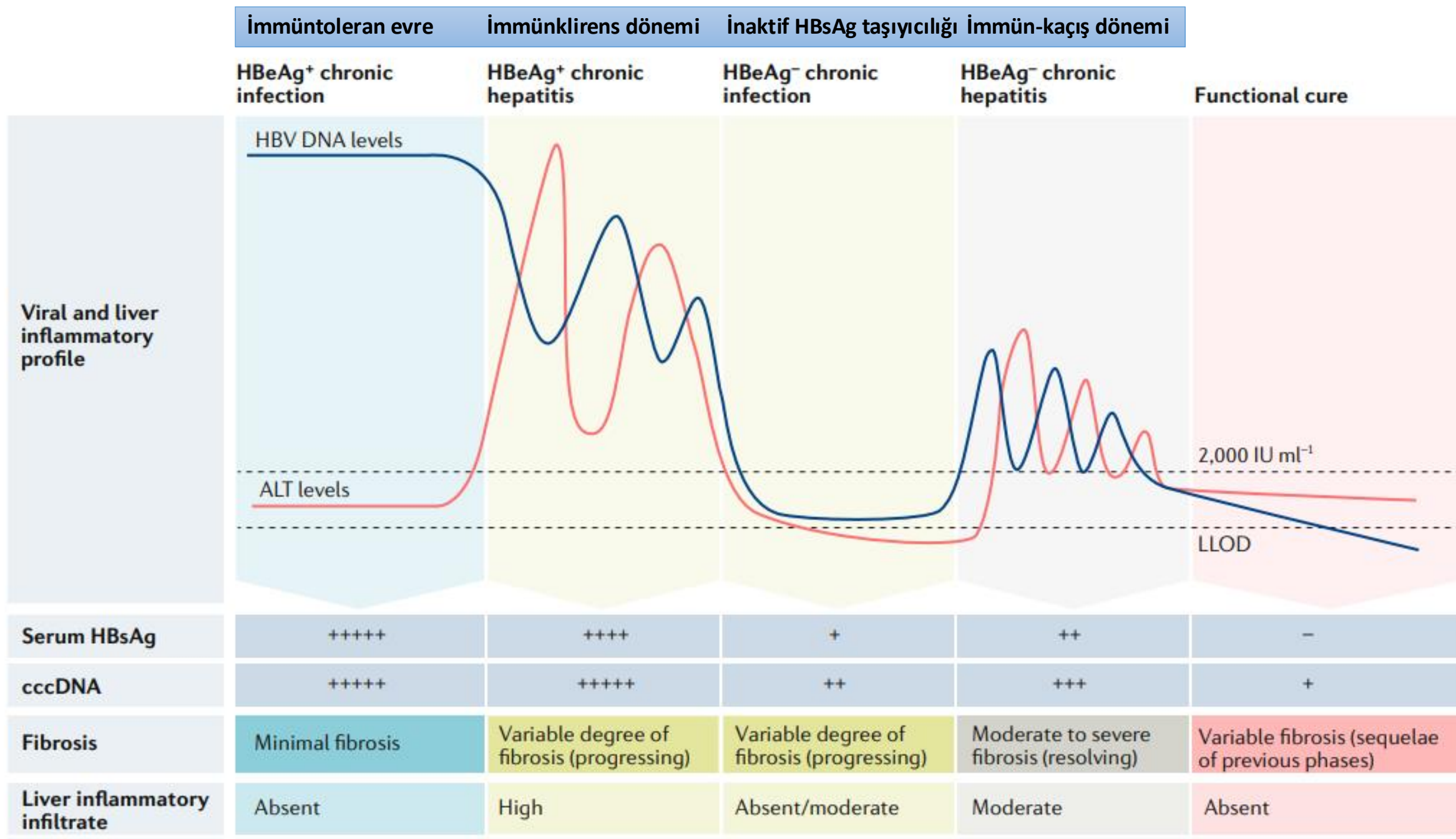
European Association for the Study of the Liver*



	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml ^{°°}	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

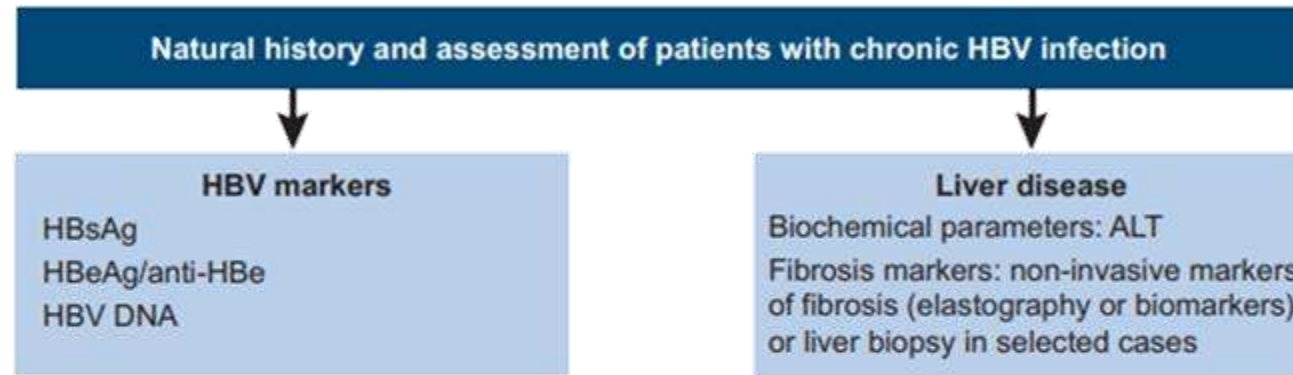
Terminoloji

EASL	AASLD	APASL
HBeAg-positive chronic HBV infection	Immune tolerant CHB	Immune tolerant chronic HBV infection (immune tolerant phase)
HBeAg-positive CHB	Immune active HBeAg-positive CHB	HBeAg-positive CHB (immune reactive phase)
HBeAg-negative chronic HBV infection	Inactive CHB	Low replicative chronic HBV infection (low replicative phase)
HBeAg-negative CHB	Immune active HBeAg-negative CHB	HBeAg-negative CHB (reactivation phase)
Resolved HBV infection	Resolved CHB (functional cure state)	Resolved hepatitis B infection



Gri zon

- Seri takiplere rağmen, HBV'nin doğal seyri içinde **net bir evreye dahil edilemeyen** hastalar
- Günümüzde **kılavuzlarda kesin öneri bulunmayan klinik durumlar**



	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml**	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Gri Zon Hasta Profilleri

1. HBeAg (+) HBV DNA $>10^7$ IU/ml, ALT normal, >30 yaş
2. HBeAg (+) HBV DNA >200.000 IU/ml, ALT sürekli normal
3. HBeAg (-) HBV DNA <2000 IU/ml, ALT yüksek/dalgalı
4. HBeAg (-) HBV DNA 2000-20.000 IU/ml, ALT normal veya hafif yüksek
5. HBeAg (-) HBV DNA >20.000 IU/ml, ALT normal

Gri Zon Hasta Profilleri

1. HBeAg (+) HBV DNA $>10^7$ IU/ml, ALT normal, >30 yaş
2. HBeAg (+) HBV DNA >200.000 IU/ml, ALT sürekli normal
3. HBeAg (-) HBV DNA <2000 IU/ml, ALT yüksek/dalgalı
- 4. HBeAg (-) HBV DNA 2000-20.000 IU/ml, ALT normal veya hafif yüksek**
5. HBeAg (-) HBV DNA >20.000 IU/ml, ALT normal



287 HBeAg-negatif hasta

HBV-DNA ve ALT düzeylerine göre dört gruba ayrılmış

IC: HBV DNA <2000 IU/mL, ALT <40

GZ-1: HBV DNA <2000 IU/mL, ALT 40-80

GZ-2: HBV DNA 2000-20.000 IU/mL, ALT <40

Anti-viral therapy can be delayed or avoided in a significant proportion of HBeAg-negative Caucasian patients in the Grey Zone

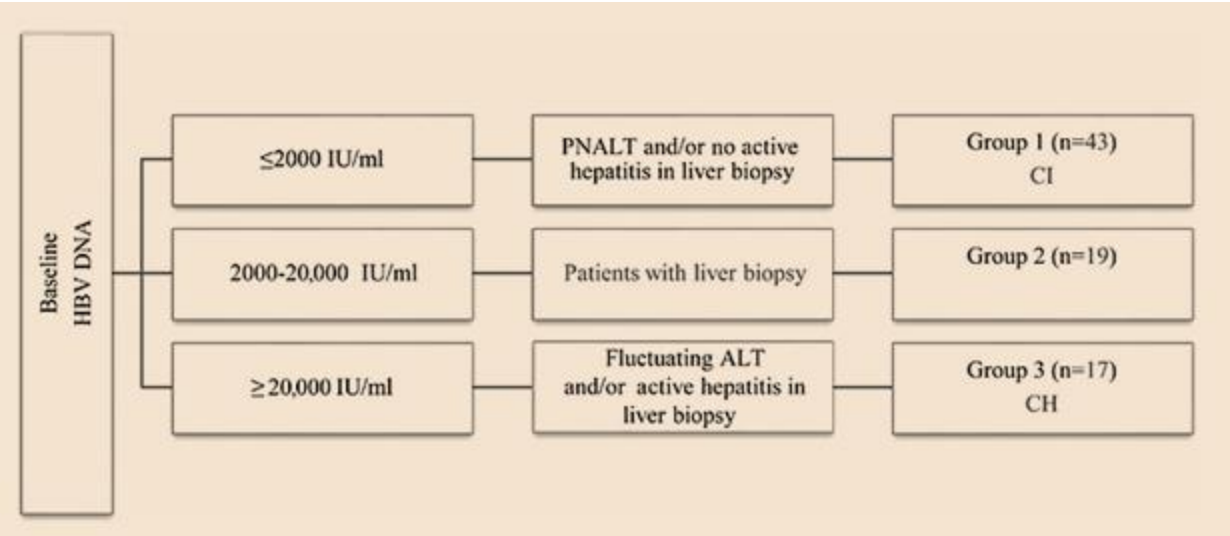
- ✓ Çoğu GZ hastası, tedavi olmadan iyi bir uzun dönem prognoza sahipti.
- ✓ HBsAg düzeyi ve HBV genotipleri, GZ hastalarının klinik seyrini tahmin etmede yardımcı olabilir.
- ✓ Elde edilen bulgular, GZ hastalarının tedavisinin ertelenebileceğini veya tamamen önlenebileceğini göstermektedir.

- GZ hastalarının sadece %6.3'ü HBeAg-negatif KHB'ye ilerledi.
- Siroz veya ileri fibrozis gelişen hasta olmadı.
- Genotip B ve C KHB gelişme riski daha fazlayken, genotip A ve D hastalarda HBsAg kaybı daha sık görüldü.



The role of quantitative HBsAg in patients with HBV DNA between 2000–20,000 IU/ml

Sibel Yıldız Kaya · Bilgöl Mete · Abdurrahman Kaya · İlker Inanç Balkan · Neşe Saltoglu · Ömer Fehmi Tabak



İnaktif taşıyıcı ve Gri zon'da ALT 2 kat yüksek olan hasta yok iken,

Kronik hepatit B grubunda ALT dalgalanması olan 11 hastadan 9'unda ALT'de ≥ 2 kat yükseklik görüldü.

qHBsAg 1000 IU/ml değeri HBV DNA 2000-20.000 IU/ml arasında olan gri zon hastalarda da kullanılabilir

HBV DNA >2000 IU/ml olan hastalarda HBsAg >15.000 IU/ml olması halinde karaciğer biyopsisi gibi ileri tetkikler yapılmadan antiviral tedavi başlanması düşünülebilir.

Çalışmamızdaki güncel durum

- 22 GZ hastası yaklaşık 10 yıllık takip;
 - **Tüm hastaların APRI skoru <0,5**
 - **2 Hastada antiviral tedavi başlanmış**
 - 1 hastada KC biyopsisinde fibroz F4 saptanması üzerine tedavi başlanmış
 - ancak eşlik eden evre 3 hepatosteatozu ve ALT dalgalanması mevcut
 - Diğer hastada ise takipte HBV DNA belirgin progrese olmuş
- **20 hasta halen tedavisiz izleniyor**
 - 1 hastada HBV DNA negatifleşmiş
 - 4 hastada HBV DNA <1000 IU/ml
 - Hepsinde ALT normal

Olgu-2

AST: 45 IU/L

ALT: 70 IU/L

Trombosit: 167.000/mm³

PT: 15.2 sn

INR: 1.34

AFP: 4,79 µg/ml

Albümin: 4.5 gr/dl

61 yaş kadın hasta, bilinen kronik hastalık/düzenli kullandığı ilaç öyküsü yok. 2019 yılında rutin tetkiklerde HBsAg (+) saptanmış

HBeAg (-) AntiHBe(+) Anti-HDV(-) Anti-HCV(-)

HBV-DNA: 57 milyon IU/ml

Karın USG

Grade -1 Hepatosteatoz

Karaciğer biyopsi (2019)

HAİ 7/18, Fibroz 2/6

Aralık 2019 da **Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF)** tedavisi başlandı

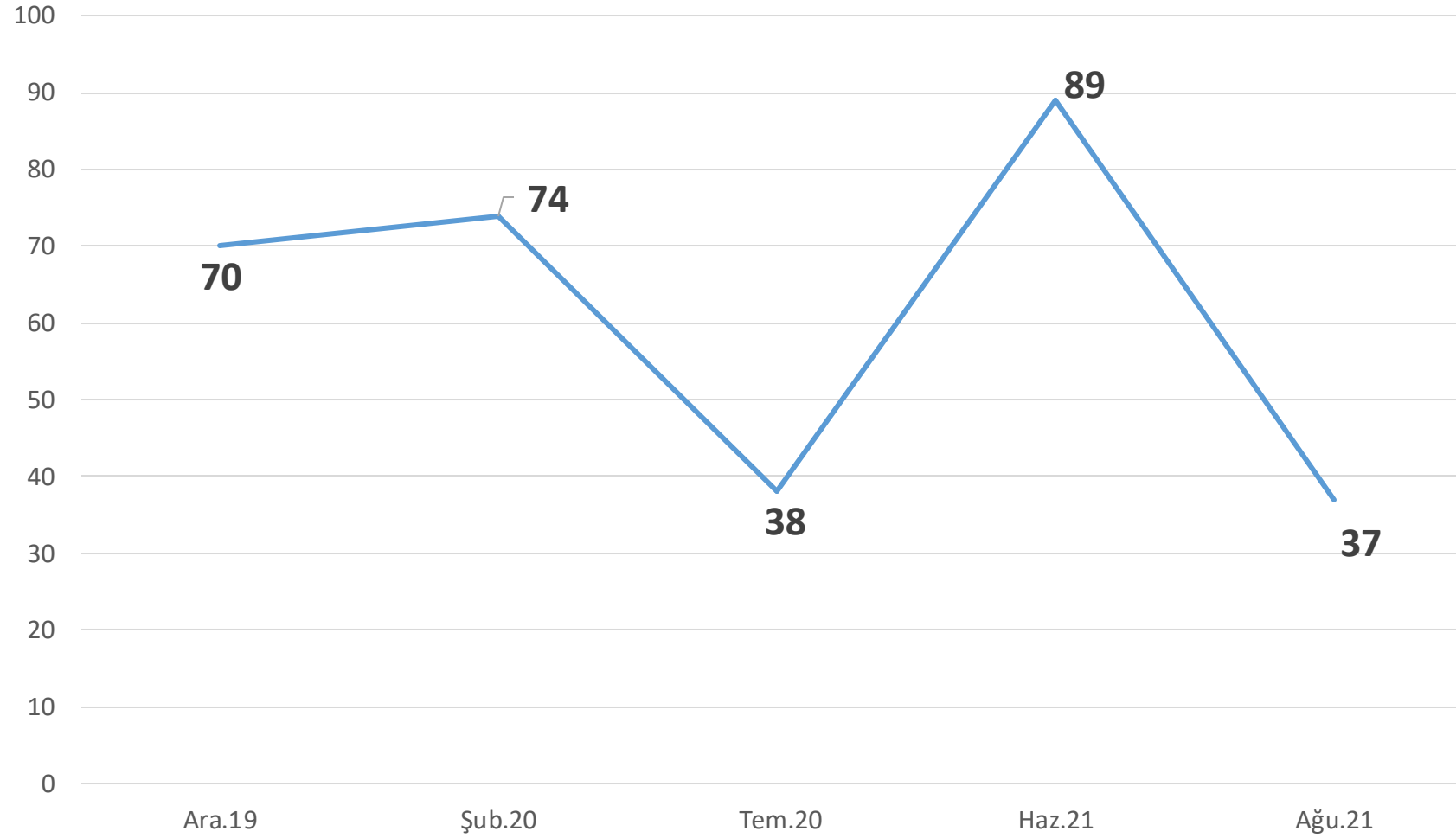
TEDAVİ

Takiplerinde transaminazları normal aralıklarda saptanan, HBV DNA değerleri tedricen azalan hastada **tedavinin 12. ayında HBV DNA: 262 IU/ml** olarak saptandı. AST: 36 IU/ml, ALT:40 IU/ml (12. ayında)

Tedavinin 18. ayında (Haziran 2021) rutin kontrollerde **alevlenme** saptandı

AST:62 IU/ml, ALT: 89 IU/ml, HBV DNA 1.135.828 IU/ml

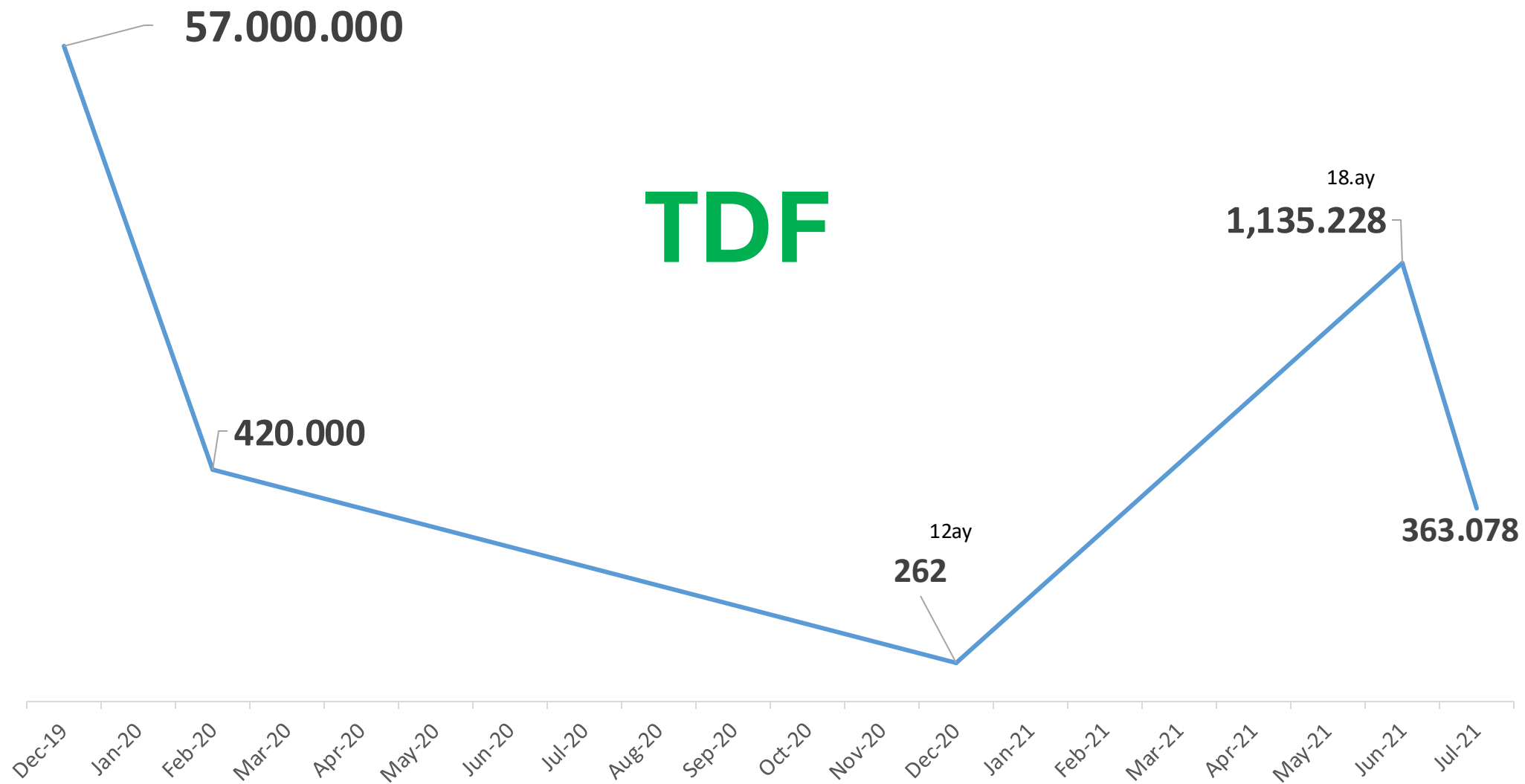
ALT (IU/L)



(18. ay)

HBV DNA(IU/ml)

TDF



OLASI NEDENLER?

-Tedavi Uyumu

(Sorgulamada tedaviye uyumsuzluğunun olmadığı, hastanın tedavisini düzenli olarak aldığı doğrulandı)

-Emilim Problemi

(Bulantı, kusma, ishal gibi emilimi engelleyebilecek durumlar mevcut değildi)

-İlaç Etkileşimi

(Etkileşime girecek bir ilaç kullanımı yok)

-Direnç ??? Yapılan kontrol batın USG' sinde ek bir özellik saptanmadı ve Direnç testleri istendi

Direnç? Virüs genomu yeni nesil dizilemeye alındı

Sequence Information	
Identifier:	(No Identifier given) - (Headerless_pasted_FASTA_sequence)
Genotype:	D
Dual Infection:	No indication of dual infection was found (100% confidence)
Subgenotype:	D1 (similarity to subgenotype profile = 98.96%)
Included <i>RT</i> domain codons:	1 - 344 (similarity to reference = 98.55%)
Included <i>SHB</i> protein codons:	1 - 227 (similarity to reference = 99.12%)
Mutations <i>RT</i> domain:	L91I, H124Y, Y135S, Q215S, N248H
Mutations <i>SHB</i> protein:	T127P, S207R
Escape mutations <i>SHB</i> protein:	

****Direnç ile ilişkisiz mutasyonlar saptandı**

Mutation RT domain: L91I, H124Y, Y135S, Q215S, N248H

Drug Resistance		
Drug	Scored mutations	Resistance analysis
Lamivudine, Zeffix®	none	susceptible
Adefovir, Hepsera®	none	susceptible
Entecavir, Baraclude®	none	susceptible
Tenofovir DF	none	susceptible
Telbivudine, Tyzeka®, Sebivo®	none	susceptible

Escape Mutations		
Mutation	Mode of Action	Impact

****Direnç ile ilişkisiz mutasyonlar saptandı**

Mutation RT domain: L91I, H124Y, Y135S, Q215S, N248H



max planck institut
informatik

Drugs	Rule Definitions	Predictions
Lamivudine, Zeffix®	173L	compensatory mutation
Lamivudine, Zeffix®	180C or 180M	limited susceptibility
Lamivudine, Zeffix®	204I or 204S or 204V	resistant
Lamivudine, Zeffix®	181T or 181V	resistant
Lamivudine, Zeffix®	80V or 80I	compensatory mutation
Adefovir, Hepsera®	181T or 181V	resistant
Adefovir, Hepsera®	236T	resistant
Entecavir, Baraclude®	(169T or 184A or 184G or 184I or 184S or 202G or 202I or 250V) and (204V)	resistant
Entecavir, Baraclude®	(169T or 184A or 184G or 184I or 184S or 202G or 202I or 250V) and (204I)	resistant
Entecavir, Baraclude®	204V or 204I	partly resistant
Entecavir, Baraclude®	180C or 180M	compensatory mutation
Entecavir, Baraclude®	169T or 184A or 184G or 184I or 184S	compensatory mutation
Entecavir, Baraclude®	202G or 202I	compensatory mutation
Entecavir, Baraclude®	250V	compensatory mutation
Tenofovir DF	236T	limited susceptibility
Telbivudine, Tyzeka®, Sebivo®	204I or 204V	resistant
Telbivudine, Tyzeka®, Sebivo®	80I or 80V	compensatory mutation
Telbivudine, Tyzeka®, Sebivo®	181T or 181V	resistant

Limitli duyarlılık

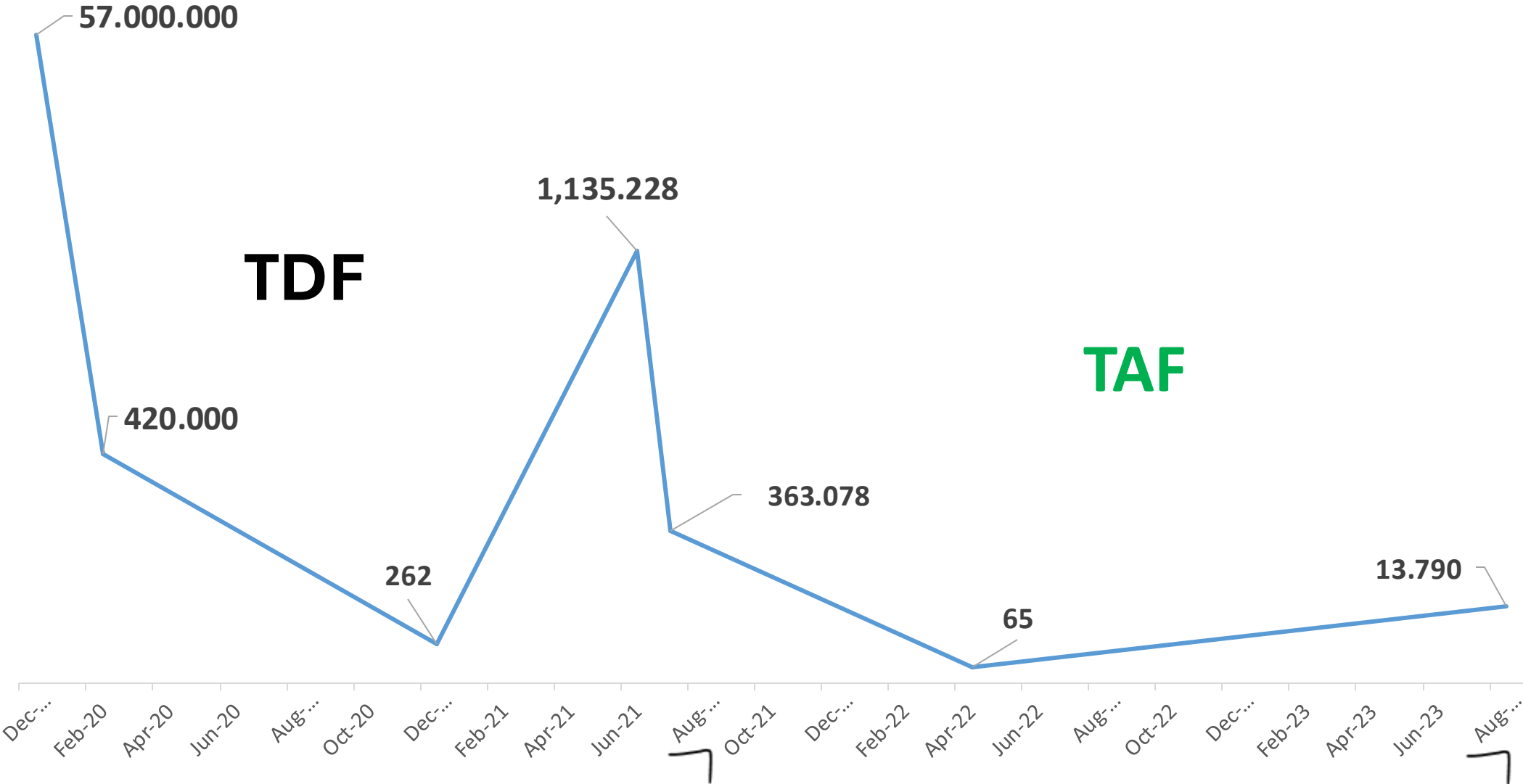
TEDAVİ II

TDF

TDF ile takiplerinde HBV DNA negatifliği elde edilemeyen, virolojik olarak kısmi yanıtı kabul edilen hastanın tedavisi **20. ayda (Ağustos 2021)** moleküler olarak virolojik/biyokimyasal açıdan anlamlı fark olmayan **Tenofovir Alafenamid (TAF)** tedavisi ile değiştirildi.

TAF ile takiplerinde HBV DNA değeri 65 IU/ml'ye kadar regrese olmakla beraber, bir yıllık tedavinin sonunda hiç negatifleşmedi.

HBV DNA(IU/ml)



TEDAVİ II

Hasta TAF tedavisinin 2. yılında (Ağustos 2023) **yeniden alevlenme** yaşadı

HBV DNA **13.790 IU/ml**'ye yükseldi.

Kontrollerde AST: 34 IU/ml, ALT:44 IU/ml olarak saptandı.

Yapılan kontrol USG'de ek özellik saptanmadı, tedaviye uyumun tam olduğu saptandı

TEDAVİ III

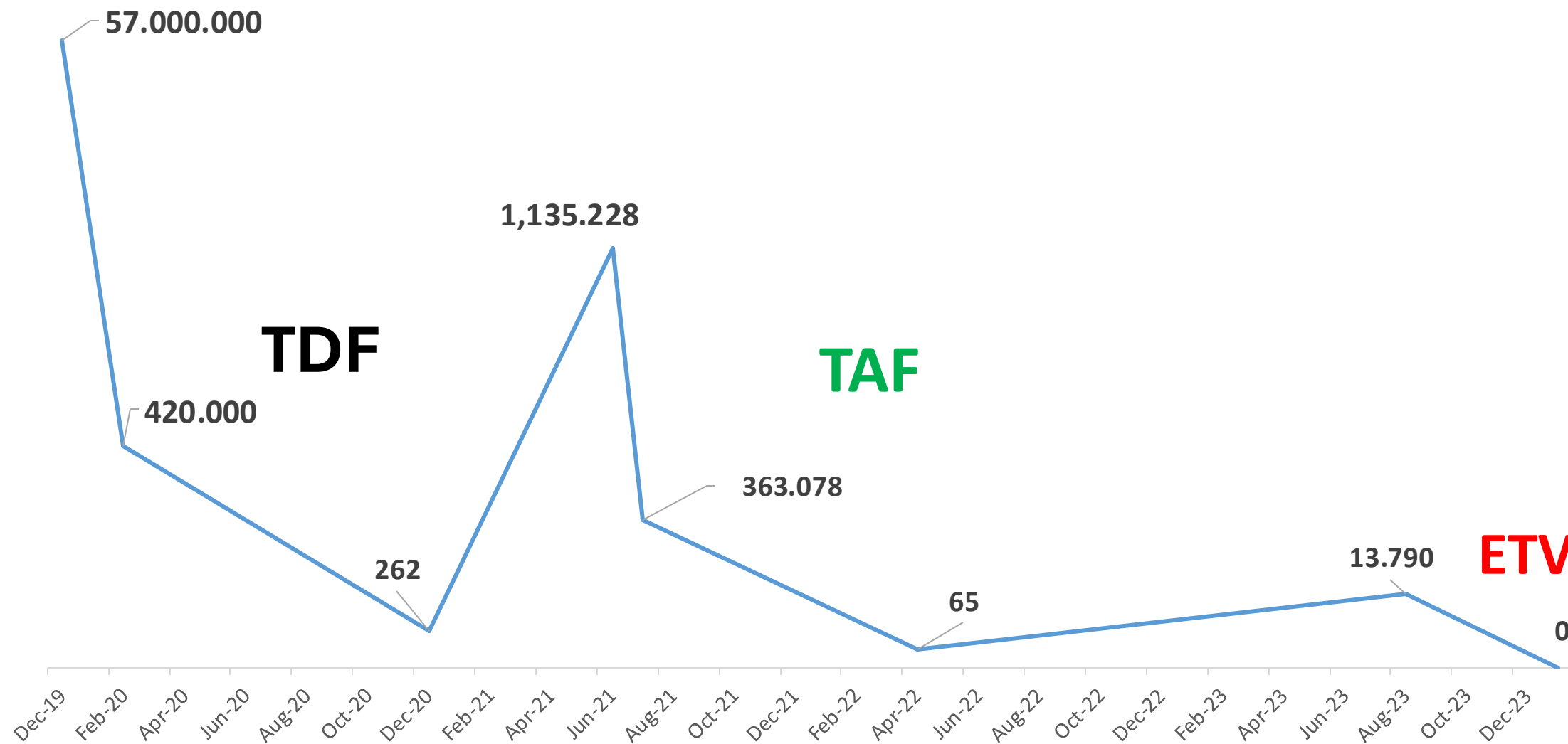
Tedavisini düzenli kullanmasına **rağmen iki farklı Tenofovir rejimi altında 2 kez alevlenme** yaşayan ve HBV DNA negatifliği hiç elde edilemeyen hastanın tedavisi, Eylül 2023'de **Entekavir'e** değiştirildi.

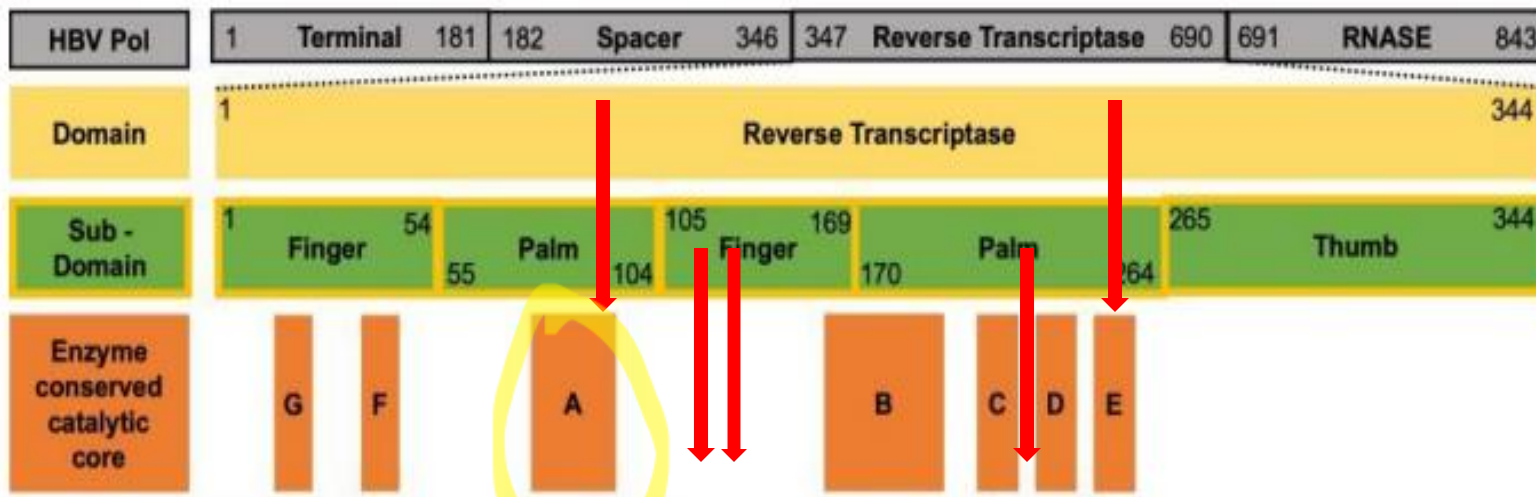
Entekavirin 4. ayında (Ocak 2024)

AST:21 IU/ml, ALT:22 IU/ml,

HBV DNA ise ilk kez <10 IU/ml ile saptanamaz düzeylerde geldi, hasta Entekavir tedavisi ile tarafımızca klinik izlemine devam etmekte

HBV DNA(IU/ml)





Enzyme conserved catalytic core	RAMs associated with TDF/TAF located within active sites
A (rt75 – rt91)	S78T; L80M; L91I
B (rt163 – rt189)	I63V; V173L; P177G; L180M; A181T/V; T184A/L
C (rt200 – rt210)	A200V; M204I/V; V207I
D (rt230 – rt241)	N234D
E (rt247 – rt257)	F249A; C256S
F (rt37 – rt47)	Nil known
G (rt26 – rt36) &	Nil known

Enzyme domains	RAMs associated with TDF/TAF located within active sites
Finger (rt1 – 54)	Y9H
Palm (rt55 – 104)	S106C/G
Palm (rt170 – 264)	T118C/G; F122L; H126Y; Q130S; D134E; R153W/Q
Thumb (rt265-344)	V191I; R192P; A194T; L217R; F221Y; S223A; L229V/W; D263E
	Q267L; I269L; V278I/V; A317S; K333Q; N337H

L91I, H124Y, Y135S, Q215S, N248H

Bu hastadaki 5 mutasyonun olduğu yerde bilinen net bir direnç yok, saptadığımız mutasyonların hangi domainlere/hangi bölgelere denk geldiğine baktık (kırmızı oklar) bulunan mutasyonlar **enzimin en aktif katalitik core bölgesine**, L91I Palmin A segmentinde, yine diğer mutasyonlar palmin C-D segmenti arasına ve E segmentine denk gelmektedir

Enzimin en aktif bölgelerine 3-4 mutasyon denk düşmekte

Development of tenofovir disoproxil fumarate resistance after complete viral suppression in a patient with treatment-naïve chronic hepatitis B: A case report and review of the literature

Woo Hee Cho ¹, Hyun Jae Lee ¹, Ki Bae Bang ¹, Seok Bae Kim ², Il Han Song ¹

Affiliations + expand

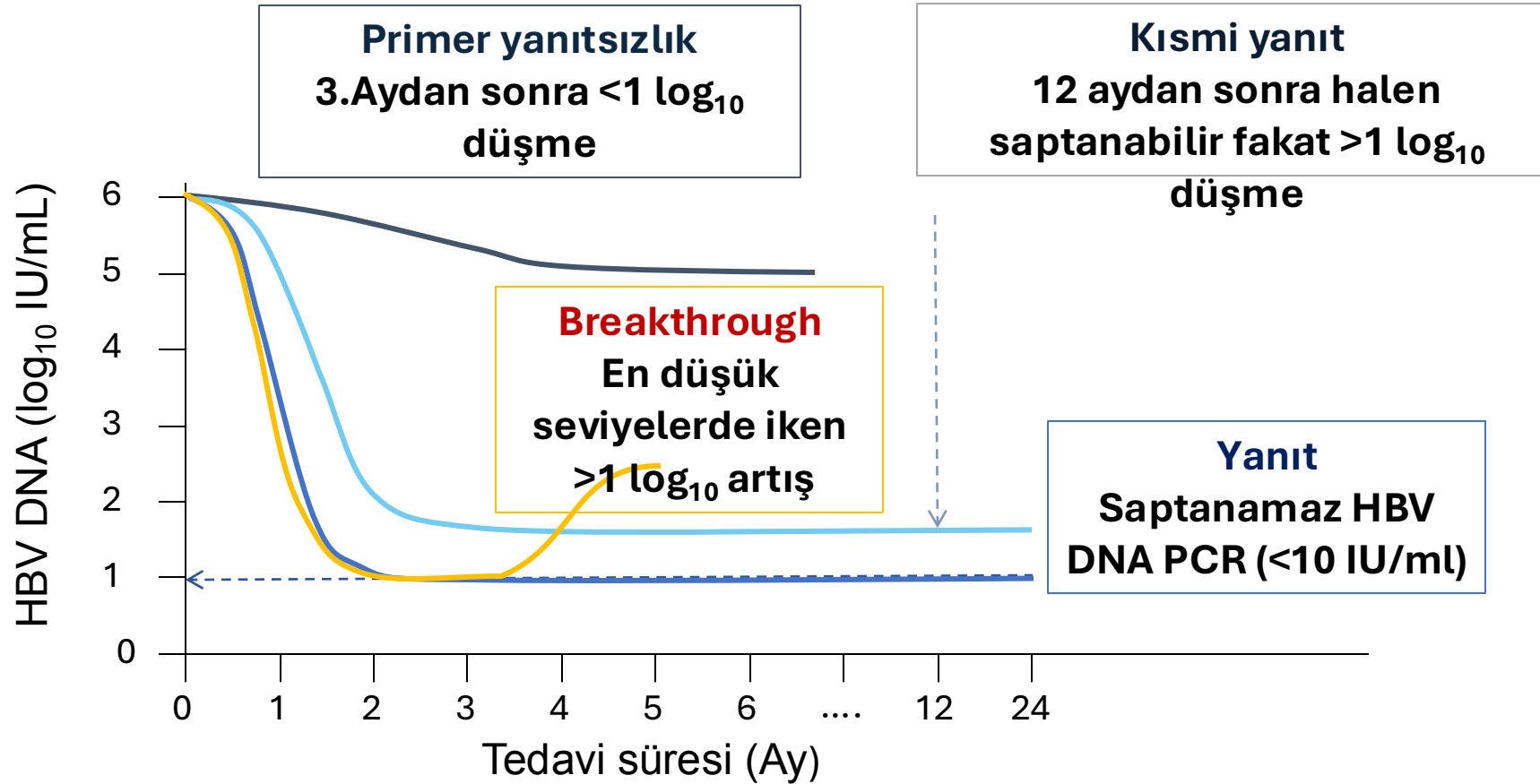
PMID: 29740207 PMCID: PMC5937209 DOI: 10.3748/wjg.v24.i17.1919

resistance, and only the rtS106C mutation was detected. We performed full genome sequencing to find other mutation sites associated with virologic breakthrough because the rtS106C mutation alone was not sufficient to cause tenofovir resistance (Figure 1). The results showed mutations at 9 sites, namely, rtY9H, rtL91I, rtS106C, rtS106G, rtT118C, rtT118G, rtQ267L, rtI269L, rtA317S, rtK333Q, and rtN337H. Both the rtS106 and rtT118 sites demonstrated a variable nucleotide substitution of 50% C and 50% G on a chromatogram (Figure 2). Although we observed the patient for a few additional weeks, the AST and ALT levels increased to 202 IU/L and 539 IU/L, respectively. We changed the therapy from tenofovir to entecavir with a regimen of 0.5 mg once daily. After 4 mo, the HBV DNA titer decreased to 267 copies/mL. The AST and ALT levels normalized to 32 IU/L and 26 IU/L, respectively (Figure 3). HBeAg seroconversion had not yet occurred.

TEŞEKKÜR

- Direnç çalışmalarını yürüten Doç. Dr. Mert Kuşkucu'ya katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

HBV DNA İLE TEDAVİYE VİROLOJİK YANITIN İZLEMİ



Antiviral altında düşük viremili HBV hastaları

- 12 aylık oral antiviral tedaviye rağmen devam eden HBV DNA pozitifliği
 - Düşük düzey viremi ? (<2000 IU/ml)

> Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Oct;18(11):2582-2591.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.001.
Epub 2020 Mar 6.

Persistent Low Level of Hepatitis B Virus Promotes Fibrosis Progression During Therapy

Yameng Sun¹, Xiaoning Wu¹, Jialing Zhou¹, Tongtong Meng¹, Bingqiong Wang¹,
Shuyan Chen¹, Hui Liu², Tailing Wang³, Xinyan Zhao¹, Shanshan Wu¹, Yuanyuan Kong¹,
Xiaojuan Ou¹, Aileen Wee⁴, Neil D Theise⁵, Chao Qiu⁶, Wenhong Zhang⁶, Fengmin Lu⁷,
Jidong Jia⁸, Hong You⁹

✓ Klinik Önemi:

- Karaciğer hasarı ve progresyon riski düşüktür
- Ancak tamamen risksiz değildir
- Viral süpresyon sağlanan hastalara kıyasla fibroz progresyonu daha belirgindir

Prevalence and Associated Factors of Low-Level Viremia in Chronic Hepatitis B Patients After Long-Term Therapy with Nucleos(t)ide Analogs

Jiajia Han^{*}, Yifei Guo^{*}, Xueyun Zhang^{*}, Yao Zhang, Jian Sun, Jingjing He, Richeng Mao, Yuxian Huang, Jiming Zhang

Department of Infectious Diseases, Shanghai Key Laboratory of Infectious Diseases and Biosafety Emergency Response, National Medical Center for Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China

- Asya kökenli çalışma
- Düşük düzey viremi oranı: %31,9
 - HBeAg pozitifliği
 - Entekavir tedavisi
- 36 aylık tedavi sonrası düşük düzey viremi oranı azalıyor

Table 1A

Antiviral drug resistance mutations in HBV 1A: Antiviral drug resistance mutations and cross-resistance in chronic HBV, as defined in EASL guidance [12].

HBV variant	LAM	LDT	ETV	ADV	TDF/TAF*
Wild-type	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	I	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I +/- I169T +/- V173L +/- M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I +/- T184G +/- S202I/G	R	R	R	S	S

The amino acid substitution profiles are shown in the left column and the level of susceptibility is given for each drug: S (sensitive), I (intermediate/reduced susceptibility), R (resistant).

ETV, Entecavir; TDF Tenofovir disoproxil fumarate; TAF, Tenofovir alafenamide; LAM, lamivudine; ADV, adefovir.

*In vitro data for Tenofovir, in vivo data for TDF, no clinical data for TAF.

Table 7. Management of patients who develop NA resistance.

Resistance pattern	Recommended rescue strategies
LAM resistance	Switch to TDF or TAF
TBV resistance	Switch to TDF or TAF
ETV resistance	Switch to TDF or TAF
ADV resistance	If LAM-naïve: switch to ETV or TDF or TAF If LAM-resistance: switch to TDF or TAF If HBV DNA plateaus: add ETV ^{***} or switch to ETV
TDF or TAF resistance ^{**}	If LAM-naïve: switch to ETV If LAM-R: add ETV [*]
Multidrug resistance	Switch to ETV plus TDF or TAF combination

ETV, entecavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TAF, tenofovir alafenamide; LAM, lamivudine; ADV, adefovir; TBV, telbivudine.

^{*} The long-term safety of these combinations is unknown.

^{**} Not seen clinically so far; do genotyping and phenotyping in an expert laboratory to determine the cross-resistance profile.

^{***} Especially in patients with ADV resistant mutations (rA181T/V and/or rN236T) and high viral load, the response to TDF (TAF) can be protracted.

OLGUDAN ÇIKARTILACAK DERSLER

TENOFOVİRE YANITSIZ KRONİK HEPATİT B OLGUSU

Saptanan mutasyonlar: **L91I, H124Y, Y135S, Q215S, N248H**

Tenofovir direnci ile net olarak ilişkilendirilememiş olsa bile saptanan mutasyonlar, revers transkriptazın 3 boyutlu yapısını bozarak ve ilaç bağlanma kapasitesini düşürüp duyarlılık azalmasına sebep olabilir.

Bu mutasyonlar gerçekte tenofovir direncini yansıtmamakla birlikte ilaca duyarlılığı azaltabileceği düşünülmektedir.

Tenofovir'e bugüne kadar direnç bildirilmemiştir.

Naif olgularda da Entekavire çok nadir direnç gelişmektedir.

Tenofovire karşı gelişen veya var olan mutasyon veya polimorfizmler Tenofovire karşı duyarlılığı azaltabilmekte, bu olgularda tedavide başarısızlıklar ve virolojik yanıtızsızlık nadir de olsa görülebilmektedir.

Vakada saptanan mutasyonların önemli olduğunu ve viral yanıtızsızlıkla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Bu raporların artmasıyla yeterli kanıt düzeyi oluşacağını düşünmekteyiz.

Olgu-3

ALT: 90 IU/L

AST: 39 IU/L

Trombosit: 174.000 /mm³

Albumin: 4.3 g/dl

Globulin: 2.7 g/dl

66 yaş erkek hasta 1999 yılında yapılan rutin tetkiklerinde HBsAg (+) bulunmuş, aile öyküsü yok

HBeAg(-), AntiHBe(+), HBV-DNA: 88 milyon IU/mL, Anti-HBc IgG(+) Delta Antikor(-) Anti-HCV(-)

USG

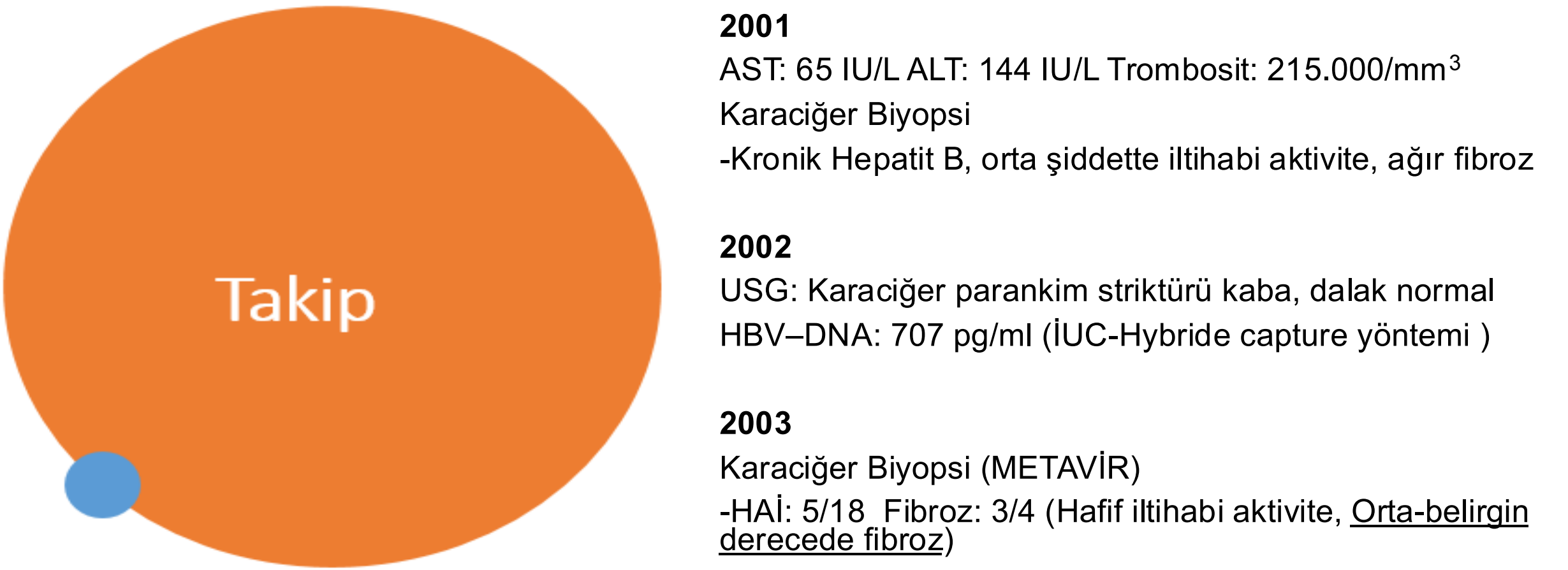
Karaciğerde Grade 1 Hepatosteatoz, Dalak normal

Karaciğer Biyopsi

-İltihaplanma orta düzeyde, ağır fibroz, siroza gidiş

Standart Interferon tedavisine yanıtız (6 ay)

HBV DNA: 88 milyon IU/ml iken tedavi sonunda 22 milyon IU/ml



Takip

2001

AST: 65 IU/L ALT: 144 IU/L Trombosit: 215.000/mm³

Karaciğer Biyopsi

-Kronik Hepatit B, orta şiddette iltihabi aktivite, ağır fibroz

2002

USG: Karaciğer parankim striktörü kaba, dalak normal

HBV-DNA: 707 pg/ml (İUC-Hybride capture yöntemi)

2003

Karaciğer Biyopsi (METAVİR)

-HAİ: 5/18 Fibroz: 3/4 (Hafif iltihabi aktivite, Orta-belirgin derecede fibroz)

Takip

2003-2004 **Faz III çalışma kapsamında Entekavir + Lamivudin** tedavisi alan hasta takiben virolojik yanıt nedeniyle uzun vadeli Entekavir tedavisiyle izleniyor.

2008 - USG: Karaciğer hafif granüle, dalak normal

2009 HBV-DNA pozitif olması nedeniyle **Tenofovir disoproksil fumarat** tedavisine başlanıyor. Halen hasta bu tedaviye devam etmektedir.

İnterferon — (Entekavir + Lamivudin) — Entekavir — TDF *



Takip

2013 tarihli Karaciğer biyopsisinde **HAl: 2/18, Fibroz: 3/6 (İSHAK)** olarak bulunmuş

KARIN BT(2019)

Karaciğer büyüklüğü ve konturları ile vena porta dalları tabiidir. Dalak normal, asit izlenmedi. Patolojik yer kaplayan lezyon izlenmedi.

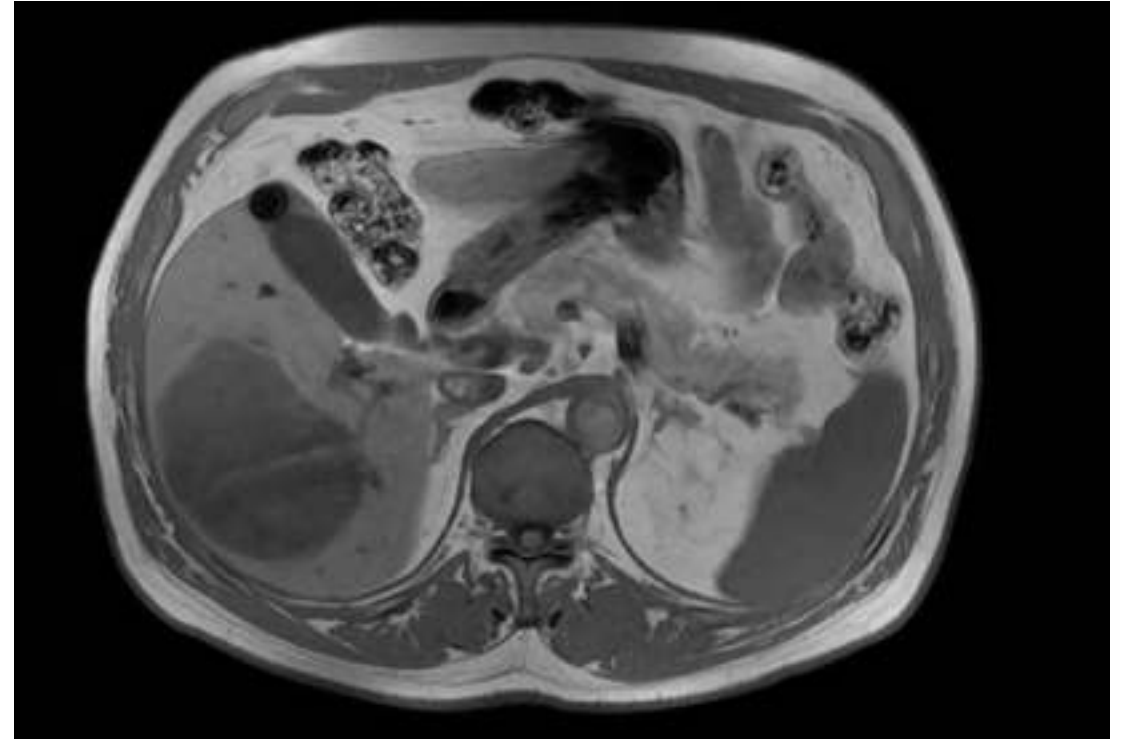
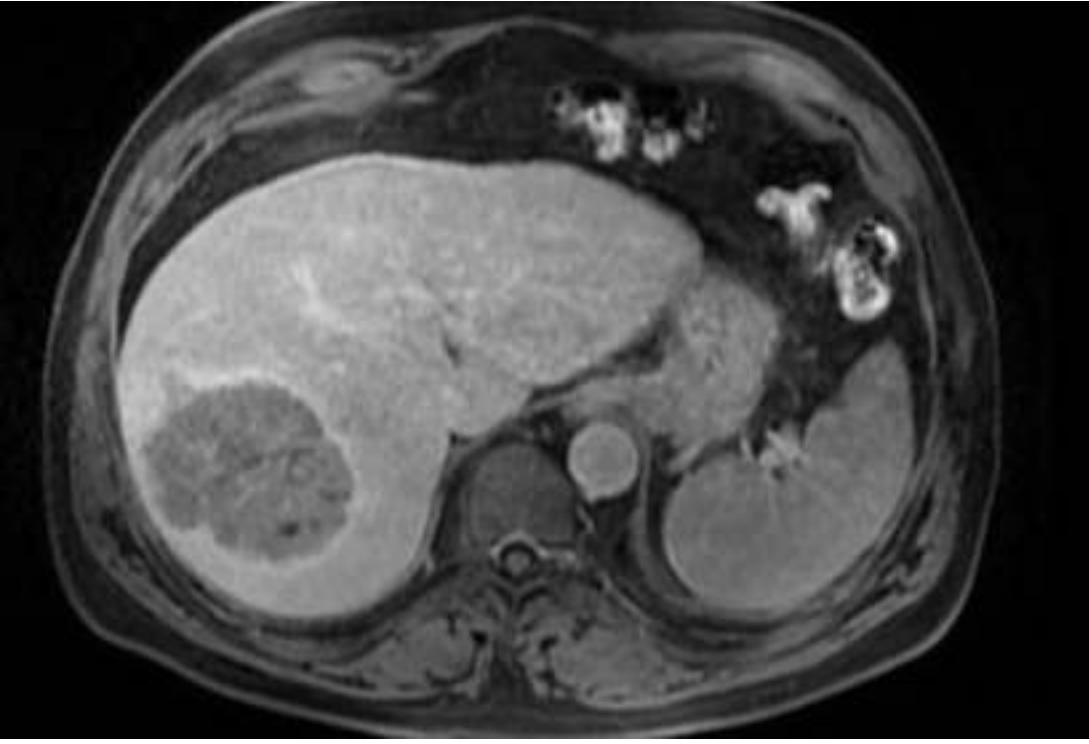
Takiplerinde yapılan rutin tetkiklerinde AST, ALT, Albumin, Bilirubinler ve Trombosit sayısı normal olarak izlenmiş.

Alfa-fetoprotein (AFP) değeri 2022 Kasım'da **32,56 IU/ml** olarak saptanmış. Bu sonucu hasta hekimine göstermemiş.

Biyopsi

	TARİH	SKOR	BULGU
İFN	1999		İltihaplanma orta düzeyde, <u>ağır fibroz</u> siroza gidiş
	2001		Kronik hepatit B , orta şiddetli iltihabi aktivite, <u>ağır fibroz</u>
ETV	2003	HAİ 5/18	FİBROZ 3/4 (METAVİR)
TDF	2013	HAİ 2/18	FİBROZ 3/6 (İSHAK)

	11/11/2021	10/11/2022	01/12/2023
AST(IU/l)	27	19	29
ALT(IU/l)	16	18	24
ÜRE(mg/dl)	27	21	32
KREATİNİN (mg/dl)	0.84	0.8	0.83
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dl)	0.63	0.45	0.72
DİREKT BİLİRUBİN (mg/dl)	0.03	0.12	0.32
AFP(IU/ml)	7,47	32,56	36,09
ALBUMİN(gr/dl)	4.57	4.49	4.28
GLOBULİN(gr/dl)	2.62	2.27	2.83
PLATELET (1000/μL)	277.000	243.000	298.000
INR	0.99	0.93	1.06
HBV-DNA(IU/ml)	<31.60	<31.60	54



GÖRÜNTÜLEME KARIN MR (12/2023)

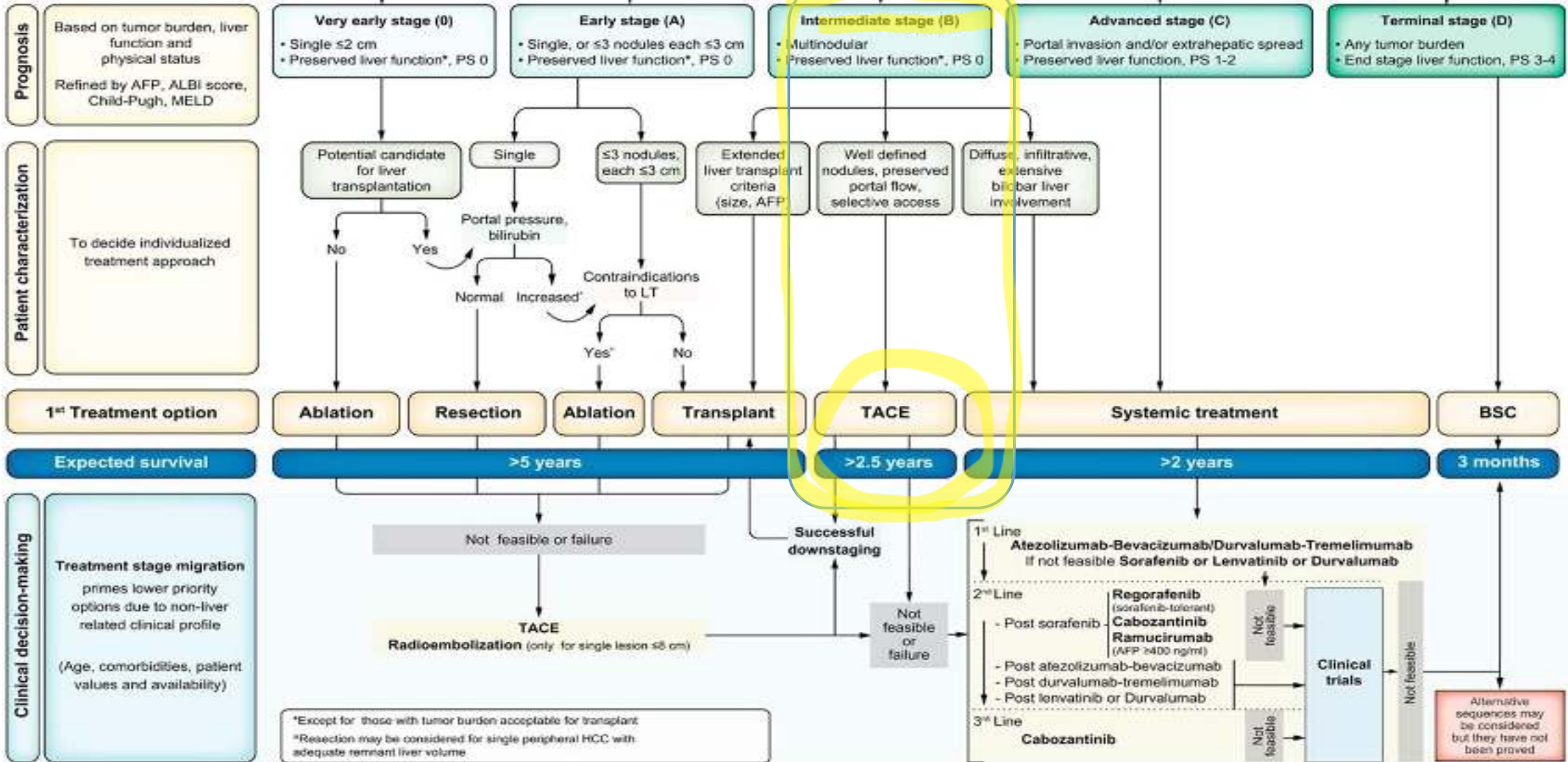
- Karaciğer boyutu artmış (17 cm); sağ lob segment 8 ve 5 hizasında ayrıca segment 6'ya da uzanım gösteren, boyutu yaklaşık **98x68x97 mm** ölçülen; T2A serilerde silik hiperintens olarak izlenen, ayrıca T2A serilerde içerisinde kistik-nekrotik alanlar barındıran lezyon imajı izlenmekte

GÖRÜNTÜLEME-KARIN MR (12/2023)

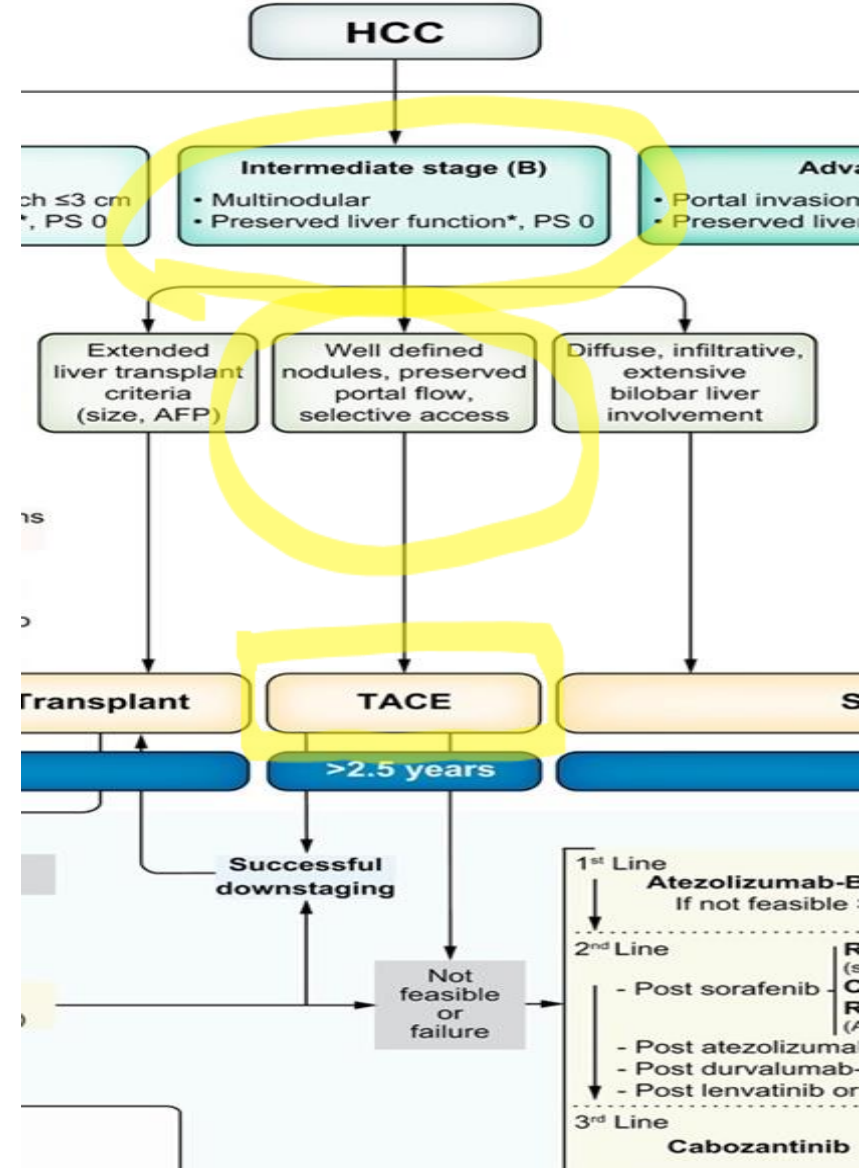
- Tariflenen lezyon erken arteryel fazda yoğun kontrastlanma göstermekte ve portal fazda «**wash-out**» yapmaktadır. Lezyonun cidarında kapsülü izlenmiş olup geç fazlara kadar kontrast tutulumu göstermektedir. Kronik hepatit B tanılı hastada **ön planda Hepatoselüler karsinom** olarak değerlendirilmiştir.
- **Ayrıca karaciğer sağ lobda nodüler kontrastlanmalar mevcuttur.**
- Retroperitonda ve mezenterde **patolojik boyutta LAP saptanmamıştır.**
- İntraabdominal serbest mayi saptanmamıştır.

HCC

Milan Kriteri



- Sağ lob segment 8 ve 5 hizasında ayrıca segment 6'ya da uzanım gösteren, boyutu yaklaşık **98x68x97 mm** ölçülen; T2A serilerde silik hiperintens olarak izlenen, ayrıca T2A serilerde içerisinde kistik-nekrotik alanlar barındıran lezyon



HSK Tedavisi

- Cerrahi sınırları geçmiş olan hastaya 12/01/2024'de **Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE)** tedavisi başlanmıştır.
- Tedavinin 1. ayında AFP düzeyi **25.35 IU/ml** olarak bulunmuştur.



HSK Tedavisi

Cerrahi sınırları geçmiş olan hastaya 12/01/2024'de **Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE)** tedavisi başlanmıştır.

Tedavinin 1. ayında AFP düzeyi **25,35 IU/ml** olarak bulunmuştur.

	11/11/2021	10/11/2022	01/12/2023	30/01/2024
AST(IU/ml)	27	19	29	33
ALT(IU/ml)	16	18	24	44
ÜRE(mg/dl)	27	21	32	21
KREATİNİN (mg/dl)	0.84	0.8	0.83	0.83
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dl)	0.63	0.45	0.72	0.83
DİREKT BİLİRUBİN (mg/dl)	0.03	0.12	0.32	0.44
AFP (IU/ml)	7,47	32,56	36,09	25,35
ALBUMİN(gr/dl)	4.57	4.49	4.28	3.43
GLOBULİN(gr/dl)	2.62	2.27	2.83	3.32
PLATELET (1000/μL)	277.000	243.000	298.000	543.000
INR	0.99	0.93	1.06	-
HBV-DNA(IU/ml)	<31.60	<31.60	54	83

Kontrastlı Üst Karın MR (2025)

HCC nedeniyle TAKE yapılan olguda, karaciğer sağ lob posterior segmentte(segment 7), 47x43 mm boyutta, T1A ve T2A'da hipointens olarak izlenen, T2A'da üst kesiminde hafif hiperintens komponenti de bulunan, diffüzyon ağırlıklı incelemede diffüzyon kısıtlanması göstermeyen bir lezyon izlenmiştir. İvkm sonrası elde olunan imajlarda arteriyel fazda bu lezyonda ya da bu lezyonun dışında karaciğer parankiminde HCC açısından anlamlı olabilecek kitle saptanmamıştır.

Safra kesesinde en büyüğü 9 mm boyutta, 3-4 adet taş olarak değerlendirilen hipodens lezyon izlenmiştir.Safra yollarında genişlenem saptanmamıştır. Dalak boyut, kontur ve intensitesi normaldir.

Sonuç

Karaciğer segment 7 düzeyinde HCC nedeniyle TAKE uygulanan olguda, nüks bulgusu izlenmemiştir.Ayrıca karaciğerin diğer kısımlarında da HCC açısından anlamlı olabilecek lezyon izlenmemiştir.

GÜNCEL LABORATUVAR

HBV-DNA : <31 IU/ml	AST: 27 IU/L ALT: 34 IU/L
Albümin: 4,63 gr/dl	Globülin: 3,3 gr/dl
Total bilirubin: 0,65 mg/dL	Direkt bilirubin: 0,29 mg/dL
ALP/GGT: 143/163 IU/L	AFP: 1,02 IU/mL
Plt: 252 (10 ³ /µL)	PTZ: 12 sn / INR: 1,02

Hepatosellüler Karsinom Predispozan Faktörler



Siroz (herhangi bir tip)



Kronik viral hepatitler (HBV, HCV, HDV)

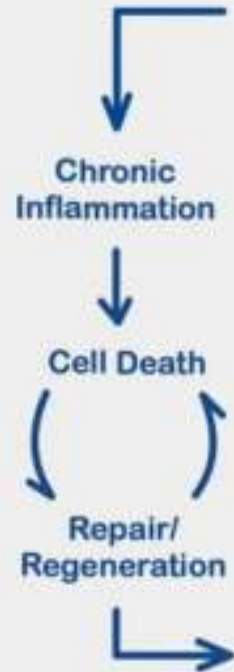


Metabolik hastalıklar: HHC, Alfa-1 AT, herediter tirozinemi, glikojen depo hastalıkları, porfiriya, diyabet, obezite, NASH



İlaç ve toksinler: Alkol, aflatoksin β 1, androjenik steroidler, Thorium dioksit

Indirect Mechanism:



HBV Infection



Chronic Hepatitis



Fibrosis/Cirrhosis

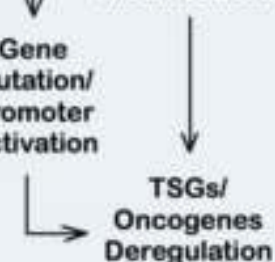


Direct Mechanism:

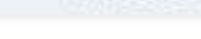
HBV DNA Integration



Genomic Instability



HCC



HBV cccDNA



HBV RNAs

Mutated and Truncated HBx/HBs

HBx



Epigenetic Modifications

Protein Instability

TFs Activation

DNA Repair

Signal Transduction

Genetic Alterations

Apoptosis

Oxidative Stress

ROS

DNA Damage/Genomic Instability

Tissue Damage

Inflammation/Necrosis

Regeneration

Genetic Alterations

Regeneration

Genetic Alterations

Regeneration

Genetic Alterations

Regeneration

HBs



ER Stress/UPR

TFs Activation

Signal Transduction

Genetic Alterations

Apoptosis

Oxidative Stress

ROS

DNA Damage/Genomic Instability

Tissue Damage

Inflammation/Necrosis

Regeneration

Genetic Alterations

Regeneration

Genetic Alterations

Regeneration

Genetic Alterations

Regeneration

Genetic Alterations

Regeneration

TABLE 1 At-risk population for surveillance

Population group	Incidence of HCC
Sufficient risk to warrant surveillance	
Child-Pugh A–B cirrhosis, any etiology	≥ 1.0% per year
Hepatitis B	
Hepatitis C (viremic or post-SVR)	
Alcohol associated cirrhosis	
Nonalcoholic steatohepatitis	
Other etiologies	
Child-Pugh C cirrhosis, transplant candidate	
Non-cirrhotic chronic hepatitis B	≥ 0.2% per year
Man from endemic country ^a	
age > 40 y	
Woman from endemic country ^a	
age > 50 y	
Person from Africa at earlier age ^b	
Family history of HCC	
PAGE-B score ≥ 10 ^c	
Insufficient risk and in need of risk stratification models/biomarkers	
Hepatitis C and stage 3 fibrosis	< 0.2% per year
Noncirrhotic NAFLD	

Abbreviation: HCC, hepatocellular carcinoma.

^aEndemic country as defined by AASLD hepatitis B virus guidance.

^bSurveillance can be initiated as early as third decade of life given median age 46 years at HCC diagnosis.

^cOther risk calculators can be considered, although PAGE-B has been validated in Western populations on antiviral therapy.



PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy

George Papatheodoridis^{1,2,*}, George Dalekos³, Vana Sypsa⁴, Cihan Yurdaydin⁵, Maria Buti⁶, John Goulis⁷, Jose Luis Calleja⁸, Heng Chi⁹, Spilios Manolakopoulos², Giampaolo Mangia¹⁰, Nikolaos Gatselis³, Onur Keskin⁵, Savvoula Savvidou⁷, Juan de la Revilla⁸, Bettina E. Hansen⁹, Ioannis Vlachogiannakos¹, Kostantinos Galanis³, Ramazan Idilman⁵, Massimo Colombo¹⁰, Rafael Esteban⁶, Harry LA. Janssen^{9,11}, Pietro Lampertico¹⁰

Table 3. Construction of the PAGE-B risk score for prediction of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients under entecavir or tenofovir. The score ranges from 0 to 25.

Age (years)	Gender	Platelets (/mm ³)
16-29: 0	Female: 0	≥200,000: 0
30-39: 2	Male: 6	100,000-199,999: 6
40-49: 4		<100,000: 9
50-59: 6		
60-69: 8		
≥70: 10		

	PAGE-B risk score >10	
	Derivation cohort (N = 1264)	Validation cohort (N = 484)
Sensitivity	100%	100%
Specificity	41.2%	19.6%
Positive predictive value	9.8%	10.3%
Negative predictive value	100%	100%

Real-World Effectiveness From the Asia Pacific Rim Liver Consortium for HBV Risk Score for the Hepatocellular Carcinoma Treated With Oral Anti-

Hwai-I Yang,^{1,2} Ming-Lun Yeh,^{3,5} Grace L. Wong,⁴ Cheng-Yuan Ritsuzo Kozuka,¹¹ Dong-Hyun Lee,¹² Eiichi Ogawa,¹³ Changqin Huichun Xing,²⁰ Shinji Iwane,²¹ Hirokazu Takahashi,²¹ Christo Hidenori Toyoda,²⁴ Yoshiyuki Ueno,²⁵ Edward J. Gane,²⁶ Yuichi Norihiro Furusyo,¹³ Masaru Enomoto,¹¹ Jia-Horng Kao,^{10,6} Mar

1. Erkek cinsiyet
2. Yaş (dekatlar)
3. Alkol kullanımı
4. Diyabet
5. Siroz
6. Trombosit <150bin/uL
7. AFP >10 ng/ml

Table 4. Derivation of REAL-B Predictors

Parameter
Male gender
Age, per 10 years
Alcohol use
Cirrhosis at baseline
Diabetes
Baseline platelet count <150 ^a
Baseline AFP >10

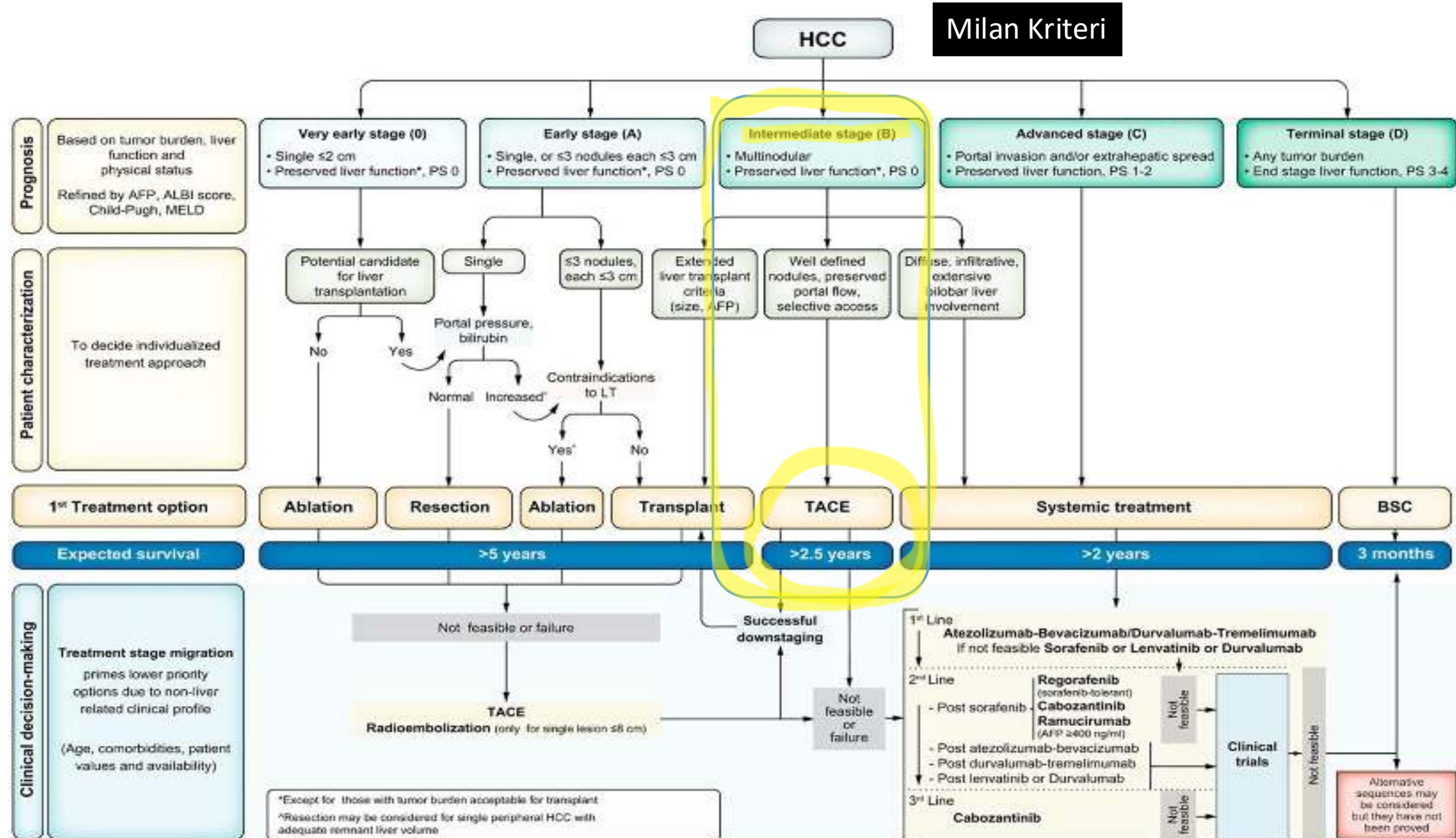
Abbreviations: AFP, alpha fetoprotein (ng/mL);
^aPlatelets (1 × 10³/μL).

Table 5. Projected HCC Risk for REAL-B Scores

Score	HCC Risk		
	3-Year	5-Year	10-Year
0	0.14%	0.30%	0.71%
1	0.23%	0.50%	1.19%
2	0.38%	0.83%	1.98%
3	0.63%	1.38%	3.28%
4	1.05%	2.29%	5.41%
5	1.75%	3.80%	8.87%
6	2.91%	6.26%	14.37%
7	4.81%	10.24%	22.82%
8	7.89%	16.50%	35.11%
9	12.83%	26.00%	51.42%
10	20.49%	39.51%	70.05%
11	31.80%	56.80%	86.64%
12	47.22%	75.37%	96.53%
13	65.60%	90.37%	99.63%

Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; REAL-B, Real-world Effectiveness from the Asia Pacific Rim Liver Consortium for HBV.

Milan Kriteri



Hepatocellular Carcinoma Tumor Volume Doubling Time: A Systemic Review and Meta-analysis

Piyush Nathani¹, Purva Gopal², Nicole E. Rich¹, Adam Yopp³, Takeshi Yokoo⁴, Binu John⁵, Jorge A Marrero¹, Neehar D. Parikh^{6,*}, Amit G. Singal^{1,*}

- Tümörün iki katına çıkma süresi: **70-120 gün**
- HBV ilişkili hepatosellüler karsinomda daha hızlı progresyon
- Viral etyoloji > non-viral etyoloji
- HBV ilişkili > HCV ilişkili
- **HCC taraması için karın USG: 6-12 ayda 1 mutlaka yapılmalı !!!**

Olgudan çıkarılacak dersler

- İleri evre KHB nedeniyle 24 yıl önce tedavi başlanan bu olguda virolojik, biyokimyasal ve histopatolojik yanıt alınmasına karşın, tedavi altında iken gelişen bir HSK olgusu sunulmuştur.
- Kanserojen bir virüs olan HBV hastalığının her döneminde Hepatosellüler Kansere neden olabilmektedir.
- KHB tedavisinde kullanılan antiviraller siroza gidişi engellemekte veya ileri evre fibrozu olanlarda fibrozu geriletebilmektedir.
- **Bununla birlikte azalmakla beraber HSK riski devam etmektedir.**
- Altı ayda bir yapılması gereken HSK taraması ihmal edilmemelidir.

Olgu-4 BİR BAŞARI HİKAYESİ...

- 62 yaş erkek hasta 2009'da Gastroenterolojiden HBV + HDV enfeksiyonu ve siroz nedeniyle takibe alınıyor
- Ancak istenen detaylı testlerde Anti-HIV pozitif saptanması nedeniyle tarafımıza yönlendiriliyor

HBsAg (+) HBeAg (-) AntiHBe (+)

Anti-HDV (+) Anti-HIV (+) Anti-HCV (-)

HBV-DNA: 34 IU/mL

HDV-RNA (+)

HIV-RNA: 20.000 kopya/mL

ALT: 43 IU/L

AST: 38 IU/L

AFP: 60,5 IU/ml

Trombosit: 58.000 /mm³

PTZ: 16.1 sn

Albümin: 3 gr/dl

Globulin: 4,7 gr/dl

HİKAYE: 1997 Erkek kardeşi HBV'ye sekonder Karaciğer sirozu nedeniyle EX

1997 Hasta: HBsAg (+) AntiHBe (+) AntiHDV (+)

Bulaş Yolu: Yurt dışı seyahatler (Irak'ta diş çekimi hikayesi), şüpheli cinsel temas

Karaciğer Biyopsi (1997-KNODELL)

-Ağır aktivite

-HAİ 16/22 , Evre 3-4 Fibroz

Hasta tedaviyi kabul etmemiş

2007' de halsizlik, yorgunluk, terleme nedeni ile dış merkez başvurusu

2007	2009
HBsAg (+)	HBsAg (+)
HBeAg (-)	HBeAg (-)
Anti-HBe (+)	Anti-HBe (+)
HBV-DNA (+)	HBV-DNA: 34 IU/mL
HDV-RNA (+)	HDV-RNA (+)
HIV-RNA: 214.000 IU kopya/mL CD4: 500 hücre/mm ³	HIV-RNA: 20.000 kopya/mL



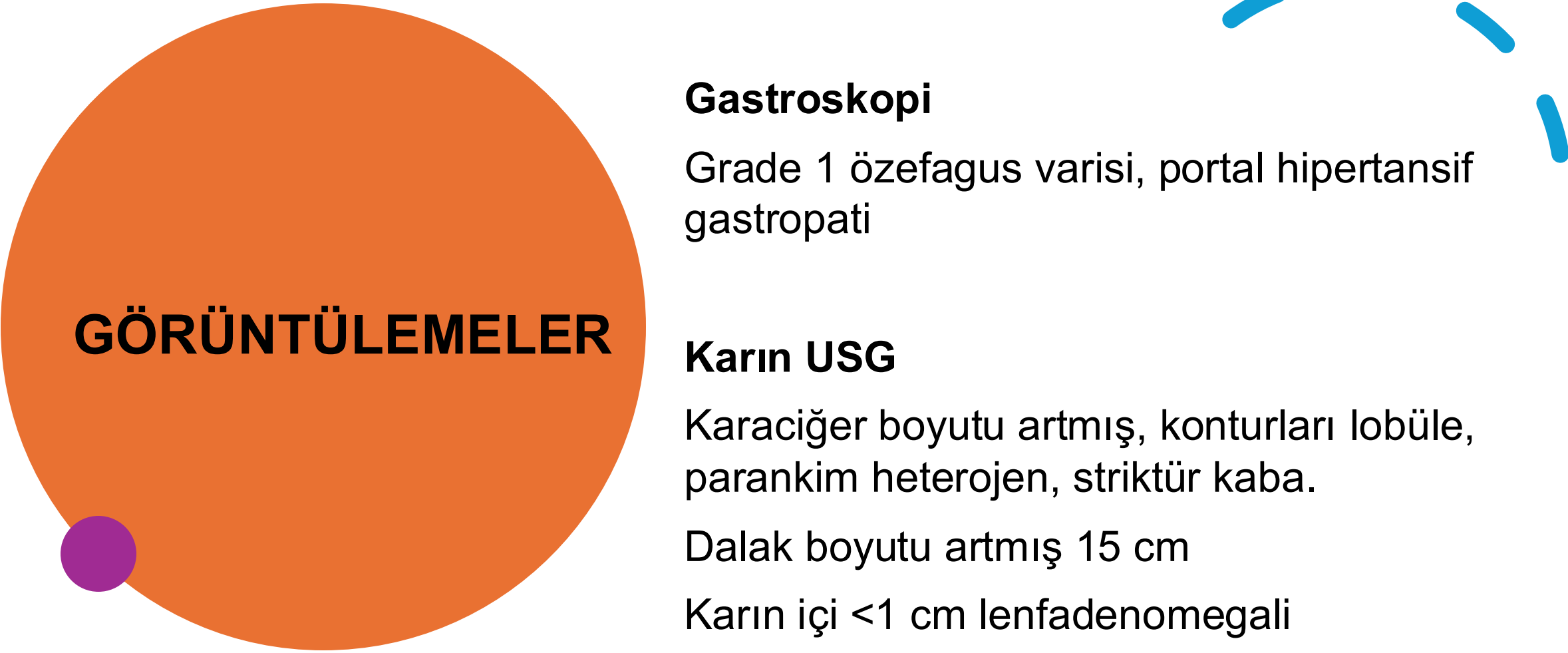
Fizik Muayene

Sağ pektoral bölgede ağrılı
veziküller, zona ile uyumlu
lezyonlar, LAP yok

Traube kapalı.

Karaciğer ele gelmiyor

Hasta «Herpes Zoster» nedeni
ile Enfeksiyon servisine interne
ediliyor



GÖRÜNTÜLEMELER

Gastroskopi

Grade 1 özefagus varisi, portal hipertansif gastropati

Karın USG

Karaciğer boyutu artmış, konturları lobüle, parankim heterojen, striktür kaba.

Dalak boyutu artmış 15 cm

Karın içi <1 cm lenfadenomegali



TEDAVİ

- CD4-T lenfosit: 380 hücre/mm³

HAART-3.AY

- FM: Karaciğer 3 cm ele gelmekte

ALT: 51 IU/L	AST: 49 IU/L
Albümin: 3,6 gr/dl	Globülin: 4,2 gr/dl
AFP: 74,8 IU/ml	Total bilirubin: 0,6 mg/dL
Direkt bilirubin: 0,3 mg/dL	Trombosit: 86.000 /mm³
HDV-RNA: (+)	HIV-RNA: (-) CD4: 630 hücre/mm ³

HAART-3.AY

Karın USG

-Karaciğer 171 mm olup boyutu artmış, eko striktürü kabalaşmış ve sağ lob posteriorda maküler kitle (3 cm) Portal Hipertansiyon bulguları, vena porta çapı 16 mm

Bunun üzerine istenen Kontrastlı Üst Karın MR Hepatosellüler Karsinom ile uyumlu raporlandı

2010 – Karaciğer Nakli (canlı vericiden)

- NAKİLDEN 1 AY SONRA

FM: Doğal

HAART: (Truvada + Stocrine)

DKİ: Prednizolon, mikofenolik asit, valgansiklovir, TMP-SMX, siklosporin, ornipural

ALT: 41 IU/L	Albümin: 3,9 gr/dl
AST: 19 IU/L	Globülin: 2,9 gr/dl
INR: 0,95	PTZ: 11 sn
Total bilirubin: 1,4 mg/dL	Direkt bilirubin: 1,07 mg/dL
AFP: 3.12 IU/ml	Trombosit: 269.000 /mm ³

Nakilden 5 ay sonra - 2010

- HBV-DNA (-)
- HDV-RNA (-)
- Anti-HBs: Negatif (Hepatit İmmünglobülin uygulandı)

ALT: 60 IU/L	Albumin: 3,9 gr/dl
AST: 32 IU/L	Globülin: 3,4 gr/dl
INR: 1,2	PTZ: 12,1 sn
Total bilirubin: 0,46 gr/dl	Direkt bilirubin: 0,28 gr/dl
AFP: 3.41 IU/mL	Trombosit: 118.000 /mm³

Nakilden 5 ay sonra



İşlem Tarihi	27.09.2010	Radyoloji Birimi	RADYOLOJİ GENEL LAB.	Radyoloji Uzmanı	Prof.Dr. ASIM GÜNDÜZ ÖĞÜT
Rapor No		ÜST ABDOMEN + ALT ABDOMEN BT İNCELEMESİNDE			
SONUÇ : HİKAYESİ: EDİNSEL İMMÜN YETMEZLİK SED + KARACİĞER NAKLI (NBV + HCC SONRASI).					
İNCELEME: KARACİĞER BÜYÜKLÜĞÜ, KONTURLARI VE PARANKİM STRÜKTÜRÜ DOĞALDIR. KARACİĞER MEDİAL KOMŞULUĞUNDA METALİK KLİPSLER VE LÜMENİ HİPODENS GREFTE AİT GÖRÜNÜM İZLENMEKTEDİR. SANTRAL İNTRAHEPATİK SAFRA YOLLARINDAN DUODENUMA UZANAN KATETER İZLENMEKTEDİR. İNTRA VE EKSTRA HEPATİK SAFRA YOLLARI TABİİDİR. SAFRA KESESİ İZLENMEDİ. PANKREAS YAŞLA UYUMLUDUR. DALAK BOYUTU ARTMIŞTIR (12X6X12 CM(. KONTURU VE DENSİTESİ TABİİDİR. SÜRENALLER TABİİDİR. BİLATERAL BÖBREK PARANKİM KALINLIĞI, KONTURU VE BOYUTLARI TABİİ OLUP TOPLAYICI SİSTEMLERDE DİLATASYON SAPTANMAMIŞTIR. PARAAORTİK LAM SAPTANMAMIŞTIR. MESANE, MUNTAZAM KONTURLU VE HOMOJEN OLARAK DOLMUŞTUR. SEMİNAL VEZİKÜLLER SİMETRİK VE DOĞALDIR. PROSTAT YAŞLA UYUMLUDUR. İNTRAPELVİK LAM SAPTANMAMIŞTIR. PELVİK YAĞLI PLANLAR AÇIKTIR.					

Karaciğer nakli sonrası Hepatit B nüksünü önlemede Hepatit B immünglobülin kullanım önerileri



HBV nüksü için yüksek ve düşük riskli gruplar

Yüksek Risk Grubu

Nakil öncesi HBV DNA pozitifliği*

Nakil öncesi HBeAg pozitifliği*

Nakil öncesi HSK varlığı

Antiviral tedaviye düşük uyum

Antiviral ilaç direnci

Eşlik eden HDV ya da HIV enfeksiyonu

Düşük Risk Grubu

Nakil öncesi HBV DNA negatifliği*

Nakil öncesi HBeAg negatifliği*

Nakil öncesi HSK olmaması

Antiviral tedaviye yüksek uyum

Antiviral ilaç direnci olmaması

Eşlik eden HDV ya da HIV enfeksiyonu olmaması

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

- ❑ Karaciğer nakli olanlarda AntiHBs titresinin 100 IU/L'nin üzerinde tutulması gerekliliği ileri sürülmektedir
- ❑ Karaciğer nakli sonrası ilk günlerde HBV ve HDV dolaşımında bulunmakta ve hepatositleri enfekte edebilmektedir. Eğer delta nüksü ortaya çıkarsa tedavi seçenekleri çok sınırlı ve hastalığın klinik seyri çok agresiftir; bu nedenle koenfeksiyon nedenli karaciğer nakli yapılan hastaların, HDV ve HBV nüksünün önlenmesi amacıyla uzun süreli HBIG uygulaması ile birlikte NA kombine tedavisi önerilmektedir

ÖNERİ

HBV-HIV koenfeksiyonu bulunan, karaciğer nakli olan hastalarda HBV nüksünü önlemek amacıyla antiviral tedaviyle birlikte yaşam boyu HBIG uygulaması önerilir
(Kanıtı düzeyi: Planlı, randomize edilmemiş prospektif, retrospektif veya kohort çalışmalar,
Öneri gücü: Yararlı)

SUT

Hepatit B İmmünglobülinin, Hepatit B virüs yüzey antijeni taşıyan (HBsAg) hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası enfeksiyon profilaksisi endikasyonunda kullanımı;

a) 100- 1560 IU Hepatit B İmmünglobulini içeren ilaçların prospektüsünde de belirtildiği gibi ameliyat süresince karaciğersiz fazda 10.000 IU, ameliyattan sonra ise her gün (yedi gün boyunca) 2.000 IU şeklindedir. Takip eden uzun dönem tedavi süresinde ise aylık toplam 2.000 IU dozuna kadar kullanılması ve en fazla bu dozda reçetelenmesi uygundur. Uzun dönem tedavinin birinci ayının sonunda Anti HBS düzeyi 100 IU/litrenin altında ise bu durumun raporda/reçetede belirtilmesi koşuluyla ilave 2000 IU kullanılabilir.

b) 5.000 IU Hepatit B İmmünglobulini içeren ilaçların prospektüsünde de belirtildiği gibi ameliyat süresince karaciğersiz fazda 10.000 IU, ameliyattan sonra ise 1 inci, 4 üncü ve 7 nci günlerde 5.000 IU şeklindedir. Takip eden uzun dönem tedavi süresinde ise 2 ayda bir toplam 5.000 IU dozuna kadar kullanılması ve en fazla bu dozda reçetelenmesi uygundur. Uzun dönem tedavinin birinci ayının sonunda Anti HBS düzeyi 100 IU/litrenin altında ise bu durumun raporda/reçetede belirtilmesi koşuluyla ilave 5000 IU kullanılabilir.

NAKİLDEN 1,5 YIL SONRA

- HBsAg (-)
- ANTİ-HBS: 40 mIU/mL
- HBV-DNA: Negatif
- HDV-RNA: Negatif

ALT: 15 IU/L	Albumin: 4,7 gr/dl
AST: 17 IU/L	Globülin: 2,4 gr/dl
T.bil/D.bil : 0.69/ 0,49 gr/dL	PTZ: 10,5 sn
AFP: 3.07 IU/ml	Trombosit: 141.000/mm ³
Total kolesterol: 161 mg/dL	Trigliserid: 92 mg/dL

NAKİLDEN 1,5 YIL SONRA

İşlem Tarihi	10.11.2011	Radyoloji Birimi	RADYOLOJİ GENEL LAB.	Radyoloji Uzmanı	Prof.Dr. FATİH KANTARCI
Rapor No	13302	(ERKEK)TÜM BATIN US İNCELEMESİNDE			
SONUÇ : Transplant karaciğerde sağ lop izlenmiştir.Normal büyüklükte olup, parankim ekosu artmıştır.(Grade 1 Steatoz) Striktürü hafif kaba izlenmektedir. konturları muntazamdır.Koledok lojunda stente ait imaj mevcuttur.Renkli doppler US ile hepatik damarların renkle kodlaması tabii izlenmektedir.Safra kesesi izlenmedi.					
Dalak büyüklüğü (115mm), parankimi normal, konturları düzgündür.Dalak hilusunda vasküler yapılar belirgin izlenmektedir.					
Mide barsaklar lokalizasyonunda sonografik olarak görülebilecek boyutlarda ve eko morfolojisinde kitle lezyonu, intraperitoneal serbest sıvı saptanmamıştır.					
Böbreklerin lokalizasyonları, büyüklükleri (sağ:90 mm, sol:100 mm), parankim kalınlıkları (sağ: 18 mm, sol: 16 mm) normal sınırlardadır. Korteks, medüller piramitler ve sinüs ekoları tabiidir. Dış konturlar muntazam, perirenal ve pararenal sahalar açıktır.					
Proksimal ve distal üreterlerde dilatasyon-kalkül saptanmamıştır.					
Surrenal gland lojları tabiidir.					
Yoğun gaz gölgeleri nedeni ile Pankreas ve batın orta hat yapılar değerlendirilemedi.					
Mesane inceleme için yeterli dolulukta değildir.					

ALT: 9 IU/L
AST:16 IU/L

Plt:180.000/mm³

Albümin: 4.35 g/dL
Globülin: 2.5 g/dL

ALP: 77 U/L
GGT: 25 IU/ml

AFP: 2.77 IU/ml

INR: 0,96
PTZ: 11,4 sn

Total bilirubin :0.4 mg/dL
Direkt bilirubin:0.18 mg/dL

NAKİLDEN 15 YIL SONRA

- HBsAg (-)
- AntiHBs: 289 mIU/mL
- Anti-HBc IgG (+)
- HBVDNA (-)
- HDV-RNA (-)
- HIVRNA: Saptanmadı
- Cd4: 539 hücre/mm³

- Karın USG: Normal

- 2020' de ART revize edildi



Hepatosellüler Karsinom

- Karaciğer naklinin en önemli sebebi
 - Tüm nakillerin **%97**'si HSK nedenli



KARACİĞER TRANSPLANTI

Uygunluk Kriterleri Sonuç

- Rezeksiyon için uygun olmayan hastalar
- Tek lezyon ≤ 5 cm
- En fazla üç ayrı lezyon, hiçbirisi 3 cm'den büyük olmamalı
- Belirgin vasküler invazyon kanıtı olmamalı
- Bölgesel lenf nodu veya uzak metastaz bulunmamalı

Beklenen

- Bu kriterler sıkı bir şekilde uygulandığında, beş yıllık sağ kalım oranı %75 veya daha yüksek olabilir.
- HSK ilişkili ve HSK ilişkisiz transplantlar arasında fark yok
 - 5 yıllık sağkalım %75

Karaciğer transplantı sonrası takip;

- İlk 2 yıl boyunca **3-6 ayda 1 görüntüleme** (BT veya MR), sonrasında yılda 1
- İlk 2 yıl boyunca **3 ayda 1 AFP takibi**, sonrasında 6 ayda 1
- Tanı anındaki AFP düzeyi nakil sonrası nüks açısından da prediktif olabilir

Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort

Curtis Cooper^a, Steve Kanters^b, Marina Klein^c, Prosanto Chaudhury^c, Paul Marotta^d, Phil Wong^c, Norman Kneteman^e and Edward J. Mills^{b,f}

AIDS 25(6):p 777-786, March 27, 2011. | DOI: 10.1097/QAD.0b013e328344febb



- **HIV ile yaşayan kişilerde transplantasyon kontrendike değil !!!**
- En sık endikasyon: HBV ve HCV koenfeksiyonu nedeniyle siroz ve HCC gelişmesi
- Beklenen ömür ve komplikasyonlar açısından HIV ile enfekte olmayan kişilere göre bir farklılık bulunmuyor



Olgudan çıkarılacak dersler

- ❑ Hepatit ve HIV ko-enfeksiyonu olan olguların siroza ilerleyişi daha hızlı ve ağır seyretmektedir.
- ❑ İleri evre karaciğer yetmezliği olan olgularda eşlik eden HIV varlığında sağ kalım oranı HIV ile koenfekte olmayanlara oranla daha azdır
- ❑ HIV enfeksiyonu artık transplantasyona engel oluşturmamaktadır
- ❑ Karaciğer nakli olan kronik delta hepatit olgularının prognozu iyi