

Böbrek Transplantasyonunda Hepatit C Virüsü

Dr. Oya ÖVÜNÇ, Dr. Fundu TÜRKMEN, Dr. İzzet TİTİZ,

Dr. A. Remzi DALAY, Dr. Kemal Nuri ÖZERKAN, Dr. Cihan ERSAN, Dr. Güler YAYLI

Özet: Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda viral hepatitler önemli morbidite nedenleridir. Hepatit C virüsü antikorunun saptanabilmesinden sonra hemodializ programındaki pek çok hastada bu antikor tesbit edilmektedir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda anti-HCV pozitiflik sıklığını saptamak, anti-HCV(+) ve (-) olan hastaların transplantasyon sonrası seyrini tesbit edebilmek, transplantasyon sonrası uygulanan tedavinin anti-HCV (+) ve (-) hastaların karaciğer fonksiyonlarına etkisini araştırmak, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda anti-HCV (+)'liğine yol açan faktörleri ortaya çıkarabilmek, transplantasyon sonrası oluşabilecek anti-HCV serokonversiyonunun anlamını irdeleyebilmek için böbrek transplantasyonu yapıp böbreği en az 4 hafta fonksiyon gören 35 hasta incelendi. Transplantasyon öncesi 17 hasta (%48.5) anti-HCV (+) idi. Anti-HCV (+) ve (-) hastalara yapılan transfüzyon sayıları arasında anlamlı fark yoktu. Buna karşın anti-HCV (+) olan hastaların dializ süreleri anlamlı uzundu. Transplantasyondan sonra anti-HCV (+) olguların %13.3'ünde, anti-HCV (-) olguların %17.6'sında serokonversiyon görüldü. Transplantasyon sonrasında oluşan transaminaz yükseklikleri INH kesilmesinden sonra kayboldu. Hiçbir hastada 6 aydan fazla transaminaz yüksekliği saptanmadı.

Sonuç olarak, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda dializ süresi 1 yılı aşmayacak şekilde erken transplantasyon gereklidir. Anti-HCV takip için yetersizdir. Anti-HCV (+)'liği, tek başına, transplantasyondan vaz geçirtmemelidir. Transplantasyon sonrası anti-HCV serokonversiyonunun anlamı belirsizdir. Anti-HCV (+) donör böbreği anti-HCV (+) alıcıya veya uzun süredir ilk böbrek transplantasyonu için sırada olan anti-HCV (-) alıcıya transplante edilebilir.

Anahtar kelimeler: Hepatit C virüsü (HCV), anti-HCV, böbrek transplantasyonu.

Summary: HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN RENAL TRANSPLANTATION

Viral hepatitis have significant morbidity in renal transplant recipients. Hepatitis C virus (HCV) represents an important agent of non-A non-B hepatitis. In order to investigate the prevalence of antibody to HCV (anti-HCV), the clinical outcome in anti-HCV positive (+), and negative (-) recipients, the importance of seroconversion, the effects of posttransplantation therapy on hepatic functions in anti-HCV (+) and (-) patients, we evaluated 35 patients having a graft functioning for more than 4 weeks. Seventeen patients (48.5%) were anti-HCV (+) before transplantation. The number of blood units transfused was not different between anti-HCV (+) and (-) groups. But, duration of hemodialysis was significantly longer ($p<0.01$) in the anti-HCV (+) (43.3 ± 18.4 months) than in the anti-HCV (-) (15.7 ± 14.9 months) patients. Thirteen percent of anti-HCV (+) patients, and 17.6% of anti-HCV (-) patients seroconverted. Posttransplantation serum transaminase elevations responded to cessation of INH. There was no patient with elevated transaminase level for more than 6 months.

In conclusion, renal transplantation must be performed early (less than 1 year on dialysis) in patients with chronic kidney failure, anti-HCV positivity is not an exclusion criterion for transplantation, the importance of seroconversion seen after transplantation is not clear, anti-HCV (+) donor kidney may be used for patients on the waiting list for the first graft for a long time.

Key words: Hepatitis C virus (HCV), anti-HCV, renal transplantation.

Haydarpaşa Numune Hastanesi Gastroenteroloji, Hemodializ ve Transplantasyon Bölümü.
Haydarpaşa Numune Hastanesi Kan Bankası.

Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda viral hepatitler önemli morbidite nedenleridir (1-3). Bu hastalarda hepatit B virüs infeksiyonunun devam edip kronik hepatite neden olabildiği gösterilmiştir (3). Hepatit C virüs antikoru (anti-HCV) enzim immünoassay yöntemi ile saptanabilmesinden sonra kronik hemodializ tedavi programındaki hastaların birçoğunda bu antikor saptanmıştır. Ancak anti-HCV pozitif (+) bulunan kronik hemodializ hastalarının böbrek transplantasyonundan sonra nasıl bir seyir izleyeceği henüz bilinmemektedir (1,3).

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda hepatit C virüs sıklığını saptamak, anti-HCV (+) ve (-) olan hastaların transplantasyon sonrası seyrini tesbit etmek, transplantasyon sonrası uygulanan tedavinin anti-HCV (+) ve (-) olan hastaların karaciğer fonksiyonlarına etkisini araştırmak, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda anti-HCV (+)'liğine yol açan faktörleri ortaya çıkartabilmek, transplantasyon sonrası oluşabilecek hepatit C virüs antikoru serokonversiyonunun anlamını irdeleyebilmek için Haydarpaşa Numune Hastanesinde yapılan böbrek transplantasyonlarının özellikleri incelendi.

MATERYAL ve METOD

Haydarpaşa Numune Hastanesinde Haziran 1991-Temmuz 1992 tarihleri arasında böbrek transplantasyonu yapılan 36 hasta incelendi. Bu hastaların 21'ine kadavradan, 16'sında canlıdan olmak üzere 37 transplantasyon yapıldı. Erken dönemde ölen 1 hasta çalışmadan çıkarıldı. Takip edilen hastalardan 2'sinde rejeksiyon oldu, 1 hasta ise kontrole gelmedi. Bu hastalar son değerlendirmeye alınmadı.

Hastaların hemodializ süreleri ve sıklığı, transfüzyon sayıları saptandı. Tüm hastalarda transplantasyon öncesi serum alanın aminotransferaz (ALT), serum aspartat aminotransferaz (AST), hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), HBsAg(+) olanlarda delta antikoru, anti-HCV (UBI HCV EIA United Biomedical Inc., New York, USA ile 2 kez) tayini yapıldı.

Transplantasyon öncesi transaminaz yüksekliği olan elektif olgulara karaciğer iğne biyopsisi ya-

pıldı. Akut hepatit B virüs infeksiyonu olan veya kronik aktif hepatit saptanan olgulara transplantasyon yapılmadı. HBsAg (+) olan hastalar transplantasyon seçim sırasının sonuna alındılar.

Transplantasyon öncesi transaminaz yüksekliği olan elektif olgulara karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Akut hepatit B virüs infeksiyonu olan veya kronik aktif hepatit saptanan olgulara transplantasyon yapılmadı. HBsAg (+) olan hastalar transplantasyon seçim sırasının sonuna alındılar.

Transplantasyon yapılan hastalardan 32'si 4-60 (ortalama 24) hafta izlendi. Bu hastalarda ayda 2-4 kez ALT ve AST düzeyleri ve çalışma sonunda anti-HCV tayini yapıldı. Serokonversiyon oluşan hastalarda 3. kez anti-HCV bakıldı.

Kadavradan yapılan transplantasyonda prednizolon, ATG-Fresenius, siklosporin, sandoglobulin; canlıdan yapılan transplantasyonda prednizolon, azatioprin, siklosporin, sandoglobulin verildi. Rejeksiyonlarda metil-prednizolona yanıt alınmazsa OKT3 kullanıldı. Hastalarda transplantasyon sonrası flukanazol, asiklovir, INH, trimetoprim-sulfametaksazol, ranitidin, mikostatin, antibiyotik (sefalosporin+aztreonam), dipiridamol, verapamil, diltiazem kullanıldı.

Transaminaz düzeyleri 2 kat veya daha fazla yükselen hastalarda hepatotoksik etki yapması olası ilaçlar değiştirildi veya kesildi.

Transaminaz yüksekliği (> 40 IU/L) 6 aydan uzun süren veya fluktuasyon gösteren hastalara karaciğer iğne biyopsisi planlandı.

Tüm hastalardan PCR HCV RNA araştırması için serum örnekleri alındı.

Elde edilen sonuçlar student t testine göre değerlendirildi, p değerinin 0.05'den küçük olması halinde sonuç anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan 36 hastaya

Tablo I: Anti-HCV (+) ve (-) böbrek transplantasyonlu hastaların yaş, cinsiyet ve takip süreleri.

	kadın/erkek (n)	Takip süresi (ay)	Yaş (ort)
Anti-HCV (+)	6/11	22.5±15.2	31.7±11.6
Anti-HCV (-)	8/10	25.3±17.3	31.1±13.5
P	>0.05	>0.05	>0.05

21'i kadavradan, 16'sı canlıdan olmak üzere 37 böbrek transplantasyonu yapıldı. Bir hasta erken dönemde öldüğü için çalışmadan çıkartıldı. Geriye kalan 35 hastanın 21'i erkek, 14'ü kadındı.

35 hastanın 17'sinde transplantasyon öncesinde anti-HCV (+) bulundu (%48.5). Transplantasyon öncesi anti-HCV(+) ve (-) olan hasta grupları arasında yaş, cinsiyet ve takip süreleri bakımından anlamlı fark yoktu (Tablo I).

Anti-HCV (+)'liği erkeklerde %52, kadınlarda %42 oranında saptandı.

Transplantasyon öncesinde anti-HCV (+) ve (-) olan hasta gruplarına yapılan transfüzyon sayıları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo II).

Transplantasyon öncesi dönemde anti-HCV (+) ve (-) olan hasta gruplarında haftalık hemodializ sıklıkları farklı değildi. Buna karşın anti-HCV (+) olan hastalarda dializ uygulanma süresi anlamlı derecede uzundu ($p<0.01$) (Tablo III).

Böbrek transplantasyonu yapılmadan önce 1 yıldan uzun süreli dializ uygulanan hastaların %80'inde anti-HCV (+) iken 1 yıldan kısa dializ yapılanlarda aynı oran %7 idi, aradaki fark ileri derecede anlamlıdır ($p<0.00001$) (Tablo IV).

Tablo II: Anti-HCV (+) ve (-) hastalara yapılan transfüzyon sayıları.

	Transfüzyon (ünite)		
	>5	1-5	0
Anti-HCV (+) (17 hasta)	4	11	2
Anti-HCV (-) (18 hasta)	1	13	4
P	>0.05	>0.05	>0.05

Tablo III: Anti-HCV (+) ve (-) hastalarda dializ süresi ve dializ sıklığı.

	Dializ süresi (ay)	Dializ sıklığı (haftada)
Anti-HCV (+)	43.3 ± 18.4	2.59 ± 0.5
Anti-HCV (-)	15.7 ± 14.9	2.28 ± 0.67
P	<0.01	>0.05

Böbrek transplantasyonu yapıldıktan sonra 35 hastanın 32'si 4 hafta veya daha uzun süre izlenebildi. Transplantasyon öncesi anti-HCV (+) olan 17 hastanın 15'i izlendi; bu hastalardan 2 tanesinde anti-HCV (-) oldu (%13.3). Her iki olguda da canlıdan nakil yapılmıştı. Anti-HCV (-) olan 18 hastanın 17'si izlendi; bu olgulardan 3'ünde anti-HCV (+) oldu (%17.6). Bu hastalardan 2'sine kadavradan, 1'inede canlıdan böbrek nakli yapılmıştı.

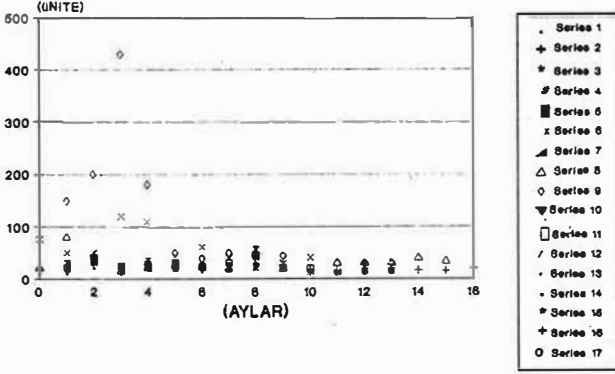
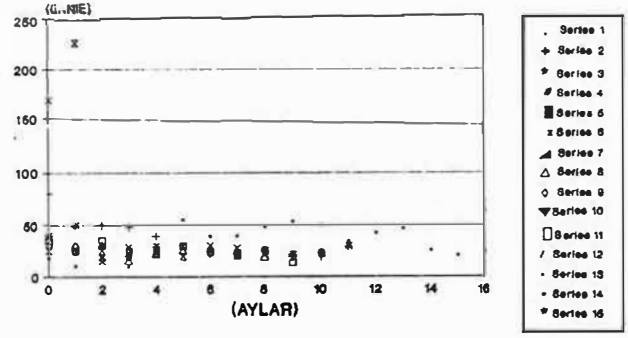
Transplantasyondan sonra izlenen anti-HCV (+) ve (-) hastaların serum ALT düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Anti-HCV (-) olan 17 hastanın 2'sinde ALT yüksekliği saptandı, her iki olguda da INH kesildikten sonra enzim düzeyleri normal sınırlara indi (Tablo V). Anti-HCV (+) olan 15 hastanın 3'ünde görülen ALT yüksekliği de benzer şekilde INH kesilmesiyle kayboldu (Tablo VI). Böylece böbrek transplantasyonundan sonra uzun süreli ALT yüksekliği saptanarak protokolumuz gereği karaciğer iğne biyopsisi yapılma indikasyonu doğan hastamız olmadı.

TARTIŞMA

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda %48.5 oranında anti-HCV (+) saptandı; bu oran Türkiye'den bildirilen %57.1'lik oranla uyumludur (4). Batı ülkelerinde yapılan böbrek trans-

Tablo IV: Dializ süresi ile anti-HCV ilişkisi.

	>1 yıl	<1 yıl	Toplam (n)
Anti-HCV (+) n(%)	16(80)	1(7)	17
Anti-HCV (-) n(%)	4(20)	14(93)	18
Toplam (n)	20	15	35

Tablo V: Anti-HCV (-) olan hastaların transplantasyon sonrası ALT takipleri.**Tablo VI:** Anti-HCV (+) olan hastaların transplantasyon sonrası ALT takipleri.

plantasyonlarında anti-HCV (+)'lik oranı %6.5-33 arasında bildirilmektedir (1,2,5-9). Bu oran İtalya'da %12 (1), İspanya'da %20-33 arası (2,5,6), Belçika'da %6.5 (7), Avusturya'da %13 (8), Almanya'da ise %10'dur (9). Aynı oran Uzak Doğu'da %65.8'e kadar yükselebilmektedir (3). Türkiye'deki anti-HCV (+)'lik sıklığı batı ile uzak doğu değerleri arasında yer almaktadır.

Bizim serimizde anti-HCV (+) ve (-) hastalarda hemodializ süreleri farkı anlamlı bulunmuş, transfüzyon sayıları arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Yani, HCV enfeksiyonu için hemodializ uygulama süresi risk faktörü olarak saptanırken yapılan transfüzyon sayısı risk faktörü olarak belirmemiştir. Literatürde bu konuda farklı yayınlar vardır. Akpolat (4) ve Goffin (7) bizimle aynı sonuca varırken Klauser dializ süresi uzunluğunu, yapılan transfüzyon sayısını ve retransplantasyonu HCV enfeksiyonu için risk faktörü olarak saymıştır (8). Fabrizi (1) ve Morales (6) ise anti-HCV (+) ve (-) hastalar arasında gerek dializ süresi gerekse transfüzyon sayısını farksız bulmuştur. Buna karşın Huang hem dializ süresinin hem de transfüzyon sayısının anti-HCV (+) hastalarda fazla olduğunu bildirmiştir (3). Günümüzde HCV enfeksiyonunun geçiş yolları tam bilinmediği için risk faktörleri de çelişkilidir.

Böbrek transplantasyonu yapılan anti-HCV (+) ve (-) hastaların takibinde karaciğer fonksiyonla-

rının farklı olup olmadığı konusunda değişik yayınlar vardır. Bizim hasta gruplarımızda gerek biyokimyasal gerekse klinik olarak fark bulunmamıştır. Ranjan da 10 yıllık izlemde pozitif hepatit C serolojisinin ne hasta ne graft yaşamına etki etmediğini bildirmiştir (10). Ancak anti-HCV (+) olan böbrek transplantasyonu hastalarda transaminaz yükseklikleri ve kronik karaciğer hastalıklarına daha fazla rastlandığının bildirildiği çalışmalar da vardır. Fabrizi anti-HCV(+) olanlarda ALT'yi anlamlı yüksek bulmuştur(1). Huang da anti-HCV (+) olguların %34.2'sinde kronik hepatit, %7.6'sında siroz saptamıştır (3). Akpolat da kronik karaciğer bozukluğunun anti-HCV (+) olanlarda anlamlı oranda fazla görüldüğünü bildirmiştir (4). Morales de anti-HCV (+) olgularda kronik karaciğer hastalığının anlamlı oranda fazla görüldüğünü bildirmiştir (6). Yayınlardaki farkların çeşitli nedenleri bulunabilir. Transplantasyon protokol farkları bulunabilir. Biz histopatolojik tanı kronik aktif hepatitleri transplantasyona kabul etmedik. Ayrıca hastalara transplantasyon sonrasında uygulanan kemoterapiler farklı olabilir. Yayınlarda genellikle immünoşüpresif protokolların neler olduğu belirtilmekte, birlikte kullanılan diğer ilaçlar hakkında bilgi yer almamaktadır. Bizim protokolumuza göre transplantasyondan sonra transaminaz yüksekliği oluşan hastalarda ilk olarak hepatotoksik olan ilaçlar (öncelikle INH) kesildi ve transaminazlar izlendi. Enzimlerin uzun süreli yüksekliği saptanıp karaciğer iğne

biyopsisi yapılma gereği doğan hasta olmadı. Hasta sayımızın az, takip süremizin de kısa olması anti-HCV (+) hastalarımızda kronik karaciğer hastalığına rastlamamamıza neden olabilir; daha uzun süreli izlemede bu tür hastalarla karşılaşabiliriz.

Böbrek transplantasyonu yapılp en az 4 hafta izlenen 32 hastanın 5'inde anti-HCV serokonversiyonu saptadık. Anti-HCV (+) olanların %13.3'ü negatife dönerken anti-HCV (-) olanların %17.6'sı pozitifleşti. Hiçbir hastanın karaciğer fonksiyonlarında serokonversiyona bağlanabilecek biyokimyasal ve/veya klinik değişim saptanmadı. Böbrek transplantasyonundan sonra oluşan anti-HCV değişimlerinin nedenleri ve anlamı üzerinde fikir birliği yoktur. Oliveras anti-HCV (+) olan hastalarda transplantasyondan sonra 1-5 yıl içinde %44 oranında antikorda negatifleşme saptarken aynı sürede anti-HCV (-) olan hastaların %16'sında pozitifleşme saptamıştır. Yazar pozitiften negatife dönüşümde böbrek alıcısı olanlarda antikor titresinin azalmasının veya HCV enfeksiyonunun takibinde anti-HCV'nin yetersizliğinin olası nedenler olduğunu ifade ederken, negatiften pozitif dönüşüm hakkında yorum yapmamıştır (5). Huang da 5 yıldan uzun yaşayan transplante hastalarda anti-HCV(+)’liğinde anlamlı azalma saptamış ve neden olarak transplantasyon sonrasında HCV enfeksiyonunun gelişiminde azalmayı öne sürmüştür. Anti-HCV'nin negatiften pozitif dönüşümü hakkında ise herhangi bir yorum yapmamıştır (3). Marcen ise pozitiften negatife serokonversiyonu %48 oranında saptamış ve olası neden olarak immünosüpresif ilaçların, özellikle de siklosporinin, virüsün vücuttan temizlenmesine yol açabileceğine işaret etmiştir. Aynı yazar negatiften pozitif dönüşüme cerrahi girişim sırasındaki transfüzyon veya takılan böbreğin kendisinin neden olabileceği üzerinde durmuştur (2). Bunlara karşın HCV antikor

serokonversiyonunun kendi serilerinde nadiren görüldüğünü bildiren yazarlar da vardır (10).

Anti-HCV ile ilgili teknik sorunların varlığı pek çok araştırmacı tarafından dile getirilmiştir. Günümüzde anti-HCV'nin sürmekte olan enfeksiyonun göstergesi olduğu kabul edilmektedir (2). Genel kanı olarak HCV enfeksiyonunun takibinde anti-HCV'nin yeterli olmadığı, daha sensitif testlerin kullanılmasının şart olduğu bildirilmektedir (1-3,5,7,10,11).

Literatürde üzerinde fikir birliğinin bulunmadığı bir konuda anti-HCV (+) donörün böbreğinin transplante edilip edilemeyeceğidir. Anti-HCV (+) olan 4 donörün böbreğinin transplantasyonunun sonuçlarının bildirildiği bir yayın dikkat çekicidir (12). Bu 4 böbrekten 3'ü anti-HCV (-) hastalara transplante edilmiş ve hastalardan birinde serokonversiyon ve transaminazlarda yükselme saptanırken diğer 2 hastada serokonversiyon oluşmamıştır. Transplantasyon öncesi anti-HCV (+) olan diğer hastada transplantasyon sonrası hepatit tablosu gelişmemiştir. Bu bulguların ışığında anti-HCV (+) donör böbreğinin anti-HCV (+) olanlara veya ilk transplantasyon için 5 yıldan daha uzun süredir bekleyenlere transplante edilebileceğini ifade eden araştırmacılar vardır (11).

Sonuç olarak, ülkemizde böbrek transplantasyonuna hazırlanan hastalarda anti-HCV pozitifliğine sık rastlanmaktadır. Bu oranın azaltılabilmesi için kronik böbrek yetmezlikli hastalarda dializ süresi 1 yılı aşmayacak şekilde erken transplantasyon gereklidir. Mevcut Anti-HCV teknolojisi takip için yetersizdir. Anti-HCV pozitifliği, tek başına, transplantasyondan vazgeçirtmemelidir. Transplantasyondan sonra anti-HCV serokonversiyonunun klinik anlamı belli değildir. Anti-HCV (+) donör böbreği anti-HCV (+) alıcıya veya uzun süredir organ bekleyen anti-HCV (-) alıcıya transplante edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Fabrizi F, Marai P, Di Filippo D, Marcelli D, Erba G, Pontoriero G, Bacchini G, Locatelli F: Hepatitis C virus infection in kidney graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 274
2. Marcen R, Pascual J, Orofino L, Fernandez Munoz R, Teruel JL, Celma ML, Miaro F, Ortuno J: Hepatitis C virus infection in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1992; 24: 87-8.
3. Huang C, Liaw Y, Lai M, Chu S, Chuang C, Huang J: The clinical outcome of hepatitis C virus antibody-positive renal allograft recipients. *Transplantation* 1992; 53: 763-5.
4. Akpolat T, Arık N, Arınsoy T, Çolakoğlu M, Özkuyumcu C, Sungur C, Bakkaloğlu M, Yasavul Ü, Erkan İ, Turgan Ç, Çağlar Ş: Renal transplantasyon yapılmış hastalarda anti-HCV sıklığı ve önemi. XI Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi Ürgüp 1992. Bildiri Kitabı sayfa 45.
5. Oliveras A, Lioveras J, Puig JM, Comerma I, Bruguera M, Barrera J, Mir M, Auhia J, Masramon J: Hepatitis C virus in renal transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2636-7.
6. Morales M, Campo C, Castellano G, Colina F, Andres A, Fuertes A, Praga M, Rodicio JL: Clinical implications of the presence of antibodies to hepatitis C after renal transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 78-80.
7. Goffin E, Pirson Y, Cornu C, Lamy ME, van Ypersele de Strihou C: Prevalence and significance of anti-HCV antibodies in kidney graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 5: 1057.
8. Klauser R, Franz M, Traindl O, Pidlich J, Hal U, Watschiger B, Pohanka E, Kovarik J: Hepatitis C antibody in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1992; 24: 286-8.
9. Baur P, Daniel V, Pomer S, Scheurlen H, Opelz G, Roelcke D: Hepatitis C virus antibodies in patients following blood transfusion and kidney transplantation. *Beitr-Infusionther* 1991; 28: 27-8.
10. Ranjan D, Burke G, Esquenazi V, Milgrom M, Koleilat N, Roth D, Gomez C, Olson L, Babischkin S, Gharagozlo H, Miller J: Factors affecting the ten-year outcome of human renal allografts. *Transplantation* 1991; 51:113-7.
11. Mizrahi S, Hussey JL, Hayes DH, Boudreaux JP: Organ transplantation and hepatitis C virus infection. *Lancet* 1991; 337: 1100.
12. Otero J, Rodriguez M, Escudero D, Gomez E, Aguado S, DeOna M: Kidney transplants with positive anti-hepatitis C virus donors. *Transplantation* 1990;50: 1086-7.