

# Kronik Böbrek Yetmezlikli ve Renal Transplantasyonlu Hastalarda Viral Hepatitler

Mehmet ARHAN, Sedef ÖZDAL KURAN, Aydın Şeref KÖKSAL, Dilek OĞUZ

Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, Sıhhiye, Ankara

Viral hepatitler kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda önemli problemlerden biridir. Bu grup hastalarda özellikle parenteral geçişli hepatitlerin sıklığı belirgin olarak artmıştır. Hemodiyaliz ünitelerinde bulaşın sıklığı, sık kan transfüzyonları ve KBY'de immün sistemin baskılanmış oluşu bu oranın artmasında önemli etkenlerdir. Hepatit virüslerinin KBY'de seyirleri, tedavi prensipleri, transplantasyon sonrası takipleri pek çok merkezce araştırılmaktadır. Bu derlemede konu ile ilgili yapılmış çalışmalar ve genel prensipler sunulmaya çalışılmıştır.

## 1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONU

**A. İnfeksiyonun sıklığı:** 1965'de Blumberg ve arkadaşlarının Avustralya antijenini tanımlamalarının ardından hemodiyaliz ünitelerinde hepatit B virusü (HBV) ile ilgili çalışmalar başlamıştır. 1974'de hemodiyaliz (HD) hastalarında akut HBV enfeksiyonunun sıklığı %6.2 iken seçilmiş bazı bölgelerde bu oran %30'a kadar çıkmaktaydı. 1980'de bu oran %1, 1997'de ise %0,05'e kadar düşmüştür (1). Avrupa diyaliz ve transplantasyon topluluğu 1967-1971

yılları arasında HD ünitelerinde HBV'nin yıllık insidansını %5-10 olarak rapor etmiştir (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde HD ünitelerindeki hastalar arasında HBsAg prevalansı 1976 yılında %7,8'ken 1980'de %3,8'e, 1997'de %0,9'a kadar düşmüştür (3). Batı Avrupa ülkelerindeki HD ünitelerinde 1970-1980 arasında takip edilen hastalarda HBsAg pozitifliği %10,4 oranında bulunmuştur (1).

Ancak dünyanın farklı yerlerinde hatta aynı ülke içerisinde değişik HD ünitelerinde HBV enfeksiyonu farklı sıklıklarda bildirilmiştir. Türkiye'de 1986-1998 yılları arasında çeşitli HD ünitelerinde yapılmış çalışmaların derlemesinde HBV insidansı %10,1 olarak bulunmuştur (4).

Hemodiyaliz ünitelerindeki sıklığın belirgin olarak azalmasının nedeni öncelikle hastalık önleme ve kontrol merkezinin evrensel koruyucu önlemleri belirlemesi, ardından da HBV aşısının gündeme gelmesine bağlıdır. Koruyucu önlemler arasında HD ünitesindeki tüm hastaların aylık HBsAg açısından taraması, hastaya ait tıbbi aletlerin ve ilaçların ortak kullanılmaması, temiz alanlar ile kan ve kan ürünlerinin, kullanılmış tıbbi malzemenin bulunduğu alanların ayrılması sayılabilir. Bütün bu önlemlere ek olarak HbsAg pozitif diyaliz hastaları-

nın aynı ekipman ve personel ile aynı bir üniteye diyalize alınmaları da önerilmektedir.

**B. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda Hepatit B'ye karşı aktif profilaksi:** Normal popülasyonda üç doz intramusküler hepatit B aşısına karşı yanıt %95-99 düzeyinde iken, hemodiyaliz hastalarında %50 civarındadır. Buna ek olarak çalışmalarda hastalardaki anti-HBs titresi genelde normal popülasyondan daha düşük ve titrenin koruyucu düzey altına inmesi daha kısa sürede olmaktadır. Hastalara hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanmadan önceki kompanse dönemlerinde aşı yapmanın daha yüz güldürücü sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

Aşıya düşük düzeyde antikor yanıtının nedeni olarak KBY'lilerde, T hücre reseptör yoğunluğunun düşük olması sorumlu tutulmuştur (5). Buna ek olarak ileri yaş, obezite, HLA B8, DR3 varlığı da aşıya verilen yanıtı azaltmaktadır.

Aşılama yanıtının yüksek olması için aşılama sayısını ve aşılama dozunu arttırmak, aşırı çeşitli immünomodülatörlerle (interferon, timopentin, interlekin 2) birlikte vermek gibi çeşitli yöntemler denenmiştir. Ancak çalışmaların çoğunda antikor yanıt oranında belirgin farklılık saptanmamıştır. En başarılı sonuçlar aşılama dozu ve sayısının artırıldığı çalışmalarda gözlenmiştir. 80 HD hastasının iki yıllık izleminde 0, 1, 2, 6. aylarda 40 mg'lık dozlar da yapılan aşılama da %77,5 oranında antikor yanıtı gözlenmiştir (6).

Son yıllarda yanıtı arttırmak amaçlı intradermal aşılamanın, intramusküler aşılama kombine edilerek kullanılması yönünde bazı çalışmalar vardır. İntradermal aşının immüniteyi daha çok uyardığı ve yanıtsız hastalarda denenebileceği ileri sürülmektedir (7). Üzerinde durulan bir diğer ajan da granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)'dir. Primer yanıtsız hastalarda tedaviye eklenebileceğine dair çeşitli çalışmalar vardır (8). Oral levamizolun immünomodülatuar etkisi ile HBV aşılmasına yanıtta etkin olabileceğini savunanlar da vardır (9).

Bu konu ile ilgili günümüzde ABD'deki hastalık kontrol ve önleme merkezinin önerileri pratikte uygulanacak en uygun yöntem gibi görünmektedir. Burada önerilen normal aşılama takibin (0, 1, 6. aylarda 20 µg) anti-HBs titresinin ölçülmesi ve normal değerlerin altındaki vakalarda ek doz yapılmasıdır (10).

**C. Hepatit B infeksiyonunun kronik böbrek yetmezlikli hastalarda seyri:** KBY'li hastalarda HBV % 80 oranında kronikleşir. Bu oran normal popülasyondaki erişkinler için %10- %15 arasındadır. Kronikleşme sıklığının artışı daha çok hücreli immünitedeki zayıflık sorumlu tutulmaktadır. Lee ve arkadaşları HBV pozitif HD hastaları ve HBV pozitif böbrek patolojisi olmayan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada HD hastalarında lenfoproliferatif yanıtın çok düşük olduğunu göstermişlerdir (11).

Hastalar genelde semptomsuz, biyokimyasal olarak normal transaminaz düzeyleri ve serolojik olarak HBeAg-pozitif, HBV DNA-pozitif olarak seyrederek (1). Transaminaz düzeylerinin normal seyretmesi nedeni olarak birkaç mekanizma ileri sürülmüştür (12).

1. Üremiye bağlı immünsupresyon iltihabi yanıtı, dolayısıyla nekrozu baskılayabilir.

2. ALT kofaktör olarak pridoksal 5 fosfatı kullanır, üremik hastalarda pridoksin eksikliği bu etkiden sorumlu olabilir.

3. Hepatositte ALT ve AST sentez supresyonu veya serumda artmış klirens olabilir.

Yasuda ve arkadaşları KBY'lilerde ALT değerinin üst sınırının 20 IU/L olarak kabul edilmesini önermişlerdir (13).

HBV pozitif hastalarda herhangi bir yakınma olmaması ve normal transaminaz düzeyi, karaciğer hastalığı düzeyini yansıtmaz. Transaminaz düzeyi normal, yakınması olmayan hastalara yapılan karaciğer biyopsilerinde %78 oranında çeşitli seviyelerde karaciğer hasan tespit edilmiştir (14). Bu nedenle histopatolojik değerlendirme HD hastalarında (hem HCV, hem de HBV enfeksiyonunda) karaciğer için karar verilecek en doğru tetkiktir. Hastalarda yüksek kronikleşme, daha sık karaciğer hasan görülmesine rağmen HBV varlığı devamlı HD'e giren hastalarda en azından ilk on yıl içinde sağ kalımı veya morbiditeyi olumsuz yönde etkilemez. Hemodiyaliz hastalarında HBV'ye bağlı ölüm sık değildir (15).

**D. Böbrek transplantasyonu ve HBV infeksiyonu:** Hemodiyaliz tedavisinde olan hasta ile transplantasyona verilmiş hasta arasında mortalite ve morbidite arasında fark var mıdır? Hangi hastalar transplantasyona uygundur? Transplantasyon sonrası HBV seyri nasıldır? Bunlar KBY'li ve viral hepatiti olan hastalarda aklı en sık gelen sorulardır.

Parfey ve arkadaşları 20 HbsAg pozitif böbrek

transplantasyonlu hasta (grup 1) ile 10 HBsAg-pozitif hemodiyaliz hastasını (grup 2) 83 ay izledikleri çalışmalarında; grup 1'de 12 (% 60) hastada siroz geliştiğini ve bunların 11'inde (% 55) karaciğer hastalığı nedeni ile ölüm olduğunu; grup 2'de ise karaciğer hastalığına bağlı ölüm görülmediğini tespit etmişlerdir (2).

Hisse ve arkadaşları 107 HbsAg pozitif hasta (grup1) ile 508 HbsAg negatif böbrek transplantasyonlu hastayı (grup 2) 10 yıl boyunca izlemişler ve grup 1'de sağ kalımı % 64, karaciğer hastalığına bağlı ölüm oranını % 30; grup 2'de bu değerleri sırası ile % 80, % 4.2 bulmuşlardır (2).

Fornai ve arkadaşları, 1996 yılında 151 HbsAg pozitif böbrek transplantasyonlu hastayı transplantasyon sonrası ortalama 125 ay süreyle izlemişler ve şu sonuçlara ulaşmışlardır: Böbrek transplantasyonlu hastalarda HBsAg, HBeAg, HBV-DNA'nın yıllık spontan kaybolma oranları % 0, 1, % 3, % 3 iken bu oranlar normal popülasyonda sırası ile % 0.5, % 5-10, % 7'dir. HBV reaktivasyonu, böbrek transplantasyonlu hastalarda % 30 bulunurken genel popülasyonda bu oran %5'dir. Transplantasyon başında yapılan karaciğer biyopsileri 66 ay sonra yapılan karaciğer biyopsileri ile karşılaştırıldığında normal, kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit ve siroz oranları başlangıçta % 39, % 27, %25, %0 iken 66 ay sonra sırasıyla %6, %18, %42 ve %28 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki HBsAg-pozitif transplantasyonlu hastalar ile transplantasyon yapılmış ancak HBsAg-negatif hastaların 125 aylık izleminde hasta sağ kalım oranları arasında anlamlı fark olmadığı ancak HCV varlığının sinerjistik etki ile karaciğer histopatolojisini kötüleştirmekte olduğu (sirozlu hastaların %62.5'i HBV+HCV pozitif olgular), karaciğer hastalığına bağlı ölümün HBV-pozitif hastalarda ana ölüm nedeni olduğu (41 ölümden 15'i (%36.6) karaciğer hastalığına bağlı) tespit edilmiştir (16).

Mathurin ve arkadaşları retrospektif olarak 834 böbrek transplantasyonu yapılmış hastayı viral belirleyicilerine göre gruplara ayırıp 10 yıllık izlem sonuçlarını değerlendirmişlerdir (17). Hasta ve greft sağ kalım sıklığı 128 HBsAg-pozitif hastada (grup 1) % 55±6 ve % 36±5, 216 anti-HCV-pozitif hastada (grup 2) % 65±5 ve % 49±5, 490 viral belirleyiciler negatif olarak bulunanlarda (grup 3) % 80±3 ve % 63±3 (p< 0.01) bulunmuştur. On yıllık sağ kalım pretransplant siroz tanısı alanlarda belirgin olarak düşük bulunmuştur (sirozu olan ve olmayan vakalarda % 26±16, % 69±7). Fornai ve arkadaşları

çalışmasında izlemde pozitif veya negatif olgularda sağ kalımlar arasında fark olmaması bu çalışmada ileri dönem karaciğer hastalarının, sirozlu hastaların transplantasyona alınmaması ile açıklanabilir. Halbuki Mathurin'in çalışmasında kompanse ise sirozlu olguların transplantasyona alındığı görülmüştür.

Çalışmalar sonunda kabul edilen görüş teröpatik immünosupresyonun viral replikasyonu arttırdığı, karaciğer histopatolojisini olumsuz etkilediği yönündedir. HBV genomunun glukokortikoid yanıtı bir bölge içermesi ve aktive edildiğinde HBV transkripsiyonunun artması bu görüşü desteklemektedir. Prednizolon ile intrasellüler DNA ve RNA düzeylerinin yaklaşık iki kat, azatiyoprin ile dört kat arttığı gösterilmiştir.

#### **E. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda HBV enfeksiyonunun tedavisi:**

**1. Hemodiyaliz hastalarında tedavi:** HBV-pozitif HD hastalarında tedavi eğer transplantasyon düşünülmüyorsa ve hastanın replikatif belirleyicileri pozitif, viral yükü yüksek ise önerilir. Transplantasyon düşünülmeyen hastalarda ise replikatif belirleyicileri pozitif viral yükü yüksek ve histopatolojik olarak fibrozisi yüksek aktif saptanan olgulara tedavi önerilir.

HD hastalarında çalışmalarda en sık kullanılan ajan interferondur (IFN). Son zamanlarda nukleosid analogu Lamuvidin de kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bazı görüşlere göre ise; Lamuvidin böbrek yoluyla atılıp, HD ile temizlenemediği için önerilmemektedir (1).

Yapılan çalışmalar HD hastalarında IFN'a yanıtın normal popülasyondan farklı olmadığı yönündedir. Ancak HD hastalarında IFN'a bağlı komplikasyonlar daha sık ve daha uzun sürelidir (18).

IFN 9-10 milyon ünite /hafta HD sonrası önerilir. Tedavi süresi konusunda değişik görüşler vardır. Genelde tedavinin 12 aya tamamlanması önerilir. Tedavi öncesi serum AST, ALT düzeyleri yüksek, HBV-DNA düzeyleri 200 pg/ml altında olan hastalarda yanıt daha yüksektir. Viremi yüksek hastalarda IFN ile kombine Lamuvidin verilebilir. Lamuvidine verilen yanıt ve Lamuvidin dozu ile ilgili netleşmiş veriler yoktur. Guanosin analogu olan antiviraller (asiklovir, gansiklovir, famsiklovir, pensiklovir) içerisinde oral yolla alınabilen HBV'ye etkin olan famsiklovirdir. Ancak famsiklovir kreatinin klerensi 2ml/dk altındaki hastalara önerilmez. Diğer nukleosid analogları ise deneme aşamasındadır.

**2. Transplantasyonlu olgularda tedavi:** Transplantasyon yapılmış hasta grubunda transplantasyon sonrası viral yükü belirgin artmış ve histopatolojisi fibrozisi yüksek hastaya verilebilecek tek tedavi seçeneği Lamuvidindir. Lamuvidin ile yapılmış az sayıda az vakalı çalışmalar vardır. Lamuvidine verilen grupta biyokimyasal yanıt normal popülasyondan farklı bulunmamıştır. Ancak Lamuvidin kesilmesinden sonra yüksek oranda relaps tespit edilmiştir (19). Altı HBV-DNA ve HBs Ag pozitif böbrek transplantasyonlu hastada yapılan bir çalışmada; ortalama 8 ay (4-14 ay) Lamuvidin 100-150 mg/gün verilmiş, tedavi sonunda tüm olguların transaminaz düzeyleri normale dönmüş, HBV-DNA'ları negatifleşmiş ve dört hastada HBs Ag kaybolmuştur.

IFN, transplantasyonlu hastalarda immünmodülatuar (MHC klas I antijen sunumunu, T lenfositlere bağlı sitotoksiteyi ve NK fonksiyonlarını artırır) etkisi nedeni ile rejeksiyona neden olacağı için önerilmez.

Çalışmaların ışığında HBV-pozitif diyaliz hastalarında, böbrek transplantasyon öncesi histopatolojik inceleme yapılması gereklidir. Bunun yanı sıra viral yük ve replikasyon hem hastanın hem de greftin sağ kalımını belirlemede önemlidir. Hastayı olabilecek en düşük viral replikasyon düzeyi ve yükü ile transplantasyona vermeyi planlamalı ve bu nedenle tedavi uygulanmalıdır. Sirozlu, ileri karaciğer hastalığı, şiddetli aktif hepatiti olan hastalara nakil önerilmemeli veya böbrek ve karaciğer nakli birlikte yapılmalıdır.

**F. HBV Pozitif böbrek vericisi:** HBsAg-pozitif donör kullanılmaz. Anti-HBc-pozitif olguların böbrek transplantasyonunda kullanılmasında bir sakınca yoktur. Ancak bu olgularda alıcının aşılansması önerilir.

## 2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA KRONİK HCV İNFEKSİYONU

**A. İnfeksiyonun sıklığı:** NonA-nonB olarak adlandırılan hepatitlerde en önemli nedenin HCV olduğunun 1989 yılında tespitinden sonra HCV varlığının HD ünitelerinde önemi anlaşılmıştır. Koruyucu önlemlerin varlığı ve aşılamanın gündeme gelmesi ile HBV'nin HD ünitelerindeki sıklığı belirgin azalırken, HCV viral hepatitler içinde en önemli problem olmuştur.

HCV enfeksiyonu prevalansı merkezlere göre çok değişkenlik göstermektedir. Avrupa ülkelerinde ortalama prevalansı %17 iken bu oran kuzeyde %10'dan az, güneyde % 40'lara kadar çıkmaktadır (20).

Hollanda'da, 1998 yılında 2653 diyaliz hastasında prevalans % 2.6 olarak bulunmuştur. Hastaların % 84'ünde anti-HCV-pozitif iken, % 87.3'ünde HCV-RNA-pozitifliği izlenmiştir. Genotip çalışmasında %23 tip 1a, % 46 tip 1b, %3 tip 2, %7 tip 3a, %4 tip 4a ve %6 vakada multipl genotip ile enfeksiyon etkeni olmuştur. Almanya'da, 1998'de 2780 HD hastasının %3.7'sinde HCV tespit edilmiştir. ABD'de HCV prevalansı ortalama % 10-20 arasında değişmektedir. Bu oran periton ve ev diyalizi olanlarda çok daha düşüktür (21). Türkiye'de 1990-1998 yılları arasında değişik araştırmacıların yaptığı çalışmaların derlemesinde 3610 hastada %41.5 oranında anti-HCV-pozitifliği tespit edilmiştir (4).

Renal transplantasyonlu hastalarda da HCV önemli bir problemdir. Bu hastalarda anti-HCV-pozitifliği prevalansı %10 ile %49 arasında değişmektedir (22).

1990'dan önce HCV'nin en önemli bulaş yolu kan transfüzyonları iken, son yıllarda hem eritropoetin kullanımı, hem de kan ürünlerinin HCV varlığı için duyarlı yöntemlerle tetkik edilmesi HCV'nin bu yolla bulaşını belirgin oranda azaltmıştır. Ancak HD üniteleri bulaşın hala yüksek olduğu riskli yerlerdir.

### **B. Diyaliz ünitelerinde HCV enfeksiyonunun bulaşmasının azaltılmasına yönelik uygulamalar:**

Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV taraması, pozitif tespit edilen hastaların izolasyonu ve kullanılan makinelerin ayrılması, diyalizörlerin yeniden kullanılmaması günümüzde HCV enfeksiyonunun sıklığını ve bulaş oranını azaltmak için kullanılan yöntemlerdendir. Ancak anti-HCV pozitif hastanın ve kullandığı makinenin izolasyonu konusunda çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Özellikle aktif enfeksiyonun HCV-RNA testi yaptırılarak anlaşılması; ancak bu testin maliyetinin çok yüksek oluşu; her hastaya her zaman uygulanamaması; izolasyonun başka genotiplerle bulaşı önleyememesi nedeniyle makine izolasyonunun HCV bulaşındaki rolünün önemsiz olduğunu savunan görüşler de vardır. Günümüzde önerilen anti-HCV pozitif olguların makinalarının ve kendilerinin ayrılması yönündedir. Ancak HBV enfeksiyonunda olduğu gibi HCV enfeksiyonunda da uyulması gereken genel korunma önlemleri vardır ve bunlara sıkı uyulma-

**Tablo 1.** Bütün hemodiyaliz hastaları için geçerli, enfeksiyondan korunmaya yönelik evrensel önlemler

1. Hastaların kendilerine ait diyaliz merkezleri olmalıdır. Seanslar sonrasında hastaların kullandığı çarşaf lar değiştirilmelidir
2. Tepsiler, tansiyon aletleri manşonları, klemp ler, makaslar ve benzeri dispoza bil olmayan alet ve eşyaların ortak kullanımı önlenmelidir.
3. İlaçlar ortak kullanılmamalıdır. İlaç arabaları kullanılmamalıdır.
4. İlaçlar merkezi bir alanda hazırlanıp buradan dağıtılmalıdır.
5. Temiz ve kontamine alanlar ayrılmalıdır.

sı önerilmektedir (Tablo 1).

**C. Kronik C hepatitinin kronik böbrek yetmezlikli hastalarda seyri:** HCV ile enfekte HD hastalarının çoğu semptomsuz ve normal ALT ve AST düzeyine sahiptir. HCV RNA hastaların tespitinde altın standarttır. Hemodiyaliz hastalarında HCV'ye karşı antikor oluşturamama neticesinde yalnızca anti-HCV negatifliği olup, selektif yöntemlerle (HCV RNA pozitifliği ile seyreden olgulara sık rastlanmaktadır) taranmalıdır (20). Hepatit B virus enfeksiyonunda da söz edildiği gibi transaminaz düzeylerinin normal olması veya HCV RNA titresi karaciğerdeki histopatolojik değişiklik ile paralellik göstermez. Bu nedenle gerek HBV enfeksiyonu gerekse HCV enfeksiyonu tespitinde karaciğer histopatolojisi en güvenilir göstergedir. Histopatoloji değişik oranlarda hepatit göstermekle birlikte siroza sık rastlanmaz. HCV enfeksiyonunun mortalite ve morbiditeye olan etkisi henüz net değildir. Ancak HCV'ye bağlı karaciğer hastalığından ölüm HD hastalarındaki mortalite nedenleri arasında öncelikli olmayıp sık gözlenmez.

**D. Böbrek transplantasyonu ve HCV enfeksiyonu:** Böbrek transplantasyonundan sonra serum HCV RNA titrelerinde belirgin artış olur. Bu da karaciğer hastalığının seyrinin hızlanmasına neden olabilir. Anti-HCV pozitif hastaların sağ kalımlarının diyaliz tedavisi ile mi yoksa transplantasyonla mı iyi olduğu net olarak bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili birkaç çalışma şu şekilde özetlenebilir:

Knoll ve arkadaşları 33 anti-HCV pozitif böbrek transplantasyonlu hastayı (grup 1), 25 anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastası ile (grup 2) birlikte 2 yıl izlemişler ve sonuçta grup 1'deki hasta sağ kalımının, grup 2'den daha iyi olduğunu tespit etmişler-

dir (23). New England bölgesi organ bankası çalışmalarına göre böbrek transplantasyonu yapılmış veya HD tedavisinde olan anti-HCV pozitif hastalar arasında hasta sağ kalımı açısından fark olmadığını göstermiştir.

Hanafusa ve arkadaşları 280 böbrek transplantasyonlu hastanın 20 yıllık retrospektif izlemlerini değerlendirdikleri çalışmada hastaların % 34'ünde anti-HCV'yi pozitif bulmuşlar ve bu olgulardaki karaciğer disfonksiyonunu % 55 olarak tespit etmişlerdir. Karaciğer disfonksiyonu anti-HCV negatif olgularda % 9 olarak bulunmuştur. Anti-HCV pozitif olgularda sağ kalım ilk 10 yılda anti-HCV negatif grupla anlamlı fark göstermezken 20 yılın sonunda pozitif olgularda sağ kalım %64, negatiflerde ise %88 bulunmuştur (29). Mathurin ve arkadaşlarının HBV'de sözü geçen çalışmalarında 10 yıllık izlem sonunda anti-HCV pozitif hasta ve greft sağ kalımı açısından HbsAg pozitif olgulara oranla daha iyi ancak negatif olgulardan daha kötü seyrettiğini bildirmişlerdir (17).

Bugüne dek yapılan çalışmaların ışığında HCV enfeksiyonu bulunan olguların transplantasyon sonrası seyirlerinin hemodiyalize oranla daha iyi olduğunu (aynı şey HBV için geçerli değil) ancak transplantasyon sonrası dönemde negatif olgulara göre (özellikle geç dönemde) daha kötü seyrettiklerini söylemek mümkündür.

**E. Böbrek transplantasyon adayı anti-HCV pozitif hastaya yaklaşım:** Hastaların HCV RNA varlıklarını değerlendirilir. HCV RNA'sı pozitif olgularda ve HCV RNA'sı negatif olup da ALT düzeyleri yüksek hastalarda karaciğer biyopsisi yapılır. Şiddetli aktivasyon ve/veya fibrozis veya sirozu olan olgular transplantasyona verilmez.

**F. Kronik böbrek yetmezlikli hastada HCV enfeksiyonunun tedavisi:**

**1. Hemodiyaliz hastalarında tedavi:** Son veriler akut hepatitli hastalarda erken interferon tedavisinin kronikleşmeyi önleme bakımından etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle akut olguların mutlaka tedavisi önerilmektedir. Kronik HCV enfeksiyonunda ise karar vermek daha zordur. Genel olarak HCV pozitif her diyaliz hastasına eğer genel durumu iyi ve yaşam beklentisi yüksek ise İFN tedavisi düşünülmelidir. İFN alan hastaların hepsinde HCV-RNA ve karaciğer histolojisi belirlenmelidir, siroz olan hastalara tedavi verilmemelidir, değişik derecelerde kronik hepatiti olan olgulara tedavi önerilir. Böbrek transplantasyon adaylarını mümkün olan en az viral yükü transplantasyona vermek

için tedavi uygulanmalıdır (22).

Tedavi için bugün elimizde bulunan ilaç İFN'dur. Haftada üç gün HD seansı sonrası 3 milyon ünite tedavi standarttır. Tedaviye en az 6 ay devam edilmesi önerilir. Tedaviye yanıt normal popülasyon ile benzerdir. Ancak KBY'li hastalarda komplikasyonlar daha şiddetli ve uzun süreli olmaktadır. Tablo 2'de değişik çalışmalarda HCV pozitif HD olgularının tedaviye yanıtlan gösterilmiştir (24, 25).

Ribavirin, hemodiyaliz hastalarında doza bağlı olarak eritrositlerde birikip hemolize neden olduğu için önerilmemekle birlikte, İNF ve ribavirin kombinasyonunun etkinliği, toleransı ve güvenirliliği konusunda prospektif randomize çalışmalara gereksinim olduğu özellikle vurgulanmaktadır (26, 27).

## 2. Böbrek transplantasyonlu olgularda tedavi:

HCV ile infekte böbrek transplantasyonlu hasta hangi durumda tedavi edilmelidir? Genelde post transplant dönemde HCV enfeksiyonu HBV gibi hızlı ve kötü seyretmez. Her ne kadar infekte olmayan hastalara oranla HCV enfeksiyonunda uzun dönemde greft ve hasta sağ kalımı düşük olsa da, transplantlı olguların sağ kalımı hemodiyalizdeki olgularından daha iyidir. Serum transaminaz düzeyleri devamlı yüksek seyreden, viremi yüksek olan ve en önemlisi histopatolojik olarak yüksek fibrozisi olan vakalara tedavi önerilebilir. Ancak, elimizde etkinliği kanıtlanmış ajan yoktur.

İFN, böbrek transplantasyonu sonrası akut rejeksiyona neden olduğu için önerilmez. Literatürde böbrek transplantasyonu sonrası İFN'nin kullanıldığı çoğu çalışmada akut rejeksiyon görülmüştür (28, 29).

Ribavirin ile yapılmış çok az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmalarda da HCV RNA titresini genelde % 57 vakada azalttığı ancak HCV RNA'yı temizlediği görülmüştür.

## G. Böbrek transplantasyonu sonrası HCV'ye bağlı

**böbrek hasarı:** HCV pek çok immunolojik olayla ilişkilidir. Proteinüri, tip 1 membranoproliferatif glomerulonefrit (kriyoglobulinemi ile olan veya olmayan), membranöz glomerulonefrit, renal trombotik mikroangiopati görülen patolojilerdendir. Genelde yüksek viremi ile seyreden olgularda gözlenir. Bu tür hastalarda tedaviye yönelik elimizdeki ajanlar çok sınırlıdır. Böbrek patolojisi olmayan bu tür vakalarda İFN ve immünosupresiflerle olumlu yanıtlar alınmıştır. Ancak transplantasyonlu bir olguda tedavi için çok fazla seçenek yoktur. İFN rejeksiyon riski nedeni ile kullanılmaz. Ribavirinin kullanıldığı çok az sayıda yayın vardır (30).

## H. HCV POZİTİF VERİCİ KULLANIMI

Tüm böbrek vericilerinin % 4-8'i HCV ile infektidir. Bu hastaların böbreklerini kullanmak konusunda çeşitli görüşler vardır. Organ israfından kaçınan kimi yerlerde anti-HCV pozitif böbrek kullanılırken, kimi bölgeler bunu tamamı ile kontrendike kabul etmektedirler. Teoride en uygun görüş alıcı ve vericinin HCV RNA'ları örtüştüğü zaman nakli gerçekleştirmektir. Ancak ekonomik ve pratik olarak her zaman HCV- RNA ile değerlendirme yapmak mümkün olmayacağından anti-HCV pozitif vericiden, anti-HCV pozitif alıcıya transplantasyon en uygun yöntemdir. Bu durumda yeni enfeksiyon riski % 0, 5'dir.

**Tablo 2.** Hemodiyaliz hastalarında interferon tedavisine verilen yanıtlar

Çalışmacı	Toplam	Tedaviyi	Tedavi	ALT	HCV-RNA	Relaps	Kalıcı	İzlem
	Hasta	Bırakan	Süresi (ay)	Normalleşmesi	Negatifleşmesi	(%)	Virolojik	Süresi
	Sayısı	Hasta sayısı		(%)	(%)		Yanıt (%)	(ay)
Koenig	23	14	5	50	65	33	43	5
Pol	19	1	6	85	53	62	20	19
Ratapulo-Gigi	19	6	12	100	77	0	92	14
Casanovas	10	-	12	90	10	0	20	9
Izopet	23	3	6	85	92	54	42	19
Ellis	11	-	6	77	?	?	?	?
Şimşek	17	-	6	88	?	?	?	?
Fernandez	10	4	6	83	50	?	?	?
Campistol	19	10	6	100	78	12	78	21

## KAYNAKLAR

1. Martin P, Friedman L. Chronic viral hepatitis and management of chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; 47: 1231-41.
2. Szmunes W, Prince AM, Grandy GF. et al. Hepatitis B infection: A prevalence study in 15 US hemodialysis centers. *JAMA* 1974; 227: 901-6.
3. Alter MJ, Favero MS, Peterson NJ. National surveillance of dialysis associated-hepatitis and other diseases, 1976 and 1980. *Dial Transplant* 1983; 12: 860-5.
4. Mistik R, Balık I. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. *Viral Hepatit 2001*, Kılıçturgay K, Badur S (ed.), 1.baskı, *Viral Hepatit Savaşım Derneği 2001*, s.10-55.
5. Judit K, Józef S, Claudia B. et al. Genetik regulation of the impaired immune response to hepatitis-B vaccine associated with low TCR density in end stage renal disease patients: Contribution of complement C4 and factor B alleles. *Immunol letter* 1997; 59: 13-9.
6. Peces R, Dela Torre M, Alcazar R. et al. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 239-45.
7. Charest AF, Mc Dougall J, Goldstein MB. Arandomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 976-82.
8. Evans TG, Schiff M, Graves B. et al. The safety and efficacy GM-CSF as an adjuvant in hepatitis B vaccination of chronic hemodialysis patients who have failed primary vaccination. *Clin Nephrol* 2000; 54: 38-42.
9. Urbanowicz W, Syczewska M, Kaczmarek A. HBV and HCV infections in relation to the chosen genetic features in hemodialysed patients. *Nephron*. 2000; 84: 291-3.
10. Rangel MC, Coronado WG, Euler GL. et al. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 1001-7.
11. Lee BW, Yap HK, Tan M, Guan R. et al. Cell mediated immunity in patients on hemodialysis: Relationship with hepatitis B carrier status. *Am J Nephrol* 1991; 11: 98-101.
12. Beşışık F. İmmünesupresif hastalarda kronik viral hepatit sorunu. *Viral Hepatit 2001*, Kılıçturgay K, Badur S (ed.), 1.baskı, *Viral Hepatit Savaşım Derneği 2001*, s. 376-391
13. Yasuda K, Okuda K, Endo N. et al. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis. Clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995; 109: 1295-1300.
14. Pol S, Debure A, Degott C. et al. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990; 335: 878-80.
15. Goffin E, Pirson Y, vanYpersele de Strihou C. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl 6): 88-92.
16. Fornairon S, Pol S, Legendre C. et al. The long term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996; 62: 297-9.
17. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T. et al. Impact of hepatitis B and C on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
18. Rodrigez A, Morgado T, Areias J, Silvestre F, Pinho L, Alves H, Castro-Henriques A, Sarmento A, Guimaraes S. Limited benefits of IFN- $\alpha$  therapy in renal graft candidates with chronic viral hepatitis B or C. *Tranplant Proc* 1997; 29: 777-80.
19. Rostaing L, Henry S, Cisterne JM. et al. Efficacy and safety of lamuvidine on replication of recurrent hepatitis B after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 1624-7.
20. Zolium F. Hepatitis C infection in special groups. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 130-5.
21. Carithers RL. Hepatitis C and renal failure. *Am J Med* 1999; 107: 90S-93S.
22. Morales JM. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Transplant Proc*. 1999; 31: 2221-4.
23. Knoll G A, Tankersley M, Lee J Y. et al. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 608-14.
24. Campistol J M, Esforzado N, Martinez J. et al. Efficacy and tolerance of interferon- $\alpha$ 2b in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2704-2709.
25. Pol S, Zylberberg H, Fontaine H. et al. Treatment of chronic hepatitis C in special groups. *J Hepatol* 1999; 31(suppl 1): 205-9.
26. Chow WC. Hepatitis C; Retreatment and treatment of patients with renal failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May; 15(Suppl): e152-155.
27. Fabizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002 Jul; 36(1): 3-10.
28. Black M, Peters M. Alpha-interferon treatment of chronic hepatitis C. Need for accurate diagnosis in selecting patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 86-8.
29. Kramer P, TenKate FJW, Bijnen AB. The pathology of interferon induced renal allograft lesions. *Transplant Proc* 1985; 17: 58.
30. Garnier JL, Chevallier P, Dubernand JM. et al. Treatment of hepatitis C infection with ribavirin in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1997; 29: 783.