

BÖBREK TRANSPLANTASYONU SONRASINDA KARACİĞER KOMPLİKASYONLARI

LIVER COMPLICATIONS AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Dr. S. Fatih Beşışık

Istanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı-İSTANBUL

Karaciğer hastalığı, böbrek nakli yapılmış hastalarda sık görülen komplikasyonlardandır. Batı ülkelerinde nakil sonrası ilk beş yıllık dönemde karaciğer disfonksiyonu sıklığı % 7-67 arasında değişmektedir. Karaciğer testlerinde bozukluk en sık ilk üç ayda görülmektedir. Bu hastaların sadece % 9-40'ında klinik karaciğer hastalığı gelişir (1).

Graftın beş yıldan daha uzun süredir fonksiyone etmesi durumunda da, yine karaciğer yetmezliği koroner arter hastalığı, malignite, geç infeksiyonların ardından 4. sırada mortalite sebebi ve % 6 sıklıkla majör bir morbidite sebebi olarak yerini korumaktadır (2,3). Bu durum ülkemizde renal transplantasyonlu ortalama her üç hastadan birinin kronik HBV/HCV infeksiyonlu olması sebebi ile (4), daha da ciddi bir konuma sahip olmaktadır.

Karaciğer hastalıkları uzmanı, kendisine karaciğer hastalığı düşünülerek gönderilmiş bir olguyu öncelikle altı ana gruptan birisine yerleştirmeye çalışır:

1. Akut hepatoselliiler hastalık: Akut viral hepatitler ve toksik hepatitler bu gruba girer. Yüzde 4-5 sıklıkta görülür (1-3).

İmmunosupresif tedavi altındaki hastalarda akut viral hepatit tanısı transaminazlarda en az 3 misli artış ve/veya serolojik göstergelerin pozitifleşmesi ile konulur. Kendi ünitemizde en sık sebep HCV'dir. bunu HBV, HBV replikasyonunun aktivasyonu veya inaktivasyonu, ve diğerleri (HAV, HSV, CMV, EBV, vb.) izlemektedir (5,6). Kendi hastalarımızda hemodiyaliz süresi, transfüzyon sayısı, transplantasyonun yapıldığı yer -nozokomiyal bulaşma- (Hindistan nakilliler de daha sık) en önemli risk faktörleridir. Klinik, sıklıkla asemptomatik veya anikterik semptomatiktir. İkter ve fulminan seyir nadirdir. En sık fizik muayene bulgusu yumuşak bir hepatomegalidir. Buna karşılık gerek HBV gerekse de HCV akut infeksiyonu, renal transplantasyon sonrasında geliştiğinde % 80 vakada kronikleşmekte ve aktif viral replikasyonlu, bulaştırıcılığı

yüksek, hızlı progresif seyir göstermektedir. Hepatit A virüsü ise akut viral hepatit tablosu içinde nadiren uzamış intrahepatik kolestaza yol açabilir.

Post-transplant hastada CMV hepatiti tanısı, sıklıkla ürperme ile 40 dereceye çıkan ateş sonrasında klinik viral hepatit ve antikor titresinde en az 4 misli artış ile konulmalıdır ve genellikle sistemik hastalığın bir parçasıdır.

Renal transplantasyondan sonra HSV ve EBV antikor titrelerinde artış ve serokonversiyon sık görülen bir bulgudur. Ancak bu değişikliklere klinik/biyosimik hepatit nadiren eşlik eder. Klinik, sıklıkla basit bir üst solunum yolu infeksiyonudur. Bununla beraber, bağışıklığı ileri derecede baskılanmış hastalarda HSV, yüksek ateş, odinofaji, lökopeni, trombositopeni, terminal koagulopati, hepatit ile karakterize dissemine hastalık tablosuna yol açabilmektedir (7). Kendi serimizde CMV, HSV, EBV akut hepatitler içerisinde ancak % 10'luk bir paya sahiptir.

Ünitemizde en sık toksik hepatit sebebi ise sıklıkla profilaktik amaçlı verilen INH'dır. Rifampisin dahil tüm enzim indükleyicileri INH'a bağlı toksik hepatit gelişme riskini arttırır. Tedaviye başlamadan önce ve tedaviden 4 hafta sonra transaminazlara bakılmalı, artış saptanın ise tetkik haftada bir tekrarlanmalıdır. Tedavinin ilk 8 haftasında transaminaz düzeylerinde 2-3 misline kadar olabilen asemptomatik artış nispeten sık görülen bir bulgudur. İlacın toksik metabolitine adaptif yanıtı yansıtır ve ilaca devam edilmesine rağmen kendiliğinden düzelir. Giderek artan düzeylerde ise ilaç kesilmelidir. Bu durumda pirazinamid-etambutol kombinasyonu alternatif olabilir. İlacı devam edilmesi masif ya da submasif nekroza veya kronik aktif hepatite yol açar. Prodromda iştahsızlık, kilo kaybı sık görülmesine karşılık, ateş, deri döküntüsü, eozinofili görülmez. Sarılık ortaya çıktıktan sonra mortalite % 10'dur.

2. Kronik hepatoselliiler hastalık: Kronik hepatitler ve sirozu içerir. Renal transplantasyonlu hastalarda

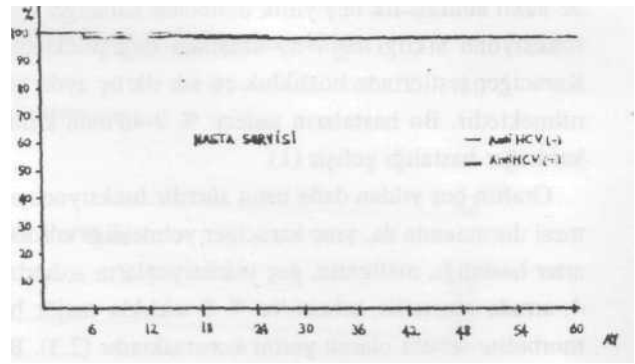
görülen karaciğer hastalıklarının %90'ı bu grup içerisinde yer alır. Vakaların en az % 85'inden kronik HBV ve/veya HCV enfeksiyonu sorumludur.

A. Kronik HCV Enfeksiyonu: Ünitimizde, renal transplantasyon yapılmış her 2.5 kişiden birisinde kronik HCV enfeksiyonu söz konusudur. Transfüzyon sayısı, hemodiyaliz süresi ve nozokomiyal bulaşma en önemli risk faktörleri olarak gözükmemektedir. Hemodiyaliz, periton diyalizine göre daha risklidir. Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında sıklık % 29 olarak saptanırken bu oran periton diyalizindeki hastalarda % 3 olarak bulunmuştur (8). Anti-HCV ve/veya HCV RNA pozitif donör de bulaşmada rol oynayabilir. Roth ve ark. (9) anti HCV negatif alıcı-anti HCV pozitif donör grubu ile anti HCV negatif alıcı-anti-HCV negatif donör grubunu karşılaştırmış; posttransplant karaciğer hastalığı, graft ve hasta survisi açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptamamıştır. Buna karşılık, Pereira ve ark. (10) ise anti -HCV pozitif donör alıcılarını, test edilmemiş donör alıcıları ile karşılaştırdığında, post-transplant karaciğer hastalığı riskini 7 misli artmış bulmuş, ancak ortalama 41 aylık takip süresinde 2 grup arasında graft ve hasta survisi açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Yine HCV pozitif donörden HCV pozitif alıcıya organ nakli konusu da tartışmalıdır.

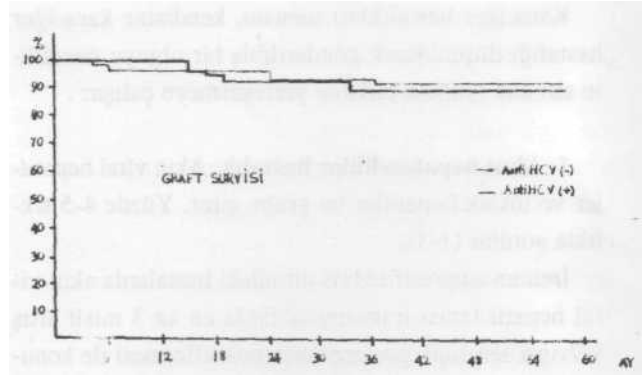
Ünitimizde tanı amacıyla, öncelikle II. Jenerasyon EIA testi kullanılmaktadır. Bu test ile 3 farklı viral antijene (C-100-3, C-200 nonstrüktürel proteinleri ve C22 kor proteini) karşı gelişmiş olan antikorlar aranır. Doğrulama testi olarak kullanılan RIBA2 ile ise, ilave-ten 5-1-1 antijenine karşı gelişmiş antikorlar da aranır. Ancak sistemik immunosupresif tedavi altında bir kısım hastada HCV RNA pozitifliğine rağmen anti-HCV yanıtı saptanamamaktadır. Kendi ünitimizde bu oran % 18'dir. Literatürde ise % 17-24 arasında değişmektedir (11).

Klinik, taşıyıcılıktan karaciğer yetmezliğine kadar uzanan geniş bir spektrum içerisinde yer alır. Viremi düzeyi, virüsün genotipi, immunosupresyonun miktarı, alıcının immun sisteminin HCV'nu tanıyıp immun yanıt geliştirebilme yeteneği gibi pek çok faktör enfeksiyona klinik yanıtın tipini belirlemede rol oynuyor olabilir. Pol ve ark. (12) post-transplant karaciğer hastalığı olan hastaları HCV enfeksiyonu prevalansı açısından değerlendirmiş; kronik hepatit ve/veya sirozlu hastaların % 60'ını, minimal histolojik değişiklikleri olanların % 33'ünü ve normal biyopsisi olanların % 8'ini anti HCV pozitif bulmuşlardır. Anti -HCV pozitif hastalar-

da kronik transaminaz yükseklikleri sıklığı % 9-63 arasında bildirilmektedir (11). Kendi hasta popülasyonumuz için bu değer % 40'dır (5). Serimizde pretransplant HCV enfeksiyonu hasta ve graft survisini değiştirmektedir (**Şekil 1-2**). Stempel ve ark. (13) 64 anti-HCV pozitif ve 534 anti-HCV negatif hastayı renal transplantasyon sonrasında izlemiştir; infekte olgularda transplantasyon sırasında serum transaminazlarının daha yüksek olmasına karşılık posttransplant transaminaz düzeyleri, hasta ve graft survisi açısından 2 grup arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Bizim de ünite olarak tecrübemiz bu yöndedir.



Şekil 1: Anti-HCV seropozitif ve seronegatif hastaların hasta survisi açısından karşılaştırılması



Şekil 2: Anti-HCV seropozitif ve seronegatif hastaların graft survisi açısından karşılaştırılması

HCV enfeksiyonu, bazı hastalarda ise karaciğer yetersizliğine yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada, renal transplantasyonu^ HCV RNA pozitif 28 hastanın ortalama 3 yıllık takibinde 5 hastada kronik aktif hepatit ve/veya karaciğer sirozu gelişmiş, bir hasta ise siroz komplikasyonları ile kaybedilmiştir (14). Post-transplant dönemde edinilmiş HCV enfeksiyonu ve eş-

lik eden HBV infeksiyonu, kendi serimizde bu riski % 80'lere çıkartmaktadır (5).

İmmunosupresif tedavi HCV replikasyonunu arttırmaktadır (14). İmmunosupresyonun HCV replikasyonunu, immün sistem-virüs etkileşimi üzerine genel etkisi ile mi yoksa-kortikosteroidlerin HBV'e etkisi gibi spesifik etki ile mi arttırdıkları bilinmemektedir. HCV sitopatik etkili olabilen bir virüsdür. Antiviral etkili alfa interferonun serum ALT düzeylerini hızla normaleştirebilmesine karşılık kortikosteroidlerin sıklıkla etkisiz kalması bu görüşü desteklemektedir. Buna karşılık, immunokompetan hastalarda, HCV infeksiyonundan sonraki akut hepatik nekrozun, hücrel immün yanıt sonucu geliştiği düşünülmektedir. Kronik immunosupresif tedavi sonucunda, yeterli HCV antikoru yapılamaması, hepatosit membranındaki HCV antijenlerinin açıkta kalmasına ve spesifik sitotoksik T lenfositlerinin etkisine maruz kalmasına yol açıyor olabilir (15-17).

Post-transplant kronik HCV infeksiyonuna etkili bir tedavi metodu henüz söz konusu değildir. İmmunokompetan kronik HCV infeksiyonlu hastalarda kullanılan alfa interferon, transplantasyon hastalarında, eşlik eden immunosupresyon ve yüksek viremi düzeyleri sebebi ile sıklıkla etkisiz kalmakta ve ciddi rejeksiyon riski taşımaktadır. İnterferonlar, allograft rejeksiyonundaki sellüler immün yanıtta rolü olan HLA Class I ve II antijenlerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Bizim 5 vakalık küçük serimizde 1 hastada histolojik olarak da veriye rejeksiyon, 3 hastada rejeksiyon tehdidi ortaya çıkmış, diğer hastada ise herhangi bir etkinlik saptanmamış ve çalışmayı durdurmak zorunda kalınmıştır. Kronik C hepatitinde kullanılan ve viremi düzeyine etkisiz olmasına karşılık, biyoşimik remisyona sokucu etkisi olabilen ursodeoksikolik asid ise 20 vakayı ilgilendiren serimizde ancak kısa süreli etkili olabilmiştir.

Schweitzer ve ark. (18) A.B.D.'de bulunan 46 majör renal transplantasyon merkezini, HCV infeksiyonuna yaklaşımları yönünden sorgulamışlardır. Bu merkezlerle anti-HCV pozitif hastalar renal transplantasyon yapıyor musunuz? diye sorulduğunda % 89'u "evet" yanıtı vermiş, % 11'i ise anti-HCV'nin protokollerinde yeri olmadığını bildirmişlerdir. Hiçbir merkez "hayır" yanıtı vermemiştir. "Evet" yanıtı verenlerin % 37'si karaciğer biyopsisinin, % 24'ü ise karaciğer fonksiyon testlerinin normal olmasını şart koşmuştur.

Ünitemizin bugünkü yaklaşım tarzı, HCV infeksiyonu olan renal transplantasyon adaylı hastaları, karaciğer biyopsisinde kronik aktif hepatit ve/veya siroz yok ve karaciğer fonksiyon testleri normal ise; karaciğer bi-

yopsisinde kronik hepatiti olan ve/veya karaciğer fonksiyon testleri anormal olan hastaları ise interferon tedavisi ile klinik-biyosimik ve histolojik olarak remisyona soktuktan ve en az 6 ay nüksüz izledikten sonra transplantasyona vermek doğrultusundadır. Tüm hastalardan onay alınmakta ve siroz kesin kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.

Post-transplant dönemde ise, HCV infeksiyonlu hastaları karaciğer hastalığı ve komplikasyonları açısından izlemek, bu açıdan semptomatik yaklaşımda bulunmak ve terminal karaciğer yetersizliği olgularını hepatik transplantasyon adayı olarak değerlendirmek tek seçenek gibi durmaktadır.

Hepatit C virüsü ile ilişkili diğer bir sorun ise yukarıda da belirtildiği gibi anti-HCV pozitif donörlerin durumudur. Schweitzer ve ark. (18) çalışmasında, "anti-HCV pozitif donör kaynaklı böbreği kullananı musunuz" sorusuna 46 merkezden % 63'ü "hayır", % 11'i ise "evet" (çoğu donör düşük riskli ve karaciğer histolojisi normal ise) yanıtını vermiştir. Kendi ünitemizin yaklaşımı ise anti-HCV pozitif donör kullanmama yönündedir. Ancak alıcı HCV ile infekte ise ve verici kadavradan ise; veya verici canlı, ancak alıcının başka doku grubu uygun vericisi yok ve en az 5 yıldır hemodiyalizde ise; mutlaka izin belgesi alınarak-anti-HCV pozitif donöre izin verilebilmektedir.

B. Kronik HBV infeksiyonu: Kendi serimizde ikinci sıradaki kronik karaciğer hastalığı sebebi HBV infeksiyonudur. Transfüzyon sayısı ve nozokomiyal bulaşma en önemli risk faktörleridir. 1970li yılların ilk yarısında HBsAg seropozitifliğinin hasta ve graft sürvisini olumsuz etkilemediği, hatta immün disfonksiyon zeminindeki kronik HBs antijenemisinin, erken dönemde grafta toleransı arttırdığı öne sürülmüştür (19-21). Ancak, sonraki araştırmaların çoğu, özellikle ilk iki yıldan sonra hasta ve allograft sürvisinin azaldığını bildirmişlerdir (22-25). Hatta, HBsAg seropozitif hastalarda erken dönemden itibaren, özellikle infeksiyonlar, vasküler patolojik olaylar gibi karaciğer dışı sebeblere bağlı mortalitenin arttığı ileri sürülmüştür (25). Ancak bu çalışmaların çoğunun en önemli defekti infeksiyonun transplantasyondan önce veya sonra edinilmesi arasındaki farkın gözardı edilmesidir.

Pol ve ark. (26) rehal transplantasyon yapılmış 98 HBsAg seropozitif hasta ile, 31 HBsAg seronegatif hastayı kronik karaciğer hastalığı gelişme riski açısından karşılaştırmış; transplantasyon sırasındaki biyopsilerin normal olmasına rağmen HBsAg seropozitif hastaların % 88'inde (% 32'si KPH, % 51'i KAH, % 17'si si-

roz), HBsAg seronegatif olanların ise % 4'ünde kronik karaciğer hastalığı geliştiğini göstermişlerdir. Ancak, gerek hasta (% 78'e % 87) gerekse graft sürvisi (% 64'e % 71) açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış, her iki grupta da karaciğer hastalığı gelişenlerde kronik alkol tüketiminin daha fazla olduğu izlenmiştir.

Bu arada yapılan diğer bir kısım çalışmalarda transplantasyon öncesi dönemde viral replikasyon göstergeleri (HBeAg, DNA polimeraz, HBV DNA) pozitif olan kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda kronik karaciğer hastalığı riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (527, 28).

Renal transplantasyon sonrasında kronik karaciğer hastalığı gelişen 26 HBsAg seropozitif ve 42 HBsAg seronegatif hasta klinik ve histolojik olarak karşılaştırıldığında; HBsAg seropozitif grupta histolojinin daha ciddi olduğu (KPH: % 38'e % 17, KAH: % 38'e % 14, siroz: % 42'ye % 19) ve karaciğer yetmezliği ile ölümün daha sık görüldüğü izlenmiştir (29).

Parfrey ve ark. (30), HBsAg seropozitif renal transplantlı olup ilk biyopsilerinde sadece taşıyıcılık, reaktif hepatit veya KPH tanısı konulan hastalardan %82'sinde KAH veya siroza progresyon tespit etmişlerdir. Buna karşılık Friedlander ve ark. (31) ise renal transplantasyon yapılmış, kronik HBV enfeksiyonlu 11 hastayı 8.0±1.7 yıl süre ile izlemişler, bunların hiçbirinin karaciğer fonksiyonlarında klinik veya biyokimik bozulma gözlemlenmemişlerdir.

Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda hangi immunosupresif tedavi protokolünün daha emniyetli olduğu konusu da tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada kronik HBV enfeksiyonlu, grafiti iki seneden daha uzun süredir fonksiyone eden ve 20 tanesi siklosporin, 13 tanesi azathioprin ile tedavi edilmiş hastalar karşılaştırmış; kronik hepatit sıklığı açısından (% 52.4'e % 78.6) iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (32). Siroz, siklosporin kullanan üç (% 15), azathioprin kullanan dört (% 30.8) hastada gelişmiştir. Bu hastalardan delta antikoru seropozitif bulunan 3 hastada da kronik hepatit saptanmış, bunlardan ikisi siroz ile neticelenmiştir. Yine bu çalışmada 33 HBsAg seropozitif hastanın mortalitesi (% 6.1), HBsAg seronegatif 57 hastanın mortalitesi ile karşılaştırıldığında (% 5.3) aradaki fark anlamsızdır.

Schweitzer ve ark. (18) çalışmasında A.B.D'deki 46 majör renal transplantasyon merkezinden % 67'si "6 aydan daha uzun süredir HBsAg pozitif olan hastalara renal Tx yapıyor musunuz?" sorusuna "evet" yanıtı vermiş; bunlardan % 55'i karaciğer biyopsisinde kronik karaci-

ğer hastalığının bulunmamasını, % 42'si karaciğer fonksiyon testlerinin normal olmasını, % 13'ü HBV enfeksiyonunun non-replikatif olmasını, % 10'u ise Tx öncesinde interferon tedavisini şart koşmuşlardır.

Kendi ünitemizde ise, HBsAg seropozitif hastalar nonreplikatif HBV enfeksiyonlu taşıyıcı iseler Tx adayı olarak kabul edilmektedir, karaciğer biyopsisinde kronik hepatiti olan replikatif HBV enfeksiyonlu hastalar ise, interferon tedavisi ile remisyona girdikleri ve en az 6 ay nüksüz izlendikleri takdirde ve onayları alınarak tx adayı olarak değerlendirilmektedir. Siroz yine kesin kontrendikasyondur.

Renal Tx adayı hastalarda HBV enfeksiyonunun en iyi tedavi metodu korunmadır. Hemodiyaliz döneminde hastaların aşya yanıtı, daha iyi olduğundan 1 ay ara ile 3 kez çift doz aşılama, gerekirse 1. yılda rapel yapılmalıdır. Ayrıca HBV serolojik göstergeleri pozitif olan hastalar, gerek pre, gerekse de post-transplant dönemde diğer hasta grubundan ayrılmalıdır.

Ülkemiz şartlarında diğer önemli bir sorun ise HBsAg seropozitif donörlerin durumudur. Ünitemizde, donör, non-replikatif HBV enfeksiyonlu ise ve alıcı HBsAg veya protektif düzeyde anti HBs seropozitif ise bu durumda HBsAg pozitif verici kullanılabilir. Yine, mutlaka onay alınmalı ve mümkün ise antiHBs pozitif alıcıya ilaveten pasif immunoprofilaksi yapılmalıdır.

3. Kolestatik karaciğer hastalığı: Safra akımının yavaşlaması veya durması, safra ile atılan bileşiklerin kanda birikmesi, kolestatik enzimlerinde artma ile karakterize karaciğer hastalıklarıdır. Kaşıntı en uyarıcı şikayettir. Sarılık, bilirubinüri, gaita renginde açılma görülebilir. Renal transplantasyon hastalarında % 1-5 sıklıkta görülür (1,22). Genellikle kullanılan ilaçlar (azathioprin, siklosporin, verapamil, kaptopril...) sorumludur. Azathioprin, kolestatik yanısıra, hepatit ve vasküler komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Hepatik yan etkiler, sıklıkla tedavinin ilk 6 ayı içerisinde görülür, ancak kimi kez de yıllar sonra çıkabilmektedir. Yapılacak olan ilacın kesilmesi veya dozun azaltılmasıdır.

4. Vasküler karaciğer hastalığı: Renal transplantasyon yapılmış hastalarda, genellikle kullanılan ilaçların yan etkileri olarak, % 2-5 sıklıkta görülür (1). Peliosis hepatis (sinüzoidal hasar sonucunda ortaya çıkan, kanla dolu venöz gölcükler), idiopatik portal hipertansiyon, nodüler rejeneratif hiperplazi, venookluzif hastalık bu grup içerisinde yer alır. Hastalar asemptomatik ola-

bileceği gibi yerleşmiş bir portal hipertansiyon (özofagus varisleri, splenomegali, asit) ile de başvurabilirler. Majör sebep ilaç toksisitesi (azathioprin, CsA...) ve infeksiyon hastalıkları (tbc, CMV...) dır (33-35). Peliosis hepatis kronik hemodiyaliz hastalarında da bildirilmiştir (36). Sorumlu etken, muhtemelen, endotel hücrelerinde hasara yol açmakta ve o bölgede kan göllenmektedir (peliosis). Bu bölgelere komşu, sağlam endotelli bölgelerde ise kompensatuvar rejenerasyon sonucunda nodülleşmeler (noduler rejeneratif hiperplazi...) gelişebilmektedir (37).

5. Soliter hepatomegaliler: Fizik muayene bulgusu hepatomegalidir. Karaciğerin infiltratif hastalıkları (steatoz, amiloidoz, hemosideroz, granulom...) ve yer kaplayıcı lezyonları (polikistik hastalık, abse, tümör...) bu grup içerisinde yer alır. En sık sebep hepatosteatozdur. İmmunosupresif tedavi içerisinde yer alan kortikosteroidler, hepatosteatozun en önemli sebebidir. Bunun yanı sıra, hastaların transplantasyon sonrası kendilerini daha iyi hissetmeleri, diyetin ortadan kalkması, prednisolonun da etkisi ile iştahlarının açılması, kilo almalarına ve hepatosteatoza yol açabilir.

6. Sistemik hastalıkların seyri sırasında görülen reaktif değişiklikler: Renal transplantasyon hastalarının rutin kontrolleri sırasında karaciğer fonksiyon testlerine de bakılması sonucu, bu testlerde anormallikler ile sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu değişikliklerin en sık sebebi, viral ve toksik hepatitler ve steatohepatit olmakla birlikte, kardiyovasküler, endokrin, metabolik hastalıkların seyri sırasında ve sistemik infeksiyonlarda da karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile karşılaşabileceği unutulmamalıdır.

Özetle, renal transplantasyon hastaları, karaciğer disfonksiyonu açısından önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır. Dolayısı ile, karaciğer ile uğraşan hekimlerin, transplantasyon hastaları için gerekli olan multidisipliner yaklaşım içerisinde yer almalarının yanı sıra, koruyucu önlemlerin geliştirilmesi ve uygulanması acil bir zorunluluk olarak geçerliliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rodes J, Arroyo V. The liver in urogenital diseases. In: Me Intyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J (eds). Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford University Press s 1991: 1181-1188.
2. Braun WE. Long-term complications of renal transplantation. *Kidney International* 1990 ; 37: 1363.
3. Kirkman RL, Strom TB, Weir MR, Tilney NL. Late mortality and morbidity in recipients of long-term renal allografts. *Transplantation* 1982; 34:347.
4. Erek E, Ataman R, Dalmak S, Apaydın S. Türkiye'de Nefroloji-Dializ ve Transplantasyon 1991. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları* 1992 No: 5, istanbul.
5. Beşışık F, Ökten A, Sever M, et al. Renal transplantasyon yapılmış hastalarda anti-HCV seropozitifliğinin klinik önemi. *Klinik*, 1994; 6: 31.
6. Beşışık F, Yalçın S, Sever M, et al. Hepatit B virusu infeksiyonu ve renal transplantasyon. *T Klin Gastroenterohepatoloji*, 1993; 4: 270.
7. Cello JP, Grendell JH. The liver in systemic conditions. In: Zakim D, Boyer T (Eds), *Hepatology, A textbook of liver disease*. Vol II, Philadelphia, WB Saunders Comp, pp1990; 1411-1437.
8. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, et al. A prospective study of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients. *Gastroenterology* 1993; 104: 862.
9. Roth D, Fernandez JA, Babischkin S, et al. Detection of hepatitis C virus infection among cadaveric organ donors: Evidence for low transmission of disease. *Ann Intern Med* 1992; 117:470.
10. Pereira BJJ, Wright TL, Schmid C, et al. Comparative risk of post-transplantation liver disease, graft and patient survival in kidney recipients with and without pretransplantation anti-HCV. *Am Soc Transplant Physicians* 1994 ; 82.
11. Garcia G, Terrault N, Wright TL. Hepatitis C virus infection in the immunocompromised patient. *Semin Gastrointestinal Dis* 1995; 6: 35.
12. Pol S, Legendre c, saltiel C, et al. Hepatitis c virus in kidney recipients: Epidemiology and impact on renal transplantation. *J Hepatol* 1992; 15: 202.
13. Stempel CA, Lake J, Vincenti F. Hepatitis C. Prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 273.
14. Lau JYN, Davis GL, Brunson ME, et al. Hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Hepatology* 1993; 18: 1027.
15. Gonzalez-Peralta RP, Lau WYN. pathogenesis of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection, *semin Gastrointestinal Dis* 1995; 6: 28.
16. Kumar U, Monjardion J, Thomas HC. Hypervariable region of hepatitis C virus envelope glycoprotein (E2/NS1) in an agammaglobulinemic patient. *Gastroenterology* 1994; 106: 1072.
17. Negro P, Pacchioni D, Shmizu Y, et al. Detection of

- intrahepatic replication of hepatitis C virus RNA by *in situ* hybridization and comparison with histopathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 49: 2247.
18. Schweitzer E J, Bartlett ST, Keay S, et al. Impact of hepatitis B or C infection on the practice of kidney transplantation in the United States *Transplant Proc* 1993; 25: 1456.
 19. Chatterjee sn, Payne JE, Bischel MD, et al. Successful renal transplantation in patients positive for hepatitis B antigen. *N Engl J Med* 1974; 291: 62.
 20. Shons AR, Simmons RL, Kjellstrand CM, et al. Renal transplantation in patients with Australia antigenemia. *Am J Surg* 1974; 128: 699.
 21. London WT, Drew JS, Werner BG, et al. An association of host immune response to hepatitis B infection with survival of kidney transplants. *Clin Res* 1976; 24: 490A.
 22. Debure A, degos F, Pol S, et al. Liver diseases and hepatic complications in renal transplant patients. *Adv Nephrol* 1988; 17: 375.
 23. Pirson Y, Alexandre GPJ, Strihou CVY. Long-term effect of Hbs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977; 296: 194.
 24. Degos F, Degott C, Bedrossian J, et al. Is renal transplantation involved in post-transplantation liver diseases prospective study. *Transplantation* 1980; 29: 100.
 25. Hillis WD, Hillis A Walker G. Hepatitis B surface antigenemia in renal transplant recipients. *JAMA* 1979; 242: 329.
 26. Pol S, Debure A, Degott C, et al. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990; 335: 878.
 27. Dusheiko G, Song E, Bowyer S, et al. Natural history of hepatitis B virus infection in renal transplant recipients- A fifteen year follow up. *Hepatology* 3: 330,1983.
 28. Fairley CK, Mijch A, Gust ID, et al. The increased risk of fatal liver disease in renal transplant patients who are hepatitis Be antigen and/or HBV DNA positive, *Transplantation* 1991; 52: 497.
 29. Venkateswara RK, Kasiske BL, Anderson WR. Variability in the morphologic spectrum and clinical outcome of chronic liver disease in hepatitis B positive and B negative renal transplant recipients. *Transplantation* 1991 52: 497.
 30. Parfrey PS, Forbes RDC, Hutchinson TA, et al. The impact of renal transplantation on the course of hepatitis B liver disease. *Transplantation* 1985; 39: 610.
 31. Friedlaender MM, Kaspa RT, Rubinger D, et al. Renal transplantation is not contraindicated in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 204.
 32. Huang CC, Lai MK, Fong MT. Hepatitis B liver disease in cyclosporine -treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1990; 49: 540.
 33. Meyniel D, de Plunkett T, Huguier M, et al. Hepatic peliosis with portal hypertension in pulmonary tuberculosis. *Nouv Presse Med* 1982; 11: 3066.
 34. Larrey D, Freneaux E, Berson A, et al. Peliosis hepatis induced by 6-Thioguanine administration. *Gut* 1988; 29: 1265.
 35. Cavalcanti R, Pol S, Carnot F, et al. Impact and evolution of peliosis hepatis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58: 31?.
 36. Hillion D, De Viel E, Bergue A, et al. Peliosis hepatis in chronic a hemodialysis patient, *nephron* 1983; 35: 205.
 37. Izumi S, Nishiuchi M, Kameda Y, et al. Laparoscopic study of peliosis hepatis and nodular transformation of the liver before and after renal transplantation: Natural history and aetiology in follow-up cases. *J Hepatol* 1994; 20: 129.