

HEPATIT C VIRUSU VE RENAL TRANSPLANTASYON

HEPATITIS C VIRUS AND RENAL TRANSPLANTATION

**Sevcan A. Bakkaloğlu, Necmiye Turner, Mesiha Ekim
Fatoş Yalçınkaya**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, ANKARA

1970'li yılların sonlarına doğru, yapılan epidemiyolojik, laboratuvar ve hayvan deneyi çalışmaları sonucunda A ve B hepatiti dışında bir viral hepatit varlığı tanımlanmış ve non-A, non-B hepatiti (NANBH) olarak adlandırılmıştır. Farklı bulaş şekilleri, oluşan salgıların farklı coğrafik dağılımları, benzer klinik tablolara rağmen prognozun ve karaciğer (kc) histolojilerinin farklı olması, NANBH'lerinin farklı viral etkenlerle ortaya çıktığını düşündürmüştür. Uzun süren çalışmalar sonucunda 1989'da Choo ve arkadaşları, hepatit C virusu (HCV) olarak adlandırılan virusu klonlamışlardır. Bunu izleyen yıllarda NANBH tablolarının %80-90'ında HCV'nun etken olduğu gösterilmiştir (1).

Epidemiyoloji:

Japonya, Amerika'nın güney kısmı, Akdeniz, Afrika ve Orta Doğu'da sağlıklı kan vericilerinin %1.5'u, Kuzey Amerika, Kanada, Batı Avrupa'da ise %0.5'i anti-HCV pozitifdir (2,3). Türkiye'de yapılan taramalarda anti-HCV pozitifliği %0,3-1,8 olarak saptanmıştır (1).

Böbrek yetmezliği olanlarda gerçek prevalans uzun yıllar saptanamamıştır. Avrupa Nefroloji Birliği'nin 1993 verilerine göre Avrupa ve Akdeniz'deki HD hastalarında anti-HCV prevalansı %17.7 olarak belirlenmiştir. Mısır'da %44, Romanya'da %35, İtalya'da %27, Fransa'da %19 olan prevalans, İngiltere, Almanya ve Avusturya'da oldukça düşük (%2-10) bulunmuştur. Türkiye'de HCV prevalansı %30 olarak belirlenmiştir (2,3). Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulanan hastalarda prevalans %6,58 olarak bildirilmiştir (4).

Hemodiyaliz hastalarında HCV

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ırk, yaşanan coğrafi bölge, renal replasman tedavisinin tipi, hemodiyalizde kalma süresi, transfüzyon sayısı, transplantasyon sayısı, Hepatit B virusu enfeksiyonunun varlığı anti-HCV pozitifliğini etkileyen faktörlerdir (5).

Hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı uygulanan tanısal teste göre %12-85 arasında değişir. Bu hastalarda HD tedavisinde geçen süre ve yapılan kan transfüzyonlarının fazlalığına paralel olarak artan sıklıkta anti-HCV pozitifliği belirlenmiştir (1,6). Beş yıldır HD tedavisi gören hastalardaki HCV riski, bir yıldır HD'de izlenenlere göre 3 kat fazladır (2). Kan transfüzyonları da HCV enfeksiyonu riskini 2 kat artırır. Seropozitif kişiden kan alanlarda anti-HCV pozitifliği ve hepatit oranı %88'dir (2,7). Bununla birlikte hiç kan transfüzyonu almayan HD hastalarında da %7-27 oranında anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Bu yüksek oranlar, nozokomiyal bulaş şekillerini ve diyaliz ünitelerinin enfeksiyon kaynağı olabileceğini düşündürmektedir (2,5). Anti-HCV pozitif donörden transplantasyon da risk faktörüdür. Anti-HCV pozitif vericiden yapılan renal tx ile, alıcıda çok yüksek oranda anti-HCV (%67) ve HCV RNA (%96) düzeyleri saptanmıştır (2).

Belçika'dan 1998'de yayınlanan çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre 54 ay izlenen, başlangıçta seronegatif olan 488 HD hastasında ilk 18 ayda yıllık HCV serokonversiyon insidansının %1,41 olduğu görülmüş ve bunun nozokomiyal HCV geçişini gösterdiği belirtilmiştir (8). Daha sonraki izlemde universal korunma önlemlerine azami dikkat gösterilmiş ve serokonversiyon insidansının %0,56-0'a düştüğü

görülmüştür (p=0.014) (2,8). Anti-HCV pozitif hastaların izolasyonu tartışmalıdır. Son yayınlarda anti-HCV pozitif hastaların odaların ayrılmaması, HD makinelerinin ayrılması önerilmekte ve çok sıkı korunma tedbirleriyle HCV geçişinin tamamıyla önlenilebileceği bildirilmektedir (8). Halen Avrupa'da merkezlerin %18'inde HCV pozitif hastaların odaları ayrılırken, %37'sinde ise ayrı HD makineleri kullanılmaktadır (3).

Avrupa Nefroloji Birliği'nin önerdiği veri tabanına uygun olarak Türkiye'deki Nefroloji, Diyaliz, Transplantasyon Ünitelerinden elde edilen verilere göre hazırlanan Ulusal Registry-1997'ye göre, HD hastalarının %52,6'sında anti-HCV pozitifliği gösterilmiştir. Bu oran kronik periton diyalizi uygulanan hastalarda %17,9'dur (9).

Böbrek transplantasyonu ve HCV

Renal tx sonrası kc hastalığı prevalansı %4-38, ortalama %16 olarak bildirilmektedir. Son yıllarda HD ve tx hastalarında HBV insidansındaki belirgin düşüş, giderek artan HCV enfeksiyonları ve NANBH'nin büyük bir kısmından HCV'nin sorumlu olduğunun saptanması ile HCV enfeksiyonu, posttransplant kc hastalığının en sık nedeni olarak kabul görmektedir (5). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında anti-HCV pozitifliği prevalansı %0-50, ortalama %8,1 dir. Renal tx alıcılarının ise, tx öncesi dönemde anti-HCV prevalansı %11-49'dur. Renal tx'dan sonra HCV enfeksiyonunun hasta sürvisi üzerine etkisi tam bilinmemektedir. Çeşitli araştırmalar enfekte hastalara yapılan renal tx'un, tx sonrası dönemde artmış ölüm riski ile birlikte olduğu belirtilmektedir (10,11). Pereira ve arkadaşlarının 1998'de yayınladığı, 14 merkezin katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada tx bekleyen hastalar arasında anti-HCV prevalansı %19 bulunmuş, tx öncesi dönemde anti-HCV pozitif olan hastalarda posttx dönemde 1.41 kat artmış rölaf ölüm riski saptanmıştır. Bu riskin, tx'lerden sonra kc hastalığı ve enfeksiyonlara bağlı olarak artmış olduğu saptanmıştır (10). Benzer şekilde, seronegatif vericilerden renal tx yapılan rastgele seçilen 103 hastanın ölüm riskleri değerlendirildiğinde, tx öncesi dönemde anti-HCV pozitif olan alıcılarda ölüm riskinin seronegatif gruba göre 3.3 kat fazla olduğu görülmüştür (11). Fakat pretx dönemde anti-HCV pozitif veya seronegatif olan renal transplant alıcılarında (RTA) hasta yaşam süreleri açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (12). Hasta seçimi, anti-HCV pozitif olan alıcılarda pretx dönemde kc hastalığının varlığı ve enfeksiyonun ağırlığı, farklı virus tiplerinin farklı coğrafik dağılımlarının olması ve genotipler arasında virulansın farklı olması çalışmalarda elde edilen bu farklı

sonuçların nedenleri olabilir. Fakat en önemli faktör olarak bazı çalışmalarda posttx dönemdeki izlem süresinin yeterince uzun olmaması üzerinde durulmaktadır (10). Graft ömrü ile ilgili çalışmalar da genel olarak seropozitif hastalara yapılan tx'lerde graft fonksiyonlarının seronegatif RTA'nınki kadar iyi olduğu yönündedir. Roth, tx öncesi HCV ile enfekte olan 14 hastasında tx'dan sonra kc enzimlerindeki hafif artış ve artmış viral replikasyona rağmen graftlerin iki yıldan uzun süreli izlemde iyi fonksiyon gördüğünü göstermiştir. Benzer şekilde Haem, 62 seropozitif hastasının 72 aylık izleminde hasta ve graft ömrünün seronegatif RTA'ndan farklı bulunmadığını belirtmiştir (6).

Pekçok anti-HCV pozitif RTA HCV enfeksiyonunu tx öncesi transfüzyonlarla veya tx sırasında almaktadır. Enfekte kan ve kan ürünleriyle olduğu gibi, HCV ile enfekte solit organların kullanılması ile de HCV nakli olmaktadır. Bu yolla alıcıların %28-48'inde posttransplant HCV enfeksiyonu gelişir (1,2,6,13). Pereira'nın kadavra vericilerde HCV enfeksiyonu prevalansını araştıran bir çalışmada HCV RNA'nın kadavralardan %2,4'ünde pozitif olduğu görülmüş, diğer bir çalışmada RIBA ile desteklenen anti-HCV pozitifliği (ELISA-lile) %6,8 olarak saptanmıştır (5,14). Anti-HCV pozitif vericiden tx yapılan hastalarda PCR ile bakılan HCV RNA %57-90 oranında pozitif bulunmuş ve bu hastalarda posttx kc hastalığı yüzdesi %0-55 olarak saptanmıştır (15). Bunun yanında HCV enfekte kadavralardan yapılan renal tx'lerde, posttx dönemde 36-40. aylarda bakılarak negatif bulunan HCV RNA testlerine dayanılarak HCV geçişi riskinin oldukça düşük olduğunu savunan araştırmacılar da vardır (16). Fakat yine de merkezlerin %54'ü anti-HCV pozitif vericiyi kabul etmemektedir (7). Anti-HCV pozitif vericilerden yapılan renal tx'lerle ilgili Pereira'nın çok sayıda çalışması vardır. Enfekte kadavra vericilerden böbrek alan 29 hasta (grup 1) ile, seronegatif vericiden böbrek alan 74 hastanın (grup 2) sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada birinci grupta ELISA-2 ve HCV RNA pozitiflikleri %67 ve %96 iken, ikinci grupta %20 ve %18 olarak bulunmuştur (p<0.001). Posttx kc hastalığı riski birinci grupta 4.4 kat fazla iken (%55'e karşın %16), hasta ve graft ömrü açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (17). Diğer bir çalışmada 47'si ELISA-2 pozitif, HCV RNA pozitif (1. grup) ve 23'ü ELISA-2 pozitif, HCV RNA negatif (2.grup) vericiden nakil yapılan RTA'nın sonuçları değerlendirilmiş. Birinci grupta sırasıyla ELISA-2 pozitifliği, HCV RNA pozitifliği ve posttx kc hastalığı % 100, %73 ve %47 iken, 2. grupta %43, %25 ve %22 olarak saptanmıştır (p<0.01). Buna karşın hasta ve graft ömrü yönünden iki grup arasında anlamlı fark

bulunamamıştır (14). Anti-HCV pozitif hastalarda graft ömrü üzerine olan negatif etkiler de rapor edilmiştir. Pouteil-Noble'nin serisinde anti-HCV pozitif hastaların %87'sinde (seronegatiflerde %74), Roth'un serisinde ise RIB A pozitif hastaların %37'sinde akut rejeksiyon epizodları (RIBA negatiflerde %20) bildirilmiştir. Aksine HCV ile enfekte olanlar ile olmayanlar arasında akut rejeksiyon açısından fark olmadığını söyleyen araştırmacılar da vardır (5).

Anti-HCV pozitif vericilerden yapılacak renal tx'lerde "slash" perfüzyon yerine "pulsatil" perfüzyon preservasyonu kullanıldığında önemli miktarda virüsün uzaklaştırıldığı ve hatta tamamen elimine edilebildiği bildirilmiştir (18).

Anti-HCV pozitif hastalarda renal tx'den sonra ilk yirmi yıl boyunca hepatik riskin genel olarak artmadığı gösterilmiştir (10). Ayrıca HCV ile enfekte alıcılarda anti-HCV, HCV RNA, kc fonksiyon testleri, viremi, viremi derecesi ile kc histolojisi arasındaki ilişki zayıftır. Bu testler kc hastalığının varlığını ve ağırlığını göstermede belirleyici değildir (5).

Amerika'da 147 merkezin katılımı ile yapılan bir çalışmaya göre, merkezlerin %54'ü HCV pozitif vericiden negatif RTA'na renal tx yapmazken, %24'ü HCV pozitif vericiden yine HCV pozitif RTA'na tx yaptığı, merkezlerin %5'inde HCV durumunu önemsemediği ve %17'sinde ise belirli bir politika izlemediği görülmüş. Hepatit C virusu ile enfekte bazı HD hastalarında anti-HCV negatif bulunabilir. Bu vakaların %9-13'ünde HCV RNA pozitif bulunmuştur. Bu bize, bazı viremik fakat anti-HCV negatif hastaların kc hastalığı olmayan grupta yer alarak renal tx'e verildiğini göstermektedir (5).

Kısa süreli izlem yapılan çalışmalarda HCV pozitif olan hastalarda seropozitif veya negatif vericiden renal tx yapılması arasında posttx seyir açısından fark olmadığını göstermektedir. Fakat HCV'nun farklı türleri olduğu için ve anti-HCV antikorları virüsü nötralize edemediği ve alıcıda immünite sağlayamayacağı için bu konu ile ilgili tartışmalar halen sürmektedir. Vericilerin enfektivitesini RT-PCR ile test etmek de oldukça pahalı ve vakit alıcı bir işlemdir. Pekçok merkezde izlenen politika HCV pozitif vericiden sadece seropozitif hastalara böbrek tx yapılması şeklindedir. Fakat bu politika da, HCV'nin genetik heterojenitesi nedeniyle tartışma konusu olmaktadır. Seropozitif vericilerden sadece kalp, akciğer, karaciğer gibi hayat kurtarıcı organları almak gerekliliği üzerinde duran gruplar da vardır (2).

Yunanistan'da Vosnides grubunun HCV enfeksiyonu olan vakalarda renal transplantasyon konusunda izledikleri protokol aşağıdaki şekildedir (5):

1. a. Karaciğer fonksiyon testlerine bakılmaksızın tüm anti-HCV pozitif hastalarda HCV RNA tayini yapılmaktadır.

b. Israrla devam eden kc fonksiyon testi bozukluğu varsa HCV RNA bakılmaktadır.

2. Tüm anti-HCV pozitif ve/veya HCV RNA pozitif hastalara kc biyopsisi yapılmaktadır.

3. İleri evre siroz olmaması kaydıyla, hastalara bir yıl süreyle haftada 3 gün 3 Mu IFN verilmektedir.

a. IFN tedavisi 1,5 yıla uzatılabilir?

b. IFN + ribavirin kombinasyonu kullanılabilir?

4. İlk kc biyopsisinde orta-hafif (düşük "grade" ve "stage" li) lezyonlar varsa ikinci biyopsi yapılmamakta veya IFN tedavisi sonunda kc biyopsisi tekrarlanmaktadır.

5. a. Karaciğer histolojisinde düzelme varsa veya ikinci biyopsi normal ise ve viremi yok olmuşa renal tx öneriliyor. İdeali 6 ay daha beklemek ve vireminin olup olmadığını saptamaktır.

b. Karaciğer biyopsisinde hafif bulgular varsa viremi de olsa tx'e verilebilmektedir.

Ülkemizde bu konuda izlenen politika Ulusal Registry 97'de 18 merkezden elde edilen böbrek transplantasyonu verilerine göre, merkezlerin %83'ünde anti-HCV pozitif olan alıcılara renal tx yapılmaktadır. Transplantasyon yapılan vakalarda anti-HCV pozitifliği oranı %23,4 idi. 1997 yılı içinde kaybedilen 45 tx hastasından %15,6'sında kc yetmezliği exitus nedeni olmuştur (9).

Sonuç olarak, anti-HCV pozitif hastalarda diyaliz tedavisiyle izlensin veya renal tx'e verilsin, seronegatif hastalara göre daha kötü prognoz vardır. Renal transplantasyonun etkisi her iki grupta aynıdır. Renal transplantasyonun uzun dönemde yararlı etkileri zararından daha fazladır. Anti-HCV pozitif olan RTA'nda da erken post transplant dönemde karaciğer hastalığı ve enfeksiyona bağlı artmış ölüm riski varken, 6 aydan sonraki tüm dönemlerde tx uygulanan hastalarda diyalizde devam eden hastalara göre daha düşük ölüm riskleri saptanmıştır (10). Bu nedenle tek başına anti-HCV pozitifliği, alıcıda HCV enfeksiyonuna bağlı ciddi kc hastalığı yoksa renal tx için kontrendikasyon oluşturmaz. Fakat hastalara tx öncesinde biyopsi yapılarak mevcut kc hasarının belirlenmesi önerilmektedir. Yüksek hastalık aktivitesi ve küçük kc hücre kitleleri gibi kc yetmezliğine götürebilecek durumlar, tx için kontrendikasyon olarak kabul edilebilir (2,10,13). İlerlemiş kc sirozu gelişen HCV enfeksiyonlarında kombine kc böbrek tx. önerilebilmektedir. Öte yandan anti-HCV pozitif

RTA'na yapılan nakilden sonra uygulanan immünespresif tedavi ile HCV RNA düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Üremik hastalarda zeminde zaten mevcut olan immün baskılanma da buna eklenince, bu hastaların viral enfeksiyonun yan etkileri ve kötü sonuçlarından çok etkilenecekleri bilinmelidir. Ayrıca anti-HCV pozitif SDBY hastalarına ve ailelerine tx yapılması veya diyalizde kalma konusunda ayrıntılı bilgi verilerek seçme şansı da tanınmalıdır.

Hepatit C virusu ile enfekte Renal Transplantasyon Alıcılarında Tedavi:

Bu hastaların tedavileri konusunda iki olası yaklaşım vardır.

1. İmmün supresif tedaviyi azaltma
2. a interferon (IFN) ile tedavi

Renal transplantasyondan sonra HCV RNA titresi ortalama 6,6 kat artmaktadır. Bunun immün supresif tedavi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla immün supresif tedaviyi azaltarak viremi düzeyinin azaltılıp hastaya faydalı olunabilir. Fakat akut rejeksiyonu hazırlayabileceğinden çok dikkatli olunmalıdır (2).

Antiviral ve immünmodulatör bir ajan olan İFN HLA kronik C hepatiti tedavisinde 1980'lerin ortalarından itibaren kullanılmaktadır. Tedavinin etkinliği, HCV RNA'smm ortadan kalkmasının RT-PCR ile monitorizasyonu aracılığıyla değerlendirilir. Haftada 3 defa 3 Mu dozda uygulanan IFN'la 6-12 aylık sürenin sonunda (bazen 18 ay) vakaların %50'sinde kc fonksiyonları düzelmektedir. Fakat viral replikasyon ve kc hastalığı, tedavi kesimini takiben tekrarlamakta ve 6-12 ay sonra ise cevap oranı %10'lara inmektedir (2). Bazen IFN tedavisi ile graft fonksiyonlarında bozulma, hatta graft kaybı olabilmektedir. Thervet'in çalışmasında kronik hepatitli 13 RTA'nda ortalama 4,5 ay süreyle uygulanan standart doz IFN ile iki hastada ise graft fonksiyonlarında bozulma olmuştur (19). İnterferonun graft üzerindeki negatif etkisi akut rejeksiyon, direk nefrotoksisite, sitokin uyarımı ve akut interstisyel nefrit oluşurması yoluyla olabilir. Bu durumda metil prednizolonla antirejeksiyon yapılır. Graft kaybı riskinden dolayı HCV ile enfekte RTA'nda a IFN potansiyel olarak zararlıdır ve kullanımı önerilmemektedir. Ribavirin tedavisi denenmektedir (5). Diyaliz hastaları için a IFN tedavisinin transplantasyona hazırlık aşamasında faydalı bir tedavi olup olmadığını gösteren uzun dönem çalışmalar henüz yoktur. Tedavi öncesinde ve sonrasında klinik, histopatolojik, virolojik ve immünolojik detaylı analizleri içeren, kontrollü, uzun izlem süreli, prospektif çalışmalarla IFN tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği tartışılmalıdır (5).

KAYNAKLAR:

1. Kılıçturgay K (ed). Viral Hepatit 94. Nobel Tıp Ltd. İstanbul 1994, ss 133-235.
2. Doherty CC, Girndt M, Gerken G, Köhler H. Gastrointestinal effects and liver disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publications, Oxford 1998, pp 1919-1935.
3. Valderbano F, Jones EHP, Mallick NP. Report on management of renal failure in Europe. XXIV, 1993. Nephrol Dial Transplant 1995 ; 10 (suppl 5): 12.
4. Lee GS, Roy DK, Fan FY, Thanaletchumi K, Woo KT. Hepatitis C antibodies in patients on peritoneal dialysis: prevalence and risk factors. Perit Dial Int 1996;16:S424-S428.
5. Vosnides GG. Hepatitis C in renal transplantation. Kidney Int 1997; 52; 843-861.
6. Goral S, Helderman H. Hepatitis C and renal transplantation: The controversy continues. Kidney Int 1998;53:2177-2204.
7. Briggs .ID, Junor BJR. Long-term results and complications. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG(eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publications, Oxford 1998, pp 2178-2204.
8. Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele de Strihou C, Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: A 54 month follow-up of the Belgian multicenter study. Kidney Int 1998; 53: 1022-1025.
9. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K (eds). Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon (Registry-1997). Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul 1998, pp35, 45.
10. Percira BJC, Natov SN, Bouthot BA, et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. Kidney Int 1998; 53: 1374-1381.
11. Pereira BJC, Wright TL, Schmid CH, Levey AS, New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. Transplantation 1995; 60: 799-805.
12. Stempel CA, Lake J, Kuo G, Vincenti F. Hepatitis C- Its prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. Transplantation 1993; 55: 273-276.
13. Stempel CA, Lake J, Kuo G, Vincenti F. Hepatitis C-its prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. Transplantation 1993; 55: 273-76.
14. Pereira BJC, Wright TL, Schmit CII, et al. Screening and confirmatory testing of cadaver organ donors for hepatitis C virus infection: A U.S. National Collaborative Study. Kidney Int 1994; 46: 886-892.

15. Pereira BJG, Lewey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-999.
 16. Vincenti F, Lake J, Wright T, Kuo G, Weber P, Stempel C. Nontransmission of hepatitis C from cadaver kidney donors to transplant recipients. *Transplantation* 1992; 55: 674-675. recombinant leucocyte
 17. Pereira B.IC, Wright TL, Schmid CH, Levey AS. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. *Lancet* 1995; 345: 484-487.
- Zucker ^ c jrocco R Roth Dj et a, Depletion of hepatitis C virus from procured kidneys using pulsatile perfusion preservation. *Transplantation* 1994; 57: 832-840.
- Thervet E> Po, g^ Legendre CH, et al. Low-dose interferon- treatment of hepatitis C infection renal transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58: 625-627.