

Hepatit C Enfeksiyonu ve Diyaliz: Genel bir Bakış

Hepatitis C and Infection Dialysis: A General Overview

Barış AFŞAR¹, Rengin ELSÜRER¹, Mahmut İlker YILMAZ²

¹ Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Zonguldak, Türkiye

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji BD, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Barış AFŞAR
Zonguldak Atatürk Devlet
Hastanesi, Nefroloji Kliniği,
Zonguldak, Türkiye
GSM : 0 532 470 51 90
E-posta : afsarbrs@yahoo.com

Geliş Tarihi: 18.07.2009, Kabul Tarihi: 24.08.2009

ÖZ

Günümüzdeki verilere göre dünya çapında yaklaşık olarak 170 milyondan fazla insanın hepatit C virüsü ile enfekte olduğu düşünülmektedir ve yılda yaklaşık bir milyon kişi hepatit C enfeksiyonuna bağlı siroz ve/veya karaciğer kanseri nedeni ile yaşamını yitirmektedir. Diyaliz hastalarında da hepatit C enfeksiyonu çok yaygındır. Hepatit C enfeksiyonu immünolojik olan ve olmayan birçok mekanizmayı tetikleyerek böbreğe zarar verir. Diyaliz hastalarında hepatit C enfeksiyonunun bulunması mortalite ile yakından ilgilidir. Ayrıca diyaliz hastalarında hepatit C enfeksiyonunun kötü yaşam kalitesiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Günümüzde en önemli sorunlardan biri, hepatit C enfeksiyonunun tedavisi için kullanılan ilaçların etkinliğinin ve güvenilirliğinin diyaliz hastalarında tam olarak anlaşılabilmiş olmasıdır. Bu konulara ilişkin büyük çaplı çalışmalar özellikle diyaliz hastalarında hala eksiktir. Biz bu derlememizde literatürdeki son verilere dayanarak diyaliz hastalarında hepatit C enfeksiyonu hakkında genel bilgi vermeyi amaçladık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hepatit C, Enfeksiyon, Diyaliz, Yaşam kalitesi

ABSTRACT

More than 170 million people are thought to be infected by the hepatitis C virus globally and nearly one million of these patients were die due to cirrhosis and hepatocellular carcinoma every year. Hepatitis C infection is highly prevalent in dialysis patients. Hepatitis C infection harms the kidneys by various immunological and non-immunological mechanisms. The presence of hepatitis C is closely related to increased mortality in dialysis patients. Recent studies have disclosed that hepatitis C infection is also associated with impaired life quality in dialysis patients. The most important problem of hepatitis C infection today is the lack of efficiency and reliability of the drugs used to treat hepatitis C infection in dialysis patients. Large, randomized well-designed studies on the treatment of hepatitis C infection in dialysis patients are still lacking. In the current review, we tried to provide general information about hepatitis C infection in dialysis patients based on the current literature

KEYWORDS: Hepatitis C, Infection, Dialysis, Quality of life

GİRİŞ

İlk defa 1989 yılında Choo tarafından bulunan hepatit C virüsü (HCV) bir RNA virüsüdür ve Flavivirüs ailesindedir (1). Altı majör genotip ve 50 den fazla alt tipi mevcuttur (2). Virüsün genetik heterojenitesi sebebiyle klinik bulgular ve tedaviye cevap değişkendir. (3). Günümüzde, dünya çapında 170 milyondan fazla insanın HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir ve yılda 1 milyon kişi HCV enfeksiyonuna bağlı siroz ve/veya karaciğer kanseri nedeni ile yaşamını yitirmektedir (4). Hepatit C virüs enfeksiyonu ve kronik böbrek yetmezliği çok sık görülen 2 sağlık sorunudur. Yakın zamanda yapılan çalışmalar HCV enfeksiyonunun ve böbrek yetmezliğinin birbiri ile birçok yönden ilişkili olduğunu göstermiştir (5). Uzun zamandan beri bazı böbrek hastalıklarının patogenezinde HCV'nin rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca, hemodiyaliz hastalarının HCV ile enfekte olma riskleri normal popülasyona göre

çok artmıştır (6). Biz bu derlememizde literatürdeki son verilere dayanarak diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu hakkında genel bilgi vermeyi amaçladık.

Epidemiyoloji

Hepatit C virüs enfeksiyonu, dünya çapında çok önemli bir sağlık sorunudur (4). Enfekte hastaların %60–80'inde kronikleşme görülürken, HCV enfeksiyonu %0,4–2.5 oranında hepatosellüler karsinoma ileler (7,8). Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu prevalansı normal topluma göre çok yüksektir. Bununla birlikte görülme sıklığının coğrafi bölgeler arasında %4 ile %59 arasında değiştiği bildirilmiştir (9-13). Aynı coğrafi lokalizasyonda bile HCV enfeksiyonunun prevalansı demografik farklılıklar göstermektedir; örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nin değişik kesimlerinde HCV prevalansı %5 ile %44 arasında değişiklik göstermektedir (14). Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği'nin 2007

yılındaki verilerine göre kronik hemodiyaliz hastalarındaki Anti-HCV antikor pozitifliği prevalansı %13,2 olarak bildirilmiştir (15). Hangi coğrafi bölgede olursa olsun, diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun prevalansı diyaliz tedavisinin süresi ve kan transfüzyon sayısı ile paralellik göstermektedir (16,17). Hepatit C virüsünün tüm bulaşma yolları henüz kesin olarak bilinmemekte birlikte; bilinen başlıca bulaşma yolları kan transfüzyonu, kan ürünleri ile bulaşmış iğne batması, cinsel ilişki, organ nakli ve anneden fetüse vertikal geçiştir. Son yıllarda enfeksiyonun nozokomiyal bulaşım gösterdiğine ilişkin veriler ortaya çıkmaktadır (18). Enfeksiyonunun akut döneminde serumda sadece viral RNA bulunmaktadır; daha sonra antikorlar tespit edilir, ardından belirtiler ortaya çıkar ve karaciğer enzimleri yükselir. Hastaların %60-80'inde karaciğer hasarı kronikleşir. Kronikleşme süreci karakteristik olarak yavaştır ve asemptomatik seyredir. Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların %20-30'unda siroz gelişir. Bu hastalarda hastalığa ait belirtiler (sarılık, gastrointestinal kanama gibi) ortaya çıkar. Az orandaki veya sayıdaki hastada karaciğer dışı bulgular gözlenebilir. Semptomatik hastalarda hepatosellüler kanser ortaya çıkma riski daha fazladır (19). Hastalığın ilerlemesini öngören bazı faktörler öne sürülmüştür. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Viral faktörler: Viral yük (örneğin genotip 1'de viral yük genellikle daha fazla olduğundan hastalığın prognozu daha kötü seyretmektedir),
- Hastaya ait faktörler: İlerlemiş yaş, immün yetmezlik gibi,
- Diğer faktörler: Kronik alkolizm, başka bir viral enfeksiyon (özellikle Hepatit B virüsü ile birlikte olan enfeksiyon, sigara içme gibi) (20,21).

Diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun ayrı bir önemi vardır; çünkü normal topluma göre görülme sıklığı çok daha yüksektir. Bununla birlikte HCV enfeksiyonunun, diyaliz hastalarındaki uzun süreli etkileri henüz çok iyi bilinmemektedir. Kronik HCV enfeksiyonu hemodiyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir (22-27). Virüs ile enfekte olmuş üremik hastalarda alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri genelde normal sınırlardadır, fakat ALT düzeyi hastalığın evresinin iyi bir göstergesi değildir. Ayrıca, yapılan bir meta analizde, HCV viremisinin karaciğerdeki histopatolojik hasar ile ilişkili olmadığı belirtilmiş ve biyopsinin karaciğer hasarını belirlemek için altın standart yöntem olduğu vurgulanmıştır (11). Bu meta analizde diyaliz hastalarında Anti-HCV antikor varlığı mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (rölatif risk: 1,57, güven aralığı 1,33-1,86)

(11). Daha yeni olan ve 11589 hemodiyaliz hastasının verilerini içeren başka bir meta analizde de Anti-HCV antikorlarının bulunmasının mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gözlenmiş ve bu hastalarda gözlenen mortalitenin genellikle siroz veya hepatosellüler kanser nedeni ile olduğu vurgulanmıştır (28). Amerikan temel veri sistemi ele alınarak ve 13000'den fazla hemodiyaliz hastasının verilerinin toplandığı bir çalışmada, HCV enfeksiyonu olan hastaların negatif olan hastalara göre hem kardiovasküler, hem de tüm nedenlere bağlı ölüm oranları yüksek bulunmuştur (29). Bu bulgular, diyaliz hastalarında daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur (30). Günümüzde hala HCV'ye karşı etkili bir aşı geliştirilememiştir. Bu konu üzerinde birçok araştırma yapılmasına karşın sonuçlar yüz güldürücü olmamıştır (31). Bu nedenle, özellikle diyaliz merkezlerinde HCV'nin bulaşmasının ve yayılmasının önlenmesi hayati bir önem kazanmıştır. Bu konuda alınacak önlemler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Dezenfeksiyon ve sterilizasyon kurallarına kesinlikle uyulması,
- Diyaliz personelinin hastaların kan ve vücut sıvılarına temasları sırasında eldiven ve maske takmaları,
- Medikal aletlerin kullanımının kişiselleştirilmesi ve hemodiyaliz sırasında uygulanan ilaç tedavisinin her hasta için ayrı olması (örneğin, heparin kullanımının birçok hastada aynı olmaması),
- Hastalarda sık HCV enfeksiyonu taraması yapılması ve tüm diyaliz üniteleri arasında bilgi akımının sağlanması,
- Kan ürünlerinin etkin bir şekilde HCV enfeksiyonu açısından taraması ve eritropoietin tedavisinin yaygın ve düzgün şekilde kullanılmasını sağlayarak, transfüzyon gereksinimlerinin en aza indirilmesi,
- Diyaliz iğnesi, kan ile bulaşmış diyalizer gibi atık ürünlerin diyaliz ünitesinden uzaklaştırılmasında ve imhasında gereken titizliğin gösterilmesi,

Hepatit C virüsü enfeksiyonu olan hastaların hemodiyaliz makinelerinin ayrılması konusunda kesin bir görüş birliği ise yoktur. Fakat son yıllarda birçok merkezde bu makineler de ayrılmaktadır (9).

HEPATİT C VİRÜSÜ TANI YÖNTEMLERİ

Hepatit C virüs enfeksiyonunu teşhis etmek için birçok basit ve karmaşık yöntem vardır. Bunlar basitten karmaşığa aşağıdaki gibi sıralanabilir.

1- **Serum Enzim Seviyeleri:** HCV enfeksiyonundan sonra tipik olarak ALT seviyelerinin yükselmesi beklenir. Bununla birlikte böbrek yetmezliği olan hastalarda

ALT ölçümlerinin HCV enfeksiyonunu teşhis etmek için tanınasal yararı oldukça düşüktür. Literatürde bu hastaların aktif HCV enfeksiyonu geçiriyor olsalar bile ölçülen aminotransferaz seviyelerinin sıklıkla normal seviyelerde olduğu rapor edilmiştir (9). Ayrıca serum ALT seviyeleri viral yük ve doku hasarı ile çok fazla ilişkili bulunamamıştır. Bu nedenle ALT ölçümlerinin güvenilirliği diyaliz hastalarında kısıtlıdır (5).

2- Hepatit C Virüs Antikorlarının Tespiti: Hepatit C virüsünün değişik antijenlerine karşı oluşan antikorlar Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçülebilir. Bu yöntemin ortaya çıkması, HCV enfeksiyonu tanısının konulabilmesine ve epidemiyolojisinin anlaşılabilmesine olanak sağlamıştır (32). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda virüse karşı antikor geliştirme kapasitesi azaldığı için, HCV'ye karşı antikor testleri yüksek oranda yalancı negatif sonuçlar verebilmektedir. Bu durum özellikle 1990'lı yıllarda kullanılan birinci kuşak ELISA testleri kullanıldığında ortaya çıkmıştır (16). Daha sonradan geliştirilen ikinci ve üçüncü kuşak antikorların duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazladır (33). Bununla birlikte üçüncü kuşak ELISA testleri kullanıldığında bile hala yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlara rastlanılabilmektedir (34) Ayrıca bu testler akut ve kronik hepatit C enfeksiyonlarını ayırt ettirmemektedir. (5)

3- Rekombinant İmmünblot Yöntemi: Hepatit C virüsünün değişik antijenlerine karşı oluşan antikorlar Recombinant Immunoblot Assay (RIBA) yöntemi ile de ölçülebilir. Bu testin avantajı, her viral antijen için ayrı antikor içermesi ve yüksek özgüllüğe sahip olmasıdır. Dezavantajları ise, yüksek maliyeti ve değerlendirilmesindeki zorluklardır. Bu nedenlerle, diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun taraması için rutin olarak önerilmemektedir (34).

4- Viral RNA Tespiti: Serumda Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi ile viral RNA ve viral yük saptanabilir. En duyarlı ve sağlıklı olan yöntem budur. Bu yöntem HCV viremi hakkında bilgi verir (35). Hemodiyaliz hastalarında HCV-RNA tespiti için kanlar diyaliz seansından önce alınmalıdır çünkü diyaliz tedavisi sırasında kullanılan heparinin yalancı PZR reaksiyonuna neden olabileceği bildirilmiştir (36). Sayısal olarak viral yükü belirlemek özellikle önemlidir çünkü başlangıçta viral yükü fazla olan hastaların antiviral tedaviden daha çok yarar görecekları ama aynı hastalarda relaps riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (4).

5- Karaciğer biyopsisi: Karaciğer biyopsisi HCV'ye bağlı karaciğer hasarını gösteren çok önemli bir tanı aracıdır. Fakat özellikle böbrek yetmezliği olan

hastalarda - çok fazla olmamakla birlikte - kanama riski artmış olduğundan dikkatli olunması gerekmektedir (37,38). Transjugüler biyopsinin daha güvenilir olduğu düşünülmektedir (5). Karaciğer biyopsisine alternatif olarak girişimsel olmayan testler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri de karaciğerdeki fibrosis ve nekroinflamatuvar aktiviteyi göstermek için kullanılan fibrotesttir. Fibrotest serum alpha2-macroglobulin, haptoglobulin, apolipoprotein A1, total bilirubin, gamma glutamil transpeptid ve ALT seviyeleri kullanılarak geliştirilmiş olan bir algoritmdir (39). Bu testin etkinliği hemodiyaliz ve böbrek nakilli hastalarda gösterilmiştir (40).

HEPATİT C ENFEKSİYONUNUN BÖBREK ZARARI YAPMA MEKANİZMALARI

1- Doğrudan hasar mekanizması: Bu mekanizmanın etkin olduğuna ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Mezenşial hücrelerde, tübüler epitel hücrelerinde, tübüler ve glomerüler kapiller endotel hücrelerinde HCV-RNA ve ilişkili proteinler gösterilmiştir. Ayrıca bu proteinlerin mezenşiumda bulunması protein atılımının artması ile ilişkilidir (41,42). Yakın zamanda elde edilen verilere göre, renal parankimde bulunan CD81 ve SR-B1 gibi reseptörler HCV'nin mezenşial hücrelere bağlanmasına ve endositoza neden olmaktadır (43). Bütün bu bulgular HCV'nin hasar mekanizmalarından birinin doğrudan hasar yoluyla olduğunu düşündürmektedir.

2- Hepatit C Virüsüne karşı olan sistemik immün cevap mekanizması: İmmün yolla olan hasara krioglobulinler, HCV'ye karşı oluşan antikorlar ve immün kompleksler, ve amiloid depolanması aracı olur (43). HCV enfeksiyonunun kronikleşmesi ile B lenfositlerin aşırı uyarımı gerçekleşir ve bu uyarımın sonucunda çoğunlukla poliklonal immünooglobulinlerden oluşan ve genelde IgG veya IgM ihtiva eden mikst krioglobulinler sentezlenir. Sentezlenen poliklonal immünooglobulinler diğer immünooglobulinlere bağlanarak anti-romatoid faktör gibi davranabilir (44-46). Krioglobulinemi olması genelde vaskulit ve glomerüllerin fibrinoid nekrozu ile ilişkilidir. Krioglobulinler anti-endotel antikor vasıtası ile ve kompleman aktivasyonuna bağlı olarak endotel hasarında sebep olabilirler (43).

3- İmmünolojik olmayan mekanizma yoluyla olan hasar: Sirozu olan veya olmayan HCV ile enfekte olmuş olan hastaların açlık serum insülin seviyelerinin ve insülin dirençlerinin fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca bu hastalarda diyabet prevalansının, normal popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (47). Hepatit C Virüsünün core proteini, direkt olarak insülin reseptörlerine etki eden bazı proteinlerin yapımını

azaltarak insülinin metabolik etkilerinin azalmasına ve insüline karşı direnç gelişimine neden olur. Hepatit C virüsünün en azından karaciğer hücrelerinde tümör nekrozis faktör-alfa sentezini uyardığı bildirilmiştir (48,49). İnsulin direnci ve hiperinsülineminin böbrek dokusunda artmış İnsülin büyüme faktörü-1 sentezi ile ilişkilidir. İnsülin büyüme faktörü-1'in renal hücrelerde proliferasyona, anjiyotensin II Tip1 reseptörlerin mezenşial hücrelerde aşırı yapımına ve böylece anjiyotensin II'nin böbrekteki zararlı etkisinin artmasına neden olabileceği belirtilmiştir (50).

DİYALİZ HASTALARINDA HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONU VE YAŞAM KALİTESİ

Hayat kalitesi ve HCV enfeksiyonu arasındaki ilişki son dönemlerde araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Birçok çalışmada, HCV enfeksiyonunun hayat kalitesini olumsuz yönde etkilediği ve bu virüs ile enfekte olan hastaların hayat kalitelerinin normal topluma göre düşük olduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışmalarda genel olarak böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalar dahil edilmiştir (51-53). Hepatit C virüsü enfeksiyonunun hayat kalitesini hangi mekanizmalar yoluyla bozduğu bugün bile açıklık kazanmış bir konu değildir, fakat bazı görüşler ortaya atılmıştır. Bunlar arasında, ilerlemiş karaciğer hastalığına bağlı minimal hepatik ensefalopati, intravenöz ilaç kullanımı, hastalığa ait belirtilerin olması, tedavi ile ilişkili faktörler, düşük sosyokültürel durum, diğer medikal ve psikiyatrik hastalıklar, viral faktörler, konakçının savunma cevabı ve tanı almanın hastanın üzerinde yarattığı olumsuz etkiler gibi faktörler sayılmıştır (54). Hemodiyaliz hastalarında HCV ve hayat kalitesi arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik yapılan çalışmalar ise oldukça sınırlıdır. Yakın zamanda yaptığımız bir çalışmada Anti-HCV antikoru pozitif olan hastalarda, Anti-HCV antikoru negatif olanlara göre hayat kalitelerinin daha kötü olduğunu gösterdik (55). Yaptığımız başka bir çalışmada HCV enfeksiyonu olan ve biyopsi yapılan hastaların hayat kalitelerinin karaciğer hastalığının derecesi, karaciğer enzimleri ve biyopsi bulguları ile ilişkili olmadığını bununla birlikte diyaliz hastalarında oldukça sık görülen anemi, malnutrisyon ve depresyon gibi başka faktörlerle ilgili olduğunu gösterdik (56). Kötü hayat kalitesinin diyaliz hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde (57), HCV enfeksiyonunun hayat kalitesini bozarak artmış mortaliteye neden olup olmayacağı ayrı bir araştırma konusudur. Ayrıca diyaliz hastalarında antiviral tedavinin hayat kalitesini nasıl etkileyeceği anlamak için iyi düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi

A- İnterferon-alfa: Hepatit C virüs enfeksiyonunun tedavisinde temel amaç virüsün eradikasyonunu sağlayarak kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler kanser gelişmesini önlemektir. İlk kullanılan tedavi interferon-alfa (IFN- α)'dır. IFN- α antijen ile karşılaşan immün hücrelerin ürettiği glikolize olmayan bir serum proteindir. İnterferon-alfa glomerülden süzöldükten sonra, proksimal tübül hücreleri tarafından emilerek katabolize edilir. Bu nedenle, böbrek fonksiyon bozukluğunda IFN- α katabolize olamayacağı için birikir. IFN- α 'nın tedavide kullanılan α -2a, α -2b, α -n1 gibi birçok tipi vardır. Yan etkileri arasında grip benzeri semptomlar, hematolojik bozukluklar, depresyon, konfüzyon, anoreksi, ishal, dermatit, saç dökülmesi, artmış enfeksiyon riski, kontrol edilemeyen hipertansiyon, kalp yetmezliği, perikardit gibi durumlar sayılabilir (5). İnterferon- α , diyaliz hastaları için de etkin ve geçerli bir tedavi yöntemidir. Her diyaliz seansından sonra olmak üzere haftada 3 kez, 3 milyon ünite cilt altı IFN- α standart doz uygulaması yapılır. Altı aylık tedavi sonunda biyokimyasal yanıt %70 ve kalıcı tam yanıt %20 civarındadır. Hatta virolojik yanıtızsızlık olsa bile, histolojik iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Birçok çalışmada IFN tedavisi ile hemodiyaliz hastalarında eradikasyon normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. (6,58-61). Bu durum daha çok diyaliz hastalarında azalmış renal klirens bağli olarak antiviral ilaçların kan seviyelerinin yükselmesine bağlanmaktadır. Ama bu durum diyaliz hastalarında artmış yan etki insidansında da kısmen sorumludur (9, 62). Sonuç olarak, diyaliz hastalarında tedaviye yanıt en az üremik olmayan hastalardaki kadar iyidir fakat yan etkiler üremik olmayan hastalara göre daha fazladır (63,64). Böbrek yetmezliği olmayan hastalarda 6 aylık IFN- α tekli tedavisi %15 oranında uzun dönem viral eradikasyon (kalıcı cevap) sağlarken, bu oran 12 aylık tedavi sonunda %25'e çıkmaktadır (9).

Nispeten yeni yayınlanan ve 24 prospektif çalışma ve 529 diyaliz hastasını içeren bir meta analizde tekli interferon tedavisinin hastaların %39'unda kalıcı virolojik cevaba yol açtığı fakat hastaların %19'unun ilacın yan etkileri nedeni ile tedaviyi bırakmak zorunda olduğu bildirilmiştir (65). İnterferon- α tedavisinin hemodiyaliz hastalarında yan etkilerinin normal kişilere göre çok olması nedeniyle, tedavi dozunun %20 ile %60 arasında azaltılmasının gerekebileceği bildirilmiştir. Ayrıca, IFN- α 'nın yan etkileri nedeniyle %10 ile %45 oranında tedaviye ara verilmesi gerekebilmektedir (66).

B- Pegile İnterferon-alfa (PEG IFN- α): Pegile IFN- α , IFN- α 'ya polietilen glikolün kovalent bağlanması sonucu oluşmuş uzun süreli etkisi olan bir moleküldür. Hepatit C enfeksiyonunun tedavisi için 2 çeşit PEG IFN- α onay almıştır. Bunlar alfa-2a ve alfa-2b dir. PEG IFN- α 'nın yarı ömrü uzun olduğu için haftada tek tedavi uygulanabilir (5). PEG IFN- α 2a hem karaciğer, hem de böbrekte metabolize olurken PEG IFN- α 2b sadece böbreklerde metabolize olur. Bu farmakokinetik özellikler, böbrek yetmezliğinde PEG IFN- α 2a'nın yan etkilerinin PEG IFN- α 2b ile karşılaştırıldığında daha az olmasını açıklar (67). Genel olarak PEG IFN- α ile gözlenen yan etkiler IFN- α ile benzerlik gösterir. Toplam 116 böbrek yetmezlikli hastanın katıldığı 4 çalışmanın sonucunda elde edilen verilere göre PEG IFN- α tekli tedavisi ile kalıcı virolojik cevabın %31 olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, tedaviyi yan etkiler nedeni ile bırakma oranının %27 olduğu bildirilmiştir (65). Bu çalışmaların sonuçları yorumlanırken dikkatli olunmalıdır; çünkü çalışmalar arasında uyumluluk zayıftır ve çalışmaların az bir kısmı randomize ve kontrollü çalışmalardır. Bu nedenle bu konuda daha güvenilir verilere ulaşmak için iyi planlanmış randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (5). Genel olarak bakıldığında kalıcı virolojik cevabın tedavi öncesi viral yükü az olan hastalarda, sirozu fazla ilerlememiş olanlarda daha iyi olacağı ön görülmüştür (68)

C- Ribavirin: Hepatit C virüsü enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ve nispeten yeni olan bir tedavi seçeneği daha vardır; bu DNA ve RNA virüslerine karşı antiviral aktivitesi olan bir nükleozid analogu olan Ribavirin'dir. İnterferon-alfa ribavirin ile kombine verildiğinde tek başına kullanımına göre daha yüksek oranlarda kalıcı yanıt elde edilmektedir. Günümüzde PEG IFN- α ve Ribavirin kombinasyonu, üremik olmayan hastalarda kronik HCV enfeksiyonu için kabul edilmiş tedavi şeklidir ve kalıcı virolojik cevap bu tedavi ile %50-60 arasında değişmektedir (68). Ribavirin metabolitleri, düşük renal klirensle bağlı olarak eritrositlerde birikerek hemolize neden olur. Bu durum bu ilacın diyaliz hastalarında kullanımını kısıtlamıştır (69). Bu nedenle, hemodiyaliz hastalarında Ribavirin kullanımı rölatif olarak kontrendike kabul edilmiştir (70). Bununla birlikte diyaliz hastalarında ribavirin ve interferon kombine tedavisinin kullanıldığı küçük ölçekli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda kalıcı virolojik cevap hastaların %50'sinden fazlasında sağlanmış, hemoglobin seviyeleri demir ve eritropoietin tedavisi ile istenen düzeyde tutulmuş ve anemi nedeni ile tedaviyi yarım bırakma sınırlı sayıda hastada gözlenmiştir (71-77).

Bugün için ribavirin kullanacak olan diyaliz hastalarının çok yakından gözlenmesi gerektiği düşünülmektedir. Yan etkileri minimuma indirmek için ribavirinin plazma konsantrasyonunun 10-15 $\mu\text{mol/L}$ arasında tutulması gerektiği önerilmiştir (76).

Sonuç olarak; diyaliz hastalarında kullanılan antiviral tedavi pahalıdır, yan etkileri vardır ve kalıcı virolojik cevabı belirleyen faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle antiviral tedaviden faydalanacak hastaları öngörmek ve seçmek çok önem kazanmaktadır. Fakat günümüzde böyle bir seçimi en doğru şekilde yapmak için ispatlanmış ve kesin görüşler yoktur. Bununla birlikte böbrek nakli bekleyen diyaliz hastaları antiviral tedavi için öncelikli adaylar arasındadır çünkü HCV enfeksiyonunun nakil öncesinde eradike edilmemesi halinde kronik allograft nefropati, de novo membrano proliferatif glomerulonefrit, ve diyabet gelişme riskinin fazla olduğu bildirilmiştir (69,78).

SONUÇ

HCV enfeksiyonu diyaliz hastalarında önemli bir sağlık problemidir. Bir yandan çeşitli mekanizmalar yoluyla glomerüler hastalıklara sebep olabilirken, diğer yandan diyaliz hastalarında en sık görülen enfeksiyöz ajandır. HCV enfeksiyonunun bulunmasının diyaliz hastalarında mortalite ile yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir. HCV'nin ayrıca diyaliz hastalarında yaşam kalitesini bozduğu düşünülmektedir. Günümüzde özellikle diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun yan etkileri en aza indirerek etkili bir şekilde tedavi edecek güvenilir ilaçlara hala ihtiyaç duyulmaktadır. Ne yazık ki diyaliz hastalarında bu konudaki çalışmalar oldukça sınırlıdır. İlaçların yan etkileri göz önüne alındığında diyaliz hastalarının hangilerinin antiviral tedaviden yararlanacağını öngörebilen algoritmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 21; 244(4902):359-362
2. Pawlotsky JM: Hepatitis C virus genetic variability: Pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis* 2003; 7(1):45-66
3. Purcell R: The hepatitis C virus: Overview. *Hepatology* 1997; 26(3 Suppl 1):11-14
4. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL: Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362; 2095-2100
5. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G: Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (1):207-220

6. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH: Hepatitis C and renal disease: An update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 631-657
7. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH: Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;15 132(4):296-305
8. Colombo M: Natural history and pathogenesis of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1999; 31 Suppl 1:25-30
9. Tang S, Lai KN: Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2005; 9: 169-179
10. Furusyo N, Hayashi J, Kanamoto-Tanaka Y, Ariyama I, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S: Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia: A prospective 10-year study. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2221-2228
11. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G: Meta-analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1271-1277
12. Pol S, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Lebray P: HCV infection and hemodialysis. *Semin Nephrol* 2002; 22:331-339
13. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ: The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:608-614
14. Wreghitt TG: Blood-borne virus infections in dialysis units a review. *Rev Med Virol.* 1999; 9(2):101-109
15. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey, Registry 2007
16. Chan TM, Lok AS, Cheng IK, Chan RT. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: A longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993;17(1):5-8
17. Zeldis JB, Depner TA, Kuramoto IK, Gish RG, Holland PV: The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1990; 15;112(12):958-960
18. Sampietro M, Badalamenti S, Graziani G: Nosocomial hepatitis C in dialysis units. *Nephron* 1996; 74(2):251-260
19. Barril G: Hepatitis C virus-induced liver disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15 Suppl 8:42-45
20. Hoofnagle JH: Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. *Hepatology.* 1997; 26(3 Suppl 1):15-20
21. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL, Hollinger FB, Gitnick G, Knodell RG, Perrillo RP: Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group. *N Engl J Med* 1992; 31;327(27):1906-1911
22. Zoulim F: Hepatitis C virus infection in special groups. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1:130-135
23. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P: Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36(1):3-10
24. Neng Lai K: Hepatitis C infection screening in hemodialysis units. *Am J Kidney Dis* 2001;38(1):186-188
25. Saab S, Brezina M, Gitnick G, Martin P, Yee HF Jr: Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1):91-97
26. Fabrizi F, Martin P: Hepatitis C virus infection in dialysis: An emerging clinical reality. *Int J Artif Organs* 2001; 24(3):123-130
27. Lopez-Alcorocho JM, Barril G, Ortiz-Movilla N, Traver JA, Bartolome J, Sanz P, Selgas R, Carreno V: Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, GB virus C/hepatitis G and TT viruses in predialysis and hemodialysis patients. *J Med Virol* 2001; 63(2):103-107
28. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P: The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: Meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007; 14: 697-703
29. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Miller LG, Daar ES, Gjertson DW, Kopple JD, Greenland S: Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1584-1593
30. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW: Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(12):3270-3277
31. Forns X, Bukh J, Purcell RH: The challenge of developing a vaccine against hepatitis C virus *J Hepatol* 2002; 37(5):684-695
32. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 21;244(4902):362-364
33. Roggendorf M, Lu M, Meisel H, Riffelmann M, Schreier E, Viazov S: Rational use of diagnostic tools in hepatitis C. *J Hepatol* 1996; 24(2 Suppl):26-34
34. Moreira RC, Lemos MF, Longui CA, Granato C: Hepatitis C and hemodialysis: A review. *Braz J Infect Dis* 2005; 9(4):269-275.
35. Garson JA, Ring C, Tuke P, Tedder RS: Enhanced detection by PCR of hepatitis C virus RNA. *Lancet* 1990; 336(8719):878-879
36. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50: 1-43
37. Pawa S, Ehrinpreis M, Mutchnick M, Janisse J, Dhar R, Siddiqui FA: Percutaneous liver biopsy is safe in chronic hepatitis C patients with end-stage renal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1316-1320
38. Ozdogan M, Ozgur O, Boyacioplu S, Coskun M, Kart H, Ozdal S, Telatar H: Percutaneous liver biopsy complications in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1996; 74: 442-443

39. Imbert-Bismut F, Ratzu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T: MULTIVIRC Group: Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study. *Lancet* 2001; 357:1069–1075
40. Varaut A, Fontaine H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Nalpas B, Imbertbismuth F, Lebray P, Pol S: Diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Transplantation* 2005; 80:1550–1555
41. Rodriguez-Inigo E, Casqueiro M, Bartolome J, Barat A, Caramelo C, Ortiz A, Albalade M, Oliva H, Manzano ML, Carreno V: Hepatitis C virus RNA in kidney biopsies from infected patients with renal diseases. *J Viral Hepat* 2000; 7: 23–29
42. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C, Schena FP, Dammacco F: Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C-virus infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1997; 25: 1237–1244
43. Barsoum RS: Hepatitis C virus: From entry to renal injury— Facts and potentials. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1840–1848
44. Lhotta K: Beyond hepatorenal syndrome: Glomerulonephritis in patients with liver disease. *Semin Nephrol* 2002; 22:302–308
45. Alpers CE, Kowalewska J: Emerging paradigms in the renal pathology of viral diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2[Suppl 1]: 6–12
46. Lamprecht P, Gause A, Gross WL: Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2507–2516
47. Ratzu V, Heurtier A, Bonyhay L, Poynard T, Giral P: Review article: An unexpected virus-host interaction—The hepatitis C virus-diabetes link. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22[Suppl 2]: 56–60
48. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, Taniguchi E, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Baba S, Koga H, Kumashiro R, Ueno T, Ogata H, Yoshimura A, Sata M: Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004; 165: 1499– 1508
49. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K: Hepatitis C virus infection and diabetes: Direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126: 840–848
50. Sarafidis PA, Ruilope LM: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: Mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2006; 26: 232–244
51. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC: Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27(1):209-212
52. Bonkovsky HL, Woolley JM: Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999;29(1):264-270
53. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F: Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005; 41(4):790-800
54. Cordoba J, Flavia M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, Esteban R, Guardia J: Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003; 39(2):231-238
55. Afsar B, Elsurer R, Sezer S, Ozdemir NF: Quality of life in hemodialysis patients:hepatitis C virus infection makes sense. *Int Urol Nephrol* 2009 May 9 (Epub ahead of print)
56. Afsar B, Sezer S, Ozdemir NF, Haberal M: Quality of life is not related with liver disease severity but with anemia malnutrition, and depression in HCV-infected hemodialysis patients *Hemodial Int* 2009; Jan;13(1):62-71
57. Kalantar Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH: Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (12):2797-2806
58. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J: Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352: 1426–1432
59. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–1492
60. Thevenot T, Regimbeau C, Ratzu V, Leroy V, Opolon P, Poynard T: Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naive patients: 1999 Update. *J Viral Hepat* 2001; 8: 48–62
61. Zeuzem S, Teuber G, Naumann U, Berg T, Raedle J, Hartmann S, Hopf U: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alfa2a with and without amantadine as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 835–841
62. Fehr T, Ambuhl PM: Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1049–1053
63. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(3 Suppl 1):2-10
64. Morales JM, Campistol JM, Dominguez-Gil B: Hepatitis C virus infection and kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2002 ; 22(4):365-374

65. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P: Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: Metaanalysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2008; 15: 79–88
66. Degos F, Pol S, Chaix ML, Laffitte V, Buffet C, Bernard PH, Degott C, Carnot F, Riffaud PC, Chevret S: The tolerance and efficacy of interferon-alpha in haemodialysis patients with HCV infection: A multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(5):1017-1023
67. Foster GR: Review article: pegylated interferons: Chemical and clinical differences. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 825–830
68. Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB: Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: A systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 263–277
69. Fabrizi F, Lunghi G, Ganeshan SV, Martin P, Messa P: Hepatitis C virus infection and the dialysis patient *Semin Dial* 2007; 20: 416–422
70. Bruchfeld A, Lindahl K, Stahle L, Soderberg M, Schvarcz R: Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(8):1573-1580
71. Mousa DH, Abdalla AH, Al-Shoail G, Al-Sulaiman MH, Al-Hawas FA, Al-Khader AA: Alpha-interferon with ribavirin in the treatment of hemodialysis patients with hepatitis C. *Transplant Proc* 2004;36:1831–1834
72. Tan AC, Brouwer JT, Glue P, van Leusen R, Kauffmann RH, Schalm SW, de Vries RA, Vroom B: Safety of interferon and ribavirin in dialysis patients with chronic hepatitis C: Results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 193–195
73. Bruchfeld A, Stahle L, Andersson J, Schvarcz R: Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection—A pilot study. *J Viral Hepat* 2001; 8: 287–292
74. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, Losito F, Amoroso AC, Stallone G, Schena FP, Di Leo A, Francavilla A: The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007; 46: 768–774
75. Deltenre P, Canva V, Provot F, Glowacki F, Dharancy S, Ben Ali H, Louvet A, Boitard J, Henrion J, Noel C, Mathurin P: Pegylated interferon and ribavirin in haemodialyzed patients with chronic hepatitis C: A prospective study. *Hepatology* 2006; 44[Suppl]: 329A
76. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R: Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006;13: 316–321
77. van Leusen R, Adang RP, de Vries RA, Cnossen TT, Konings CJ, Schalm SW, Tan AC: Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 721–725
78. Mahmoud IM, Sobh MA, El-Habashi AF, Sally ST, El-Baz M, El-Sawy E, Ghoneim MA: Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C: Study of tolerance, efficacy and posttransplantation course. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: 133–139