

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Viral Hepatitler

Sedat Kaygusuz

Giriş

HBV ve HCV infeksiyonları böbrek yetmezlikli hastalarda genel nüfustan daha fazla rastlanmaktadır. Viral hepatit, kronik diyaliz ve böbrek transplantasyon sonrasındaki böbrek yetmezlikli hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Viral hepatitle böbrek yetmezliği arasındaki ilişki, geniş ölçüde son dönem böbrek hastalarında kan ürünlerinin kullanım sıklığına ve bu hastaların maruz kaldığı çeşitli invazif tıbbi işlemlere bağlıdır.

Böbrek yetmezliğinin genel sağlık ve bağışık durumu üzerine olan etkileri, infeksiyon hastalıklarının tedavisi kadar tanısını da zorlaştırmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda viral hepatitin doğal seyri ve tedavisi üzerinde az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Böbrek Yetmezliğinde Hepatit B'nin Epidemiyolojisi Hepatit B İnsidansı

1970'lerden beri HBV için serolojik testlerin kullanılmasıyla birlikte, böbrek yetmezlikli hastalar arasında bu infeksiyonun insidansı son otuz yıldan beri çalışma konusu olmuştur.

1974'te, ABD'de ülke genelindeki hemodiyaliz (HD) hastaları arasında akut HBV infeksiyonu insidansı, seçilmiş merkezlerde % 6.2-30 kadar yüksek oranlara ulaşmıştır. 1980'de, insidans % 1'e, 1997'de %0.05'e kadar düşmüştür (1). Uzun süredir devam eden HBV infeksiyonunu önleyecek infeksiyon kontrol pratikleri ve immünizasyon başarısına rağmen, HD'de taşıyıcılık bir sorun olmaya devam etmektedir. 1994'te, ABD'de HD ünitelerinde beş HBV salgını görülmüştür (2).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'in yayımladığı HBV'nin olay vakalarını tanımlayacak sürveyans önerileri Tablo 1'de gösterilmektedir (1).

Hepatit B Prevalansı

ABD'de HD hastaları arasında HBsAg prevalansı 1976'da % 7.8'den, 1980'de % 3.8'e ve 1997'de % 0.9'a düşmüştür. Batı Avrupa'da, 1980 öncesinde oran %10.4 olmuştur. Anti-HBc IgG varlığı ise % 34 bulunmuştur (3). ABD deneyimine uygun olarak, Batı Avrupa'da da prevalans gittikçe düşmüştür. Ülkemizde, 1998'e kadar yapılmış değişik çalışmalarda prevalans ortalama % 10.1 (% 5.4-28.5) olarak bulunmuştur. Sağlık Bakanlığı'nın 2001 yılı verilerine göre 21 127 HD hastasında prevalans % 5.1 olarak hesaplanmıştır.

Dünyanın diğer bölgelerinde daha zayıf infeksiyon kontrol pratikleri, kan ürünlerinin test edilmesinde ve aşılamadaki gecikmeler nedeniyle prevalans oranları daha yüksektir. Bir örnek olarak, 1993'de Romanya HD ünitelerinde anti-HBc prevalansı, aşının uygulanmadığı dönemde, % 57.9'dan % 88'e yüksel-

Tablo 1. CDC'nin Önerdiği Sürveyans Takvimi

Hasta Durumu	Kabul Sırasında	Aylık	6 Aylık	Yıllık
Tüm hastalar	HBsAg Anti-HBc Anti-HBs Anti-HCV ALT			
HBV hassas; aşıya cevapsızlar		HBsAg		
Anti-HBs +				Anti-HBs
Anti HCV -			Anti-HCV ALT	

miş, HBsAg prevalansı %8.7'den %24'e çıkmıştır. Koinfeksiyon seroprevalansı veya eşzamanlı HBsAg ve anti-HCV antikörleri %4.4'den %21'e yükselmiştir. Prevalans, transfüzyon yapılış sayısı ve HD süresiyle korele bulunmuştur (3).

Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Hepatit B'nin Geçişi

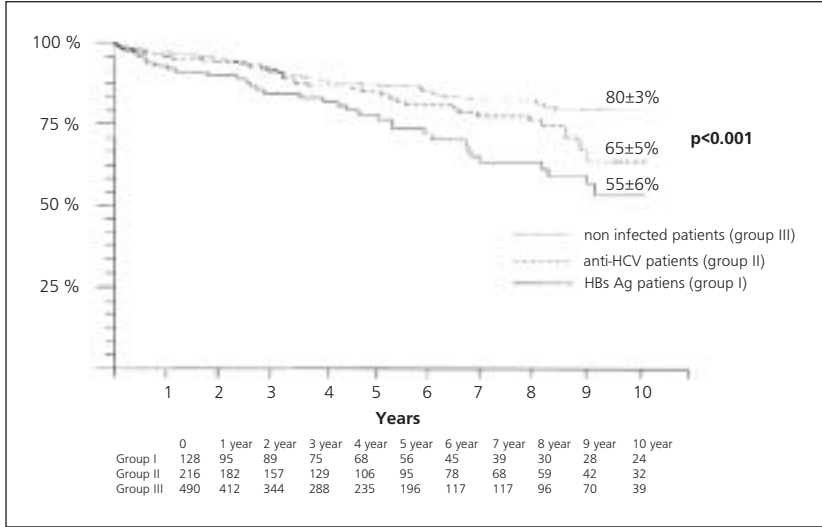
Hepatit B, kişiye HBV ile infekte kan veya kan ürünlerinin permukozaal veya perkütan maruz kalmasıyla bulaşmaktadır. 1970'lerin başlarında kan donörlerinin HBV açısından taranmasının uygulamasından önce, kan transfüzyonu HBV geçişinin bir kaynağı idi. Bununla beraber, hastaların çoğunluğunda bulaşma kontamine yüzeyler, gereçler veya ekipmanlarla meydana gelmiştir. Ekipmanın rutin dezenfeksiyonu ile, bireysel hasta doz medikasyonları ve intravenöz solüsyonlar, HBsAg pozitif hastaların ve ekipmanlarının izolasyonu HD ünitelerinde infeksiyonun insidansını azaltmıştır.

HBV infeksiyonuna duyarlı hastaların aşılınması da önemli bir önlemdir. 1990'larda ABD'de bulunan HD ünitelerinde HBV infeksiyon salgınlarının çalışmalarında, HBV'ye karşı hastaların %50'den daha az aşılınması infeksiyon için bağımsız bir risk faktörü olmuştur (1).

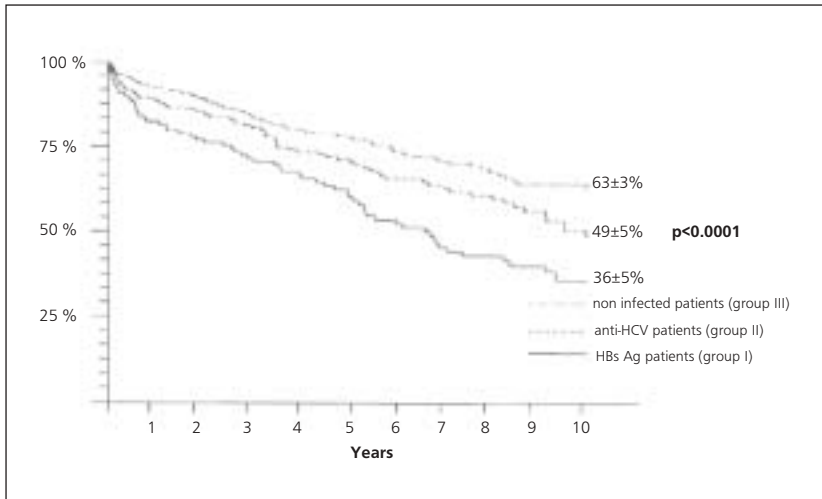
Hepatit B'nin Doğal Hikayesi

Genel nüfus ile kıyaslandığı zaman, HD hastalarında HBV kronikleşme oranı daha yüksektir. Normal nüfusta kronikleşme oranı < %10 iken, bu hasta grubunda %80 civarında bulunmuştur. HBsAg-pozitif HD hastaları arasında, %80'i genellikle kronik hepatitin histolojik değişikliklerine sahiptir. Bununla beraber, bu bilgi HBV infeksiyonunun hasta sonucunu etkilediğini göstermemektedir.

HD hastalarında yapılan 8 yıllık bir kohort çalışmasında, HBsAg-pozitif olan 30 hasta HBsAg negatif 64 hasta ile kar-



Şekil 1. HBsAg-pozitif, anti-HCV-pozitif ve non-infekte hastalarda böbrek transplantasyondan 10 yıl sonra hasta sağkalımı (Kaynak 13'ten alınmıştır).



Şekil 2. HBsAg-pozitif, anti-HCV-pozitif ve non-infekte hastalarda böbrek transplantasyondan 10 yıl sonra hasta sağkalımı (Kaynak 13'ten alınmıştır).

şılaştırılmış, her iki grup arasında sonuçlarda fark izlenmemiştir. Gruplar kıyaslandığında, ölüm oranları, ölüm nedeni, hastaneye yatışlar ve hastanede kalış süresi açısından benzer bulunmuştur. Enzim yükselmesi sürmemiş ve orta derecede bulunmuştur. Ancak infekte hastalarda hepatit B replikatif durumu üzerine bir bilgi not edilmemiştir (4).

1969-1985 arasında yapılmış başka bir retrospektif çalışmada, hastalar ortalama 10 yıl takip edilmiş; hepatit B infeksiyonu gelişen 49 HD hastasının %80'inde kronik taşıyıcılık gelişmiştir. Hastaların %29'unda kronik ALT anormalliği tespit edilirken, yalnız bir hastada karaciğer hastalığından dolayı ölüm görülmüştür (5). Kronik HBV infeksiyonu uzun yıllarda gelişen bir hastalık olduğu için, bu çalışmaların sonuçlarının dikkatlice yorumlanması gereklidir.

Böbrek Yetmezliğinde Hepatit B'nin Önlenmesi

HBV'ye karşı bir aşı imkanı HCV'nin aksine yeni bir infeksiyonu önleme fırsatı sağlar. ABD'de 1982'de ilk plazma kökenli aşı kullanıma girmiş ve halen bazı ülkelerde kullanılmaktadır. Günümüzde ABD'de rekombinant aşılardan kullanılmaktadır ve HBV ile infekte olmamış tüm böbrek yetmezlik hastaları ve onlara hizmet verenler için önerilmektedir. 1997'ye kadar, CDC'nin tahminine göre hastaların %47'sinin ve medikal personelin %87'si aşılanmıştır (1).

Rölatif olarak böbrek yetmezlikli hastaların immünoşüprese durumu, aşıya karşı antikor cevabının yükselmesinin zor olacağı konusunu gündeme getirmiştir. Bundan başka, belki de immünizasyona cevapta oluşan anti-HBs böbrek yetmezlikli hastaları tam olarak HBV infeksiyonundan koruyabilir.

Çeşitli çalışmalarda aşılanan hastaların serokonversiyon oranının %34-88 arasında olduğu gösterilmiştir. Üç aşıdan (0,1,6. aylar) sonra ortalama serokonversiyon oranı %64 olarak bildirilmektedir. Ek bir doz aşı ile (0,1,2,12. aylar) antikor cevabı %10-20 artarak, ortalama serokonversiyon oranı %86'ya (%40-98) yükselmiştir. Bununla birlikte bir çalışmada, ilave bir aşının yararı yalnız kreatinin seviyesinin 6 mg/ dl'nin altında olduğu durumlarda gösterilmiştir.

GM-CSF normal böbrek fonksiyonlu hastalarda HBV aşısına bir adjuvan olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte randomize, çift kör karşılaştırma çalışmasında plasebo olarak verilen 2 doz GM-CSF HBV aşısına cevabın artışı düşürmüştür (1,6,7). Yapılan iki çalışmada, böbrek yetmezlikli hastalar arasında etkinlik %50 ve %78 bulunmuştur. ABD'de yapılan bir başka çalışmada etkinlik gösterilememiş, ancak etkinliğin yetersizliği muhtemelen infeksiyon insidansının umulandan daha düşük olmasına bağlanmıştır (8,9). Diyalize başlamadan önce böbrek yetmezlikli hastaların aşılanması anti-HBs gelişme oranlarını artırabilir (10).

Akut, semptomatik HBV infeksiyonunun tedavisi önerilmemektedir. Çünkü böyle hastaların çoğunluğu kendi kendine infeksiyonu temizlemektedir.

Böbrek Transplant Hastalarında Hepatit B

ABD'de 1977'de böbrek transplantasyonu için bekleme listesinde toplam 34 766 hasta olduğu bildirilmiştir (11). Böbrek transplantasyonu, böbrek yetmezlikli hastalar için uzun süreli

Tablo 2. Hepatit B İçin Tedavi Seçenekleri

İnterferon	Lamivudin
<ul style="list-style-type: none"> • HD hastalarında HBV için az bilgi • Potent antiviral 	<ul style="list-style-type: none"> • Post-transplant hastalarda rejeksiyon riski • İmmünomodülatör etkisi yok • Rejeksiyon riski yok • Son dönem böbrek hastalığı için doz ayarlaması • Potansiyel direnç gelişimi (YMDD mutasyon)

bir iyileşme olarak görülmüştür. Ancak, transplantasyon için organ azlığı bunu sınırlandırmıştır.

Diyalizin sürdürülmesiyle kıyaslandığı zaman, böbrek transplantasyonu ilk ayında (2.43) artmış ölüm riski ile birlikte. Fakat transplantasyondan 12 ay sonrasında rölatif risk (0.36) büyük ölçüde düşmektedir (12).

Uzun süre hayatta kalma oranındaki iyileşme ile, viral hepatit böbrek transplantasyonun sonucuna önemli etki yapabilir. İnfeksiyon kontrolü ve immünizasyonundaki iyileşme nedeniyle günümüzde çoğu viral hepatit HCV'ye bağlı olarak gelişmektedir.

Post-transplant HBV hepatiti immünoşüpresyonun bir sonucu olarak artmış viral aktivite yüzünden önemli olabilir. Viral aktivitedeki bu artış karaciğerle ilgili morbidite ve mortalite insidansının artışına yol açar.

1972-1996 yılları arasında yapılan bir kohort çalışmasında, HBV ile infekte böbrek transplant hastaları non-infekte olanlarla kıyaslanmıştır; non-infekte olanların %80'i, 10 yıl süresince sağ kalmıştır ve HBV ile infekte olanlarda oran %55 (HCV'de % 65) bulunmuştur (Şekil 1 ve 2).

Viral hepatitli hastalar karaciğerle ilişkili artmış mortaliteye sahip bulunmuştur. Hasta sağkalımı ve greftin canlılığı böbrek transplantasyonunda yaş, böbrek transplant yılı, anti-HCV durumu ve HBsAg durumu ile birlikte bulunmuştur. Otörler, biyopsi ile ispatlanmış sirozun böbrek transplantasyonu için kontrindike olduğuna karar vermişlerdir (13).

Böbrek transplantasyon öncesi HBsAg pozitif olan 151 hastalık bir kohortta, hastaların %50'sinde transplantasyondan sonra ortalama 125 aylık bir takip süresince (1-320 ay) aktif viral replikasyon olduğu tespit edilmiştir. HBsAg'nin spontan kaybolma oranı %0.1/yıl (genel nüfusta %0.5), HBeAg % 3/yıl (genel nüfusta %5-10) ve HBV-DNA %3/yıl (genel nüfusta %7) olarak elde edilmiştir. Seri biyopsilerde hepatitlerin % 86'sında histolojik kötüleşme, % 28'inde siroz gelişmiş, sirotiklerin % 23'ünde hepatoselüler karsinom gelişmiştir. Kohortta ölümün ana nedeni karaciğerle ilişkili bulunmuştur (sirotik hastaların % 36.6'sı). Sirozlu hastalarda karaciğerle ilişkili ölümden artışı rağmen, tüm yaşayanlar 1247 HBsAg-negatif böbrek transplant hastasınınki ile benzer bulunmuş, greft devamlılığı gerçekten daha iyi görülmüştür (14).

HBV infeksiyonunun seyri normal olsa bile immünoşüprese hastalarda reaktivasyon olabilir. Bir seride hepatit B serolojik göstergelerinin pozitif olduğu HD hastalarının %58'inde HBV-DNA PCR ile tanımlandı. Böbrek transplantasyondan

sonra HBsAg pozitifliği gelişen anti-HBs olsun/olmasın total anti-HBc-pozitif olan hastaların bir raporu yayımlanmıştır. Bu olayın insidansı bilinmemekle birlikte nadir olduğu sanılmaktadır (1).

Solid organ transplantasyonundan sonra HBV infeksiyonunun nadir bir bulgusu fibroz gösteren kolestatik hepatittir. HBV içindeki steroide duyarlı bir öge sonuçta hızlı bir şekilde progresif karaciğer yetmezliği ile kontrol edilemeyen replikasyona götürmektedir. Bu durumda gelişen hepatik hasar kontrolsüz HBV replikasyonun sitotoksik etkilerine bağlı olabilir. Enzim anormalliğinin kolestatik bir paterni, relatif olarak orta hepatoselüler hasar komponenti ile görülür. Fibrotik kolestatik hepatit sıklıkla öldürücüdür; ama bazı hastalarda lamivudin ile klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir (15).

Böbrek Transplant Hastalarında Hepatit B'nin Tedavisi

Tedavinin hedefleri infektiviteyi azaltmak, hayat kalitesini iyileştirmek, transplantasyon sonrası hasta sağ kalımı ve greft devamlılığını sağlamaktır.

Günümüzde kronik hepatit B, interferon (IFN) veya lamivudin ile tedavi edilmektedir. Normal böbrek fonksiyonlu hastalarda bu konuda çok sayıda veri varken, böbrek yetmezlikli hastaları kapsayan çok az çalışma vardır. Böbrek yetmezliği ve transplantasyon hastaları tedavi seçeneklerini sınırlayan çok sayıda probleme sahiptirler (Tablo 2).

IFN akut rejeksiyon ile birlikte iken, lamivudinin post-renal transplant hastalar için etkili ve güvenli olduğu görülmektedir.

Küçük bir çalışmada, tanımlanabilir HBV-DNA ve HBeAg'si pozitif olan altı böbrek transplant hastasına ortalama sekiz ay süreyle (4-14 ay) günlük 100-150 mg lamivudin verilmiştir. Tedavi ile, hastaların tümünde transaminazlar normale gelmiş ve HBV-DNA kaybolmuştur. Altı hastanın dördünde HBeAg kaybolmuştur. Lamivudin iyi tolere edilmiş ve immün sistem düzenlemesine gerek olmamıştır. Bununla birlikte etkinin uzun süreli olup olmamasıyla ilgili olarak tedavi sonrası uzun süreli takip yapılmamıştır (16).

Böbrek Yetmezliğinde Hepatit C

Hepatit C Epidemiyolojisi

Böbrek yetmezlikli hastalarda HCV'nin seroepidemiolojik çalışmaları, anti-HCV antikorlarının kullanılmaya başlamasından kısa süre sonra, 1990'lı yılların başlarında, başlamıştır (14,15,17). ABD'de infeksiyonun insidansındaki azalma, HD ünitelerinde nozokomiyal geçişin önlenmesi için alınan infeksiyon kontrol önlemleri kadar, transfüzyonla ilişkili HCV infeksiyonunun azalmasına da bağlanabilir (18).

CDC, 1994'te ikinci jenerasyon bir kit kullanarak, hepatit C için 27 086 hastayı taramıştır. Bu kohort çalışmasında HCV infeksiyonu prevalansı %8.1 bulunmuş, ertesi yıl %10.4'e çıkmış ve sonrasında 1997'ye kadar %9.3'e gerilemiştir. Hasta sayısı 40 veya daha fazla olan hemodiyaliz üniteleri arasında, anti-HCV prevalansı %0 ile %51 arasında geniş bir aralıkta bildirilmiştir.

Ülkemizde 1999 öncesi yapılmış pek çok çalışmada anti-HCV seroprevalansı %41.5 (%14.4-82.8) oranında bulunmuştur. Sağlık Bakanlığı'nın 2001 verilerine göre 21 127 HD has-

tasında anti-HCV prevalansı %23.9 olarak bildirilmiştir. Diğer ülkelerdeki çalışmalarda da anti-HCV prevalansında geniş değişiklikler gösterilmiştir: %5-50 (19). Değişikliğin bir kısmı kullanılan farklı EIA kuşak kitlerinin sensitivite ve spesifitesine bağlanmıştır. İkinci kuşak EIA kitlerinin tanımladığı anti-HCV pozitifliği birinci kuşaktakinden daha yüksek bulunmuştur (18).

HCV enfeksiyonunun prevalans oranları sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis) ve HD hastaları arasında da geniş farklılıklar göstermektedir. HD hastalarındaki anti-HCV seroprevalansı CAPD hastalarından 8-10 kat daha yüksektir. Diyaliz metodları arasındaki bu farklı prevalans, diyaliz zamanının uzunluğu ve transfüzyon hikayesi ile ilişkili bulunmuştur (20). CDC'nin önerdiği surveyans önerileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Hepatit C'nin Geçiş İçin Risk Faktörleri

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kan transfüzyonu, intravenöz ilaçların kullanılması hemodiyalizle ilişkili girişimler önemli risk oluşturmaktadır. Diyalize başlamadan önce HCV enfeksiyonunun prevalansının bilinmesi yararlıdır. Ne yazık ki, yeni başlayan böbrek yetmezlikli hastalardan bu bilginin elde edilmesi hususunda çok az bilgi vardır. Bir İtalyan çalışmasında diyalize başlayan kişilerde anti-HCV prevalansı % 13 oranında bulunurken, kan donörlerinde aynı oranı % 1.3 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular böbrek yetmezlikli hastalarda HCV enfeksiyonunun yüksek prevalansının diyaliz süresince nozokomiyal enfeksiyondan çok, başka faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir (21).

Anti-HCV testlerinin kullanılmasından önce, kan ürünü transfüzyonları HCV'nin yayılımının en büyük nedeni olmuştur. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada, hem HD hem de aralıklı peritoneal diyalizde anti-HCV'li hastaların % 74'ünün kan transfüzyon hikayesine sahip olduğu anlaşılmıştır (22). Yine de hiç kan transfüzyonu yapılmamış HD hastalarının bir kısmında anti-HCV varlığı, nozokomiyal enfeksiyonların da görüldüğünü göstermektedir (23,24). Kan transfüzyonlarından çok kan veya kan ile kontamine aletlere maruz kalma ile sonuçlanan universal önlemlerdeki yetersizlik böbrek yetmezlikli hastalarda HCV'nin geçişinin bir önemli nedeni olabilir.

Diyaliz ünitelerinde hepatit B geçişinin erken çalışmaları, kan ile çevreye yayılma ve diyaliz aletlerinin kontaminasyonunun bulaş için potansiyel olduğunu göstermiştir (25). Böylece, özellikle her yıl % 10 kadar yüksek oranda rapor edilen enfeksiyon oranının olduğu diyaliz ünitelerinde hepatit C ile kontamine olan ve nozokomiyal geçişten sorumlu olan çevresel yüzeyler ve aletlerin sorumlu olduğu muhtemeldir. Diyaliz süreci ile HCV'nin kazanılmasının birlikteliği aynı zamanda bu ihtimal ile birliktedir (26). Ünlü önlemlere sıkı bağlılık HD hastalarında HCV enfeksiyonunun insidansında bir azalmaya yol açmaktadır (24).

Yukarıda belirtildiği gibi, diyaliz metodu da HCV'nin bulaş için bir risk faktörüdür. HD hastaları ile kıyaslandığında CAPD hastalarında HCV enfeksiyonunun daha düşük bir prevalansı tespit edilmiştir. Singapur'da tek merkezli yapılan bir çalışmada, anti-HCV prevalansı CAPD hastaları arasında % 6.5, HD hastaları arasında ise %28 bulunmuştur. İlginc olarak,

anti-HCV-pozitif CAPD hastalarının çoğunluğunda geçici HD'ye maruz kalma hikayesi alınmıştır. Bu çalışmada diyaliz süresi ve transfüzyon hikayesi anti-HCV pozitifliği ile ilişkili bulunmamıştır.

HCV'nin CAPD alan hastalarda neden HD hastalarından daha az görüldüğünün nedenleri oldukça spekülatifdir. CAPD alan hastalarda bireysel risk muhtemelen daha az kan transfüzyonu, kanın ekstrakorporal dolaşımının olmayışı ve diğer hastalardan izolasyonda CAPD'nin performansı nedeniyle azalmaktadır. Ayrıca, ev HD hastalarının özel merkezlerde diyaliz yapılan hastalardan daha düşük anti-HCV prevalansına sahip olması geçiş oranının düşük olduğunu göstermektedir (27-29). Yüksek HCV seroprevalansına sahip HD merkezleri aynı zamanda enfeksiyonun da yüksek prevalansına sahiptir. Bundan başka, aynı merkezde HD alan hastalar aynı genotiple enfekte olma eğilimindedirler (24).

HD ünitelerinde kontamine aletlerle hastadan hastaya HCV'nin geçişi, bulaşın en muhtemel yoludur. HCV'li olan ve olmayanlar arasında heparin şişelerinin değiştirilmesi ve eldiven değiştirilmemesi HCV salgınlarının yolunu açmaktadır. Enfekte veya non-enfekte hastaların fiziksel yakınlığı ve HD makinelerinin paylaşımının geçiş riskini artırdığı görülür (30,31). Enfeksiyon insidansının anti-HCV-pozitif hastaların kullanımına ayrılmış makinelerin olduğu merkezlerde daha düşük olacağı rapor edilmiştir (32). Diğer bulaşma şekilleri; hastadan personele, personelden hastaya geçiş şeklinde olup, nadir görülmektedir. Anti-HCV-pozitif hastalardan şüpheli iğne batması olan diyaliz merkezi çalışanları arasında, enfekte olma oranı %2.7-10 arasındadır (33,34). Aşık yaralanma olmaksızın, sağlık çalışanlarına geçiş yaygın değildir. Ayrıca, enfekte sağlık çalışanlarından hastalara HCV geçişinin çok az kanıtı vardır (35).

Diyaliz membranı HCV'ye fiziksel bariyer olarak etki edebilir ve membran integritesindeki bozulma diyalizata HCV'nin geçişine yol açabilir (36). HCV partiküllerinin hesap edilen çapı 40-60 nm arasındadır ve en geçirgen diyaliz membranının porlarından daha geniştir. Bununla birlikte HD hastalarında anti-HCV prevalansı, kullanılan diyalizör membranının tipi tarafından belirlenmektedir. Membran tipi ile HCV enfeksiyonu arasında bir ilişki bulmakta yetersizlik vardır (18). Benzer şekilde diyalizörlerin yeniden kullanılmasının HCV'nin nozokomiyal geçişine katkıda bulunup bulunmayacağı bilinmemektedir. En düşük anti-HCV seroprevalansı, HCV enfekte hastaların tümünde diyalizörlerin ayrı olarak veya ayrı olmaksızın yeniden kullanıldığı merkezlerde bulunmuştur (32).

HBV ile enfekte hastalar için ayrılan diyaliz makinelerinin kullanılması standard uygulama iken, HCV'li hastaların izole edilmesinin gerekliliği tartışmalıdır. İzolasyonun gerekli olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. HCV, HBV'den daha az enfeksiyözdür ve çevresel maruziyetlerle hızlıca inaktive olmaktadır. Tanı için anti-HCV testlerine olan güven, HCV'ye yeni maruz kalan ve henüz anti-HCV gelişen hastalar ve anti-HCV antikörleri gelişmeyen kronik maruz kalıcı hastaları atlayacaktır (18). Böylece bu hastalarda PCR kullanılarak HCV-RNA test edilmedikçe devam eden enfeksiyonun kaynakları durdurulamayacaktır. İlâveten, HCV'ye maruz kalmış bazı hastalar spontan olarak enfeksiyonlarından arınmaktadır; fakat anti-HCV pozitifliği devamlı olarak kalmaktadır. Bu hastalar ayrılmış makinelerde diyalize girmişlerse re-enfeksiyon riskine

Tablo 3. Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Hepatit C'nin İnterferonla Tedavisi

Kaynak	n	Doz (mÜ)	IFN-Tipi	Süre (hafta)	Cevap
Süleymanlar <i>et al.</i> ⁴³	3	4.5	2a	16	Tedavi sonunda tümünde HCV RNA +
Koenig <i>et al.</i> ⁴⁴	37	5	2b	16	Tedavi sonunda 15 HCV RNA - 2 ay sonra 8 pozitif
Djordjevi <i>et al.</i> ⁴⁵	6	3	2b	12	Tedaviden 6 ay sonra 2 ALT normal
Taltavull <i>et al.</i> ⁴⁶	10	3	2b	48	Tedaviden aylar sonra 2 HCV RNA -
Rostaing <i>et al.</i> (PT) ⁴⁷	15	3	2b	24	Tedaviden 3 ay sonra 8 ALT normal Tedaviden 1 ay sonra 0 HCV RNA - 1 greft fonksiyon kaybı Tedaviden 3 ay sonra 9 ALT normal
Özyilkan <i>et al.</i> ⁴⁸	13	3	2a	26	Tedaviden 6 ay sonra 2 daha iyi biyopsi Tedaviden 14 ay sonra 12 ALT normal
Raptopoulou-Gigi <i>et al.</i> ⁴⁹	19	3	2b	24	Tedaviden 14 ay sonra 12 HCV RNA -
Yasumura <i>et al.</i> (PT) ⁵⁰	6	6	2a	28	Tedaviden 1 ay sonra 3 ALT normal Tedaviden 18 ay sonra 1 HCV RNA - Tedavisiz 1 kreatinin yükselmesi
Rodrigues <i>et al.</i> ⁵¹	7	3	2b	24	Tedaviden 11 ay sonra 1 HCV RNA -
Pol <i>et al.</i> ⁵²	19	3	2b	24	Tedaviden 6 ay sonra 12 HCV RNA - Tedavi sonunda 15 ALT normal
Simsek ³	17	3	2b	24	5 histolojik iyileşme Tedaviden 3 ay sonra 10 ALT normal

sahip olurlar. Yine de, bir retrospektif çalışmada anti-HCV-negatif hastaların izolasyonunun aksine anti-HCV'nin kazanılmasının rölatif riskinde %84'lük bir azalma sağlanmıştır. Benzer şekilde ayrılmış makinelerde diyalize giren HCV hastalarının prospektif bir çalışmada, 25 ayda yeni enfeksiyon gelişmediği görülmüştür (37). Özellikle düşük HCV prevalansının olduğu diyaliz merkezlerinde hasta izolasyonu masraflıdır ve gereksiz olabilir.

Hepatit C'nin Doğal Hikayesi

HCV enfeksiyonu, hemodiyalizdeki böbrek yetmezlikli hastalar arasında en ılımlı mortalite nedeni olarak görülmektedir. Geniş bir kohort çalışmasında, kontrollerle kıyaslandığı zaman, karaciğer hastalığına bağlı ölümün rölatif riski 2.39 (%95 güvenirlilikte ve aralık 1.28-4.48) olarak hesaplanmıştır (11). Böbrek yetmezlikli hastaların başka bir kohort çalışmasında, anti-HCV-pozitif ve negatif hastaların karşılaştırıldığı ve ölümün ham rölatif riskinin önemli farklılık halinde olmadığı gösterilmiştir (%95 güvenirlilikte, 0.54-1.58 aralığında). Yaş, transplantasyon ve diyaliz sayısı ayarlamasından sonra, ölümün rölatif riski ılımlı bir şekilde önemli seviyelere çıkmıştır (%95 güvenirlilikte 1.01-3.14 aralığında) (38). Sterilind ve arkadaşları (39), 50 ardışık son dönem böbrek hastalıklı anti-HCV-pozitif hasta ile anti-HCV-pozitif kontrolleri karşılaştırmıştır. HD'deki hastaların %96'sı normal ALT değerlerine sahip bulunmuş, normal böbrek fonksiyon ve normal ALT'si olan HCV hastalarıyla kıyaslandığı zaman, HD hastalarının karaciğer biyopsilerinin daha düşük nekroinflamasyon derecesine sahip olduğu görülmüştür. İlginç olarak, hastalığın minimal

biyokimyasal deliline rağmen, diyalizdeki HCV hastalarında kontrol grubundan daha fazla köprüleşen hepatik fibroz veya siroz elde edilmiştir. Böylece, karaciğer biyopsileri özellikle böbrek transplantasyonu için değerlendiriliyorsa, karaciğer hastalığının boyutunu tam olarak değerlendirmek amacı ile HD'ye giren HCV'li hastalarda gereklidir. Bu nüfusta HCV enfeksiyonunun etkisini değerlendirmek için ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Fransız HD hastalarında, anti-HCV hastalarının %84'ünün tespit edilebilir HCV-RNA seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Karaciğer biyopsisi yapılanlar arasında, hastaların %78'inde kronik hepatitin histolojik göstergeleri, bununla birlikte, biyopsi yapılan hastaların %26'sında ispatlanmış hepatit, serum HCV-RNA'sı ve serum ALT yükselmesi tespit edilmiştir (40). Antikor pozitif hastalarda vireminin prevalansındaki farklılıklar, kullanılan testin farklı duyarlılık ve özgüllüklerinden kaynaklanabilir. İlaveten, diyalize giren kronik hepatit C'li 38 hastanın 2 yıllık bir kohort çalışmasında, bazı hastaların intermitan viremiye sahip olduğu gösterilmiştir (38,41,42).

Böbrek Yetmezliğinde Hepatit C'nin Tedavisi

Son dönem böbrek yetmezliği olan kronik hepatit C tedavisi değerlendirilmiş birkaç çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçlarının bir özeti Tablo 3'te gösterilmiştir.

Ne yazık ki, bu çalışmalar birbirinden çok farklıdır (farklı doz aralıkları, tedavi süreleri, cevap ölçüm analizleri). Hastaların çoğunluğunda ALT seviyeleri, HCV-RNA seviyeleri ve tedavi sürerken karaciğer histolojisinde düzelleme gözlenmiştir (18). Haftada 3 kez 3 MÜ dozda IFN- tedavisi ALT

seviyelerini %62-100 oranında normal seviyelerine indirmiş ve %62-77 oranında HCV-RNA'yı temizlemiştir. Ne yazık ki, çoğu hastada tedavi sonlandırıldığı zaman rölaps gelişmiş, güçlü viral cevap oranları hayal kırıklığı yapacak şekilde düşmüştür. Düşük güçlü cevap oranlarına ilaveten, IFN'nin yan etkileri sıklıkla problem olmuş, tedavinin %30-40'ında erken sonlandırılmasına ve %26-67 oranlarında doz azaltılmasına neden olmuştur (45,49,52-56). Bir nükleozid analogu olan ribavirin, normal böbrek fonksiyonları olan hastaların tedavisinde standard haline gelen IFN ile kombinasyonda hastaların yaklaşık %40'ında güçlü cevaba yol açmaktadır (McHutchison). Bununla birlikte, ribavirin böbrekler yoluyla ekskrete edilmektedir ve konvansiyonel hemodiyalizle elimine edilmemektedir. Yan etkileri arasında anemik hemodiyaliz hastaların daha ciddi olabilen doza bağımlı hemoliz vardır.

Böbrek yetmezlikli hastaların transplantasyon olmaksızın hayatta kalımı azaldığı ve IFN'ye toleransları zayıf olduğu için, tedavi büyük ölçüde etkisiz ve pahalıdır. Böbrek yetmezliği olan HCV'li hastaların tedavi değeri tartışmalıdır (45). Yeni başlangıçlı, düşük viremili, genotip 2 ve 3, düşük hepatik demir seviyeleri ve minimal fibroza sahip böbrek yetmezlikli hastalar IFN'den yararlanabilirler (57). Tedavinin en yüksek değeri, böbrek transplantasyonu için değerlendirilecek hastalardadır (45). Daha efektif ve daha iyi tolere edilen antiviral ajanlar geliştirildiğinde böbrek yetmezlikli hastaların tedavisi, daha maliyet etkin olacağı için (örneğin, pegile IFN'ler) risk yarar oranı değiştirilebilir. Ön bilgiler pegile IFN'lerin farmakokinetiklerinin böbrek disfonksiyonu tarafından minimal olarak değiştirildiği ve böyle hastaların tedavisinde rol alabileceğini göstermektedir.

Böbrek Transplant Hastalarında Hepatit C

HCV enfeksiyonu, günümüzde transplant sonrası kronik karaciğer hastalığının en önemli nedeni iken, siroz uzun süreli böbrek transplant alıcılarında ölümün en önemli 3. nedenidir (58,59). ABD'de böbrek transplantasyonu için kabul edilen HCV'li hastaların transplant grubunun %89'unu oluşturduğu gösterilmiştir. HCV hastalarına transplant yapılan merkezlerin %37'sinde hastaların ilerleyici karaciğer hastalığına ait histolojik bir bulgu elde edilmemiştir (60).

HCV'ye karşı antikor varlığı transplantasyon sonrasında devam eder. HCV-RNA'sı pozitif olan immünoşüpresyon altındaki transplant yapılan hastalarda anti-HCV tanımlanmasında 3. kuşak EIA'nin duyarlılığı %95, özgüllüğü %95 bulunmuştur. Anti-HCV-pozitif fakat serumda dolaşan RNA'sı olmayan hastalar temizlenmiş virusa veya PCR ile tanımlanamayacak RNA seviyelerine sahip olabilirler. Önemli olarak, böbrek transplantasyonundan sonra, genellikle hastalar anti-HCV'nin yokluğunda PCR ile tanımlanabilen HCV-RNA'ya sahip olacaktır (61). Yeni bir seride, HCV-RNA 2. kuşak EIA ile anti-HCV-negatif bulunan transplant hastalarının %2-9'unda tespit edilmiştir (62,63). Böylece böbrek transplantasyonundan sonra karaciğer hastalığı olan hastalar da etken olarak hepatit C'yi dışlamak için anti-HCV'nin yokluğunda bile HCV-RNA için test edilmelidir.

Böbrek transplant alıcıları arasında anti-HCV'nin seroprevalansı %11-49 arasında değişmektedir (11). Anti-HCV-pozitif hastaların çoğunluğu transplantasyon sırasında pozitif iken, HCV enfeksiyonu transplantasyon sonrasında yeniden ortaya

çıkabilir. Transplantasyon sonrasında de novo HCV enfeksiyonunun insidansı 1989-1994 arasında yapılan bir kohort çalışmasında, %3 bulunmuştur (64). Böbrek donörleri arasında yapılan bir serolojik çalışmada, 716 hastanın 13'ü (%1.8) 1. kuşak EIA ile anti-HCV-pozitif bulunmuştur (65). Bu donörlerden organ alan hastaların 29'unun 14'ünde (%48) ortalama 3.8 ay sonunda hepatit gelişmiştir. Transplantasyon sonrasında HCV kazanılma ihtimali, donörde HCV-RNA'nın varlığı ile birlikte olmuştur. Eğer donörde dolaşımda HCV-RNA varsa, alıcıların tamamında (%100) HCV-RNA pozitifliği gelişmiş ve %70'inde anti-HCV pozitifliği olduğu gösterilmiştir (65). Diğer çalışmalarda, HCV-RNA testi gösterildiği için, enfeksiyon anti-HCV-pozitif donörlerden elde edilen böbrek greftlerin alıcılarının %0-100'ünde görülmüştür (66,67). Transplantasyondan sonra alıcılarda HCV insidansındaki farklılıklar, greft içindeki viral seviyelerle ilişkili olabilir. Prezervatifle greftin perfüzyonu %99 oranında viral seviyeleri azaltabilmektedir (68). Transplant alıcılarında viremi insidansında bir diğer değişim kaynağı HCV-RNA ve antikor ölçümlerinin duyarlılığıdır. İmmünoşüprese hastalarda bir antikor cevabı alınamayabileceği için post-transplant HCV'nin tanısının ortaya konmasında güçlükler vardır (69,70).

HCV geçişinin riskine rağmen, anti-HCV-pozitif donörlerden alınan böbreklerin greft olarak kullanılması bazı durumlarda uygun olabilir. Böbrek donörlerinin eksikliği nedeniyle, anti-HCV-pozitif donörlerden alınan böbreklerin reddi pek çok hastayı transplantasyondan mahrum edecektir. Prospektif olarak takip edilen HCV-RNA-pozitif donör böbreklerini alan 20 alıcıdan sadece 6'sında serum aminotransferazlarında artış olmuştur. Bundan başka, böbrek donörlerinin HCV durumu 5 yıllık hasta ve greft canlılığında bir azalma ile birlikte olmuştur (38). Böylece, HCV-RNA-pozitif böbrek yetmezlik hastalarına anti-HCV-pozitif donörlerden böbrek transplantasyonu kabul edilebilir görünmektedir. Bu yaklaşım alıcılar için riskte küçük bir artışla potansiyel donörleri en fazla sayıya çıkartmalıdır. Maliyet yarar analizi ve bir kohort çalışması HCV-pozitif donörlerden elde edilen greftlerle HCV-pozitif hastaların transplantasyonunun kabul edilebilir olduğunu göstermiştir (71,72). Bununla birlikte, HCV enfeksiyonu immünite sağlamadığı için HCV-RNA'sı pozitif olmayan anti-HCV-pozitif hastalarda yüksek reinfeksiyon ihtimali nedeniyle bu hastalar HCV ile enfekte donörlerden muhtemelen böbrek almamalıdır (68).

Böbrek transplant hastalarında yapılan bir kohortta, HCV ve HBV ko-insidansı %3.5 oranında elde edilmiştir. Ko-enfekte hastalar yalnız HCV ile enfekte hastalarla karşılaştırıldığında hepatitli hastaların insidansı daha yüksek bulunmuştur. Siroz ko-enfekte hastalarda yalnız HCV pozitifliği olan böbrek transplant hastalarından daha fazla görülmüştür (%22.2 ye karşı %7.7) (73). Benzer sonuçlar Tayvan'da hem anti-HCV hem de HBsAg-pozitif olgularda rapor edilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı, siroz ve dekompanse karaciğer hastalığı riski ko-enfekte hastalarda yalnız anti-HCV-pozitif olan hastalardan daha yüksek oranda tespit edilmiştir (74).

HCV enfeksiyonunun böbrek transplantasyonunun sonucuna etkisi kısmi ve yetersiz olarak tanımlanmıştır. HCV transplantasyon sonrası karaciğer hastalığının en önemli nedenidir ve bazı çalışmalar anti-HCV pozitifliğinin hasta sağlığını üzeri-

ne önemli bir etkisi olmadığını gösterse de transplant hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olabilir (70). Bir çalışmada, 4 yıllık takipten sonra, hastaların %34'ünde kronik hepatit, %7.6'sında siroz %1.3'ünde karaciğer yetmezliği gelişmiştir (75). Başka bir çalışma HCV-pozitif böbrek transplant alıcılarında 1 yıllık sağkalımın HCV-negatif alıcılara oranla biraz daha azaldığı gösterilmiştir; ancak, bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (%80'e karşılık %90, p=0.263). Bir yıllık greft canlılığı da aynı şekilde %76'ya karşılık %85 elde edilmiştir (p=0.37) (76). Diğer çalışmalar böbrek transplant alıcılarında anti-HCV varlığının sonuca etki ettiği, anti-HCV pozitif hastalar arasında rölatif ölüm riski anti-HCV negatif olanlara kıyasla 3.3 olduğu gösterilmiştir. Ölümün en yüksek riski transplantasyondan 6 ay sonra olmaktadır (11).

Böbrek transplantasyonu yapılacak hastalarının ciddiyeti post-transplant ölüm riski ile birliktedir (77). Pre-transplant karaciğer biyopsileri değerlendirilen ve daha ciddi hepatit C evreli olan hastalar çıkarıldığı zaman, transplantasyonu takiben HCV ile infekte hastalarda karaciğerle ilişkili daha az mortaliteye sahip olabileceği söylenebilir.

Post-transplant HCV enfeksiyonunun gidişi hakkında tartışmaların bazıları transplantasyon sonrası hastalarda takip eden son noktadaki farklılıklar nedeniyle çürütülmüştür. Bir seride karaciğer biyopsisi uygulanan anti-HCV-pozitif böbrek transplant hastalarının %50'den fazlasında hepatit veya sirozun histolojik bulgusu elde edilmiştir (78). Tanımlanabilir viremi varlığı ve transplant süresi hepatitin kötü bir histolojik evresi ile birlikte bulunmuştur (79). Kadın cinsiyet, ileri transplant yaşı ve hepatitin önemli histolojik göstergesi siroza ilerleyişin en yüksek riskini taşıyan durumlardır (80). Başka bir seride, 64 karaciğer biyopsisi yapılmış anti-HCV-pozitif post-transplant 59 hastanın 8'inde normal karaciğer histolojisi, 45'inde kronik hepatit, 1'inde siroz ve diğerlerinde de nonspesifik değişiklikler elde edilmiştir. ALT'si normal olan hastaların tümünde histoloji normal ve yaklaşık olarak test edilen anti-HCV-pozitif hastaların %97'sinde serumda tanımlanabilir HCV-RNA gösterilmiştir (65).

Diğer çalışmalarda, farklı kriterler kullanılarak, HCV enfeksiyonunun böbrek transplantasyondan sonra hastaları çok az etkilediği gösterilmiştir. Ortalama 6 aylık bir takip ile yapılan bir çalışmada, HCV ile infekte hastaların %42'sinde post-transplant hepatit gelişmesine rağmen, hasta ve greft canlılığında kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman HCV-pozitif hastalarda farklılık bulunmamıştır (81). On yıldan fazla devam eden kronik HCV'nin indüklediği veya HCV negatif karaciğer hastalarının karşılaştırıldığı retrospektif bir kohort çalışmasında, hasta sağkalımı ve greft devamlılığında herhangi bir fark görülmemiştir. İlginç olarak, biyopsi ile gösterilmiş karaciğer hastalığı olan hastalarda CMV hastalığının insidansı daha yüksek bulunmuştur (82,83).

Transplantasyon sonrası uzun süreli takip ile, sonuçtaki farklılıklar daha çarpıcı görülmektedir. Anti-HCV pozitif 83 hastalık bir seride, 5 olguda ciddi karaciğer hastalığı gelişmiş ve 3 olguda böbrek transplantasyonundan sonra 24 ve 120. aylar arasında karaciğer transplantasyonu yapılmıştır (78). Fransa'da yapılan geniş çok merkezli bir çalışmada, böbrek transplantasyonundan sonra hasta sağkalımı, transplantasyondan sonra 10 yıllık bir takip ile anti-HCV-negatif hastalara kıyasla

anti-HCV-pozitif hastalarda önemli derecede azalmıştır. Mortalitedeki farklılık 5 yılda belirgin değildi ve yalnızca ilk dekattan sonra görülmüştür (84). Karaciğer hastalığı nedeniyle anti-HCV-negatif hastalar arasında hiç ölüm yokken, anti-HCV pozitif hastalar arasında, karaciğer hastalığı ölümün en önemli nedeni olmuştur (13).

Günümüzde, karaciğer hastalığının ilerlemediği gösterilmiş HCV-pozitif hastalara böbrek transplantasyonu teklifi kabul edilebilir. Bu nedenle, karaciğer biyopsisi pre-transplant değerlendirmenin bir parçası olarak karaciğer hastalığının boyutunu doğru bir şekilde değerlendirmek için yararlı olabilir (85). Karaciğer biyopsisi uygulama politikaları ve ilerlemiş karaciğer hastalığı olanları hariç tutma kriterleri transplantasyon merkezleri tarafından değişmekte ve standardizasyonu zor olmaktadır.

HCV enfeksiyonu artmış bir greft rejeksiyon riski ile birlikte olabilir (45,86). Bunun bir açıklaması hepatit C'li hastaların muhtemelen daha çok düşük dozda immünsüpresif ilaç alacağıdır ki, bu düşük doz ilaç yüksek akut rejeksiyon oranlarıyla sonuçlanabilir. Hepatit C aynı zamanda böbrek greftinde MHC klas II antijen ekspresyonunun regülasyonunu etkileyen rejeksiyon riskini artırabilir (41). Erken greft canlılığının anti-HCV-pozitif ve negatif hastalar arasında benzer olduğu gösterilirken, sonunda greft canlılığı azalmış olabilir. Takibin 59 ayından sonra, rejeksiyon insidansı HCV-pozitif ve negatif hastalar kıyaslandığında önemli derecede farklı değildir. Greft devamlılığı ortalama 72 ay takip edilen anti-HCV pozitif 62 hasta HCV negatif kontrollerle karşılaştırıldığında önemli farklılık bulunmamıştır (81). Ortalama 9 yıl takip edilen hastalarda, greft devamlılığında önemli farklılık bulunmamış, bununla birlikte yeni bir çalışmada, anti-HCV-pozitif hastaların, infekte olmayan kontrollerle yapılan 10 yıllık bir takipte böbrek greft kaybı deneyimi yaşamıştır (87). Transplantasyondan 20 yıl sonra greft devamlılığı kontrollerde %64 iken, anti-HCV-pozitif hastalar arasında %36 bulunmuştur (84). Başka bir çalışmada 10 yıllık takipte greft kaybı HCV infekte hastalarda önemli oranda yüksek bulunmuştur (%51'e karşılık kontrol grubunda %37) (13). Greft kaybının nedeni bu çalışmalarda belirtilmemiştir.

Post-transplant immünosüpresyon böbrek transplantasyonunu takiben HCV enfeksiyonunun gidişini değiştirecek faktörlerden biri olarak bilinmektedir. Bir çalışmada, HCV viral yükü transplantasyondan 20-30 gün sonra yükselmiştir. Benzer şekilde, titrelere rejeksiyon için antilenfosit tedavi ile tedaviden sonra günler içinde artmıştır. Gruplar küçük olmasına rağmen, takrolimus ve siklosporin alan hastalar arasında serum ALT seviyelerinde farklılık olmamıştır (83). Başka bir çalışmada, HCV ile infekte hastalarda hepatit prevalansı böbrek transplantasyondan ortalama 60.8 ay sonra %80 bulunmuştur (88). Hepatitin ciddiyeti immünsüpresyon süresinin uzaması ile korele bulunmuştur (79). Anormal serum aminotransferaz seviyeleri post-transplant anti-HCV-pozitif hastaların %20'sinde bulunmuştur, halbuki karaciğer biyopsisi ile gösterilen hepatit prevalansı %45 olmuştur (65).

Hepatit C'nin kriyoglobülinemi ve glomerülonefriti içeren sistemik vaskülitin birkaç formuna neden olduğu bilinmektedir. HCV enfeksiyonunun böbrek transplantasyonundan sonra greftte glomerulonefrite yol açabileceği ihtimali araştırılmıştır. Post-transplant glomerülonefrit 399 böbrek transplant hastası-

nın 12'sinde tanımlanmıştır ki, bunların 3'ünde (%25) birlikte HCV enfeksiyonu tespit edilmiştir (45). Aynı çalışmada, diğer 12 hastada membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) vardı ki, bunların da 7'sinde (%78) hepatit C bulunmuştur. Bu hastaların tümünde HCV prevalansı %29 olup, HCV-negatif grupla karşılaştırıldığı zaman HCV pozitifliğinde MPGN prevalansı önemli oranda daha yüksek bulunmuştur. Böbrek hastalığının daha yüksek prevalansına rağmen, hayatta kalma ve greft canlılığı benzer olarak elde edilmiştir (55). Tip 1 MPGN'li hastalar hem dolaşan kriyoglobülinler hem de HCV, immün aktivasyon ve böbrek hastalık arasında bir bağ olduğunu gösteren hipokomplementemiye sahip olma eğilimindedir (89).

Transplantasyondan Sonra Hepatit C'nin Tedavisi

Transplantasyondan sonra hepatit C'nin tedavisi hem etkinlik hem de güvenlik açısından problemlidir. Yapılan birkaç küçük çalışmada, 6 ay süreyle haftada 3 kez 3 milyon ünite IFN- kullanılmış, tedavi edilen hastaların yaklaşık yarısında greft rejeksiyonu gelişmiştir (44,63,90). Gerçekten, böbrek transplantasyondan sonra CMV enfeksiyonuna karşı profilaksi için rekombinant IFN- 2b kullanıldığında, IFN'nin küçük dozları bile steroide dirençli vasküler rejeksiyon ile birlikte olmuştur (91). Bununla birlikte IFN tedavisinin bütün çalışmalarında yüksek oranda rejeksiyon rapor edilmemiştir. Bir çalışmada, tedavi %16 oranında virolojik cevap sağlamış ve %3 oranında rejeksiyon bildirilmiştir (50). Başka bir çalışmada, hepatit C için IFN tedavisi yapılırken, böbrek kötüleşmesinin insidansı %35 olarak rapor edilmiştir. Böbrek fonksiyonlarında azalma deneyimi yaşayan hastaların yarısında greft kaybı ve hemodiyaliz ihtiyacı rapor edilmiş, IFN tedavisi durdurulmasına rağmen, böbrek hastalığının ilerlemesi duraklatılmamıştır (91,92). IFN alan hastalarda böbrek yetersizliği, ödemle birlikte geniş tubulointerstisyel lezyonlar, peritubuler kapillerlerin şişmesi ve diffüz tubuler düzleşme tecrübesi yaşanan böbrek transplant hastalarında akut rejeksiyon yokluğunda intrensek böbrek toksisitesi olabileceği gösterilmiştir (91). Proteinüri, MPGN, kresentik glomerulonefrit, akut interstisyel nefrit, hemolitik üremik sendrom, fokal segmental glomeruloskleroz ve akut böbrek yetmezliği raporları ile sebat eden bu bulgular malignensi için yüksek doz IFN alan hastalarda görülmüştür. Rejeksiyonun bu yüksek insidansı ve diğer potansiyel nefrotoksosite temelinde, böbrek transplantasyonu genellikle IFN ile tedaviye bir kontrindikasyon olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention. *Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients*, 1999
- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of hepatitis B virus infection among hemodialysis patients: California, Nebraska, and Texas, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45: 285-9
- Şimsek H. Interferon-alpha treatment of haemodialysis patients with chronic viral hepatitis and its impact on kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(5): 912-3
- Josselson J, Kyser BA, Weir MR, *et al*. Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program: lack of influence on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1987; 9(6): 456-61
- Harnett JD, Parfrey PS, Kennedy M, *et al*. The long-term outcome of hepatitis B infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1988; 11(3): 210-3
- Evans TG, Schiff M, Graves B, *et al*. The safety and efficacy of GM-CSF as an adjuvant in hepatitis B vaccination of chronic hemodialysis patients who have failed primary vaccination. *Clin Nephrol* 2000; 54(2): 138-42
- Agarwal SK, Irshad M, Dash SC. Comparison of two schedules of hepatitis B vaccination in patients with mild, moderate and severe renal failure. *J Assoc Physicians India* 1999; 47(2): 183-5
- Fabrizi F, Di Filippo S, Marcelli D, *et al*. Recombinant hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis patients. Long-term evaluation and cost-effectiveness analysis. *Nephron* 1996; 72(4): 536-43
- Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, *et al*. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311(8): 496-501
- Seaworth B, Drucker J, Starling J, *et al*. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. *J Infect Dis* 1988; 157(2): 332-7
- Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, *et al*. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998; 53(5): 1374-81
- Port F, Wolfe R, Mauger E, *et al*. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs. cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993; 270(11):1339-43
- Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, *et al*. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29(1): 257-63
- Fornairon S, Fol S, Legendre C, *et al*. The long-term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996; 62(2):297-9
- Al Faraidy K, Yoshida EM, Davis JE, *et al*. Alteration of the dismal natural history of fibrosing cholestatic hepatitis secondary to hepatitis B virus with the use of lamivudine. *Transplantation* 1997; 64(6): 926-8.
- Jung YO, Lee YS, Yang WS, *et al*. Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66(6): 733-7
- Zacks SL, Fried MW. Hepatitis B and C and renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15(3):877-99
- Murthy BVR, Pereira BJ. A 1990s perspective of hepatitis C, human immunodeficiency virus, and tuberculosis infections in dialysis patients. *Semin Nephrol* 1997; 17(4): 346-63
- Huang CC: Hepatitis in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12(9-10): S236-41
- Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP. Hepatitis C infection among dialysis patients: A comparison between patients on maintenance hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6(12):944-7
- Fabrizi F, Locatelli F. Hepatitis C virus infection in dialysis and clinical nephrology. *Int J Artif Organs* 1995; 18(5):235-44
- al-Wakeel J, Malik GH, Al-Mohaya S, *et al*. Liver disease in dialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(11):2265-8
- Niu MT, Coleman PJ, Alter MJ. Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis center staff members. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(4):568-73
- Jadoul M, Cornu C, van Ypersele-de Strihou C, *et al*. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: A 54 month follow-up of the Belgian multicenter study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int* 1998; 53(4):1022-5
- Anonymous: Experimental studies on environmental contamination with infected blood during hemodialysis. A report by a working party set up by the Medical Research Council Subcommittee on Hepatitis in Renal and Associated Units. *J Hyg* 1975; 74(1):133-48
- Hardy NM, Sandroni S, Danielson S, *et al*. Antibody to hepatitis C virus increases with time on dialysis. *Clin Nephrol* 1992; 38(1): 44-8
- Teruel JL, Pascual J, Liano F, Ortuno J: Importance of nosocomial transmission of hepatitis C virus infection in dialysis units. *Clin Nephrol* 1992; 38(3): 177-8
- Lopez-Alcorocho JM, Barril G, Ortiz-Movilla N, *et al*. 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):

- 103-7
29. Bruguera M, Vidal L, Sanchez-Tapias JM, *et al.* Incidence and features of liver disease in patients on chronic hemodialysis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12(3): 298-302
 30. Da Porto A, Adami A, Susanna F, *et al.* Hepatitis C virus in dialysis units: a multicenter study. *Nephron* 1992; 61(3): 309-10
 31. Brugnano R, Francisci D, Quintaliana G, *et al.* Antibodies against hepatitis C virus in hemodialysis patients in the central Italian region of Umbria: evaluation of some risk factors. *Nephron* 1992; 61(3): 263-5
 32. dos Santos JP, Loureiro A, Cendoroglo Neto M, *et al.* Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of HCV infection in hemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(10): 2017-22
 33. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, *et al.* Hepatitis C in hospital employees with needle stick injuries. *Ann Intern Med* 1991; 115(5): 367-9
 34. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, *et al.* Hepatitis C virus infection in medical after needle sticks accident. *Hepatology* 1992; 16(5):1109-14
 35. Loureiro A, Macedo G, Pinto T. Hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: lessons from epidemiology and prophylaxis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(Suppl 6): 83-7
 36. Yuasa T, Ishikawa G, Manabe S, *et al.* The particle size of hepatitis C virus estimated by filtration through micro porous regenerated cellulose fibre. *J Gen Virol* 1991; 72(Pt 8):2021-4
 37. Blumberg A, Zehnder C, Burckhardt JJ. Prevention of hepatitis C infection in haemodialysis units. A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(2): 230-3
 38. Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, *et al.* Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(4): 629-34
 39. Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, *et al.* Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(12): 3576-82
 40. Pol S, Romeo R, Zins B, *et al.* Hepatitis C virus RNA in anti-HCV-positive haemodialysed patients: significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1993; 44(5): 1097-100
 41. Roth D. Hepatitis C virus: the nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(1):3-16
 42. Courouce A, Bouchardeau F, Chauveau P, *et al.* Hepatitis C virus infection in haemodialysed patients: HCV-RNA and anti-HCV antibodies (third generation assays). *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(2): 234-9
 43. Suleymanlar I, Sezer T, Isitan F, Yakupoglu G, Suleymanlar G. Efficacy of interferon alpha in acute hepatitis C in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1998; 79(3): 353-4
 44. Koenig P, Vogel W, Umlauf F, *et al.* Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 1994; 45(5): 1507-9
 45. Djordjevic V, Kostic S, Stefanovic V. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1998; 79(2): 229-31
 46. Casanovas TT, Baliellias C, Sese E, *et al.* Interferon may be useful in hemodialysis patients with hepatitis C virus chronic infection who are candidates for kidney transplant. *Transplant Proc* 1995; 27(4): 2229-30
 47. Rostaing L, Izopet J, Baron E, Duffaut M, Puel J, Durand D. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant alpha 2b interferon in kidney transplant recipients: preliminary results and side effects. *Transplant Proc* 1995; 27(1): 948-50
 48. Ozyilkan E, Simsek H, Uzunalimoglu B, Telatar H. Interferon treatment of chronic active hepatitis C in patients with end-stage chronic renal failure. *Nephron* 1995; 71(2): 156-9
 49. Raptopoulou-Gigi M, Spaia S, Garifallos A, *et al.* Interferon-alpha 2b treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(10):1834-7
 50. Yasumura T, Nakajima H, Hamashima T, *et al.* Long-term outcome of recombinant INF- treatment of chronic hepatitis C in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2):784-6
 51. Rodrigues A, Morgado T, Areias J, *et al.* Limited benefits of INF-a therapy in renal graft candidates with chronic viral hepatitis B or C. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2): 777-80
 52. Pol S, Thiers V, Carnot F, *et al.* Efficacy and tolerance of alpha-2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1995; 47(5): 1412-8
 53. Ellis ME, Alfurayh O, Halim MA, *et al.* Chronic non-A, non-B hepatitis complicated by end stage renal failure treated with recombinant interferon- . *J Hepatol* 1993; 18(2):210-6
 54. Okuda K, Hayashi H, Yokozeki K, *et al.* interferon treatment for chronic hepatitis C in haemodialysis patients: Suggestions based on a small series. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10(5):616-20
 55. Pol S, Thiers V, Carnot F, *et al.* Effectiveness and tolerance of interferon-2b in the treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 4): 58-61
 56. Koenig P, Vogel W, Umlauf F, *et al.* Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 1994; 45(5): 1507-9
 57. Rodrigues A, Morgado T, Areias F, *et al.* Limited benefits of INF-therapy in renal graft candidates with chronic viral hepatitis B or C. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2):777-80
 58. Pereira BJ. Hepatitis C infection and post-transplantation liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(Suppl 1):58-67
 59. Huo TI, Yang WC, Wu JC, *et al.* Long-term outcome of kidney transplantation in patients with hepatitis C virus infection. *Hepato gastroenterology* 2001; 48(37): 169-73
 60. Schweitzer EJ, 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(1, Pt 2): 1456-7
 61. David-Neto E, Abdallah KA, Bassit L, *et al.* Anti-HCV antibody is sensitive but not sufficient to detect HCV active infection in renal transplanted patients: the role of PCR for HCV-RNA. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2): 781-2
 62. Lau JY, Davis GL, Brunson ME, *et al.* Hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Hepatology* 1993; 18(5): 1027-31 [Erratum: *Hepatology* 1994; 19(5): 1329]
 63. Chan TM, Lok AS, Cheng IK, Ng IO. Chronic hepatitis C after renal transplantation. Treatment with alpha-interferon. *Transplantation* 1993; 56(5): 1095-8
 64. Cisterne JM, Rostaing L, Izopet J, *et al.* Epidemiology of HCV infection: disease and renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 4): 46-7
 65. Berthoux F. Hepatitis C virus infection and disease in renal transplantation. *Nephron* 1995; 71(4): 386-94
 66. Roth D, Fernandez JA, Babischkin S, *et al.* Detection of hepatitis C virus infection among cadaver organ donors: evidence for low transmission of disease. *Ann Intern Med* 1992; 117(6): 470-5
 67. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, *et al.* Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992; 327(13): 910-5
 68. Zucker K, Cirocco R, Roth D, *et al.* Depletion of hepatitis C virus from procured kidneys using pulsatile perfusion preservation. *Transplantation* 1994; 57(6): 832-40
 69. Pirson Y, Goffin E. Hepatitis C infection in renal transplant patients: new insights and unanswered questions. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 4): 42-5
 70. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51(4): 981-99
 71. Kiberd BA. Should hepatitis C-infected kidneys be transplanted in the United States? *Transplantation* 1994; 57(7): 1068-72
 72. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, *et al.* Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47(1): 236-40
 73. Pouteil-Noble C, Maiza H, Donia A, *et al.* Comparison of isolated infection by hepatitis C (HCV) or by hepatitis B (HBV) viruses and of coinfection by HCV-HBV in 1098 renal transplant patients. *Transplant Proc* 1997; 29(1-2): 791-2
 74. Chen KS, Lo SK, Lee N, Leu ML, Huang CC, Fang KM. Superinfection with hepatitis C virus in hemodialysis patients with hepatitis B surface antigenemia: its prevalence and clinical significance in Taiwan. *Nephron* 1996; 73(2): 158-64
 75. Huang CC, Liaw YF, Lai MK, *et al.* The clinical outcome of hepatitis C virus antibody-positive renal allograft recipients.

- Transplantation* 1992; 53(4): 763-5
76. Askari H, Abidi S, Abbas K, *et al.* Early experience of renal transplantation in hepatitis C patients. *Transplant Proc* 1995; 27(5): 2600-1
 77. Pereira BJ. Hepatitis C infection and post-transplantation liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(Suppl 1): 58-67
 78. Morales JM, Munoz MA, Castellano G, *et al.* Impact of hepatitis C in long-functioning renal transplants: a clinicopathological follow-up. *Transplant Proc* 1993; 25(1, Pt 2):1450-3
 79. Hestin D, Hussenet F, Frimat L, *et al.* Hepatitis C after renal transplantation: histopathological correlations. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 4): 52-3
 80. Rao KV, Anderson WR, Kasiske B, *et al.* Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant recipient. *Am J Med* 1993; 94(3): 241-50
 81. Haem J, Berthoux P, Mosnier JF, *et al.* Clear evidence of the existence of healthy carriers of hepatitis C virus among renal transplant recipients. *Transplantation* 1996; 62(5): 699-700
 82. Roth D, Fernandez JA, Burke GW, *et al.* Detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51(2): 396-400
 83. Roth D, Zucker K, Cirocco R, *et al.* A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61(6): 886-9
 84. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, *et al.* Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66(4): 471-6
 85. Goffin E, Pirson Y, van Ypersele de Strihou C, *et al.* Implications of chronic hepatitis B or C infection for renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(Suppl 6):88-92
 86. Ponz E, Campistol JM, Bruguera M, *et al.* Hepatitis C virus infection among kidney transplant recipients. *Kidney Int* 1991; 40(4): 748-51
 87. Ynares C, Johnson HK, Kerlin T, *et al.* Impact of pre-transplant hepatitis C antibody status upon long-term patient and renal allograft survival a 5- and 10-year follow-up. *Transplant Proc* 1993; 25(1, Pt 2): 1466-8
 88. Haem J, Berthoux P, Cecillon S, *et al.* HCV liver disease in renal transplantation: a clinical and histological study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 4): 48-51
 89. Hammoud H, Haem J, Laurent B, *et al.* Glomerular disease during HCV infection in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 4): 54-5
 90. Mancini C, Gaeta A, Lorino G, *et al.* Alpha interferon therapy in patients with hepatitis infection undergoing organ transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21(1, Pt 2): 2429-30
 91. Rostaing L, Modesto A, Baron E, *et al.* Acute renal failure in kidney transplant patients treated with interferon alpha 2b for chronic hepatitis C. *Nephron* 1996; 74(3): 512-6
 92. Coroneos E, Petrussevska G, Varghese F, *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis with acute renal failure associated with a-interferon therapy. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(6): 888-92