

Hepatitli Donör Kullanımı

A. Ersoy, C. Ersoy

Özet

Son yıllarda tüm dünyada kadaverik organ donörü sayısı stabil kalırken transplantasyon bekleyen hasta sayısı donör organ kıtlığı yaratarak artmaya devam etmektedir. Ülkemizde ihtiyaç için yeterli olmasa da kadaverik organ bağıışı artmaktadır. Tedarik ve kullanım arasındaki eşitsizlik hepatit seropozitif donör gibi marjinal donör organlarının değerlendirilmesine neden olmuştur. Hepatit B veya C virüsleri ile infekte donörlerden alınan organlar alıcılara virüsü geçirebilir. Literatür verisi karaciğer dahil Hepatit B veya C virüsleri ile infekte donörlerden organların aynı tip virüsle infekte alıcılara güvenli transplante edilebileceğini düşündürmektedir. Bu makalede viral hepatitli donör organlarının değerlendirilmesi ve transplant yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Transplantasyon, Donör, Organ kıtlığı, Hepatit B, Hepatit C

Summary

Procurement Of Organs From Donors With Viral Hepatitis

In recent years, the number of cadaveric organ donors throughout the world has remained relatively stable, whereas the number of patients awaiting transplantation has continued to rise. This has created a serious shortage of donor organs. In Turkey, the rate of cadaver-organ donation is increasing, but it still does not meet the demand. This disparity between supply and demand has prompted transplant centers to consider accepting grafts from marginal donors, such as individuals who are

seropositive for hepatitis. Organs procured from donors infected with hepatitis B or C virus can transmit the virus to recipients. Data in the literature suggest that organs, including liver grafts, from donors infected with either of these two viruses can be safely transplanted to recipients infected with the same virus type. This article reviews methods for evaluating transplants from donors with viral hepatitis and approaches to transplantation in these cases.

Key words: Transplantation, donor, organ shortage, hepatitis B, hepatitis C

Son yıllarda ülkemizde renal transplantasyon (RT) ve kadavra donör oranında kaydedilen artış, son çıkan transplantasyon yönetmeliğinin uygulanmaya başlanması ve bu konuya özellikle önem veren merkezlerin çabaları neticesindedir (1). Bununla birlikte ülkemizde ve tüm dünyada transplantasyon bekleme listelerindeki hasta sayıları, ortalama bekleme süreleri ve nakil beklerken ölen hasta sayısı giderek artmakta iken organ tedariği aynı oranda artmamaktadır. 2001 USA kayıtları, 24076 solid organ transplant yapılmasına rağmen yıl sonunda hala bekleme listesinde olanların %7.2'sinin (6124/84798 kişi) hayatını kaybettiğini göstermektedir (2). Son 10 yılda İskandinav'da acil karaciğer (KC) nakli için bekleyen hastaların %27'si graft alamamış ve %16'sı nakil olamadan ölmüştür (3). Avrupa'da ve Amerika'da kalp, KC ve akciğer bekleme listesindeki adayların sırasıyla, %10-30'u, %40'ı ve %40'ı organ sağlanamadan ölmektedirler (4). Bu nedenle donör kabul kriterlerinde değişiklikler gündeme gelmiştir. Önceden

marjinal veya suboptimal olduğu düşünülen donörlerin graftları değerlendirilmeye başlanmıştır.

Bunlar yaşlı, çok genç, non-heart beating, hemodinamik olarak stabil olmayan ve önceden hepatit B virus (HBV) infeksiyonu serolojik markırları olan donörlerdir (5-7). Uygun stratejilerle klasik ideal organlarla kıyaslandığında marjinal organ ve donörlerle de benzer hasta ve graft survileri elde edilebileceği (8) ve transplant bekleme sürelerinin kısalabileceği bildirilmektedir (9). Nakil öncesi diyalizde bekleme süresi, RT sonrası graft kaybı için en büyük risk faktörlerinden birisidir (10). Bu yazıda sadece hepatitli donör kullanımı ile ilgili gelişmelerin ve yeni yaklaşımların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ülkemizde Hepatit B ve C Virusu

HBV ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar çeşitli bölgelerde sivil donörler arasında hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitiflik oranını %5.1 ve normal popülasyonda %6.8 olarak göstermektedir. Kronik KC hastaları ve sirozlularda bu oran %57.2'ye, primer KC kanserli hastalarda %47.7'ye kadar çıkmaktadır. Kan donörlerinde, normal popülasyon ve değişik yaş gruplarında hepatit C virusu (HCV) antikor (anti-HCV) pozitiflik oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir (%0 ile %2.1) (11). Kronik KC hastaları ve sirozlularda ise anti-HCV pozitiflik oranı %12 ila %72.4, primer KC kanserli hastalarda %12.5 ila %29 arasında değişmektedir. Ciddi klinik sonuçlara yol açan bu virus infeksiyonları için özellikle hemodiyaliz hastaları yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Türk Nefroloji Derneği kayıtları HBsAg ve anti-HCV pozitiflik oranlarının son yıllarda alınan tedbirlerle anlamlı azaldığını göstermekle birlikte klinik sonuçları dikkate alındığında bu viruslar bu popülasyon için hala önemini korumaktadır. 2002 yılı sonu itibarıyla (383 merkez) hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında HBsAg pozitiflik oranı %4.8 ve anti-HCV pozitiflik oranları sırasıyla %24.6 ve %13'dür. Ülkemizdeki merkezlerin %47.6'sı HBsAg pozitif hastalara, %77.3'ü HCV pozitif hastalara RT yapmaktadır ve geçmiş yıllara göre HBV pozitif hastalar için daha liberal bir yaklaşım söz konusudur (1).

Hepatit B'li Donör Kullanımı

Çoğu organ tedarik kuruluşu HBsAg pozitif donörlerden alınan organların HBV negatif bireylere transplante edilmemesini önermektedir. Potansiyel organ donörlerinden %1'den fazlası aktif HBV infeksiyonuna sahiptir (12). Pozitif anti-HBc IgG ve negatif HBsAg ile gösterilen geçirilmiş HBV infeksiyonu öyküsü, USA'nın bazı bölgelerinde ve İspanya gibi Avrupa ülkelerinde %10'unun ve Taiwan gibi HBV hiperendemik alanlarda %50'nin üzerindedir (12-14). Ülkemizde farklı çalışmalarda HBsAg'e karşı antikor (anti-HBs) pozitiflik oranı ortalama %29.7 bildirilmiştir (11).

Donörde HBV infeksiyonu taraması için serolojik testler olarak HBsAg, anti-HBs, hepatit B kor antijenine karşı antikorlar (anti-HBc) -IgM veya IgG-bakılabilir. RT ile HBV geçişinde donör ve alıcının ikisinin de serolojik durumu önemlidir. HBsAg pozitif donörden, HBsAg veya anti-HBs negatif alıcıya HBV infeksiyonu geçiş riski yüksektir. Şayet donörde birlikte hepatit B e antijeni (HBeAg) de pozitif ise bulaş riski çok yükselmektedir (15).

Alınan organın saklanması sırasında uygulanan yöntemlerde bulaş etkileyebilir. Bulaş riskinin böbrek dokusundan çok alınan böbrekte kalan rezidüel donör kanıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada 2 HBsAg ve HBeAg pozitif donör allograftının saklanması farklı teknikler kullanılmıştır. Soğutulmuş 6 saat sonra transplante edilen alıcıda nakil sonrası asemptomatik HBs antijenemisi (donörle aynı viral subtip) gözlenmiştir. Mekanik perfüzyon ile 40 saat sonra transplante edilende böbrek perfüzyatında HBsAg pozitifliği ve alıcıda anti-HBs oluşmuştur ama HBs antijenemisi olmamıştır. Donörden HBsAg maruziyeti mi yoksa başka bir infeksiyon kaynağı mı olduğu anlaşılamamıştır (16).

Üç HBsAg pozitif kadaverik donör organı (2'si HBeAg pozitif), 5 HBsAg veya anti-HBs negatif alıcıya nakledilmiştir. İlk HBsAg ve HBeAg pozitif donörün organının nakledildiği önceden anti-HBc antikor pozitif alıcıda posttransplant dönemde HBsAg negatif kalmıştır. 2. HBsAg ve HBeAg pozitif donörden organların nakledildiği 2 alıcıda ise HBsAg pozitifleşmiştir ve alıcı-verici HBV subtip-

leri eş bulunmuştur. 3. sadece HBsAg pozitif donörden organın nakledildiği 2 alıcıda da HBsAg pozitifleşmiştir ama 1'inde sonra anti-HBs gelişmiştir (17). Normal ALT seviyeli HBsAg pozitif donörlerden 1'i HBsAg pozitif, 10'u önceden doğal veya aşılama ile HBV'na karşı bağışık ve HBsAg negatif toplam 11 alıcıya RT yapılmıştır. Transplant sonrası HBsAg negatif olanlar hala negatif iken pozitif olanda da aktif infeksiyon bulgusu gözlenmemiştir (18). Bazı araştırmacılar HBsAg pozitif HBeAg negatif veya pozitif canlı donörlerden HBsAg negatif alıcılara graft takılmadan önce rutin yıkama, hepatit B immunglobulini (HBIG) veya birlikte rekombinant HB aşısı uygulaması ile RT yaptıklarında transplant sonrası HBsAg oluşmadığını bildirmişlerdir (19-21). HBeAg negatif olması her zaman viral replikasyonu ve yüksek derecede infektivitenin olmadığını göstermemektedir. HBV "pre-core" mutasyonu oluşursa HBeAg salgılanmaz, viral replikasyon ve HBV DNA oluşabilir (22).

HBsAg pozitif donörlerden HBsAg pozitif veya doğal yolla anti-HBs gelişmiş kişilere transplantasyon minimal edinsel HBV infeksiyonu riski taşımaktadır (20,23). Bir çalışmada pozitif canlı donörlerden organ transplantı ile HBsAg durumu ve sağkalım negatif donörlerden organ alanlara göre farklı değilken, kadaverik donör kullanılanlarda 1 ve 5 yıllık sağkalımlar daha kötü bulunmuştur (24). HBsAg pozitif donörlerden HBsAg pozitif donörlere böbrek ve kalp graftı, HBsAg negatif donörlerden HBsAg negatif alıcılara böbrek ve kalp naklinde ne daha yüksek oranda akut veya kronik alıcı hepatopatisi veya şiddetli hepatopatiye ne de daha kötü bir graft ve hasta sağkalımı oranına neden olmamıştır (14).

HBsAg negatif, anti-HBs negatif veya pozitif, anti-HBc pozitif donörlerde izole anti-HBc IgG varlığı periferik kanda HBsAg'nin artık saptanamayacak kadar azaldığı andaki HBV infeksiyonu varlığını gösterir ve HBV bulaş riski düşük veya yoktur (25,26). HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif donörlerden organ nakli HBV negatif karaciğer alıcısına %22-100 oranında HBV infeksiyonunu geçirebilir. Önceden anti-HBc IgG pozitif olan alıcılar için risk dramatik azalır (12,26). HbsAg negatif, anti-HBc pozitif ve HBV DNA negatif olan 133 kronik hepatitli hastanın 11'inde (%8.2) KC dokusunda HBV

DNA saptanmıştır (27). İlginç olarak PCR teknolojisi ile anti-HBs ölçülenlerin %12.5'unda, ölçülemeyenlerin %5.7'sinde HBV DNA saptamışlardır. Bu bulgu, anti-HBs pozitifliğinin KC'den viral klirensi etkilemeyeceğini ve anti-HBc pozitif donörlerden potansiyel KC alıcılarına nakilde düşük HBV bulaş riski sonucu anlamına gelmemektedir. Bu yazarlar anti-HBc pozitif donör KC'lerinin sadece KC transplantı için potansiyel adaylara düşük HBV bulaş riski ile takılabileceğini düşünmüşlerdir. Ancak başka çalışmalar böyle KC transplantlarında nakil sonrası yüksek de novo HBV infeksiyonu bildirmişlerdir (25,28,29). anti-HBc negatif donörden KC alanlarda HBsAg pozitif olmamıştır (28). Bir başka KC transplant serisinde nakil öncesi HBsAg negatif olan 207 alıcının 20'sinde nakil sonrası HBsAg pozitifleşmiştir. Sadece 2'sinde donörde, 5'inde alıcıda nakil öncesi gizli infeksiyon olduğu anlaşılmıştır (30). HbsAg negatif, anti-HBc pozitif donörden KC nakli yapılan 6 alıcının 3'ünde nakil sonrası HBsAg pozitifliği ve klinik şiddetli KC hastalığı gelişmiştir (25). Önceden 3'ünde anti-HBs, 1'inde anti-HBc pozitif 7 alıcıya, anti-HBc pozitif donörden kalp nakli yapıldığında hiçbirinde HBV infeksiyonu gelişmemiştir (25). Bir başka seride de 12 kalp alıcısında aynı sonuç gözlenmiştir (29). KC transplantı öncesi HBIG ile pasif bağışıklama profilaksisi yararlı olabilir. anti-HBc pozitif donör böbreği nonimmün alıcılara nakledilecekse HBIG profilaksisinin veya lamivudinin yararlı olabileceğini düşündüren kanıtlar mevcuttur (19). Ayrıca, HBsAg taşıyıcılarda delta ajanı ile süperinfeksiyon riski ve buna bağlı şiddetli veya fulminan hepatit olasılığı unutulmamalıdır (31). HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif donörden, HBV ilişkili sirozu olan alıcıya KC nakli, graft veya hasta sağkalımını etkilememekte ama HBV rekürrensi gelişme ihtimalini 2.5 kat artırmaktadır (32). HBIG ve lamivudin ile preemptif tedavi, alıcılarda HBV rekürrensini önlemektedir (33).

KC nakli dışındaki organ alıcılarında, HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif donör ile HBV infeksiyonu olasılığı düşüktür (14,34,35). Önceden HBV infeksiyonu öyküsü veya aşılması olan böbrek alıcılarında klinik HBV infeksiyonu veya HBsAg oluşumu gözlenmemektedir (36). Ayrıca, izole anti-HBc IgG pozitifliği %20'nin üzerinde yalancı pozitif olabilir (35,36). Aynı zamanda anti-HBs antikorları

ve KC biyopsisinde siroz veya hepatitle uyumlu histolojik bulguların varlığı güçlü şekilde sonuçların gerçek pozitif olduğunu düşündürür (4).

HBsAg negatif, anti-HBc pozitif kadaverik donörlerden 27 anti-HBc negatif ve 11 pozitif alıcıya RT'un sonuçlarını karşılaştıran uzun süreli bir çalışma, hepatit serokonversiyonu veya klinik hepatit riski, kısa dönemde graft ve hasta sağkalımında farklılık bulamamıştır (37). HBsAg negatif, anti-HBc pozitif donörlerden RT yapılan alıcılarda nakil sonrası pozitif anti-HBc veya anti-HBs serokonversiyonu riski, HBsAg negatif, anti-HBc negatif donörlerden RT yapılanlara göre 5 kat yüksek bildirilmiştir (36). Muhtemelen alıcı immün sistemi RT'un bir sonucu olarak HBV antijenine maruz kalmaktadır. Aşılama sonrası anti-HBs antikor oluşun (>10 IU/ml) hastalar daima HBV enfeksiyonuna karşı korunmaktadır (34). anti-HBc IgM pozitifliği ise aktif HBV enfeksiyonunu gösterir ve alıcılara HBV enfeksiyonu bulaş riski yüksektir (25,26).

HBIG, HBIG + lamivudin ile profilaktik rejim, pretransplant aşılama + lamivudin veya tek başına lamivudin, HBsAg pozitif veya anti-HBc IgM pozitif olan donörlerden RT olan (35) ya da anti-HBc IgG pozitif olan donörlerden KC graftı ile transplant olan (26,33) naif alıcılarda, HBV enfeksiyonunu engelleyebilir.

Hepatit C'li Donör Kullanımı

USA ve Avrupa'da tüm potansiyel organ donörlerinin yaklaşık %5'inde anti-HCV, bunların yarısında da PCR ile HCV RNA pozitifdir (38,39). Donörün serolojik taranması ile anti-HCV saptanması alıcıya HCV bulaşını tahmin ettirmez (40). ELISA2 ile anti-HCV yalancı pozitifliği nedeniyle organ israfı, 3. nesil anti-HCV testleri donör taramasında kullanılarak azaltılabilir (41).

Benzer birçok çalışma, anti-HCV pozitif kadaverik donörden organ alan alıcıların ortalama %50'sinde anti-HCV, %74'ünde PCR ile hepatit C viremi ve %35'inde karaciğer hastalığı geliştiğini göstermektedir (38,39). New England Organ Bankası'nın uzun süreli çalışması HCV enfeksiyonu bulaşının klinik etkilerini incelemiştir. Ortalama 49 ay süreyle izle-

nen 37 anti-HCV negatif donörden organ alan 74 RT alıcısı ile karşılaştırıldığında ortalama 42 ay izlenen 13 anti-HCV pozitif donörden organ alan 29 RT alıcısında, KC hastalığı riskinin 4 kat arttığı 4'ünün KC yetmezliği ile kaybedildiği bildirilmiştir (42). Ancak 68 ve 70 aya kadar takiplerde de graft kaybı veya ölüm riski farklı bulunmamıştır (43,44). Bir başka çalışma, anti-HCV pozitif donörlerden yaşam beklenti süresi sınırlı 69 RT alıcısına transplant yapıldığında kısa bir takip sonrası 1 hastada ölümle sonlanan fulminan hepatit, 2 hastada siroz gelişimi ve anti-HCV negatif donörlerden organ alanlara göre daha düşük hasta sağkalımı göstermiştir (45). Bu gözlemler anti-HCV pozitif donörlerden böbrek kullanımı ile nakil sonrası KC hastalığı riskinin yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Organ saklamasında yıkama HCV enfekte donör organlarından HCV bulaş oranını artırırken, pulzatil perfüzyonun viral inokülasyonu azalttığı bildirilmiştir (42,46,47). Bu donörleri alanlarda yüksek HCV enfeksiyonu prevalansı nedeniyle çoğu organ tedarik kuruluşu anti-HCV pozitif donörlerin kullanımını yaşam kurtarıcı (kalp, akciğer veya karaciğer) transplantlara kısıtlama politikasını benimsemektedir (38). Buna karşılık, transplant sonrası de novo HCV enfeksiyonu gelişen kalp ve böbrek alıcılarında kısa ve orta dönemde hasta ve graft survisi, HCV enfeksiyonsuz eşleştirilmiş alıcılardan farklı bulunmamıştır (44,48). Tüm anti-HCV pozitif donörler viremik yani HCV RNA pozitif değildir. anti-HCV pozitif donörlerde RIBA2 gibi teyit testleri kullanılabilir ama yeterince spesifik değildirler. anti-HCV pozitif donörleri ayırt etmede klinik ve laboratuvar özelliklerini tanımak yardımcı olabilir. anti-HCV pozitif ama HCV RNA negatif donör profili aslında yalancı pozitifliği değil geçmişteki HCV enfeksiyonunu göstermektedir. Dolayısıyla anti-HCV pozitif kadaverik organ donörü için düşük riskten bahsedilemez (49).

anti-HCV pozitif donörden anti-HCV pozitif alıcıya KC naklinin KC alıcısında morbidite ve mortalitede artışa neden olmamaktadır. anti-HCV negatif donörlerle karşılaştırıldığında aynı graft ve hasta sağkalımına sahiptirler (50-52). Donör HCV suşunun dominant olduğu KC alıcıları, HCV suşu dominant olmayanlara göre KC hastalığı bakımından anlamlı daha uzun sağkalım göstermektedirler

(53). Benzer olarak donör HCV durumu RT'da HCV pozitif alıcılarda kısa ve orta dönemde sonuçları olumsuz etkilememektedir (53-55). HCV pozitif alıcılara nakledilen HCV pozitif donör böbrekleri ile uzun süreli deneyim, HCV negatif donörlerden HCV negatif alıcılara nakledilenlerin sonuçlarından farklı değildir (56). Kadaverik organ donörlerinde HCV enfeksiyonu "US National collaborative study" ELISA2'nin sensitivitesinin %100, spesifitesinin %98.1 ama pozitif prediktif değerinin %55 olduğunu göstermiştir. Çünkü enfeksiyon prevalansı düşüktür (%2.4). Pozitif test sonucu donörlerin %45'inde, tüm donörlerde %1.8 israf anlamına gelebilir (38,49).

Anti-HCV pozitif donörden anti-HCV pozitif alıcıya transplantasyon, geçirilmiş HCV enfeksiyonuna rağmen başka suş veya aynı suş ile re-enfeksiyon riskini azaltmamaktadır. Hatta yeni bir HCV genotipi ile süperenfeksiyon riski olabilir (57). HCV enfeksiyonu tipi (tek veya mikst) RT adayları arasında hasta sağkalımını etkilememektedir (58). Prospektif bir çalışmada, anti-HCV pozitif donörden 24 anti-HCV pozitif RT alıcısına transplant yapıldığında 2.5 yıl izlem sonrası karaciğer hastalığı, hasta ve greft sağkalım oranlarının anti-HCV negatif donörden RT olan 40 anti-HCV pozitif alıcıdan farklı olmadığı, ama HCV RNA negatif 5 kişinin 4'ünde (%80) HCV RNA'nın pozitifleştiği saptanmıştır (54). HCV-pozitif böbrekler anti-HCV pozitif veya HCV-RNA pozitif alıcıya nakledilirse organ kaybı %0, bulaş oranı %2.4'tür. Yeni enfeksiyon oranları ise sırasıyla %0.5 ve %0'dır. Kısıtlama yapılmadığında yeni enfeksiyon oranı %2 olmaktadır (59). HCV RNA pozitif alıcılarda sadece anti-HCV pozitif donör böbreğinin kullanıldığında, anti-HCV negatif donörden anti-HCV pozitif alıcıya RT ile benzer KC hastalığı prevalansı ve hasta sağkalımı elde edilmiştir (60). Ayrıca PCR ile anti-HCV pozitif donörleri test etmek ve genotip eş PCR pozitif donörler ve alıcıları saptamak mümkündür, farklı bir suş ile süperenfeksiyon dahi elimine edilebilir (38).

Sonuç

Günümüzde HBV ve HCV ile enfekte donörlerden karaciğer dahil organlar aynı virüslerle enfekte alıcılara güvenle nakledilebilir. HBV ile enfekte

olmamış alıcılara nakil öncesi aşılama veya nakil döneminde HBIg ve lamivudin ile profilaksi korumada etkili olabilir. Literatür verileri doğrultusunda uygun stratejik yaklaşımlarla HBV ve HCV ile enfekte olmayan alıcılar için de kullanımları düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G (ed.). Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2002. İstanbul: Art Ofset, 2003
2. The critical organ shortage. United Network for Organ Sharing, 2001. <http://www.unos.org>
3. Brandsaeter B, Hockerstedt K, Friman S, Ericzon BG, Kirkegaard P, Isoniemi H, Olsson M, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation - 12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl* 2002; 8: 1055-1062
4. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, Garrity ER, et al. Report of the crystal city meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002; 2: 701-711
5. Terasaki PI, Cho YW, Cecka JM. Strategy for eliminating the kidney shortage. *Clin Transplant* 1997; 265-267
6. Cho YW. Expanded criteria donors. *Clin Transplant* 1998; 12: 421-436
7. Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW. Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. *N Engl J Med* 1998; 338: 221-225
8. Lopez-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant* 2003; 17: 308-324
9. Woodside KJ, Ishihara K, Theisen JE, Early MG, Covert LG, Hunter GC, Gugliuzza KK, et al. Use of kidney from hepatitis C seropositive donors shortens waitlist time but does not alter one-yr outcome. *Clin Transplant* 2003; 17: 433-437
10. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74: 1377-1381
11. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ, ed. *Viral Hepatit 2003*. Ankara, Karakter Color A.Ş., 2002, 9-36
12. Prieto M, Gomez MD, Berenguer M, Cordoba J, Rayon JM, Pastor M, Garcia-Herola A, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl* 2001; 7: 51-58

13. Manzarbeitia C, Reich DJ, Ortiz JA, Rothstein KD, Araya VR, Munoz SJ. Safe use of livers from donors with positive hepatitis B core antibody. *Liver Transplant* 2002; 8: 556-561
14. Ko WJ, Chou NK, Hsu RB, Chen YS, Wang SS, Chu SH, Lai MY. Hepatitis B virus infection in heart transplant recipients in a hepatitis B endemic areas. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 865-875
15. Fairley CK, Mijch A, Gust ID, Nichilson S, Dimitrakakis M, Lucas CR. The increased risk of fatal liver disease in renal transplant patients who are hepatitis Be antigen and/or HBV DNA positive. *Transplantation* 1991;52: 497-500
16. Lutwick LL, Sywassink JM, Corry RJ, Shorey JW. The transmission of hepatitis B by renal transplantation. *Clin Nephrol* 1983; 19: 317-9
17. Wolf JL, Perkins HA, Schreeder MT, Vincenti F. The transplanted kidney as a source of hepatitis B infection. *Ann Intern Med* 1979; 91: 412-413
18. Bedrossian J, Akposso K, Metivier F, Moal MC, Pruna A, Idatte JM. Kidney transplantations with HBsAg + donors. *Transplant Proc* 1993; 25: 1481-1482
19. Chan MK, Chang WK. Renal transplantation from HBsAg positive donors to HBsAg negative recipients. *Br Med J* 1988; 297: 522-523
20. Chan PC, Lok AS, Cheng IK, Chan MK. The impact of donor and recipient hepatitis B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients. *Transplantation* 1992; 53: 128-131
21. al-Khader AA, Dhar JM, al-Sulaiman M, al-Hasani MK. Renal transplantation from HBsAg positive donors to HBsAg negative recipients. *Br Med J* 1988; 297: 854
22. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, Thomas HC. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; 2: 588-591
23. Talukder MA, Gilmore R, Bacchus RA. Prevalence of hepatitis B surface antigen among male Saudi Arabians. *J Infect Dis* 1982; 146: 446
24. Lai MK, Chang KS, Chueh SC, Huang CC, Chen SC, Chu SH. Kidney transplantation from hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive donors: changes of relative HBV genomic copy number after transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28: 1518-1519
25. Wachs M, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, Melzer HS, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg (-), HBcAb (-), HBIgM (-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230-234
26. Cirocco R, Zucker K, Contreras N, Olson L, Cravero J, Markou M, Babischkin S, et al. The presence of hepatitis B core antibody does not preclude kidney donation: lack of viral DNA in the serum and biopsies of core antibody-positive donors and clinical follow-up. *Transplantation* 1997; 63: 1702-1703
27. Van Thiel DH, De Maria N, Colantoni A, Friedlander L. Can hepatitis B core antibody positive livers be used safely for transplantation: hepatitis B virus detection in the liver of individuals who are hepatitis B core antibody positive. *Transplantation* 1999; 68: 519-522
28. Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, Inomata Y, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65: 494-499
29. Kadian M, Hawkins K, Schwartz H, Miller C. Use of hepatitis B core antibody-positive multi-organ donors. *J Transpl Coord* 1994; 4: 57-60
30. Chazouilleres O, Mamish D, Kim M, Carey K, Ferrell L, Roberts JP, Ascher NL, et al. 'Occult' hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. *Lancet* 1994; 343: 142-146
31. Natov SN, Pereira BJ. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: donor evaluation and transplant policies (Part 1: hepatitis B virus). *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 117-123
32. Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, Shakil O, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002; 73: 1598-1602
33. Nery JR, Gedaly R, Vianna R, Berho M, Weppler D, Levi D, Kato T, et al. Are liver grafts from hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antibody positive donors suitable for transplantation? *Transplant Proc* 2001; 33: 1521-1522
34. Fong TL, Bunnapradist S, Jordan SC, Cho YW. Impact of hepatitis B core antibody status on outcomes of cadaveric renal transplantation: analysis of United Network of Organ Sharing database between 1994 and 1999. *Transplantation* 2002; 73: 85-89
35. Chung RT, Feng S, Delmonico FL. Approach to the management of allograft recipients following the detection of hepatitis B virus in the prospective organ donor. *Am J Transplant* 2001; 1: 185-191
36. Madayag RM, Johnson LB, Bartlett ST, Schweitzer EJ, Constantine NT, McCarter RJ Jr, Kuo PC, et al. Use of renal allografts from donors positive for hepatitis B core antibody confers minimal risk for subsequent development of clinical hepatitis B virus disease. *Transplantation* 1997; 64: 1781-1786
37. Satterthwaite R, Ozgu I, Shibdan H, Aswad S, Sunga V, Zapanta R, Asai P, et al. Risks of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive donors. *Transplantation* 1997; 64: 432-435

38. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-999
39. Natov SN, Pereira BJG. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: donor evaluation and transplant policies (part 2: hepatitis C virus). *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 124-131
40. Jeevanandam V, Furukawa S, Prendergast TW, Todd BA, Eisen HJ, McClurken JB. Standard criteria for an acceptable donor heart are restricting heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1268-1275
41. Preiksaitis JK, Cockfield SM, Fenton JM, Burton NI, Chui LW. Serologic responses to hepatitis C virus in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 1775-1780
42. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Quan S, Sayre KR, Johnson PJ, Wilber JC, 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: 910-915
43. Pereira BJ, Wright TL, Schmid CH, Levey AS. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Lancet* 1995; 345: 484-487
44. Bouthot BA, Murthy BVR, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJC. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63: 849-853
45. Pirsch JD, Heisey D, D'Allesandro AM, Munoz C, De La Sen ML, Oliveras J. Transplantation of hepatitis C (HCV) kidneys: defining the risks. 14th Annual Meeting of the American Society of Transplantation Physicians, Chicago, May 14-17, 1995
46. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 454-460
47. Zucker K, Cirocco R, Roth D, Olson L, Burke GW, Nery J, Esquenazi V, et al. Depletion of hepatitis C virus from procured kidneys using pulsatile perfusion preservation. *Transplantation* 1994; 57: 832-840
48. Ong JP, Barnes DS, Younossi ZM, Gramlich T, Yen-Lieberman B, Goormastic M, Sheffield C, et al. Outcome of de novo hepatitis C virus infection in heart transplant recipients. *Hepatology* 1999; 30: 1293-1298
49. Pereira BJ, Wright TL, Schmid CH, Bryan CF, Cheung RC, Cooper ES, Hsu H, et al. Screening and confirmatory testing of cadaver organ donors for hepatitis C virus infection: a U.S. National Collaborative Study. *Kidney Int* 1994; 46: 886-892
50. Testa G, Goldstein RM, Netto G, Abbasoglu O, Brooks BK, Levy MF, Husberg BS, et al. Long-term outcome of patients transplanted with livers from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 1998; 65: 925-929
51. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, Lassman C, Holt CD, Chen P, Farmer DG, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 2001; 234: 384-393
52. Velidedeoglu E, Desai NM, Campos L, Olthoff KM, Shaked A, Nunes F, Zeldin G, et al. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 2002; 73: 582-587
53. Mandal AK, Kraus ES, Samaniego M, Rai R, Humphreys SL, Ratner LE, Maley WR, et al. Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allografts from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplant* 2000; 14: 391-396
54. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, Andres A, Colina F, Fuertes A, Ercilla G, et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pretransplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236-240
55. Ali MK, Light JA, Barhyte DY, Sasaki TM, Currier CB Jr, Grandas O, Fowlkes D. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1694-1697
56. Morales JM, Campistol JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1343-1353
57. Widell A, Mansson S, Persson NH, Thysell H, Hermodsson S, Blohme I. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 1995; 60: 642-647
58. Natov SN, Lau JY, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJ. Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1999; 56: 700-706
59. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C infection in cadaver organ donors: strategies to reduce transmission of infection and prevent organ waste. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(Suppl): S23-S28
60. Morales JM, Campistol JM, Andres A, Dominguez-Gil B, Esforzado N, Munoz MA, Bruguera M, et al. Policies concerning the use of kidneys from donors infected with hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 71-73