

Kronik Diyaliz Tedavisi Gören Hepatitli Hastalarda Transplantasyona Hazırlık

S. Boyacıoğlu

Özet

Klasik hastalarda görülen kronik viral hepatilerin doğal seyri, tedavilerine yaklaşım, monitorizasyon, tarama ve bulaşmayı önleme yöntemleri iyi bilinmektedir. Ancak, kronik böbrek yetmezliğinin de içinde bulunduğu bazı hastalıklarda hücresel ve hümoral immünite bozulduğu için bunlardaki kronik viral hepatitlerin klinik seyri ve tedavi yaklaşımları klasik hastalardakinden farklıdır. Bu hastaların önemli bir çoğunluğu aynı zamanda renal transplantasyon adayıdır. Bu hastalarda en uygun şartlarda ve ideal zamanda renal transplantasyon yapılması beklenen sonucun daha iyi olmasını sağlar. Bu bölümde kronik diyaliz tedavisi gören ve renal transplantasyon adayı olan hastalardaki sorunlar ve onların transplantasyona hazırlanmasının ilkeleri anlatılacaktır.

Summary

Natural course, management, monitorization, screening and prevention of hepatitis B and C are well known. However, this well known issues differ in patients with chronic renal failure on hemodialysis, because they suffer from impaired immune defense mechanisms. Most of these patients are also renal transplantation candidates. The optimization of the timing transplantation is important for the outcome. In this article the problem of hepatitis B and C infection is discussed in end stage renal failure patients who are also renal transplantation candidates.

Key Words: Renal transplantation, hemodialysis, hepatitis

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, Ankara

I. Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalar ve Kronik Hepatit C Virus İnfeksiyonu

Hepatit C Virus (HCV) enfeksiyonu diyaliz ünitelerinin çok önemli ve oldukça sık görülen bir sorunudur. Batı toplumlarındaki diyaliz ünitelerde daha düşük oranda olmakla beraber dünya genelindeki diyaliz hastalarının ortalama %20'sini etkilemektedir. Kronik HCV enfeksiyonunun bu hastalardaki uzun süreli etkileri hala çok iyi bilinmemektedir. Diyaliz hastalarında kronik HCV enfeksiyonunun seyri ve belirtileri farklı olduğundan hangi hastaların tedavi edilmesi gerektiği ise ayrı bir tartışma konusudur. Bazı HCV-pozitif diyaliz hastalarında tedavi tartışmasız olarak elzem iken, bazılarında tedaviye gerek yoktur (1-7).

Risk Faktörleri

HCV enfeksiyonunun diyaliz tedavisindeki hastalarda yüksek oranlarda görülmesine neden olan risk faktörleri şunlardır:

Kan transfüzyonu sayısı:

Birçok çalışmada kan transfüzyonu sayısının artmasıyla o üniteye görülen HCV prevalansı arasında paralellik olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında HCV-negatif hastaların HCV-pozitiflere göre daha az sayıda kan almış oldukları saptanmıştır. Eritropoietinin kullanılmaya başlanması ve kan ve ürünlerinde HCV antikor taramasının yaygınlaşmasından sonra posttransfüzyon HCV enfeksiyonu riski belirgin olarak düşmüştür.

Diyaliz süresi:

Hastaların diyaliz tedavisinde kalma süresiyle HCV infeksiyonu pozitifliği arasında çok belirgin bir ilişki vardır. Yapılan batı kaynaklı çalışmalarda 10 yıllık diyaliz süresinin HCV bulaşması için kritik bir süre olduğu gösterilmiştir. Koşullar göz önüne alındığında bu sürenin ülkemiz için çok daha az olduğu kolaylıkla tahmin edilebilir (8).

Diyalizin şekli:

Son yıllarda yaygın olarak uygulanmaya başlanan ayaktan periton diyalizinde HCV infeksiyonu riski diyalize göre çok düşüktür. Buna neden olan muhtemel faktörler arasında (1) periton diyalizi hastalarında kan transfüzyonu ihtiyacının daha az olması, (2) kan ile teması sağlayan bir giriş yerinin ve beden dışı kan dolaşımının olmaması ve (3) uygulamanın hastane dışı ortamlarda yapılması sayılabilir (9).

Ünite içi HCV prevalansı:

Yüksek prevalanslı ünitelerde tedavi edilen hastalar HCV infeksiyonu bulaşması açısından daha fazla tehdit altındadırlar. Birçok çalışmada HCV prevalansı yüksek ünitelerdeki yıllık insidansın daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bilim dalmızda yapılan yeni bir tez çalışmasında Başkent Üniversitesi'nin tüm hemodiyaliz ünitelerinde HCV infeksiyonu hastaların %26 olarak bulunmuştur (10).

Diğer faktörler:

Organ transplantasyonu öyküsü, intravenöz ilaç kullanımı ve erkek cinsiyet risk faktörleri arasındadır (3).

Diyaliz ünitelerinde HCV infeksiyonunun bulaşmasının azaltılmasına yönelik stratejiler

Diyaliz ünitelerindeki yüksek HCV infeksiyonu prevalansı, mevcut testlerin infekte olanlarla olmayanları ayırmakta bazı sınırlamalarının olması ve bulaşma yollarının belirsizliği bu ünitelerde bulaş önleme stratejileri geliştirilmesini güçleştirmektedir. Rutin anti-HCV taraması, hasta izolasyonu, makine ayrılması ve diyalizörlerin yeniden kullanılmasının yasaklanması konusunda tartışmalar sürmektedir. Diyaliz ünitelerinde HCV infeksiyonunun bulaşımının kontrolü için hastaların ayrılması gibi bazı özel stratejiler geliştirilmesinin önerilmesinin doğru olacağını savunan görüşler şunlardır: (1)

HCV parenteral yolla bulaşır ve diyaliz hastaları yüksek risk altındadır, (2) hepatit B virus (HBV) infeksiyonu gibi parenteral yolla bulaşan diğer viral infeksiyonlar diyaliz ünitelerinin içinde hastalar arasında bulaşma paterni göstermiştir ve (3) HBV için geliştirilen stratejiler başarılı olmuştur.

Diyaliz ünitelerinde HCV antikor pozitif hastaların izole edilmesi akılcı bir stratejidir, ancak bu uygulamanın doğru olmadığını savunan bazı kuvvetli görüşler de vardır: (1) HCV, HBV kadar infektif değildir, infekte hastaların serumlarında düşük titrelerde dolaşır ve oda sıcaklığında hızla degrade olur; (2) kullanılan mevcut anti-HCV testleri aktif infeksiyon ile geçirilmiş infeksiyonu ayıramamaktadır. Bu nedenle anti-HCV pozitif hastaların ayrılması bulaşma riskini ortadan kaldıramamaktadır. Bu sorun PCR tekniğiyle HCV-RNA testi yapılarak çözülebilirse de bilindiği gibi bu testin maliyeti son derece yüksektir, özel teknik donanım gerektirmektedir ve bazı teknik sorunlar nedeniyle yalancı pozitif veya negatif sonuçlar son derece sıktır; ve (3) izolasyon infekte olmamış hastaları koruyabilirse de belli bir genotiple infekte olmuş hastaların başka genotiplerle superinfeksiyonuna zemin hazırlayabilir. Gerçekten de diyaliz ünitelerinde birden fazla genotiple infekte hasta sayısı oldukça fazla bulunmuştur.

Bu bilgilerin ve tartışmanın ışığı altında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) bugün için anti-HCV pozitif hastaların ve makinaların ayrılmasını önermemektedir. Buna karşılık, "evrensel önlemlere" sıkı bir şekilde uyulması, hijyene dikkat edilmesi ve diyaliz makinalarının çok iyi bir şekilde sterilize edilmesi önerilmektedir (Tablo 1) (11).

Tablo 1: Bütün hemodiyaliz hastaları için geçerli infeksiyondan korunmaya yönelik evrensel korunma önerileri (Centers for Disease Control and Prevention, 1998)

1. Hastaların kendilerine ait diyaliz istasyonları olmalıdır. Yataklar her seanstan sonra temizlenmelidir.
2. Tepsiler, tansiyon aleti manşonları, klempeler, makaslar ve benzeri bir kullanımlık olmayan alet ve eşyanın ortak kullanımı önlenmelidir.
3. İlaçlar hastalar tarafından ortak kullanılmalıdır. İlaç arabaları kullanılmalıdır.
4. İlaçlar merkezi bir alanda hazırlanmalı ve buradan dağıtılmalıdır.
5. Temiz ve kontamine alanlar ayrılmalıdır (ör., tıbbi malzeme ve ilaçların hazırlandığı alanlar ve el yıkanılan alanlar ile kan ve kan ürünlerinin ve kullanılmış tıbbi malzemenin bulunduğu alanlar ayrı olmalı, hatta komşu olmamalıdır).

Makinaların konvansiyonel yöntemlerle temizlenmesi ve sterilize edilmesi yeterli görünmektedir. Ne yazık ki, diyaliz ünitelerinde HCV infeksiyonu bu önlemlere rağmen yayılabilmektedir. Transplantasyon öncesi aktif HCV varlığı transplantasyon sonrası prognozu özellikle de greft sağkalımını önemli derecede etkilemektedir (12). Bu nedenle infekte hastaların tedavisi çok önemlidir.

Tedavi

İnterferon-alfa:

Günümüzde diyaliz hastaları için geçerli ve etkin tek tedavi interferon-alfa'dır. Her diyaliz seansından sonra olmak üzere haftada 3 milyon ünite subkutan interferon-alfa standart doz uygulaması standart tedavidir. Tedaviye yanıt en az non-üremik hastalar kadar iyidir. Altı aylık tedavi sonunda biyokimyasal yanıt %70 ve kalıcı tam yanıt %20 civarındadır. Hatta, virolojik yanıtızsızlık olsa bile histolojik iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Tedaviye cevap oldukça iyidir, fakat yan etkiler non-üremik hastalara göre daha fazladır (12-16).

Yaptığımız bir çalışmada transplantasyon öncesi interferon tedavisi alan HCV pozitif hastalarda greft ve hasta sağkalımları almayanlara göre belirgin iyi bulunmuştur (17).

Diyaliz hastalarında interferon-alfa ile yapılmış önemli çalışmalar aşağıdaki Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bu hastalara özgün iki önemli konu vurgulanmalıdır: (1) Tedavinin uzun dönemdeki özellikle renal transplantasyon olduktan sonraki yararları değerlendirilmelidir, ve (2) HCV viremisi düşük düzeylerde seyrediyorsa tedavi sonlandırma zamanı iyi belirlenmelidir. Özellikle virus düzeyinin 100 kopya/ml'den daha düşük olduğu bu tür hastalarda karaciğer dokusunda HCV-RNA aranması viremiden daha iyi bir kriter olduğu hatırlanmalıdır.

Tablo 2: HCV infeksiyonu olan diyaliz hastalarında interferon-alfa tedavisi sonuçları

Araştırmacı	Toplam Hasta Sayısı	Tedaviyi Bırakan Hasta Sayısı	Süre (ay) (%)	ALT normalleşmesi (%)	HCV-RNA Negatifleşmesi (%)
Koenig	23	14	5	50	65
Pol	19	1	6	85	53
Raptopulo-Gigi	19	6	12	100	77
Casanovas	10	-	12	90	10
Izopet	23	3	6	85	92
Ellis	11	-	6	77	?
Şimşek	17	-	6	88	?
Fernandez	10	4	6	83	50
Gürsoy	18	6	6-12	80	50

İnterferon-alfa tedavisi diyaliz hastalarında en az nonüremik hastalar kadar başarılı olduğuna göre, HCV ile infekte diyaliz hastalarının hepsi tedavi edilmeli midir? Bu soru iyi düşünülmeli ve en geçerli yanıt bulunmalıdır. Daha uygun ve doğru soru ise hangi hastanın tedavi edileceğidir. Tedavi edilmesi gereken hasta saptandıktan sonra gelen soru ise bu hastanın ne zaman tedavi edilmesinin uygun olduğudur. Son veriler akut HCV hepatitli hastalarda daha kısa süreli, fakat erken tedavinin kronikleşmeyi önleme bakımından etkili olduğunu göstermektedir. Kronik HCV enfeksiyonu olan diyaliz hastalarında karar vermek ise daha zordur. Diyaliz ünitelerinde sık görülmesine rağmen kronik HCV enfeksiyonu nadiren klinik belirti verir. Ayrıca, serum ALT düzeyi hastalığın evresinin iyi bir göstergesi değildir. Bir başka husus ise kronik HCV enfeksiyonunun hastaların %20'sinde siroza neden olabileceği bilgisidir. Ancak, diyaliz hastalarının pek azı bu sonuca ulaşmayı sağlayacak kadar uzun yaşayabilir. Bir diğer önemli nokta ise diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıkların yüksek oranda görülmesidir. Bu durum tedavinin yan etkilerini artırmanın yanında yaşam beklentisini de kısaltmaktadır (19).

Bütün bunlar gözönüne alındığında interferon-alfa tedavisi başlanması düşünülen bir diyaliz hastasına aşağıdaki yaklaşım uygun olabilir:

1. HCV pozitif her diyaliz hastasında interferon-alfa tedavisine başlanması açısından değerlendirmeye alınmalıdır. Tedaviye başlama kararı hastaların bireysel bulgularına göre verilmelidir. Yandaş hastalıkların varlığı dikkatle değerlendirilmelidir. Diyalizde 5 yıllık yaşam beklentisi %25'in altında olanlara tedavi verilmemelidir.
2. Bütün potansiyel interferon-alfa tedavisi adaylarının bazal serum HCV-RNA durumu ve karaciğer histopatolojisine bakılmalıdır. Siroz olan hastalara tedavi verilmemelidir.
3. Geleceğe ışık tutabilmesi için mümkün olan her hasta bir çalışma protokolüne dahil edilmelidir.
4. Renal transplantasyon düşünülenleri HCV viremisinden kurtarabilmek için tedavi şartları zorlanmalıdır.
5. Uygun kadavra organ bulunan ve halen tedavi almakta olan hastanın interferon-alfa tedavisi sonlandırılmalıdır ve transplantasyona verilmelidir.

Özetle, interferon-alfa tedavisi renal transplant adayı olanlarda ve daha iyi prognozu olanlarda (genç, nonsirotik, tedaviye iyi cevap verebilecek genotip ile infekte ve düşük viral yükü olan hastalar gibi) verilmelidir. Şekil 1 'de HCV ile infekte renal transplantasyon adayı diyaliz hastasında interferon-alfa tedavisi yaklaşımı için karar ağacı verilmiştir.

Ribavirin:

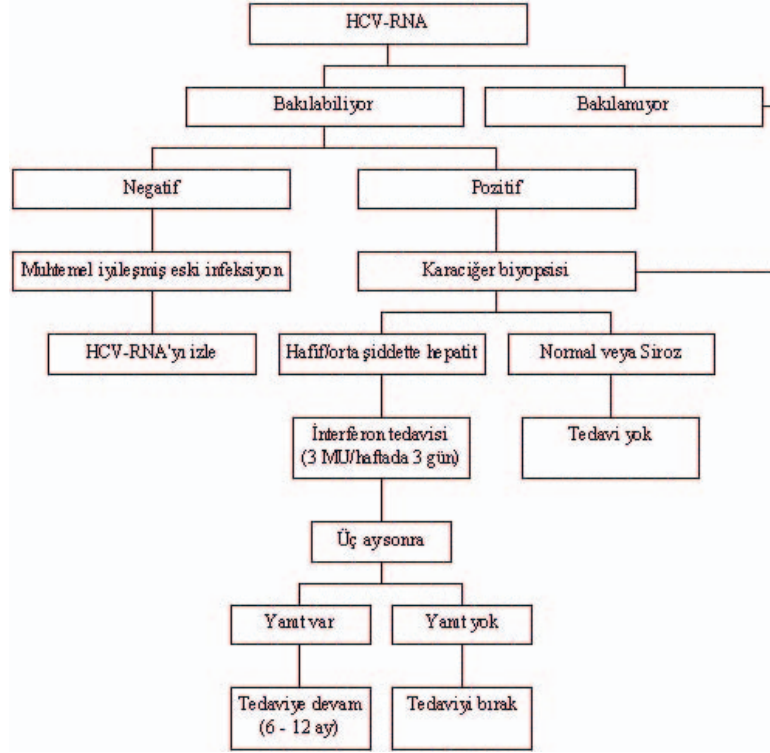
Ribavirin DNA ve RNA viruslarına karşı antiviral aktivitesi olan bir nükleosid analogudur. HCV enfeksiyonunda tek başına verildiğinde ALT düzeyini düşürür, fakat HCV-RNA'yı etkilemez. İnterferon ile kombine verildiğinde ise tek başına interferon-alfa göre daha yüksek oranlarda kalıcı yanıt görülür (%47'ye karşı %27). Günümüzde kronik HCV enfeksiyonu tedavilerinde interferon-alfa ve ribavirin kombine olarak kullanılmaktadır. Ribavirin metabolitleri eritrositlerde birikir. Bu nedenle hemolize neden olur. Bu yan etki diyaliz hastalarında daha belirgin ve uzun sürelidir. Bu nedenle diyaliz hastalarında ribavirin kontraindikedir (20, 21).

Diğer ilaçlar:

3-Tiasiklidin ve proteaz inhibitörleri gibi diğer anti-retroviral ilaçların HCV ile infekte diyaliz hastalarındaki etkileri halen araştırılmaktadır. Timosin, antisense ürünleri ve viral vektör temelli genetik tedaviler ise geliştirilme aşamasındadır.

Transplantasyon öncesi anti-HCV durumunun transplantasyon sonrası klinik gidişe etkisi:

Renal transplant alıcıları arasında transplantasyon öncesi anti-HCV pozitifliği %11 ile 49 arasında olmak üzere çok geniş bir oran yelpazesi içinde bildirilmektedir. Transplantasyon öncesi anti-HCV pozitifliği transplantasyon sonrası dönemde karaciğer hastalığı için zemin hazırlar. Nitekim, transplantasyon öncesi anti-HCV pozitif olan hastalarda transplantasyon sonrası kronik HCV enfeksiyonuna bağlı karaciğer hastalığı oranı % 19-64 iken bu oran transplantasyon öncesinde anti-HCV negatif olanlarda sadece %2-7'dir. Böbrek transplantasyonundan sonra serum HCV-RNA titrelerinde artış olur. Bu da karaciğer hastalığının seyrinin hızlanmasına neden olabilir.



Şekil 1: HCV pozitif renal transplantasyon adayında tedavi yaklaşımı

Bütün bunlara rağmen anti-HCV pozitif durumda olup böbrek nakli yapılan hastalarda hasta sağkalımının daha kötü olduğunu gösteren çalışmaların sayısı oldukça azdır. Son zamanlarda Mathurin ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada transplantasyon öncesi anti-HCV pozitif olan hastalarda 10 yıllık graft ve hasta sağkalımı oranları anti-HCV negatif olanlara göre istatistiksel olarak belirgin olmak üzere daha düşük bulunmuştur. Birçok çalışmada ilk 5 yıl için hasta sağkalımları oranlarında fark bulunmamıştır (22, 23).

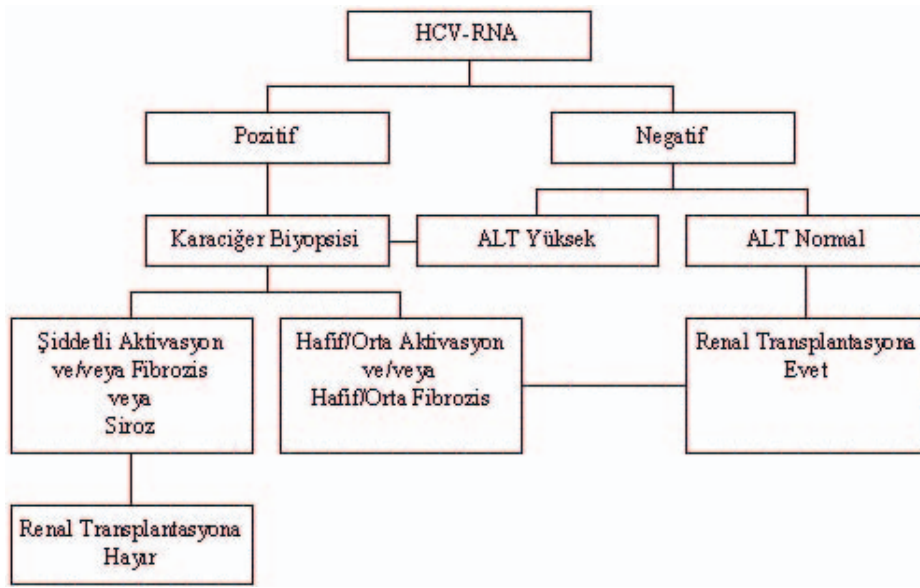
Renal transplantasyonun diyaliz hastalarındaki HCV enfeksiyonuna etkisi

Transplantasyon sırasında anti-HCV pozitifliğinin ölüm riskini artırdığını gösteren çalışmalar varsa da, anti-HCV pozitif hastaların sağkalımlarının diyaliz tedavisiyle mi yoksa transplantasyonla mı daha iyi olduğu net olarak bilinmemektedir. Birkaç nedenden dolayı transplantasyonunun ve immüno-süpresyonun anti-HCV pozitif böbrek hastalarında karaciğer hastalığı ve ölüm riskini artırdığı iddia edilegelmiştir. Bunlar: (1) Renal transplantasyon yapılan HBsAg pozitif hastalarda karaciğer

hastalığı ile ilişkili morbidite ve mortalitenin diğerlerine göre daha yüksek olması; (2) anti-lenfosit globulin, anti-timosit globülin ve OKT3 gibi anti lenfosit ilaçlar alan HCV pozitif renal transplant alıcılarında karaciğer hastalığının daha fazla görülmesi; ve (3) HIV pozitif renal transplant alıcılarında AIDS'in 1.5 - 2 yıl gibi çok kısa bir sürede gelişmesidir. Halbuki, anti-HCV pozitif renal transplant alıcılarındaki karaciğer hastalığı prevalansı (%19-66) diyalizdeki anti-HCV prevalansından (%18-80) fazla değildir. New England Bölgesi Organ Bankası çalışmasına göre renal transplant olmuş veya diyaliz tedavisinde olan anti-HCV pozitif hastalar arasında hasta sağkalımı bakımından fark yoktur. Hatta bir çalışmada renal transplantasyon yapılmış hastalarda sağkalım oranı diyalizdekilere göre daha fazla bulunmuştur. Anti-HCV pozitif olan hastalarda renal transplantasyonun prognozu kötüleştirdiğine dair kesin bir bilgi olmadığına göre nakil adayı anti-HCV pozitif hastalar muhtemel riskler konusunda bilgilendirilmeli ve diyaliz tedavisinde kalma veya renal transplantasyon yapılma seçimi hakkı hastaya bırakılmalıdır. Önemli bir nokta serum ALT düzeylerinin özellikle diyaliz

hastalarında karaciğer histolojisi hakkında tam bilgi vermediği gerçeğidir. Serum ALT düzeyi sürekli normal seyreden anti-HCV pozitif hastalarda ilerlemiş karaciğer hastalığı, hatta siroz bulunması nadir değildir. Bu nedenle renal transplantasyon adayı anti-HCV pozitif hastalarda karaciğer biyopsisi yapmak ve bulguya göre karar vermek doğru bir yaklaşım olacaktır. Böbrek nakli için bekleme listesinde olan anti-HCV pozitif bir hastaya yaklaşım için karar ağacı Şekil 2' de gösterilmiştir (24, 25).

prevalansı %50'nin üzerindeydi. Fakat o günlerden günümüze hemodiyaliz ünitelerinde HBsAg prevalansı son derece hızla düşüş göstermiştir (26). Artık HBV enfeksiyonu Batı Dünyası hemodiyaliz ünitelerinin ciddi bir sorunu olmaktan çıkmıştır. Avrupa Transplantasyon Merkezleri Birliğinin bekleme listesinde hastalardaki yıllık HBV insidansı sadece %0.1'dir (27 – 30).



Şekil 1: HCV pozitif renal transplantasyon adayında tedavi yaklaşımı

Renal transplantasyon hastalarında görülen kronik HCV enfeksiyonuna yönelik uygun ve etkili bir tedavi şekli maalesef yoktur. İnterferon-alfa ile kısıtlı sayıda hastada yapılmış çalışmalarda umut verici sonuçlar alınmıştır. Ancak bu tedavi şekli akut rejeksiyona neden olduğu için artık uygulanmamaktadır.

II. Kronik Diyaliz Hastaları ve Kronik Hepatit B Virus Enfeksiyonu

Prevalans ve son durum

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu kan ve kan ürünleri yoluyla bulaşan ve diyaliz ortamında çok kolay yayılabilen bir virus enfeksiyonudur. Bundan yaklaşık 30 yıl kadar HBV enfeksiyonu diyaliz üniteleri için çok ciddi ve yaygın bir tehdit idi. O günlerde bazı hemodiyaliz merkezlerinde HBsAg

Ülkemiz için aynı iyimser tablodan söz etmek kolay değildir. Başkent Üniversitesi Hemodiyaliz Merkezlerinde HBsAg pozitif hastalar tüm hastaların (1200 hasta) yaklaşık %6.5'ünü oluşturmaktadır. Bu oran çeşitli merkezlerden %5 ile 17 arasında verilmiştir. Oranların yüksekliğine rağmen yine de bu tablo geçmiş ile karşılaştırıldığında oldukça iyidir (26).

Batı Dünya'sı ve kısmen ülkemizdeki bu büyük düşüşü başlatan 1977 yılında ABD 'deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin yayınladığı ve hemen hemen tüm merkezlerde uygulamaya konulan hemodiyaliz ünitelerinde HBV enfeksiyonlarından korunma önlemleridir (Tablo 5) (31).

Tablo 5: Hemodiyaliz üniteleri için HBV infeksiyonundan korunma önerileri (Centers for Disease Control and Prevention, 1977)

1. Bütün hastalarda her ay HBsAg bakılması ve çıkan sonuçların derhal değerlendirilmesi.
2. Hasta ve hemodiyaliz makinalarına dokunulması gerektiğinde eldiven giyilmesi.
3. Serolojik durumu ne olursa olsun bir hastaya ait tıbbi ekipman ve ilaçların başkaları tarafından ortak kullanılması; spesifik nondispozabl cihazların hastalara ait olması.
4. Temiz ve kontamine alanlar ayrılması (ör., tıbbi malzeme ve ilaçların hazırlandığı alanlar ve el yıkanılan alanlar ile kan ve kan ürünlerinin ve kullanılmış tıbbi malzemenin bulunduğu alanlar ayrı olmalı, hatta komşu olmamalıdır).

Bu önlemlere ek olarak HBsAg-pozitif diyaliz hastalarının HBsAg-negatif hastalardan fizik olarak ayrılması ve diyaliz makinalarının, enstrümanlarının ve personelinin özel olması da önerilir.

Bu evrensel korunma önlemleri ile hemodiyaliz ünitelerinde HBV infeksiyonunun yayılımı kontrol altına alınmaya başlamıştır. Fakat esas öldürücü darbe 1980'li yılların başında uygulamaya konulan HBV aşısı ile sağlanmıştır. Bu aşının geliştirilmesinden sonra hemodiyaliz hastalarının tamamı ve personelin aşılansıyla problem teorik olarak çözülebileceği düşünülmüştür. Uygulamada ise beklenen sonuç alınamamış ve hastaların ancak yarısında bağışıklık sağlanabildiği görülmüştür. Bu başarı oranı bile hemodiyaliz ünitelerindeki prevalansın önemli ölçüde düşmesine yetmiştir. Bu oranı yükseltmek için bazı önlemler önerilmiş ve uygulanmıştır. Bunlar arasında aşığı levamizol, eritropoietin, interferon-alfa ve timozin ile kombine etmek; daha yüksek dozlarda uygulamak; ve doz aralığını sıklaştırmak sayılabilir.

Klinik seyir

Akut HBV infeksiyonu geçiren diyaliz hastalarının %80'i kronik HBV taşıyıcısı haline gelir. Bu oran diyaliz hastası olmayanlar için %10'dur. Bunun yanında, HBV taşıyıcı diyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığı gelişme riski de fazladır. Bir çalışmada HBsAg-pozitif asemptomatik 75 diyaliz hastasına karaciğer biyopsisi yapılmış ve bunlardan %79'unda çeşitli derecelerde histopatolojik karaciğer hasarı olduğu gösterilmiştir (32).

Diyaliz hastalarında genel kronik B viral hepatit prevalansı genel popülasyondan daha yüksektir. Fakat hastalık seyri yavaş ve genel olarak iyi huylidir. HbsAg-pozitif diyaliz hastalarında 5 yıllık

sağ kalımın benzer yaş, cins ve nefropatisi olan HBsAg-negatif hastalardan farklı olmadığını iddia eden yayınlara rastlamak mümkündür (33, 34).

Tedavi

Kronik HBV infeksiyonu olan diyaliz hastaları için günümüzde hala tam etkili ve kesin tedavi şekli yoktur. Bu hastalardaki tedavi prensipleri non-üremik hastalar grubundan temelde farklı değildir. Kısıtlı sayıda hasta ile yapılan bazı çalışmalarda interferon-alfa monoterapisinin cevabının çok iyi olduğu ve böbrek nakli sonrasında relaps olmadığı gösterilmiştir (35). Yine son yıllarda lamivudin tek başına veya interferon-alfaya ek olarak tedavi protokollerine girmeye başlamıştır. Ancak kronik HBV infeksiyonu olan diyaliz hastalarında tedaviyi araştıran herhangi bir çok merkezli, çok denekli ve randomize klinik çalışma yoktur (36–38).

Renal Transplantasyon ve Kronik HBV infeksiyonu

Nakil öncesi diyaliz hastalarındaki HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığının klinik gidişinin çok yavaş ve iyi huylu olduğunu belirtmiştik. Böbrek naklinden sonra bu durum tamamen değişir. Mevcut karaciğer hastalığı şiddetlenir ve hızla siroza gidebilir. Bu hızlanmada en önemli etken nakil sonrası uygulanan immünoşüpresyondur. Özellikle Kuzey Amerika kökenli çalışmalarda böbrek naklinin mevcut HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığını kötü yönde etkilediği ve bu hastalarda karaciğer hastalığına bağlı mortalitenin çok yüksek olduğu bildirilmektedir. Avrupa kökenli çalışmalarda durum farklı olup otörlerin çoğunluğu nakil öncesi kronik HBV infeksiyonu varlığının nakil sonrası sağkalımları etkilemediği inancındadır. İki grup arasındaki bu fark muhtemelen çalışmalarda değerlendirilen hastaların çok

farklı evrelerde nakil olmasından kaynaklanmaktadır. Amerikan çalışmalarının çoğunda nakil öncesinde hastaların klinik ve biyokimyasal durumu göz önüne alınarak nakil kararı verilmiştir. Buna karşılık Avrupa'daki merkezlerde değerlendirme daha çok histopatolojiye dayandırılmaktadır. Bu hastalarda histopatolojinin klinik ile uyumsuz şekilde ve sürpriz olarak nitelendirilecek ölçüde kötü çıkabildiği hatırlanmalıdır (39).

Kronik HBV enfeksiyonunun greft böbreğe etkisi

Kronik HBV enfeksiyonunun transplantasyondan sonra greft böbreği ne yönde etkilediği konusu tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda kronik HBV enfeksiyonu olanlarda greft böbrek sağkalımı HBV enfeksiyonu olmayanlara göre daha düşük bulunmuş olmakla beraber çalışmaların çoğunda kronik HBV enfeksiyonunun greft böbrek sağkalımını etkilemediği gösterilmiştir. Hatta tam tersi şekilde HBV enfeksiyonunu olanlarda greft sağkalımının daha fazla olabileceği bile iddia edilmektedir .

Kesin bilinen konu kronik HBV enfeksiyonunun akut greft rejeksiyonuna yol açmadığıdır. HBV pozitiflerde genel olarak 10. yıldan sonra greft ömrü azalmaktadır (40 – 43).

Renal Transplantasyonun Kronik HBV İnfeksiyonuna Bağlı Mevcut Karaciğer Hastalığına Etkisi

Kronik HBV enfeksiyonu olanlarda renal transplantasyondan sonra karaciğer histopatolojisinin daha da kötüleştiği gösterilmiştir (44). Fornairon ve ark. HBsAg-pozitif 151 hastayı böbrek naklinden sonra uzun süre izlemişlerdir. Bu çalışma tek merkezden yapılan en büyük serinin sonuçlarını yansıttığı için çok değerlidir (44). Hastaların %85'inde transplantasyondan ortalama 66 ay sonra histopatolojik kötüleşme gözlenmiştir. Böbrek nakli öncesi hastalardan %39'unun karaciğeri histopatolojik normalken, transplantasyondan sonra bu oran dramatik olarak düşmüştür (sadece %6). Otuzbeş hastada siroz ve 8 hastada hepatosellüler kanser gelişmiştir. Bu rakamlar beklenenin çok üzerindedir. Histopatolojik kötüleşmeye katkıda bulunan faktörler olarak alkol tüketimi ve HCV ko-infeksi-

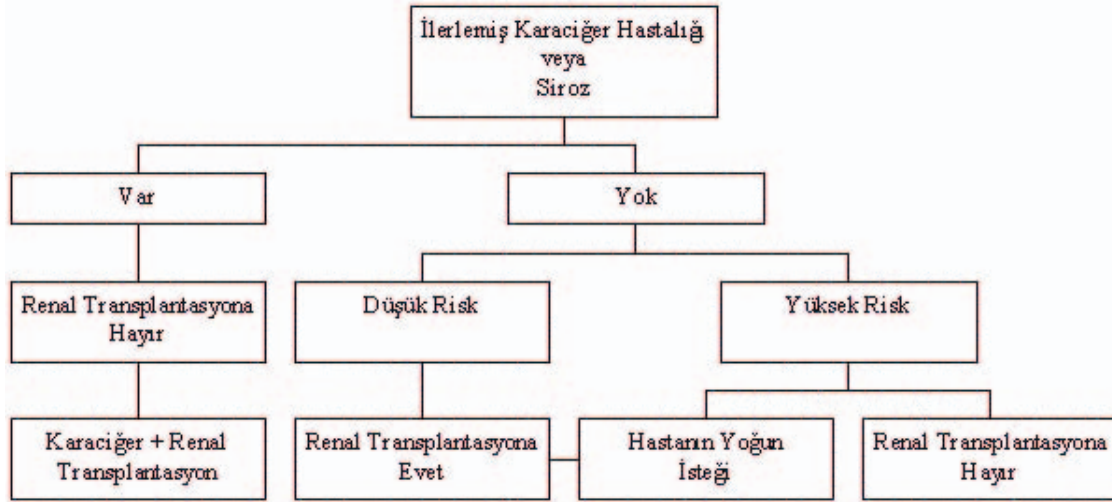
yonu öne çıkmıştır. Aynı çalışmada 125 aylık bir süreçteki viral serolojik değişimler de incelenmiştir. HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA spontan serokonversiyonu beklenenden çok düşük olmuştur. Buna karşılık hastaların %30'unda re-aktivasyon olmuştur. Bütün bu kötü göstergelere rağmen ilginç ve paradoksik olarak bu hastaların sağkalım oranları HBV-negatiflerden farklı bulunmamıştır. Yazarlar HBV-pozitif diyaliz hastalarında şu yaklaşımın doğru olduğunu savunmaktadırlar: (1) Renal transplantasyon öncesi viral replikasyon varlığı ve miktarı önemlidir. Bu nedenle nakil öncesi tedaviler denenmeli ve hastalar mümkün olan en düşük viral replikasyon seviyelerinde transplantasyona verilmelidirler; (2) sirozlu hastalar en büyük risk grubudur, bunlarda nakil önerilmemelidir; ve (3) nakil öncesi histopatolojik değerlendirme şarttır.

Benzer şekilde yürütülmüş ve değerlendirilmiş diğer bir çok çalışmanın birleştiği ortak nokta renal transplantasyon adaylarında göz önüne alınması gereken en önemli iki faktörün viral replikasyon ve histopatoloji olduğudur. Replikasyon yoksa veya ne kadar az ise sonuçlar o kadar yüz güldürücüdür. Yine histopatoloji ne kadar hafif ise sonuçlar o kadar iyidir. Siroz ve şiddetli aktif hepatit varlığında renal transplantasyon kontraindikedir.

KHB enfeksiyonu olan hastalarda renal transplantasyondan sonra görülen en korkutucu ve şiddetli giden klinik tablo fibrozan kolestatik hepatit gelişmesidir. Bu tablo nadir görülür fakat çoğunlukla fatal seyredir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülür. Histopatolojik olarak hepatositlerde balonlaşma, kolestaz bulguları, minimal inflamasyon, şiddetli periportal fibrozis ve hepatositlerde belirgin HBV ekspresyonu vardır. Fatal seyreden bu klinik tabloda bugün için etkili tek tedavi lamivudin tedavisidir (45).

Renal Transplantasyon Adayı HBV Pozitif Hastaya Yaklaşım

HBV pozitif hastaya böbrek naklinin hangi şartlarda yapılabileceği Şekil 3 'te gösterilmiştir.



Yüksek Risk Kriterleri:

Yüksek viral replikasyon
Şiddetli aktif hepatit
Yüksek Fibrozis

Şekil 3: HBV pozitif renal transplantasyon adayına yaklaşım

Özetle karar vermemizde bize yardımcı olan en değerli iki faktör viral replikasyon ve karaciğer morfolojisidir. Her olgu bireysel olarak ele alınmalı ve hekim hastasına bütün riskleri anlattıktan sonra karara ortak olmasını sağlamalıdır (32).

HBV ile Karşılaşmış Donor Böbrek Kullanımı

Böbrek nakli olmak için sıra bekleyen hastaların sayısı mevcut organ donör havuzu tarafından karşılanamayacak kadar çoktur. Bu nedenle transplantasyon ekiplerinin temel uğraşlarından biri de donör havuzunu artırabilmektir. Bu amaca yönelik olarak özellikle Asya'da HBsAg-pozitif kadavraların böbrekleri zaman zaman kullanılmıştır. Fakat bu şekil transplantasyon ile alıcıya yeni HBV enfeksiyonu bulaştırma riskinin yüksek olduğu görülerek bu yöntemden vazgeçilmiştir. Günümüzde HBsAg-pozitif kadavradan donör böbrek kullanımı özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde kontrindike sayılmaktadır (46).

HBcAb-pozitif kişilerden yapılan kan transfüzyonları aracılığıyla yeni HBV enfeksiyonu bulaştırılabileceği bilinmektedir. Aynı şekilde HBcAb-pozitif kadavralardan alınan karaciğerler ile alıcıya yeni HBV enfeksiyonu bulaştırılabilmektedir. Bu nedenle HBcAb-pozitif donör karaciğerleri artık kullanılmamaktadır. Ancak, böyle serolojisi olan böbrekler emniyetle kullanılabilir. Bu organların kullanılması halinde aşılı veya doğal yolla bağışıklık kazanmış olan alıcılar tercih edilmelidir. Bu olmazsa transplantasyon sırasında alıcıya HBV aşısı yapılmalı ve spesifik hepatitis B immun globülini verilmelidir.

Tedavi

Renal transplantasyondan sonra interferon-alfa tedavisi oldukça etkilidir, fakat bu tedavi şekli ile rejeksiyon riski önemli derecede artmaktadır. Bu nedenle başarılı sonuçlara rağmen interferon-alfa tedavisi renal transplantasyon hastaları için ideal bir tedavi şekli değildir ve çoğu merkez tarafından kontrindike olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, kronik HBV enfeksiyonu olan renal transplant

alıcılarında foscarnet ve vidarabin gibi anti-viral tedaviler denenmiştir. Bu tedavilerin hiç birinde beklenen etki görülmemiştir. Son günlerde lamivudin mono terapisinin başarıyla kullanıldığı raporlar yayınlanmaya başlanmıştır. Ancak bu konuda geniş serilerle yapılmış çalışmalara gereksinim vardır (47-49).

Kaynaklar

- Pereira BJG, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-99.
- Zoulim F. Hepatitis C virus in special groups. *J Hepatol* 1999; 31.
- Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36(1): 3-10.
- Neng Lai K. Hepatitis C infection screening in hemodialysis units. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1): 186-8.
- 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): 91-7
- Fabrizi F, Martin P. Hepatitis C virus infection in dialysis: an emerging clinical reality. *Int J Artif Organs* 2001; 24(3): 123-30.
- 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):103-7.
- Fishman JA, Rubin RH, Koziel MJ, Pereira BJG: Hepatitis C virus and organ transplantation. *Transplantation* 1996; 62 (2): 147-54.
- Puttinger H, Vychytil A. Hepatitis B and C in peritoneal dialysis patients. *Semin Nephrol* 2002 ; 22(4): 351-60.
- Selçuk H. HCV Pozitif son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda genotip dağılımı. *Gastroenteroloji Yandal Uzmanlık Tezi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2004.*
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47 (No. RR-19): 19-21.
- Özdemir FN, Micozkadioglu H, Sezer S, Arat Z, Gursoy M, Boyacioglu S, Haberal M. HCV antibody positivity significantly affects renal allograft survival. *Transplant Proc.* 2003; 35(7): 2701-2.
- National Institutes of Health: Consensus Development Conference Panel Statement. Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl I): 2-10.
- Morales JM, Campistol JM, Dominguez-Gil B. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2002; 22(4): 365-74.
- Campistol JM, Esforzado N, Morales JM. Hepatitis C virus-positive patients on the waiting list for transplantation. *Semin Nephrol* 2002; 22(4): 361-4.
- Pol S, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Lebray P. HCV infection and hemodialysis. *Semin Nephrol* 2002 Jul;22(4):331-9
- Gursoy M, Bilezikci B, Colak T, Koksall R, Demirhan B, Karavelioglu D, Boyacioglu S, Bilgin N, Arslan G. Histologic outcome of hepatitis C virus infection in renal transplant recipients and the effect of pretransplantation interferon treatment. *Transplant Proc.* 2000; 32(3): 558-60.
- Gursoy M, Koksall R, Karavelioglu D, Colak T, Gur G, Ozdemir N, Boyacioglu S, Bilgin N. Pretransplantation alpha-interferon therapy and the effect of hepatitis C virus infection on kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2000; 32(3): 580-2.
- Curtis JJ. Hepatitis C and management of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 8: 49-51.
- Bruchfeld A, Lindahl K, Stahle L, Soderberg M, Schwarcz R. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(8):1573-80.
- Ozgun O, Boyacioglu S, Telatar H, Haberal M. Recombinant alpha-interferon in renal allograft recipients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(11): 2104-6.
- Diego J, Roth D, Glicklich D, Huraib S, Raptopoulou-Gigi M: When should dialysis patients with hepatitis C antibodies be treated. *Seminars in Dialysis* 1997; 10 (5): 251-8.
- Molmenti EP, Jain AB, Shapiro R, Scantlebury V, Lee R, Totsuka E, Flohr J, Rakela J, Fung JJ. Kidney transplantation for end-stage renal failure in liver transplant recipients with hepatitis C viral infection. *Transplantation* 2001 27; 71(2): 267-71.
- Fabrizi F, Martin P, Lunghi G, Locatelli F. Liver disease in dialysis patients. *Int J Artif Organs* 2000; 23(11): 736-49.
- Chan TM, Lok AS, Lai CL, Cheng IK, Lai KN. Hepatitis C after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32(7): 1799-800.
- Boyacıoğlu S. Hemodiyaliz ve böbrek naklinde hepatitis B virus enfeksiyonu. Kronik B ve delta hepatiti tanı ve tedavisi "Ulusal Uzlaşma Toplantısı"; III. Ulusal Hepatoloji Kongresi Kitabı 1999: 50-8.
- Alter M, Favero M, Francis D. Cost benefit of vaccination for hepatitis B in hemodialysis centers. *J Infect Dis* 1983; 148: 770 – 1.
- Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(2): 356-60.

29. Pol S, Samuel D, Cadranel J, Legendre C, Bismuth H, Brechot C, Kreis H. Hepatitis and solid organ transplantation. *Transplant Proc.* 2000; 32(2): 454-7.
30. Kellerman S, Alter M. Preventing hepatitis B and hepatitis C virus infections in end-stage renal disease patients: Back to basics. *Hepatology* 1999; 29 (1): 291-3.
31. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23(1): 39-46.
32. Fabrizi F, Martin P. Hepatitis B virus infection in dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2000; 20(1): 1-11.
33. Lok AS. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32(1 Suppl): 89-97.
34. Josselson J, Kyser BA, Weir MR, Sadler JH. 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.
35. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74(4): 427-37.
36. Ben-Ari Z, Broida E, Kittai Y, Chagnac A, Tur-Kaspa R. An open-label study of lamivudine for chronic hepatitis B in six patients with chronic renal failure before and after kidney transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12): 3579-83.
37. Guh JY, Lai YH, Yang CY, Chen SC, Chuang WL, Hsu TC, Chen HC, Chang WY, Tsai JH. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995; 69(4): 459-65.
38. Boyacioglu S, Gur G, Gursoy M, Ozdemir N. Lamivudine in renal transplant candidates with chronic hepatitis B infection. *Transplant Proc* 2002; 34(6): 2131-2.
39. Kletzmayer J, Watschinger B. Chronic hepatitis B virus infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol* 2002; 22(4): 375 - 89.
40. Morales JM. Renal transplantation in patients positive for hepatitis B or C (Pro). *Transplant Proc* 1998; 30: 2064-9.
41. Pereira BJG. Renal transplantation in patients positive for hepatitis B or C (Can). *Transplant Proc* 1998; 30: 2070-2.
42. Goffin E, Pirson Y, van Ypersele de Strihou C. Implications of chronic hepatitis B or hepatitis C infection for renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 Suppl 6: 88-92.
43. Fornairon S, Pol S, Legendre C, Carnot F, Mamzer-Bruneel MF, Brechot C, Kreis H: The long term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996; 27: 297-299.
44. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, Thibault V, Cadranel JF, Bernard B, Opolan P, Coriat P, Bitker MO. Impact of B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29 (1): 257-63.
45. Chan TM, Wu PC, Li FK, Lai CL, Cheng IKP, Lai KN: Treatment of fibrosing cholestatic hepatitis with lamivudine. *Gastroenterol* 1998; 115: 177-81.
46. Satherwaite R, Ozgu I, Shidban H, Aswad S, Sunga V, Zapanta R, Asai P, Bogaard T, Khetan U, Mendez RG, Mendez T. Risk of transplanting kidneys from hepatitis B surface antigen negative, hepatitis B core antibody positive donors. *Transplantation* 1997; 64: 432 - 5.
47. Nakhoul F, Gelman R, Green J, Khankin E, Baruch Y. Lamivudine therapy for severe acute hepatitis B virus infection after renal transplantation: case report and literature review. *Transplant Proc* 2001 ; 33(6): 2948-9.
48. Terrault NA. Treatment of recurrent hepatitis B infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002 Oct; 8(10 Suppl 1): S74-81.
49. Fabrizi F, Lunghi G, Poordad FF, Martin P. Management of hepatitis B after renal transplantation: an update. *J Nephrol* 2002;15(2): 113-22.