

Renal Transplantasyon Yapılmış Hastalarda Hepatit C Virus Antikorumun Prevalansı ve Önemi

Dr. M. T. AKPOLAT, Dr. T. ARINSOY, Dr. N. ARIK, Dr. C. ÖZKUYUMCU, Dr. H. ŞİMŞEK, Dr. C. SUNĞUR, Dr. Ü. YASAVUL, Dr. Ç. TURGAN, Dr. Ş. ÇAĞLAR, Dr. H. TELATAR

Özet: Kronik karaciğer hastalığı renal transplantasyon yapılmış hastalarda geç dönemde ortaya çıkan sık komplikasyonlardan birisidir. Hepatit C virusu transplantasyondan sonra meydana gelen karaciğer hastalığının en sık nedenidir ve virusa karşı oluşan antikorlarla (Anti - HCV) tanı konabilir. Bu çalışmada renal transplantasyon yapılmış 74 hastada Anti HCV sıklığı ve Anti HCV ile kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu, hemodialize giriş süresi ve kan transfüzyonu sayısı arasındaki ilişki incelendi. Yetmişdört hastanın 39 tanesinde (% 52.7) Anti HCV pozitif idi. Anti HCV pozitif olan hastalarda kronik karaciğer fonksiyon bozukluğuna daha sık rastlandı ($p < 0.05$). Sonuç olarak ülkemizde renal transplantasyon yapılmış hastalarda HCV enfeksiyonunun ciddi bir sorun olduğunu ve kronik karaciğer hastalığı gelişiminde önemli rol oynadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Renal transplantasyon, Anti HCV, Kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu

Renal transplantasyon yapılmış olan hastalarda erken dönemde ortaya çıkan sorunların tedavilerindeki gelişmeler geç dönem komplikasyonların önemini arttırmıştır. Kronik karaciğer hastalığı renal transplantasyonu takiben geç dönemde ortaya çıkan önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir ve % 10-15 sıklığında rastlanmaktadır (1). Renal transplantasyonu takiben oluşan karaciğer fonksiyon bozukluğunun en önemli nedenleri viral enfeksiyonlar (Sitome-

Summary: PREVALENCE OF HEPATITIS C VIRUS ANTIBODIES IN RENAL TRANSPLANTED PATIENTS AND ITS IMPORTANCE

Chronic liver disease is one of the most common complications affecting renal transplanted patients in the late posttransplant period. Hepatitis C virus (HCV) which can be diagnosed with antibody to HCV (Anti HCV) is the most common cause of transplant-associated liver disease. The aim of this study was to evaluate the frequency of Anti HCV among renal transplant patients and the possible correlations with chronic liver dysfunction, duration of hemodialysis and number of blood transfusions in these patients. Thirty-nine of the 74 (% 52.7) patients had Anti HCV. The Anti HCV positive patients showed a significantly higher prevalence of chronic liver dysfunction ($p < 0.05$). It is suggested that HCV infection is a serious problem in our country and HCV has an important role in liver disease in these patients.

Key words: Renal transplantation, Anti HCV, Chronic liver dysfunction

galovirus, Ebstein-Barr virus, Herpes simpleks virus, Hepatit B virusu, non - A, non-B virus) ve immunosupresif ilaçlar (Azathioprin, siklosporin A) dır (2).

Non-A, non-B hepatiti transplantasyon sonrası oluşan kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenidir (3). Choo ve arkadaşları tarafından 1989 yılında rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak non-A, non-B hepatitine neden olan etkenlerden biri tanımlandı ve Hepatit C virusu (HCV) olarak isimlendirildi (4). Aynı yıl Anti HCV antikoru gösterildi (5). Renal transplantas-

yon yapılmış hastalarda Anti HCV pozitifliği birçok ülkede değişik orandadır, 'Türkiye' deki Anti HCV pozitifliği oranı ise kesin olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Gastroenteroloji ünitelerinde takip ve tedavi edilen renal transplantasyon yapılmış 74 hastada Anti-HCV sıklığı ve Anti-HCV ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hemodialize giriş süresi, kan transfüzyonu sayısı ve HBs antijeni - anti HBs pozitifliği arasındaki ilişki incelendi.

MATERYAL ve METOD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Gastroenteroloji ünitelerinde takip ve tedavi edilen renal transplantasyon yapılmış 74 hasta (53 erkek, 21 kadın) çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 18-54 (ortalama 35.7) arasındaydı. Elisekiz hastaya canlıdan, 16 hastaya kadavradan renal transplantasyon yapılmıştı. Hastalar 1.5 ay - 6 yıl (ortalama 1.7 yıl) süre hemodialize girmişlerdi ve hastalara 1 ay - 10 yıl (ortalama 3.1 yıl) önce renal transplantasyon yapılmıştı.

Bütün hastalarda ikinci jenerasyon kit kullanılarak ABOTT – HCV ELISA (enzyme - linked immunosorbent assay) yöntemi ile Anti-HCV çalışıldı. Bu test rekombinant HCV antijen polipeptid (C100-3 ve 33c) kullanıma esasına dayanmaktadır. Serumda HBs antijeni ve anti HBs ELISA yöntemi ile araştırıldı.

Hastaların serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfat (AF), total protein, BUN, kreatinin, total bilirubin ve albumin düzeyleri rutin biyokimyasal yöntemlerle ölçüldü. Altı aydan uzun süredir, dalgalanmalar halinde veya sürekli olarak serum ALT düzey yüksekliği olan hastalarda kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğu kabul edildi. Renal transplantasyon yapılmış 6 aydan az olmuş 9 hasta bu parametre bakılırken değerlendirme dışı tutuldu.

Hastalar yapılan toplam kan transfüzyonu sayısı (5 ten az, 5 veya daha fazla), hemodialize giriş süresi (1 yıldan az, 1 yıldan fazla), serum kreati-

Tablo I : ANTI-HCV ile Toplam Kan Transfüzyonu Arasındaki İlişki (p > 0.05)

	ANTI-HCV (-) (Hasta sayısı)	ANTI-HCV (+) (Hasta sayısı)
5 üniteden az kan transfüzyonu	19	14
5 ünite veya daha fazla kan transfüzyonu	16	25

Tablo II: ANTI-HCV ile Hemodialize Giriş Süresi Arasındaki İlişki (p > 0.05)

	ANTI-HCV (-) (Hasta sayısı)	ANTI-HCV (+) (Hasta sayısı)
1 yıldan az	16	19
1 yıldan fazla	19	20

nin düzeyi (% 2 mg dan az, % 2 mg dan fazla), serum HBs antijeni - anti HBs durumu (pozitif, negatif) ve kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu olup olmadığına göre değişik gruplara ayrılarak Anti HCV (+) liği ile ilişkisi incelendi. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel yöntem olarak standart khi-kare ve student t testi kullanıldı.

BULGULAR

Yetmişdört hastanın 39 tanesinde (% 52.7) Anti HCV pozitif olarak saptandı. Hastaların aldıkları toplam kan transfüzyonu sayısı Anti HCV (+) olan grupta ort. 7.2 (0-25) ünite, Anti HCV (-) olan grupta ort. 7.1 (0-22) ünite idi. Toplam kan transfüzyonu sayısı ile Anti HCV pozitifliği arasında bir ilişki saptanmadı (p > 0.05, Tablo I). Anti HCV (+) olan hastaların hemodialize giriş süresi ort. 1.9 yıl (3 ay - 6 yıl), Anti HCV (-) olanların ort. 1.5 yıl (1.5 ay- 3 yıl) idi. Bir yıldan az süre ile hemodialize giren hastalarda Anti HCV pozitifliği % 54 (19/35), Anti HCV negatifliği % 46 (16/35) iken, bir yıldan uzun süre hemodialize giren hastalarda Anti HCV pozitifliği % 51 (20/39), Anti HCV negatifliği % 49 (19/39) olarak saptandı (p > 0.05, tablo II).

Serum ALT düzeyi Anti HCV (+) olan grupta ort. 24.1 IU/L iken Anti HCV (-) olanlarda ort. 22.3 IU/L idi (p>0.05).

Tablo III: ANTI-HCV ile Kronik Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu Arasındaki İlişki ($p < 0.05$)

	ANTI-HCV (-) (Hasta sayısı)	ANTI-HCV (+) (Hasta sayısı)
Kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar	1	7
Kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan hastalar	30	27

Kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu 8 hastada saptandı, bu 8 hastanın 7 tanesinde Anti HCV pozitif idi ($p < 0.05$, tablo III). Anti HCV pozitif 7 hastanın beşinde serum ALT düzeyi sürekli, ikisinde ise dalgalanmalar halinde yüksekti.

Anti HCV pozitif olan 39 hastanın 17 tanesinde anti HBs (-), 22 tanesinde anti HBs (+), Anti HCV negatif olan 35 hastanın 22 tanesinde anti HBs negatif, 13 tanesinde ise anti HBs pozitif idi ($p > 0.05$). HBs antijeni sadece Anti HCV (-) olan bir hastada pozitif idi.

Anti HCV negatif 35 hastanın 27 sinde, Anti HCV pozitif 39 hastanın 27 sinde serum kreatinin düzeyi % 2 mg'ın altında idi ($p > 0.05$).

Anti HCV pozitif ve negatif olan hastalarda ortalama serum AST, AF, total protein, albumin, total bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

TARTIŞMA

Hepatit C virusu kan transfüzyonu ile oluşan hepatitlerin en önemli nedenidir (6). Hepatit C virus enfeksiyonunun bulaşmasında kan ürünleri önemli yer tutmaktadır fakat diğer bulaşma yolları konusunda tartışma sürmektedir (7). Hepatit C virus enfeksiyonu % 50 oranında kronik hepatite yol açmakta, hastaların da % 10-20 sinde siroz gelişmektedir (8). Anti HCV pozitif olan kronik hepatitli hastalarda serum ALT düzeyinde dalgalanmalar şeklinde yükselmeler olduğu bildirilmiştir (7). Bu çalışmada 65 hastanın 8 tanesinde kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu mevcuttur ve bu 8 hastanın 7 tanesinde Anti HCV pozitif, bir tanesinde negatiftir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve HCV'nun renal

transplantasyon yapılmış olan hastalardaki kronik karaciğer hastalığının önemli bir nedeni olduğunu iddia eden çalışmalar (9) ile uyum içindedir. Bu çalışmada ortalama serum ALT düzeyi, Anti HCV (+) ve (-) olan iki ayrı grupta karşılaştırıldığında önemli bir fark saptanmamıştır.

Son dönem böbrek hastaları sıklıkla kan ürünleri tarsfüzyonuna ihtiyaç duyarlar. Hemodializ hastalarında Anti - HCV prevalansının A.B.D de % 12, Yunanistan' da % 17.6, İspanya' da % 20, Japonya' da % 22.5, Taiwan' da % 46.7, ülkemizde % 56 olduğu bildirilmiştir (6,10-14). Hemodializ hastalarında Anti HCV pozitifliği ile hastaların hemodialize giriş süreleri ve kan transfüzyon sayıları arasında korelasyon olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (15). Hastanemiz hemodializ ünitesinde yapılan çalışmada hemodializ hastalarında Anti HCV pozitifliği ile hemodializ süresi ve kan transfüzyonu arasındaki korelasyon gösterilmiştir (14). Lin ve arkadaşları ise HCV prevalansı ile kan transfüzyonu arasında bir ilişki saptamamıştır (13). Bizim çalışmamızda ise renal transplantasyon yapılmış hastalarda 5 üniteden fazla kan transfüzyonu yapılmış ise Anti HCV pozitifliği oranı % 61 e (25/41) ulaşmaktadır ancak Anti HCV pozitifliği ile hastaların hemodialize giriş süreleri ve kan transfüzyon sayıları arasında istatistiksel anlamı olan bir ilişki gösterilememiştir. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Birçok merkezde renal transplantasyondan önce hastalara donör spesifik kan transfüzyonu yapılmaktadır (1). Renal transplantasyon yapılmış hastalar HCV enfeksiyonu açısından risk altında kabul edilebilirler. Kronik karaciğer hastalığının böbrek nakli yapılan hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olduğu göz önüne alınırsa bu hastalarda HCV'nun önemi daha belirgin olmaktadır. Değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda renal transplantasyon yapılmış hastalarda Anti HCV pozitifliği oranı % 16-30 arasındadır (1,9,16). Renal transplantasyon yapılan dönemde Anti HCV negatif olan hastaların % 37 si zaman içinde pozitifleşirken, Anti HCV pozitif olan hastaların % 30-53 ünün negatifleştiği bildirilmiştir (1,7). Bu çalışmada ise renal transplantasyon yapılmış hastalardaki Anti HCV po-

zitifiği % 52.7 gibi oldukça yüksek olarak saptandı. Bu sonuç hemodializ ünitemizde saptanan Anti - HCV pozitifliği oranı (% 56) ile uyum içindedir ve ülkemizde gerek hemodializ gerekse renal transplantasyon yapılmış hastalarda HCV enfeksiyonunun önemini göstermektedir.

Hepatit B virus yüzey antijeni ve anti HBs ile Anti HCV pozitifliği arasında korelasyon olduğu iddia edilmiştir (7), bizim çalışmamızda ise Anti HCV pozitifliği ile HBs antijeni ve anti HBs ara-

sında bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak renal transplantasyon yapılmış hastalarda karaciğer fonksiyonunun bozukluğunun önemli bir nedeni HCV enfeksiyonudur ve ülkemizde HCV enfeksiyonu oldukça ciddi bir sorun olarak gözlenmektedir. Hepatit C virus enfeksiyonunun bu hastalarda yaşam ve greft süresine etkisini , kan transfüzyonu dışı bulaşma yollarını anlamak için yeni çalışmaların gerekli olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Roth D, Fernandez JA, Burhe GW et al: Detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 396-400.
2. Ware AJ : Liver disease in renal transplant recipients. In : Massry SG, Glasscock RJ, eds. *Textbook of Nephrology*. Baltimore : Williams and Williams, 2 nd ed, 1989 : 1523-26.
3. Ware AJ, Luby JP, Hollinger B et al: Etiology of liver disease in renal - transplant patients. *Ann Int Med* 1979; 91: 364-71,
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al : Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989 ; 244 : 359-62.
5. Kuo G, Choo QL, Alter HJ et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-363.
6. Estaban JI, Estaban R, Viladomiu L et al : Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; 2: 294-297.
7. Genesca J, Estaban JI, Alter HJ: Blood-borne non-A, non-B hepatitis : Hepatitis C. *Seminars in liver disease*. 1991; 11: 147-164.
8. Alter HJ : Chronic consequences of non-A, non-B hepatitis. In: Seeff LB, Lewis JH, eds. *Current perspectives in hepatology*. New York: Plenum Medical, 1989:83-96.
9. Alivans P, Derveniotis V, Dioudis C et al: Hepatitis C virus antibodies in hemodialysed and in renal transplant patients : correlation with chronic liver disease. *Transplantation Proceedings* 1991; 23: 2662-2663.
10. Jeffers LJ, Perez GO, Medina MD et al : Hepatitis C infection in two urban dialysis units. *Kidney Int* 1990; 38: 320-22.
11. Elisaf M, Tsianos A, Mavridis M et al : Antibodies against hepatitis C virus (anti HCV) in hemodialysis patients : association with hepatitis B serological markers. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:476-9.
12. Machida J, Yamaguchi K, Ueda S et al : High incidence of hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Nephron* 1992; 60: 117-8.
13. Lin HH, Huang CC, Sheen IS et al : Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in the hemodialysis unit. *Am J Nephrol* 1991; 11: 192-4.
14. Arnsay T, Ark N, Sungur C ve ark : Hemodializ hastalarında hepatit C virus antikoru. VIII. Böbrek hastalıkları, diyaliz ve transplantasyon kongresi. 12-14 Haziran 1991, İstanbul : 85A.
15. Mondelli MU, Cristina G, Filice G et al : Anti - HCV positive patients in dialysis units. *Lancet* 1990; 2: 244.
16. Pol S, Legenre C, Saltiel C et al : Hepatitis C virus in kidney recipients : Epidemiology : Impact on renal transplantation. In : Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS eds, *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams and Williams , 1991.