

Renal Transplantasyon Yapılmış Hastalarda Hepatitis C Virus Antikor Prevalansı

Dr. Ü. SARITAŞ, Dr. E. AKBAY, Dr. M. BAŞAR, Dr. U. YILMAZ, Dr. F. GÖNENÇ

Özet: Renal transplantasyon yapılan hastalarda kronik karaciğer hastalığı geç dönemde ortaya çıkan önemli bir komplikasyondur ve bununda en sık nedeni Hepatit C virusudur. Bu çalışmada renal transplantasyon yapılmış, greftleri iyi çalışan ve transplantasyon öncesi Hepatitis C virus antikorları negatif olan 38 hastada Anti HCV sıklığı, buna etki eden faktörler ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi araştırıldı. 38 hastanın 4'ünde (%10.5) Anti HCV pozitif bulundu. Transplantasyondan sonra geçen süre Anti HCV (+) olan hastalarda 68.5 ± 59.8 ay Anti HCV (-) olanlarda 34.17 ± 42.25 aydı. Hastaların hiçbirisinde 6 ay -204 ay arasında değişen transplantasyon sonrası takip sürelerinde 6 aydan daha uzun süreli karaciğer fonksiyon bozukluğu saptanmadı.

Summary: PREVALANCE OF HEPATITIS C VIRUS ANTIBODIES IN RENAL TRANSPLANTED PATIENTS

Chronic liver disease is an important complication affecting renal transplanted patients in the late post-transplant period and Hepatitis C Virus in the most common cause of transplant associated liver disease.

The aim of this study was to evaluate the prevalence of anti HCV among renal transplant patients whose sera was anti HCV negative both prior to and at the time of surgery, the affecting factors this prevalence out the possible correlation with chronic liver dysfunction. Four patients (10.5 %) had anti HCV. Posttransplant period was found 68.5 ± 59.8 month (range 24-145 months) in anti HCV positive patients and 34.17 ± 42.25 month (range 3-204 months) in anti HCV negative patients. None of the patients both anti HCV negative and anti HCV positive had chronic liver dysfunction at 6 to 204 months after transplantation.

Anahtar Kelimeler: Renal transplantasyon, anti HCV

Key Words: Renal transplantation, anti HCV

Renal transplantasyon yapılmış hastalarda erken dönem problemlerinin başarılı çözümü; bu hastalarda geç dönemdeki morbidite ve mortalite nedenlerine dikkatleri çekmiştir. Bunların arasında en önemlisi kronik hepatitler olup başarılı transplantasyonların %10-38'inde meydana geldiği gösterilmiştir (1). Bunların çoğunda da geç morbidite ve mortaliteye anlamlı şekilde katkısı olan ilerleyici karaciğer hasarı meydana gelir. Posttransplant karaciğer fonksiyon bozukluğuna Sitomegalovirus, EB virusu, Herpes simplex virusu, Hepatitis B ve Non A non B virusları gibi çok sayıda hepatotropik virus neden olur (2,3). Bunların yanı sıra azathiopurin ve cyclo-

sporine'inde hepatotoksik etkileri vardır ve posttransplant karaciğer fonksiyon bozukluğunda ayırıcı tanıda gözönüne alınmalıdır. Transplantasyon ile birlikte görülen kronik karaciğer hastalığının en önemli nedeni Non A non B hepatitleri olup non A non B hepatitde major ajanın Hepatit C virusu olduğu PCR ile HCV RNA'nın, Radio ve enzim immunoassay ile HCV antikorlarının gösterilmesiyle kanıtlanmıştır (4,5).

Bu çalışma da Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji ve Gastroenteroloji kliniklerince takipleri yapılan renal transplantasyon yapılmış 38 hastada Anti HCV sıklığı, bunun hemodializ süresi, transplantasyon sonrası geçen süre ve karaciğer fonksiyon testleri ile olan ilişkisi incelendi.

Tablo I: Renal transplantasyon yapılmış hastaların klinik özellikleri.

Kadın	20	
Erkek	28	
Yaş	35.76	yıl
Ort. hem. süresi	6.5	ay
Posttrans. süresi	37.95	ay
Canlı donör	34	
Kadavral donör	4	

MATERYEL ve METOD

Nisan 1980-Mart 1993 tarihleri arasında Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği Transplantasyon Ünitesinde renal transplantasyon yapılmış 38 hasta (10 kadın, 28 erkek) çalışmaya alındı.

Anti HCV tayini Abbott firmasının ikinci Jenerasyon HCV EIA kitleri kullanılarak yapıldı. Bu yöntemde rekombinant DNA tekniği ile hazırlanmış HCV antijenine bağlanan hasta serumundaki antikorlar EIA ile ölçüldü. Her bir çalışma için 3 pozitif ve 3 negatif kontrol kullanıldı. Pozitif ve negatif kontrollerin ortalamaları alınarak her çalışma için özel "cut off" değeri saptandı. Bu değer altındakiler Anti HCV negatif, eşit ve üstündekiler Anti HCV pozitif olarak kabul edildi.

Hastaların serum alanın aminotransferaz (ALT) aspartat aminotransferaz (AST), total protein, albumin, üre ve kreatinin düzeyleri rutin biyokimyasal yöntemlerle ölçüldü. Altı aydan daha uzun süreli dalgalanmalar şeklinde veya sürekli normalin iki katı ALT yüksekliği olanlar kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Otuzsekiz hastanın 10'u kadın, 28'i erkek; yaşları 18-63 yıl ortalama 35.76 yıldır. Ortalama Hemodiyaliz süresi 6.5 ay (1-24 ay), transplantasyon sonrası geçen süre ortalama 37.94 ay (3-204 ay) dır. (Tablo I). Dört hastada Anti HCV pozitif bulundu (%10.5). Anti HCV pozitif olanlarda ortalama hemodiyaliz süresi 6.0±2.8 ay, Anti HCV negatif olanlarda 6.7±5.2 aydır. Transplantasyon-

Tablo III: Anti HCV ile KCTF arasındaki ilişki.

	H. Sayı	SGOT	SGPT	AP	T. Bil
Anti HCV (+)	4	23.3±11.9	23.1±13.7	134.3±64.2	0.57±0.17
Anti HCV (-)	34	19.5±5.8	14.2±5.6	145 ±93.8	0.82±0.76

Tablo II: Anti HCV ile hemodiyaliz süresi ve posttransplantasyon süresi arasındaki ilişki.

	H. Sayısı	Ort. Hemodiyaliz Süresi	Ort. Posttrans. Süresi
Anti HCV (+)	4	6.0±2.8	68.5±59.8
Anti HCV (-)	24	6.7±5.2	34.1±42.2

dan sonra geçen süre Anti HCV (+) olanlarda 68.5±59.8 ay Anti HCV (-) olanlarda 34.17±42.25 aydır (Tablo II). Anti HCV (+) ve Anti HCV (-) olan hastaların hiçbirisinde 6 aydan daha uzun süreli ALT yüksekliği saptayamadık. Ortalama ALT, AST, AP, Bilüribin, üre ve kreatinin düzeyleri Tablo III ve IV de verilmiştir. Anti HCV(+) olanlarda HBs Ag ve Anti Hbc pozitifliği yoktu. Anti HCV (-) olanlarda 34 hastanın 2'inde HBs Ag (+) bulundu. CMV IgM 5 hastada, CMV IgG 19 hastada pozitif bulundu. Bunların 5'inde CMV IgM, 2'inde Anti HCV pozitifdi (Tablo V). Anti HCV (-) hastalardan 2'inde kreatinin düzeyi 2mg/dl üzerinde iken Anti HCV (+) olanlarda hepsinde 2mg/dl'nin altında idi. Hastaların 34'ünde canlıdan alınan, 4'ünde kadavradan alınan organlar kullanıldı. HCV antikor pozitifliği olan 4 hastada canlı donör organı kullanılmıştı.

TARTIŞMA

Hepatit C virusu kan ve kan ürünleri ile oluşan hepatitlerin önemli bir nedenidir. Hepatit C virus enfeksiyonu %50 oranında kronik hepatite ve bunlarında %25'i siroza gitmektedir. Yıllar süren dalgalanmalar şeklinde ALT yüksekliği olur. Son dönem böbrek hastalarında anemi tedavisinde hemodializ sırasında fazla miktarda kan transfüzyonu yapılır. Hemodializ hastalarında HCV enfeksiyonu sıklığının %12-56 arasında bulunmuştur (6,7). Bizim hastanemiz hemodializ ünitesinde bu oran %30 bulunmuştur. Son yıllarda anemi tedavisinde kan transfüzyonunun yerini insan eritropoetininin alması ve transfüze edilecek kanda duyarlı yöntemlerle

Tablo IV: Anti HCV ile üre, kreatinin değerleri arasındaki ilişki.

	H. Sayısı	Üre	Kreatinin
Anti HCV (+)	4	43.5±8.5	1.62±0.12
Anti HCV (-)	34	49.6±16.2	1.61±0.41

Tablo V: Posttransplant dönemde hastalarda diğer hepatotropik viruslar ile Anti HCV arasındaki ilişki.

	H. Sayısı	Hbs Ag	CMV IgM	CMV IgG
Anti HCV (+)	4	-	-	2
Anti HCV (-)	34	2	5	12

HCV araştırılması ile bu oranda düşüş beklenebilir. Renal transplantasyon yapılan hastalar immunosupresif tedavi almaları nedeniyle hem bu ilaçların karaciğer üzerindeki toksik etkilerine hem de bir grup hepatotropik virus enfeksiyonuna duyarlı olurlar. Bunlar hepatit B ve C virusları, CMV, EB virusu ve Herpes simplex viruslarıdır. Bu hepatotropik viruslardan öncelikle C virusu renal transplantasyon yapılmış hastalarda geç dönem komplikasyonu olan kronik karaciğer hastalığından sorumlu olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (2,8,10). Değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda Anti HCV pozitiflik oranı %16-30 arasında değişmektedir. Roth ve arkadaşlarının çalışmasında transplantasyon öncesi Anti HCV %26, cerrahi sırasında %30, Transplantasyondan sonra %22 bulunmuştur (8). Transplantasyon yapılan hastalarda immunosupresif kullanılması nedeniyle antikor yapımı baskılanacağından HCV Antikoru oranları düşük bulunabilir. Gerçek HCV enfeksiyonunu saptamak için en iyisi PCR ile HCV RNA'ya bakmaktır (11). Transplantasyon öncesi Anti HCV negatif 377 hastanın 15'inde (%4) transplantasyon sonrası birinci yılda Anti HCV gelişmiştir. Bizim hastalarımızda transplantasyon öncesi hepsinde Anti HCV negatifti ve transplantasyon

sonrası geçen ortalama 68.5 ± 59.8 ay sonra 4 olguda (%10. 5) Anti HCV (+) bulunmuştur. Anti HCV (+) grupta karaciğer fonksiyon bozukluğu %20 oranında bulunmuştur ve bu değer Anti HCV (-) gruptan anlamlı şekilde yüksektir (8,10). Bizim hastaların hiçbirisinde KCTF bozukluk saptayamadığımızdan böyle bir ilişki kuramadık. Anti HCV pozitifliği ile diğer hepatotropik virus enfeksiyonları, özellikle HBV arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar yanında böyle bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda vardır. Biz Anti HCV pozitifliği ile diğer hepatotropik viruslar arasında bir ilişki saptayamadık. Transplante edilen organın HCV naklinde önemli olabileceği araştırılan bir diğer konudur. Özellikle kadavra organı kullanılanlarda canlı donörlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11). Roth ve arkadaşları 484 kadavra organ donörünün %14'ünde Anti HCV'yi pozitif bulmuşlardır (8). Bu nedenle donörde HCV antikoru veya HCV RNA araştırılarak pozitif çıkanların kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir. Biz donörlerde HCV antikoru çalışmadık. Ancak transplantasyondan öncesi HCV Antikoru negatif olan hastalarda transplantasyondan sonra %10.5 oranında HCV antikor pozitifliği kullanılan organın ve başka bulaşma yollarının olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak renal transplantasyon yapılmış hastalarda Hepatitis C virus enfeksiyonunun önemli olduğu ve kan transfüzyonu dışındaki bulaşma yollarının araştırılarak buna yönelik önlemler alınması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Ware AJ, Luby JP, Elgenbrodt EH, Long DL, Hull AR. Spectrum of Liver Disease In Renal Transplant Recipients. *Gastroenterology* 1975; 68: 755-764.
2. LaQuaglia MP, Tolkoft NE, Dienstag IL et al. Impact of Hepatitis on renal transplantation. *Transplantation* 1981; 32: 504-507.
3. Parfrey PS, Forbes RDC, Hutchinson TA et al. The impact of renal transplantation on the course of Hepatitis B Liver Disease. *Transplantation* 1985; 39: 610-615.
4. Esteban JI, Esteban R, Viladomin L et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; 2 (8635): 294.
5. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW et al. Detection of Hepatitis C viral sequences in Non A, Non B Hepatitis. *Lancet* 1990; 335: 1.
6. Machida J, Yamaguchi K, Uedo S et al. High incidence of hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Nephron* 1992; 60: 117-8.
7. Lin HH, Huang CC, Sheen IS et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in hemodialysis unit. *Am J Nephrol* 1991; 11: 192-4.
8. Roth D, Fernandez JA, Burke GW et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 396-400.
9. Alivantis 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. Akpolat MT, Arınsoy T, Arık N ve ark. Renal transplantasyon yapılmış hastalarda Hepatit C virus antikorunun prevalansı ve önemi. *Gastroenteroloji* 1993; 4: 47-50.
11. Chan TM, Lok ASF, Chang IKP et al. A prospective study of Hepatitis C virus infection Among Renal Transplant Recipients. *Gastroenterology* 1993; 104: 862-868.