

Renal Allogreft Alıcılarında HBV, HCV ve HDV Enfeksiyonları

Dr. Ercan OK, Dr. Mahmut TÖBÜ, Dr. Evren ÖZDEMİR, Dr. Fehmi AKÇİÇEK, Dr. Yaman TOKAT, Dr. Serhat BOR, Dr. Gürhun ATABAY, Dr. Yücel BATUR

Özet: Fonksiyone greftli 147 renal transplant alıcısında HBsAg prevalansı %6.8, anti-HCV prevalansı %38.8 bulundu; hiçbirinde HDV enfeksiyonu saptanmadı. HBsAg pozitifliği ile transfüzyon sayısı ve diyaliz süresi ilişkili bulundu ($p < 0.05$, < 0.05); bu parametreler anti-HCV pozitifliği ile de ilişkili idi ($p < 0.05$, < 0.01). Pretransplant 2. jenerasyon EIA ile anti-HCV (+) 12 olgunun tümünde posttransplant ortalama 12 ± 4 ayda pozitiflik sürüyordu. Biyokimyasal temelde kronik hepatit prevalansı %13.6 olup, %70'inde neden HCV'dir. Posttransplant akut non-A, non-B hepatit geçiren 4 olgunun yalnızca 2'sinde anti-HCV pozitifleşti, biyopsi yapılan 3 olguda da kronik aktif hepatit saptandı, tümünde ikter, assit, hipotalbüminemi vardı; pretransplant dönemde enfekte olup, posttransplant dönemde kronik aktif hepatit ve siroz saptanan 4 olgununsa hiçbirinde ikter, assit, hipotalbüminemi yoktu.

Anahtar kelimeler: Renal transplantasyon, HBV, HCV, HDV.

Posttransplant karaciğer hastalığı renal allogreft alıcılarında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Erken dönemde tüm olguların %7-24'ünde karaciğer fonksiyon bozukluğu gözlenirken, uzun süre yaşayan olgulardaki tüm ölümlerin %8-28'inden karaciğer yetmezliği sorumlu tutulmaktadır (1,2). Geçmişte karaciğer hastalığı nedeni olarak hepatitis B virüsü (HBV), herpes simplex virüsü (HSV), Epstein-Barr virüsü (EBV), azatiopirin, siklosporin, hemosideroz, alkol suçlanmış, ancak olguların en az yarısında

Summary: THE INFECTIONS of HBV, HCV and HDV in RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

The prevalence of HBsAg and anti-HCV was 6.8% and 38.8% respectively in 147 renal transplant recipients with functioning grafts, none of them had HDV infection. The relation between HBsAg positivity, and the number of blood transfusions and the duration of hemodialysis was significant ($p < 0.05$, < 0.05); these parameters had also related with anti-HCV positivity ($p < 0.05$, < 0.01). Post-transplant anti-HCV positivity was found to be persisted at 12 ± 4 months in all 12 patients who had pretransplant anti-HCV positivity with second generation EIA. According to the biochemical criteria, chronic hepatitis prevalence was 13.6%, the cause of which was HCV positivity. In all 3 cases who had undergone to liver biopsy, the histopathologic diagnosis was chronic active hepatitis. All had jaundice, ascites, hypoalbuminemia. On the contrary, none of the 4 patients who had developed positive anti-HCV values before the transplantation; had jaundice, ascitis and hypoalbuminemia.

Key words: Renal transplantation, HBV, HCV, HDV.

kesin neden belirlenemeyip non-A, non-B hepatit (NANBH) oldukları ileri sürülmüştür (1, 3-7).

Parenteral yolla bulaşan NANBH'in major etkeni olan hepatitis C virüsünün (HCV) klonlanması (8) ve HCV enfeksiyonunu saptamaya yönelik testlerin geliştirilmesiyle (9) bu virüsün posttransplant karaciğer hastalığındaki gerçek yerini değerlendirmek mümkün olabilmektedir. Renal allogreft alıcılarındaki kronik karaciğer hastalığı etiolojisinde asıl önemli yeri tutan HBV ve HCV enfeksiyonları sıklıkla pretransplant dönemde kazanılmıştır, anak perioperatif dönem-

de transplante edilen organla, kan ve kan ürünü transfüzyonu ile de enfeksiyon bulaşabilir. Son yıllarda, diyaliz ünitelerinde olduğu gibi, renal allograft alıcılarında da HBV enfeksiyonu prevalansı azalırken, HCV, karaciğer hastalığının major nedeni durumundadır (10,11).

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Organ Nakli Merkezi'nde izlenmekte olan renal allograft alıcılarında HBV, HCV ve HDV enfeksiyonu prevalansını belirlemek, bunların kan transfüzyonu, diyaliz süresi ve posttransplant karaciğer hastalığı ile ilişkisini araştırmak, anti-HCV antikolların posttransplant dönemde seyrini değerlendirmek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ege Üniversitesi Organ Nakli Merkezi'nde izlenmekte olan renal allograft alıcılarında gerçekleştirildi. 120'si bu merkezde, 27'si başka merkezlerde renal transplantasyon uygulanmış olan toplam 147 olgu çalışmaya alındı.

Olguların 100'ü erkek, 47'si kadın olup, ortalama yaşları 34 ± 11 (16-57) idi. Yirmiüçü kadavrelik, 124'ü canlı vericili renal transplantasyondur. Yüzoniki olguda prednisolon-azatiopirin-siklosporin içeren üçlü immünosupresyon rejimi uygulanırken, 18'i prednisolon-azatiopirin, 9'u prednisolon-siklosporin, 8'i de azatiopirin-siklosporin kullanıyordu.

ALT için normalin üst sınırının birbuçuk katını aşan değerler ALT yüksekliği, altı aydan uzun süren ALT yüksekliği olan olgular ise kronik hepatit olarak kabul edildi.

Anti-HCV tayinleri 2. jenerasyon EIA (Abbott Diagnostics) ile yapıldı. HBV ve HDV enfeksiyo-

nu göstergeleri EIA (Abbott Laboratoires) ile değerlendirildi.

HBsAg ve anti-HCV prevalansı ile transfüzyon sayısı, diyaliz süresi, ALT yüksekliği arasındaki ilişki incelendi. Pretransplant anti-HCV antikor varlığının posttransplant seyri izlendi.

Karaciğer biyopsisi yapılmış hastaların histopatolojik tetkik sonuçları gözden geçirildi.

İstatistiksel analizlerde Chi-square, Fisher exact ve t testi kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 147 olgunun 57'sinde (%38.8) anti-HCV pozitif, 10'unda (%6.8) HBsAg pozitif, kalan 80 olguda (%54.4) ise her ikisi de negatifti.

HBsAg pozitifliği ile ALT yüksekliği arasında ilişki saptanmazken, kan transfüzyonu sayısı ve diyaliz süresi HBsAg pozitifliği ile ilişkiliydi (Sırasıyla $p < 0.05$, < 0.05) ALT yüksekliği ile ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo I). Pretransplant dönemde HBsAg pozitif 10 hastanın tümü, posttransplant ortalama 11 ± 2 ayda da pozitif idi. Posttransplant dönemde HBsAg pozitifleşen hasta yoktur. Olguların tümünde pretransplant HBeAg negatif iken, posttransplant dönemde 2 olguda HBeAg pozitifleşmiştir. Hiçbirinde HDV enfeksiyonu saptanmamıştır.

Anti-HCV pozitifliği ile ALT yüksekliği, kan transfüzyonu sayısı ve diyaliz süresi ilişkili bulundu (Sırasıyla $p < 0.05$, < 0.05 , < 0.01) (Tablo 2).

Pretransplant dönemde, 2. jenerasyon EIA ile anti-HCV bakılmış 71 olgunun 12'sinde test pozitif. Bunların tümünde posttransplant dönemde de (posttransplant ortalama 12 ± 4 ay) anti-

Tablo I : HBsAg pozitifliği için risk faktörleri

	HBsAg (+) (n : 10)	HBsAg (-) (n : 137)	P
• ALT yüksekliği olanlar	4 / 10	26 / 137	ns
• Transfüzyon sayısı (Ü)	18 ± 3	11 ± 2	< 0.05
• Diyaliz süresi (ay)	27 ± 9	15 ± 7	< 0.05

Tablo II : Anti - HCV pozitifliği için risk faktörleri

	Anti-HCV (+) (n : 57)	Anti-HCV (-) (n : 90)	P
• ALT yüksekliği olanlar	17 / 57	13 / 90	< 0.05
• Transfüzyon sayısı (Ü)	14 ± 2	9 ± 1	< 0.05
• Diyaliz süresi (ay)	20 ± 2	13 ± 1	< 0.05

HCV pozitifliği sürüyordu. Pretransplant anti-HCV negatif olup, posttransplant dönemde (posttransplant 3. ay, 6. ay, 5. ay ve 1. ayda) akut non-A, non-B hepatit geçiren 4 olgunun hepsinde olay kronikleşti, ancak anti-HCV yalnızca 2'sinde pozitifleşti. Kısa süre içinde ciddi bir progresyon gösterip assit, ikter gelişip ciddi laboratuvar anormallikler (sürekli yüksek ALT ve GGTP, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi) izlenen bu 4 olgudan 3'üne karaciğer biyopsisi yapıldı ve tümünde de KAH saptandı. Biyopsi süreleri akut hepatit saptanmasından itibaren 11, 8 ve 10 ay idi. Posttransplant akut NANBH geçiren bu 4 olgu dışında, biyopsi sonucu siroz saptanan olgu da dahil olmak üzere hiçbir olguda asit, ikter, belirgin hipoalbuminemi (< 3 gr/dl) gözlenmedi.

Olguların 20'sinde (%13.6) kronik hepatitle uyumlu 6 aydan uzun süren ALT yüksekliği vardı; ayrıca 10 olguda da son 6 ay içinde ortaya çıkmış ALT yüksekliği saptandı. Kronik hepatitle uyumlu biyokimyasal değişikliği olup, 2 olguda ise her ikisi de negatifti.

Kronik hepatit düşünülen bu 20 olgunun 9'una karaciğer biyopsisi yapılmış olup, bunların 1'inde siroz (S) (posttransplant 47. ay), 6'sunda kronik aktif hepatit (KAH) (posttransplant 24, 33, 41, 14, 11. ay), 1'inde kronik persistan hepatit (KPH) (posttransplant 22. ay), 1'inde ise minimal değişiklikler (MD) (posttransplant 27. ay) saptandı. KAH tanısı alan 2 olgu (1'inde HBsAg pozitif, 1'inde HBsAg ve anti-HCV negatif) dışında, biyopsi yapılanların tümü anti-HCV pozitif olgulardı.

TARTIŞMA

HBV ve HCV enfeksiyonları son dönem böbrek hastalığında hem sık görülmekte, hem de yüksek oranda kronikleşmektedir. Örneğin, HBV enfeksiyonunda serokonversiyon normal popü-

lasyonda %85 iken, hemodiyaliz hastalarında %20, transplant alıcılarında ise %1'den azdır (12). Renal transplantasyonun artan başarısıyla bu hastaların yaşam süresi uzadıkça, uzun dönemde ortaya çıkan diğer sorunlar gibi, %6-16 sıklıkta rastlanan (5, 13) kronik karaciğer hastalığı da giderek daha fazla önem kazanmaktadır. HBV ile enfekte hastaların belirlenerek ünite içinde izolasyonu, kan ve kan ürünlerinin bu açıdan etkin biçimde taranması ve son dönemde bu virüse karşı geliştirilen aşının diyaliz hastalarında da rutin olarak kullanıma girmesiyle diyaliz ünitelerinde ve renal transplantasyon bekleyen hasta listelerinde HBV enfeksiyonunda azalma ortaya çıkmıştır (10, 11).

İzlediğimiz olgularda HBsAg prevalansı %6.8 olup, ülkemizdeki genel popülasyon değerlerinden daha yüksek değildir. Bizim diyaliz ünitemizde de HBsAg prevalansı %7 civarında olup, süreç içinde artışı göstermektedir. HBsAg pozitif transplant alıcılarının tümünde pretransplant ALT normal ve HBeAg negatif olup, biyopsi yapılmış 7 olguda pretransplant karaciğer histolojisi normaldir. Posttransplant dönemde 4 olguda ALT yüksek seyretmekte olup, 2 olguda HBeAg pozitifleşmiştir; bunlardan, pretransplant biyopsisi normal bulunan bir olgunun, posttransplant 24. aydaki biyopsisinde KAH saptanmıştır. İmmünosüpresif tedavinin HBV'nün replikasyonunu arttırdığı (14), prednisolonun HBsAg pozitif kronik aktif hepatitin seyrini hızlandırdığı (15) bilinmektedir. Parfrey ve arkadaşları, pretransplant HBsAg pozitif 22 olgunun hiçbirinde posttransplant dönemde serokonversiyon olmadığını, 12 olgunun ortalama 8 yıl civarında karaciğer hastalığı ile kaybedildiğini, transplantasyon uygulananlardan diyalize devam edenlere kıyasla karaciğer hastalığında daha agresif bir seyir olduğunu bildirmişlerdir

(16). Pol ve arkadaşları da, pretransplant karaciğer biyopsisi normal olan 16 HBsAg pozitif renal allogreft alıcısının posttransplant biyopsilerinde (ortalama 21 ay) yalnızca 2'sini normal bulup, 1 olguda siroz, 8 olguda KAH saptamışlardır (17). Yine aynı çalışmada, pretransplant KAH bulunan HBsAg pozitif 27 olgunun, posttransplant karaciğer biyopsilerinde 14'ünde siroz saptanırken, 6 olguda da KAH'de ağırlaşma bildirilmiştir. Bizim pretransplant HBsAg pozitif 10 olgumuzda, ortalama 11 ± 2 ay sonra hasta ve greft kaybı yoktur, ancak en azından bazı olgularda ALT yüksekliği, HBeAg pozitifleşmesi, KAH ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda, HBsAg pozitif 10 olgunun hiçbirinde anti-HDV antikorları saptanmamıştır. Literatürde de bu hasta popülasyonunda HDV enfeksiyonu ender olup (18), hemodiyaliz (19) ve transplantasyon ünitelerinden (20) sporadik olgu bildirimleri şeklindedir.

Merkezimizde 2. jenerasyon test ile anti-HCV pozitifliği %38.8'dir. Renal allogreft alıcılarında anti-HCV pozitifliği %10 ile %65 arasında değişmektedir (21, 22). Biz, anti-HCV pozitifliğiyle diyaliz süresi arasındaki ilişki genellikle kabul görmesine karşın (23,24), transfüzyon sayısı ile ilişki saptayanlar (24) yanısıra, böyle bir ilişki bulmayan çalışmalar da vardır (21). Anti-HCV pozitif olgularımızın %30'unda ALT yüksekliği vardır. Literatürde yer alan oranlar %22 ile %66 arasında değişmektedir (21, 22, 24).

Birinci jenerasyon EIA ile saptanmış anti-HCV pozitifliğinin posttransplant dönemde süreç içinde giderek azaldığı (22), buna karşın 2. jenerasyon test pozitifliğinin kaybolmadığı (25) bildirilmektedir. Bizim pretransplant 2. jenerasyon anti-HCV (+) 22 olgumuzda da posttransplant ortalama 12 ± 4 ayda pozitiflik sürüyordu.

Biyokimyasal temelde kronik hepatit sıklığı %13.6 bulunmuş olup, bu olguların %70'inde anti-HCV, %20'sinde ise HBsAg pozitifdir. Öte yandan %10 olguda her ikisi de negatiftir. HBV'nün daha ön planda olduğu kimi merkezler olmakla birlikte (26), bugün genellikle renal transplant alıcılarındaki kronik karaciğer hastalığının major nedeninin HCV olduğu bilinmekte-

dir (27,28). Altı aydan uzun süredir ALT yüksekliği olan, karaciğer biyopsisi yapılmış anti-HCV (+) 7 olgunun 5'inde S veya KAH vardı. Bu durum, renal allogreft alıcılarında, en azından süregelen ALT yüksekliği olanlarında, anti-HCV pozitifliğinin ciddi karaciğer hastalığıyla birlikteliğini vurgulamaktadır.

Kronik hepatitli renal allogreft alıcıları, son dönem karaciğer sirozu gelişene dek sıklıkla asemptomatik olup, laboratuvar değişiklikleri ılımlıdır, ancak buna karşın histopatolojik değişiklikler ağırdır (12). Bizim hastalarımızda da, posttransplant akut hepatit geçiren 4 olgu bir kenara bırakılacak olursa, siroz saptanan da dahil olmak üzere ikter, ödem, splenomegali, hipoalbuminemi yoktur.

Buna karşın, posttransplant akut non-A, non-B hepatit geçiren olgularda durum çok farklı görünmektedir. Bunlarda klinik son derece ağır olup ALT, GGTP, total bilirubin değerleri çok yükselmiş, tümünde kısa sürede hipoalbuminemi ortaya çıkmıştır. Biyopsi yapılan 3 olguda da KAH saptanmıştır. Bunlarda immünosupresif tedavi çok azaltılarak klinik ve laboratuvar iyilik sağlanabilmiştir. Biyopsi sonrası ortalama 9 ± 3 aydır minimal immünosupresyonda, fonksiyone greftli ve anikterik olarak izlenmekte olan olguların ALT ve GGTP yüksekliği sürmektedir. Bu 4 olgunun yalnızca 2'sinde anti-HCV pozitifleşmiştir. HCV enfeksiyonlu immünokompetan bireylerde 2. jenerasyon EIA testin duyarlılığı %90 iken (29), son dönem organ yetmezliği olanlarda ve transplant alıcılarında duyarlılık düşmektedir (sırasıyla %57 ve %70) (30). Anti-HCV antikorların pozitifleşmediği bu iki olguda HCV-RNA'nın pozitif bulunmasının olası olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın sonucunda, merkezimizde izlenen renal allogreft alıcılarında HCV enfeksiyonunun sık, HBV enfeksiyonunun genel popülasyondan farksız olduğunu, HDV enfeksiyonununsa hiç bulunmadığını söyleyebiliriz. Verilerimize göre sözkonusu popülasyonda kronik karaciğer hastalığının major nedeni HCV'dür. İlk kez posttransplant dönemde akut non-A, non-B hepatit ortaya çıktığı durumlarda klinik, laboratuvar ve histopatolojik tablo çok ağır olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. La Quaglia MP, Tolckoff-Rubin NE, Dienstag JL, et al. Impact of hepatitis on renal transplantation. *Transplantation* 1981; 32 : 504-507.
2. Braun WE. Nephrology Forum : Long-term omplications of renal transplantation. *Kidney Int* 1990; 37 : 1363-1378.
3. Boyce NW, Holdsworth SR, Hooke D, Thomson NM, Atkins RC. Non-hepatitis B-related liver disease in a renal transplant population. *Am J Kidney Dis* 1988; 11 : 307-312.
4. Weir MR, Kirkman RL, Strom TB, Tilney NL. Liver disease in recipients of long surviving renal allografts. *Kidney Int* 1985; 28 : 839-844.
5. Ware AJ, Luby JP, Hollinger B, et al. Etiology of liver disease in renal transplant recipients. *Ann Intern Med* 1979; 91 : 364-371.
6. Debure A, Degos F, Pol S, Degott C, Carnot F, Lugassy C, Lacombe M, Kreis H. Liver disease and hepatic complications in renal transplant patients. *Adv Nephrol* 1988; 17 : 375-400.
7. Rao KV, Anderson RW. Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant patients. *Ann Intern Med* 1993; 94 : 241-250.
8. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244 : 359-362.
9. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis. *Science* 1989; 244 : 362-364.
10. Rao KV, Kasiske BL. Declining incidence of hepatitis B associated chronic liver disease in renal allograft recipients : The impact of increased surveillance and hepatitis B vaccination. X th Annual meeting of the American Society of Transplant Physicians, Chicago, May 28-29, 1991 : 299.
11. Tokars JL, Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Bland LA. National surveillance of hemodialysis associated diseases in the United States, 1990. *ASAIO J* 1993; 39 : 71-80.
12. Rao KV, Anderson WR. Transplantation for the nephrologist. Liver disease after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1992; 19 (5) : 496-501.
13. Sopko J, Anuras S. Liver disease in renal transplant recipients. *Am J Med* 1978; 64 : 139.
14. Scullard GH, Robinson WS, Merigan TC, Gregory PB. The effect of immunosuppressive therapy in patients with chronic hepatitis. (Abstract) *Gastroenterology* 1979; 77 : A 40.
15. Lam KC, Lai CL, Ng RP, Trepco C, Wu PC. Deleterious effect of prednisolone in HBsAg positive chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1981; 304 : 380.
16. 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.
17. Pol S, Debure A, Degott C, et al. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990; 335 : 378-380.
18. Pol S, Dubois F, Mattlinger B, et al. Absence of hepatitis delta virus infection in chronic hemodialysis and kidney transplant patients in France. *Transplantation* 1992; 54 : 1096-1097.
19. Lettau LA, Alfred HJ, Glew RH, et al. Nosocomial transmission of delta hepatitis. *Ann Intern Med* 1986; 104 : 631.
20. Kharsa G, Degott C, Degos F, Carnot F, Potent F, Kreis H. Fulminant hepatitis in renal transplant recipients : the role of the delta agent. *Transplantation* 1987; 44 : 221.
21. Alivanis P, Derveniotis V, Diodis C, et al. Hepatitis C virus antibodies in hemodialyzed and renal transplanted patients : correlation with chronic liver disease. *Transplant Proc* 1991; 22 : 2662-2663.
22. Huang CC, Liaw YF, Lai MK, Chu SH, Chuang CK, Huang CY. The clinical outcome of hepatitis C virus antibody-positive renal allograft recipients. *Transplantation* 1992; 53 : 763-765.
23. Schlipköter U, Roggendorf M, Ernst G, et al. Hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Lancet* 1990; 335 : 1409-1411.
24. Ponz E, Campistol JM, Barreca JM, et al. Hepatitis C antibodies in patients on hemodialysis and after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23 : 1371-1372.
25. Goffin E, Pirson Y, Cornu C, et al. Outcome of HCV infection after renal transplantation. *Kidney Int* 1994; 45 : 551-555.
26. 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.
27. Roth D, Fernandez JA, Burke GW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51 : 396-400.
28. Rao KV, Kasiske BL, Anderson WR. Variability in the morphological spectrum and clinical outcome of chronic liver disease in hepatitis B-positive and B-negative renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51 : 391-396.
29. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327 : 1899-1905.
30. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, et al. Prevalance of HCV RNA in hepatitis C antibody positive cadaver organ donors and their recipients. *N Engl J Med* 1992; 327 : 910-915.