



1993

T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HCV ENFEKSİYONU OLAN BÖBREK NAKLİ YAPILAN  
HASTALARDA MORTALİTE VE MORBİDİTEYİ  
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sevgül FAKI**

**Ankara, 2014**



1993

T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HCV ENFEKSİYONU OLAN BÖBREK NAKLİ YAPILAN  
HASTALARDA MORTALİTE VE MORBİDİTEYİ  
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sevgül FAKI**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Murat KORKMAZ**

**Ankara, 2014**

Bu tez çalışması, 06/11/2013 tarih ve proje onay no KA 13/237 kodu ile Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince katkılarından dolayı başta Başkent Üniversitesi kurucusu ve rektörümüz Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Ali Haberal, dekanımız Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na,

İç Hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini biz asistanlarından esirgemeyen, Zekası, bakış açısı ve duruşuyla mesleki hayatım boyunca örnek almaya çalışacağım, iç hastalıklarımı ve özellikle romatoloji bölümümünü sevdiğim İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı hocamız sayın Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL'e,

Asistanlık eğitimim süresince, tıbbi bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Başkent Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim dalı çok değerli hocamız sayın Prof. Dr. Haldun SELÇUK'a;

Projenin tasarlanmasında, yürütülmesinde ve yazılmasında her türlü yardım sabır ve hoşgörü ile tamamlamama yardımcı olan, iyi niyetini, anlayışını ve babacan tavrını benden hiç esirgemeyen, tez danışmanım Başkent Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim dalı öğretim üyesi kıymetli hocam sayın Doç. Dr. Murat KORKMAZ'a

Tezimin istatistiği bölümünde ve genel olarak kaygılarımı yenmemde manevi desteğini hiç esirgemeyen, zorlu asistanlık süresini basitlememe yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen abimiz sayın Yrd. Doç. Özgür HARMANCI'ya

Kendilerinden bir şeyler öğrenme fırsatı bulduğum tüm iç hastalıkları hocaları, başta sayın Yar. Doç. Cihat Burak SAYIN ve Yar. Doç. Serkan ÖCAL ağbeylerimiz başta olmak üzere tüm uzmanlarımıza, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlık sürem boyunca acı tatlı tüm anıları paylaştığım, desteğiyle, dostluğuyla her zaman yanımda olan, aklıma, sevgisine her zaman sığınmam izin veren tecrübelerini hiç esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Emel KAYA'a,

Başkent Üniversitesi hastanesinde başta Gastroenteroloji Bilim Dalı'da çalışan tüm hemşire arkadaşlarımız sekreter ve personel çalışanlarına olmak üzere tüm çalışanlarına,

Asistanlığımın başından bitimine kadar geçen bu zorlu süreçte Sonsuz anlayışı, sevgisi ve sabırı ile her zaman yanımda olan en büyük şansım eşim Muhammet FAKI ve nurum Atilla'ma,

Hayat boyu sevgi ve desteklerini hiç esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşlerime ve en son aile dostumuz Taherzade ailesine

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım...

Dr. Sevgül FAKI

## ÖZET

### **KRONİK HCV ENFEKSİYONU OLAN BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA MORTALİTE VE MORBİDİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Hepatit C virüsü (HCV) ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) dünyada büyük bir sağlık sorunudur. Hemodiyaliz hastalarında anti-HCV pozitiflik prevalansı %10 ile %49 arasındadır. Aynı zamanda böbrek nakilli hastalarda HCV prevalansı yüksektir (%11-49). Kronik HCV enfeksiyonu, hem diyaliz sırasında hem de böbrek naklinden sonra karaciğer hastalığına bağlı morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Çalışmamızda; 1982 - 2013 tarihleri arasında BÜTF'ne başvuran anti-HCV pozitif ve böbrek nakli yapılan toplam 83 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların klinik bilgileri ve laboratuvar bulguları dosya bilgilerinden elde edildi. Çalışmamızda kronik HCV enfeksiyonunun greft ve hasta sağ kalımına etkilerini araştırmayı planladık.

İnterferon (IFN) tedavisi alan ve almayan hastalar olarak iki grubun verileri incelendi. IFN tedavisi alan hasta grubumuz tedavi almayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında greft sağ kalımı anlamlı olarak daha kısa saptandı ( $p=0,003$ ). Graft sağ kalımını kısaltabilecek diğer veriler incelendiğinde IFN tedavisi alan hasta grubumuzun ortanca diyaliz sürelerinin daha uzun olduğunu saptandı ( $p=0,001$ ). greft sağkalımını etkileyebilecek diğer nedenler den diabetes mellitus DM gelişimi IFN tedavisi alan hasta grubunda daha sık saptanmamıştır. Ayrıca IFN tedavisi alan hasta grubumuzun yaş ortalaması daha genç olarak saptandı ( $p=0,01$ ).

Toplam 30 hastaya IFN tedavisi verilmiştir. SVR oranı %50 olarak saptadı. SVR elde edilen hastalardan sadece birinde böbrek nakli sonrasında relaps saptandı.

Hasta sağ kalımını etkileyebilecek faktörler ele aldığımızda: yüksek viral replikasyona sahip olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu saptadık ( $p=0,008$ ). Ayrıca yüksek viral yükü olan hastalarda sepsisten ölme riski anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). DM tanısı alan ve almayan grubu mortalite açısından karşılaştırıldığında anlamlı mortalite artışı saptanmadı ( $p=0,589$ ). Böbrek nakli sonrasında metilprednizolon tedavisi ve karaciğerde demir birikiminin DM gelişimi için risk faktörü olarak saptandı ( $p=0,006$ ,  $p=0,019$ ).

Sonuç olarak diyaliz hastalarına anti-viral tedavi başlanabilir ancak tedavinin kısa sürede tamamlanması ve uygun dönör sağlanması halinde tedavinin sonlandırılması gerektiğini belirtmekteyiz. Diyaliz hastaları böbrek nakli listelerine HCV enfeksiyonuna bakılmaksızın eklenmesi gerektiğini vurgulamaktayız.

## **ABSTRACT**

### **FACTORS AFFECTING MORTALITY AND MORBIDITY IN CHRONIC HCV INFECTION WITH KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS**

Hepatitis C virus (HCV) and end-stage renal failure are major health problems worldwide. The prevalence of anti-HCV seropositivity in patients on hemodialysis is between 10 % and 49 %. The prevalence of HCV infection in renal transplanted recipients is also high (11%-49%). Chronic HCV infection in hemodialysis patients and kidney transplant recipients is associated with an increased mortality and morbidity due to liver disease.

In our study; an overall of 83 anti-HCV positive patients with renal transplantation, who admitted to Baskent University hospital in Ankara between 1982 and 2013, were included. All demographic data and laboratory test results of patients were obtained from their files. In this study, we planned to show the impact of chronic HCV infection on graft and patient survival.

Data of the two groups were divided into two groups as the ones who received interferon (INF) treatment, and the ones who did not receive INF treatment. Patient group, who received IFN treatment, compared with the patient group, who did not, graft survival is determined as meaningfully short ( $p=0.003$ ). When we studied the other data, which might shorten the graft survival, it is determined that intermediate dialysis period of our patient group, who received IFN treatment, is longer ( $p=0.001$ ). Diabetes mellitus (DM) development, one of the other reasons, which might affect graft survival, did not determined more frequent on the patient group, who received INF treatment. Furthermore, mean age of our patient group, who received IFN treatment, was younger ( $p=0.01$ ).

An overall of 30 patients were administered INF treatment. SVR rate was determined as 50 %. Relapse is determined on only one of the patients, from whom SVR was obtained, after kidney transplantation.

When we consider the factors, which might affect the patient survival, we determined that mortality of the patients with high viral replication was higher ( $p= 0.008$ ). Besides, death risk due to sepsis on the patients with high viral burden was found meaningfully high ( $p < 0.05$ ). When we compared the group with DM diagnosis with the group without DM diagnosis, no meaningful mortality increase was determined ( $p=0.589$ ). Post kidney transplantation methylprednisolone treatment and iron accumulation in liver were determined as risk factor for DM development ( $p= 0.006$ ,  $p= 0.019$ ).

As a result, we are stating that anti-viral treatment can be started on dialysis patients but treatment should be concluded within a short period of time, treatment should be ended in case of maintaining an appropriate donor and dialysis patients should be added to the kidney transplantation lists without considering the HCV infections.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Virüsün Yapısı ve Özellikleri .....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. HCV Bulaş Yolları.....	6
2.4. Patogenez .....	7
2.5. Kronik Böbrek Yetmezliği ve HCV .....	7
2.6. HCV Tarama Yöntemleri.....	10
2.6.1. Anti-HCV ve HCV-RNA .....	10
2.6.2. Karaciğer Biyopsisi .....	11
2.6.3. Hemodiyaliz Hastalarında ATL Düzeyi ve HCV Taranması .....	13
2.6.4. HCV ile Enfekte Hasta ve Hasta Hemodiyaliz Makinalarının İzolasyonu .....	14
2.7. Tedavi .....	14
2.7.1. İnterferon Tedavisi .....	15
2.7.2. Pegile İnterferonlar (Peg-IFN) .....	16
2.7.3. Ribavirin.....	17
2.8. Böbrek Nakli ve HCV.....	19
2.8.1. Kronik HCV İnfeksiyonu Olan Böbrek Nakilli Hastalarda Karaciğer Histopatolojik Değişiklikler .....	21
2.8.2. Kronik HCV İnfeksiyonu Olan Böbrek Nakilli Hastalarda Greft Sağ Kalımı.....	21
2.8.3. Kronik HCV İnfeksiyonu Olan Böbrek Nakilli Hastalarda Diyabetes Mellitus Gelişimi.....	22

2.8.4. Kronik HCV İnfeksiyonu Olan Böbrek Nakilli Hastalarda Demir Depo Hastalığı Gelişimi .....	22
2.8.5. Kronik HCV İnfeksiyonu Olan Böbrek Nakilli Hastalarda Enfeksiyon Riski .....	23
2.8.6. Kronik HCV İnfeksiyonu Olan Böbrek Nakilli Hastalarda Malignite Gelişme Riski .....	23
3. YÖNTEM VE GEREÇ.....	24
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	24
3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	25
3.3. Hasta Grupları.....	25
3.4. Laboratuvar Tetkikleri .....	26
3.5. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR .....	28
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	28
4.2. İmmünsüpresif Tedaviler .....	29
4.3. Karaciğer Biyopsisi.....	29
4.4. Antiviral Tedavi Süreleri .....	30
4.5. Tedaviye Olan Yanıt .....	30
4.6. Hastaların Genotipleri.....	31
4.7. Hastalarda Tedavi Sonuçlarını Etkileyen Faktörler .....	31
4.8. IFN Tedavisi Alan ve Almayan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması.....	31
4.9. Greft Sağ Kalımı .....	32
4.10. Hasta Sağ Kalımı .....	33
4.11. Antiviral Tedavi Almayan Hastalar .....	34
4.12. Nakil Sonrası Relaps.....	34
4.13. HCV Viral Yük.....	34
4.14. Diabetes Mellitus .....	35
4.15. Karaciğer Demir Birikimi .....	37
4.16. Rejeksiyon .....	37
4.17. Greft Sağ Kalım .....	37
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	49
7. KAYNAKLAR.....	50



## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

B.Ü.T.F	: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
HCV	: Hepatit C virüsü
HBV	: Hepatit B virüsünün
HIV	: Human Immunodeficiency Virus”
HVR-1	: Çok fazla genetik değişkenlik gösteren bölge 1 (Hypervariable region’1)
HVR-2	: Çok fazla genetik değişkenlik gösteren bölge 2 (Hypervariable region’2)
E protein	: Zarf proteinleri
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonucleic acid
UTR	: Untranslated region
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyon
ORF	: Open reading frame
C protein	: Kapsid (core) proteini
NS	: Yapısal olmayan (nonstructural)
IFN	: İnterferon
ALT	: Alanin aminotransferaz
ELISA	: Enzime bağlı immunosorbent assay
RIBA	: Recombinant immunoblot assay
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
b-DNA	: Branched-chain DNA
KHC	: Kronik Hepatit C
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
RRT	: Renal replasman tedavileri
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
DM	: Diyabetes mellitus
HT	: Hipertansiyon
HCC	: Hepatoselüler karsinom

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.1.</b>	Knodell Sınıflaması.....	12
<b>Tablo 4.2.</b>	Modifiye Knodell Sınıflaması.....	13
<b>Tablo 4.1.</b>	Hastaların demografik özellikleri.....	28
<b>Tablo 4.2.</b>	İmmünsüpresif tedaviler .....	29
<b>Tablo 4.3.</b>	Hastaların karaciğer biyopsileri .....	29
<b>Tablo 4.4.</b>	Hastaların tedavi sonuçları.....	30
<b>Tablo 4.5.</b>	Tedavi süresi ile ilişkili parametreler.....	31
<b>Tablo 4.6.</b>	IFN tedavisi alan ve almayan hasta gruplarının karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 4.7.</b>	Antiviral tedavi almayan hastalar .....	34
<b>Tablo 4.8.</b>	Viral yük ile mortalitenin karşılaştırılması .....	35
<b>Tablo 4.9.</b>	Yüksek viral yük ile sepsisin karşılaştırması .....	35
<b>Tablo 4.10.</b>	Diabetes mellitus ile antiviral tedavinin ilişkisi.....	36
<b>Tablo 4.11.</b>	Steroid kullanımı ile DM gelişimi arasındaki ilişki .....	36
<b>Tablo 4.12.</b>	DM gelişimi ile mortalitenin karşılaştırması .....	36
<b>Tablo 4.13.</b>	Karaciğer demir birikimi.....	37
<b>Tablo 4.14.</b>	Rejeksiyon.....	37
<b>Tablo 4.15.</b>	Greft sağ kalım.....	37

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 2.1.	HCV genomunun şematik görünümü.....	3
Şekil 4.1.	IFN tedavi alan hasta grubunda greft sağ kalımı.....	33
Şekil 4.2.	IFN tedavi alan hasta grubunda hasta sağ kalımı .....	33
Şekil 10.1.	Diyaliz süresi ile böbrek nakli sonrasında hasta sağ kalım eğrisi .....	42
Şekil 10.2.	Donör tipine göre bir ve beş yıllık hasta sağ kalımı.....	43
Şekil 10.3.	IFN tedavisi alan ve almayan hasta sağ kalım eğrileri .....	43

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV) kronik viral hepatitlerin en önemli etkenlerinden biridir. Akut HCV enfeksiyonu hastaların büyük çoğunluğunda asemptomatik olarak seyretmektedir. Persistan HCV enfeksiyonu; hafif karaciğer hasarından kronik hepatite, sirozdan hepatosellüler karsinoma'ya (HSK) kadar ilerleyen farklı klinik tablolar ile ilişkilidir. Dünya genelinde 170 milyon insanın HCV ile enfekte olduğu bildirilmektedir.

HCV ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) dünyada büyük bir sağlık sorunudur. Son yıllarda HCV ve SDBY'nin birbiri ile birçok yönden ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeni ile hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda, HCV enfeksiyon sıklığı genel popülasyona göre oldukça yüksek oranlarda saptanmıştır. Bu hastalar arasındaki HCV prevalansı ülkeler arasında ve hatta aynı ülkedeki üniteler arasında farklılıklar göstermektedir. Ülkemizdeki hemodiyaliz merkezlerinden %14-82,8 arasında değişen anti-HCV seropozitiflik oranları bildirilmiştir. HCV hemodiyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir. Hemodiyaliz hastalarının ortalama yaşam süresinin uzadığı günümüz koşullarında HCV ile ilişkili sorunların uzun dönemde hemodiyaliz hastalarında önemli sağlık problemlerine yol açabilmektedir. HCV enfeksiyonu aynı zamanda böbrek nakli yapılan hastalarda kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir. Kronik HCV enfeksiyonu, hem diyaliz sırasında hem de böbrek naklinden sonra karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır. Böbrek nakilli hastaların başlıca ölüm nedenlerinden biri olan karaciğer hastalığının gelişme riski böbrek nakli öncesi HCV enfeksiyonunun şiddeti, karaciğer histopatolojisi, eşlik eden diğer kronik viral enfeksiyonlar, nakil süresi ve immünsüpresif tedaviler gibi birçok farklı faktöre bağlıdır.

Bu çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan hastalara böbrek nakli yapıldığında hasta ve greft sağ kalımını etkileyen faktörlerin neler olabileceğini araştırmayı planladık. Mevcut literatürü incelediğimizde böbrek nakli öncesi HCV enfeksiyonu tedavisi almanın, kalıcı viral yanıtı ulaşmanın uzun dönemde greft ve hasta sağ kalımına ne derecede etki edip etmediği konusunda net bir uzlaşma olmadığını ve bu konuda verilerin yetersiz olduğunu gördük. Kendi hasta grubumuzun verilerini irdeleyip bu konuda literatüre katkıda bulunabilecek sonuçlara ulaşabilmeyi hedefledik. İmmünsüpresif tedavilerin HCV

enfeksiyonu nüksü ile ilişkisini incelemeyi, böbrek nakli öncesi ve sonrasında yapılan karaciğer biyopsileri arasındaki histopatolojik değişiklikleri, viremi ile diyabetes mellitus, glomerülopati, demir depo hastalığı ve malignite gelişimi ile aralarındaki ilişkiyi ele almayı planladık.

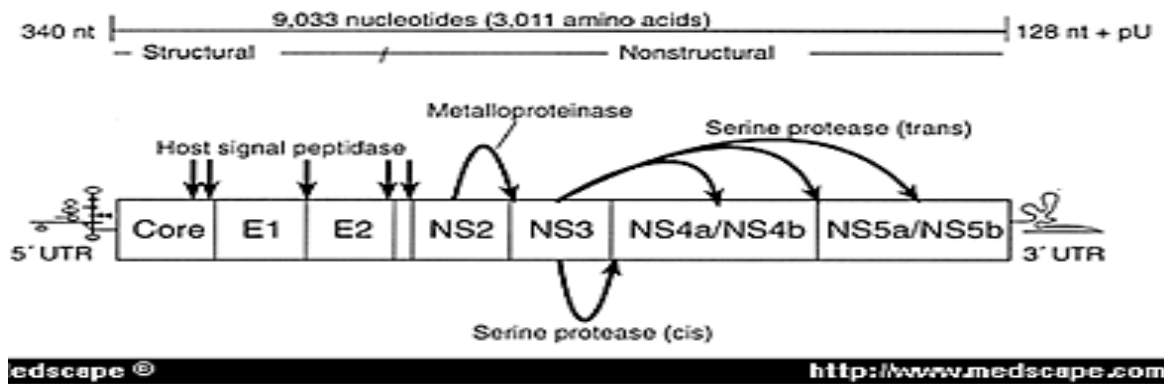
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Virüsün Yapısı ve Özellikleri

1960 ile 1970 yılları arasında hepatit A ve B virüslerinin keşfinden sonra akut ve kronik hepatitin en sık nedeninin non-A non-B hepatilere bağlı olduğu düşünülmüş ve sonunda 1989 yılında hepatit C virüsü (HCV) genomu keşif edilmiştir (1).

HCV'ü pozitif sarmal RNA içeren, küremsi ve dışta lipid zarfı taşıyan bir virüsdür. HCV'nin genomu tek zincirli pozitif sens bir RNA molekülüdür. HCV Yaklaşık 40-50 nm büyüklüğünde, 9500 nükleotidden oluşmaktadır. HCV genomunda 5' ve 3' translasyon olmayan (untranslated region, 5'UTR, 3'UTR) bölge bulunmaktadır. Genetik organizasyonu ve protein sentezinden dolayı Flaviviridae ailesinin Hepacivirüs adıyla ayrı bir cinse mensup olup diğer hepatit etkenleriyle benzerlikleri olmamakla birlikte hepatit G virüs ile akrabalık teşkil etmektedir. HCV sadece insan ve şempanzeleri enfekte etmektedir. Konak çeşidinin bu kadar kısıtlı olmasının nedeni bilinmemektedir.

HCV'nin replikasyonu hakkında bilinenler yetersizdir. Virüsün hücreye bir yüzey molekülüne bağlanarak girdiği ve bu molekülün de çok büyük bir olasılıkla CD81 molekülü olduğu düşünülmektedir. HCV'nin genoma integre olmadığı bilinmektedir. HCV'nin tek replikasyon yeri karaciğer değildir; Periferik kan mononükleer hücreleri, lenfoid foliküller ve kemik iliğinde de replike olmaktadır (1).



Şekil 2.1. HCV genomunun şematik görünümü (www.microbiologybytes.com)

Genomun 5' ucunda bulunan **5' UTR bölgesi**, 341 nükleotid uzunluğundadır. Bütün HCV suşları arasında benzerlik göstermesinden dolayı; HCV viremisinin saptanması kantifikasyonu çalışmalarının hedef bölgesi haline gelmiştir. Bu bölgedeki RNA yapısının 4 tane bukile ("stem-loop" yapı; uygun dizilerin birbirleri ile bağlanması sonucu oluşan bir kök ve bağlanmayan bölgelerin bir halka oluşturduğu yapı) içerdiği düşünülmektedir. 5' UTR bölgesi, viral genomun ökaryotik ribozomun 40S alt unitesine bağlanarak translasyonunu sağlayan bir bölgedir. 5' UTR bölgesinde bu bağlanmayı sağlayan kısım "internal ribosomal entry site (IRES)" olarak adlandırılmakta ve başlangıçtaki 29 nükleotid haric, 5' UTR'nin tamamı bu işlevde yer almaktadır. Buna karşılık ilk 23 nükleotidin, translasyonu baskılayıcı rolü olduğu sanılmakta ve bu bölgenin gelecekte antivirallere uygun bir hedef oluşturabileceği düşünülmektedir (2).

3'UTR bölgesi ise, poly-U ya da poly-A ile sonlanan yaklaşık 27 ila 54 nükleotidi içermektedir. Poly-U bölgesinden sonra da, çok iyi korunmuş 98 baz uzunluğunda, 3'-X dizisi adı verilen ve virüs replikasyonunda, negatif RNA zincirinin sentezinin başlamasında rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bölge "replikaz tanıma bölge" olarak tanımlanmaktadır (2).

HCV RNA genomu 9,6 kilobaz uzunluğunda, tek bir protein kodlayan bölge (open reading frame (ORF)) içerir ve yaklaşık 3010 aminoasit uzunluğunda poliprotein kodlar. Bu büyük molekülün proteolitik kesime uğramasıyla yapısal proteinler olan kapsid proteini (core: C), zarf proteinleri (E1, E2), p7 virioporin ile yapısal olmayan proteinleri (nonstructural: NS) oluşturur. Yapısal proteinler olan E1 ve E2 konak hücre sinyal peptidazları ile salınırlar ve önemli işlevleri arasında nükleokapsidin sitoplazmada paketlenmesini sağlamak, hepatit B virüsün (HBV) replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi gibi bir çok biyolojik etkisinin yanısıra tümör oluşumu, apoptoz ve lipid metabolizmasının da etkisi olduğu bilinmektedir. Zarf proteinleri konak hücreye bağlanma, giriş ve konak hücre membranı ile birleşmede gereklidir. E2 geninin ilk 27 aminoasidine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişkenlik gösteren "hypervariable region" 1 (HVR-1) olarak adlandırılan bölge nötralizan antikörlerin temel hedeflerinden birisidir. Bir diğer çok değişken bölgesi ise HVR-2'dir (3).

Yapısal olmayan proteinlerin NS2'den NS5B'ye kadar olanları viral replikasyon ve poliprotein işlenmesinde kullanılır. NS poliproteininin proteolizi komplekstir ve iki farklı proteinaza gereksinim vardır; NS2-3 için çinko bağımlı metalloproteinaz ve NS3'ün N-

terminal bölgesinde sınırlı NS3 serin proteinaz. NS2-NS3 proteinaz, otokatalitik mekanizmalarla hızla oluşan NS2/NS3'teki bölünmeye özel görünmektedir. Kalan NS proteinler NS3 proteinaz kofaktörü NS4A tarafından salınır. NS3 proteininin C-terminal bölgesi NTPaz ve RNA helikaz aktivitesine sahiptir. NS4B endoplazmik retikulum ile ilişkili translasyona yardımcı integral membran proteindir. NS5A yapısı ve fonksiyonu bilinmeyen polifosforile proteindir (3).

RNA virüsü olan HCV'un RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesinin olmamasından dolayı genomda oluşan bozukluklar düzeltilememektedir. Bu şekilde nonfoksiyonel genom veya tamamlanmamış virüs (lethal mutants) oluşmaktadır. Böylelikle birbirinden farklı virüslerin oluşmaktadır ve bu olay HCV tanı, patogenez ve tedavi direncinde büyük rol oynamaktadır (4).

6 majör genotip ve 50'ye yakın subtipi bulunmaktadır (5). En sık 1a, 1b, 2a, ve 2b alt-tipine raslanmaktadır (6). Genotiplerin coğrafi dağılımında da farklılıklar bulunmaktadır. ABD ve Batı Avrupa'da genotip 1a ve 1b en yaygındır. Akdeniz ülkelerinde en sık genotip 1b olduğu bildirilmektedir. Daha sonra genotip 2 ve 3 gelir. Diğer genotipler, Mısır'da genotip 4, Güney Afrika'da genotip 5, Güneydoğu 7, Asya'da genotip 6 sıktır.

Ülkemizdeki HCV enfeksiyonların yaklaşık %85'i genotip 1b virüslere bağlıdır (7). Genotip 1b tüm genotipler arasında tedaviye en fazla direnç gösteren ve gerek interferon (IFN) monoterapisinde gerekse IFN + ribavirin tedavisine yanıt diğer genotiplere göre daha düşüktür. Bu nedenle genotip 1b'nin tedavi süreleri daha uzundur (8). Genotip 2 ve 3 IFN tedavisine daha duyarlıdır (9). Kronik hepatit C tedavisinde kullanılan Pegilated interferon (PEG-INF) + Ribavirin kombinasyonu genotip 1 dışı olgularda, genotip 1'e göre daha başarılıdır (10). Türkiye'de kronik HCV'li olguların büyük çoğunluğunun %66.7-100 genotip 1b olması tedaviye yanıtın düşük olacağını, tedavi süresinin 12 aydan kısa olmaması gerektiğini göstermektedir.

## **2.2. Epidemiyoloji**

Günümüzde 170 milyon insandan fazlasının HCV ile enfekte olduğu bilinmekte ve bu hastaların yaklaşık 1 milyonunun siroz veya primer karaciğer kanserinden hayatını kaybetmesi beklenmektedir (11). Dünyada HCV enfeksiyonu prevalansının yaklaşık %2,2-



3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Tahmini prevalansın en düşük olduğu Kuzey Avrupa'da HCV prevalansı %1'den düşüktür. Prevalansın yüksek olduğu ülkeler ise Asya ve Afrika ülkeleridir. En düşük prevalans İngiltere ve İskandinav ülkelerinde (%1'in altında), en yüksek prevalans ise Mısır'da (%15-20) olarak bildirilmiştir (12-14).

Kronik Hepatit C (KHC) tüm dünyada endemik bir enfeksiyon hastalığı olup, her yıl yaklaşık 250.000 ölümden sorumlu olup, dünyada en sık ölüm nedeni olan 10. enfeksiyon hastalığıdır (15).

Ülkemizde 2000-2006 yılları arasında farklı merkezlerdeki donör taramalarından elde edilen anti-HCV pozitiflik oranı ortalama %0.54'tür. Donörlerde anti-HCV pozitiflik oranı %1'in üzerinde olan iller Afyon, Düzce, Erzurum, Manisa ve Samsun'dur. 90'lı yılların verileri ile 2000'li yıllarda elde edilen veriler karşılaştırıldığında donörlerdeki prevalans oranında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmektedir. Ülkemizde genel populasyon çalışmalarında ise anti-HCV pozitiflik oranı daha yüksek çıkmaktadır. Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara bakıldığında toplam 16160 kişide %1.15 anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Erişkinlerdeki bu prevalans oranlarının yüksek olduğu illere baktığımızda Afyon'da %1.03-1.75 arasında, Erzurum'da %1.2, İzmir'de %1.3 ve Tokat'ta %2.1 olduğu görülmektedir. Ülkemizde yaşa özgü prevalansın incelendiği çalışmalarda 50 yaşından sonra prevalansın arttığı izlenmektedir (16-18).

### **2.3. HCV Bulaş Yolları**

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2.7-3.9 milyon (%1.0–%1.5) insan HCV enfeksiyonu ile yaşamaktadır ve buna 2010 yılında yaklaşık 17000 kişi eklenmiştir. Genel olarak HCV'nin asemptomatik seyrinden dolayı hastalık farkındalığı azdır. Ulusal Sağlık Çalışması'nda (National Health Survey) HCV'li hastaların sadece %55 'inde bulaş yolu tespit edilebilmiştir. Başlıca bulaş yolları arasında; intravenöz ilaç kullanımı, 1992 yılından önce kan transfüzyonu, hemodiyaliz tedavileri, HCV pozitif anneden doğum, acil tıbbi müdahale yapılmış olması, kan, organ veya doku vericilerinden, hepatit B virüsü (HBV) ve Human immunodeficiency virüsü (HIV) ile enfekte olan hastalar, kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (hemofili gibi), sterilizasyon şartlarına uygunsuz operasyon geçirmiş olmak, cinsel yol, erkek cinsiyet ve organ nakli olarak sayılabilir. Toplam 20'den

fazla partneri olan kişilerde HCV bulaşı için normal popülasyona karşılaştırıldığında 4,5 kat artmış risk saptanmıştır (19). Son yıllarda enfeksiyonun nazokomiyal yolla bulaş gösterdiğine ilişkin veriler ortaya çıkmıştır (20).

#### **2.4. Patogenez**

HCV akut hepatitlerin %20'sinden, kronik hepatitlerin ise %70'inden sorumlu tutulmaktadır (21). Ayrıca HCV bütün dünyada siroz ve karaciğer kanserinin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Akut hepatit C'de tedavisiz iyileşme oranının yaklaşık %15'iken vakaların %85'i kronikleşmektedir ve siroz, hepatosellüler karsinoma gibi mortalite ve morbiditesi yüksek hastalıklara yol açmaktadır. Bir çalışmada HCV enfeksiyonunun hemodiyaliz hastalarında %95 oranında kronikleştiği bildirilmiştir (22).

HCV'ü hematolojik hastalıklardan (Esansiyel mikst kriyoglobulinemi, Monoklonal gammopatiler, Lenfoma), otoimmün hastalıklara (Sublinik otoantikör oluşumu, Tiroid hastalıkları, Sialadenit, Otoimmün trombositopenik purpura, Miyastenia Gravis, Sarkoidoz), diyabet, dermatolojik hastalıklar (Porfiria kutanea tarda, Lökositoklastik vaskulit, Liken planus, Nekrolitik akral eritem), böbrek hastalıkları(Membranoproliferatif glomerülonefrit, Membranöz glomerülonefrit), göz hastalıkları(Kuru göz, Korneal ülserler, Üveit, sklerit, sikka, sjögren gibi), Kas iskelet sistemi (Osteosklerozis, Artrit) hatta miyokardit ve kardiyomiyopati gibi kardiyolojik hastalıklara kadar geniş bir spektrumda ekstrahepatik bulgularla karşılaşabiliriz. Patogenez tam olarak açıklanamamış olsa da dolaşan immün komplekslerin rolü üzerinde durulmaktadır. Kronik viral hepatit karaciğer hasarı belirgin olmadan da karaciğer dışı bulgular görülebilmektedir (21-23).

#### **2.5. Kronik Böbrek Yetmezliği ve HCV**

Kronik böbrek yetmezliği (KBY); glomerüler filtrasyon hızında azalma sonucu böbreğin sıvı ve solüt dengesini ayarlama yetersizlik, metabolik ve endokrin fonksiyonlarda kronik ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. KBY artan sıklığı, yüksek tedavi maliyeti nedeniyle ülkemizde ve dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada her yıl 1 milyon kişiden 50-250'sinde SDBY gelişmektedir (24). Özellikle son

yirmi yılda SDBY'nın insidansında dramatik bir artış olmuştur. KBY yaşamı tehdit eden, önemli ölçüde iş gücü kaybına ve çeşitli komplikasyonlara yol açan, tüm yaş gruplarını etkileyen bir hastalıktır. SDBY tanısı konan hastalarda renal replasman tedavileri (RRT) uygulanmaktadır. Bunlar yaşamı koruyucu tedavilerdir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2004 verilerine göre, hemodiyaliz ülkemizde en sık uygulanan (%77.4) RRT yöntemidir (25-26).

KBY etiolojisinde diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), polikistik böbrek hastalığı, obstruktif üropati, interstisyel nefritler ve glomerüler hastalıklar ön sıralarda yer almaktadır. Türkiye'de de KBY'nin en sık görülen 3 nedeni sırası ile DM, HT ve glomerüler hastalıklardır. KBY hastalarında mortalite ve morbidite oranları normal popülasyona kıyasla artmıştır. Bu hastalarda ölüm oranının yüksek olmasının nedenleri; ileri yaşta görülüyor olması, yetersiz beslenme, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyon, malignite gibi hastalıkların eşlik etmesi sayılabilir. Türkiye'de 2009 yılında hemodiyaliz hastalarında en sık mortalite nedenleri sırasıyla kardiyovasküler hastalıklar, malignite, serebrovasküler olaylar ve enfeksiyon hastalıkları iken, periton diyalizi hastalarında ise sırasıyla kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar ve serebrovasküler olaylardır (27,28).

HCV ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) bir arada olması dünyada büyük bir sağlık sorunudur. Son yıllarda HCV ve SDBY'nin birbiri ile birçok yönden ilişkili olduğunu göstermiştir. Kronik böbrek yetmezliği nedenleri arasında ön sıralarda yer alan glomerülonefritlerin etyolojisinde HCV enfeksiyonu yer alırken, diğer yandan hemodiyaliz desteği alan hastalarda HCV prevalansı yüksek olduğu bilinmektedir (21-23).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarında kronik HCV enfeksiyonunun daha yüksek oranlarda görülme nedenleri olarak; diyaliz makinalarının kontaminasyonu, hastalar arasında ortak kullanılması, diyaliz sıvıların tekrar kullanılması ve personelden kaynaklanan nazokomiyal geçiş sayılabilir (29).

Hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı; diyaliz tedavisinin süresi, diyaliz tipi, diyaliz ünitesindeki HCV prevalansı ve kan transfüzyon sayısı ile paralellik göstermektedir (30,31). Kan ile bulaşan hastalıkların tarama yöntemlerinin gelişmesi, eritropoetin kullanımındaki artış, hemodiyaliz ünitelerinde evrensel tedbir ölçümlerinin uygulanması, erken serolojik tanı olanakları ve tedavi protokollerinin gelişmesi ile her geçen yıl HCV prevalansı azalmakla birlikte halen normal popülasyona göre hemodiyaliz hastalarında

HCV prevalansı yüksektir. Hemodiyaliz hastalarında HCV insidansı %0,2-6,2 bu oran normal popülasyonun yaklaşık 100-1000 katı kadardır(32-33). Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği'nin 2007 yılındaki verilerine göre kronik hemodiyaliz hastalarındaki Anti-HCV antikör pozitiflik prevalansı %13,2 olarak bildirilmiştir (34). Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinde gastroenteroloji bilim dalı tarafından yapılan bir çalışmada toplam 1099 hemodiyaliz hastası taranmış ve anti-HCV pozitifliği 271 (%24) hastada saptanmıştır. Aynı grupta HCV-RNA pozitifliği 130 (%11,8) hastada saptanmıştır (35).

HCV hemodiyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir (36). Hemodiyaliz hastalarının yaşam süresinin uzadığı günümüz koşullarında virüse bağlı olarak gelişebilecek karaciğer hastalıkları olasılığı artmakla birlikte genel olarak HCV enfeksiyonu hemodiyaliz hastalarında selim seyirlidir. Uzun dönemde SDBY hastalarında siroz veya hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimi yaşam süresine bağlı olarak göreceli az görülmektedir. HD hastalarında HCV'nin klinik seyri HBV, HIV ko-enfeksiyonu ve alkol kullanımı sıklığından dolayı net değildir (37). Hemodiyaliz hastalarında HCV genellikle asemptomatiktir. Diyaliz hastalarında siroz gelişimi pek çok nedenden dolayı az görülmektedir (Amerika Birleşik Devletleri'nde %2, Lombardy 'de %1,5). Ancak United States Renal Data System (USRDS) ve Lombardy Dialysis Transplant Registry (RLDT) verilerine göre siroz geliştiren diyaliz hastalarının siroza bağlı ölüm riski %35'dir. Bu oran böbrek hastalığı olmayan hastalar ile kıyaslandığında çok yüksek bulunmuştur (38).

Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun çeşitli nedenlere bağlı olarak mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (39). Hemodiyaliz hastalarının mortalite nedenlerinden biri olan malignite gelişimi Amerika Birleşik Devletleri'de, Avrupa'da, Austuralyada ve Yeni Zelanda'da yapılan çok merkezli çalışma veri sonuçlarına göre kronik viral hepatitin artışına bağlı olarak arttığı belidirilmiştir (40). Hemodiyaliz hastalarının HCV bağlı mortalite artışının bir diğer nedeni ise HCV bağlı gelişen diyabetes mellitustur (41).

HCV ve hayat kalitesi arasındaki ilişkiyi ele alan çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada Anti-HCV antikoru pozitif olan hemodiyaliz hastalarında, Anti-HCV antikoru negatif olanlara göre hayat kalitesinin daha kötü olduğunu gösterilmiştir (42). Ayrıca HCV enfeksiyonu olan diyaliz hastalarında hayat kalite düşüklüğünün karaciğer hastalık derecesi, karaciğer enzimleri ve biyopsi bulguları ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (43).

## 2.6. HCV Tarama Yöntemleri

### 2.6.1. Anti-HCV ve HCV-RNA

HCV taraması HCV enfeksiyonunun kontrol altına alınmasında en önemli yöntemdir. Serolojik testler ile HCV'nin yapısal ve yapısal olmayan virüs proteinlerine karşı serumda oluşan antikorların enzime bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile saptanır. Çeşitli HCV antikor testleri geliştirilmiştir. Bu testlerin birinci kuşağında ELISA yöntemi ile virüsün yapısal olmayan bölgesinden (NS4) bir antijen (C-100 3) kullanılmıştır. Birinci kuşak ELISA testleri denilen bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için recombinant immunoblot assay (RIBA), yani birinci kuşak RIBA testi geliştirilmiştir. Bu testte de C 100-3 antijenine karşı oluşan antikorlar aranır, kullanılan farklı teknikler sayesinde protein kontaminasyonu önlenerek oluşabilecek ELISA yalancı pozitifliğin önüne geçilmiştir. Duyarlılığı ve özgüllüğü artırabilmek için, 1992 yılında ikinci kuşak ELISA2 ve RIBA2 kullanılmaya başlanmıştır. Bu testler; birinci jenerasyon ölçümlerle karşılaştırıldığında daha hassas ve özgüldür. Fakat yalancı pozitiflik önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. NS5 bölgesinin de ilavesiyle elde edilen üçüncü kuşak ELISA'larda duyarlılık %95 olmaları nedeni ile günümüzde anti-HCV taramasında esastır. Bu testte yalancı negatif sonuçlar nadir olup (immün sistemi baskılanmış hastalarda), otoimmün hastalıklar veya çeşitli enfeksiyon eşlik etmesi durumunda yalancı pozitif sonuçlar daha sık görülmektedir.

Tarama testleri ile anti-HCV pozitif bulunan hastalarda vireminin gösterilmesi gerekir. HCV RNA'nın saptanması, HCV enfeksiyonunun tanısında en erken ve en duyarlı yöntemdir. Bu amaçla, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), b-DNA (branched-chain DNA) ve dotblot hidridizasyon yöntemleri kullanılmaktadır. HCV-RNA genellikle virüs alındıktan sonra hasta serumunda 1-2 hafta içinde saptanabilir. Kalitatif RNA testleri viremiyi göstermek için yeterli olmakla birlikte, tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde HCV-RNA kantitatif olarak belirlenmelidir. Kantitatif test olan RT-PCR testi ise virüs miktarını ölçmektedir ve internasyonal ünit şeklinde sonuç vermektedir. Diğer bir kantitatif test ise bDNA nükleik asit sinyalinin saptanması ve amplifikasyonu esasına dayanmaktadır. Kontaminasyona daha az duyarlı ancak RT-PCR'a oranla daha yüksek virüs düzeyini saptayabilmektedir. TMA (transcription mediated amplification) ise PCR'dan farklı bir kalitatif test olup mililitrede 2-5 virüse kadar düşük titrelerde bile viremiyi ölçüm yapabilmektedir (43,44).

### 2.6.2. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığının etyolojisinin belirlenmesi, nekroz ile inflamasyonun derecelendirilmesi ve fibrozisin evrelendirilmesi için gereklidir. Bu nedenle 1981 yılında Knodell ve arkadaşları asemptomatik kronik hepatitlerde, viral hepatitleri etyolojik etkeni göz önüne alıp histolojik bulguları histolojik aktivite indeksi denilen ve dört bileşenden oluşan, histopatolojik değişikliklerin şiddetine göre puanlar vererek sınıflandırmıştır (44). Yıllar içinde orjinal Knodell sınıflamasına çeşitli değişiklikler yapılmış ve bu değişiklikler de yaygın olarak kullanılmıştır. Scheuer, METAVİR ve Ishak sınıflamaları da yaygın kullanılan diğer sınıflamalardır. Bu farklı sınıflamalar, kronik viral hepatitler de dahil, tüm hepatitler için geçerlidir. Temel amaç, karaciğerde oluşan nekroinflamatuvar hasar ve fibrozis için, objektif, karşılaştırılabilir ve tekrarlanılabilir, sayısal değerler vermektir.

Evre fibrozisin varlığı ve yaygınlığının göstergesidir. Buna göre; siroz 6, presirotik karaciğer 5, yaygın köprüleşme 4, seyrek köprüleşme 3 numara ile değerlendirilmektedir (45, 46, 47).

Histolojik aktivite (grade) karaciğerde meydana gelen hasarı tanımlamak için kullanılan parametredir. Grade karaciğer biyopsisinde: portal ve lobüler inflamasyonun varlığı, şiddetini, lobüler hasarın yoğunluğunu göstermektedir.

Derece ile virüsün neden olduğu nekroinflamatuvar aktivite tanımlanlanır. Her bir parametre için verilen skor toplanarak, o sınıflama için, total histolojik aktivite indeksi elde edilir. Total histolojik aktivite indeksi kronik hepatitin şiddetinin göstergesidir. Bu toplam değerlere göre kronik hepatitler minimal, hafif, orta ve şiddetli kronik hepatit şeklinde değerlendirilir. Derece ve evrenin ayrı ayrı belirtilmesi önemlidir; aktivite indeksi iyileşirken kronisite indeksi kötüye gidebilir. Bu nedenle kesin olarak aktivite ve kronisitenin ayrı değerlendirilmesi gerekir. Bunun için özellikle Modifiye Knodell/İshak skoru kullanılmaktadır (48).

**Tablo 2.1. Knodell Sınıflaması**

<b>Tablo I. Knodell Sınıflaması</b>	
<b>Periportal veya periseptal interface hepatit (piecemeal nekrozis)</b>	<b>Skor</b>
Yok	0
Hafif piecemeal nekrozis	1
Orta derecede piecemeal nekrozis (portal alanların çoğunda %50'den az olacak şekilde)	3
Belirgin piecemeal nekrozis (portal alanların çoğunda %50'den fazla olacak şekilde)	4
Orta derecede piecemeal nekrozis + köprüleşme nekrozu	5
Şiddetli piecemeal nekrozis + köprüleşme nekrozu	6
Multilobüler nekrozis	10
<b>İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz</b>	
Yok	0
Hafif (asidofilik cisimcikler, balonlaşma dejenerasyonu ve/veya lobül veya nodülün 1/3'den az kısmında fokal nekrozlar)	1
Orta derecede (lobül veya nodülün 1/3-2/3 kısmında fokal nekrozlar)	3
Şiddetli (lobül veya nodülün 2/3'den fazlasını etkileyen fokal nekrozlar)	4
<b>Portal iltihap</b>	
Yok	0
Hafif (İnflamatuar hücreler portal alanın 1/3'den az kısmında belirgin)	1
Orta (İnflamatuar hücreleri portal alanın 1/3-2/3 kısmında belirgin)	3
Şiddetli (İnflamatuar hücreleri portal alanın 2/3'den fazlasında belirgin)	4
<b>Fibrozis</b>	
Fibrozis izlenmedi	0
Fibröz portal genişleme	1
Köprüleşen fibrozis	3
Siroz	4

**Tablo 4.2.** Modifiye Knodell Sınıflaması

<b>Modifiye Knodell Sınıflaması (Ishak), Kronisite indeksi</b>	<b>skor</b>
Fibrozis izlenmedi	<b>0</b>
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	<b>1</b>
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa oluşumuna bakılmaksızın	<b>2</b>
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	<b>3</b>
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-S) köprüleşmeler	<b>4</b>
Belirgin (P-P) ve (P-S) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	<b>5</b>
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	<b>6</b>

### **2.6.3. Hemodiyaliz Hastalarında ATL Düzeyi ve HCV Taranması**

Serum transaminazlarının düzeyi, genel popülasyonda karaciğer hasarıyla paralellik göstermekle birlikte, SDBY hastalarında özellikle hemodiyaliz desteği veya böbrek nakli olanlarda ALT düzeyi genellikle normal seyretmektedir. Bir çalışmada ALT yüksekliği sadece %4-67 Anti-HCV pozitifliği olan hastada, %12-31 HCV RNA pozitifliği saptanan hastada ve %1-4 karaciğer biyopsisinde hepatit saptanan hastalarda saptanmıştır (49). ALT'nin diyaliz hastalarında normal popülasyondan daha düşük septonmasının nedeni üremik toksinlere sekonder gelişen vitamin B6 eksikliğine bağlanmıştır. Dolayısı ile akut-kronik hepatit tanısında ALT düzeyi zayıf kalmaktadır. Ancak nedeni açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği saptanan diyaliz hastalarında HCV-RNA bakılması önerilmektedir (50,51).

Hemodiyaliz hastaları, hemodiyalize ilk kez başladıkları veya başka bir hemodiyaliz merkezinden geldikleri zaman HCV tarama testi yapılmalıdır. HCV prevalansı düşük olan hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV ile tarama başlanmalı, anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda HCV-RNA bakılmalıdır, buna karşın HCV prevalansının yüksek olduğu hemodiyaliz ünitelerinde HCV taraması HCV-RNA ile olmalıdır. Hemodiyaliz ünitelerinde tespit edilen yeni HCV enfeksiyonunun nozokomiyal olduğundan



şüphelenilirse, temas ihtimali olan hastalarda HCV- RNA bakılmalıdır. Anti-HCV negatif olan hemodiyaliz hastalarına 6–12 ayda bir anti-HCV ile tarama yapılması önerilmektedir (52).

Karaciğer biyopsisi invazif bir yöntem olup diyaliz hastalarında artmış kanama riskine karşın, karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmek, en uygun tedavi yaklaşımını seçmek, tedavi sonuçlarını değerlendirmek, hasta gruplarının karşılaştırmak için gerekli görülmektedir (44).

#### **2.6.4. HCV ile Enfekte Hasta ve Hasta Hemodiyaliz Makinalarının İzolasyonu**

Enfekte sıvılardaki titresinin azlığı ve oda ısısında azalan viral yük nedeniyle HCV, Hepatit B virüsü ile karşılaştırdığında daha az enfektiftir. Anti-HCV pozitifliği varolan enfeksiyon ya da bağışıklığın kazanılmış olması hakkındaki bilgiyi vermez. Buna karşın anti-HCV yokluğu HCV varlığını ekarte ettirmez. HCV ile enfekte hastaların ve diyaliz makinalarının izolasyonu enfekte olmayan diyaliz hastaların HCV bulaşından korunmada yardımcı olmaktadır. Ancak hasta ve diyaliz makinaların izolasyonu aynı hastada HCV'nin farklı genotipleri ile oluşabilecek koenfeksiyon riskini artırmaktadır. Dolayısı ile Anti-HCV pozitif hasta ve hasta makinalarının izolasyonu halen tartışma konusudur (53).

#### **2.7. Tedavi**

Kronik Hepatit C tedavisinde antiviral ilaç kullanımı 15 yılı geçen bir süreyi bulmaktadır. HCV'nin standart tedavisini ilk olarak interferon alfa 2a ve 2b oluşturmuştur. Daha sonra ribavirinin bulunuşu ile tek başına klasik interferondan elde edilen %10'luk kalıcı virolojik cevap oranı %40'lara kadar yükselmiştir. İnterferon molekülüne polietilenglikol (PEG) eklenmesiyle elde edilen pegile interferon (Peg-IFN), ribavirin ile birlikte Kronik Hepatit C tedavisinde önerilen tedavi seçeneği haline gelmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda 48 hafta sonundaki cevap %38-41, kalıcı virolojik yanıt (SVR) ise %46 olarak bulunmuştur. Peg-IFN etkin plazma konsantrasyonunun uzun süre koruyarak IFN tedavisini daha etkin olmasıyla birlikte haftada bir doz uygulama şeması, hasta uyumunu ve yaşam kalitesini pozitif yönde etkilemektedir (54,55).

Tedavi sonuçlarının kötü, yan etkilerin fazla ve bu yan etkilere hastaların tolerasyonunun az oluşundan dolayı HCV ile enfekte hemodiyaliz hastalarda tedavi endikasyonu henüz net değildir. HCV viral partiküllerin diyaliz membranından adsorpsiyonu ile viral yükün azalmasına bağlı diyaliz hastalarında klinik ve histolojik kötüleşme genel olarak daha az gözlenmemektedir. Diyaliz hastalarında HCV tedavisinde en uygun yaklaşım enfeksiyonun önlenmesidir. Böbrek nakil sonrası antiviral tedavi akut red ve graft disfonksiyonuna neden olmaktadır, bu nedenden dolayı antiviral tedavinin en önemli endikasyonu böbrek nakli öncesi tedavidir. HCV' nin hemodiyaliz ve böbrek nakli hastalarda yüksek prevalansına rağmen tedavi ile ilgili yapılmış geniş klinik çalışmalar azdır. Günümüzdeki bilgiler ışığında KBY hastalarında HCV'nin temel tedavisini IFN'lar oluşturmaktadır (56,57).

### **2.7.1. İnterferon Tedavisi**

IFN'lar, HCV'nin tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardır. Üremik hastalarda IFN'un azalmış klerensi ve IFN'un üremi nedeniyle baskılanmış hücrel immüneyi yeniden düzenlemesi nedeniyle hemodiyaliz hastalarında IFN tedavisi normal böbrek fonksiyonlu hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek cevap oranlarına sahiptir. Ayrıca genel olarak hemodiyaliz hastalarında karaciğer hastalığı hafif histolojik değişikliklerle seyretmekte olup, bu durumda IFN'a olan cevap göreceli artmaktadır(13). Hemodiyaliz hastaları birden farklı genotiplerle enfekte olabilmektedir. Ülkemizde en yaygın tip olan genotip 1b'nin IFN'a cevabı daha kötüdür ve siroz, HCC gibi ciddi karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ancak bir başka çalışmada genotip ile histolojik değişikliklerin ciddiyeti arasında ilişki saptanmamıştır (58,59).

IFN'lara bağlı görülen en sık yan etki; yorgunluk, baş ağrısı, vücut ağrıları, alopesi, kilo kaybı, kemik iliği süpresyonu, hipo-hipertiroidi, ateş, bulantı, iştah kaybı, irritabilite, depresyon, anksiyete ve uyku bozukluklarıdır. Hemodiyaliz hastalarında ilacın azalmış klirensi ilaca karşı azalmış toleransı açıklamaktadır (59).

Kalıcı virolojik yanıt (SVR) tedavi kesildikten sonraki tedavisiz altıncı ayda HCV-RNA negatifliği baz alındığında: Fabrizi ve arkadaşlarının klinik çalışmadan elde ettikleri meta-analizin sonuçlarına göre hemodiyaliz hastalarında SVR ortalama %37 yani hemodiyaliz hastalarının üçte biri başarıyla tedavi olurken bu oran normal böbrek fonksiyonlu

hastalarda hastalarda %10-28 saptanmış. Hemodiyaliz membranlarından IFN partikülü büyüklüğünden dolayı temizlenemez (>16000 Kd) bu nedenden dolayı serum IFN konsantrasyonu hemodiyaliz hastalarında normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarla kıyaslandığında daha yüksektir bu da IFN tedavi cevabını artırmaktadır.(59-64)

Hemodiyaliz hastalarının IFN ile 3 x 3 MU/hafta altı aylık tedavisinin iyi tolerasyon ve düşük tedavi sonlandırılma oranı nedeni ile iyi bir tedavi yöntemi olduğunu savunan araştırmalar mevcuttur. Buna karşın bir diğer araştırmada IFN 10 MU 21 gün boyunca günlük ve takiben 3 x 3 MU/hafta 12 hafta süreyle tedavinin ciddi yan etki olmaksızın %72 kalıcı cevap elde edildiği belirtilmiştir (63-65).

Grgurevic ve arkadaşları; toplam 15 diyaliz hastasına 2 ayrı tedavi protokolü uygulamışlar. Sekiz hasta IFN- $\alpha$  3 x 3 MU/hafta, altı ay (grup 1); yedi hasta ise IFN- $\alpha$  3 x 5 MU/hafta, üç ay ve sonra 1 x 5 MU/hafta diğer üç ay (grup 2) şeklinde tedavi verilmiş. Tedavi sonunda cevap (EOTR) oranı grup 1 için %87.5 iken, grup 2 için %28.5 olmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grup 1’de SVR %50’iken grup 2’de ise 28.5 ancak bu sonuçlar hasta sayısı azlığından dolayı anlamlı bulunmamış. Araştırmacılar, IFN- $\alpha$  ile 3 x 3 MU/hafta altı aylık tedavinin, bu hastalar için daha iyi tolerasyon ve düşük tedavi sonlandırılma oranları nedeniyle en uygun yaklaşım olduğunu bildirmiştir (66). On altı akut hepatit C saptanan hemodiyaliz hastası ile yapılan bir diğer çalışmada, IFN- $\alpha$  2b 10 MU 21 gün boyunca günlük ve takiben 3 x 3 MU/hafta 12 hafta süreyle tedavi etmişler ve ciddi bir yan etki olmaksızın %72 kalıcı cevap sağlamışlardır. Bu araştırmacılar, diyaliz hastalarında HCV’nin erken teşhisi ile daha etkili tedavi yapılabileceğini ifade etmişlerdir (67).

### **2.7.2. Pegile İnterferonlar (Peg-IFN)**

Konvansiyonel IFN’ların klirensi ve absorpsiyonu azaltmak amaçlı polietilen glikol yapısının kovalent olarak eklenmesi ile elde edilmişlerdir. Azalmış klirens nedeni ile haftada tek doz halinde kullanılmaları uygundur. Gecikmiş atılım, daha güçlü ve uzun süreli antiviral etki sağlamaktadır. Peg-IFN’ların iki formu mevcuttur: böbrekten metabolize olan 40 kDa ağırlığında Peg-IFN $\alpha$ -2a ve karaciğerden metabolize olan 12 kDa ağırlığındaki Peg-IFN  $\alpha$ -2b. Yan etkiler konvansiyonel IFN’lara benzemekle birlikte daha geç ortaya

çıkıldığından doz ayarlaması ve tedavi sonunda da hasta takibi gerekmektedir. Tedavi dozu hemodiyaliz hastalarında Peg-IFN-2a ile haftada 135 µg ve α-2b ile 0.5-1.0 µg/kg'dır (54).

Normal böbrek fonksiyonlu hastalarda Peg-IFN'lar, kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde konvansiyonel IFN'lara göre SVR oranlarının daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiş olsa da, hemodiyaliz hastalarında yapılmış kontrollü çalışmalar azdır. Yetmiş sekiz diyaliz hastası ile yapılan bir çalışmada Peg-IFN α-2a tedavisi uygulanmış, tedavi uyumsuzluğu ve yan etkiler nedeniyle sadece 21 hasta 48 haftalık tedaviyi tamamlayabilmiş, SVR sadece 11 (%14.1) hastada elde edilebilmiştir. Bu sonuçlar pek ümit verici değildir ve bu grup hastalarda Peg-IFN α-2a monoterapisinin üstünlüğünü desteklememektedir (68). On alto hemodiyaliz hastası ile yapılan diğer bir çalışmada, dokuz hastalık ilk gruba 1 µg/kg, yedi hastalık ikinci gruba 0.5 µg/kg olacak şekilde Peg-IFN α-2b tedavisi verilmiştir. İlk grupta genotip 1 ile enfekte 2 (%25) hastada SVR görülürken, ikinci grupta hiçbir hastada kalıcı virolojik cevap elde edilememiştir. Ciddi yan etkiler nedeniyle ilk grupta 5 (%56) hastada, ikinci grupta 2 (%28) hastada tedavi sonlandırılmıştır (69). Sikole ve arkadaşları, 14 hemodiyaliz hastasına Peg-IFN α-2a (135 µg/hafta) uygulamışlar, hastaların sadece dokuzunu tedaviyi tamamlayabilmişler. SVR ise sadece 8 (%57) hastada saptanmış (70).

### **2.7.3. Ribavirin**

Ribavirin bir nükleozid analogudur. Ribavirin protein translasyonu sırasında viral RNA sentezi inhibisyonu ile viral replikasyonu durdurur. Ribavirin virüse karşı konağın hücresel immünesinin aktive edilmesine ve hücre içi guanozin trifosfat miktarını azaltarak inozin-monofosfat dehidrogenaz enzim blokağı sayesinde viral replikasyonun azaltmaktadır. RNA'ya bağımlı RNA polimerazın inhibisyonu ve HCV genomu üzerinde hatalar meydana getiren bir RNA mutajeni olarak görev yapmasıdır. Yüksek biyoyararlanımı vardır. Vücuttaki tüm hücrelere nüfuz eder. Özellikle eritrositlerde konsantrasyonunun 60-70 katına ulaşır. Eritrositlerde defosforilasyon enzimleri olmamasından dolayı eritrositlerde birikim ve hemoliz görülür. Ribavirinin eritrositlerdeki yarı ömrü 40 gündür (71).

Ribavirin ilişkili yan etkiler; hemolitik anemi, halsizlik, kaşıntı, döküntüler, sinüzit, gut ve teratojenite olarak sayılabilir. Özellikle ribavirin nedeniyle gelişebilen doğumsal

anomaliler nedeniyle tedavi sırasında ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar gebelikten korunulmalıdır (72).

İFN monoterapisi ile kalıcı viral yanıt oranı yaklaşık %10-20 iken, 1998 yılında İFN+Ribavirin tedavisi alan hasarda tek başına İFN uygulamasına göre iki katın üzerinde kalıcı viral yanıt sağlanmıştır. Bununla birlikte Kronik C hepatit tedavisinde önemli gelişmesi olan Peg-İFN'nun kullanılmaya başlanması; böylece; Peg-İFN (Peg-İFN alfa-2a, Peg-İFN alfa-2b) + Ribavirin tedavisi ile genotip 1 hastalarında %46-%50, genotip 2-3 hastalarında %70-80, genotip 4 hastalarında %69-70 kalıcı yanıt sağlanmaktadır. Halen kronik hepatit C (KHC) de standart tedavi, Peg-İFN- $\alpha$  ve Ribavirin kombinasyonudur (73).

SDBY hastalarda ribavirin böbrekten atılımı ve diyaliz membranlarından uzaklaştırılmaması nedeni ile serum konsantrasyonu artar ve metabolitleri eritrositlerde birikerek hemolize neden olur. Dolayısı ile ribavirin SDBY hastalarda kullanımı göreceli kontrendikedir. Düşük doz ribavirin (serum ilaç konsantrasyonu 10–15 mmol/L olacak şekilde), İFN kombinasyonu ve yüksek doz eritropoetin (haftalık 20000-30000 IU) kullanılması ile iyi sonuçlar alınan çalışmalar olsa da ribavirin SDBY hastalarda kullanılması halen tartışma konusudur(74).

Rendina ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınlanan çalışmasında, kronik hepatit C'li hemodiyaliz hastalarını Peg-IFN  $\alpha$ -2a ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi etmişler. Bu çalışmada, 35 kronik HCV hastasına genotip 1 ile enfekte olup olmamasına göre Peg-IFN  $\alpha$ -2a 135  $\mu$ g/hafta ve 200 mg/gün ribavirin 24 veya 48 hafta süreyle birlikte verilmiş ve tedavisiz 35 kişilik kontrol grubu oluşturulmuştur. Ribavirinin dozu, kan konsantrasyonuna ve kan hemoglobin seviyesine göre ayarlanmış. Tedaviyi toplam 30 hasta tamamlayabilmiş. Kalıcı virolojik yanıt kombinasyon tedavisi alan grupta kontrol grubuyla kıyaslandığında sırasıyla %97 ve %0 bulunmuştur (75).

Viramidin ise ribavirinin öncü ilacı olup primer olarak karaciğerde metabolize olmaktadır. Viramidin ribavirine kıyasla anemiye çok daha az neden olmakta ise de, ilk çalışmalarda tedavi yanıtına etkisi ribavirinden düşük olarak bildirilmiştir (76).

Tedavi yanıtı ölçümleri:

**Hızlı virolojik yanıt (RVR):** Tedavinin dördüncü haftasında HCV-RNA'nın 50 IU/mL altına inmesidir.

**Erken virolojik yanıt (EVR):** Tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA düzeyinin en az iki logaritma azalması veya negatifleşmesidir.

**Yavaş virolojik yanıt:** HCV-RNA'nın onikinci haftada en az iki logaritma düşmesi, yirmidördüncü haftada negatifleşmesidir.

**Tedavi sonu yanıt (EoTR):** ALT düzeylerinin normal olması (biyokimyasal yanıt), HCV-RNA'nın negatifleşmesidir (virolojik yanıt)

**Kalıcı virolojik yanıt (SVR):** Hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV-RNA'nın negatif devam etmesidir.

**Yanıtsızlık:** Tedavi süresince HCV-RNA'nın pozitif kalmasıdır.

**Kısmi yanıt:** HCV-RNA düzeyinde iki logaritmadan fazla düşme olması fakat saptanamayan düzeylere inmemesidir.

**Relaps:** Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

**Tedavi altında alevlenme (breakthrough):** Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV-RNA'nın pozitifleşmesidir (77).

## 2.8. Böbrek Nakli ve HCV

Böbrek nakli, SDBY hastalarının sağ kalım süresini uzatan en önemli renal replasman tedavisidir. Ülkemizde yıllar geçtikçe yapılan böbrek nakli sayıları giderek artmaktadır. 2009 yılında Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2362, Türk Nefroloji Derneği verilerine göre 1790 hasta böbrek nakli yapılmıştır. Mevcut hastaların %16.4'ünde viral hepatit mevcuttur ve transplantasyon merkezlerinin %35'iHBsAg (+) hastalara, %75'i HCV (+) hastalara böbrek transplantasyonu yapmaktadır (78). Hastanemizin verileri incelendiğinde; 2011 yılında Türkiye genelinde 2953 böbrek nakli yapılmış olup bunların 64 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde(BÜTF), 2012'de 2382 böbrek nakli yapılmış 57 BÜTF'sinde, 2013 yılında ise toplam 2687 bu vakaların 104'ü BÜTF'de yapılmıştır.

HCV her ne kadar böbrek nakli öncesi kan transfüzyonu veya donör kaynaklı bulaş olsa da, böbrek nakilli hastalar böbrek nakli öncesinde diyaliz sırasında HCV ile enfekte olmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında anti-HCV pozitiflik prevalansı %10 ile %49 arasındadır. Bu nedenden dolayı böbrek nakilli hastalarda HCV prevalansı yüksektir (%11-49). Böbrek nakilli hastaların önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri de karaciğer hastalığıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğu böbrek nakli yapılan hastalarının %8-28'inde görülmektedir. Böbrek nakilli hastalarının karaciğer hastalık prevalansı %4-38, ortalama %16 olarak bildirilmektedir. Bu vakaların yaklaşık olarak yarısından HBV, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus gibi viral enfeksiyon ve alkol, azatiyopürin, siklosporin gibi ilaçlar sorumludur. Ancak HCV'ün keşfinden sonra karaciğer hastalığının en sık nedeni HCV olmuştur ve böylece böbrek nakilli hastalarda HCV araştırmaları önem kazanmıştır. HCV enfeksiyonu böbrek nakilli hastalarda da diyaliz hastalarında olduğu gibi selim seyirlidir. Kronik karaciğer hastalığı gelişme riski böbrek nakli öncesi HCV enfeksiyon şiddetine, HBV eşlik etmesine, immünsüpresif ajanlara ve böbrek nakline kadar geçen süreye bağlıdır (15,79-83).

HCV pozitifliği diyaliz hastalarında yaşam süresini azalttığı gibi böbrek nakli yapılan hastalardada yaşam süresini azalttığı bilinmektedir. Ancak hangi renal replasman tedavi yönteminin HCV pozitif hastalarda hasta sağ kalımına daha olumlu olacağı hakkında çalışmalar azdır. Bununla ilgili yapılan iki çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş: anti-HCV pozitif böbrek nakli yapılan hastalarda erken dönemde mortalitenin arttığı belirtilmişken uzun vadede anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında mortalitenin azaldığı belirlenmiş. 1998'de yayınlanan 14 merkezin katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada böbrek nakli yapılan hastalarda nakil sonrası erken dönemde diyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında 1,41 kat artmış rölatif ölüm riski saptanmıştır (84,85). Ancak 5-7 yıllık mortalite çalışmalarında anti-HCV seropozitif veya seronegatifliğinin böbrek nakli yapılan hastalarında, hasta veya greft sağkalıma etkisi olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Erken dönemde artmış mortalite riskine karşın HCV pozitif SDBY hastalarının en uygun renal replasman tedavisi böbrek nakli olabileceği düşünülmektedir (86).

### **2.8.1. Kronik HCV İnfeksiyonu Olan Böbrek Nakilli Hastalarda Karaciğer Histopatolojik Değişiklikler**

Böbrek nakli yapılan hastalarında karaciğer histopatolojik değişiklikler yapılan çalışmaların azlığı ve çalışmalar arasındaki sonuç farklarından dolayı net değildir. Bir çalışmada HCV pozitif böbrek nakilli hastaları ile nakil yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında yıllık hepatik inflamasyon ve fibrozis anlamlı olarak arttığı gösterilmesine karşılık bir başka çalışmada hepatik fibrozisin böbrek nakli yapılan hastalarında daha az olduğunu saptanmış (87,88).

### **2.8.2. Kronik HCV İnfeksiyonu Olan Böbrek Nakilli Hastalarda Greft Sağ Kalımı**

Graft sağkalımı ile ilgili yapılan çalışmalarda genel olarak seropozitif nakil hastalarında graft fonksiyonlarının seronegatif nakil hastalardaki kadar iyi olduğu yönündedir. Böbrek nakli öncesi HCV ile enfekte olan 14 hastada yapılan bir çalışmada böbrek naklinden sonra greftlerin iki yıldan uzun süreli izlemde iyi fonksiyon gördüğünü göstermiştir. Benzer şekilde 62 seropozitif hastanın 72 aylık izleminde greft ömrünün seronegatif böbrek nakilli hastalardakinden farklı olmadığı belirtilmiştir (89).

Bir çalışmada 366 böbrek nakli yapılan hastaların verilerini incelenmiş ve 69 hastada HCV pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada HCV pozitifliği akut rejeksiyon için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Ancak 354 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada HCV varlığı ile greft kaybı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (90,91). Bir diğer çalışmada da HCV ile akut humoral rejeksiyon arasında ilişki saptanmış ancak istatistiksel anlamlılık panel reaktif antikor (PRA) da katılınca anlamlı bulunmamış (92).

Böbrek nakilli hastalarda HCV'ye bağlı en sık görülen glomerülonefritler kriyoglobulinemik, nonkriyoglobulinemik membranoproliferatif glomerülonefrit (MPSG) ve membranöz glomerülonefrit (MGN)'lerdir. MPSG ve MGN patolojisinde immün kompleksler yer almaktadır (93). Böbrek nakilli hastalarda IFN tedavisi kontrendike olduğu için HCV'ye bağlı glomerülonefritlerin spesifik tedavisi olmamakla birlikte, bazı hastalarda kriyoglobulinemik MPSG durumunda rituximab ile tedavi eden çalışmalarda mevcuttur (94,95).



### **2.8.3. Kronik HCV İnfeksiyonu Olan Böbrek Nakilli Hastalarda Diyabetes Mellitus Gelişimi**

Böbrek naklindeki teknik ve tedavilerin gelişmesi ile birlikte hasta sağ kalımı artmış olup uzun vadede böbrek nakline bağlı komplikasyonlar ön plana çıkmıştır. Diyabetes mellitus (DM) uzun vadede böbrek nakilli hastalarda transplantasyona bağlı gelişen önemli bir komplikasyon haline gelmiştir. Erken tanı ve uygun tedavi ile mikrovasküler ve kardiovasküler komplikasyonları önleyerek greft sağ kalımı olumlu yönde etkilemiştir. İleri yaş, HCV genotip 3, ağır karaciğer fibrozu, ailede DM öyküsü ve karaciğer veya böbrek nakli HCV ile enfekte nakil hastalarda DM gelişimi için risk faktörleri arasında yer almaktadır. Kronik HCV enfeksiyonu, karaciğer yağlanmasını indüklemekte ve tümör nekroz faktörü artırmaktadır; böylece insülin direnci ve bunu takiben tip 2 diyabet gelişimi ile sonuçlanmaktadır. HCV ile enfekte böbrek nakilli hastalarda DM görülme sıklığında artış gösteren çalışmalar mevcuttur (96). Bir çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan nakil hastalarında takrolimus kullanımı ile DM gelişim riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (53). DM tanısı alan kronik HCV enfeksiyonu olan böbrek nakilli hastaların DM tanısı olmayanlarla karşılaştırıldığında artmış mortalite tespit eden çalışmalar da mevcuttur (97).

### **2.8.4. Kronik HCV İnfeksiyonu Olan Böbrek Nakilli Hastalarda Demir Depo Hastalığı Gelişimi**

Organizmada bulunan demirin %60-70'i hemoglobinde, %10'u miyogloblin, sitokrom ve demir içeren enzimlerde dir. Kalan demirin %20-30'u karaciğer ve retikuloendotelial sistem makrofajlarındadır. Karaciğerde bir miktar demir, sürekli olarak depo halinde bulunmaktadır (98,99). Kronik HCV enfeksiyonunda karaciğerde artmış demir birikimi literatürde %10-42 olarak birçok çalışma ile bildirilmiştir (100). Karaciğer demir birikiminin artması, karaciğer üzerindeki oksidatif stresi artırarak, fibrozis ve enflamasyonun ilerlemesine neden olur (101,102). Bir çalışmada artmış karaciğer demir birikimi ile karaciğer fibrozisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmasına karşın diğer pek çok çalışmada anlamlı ilişki kurulamamıştır (103-105). Yüzaltmışiki Anti-HCV pozitif böbrek nakilli hasta ile bir çalışma yapılmış ve bu hasta grubunda HBV coenfeksiyonu ve hemosiderozisinin artmış karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (106).

### **2.8.5. Kronik HCV İnfeksiyonu Olan Böbrek Nakilli Hastalarda Enfeksiyon Riski**

HCV pozitifliği olup böbrek nakli yapılan hastalarının önemli ölüm nedenlerinden biri de enfeksiyonlardır. Bu hastalarda santral sinir sistemi, akciğer ve dolaşım sistemi (CMV) gibi sistemleri etkileyen ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyonlar siktir, bir çalışmada kronik HCV enfeksiyonu böbrek nakilli hastalarında tüberküloz için önemli risk faktörü olarak belirtilmiştir (107-110).

### **2.8.6. Kronik HCV İnfeksiyonu Olan Böbrek Nakilli Hastalarda Malignite Gelişme Riski**

Organ nakil sonrası gelişen post-transplantasyon proliferatif hastalıkların (PTPH) iyi bilinen nedenleri arasında Epstein-Barr virüs, kullanılan immünsüpresif ajanlar sayılabilir. Son yıllarda PTPH'nin HCV ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. İtalyada yapılan 1101 organ nakli hastalarında PTPH'nin görülme riski %1.4 (böbrek nakli yapılan hastalarda %0.8) olup anlamlı olarak HCV pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir (%3.6) (111). Tayvan'da yapılan bir diğer çalışmada PTHP böbrek nakli sonrası gelişen neoplazmların ikinci sırasında yer almakta olup bu hastaların dörtte üçünde HCV saptanmıştır (112). Bir başka çalışmada 66169 hastadan 160 hastada (%0.24) myelom gelişimi gözlenmiş ve bu hastalarda HCV sıklığı daha yüksek tesbit edilmiştir (113).

### 3. YÖNTEM VE GEREÇ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (BÜTF) 1982-2013 tarihleri arasında serolojik testler veya karaciğer biyopsisi ile HCV pozitifliği tespit edilen ve böbrek nakli yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Söz konusu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bu çalışmada; tamamında anti-HCV antikor en az 6 ay boyunca pozitif (seropozitif) saptanan ve böbrek nakli öncesi antiviral tedavi ve sonuçlarına bakılmaksızın böbrek nakli yapılan toplam 144 hastanın dosyası tarandı. Bu hastalardan düzensiz takibe gelenler, farklı merkezlerde böbrek nakli yapılan hastalar, Anti-HCV pozitif HCV RNA negatif olup karaciğer biyopsisi HCV'ün patolojik bulguları saptanmayan hastalar, İki kez böbrek nakli yapılan hastaların ikinci nakilleri dışlandıktan sonra toplam 83 hasta ile araştırma devam edildi. Serum anti-HCV antikorları hastane başvurularından itibaren ve düzenli olarak 6 aylık periyotlarla incelendi. Anti-HCV pozitifliği tespit edilen hastaların aynı aralıklarla takip edilerek serum HCV-RNA seviyesi laboratuvar verilerine ulaşılarak kayıt edildi. Olgulara ait demografik bilgiler; SDBY etiyolojisi, anti-HCV ve HCV RNA viral yük pozitifliği ve takipleri, karaciğer biyopsileri, aldıkları antiviral tedavi, süreleri ve tedavi cevabı, donör tipi, böbrek nakil tarihleri ve takipleri, alınan immünsüpresif tedavi, rejeksiyon varlığı, böbrek nakli sonrasında gelişen diabetes mellitus, demir depo hastalığı, glomerülopati ve gelişen maligniteler, hastaların dosya bilgilerinden araştırıldı ve kayıt edildi.

#### 3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1982-2013 tarihleri arasında B.Ü.T.F Nefroloji Bilim Dalında takipte olan ve böbrek nakli öncesi en az 6 ay boyunca anti-HCV pozitif saptanan ve sonrasında böbrek nakli yapılan SDBY hastalar
- Anti-HCV pozitif HCV RNA pozitif veya anti- HCV pozitif, HCV RNA negatif saptanan hastaların karaciğer biyopsisinde HCV enfeksiyonuna ait patolojik bulguları saptanan hastalar
- Yaşı 20-70 arasında olan hastalar

### 3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- HCV tanısı olup düzensiz takibi olan hastalar,
- Anti HCV pozitif olmasına rağmen HCV RNA negatif olup karaciğer biyopsisi HCV enfeksiyon ile patolojik bulgu saptanmayan hastalar (yalancı pozitif test-çapraz reaksiyon),
- İki kez böbrek nakli yapılan hastaların ikinci nakil bilgileri,
- Alkol, intravenöz ilaç ve madde bağımlılığı olanlar çalışmaya dahil edilmemişlerdir

### 3.3. Hasta Grupları

Hasta grupları böbrek nakli öncesi IFN tedavisi alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır.

Tedavi alan hasta grubunda tedavi cevabına göre gruplandırıldı:

**Erken virolojik yanıt(EVR):** Tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA düzeyinin en az iki logaritma azalması veya negatifleşmesi olarak değerlendirildi

**Gecikmiş virolojik yanıt (DVR):** HCV-RNA'nın onikinci haftada en az iki logaritma düşmesi, yirmidördüncü haftada negatifleşmesi olarak alındı

**Tedavi sonu yanıt (EOTR):** Tedavi bitiminde ALT düzeylerinin normal olması (biyokimyasal yanıt) ve HCV-RNA'nın negatifleşmesi olarak alındı

**Kalıcı virolojik yanıt (SVR):** Hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV-RNA'nın negatif devam etmesi olarak alındı

### 3.4. Laboratuvar Tetkikleri

**Serum anti HCV tespiti:** Hepatit C virüsüne karşı antikor kalitatif tespiti için: AxSYM HCV version, MEIA (Microparticle enzyme immunoassay) ve The Architect System CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay) ile çalışılmıştır.

**Serum HCV RNA tespiti:** 1994-2003 tarihleri arasında HCV RNA Nestet PCR ile, 2003-2005 tarihleri arasında the new Light Cycler technology ile, 2005-2013 tarihleri arasında Real-Time PCR Assays (Serum HCV RNA 10--time PCR (Cobas Taqman 48 HCV, Roche Diagnostic Systems) ile değerlendirildi.

**SDBY etyoloji:** SDBY etyolojisi her hasta için ayrı ayrı taranmış olup ilk en sık görülen 5 etyoloji ve diğerleri olarak kaydedildi.

**Diyabetes mellitus gelişimi:** Açlık kan şekerinin  $\geq 126$  mg/dl veya HbA1c  $\geq 6.5$ , SDBY etyolojisinde Diabetes mellitus olanlar böbrek nakli sonrası DM gelişimine katılmamıştır.

**Rejeksiyon:** Böbrek biyopsisinde kronik rejeksiyon bulguları olup henüz immünsüpresif tedavileri kesilmeyen ve düzenli HD alınmayan hastalar katılmıştır.

**Greft sağkalımı:** Kreatinin ve böbrek biyopsisine bakılmaksızın henüz HD programına düzenli alınmayan ve immünsüpresif tedavileri kesilmeyen hastalar alındı

**Nakil sonrası relaps:** Tedaviden bağımsız olarak böbrek nakli öncesi bakılan HCV-RNA negatifken böbrek nakli sonrasında HCV-RNA'nın pozitifleşmesi olarak kaydedildi

**İmmünsüpresif tedavi:** Süresi ve dozundan bağımsız olarak alınan immünsüpresif tedaviler çalışmaya alındı

**Greft sağkalımı:** böbrek naklinden itibaren immünsüpresif ajanların kesilip düzenli HD desteği almaya başlanan zaman aralığı greft sağ kalımı olarak çalışmada değerlendirilmiştir

**Demir depo hastalığı:** Karaciğer biyopsi sonuçlarında demir depo hastalığı belirtilen hastalar kaydedildi.

**Malignite:** Histopatolojik bulgulara göre kaydedildi.

**Karaciğer biyopsi değerlendirmesi:** Hastaların karaciğer biyopsi sonuçları Modifiye Knodell Sınıflaması kullanılarak değerlendirildi.

Karaciğer biyopsisi sonucunda hafif hepatoselüler hasar, Knodell histolojik aktivite indeksi (HAİ)0-6 ve fibrozis 0-1 olanlar hafif derecede kronik hepatit, HAİ: 7-12 ve fibrosis 2-4 olanlar Orta derecede kronik hepatit, HAİ: 13-18 ve fibrosis 5-6 olanlar şiddetli kronik hepatit ve son olarak siroz olarak hastalar gruplandırılmıştır. Demir birikiminin olup olmadığı da ilaveten araştırılmıştır.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 16.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc.,Chicago) kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler, normal dağılım ölçütlerine göre ve parametrik/non-parametrik istatistik yöntem kullanılmasına göre median (minimum-maksimum) veya ortalama (+/- standart sapma) veya olarak verildi. Hastaların istatistiksel değerlendirmesi Mann-Whitney-U testi, Fisher's exact test, Ki-kare testi, Cox regresyon analizi ve Kaplan-Meier testi ile yapıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmamızda; 1982-2013 tarihleri arasında BÜTF Diyaliz, Transplantasyon ve Karaciğer Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran anti-HCV pozitif ve böbrek nakli olan olan 143 hastanın dosyası ve verileri incelendi. Çalışma kriterlerine uygun olan 83 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 57 tanesi (%69) erkek, 26 tanesi (%31) kadındı. Çalışma grubumuzda ortalama yaş: 46 (26-69), ortalama hemodiyaliz veya periton diyaliz replasman tedavi alma süreleri: 48 ay (0-276 ay) olarak bulundu. SDBY etyolojisi: 16(%19) hasta glomerülonefrite sekonder, 7(%9) hasta HT'ye sekonder ve 30 (%36) hastanın SDBY etyolojisi bilinmezken:3 hasta polikistik böbreğe sekonder, 3 hasta nefrolityazise sekonder, 1 hasta DM'ye sekonder,3 hasta nefrotik sendroma, 1 hasta tübülointerstisyel nefrite, 6 hasta vezikoüretal reflüye, 7 hasta piyelonefrite, 1 hasta amiloidoza, 2 hasta agenezise,2 hasta alport sendromuna ve 1 hasta fabry hastalığına sekonder kronik böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bu hastaların 76(%92)'sı böbrek nakli öncesi hemodiyaliz, 1(%1) hasta periton diyalizi, 6 (%7) hasta ardaşık olarak önce hemodiyaliz sonra periton diyalizi ile devam edilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik özellikleri

	<b>Ortanca (minimum, maximum)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Yaş (yıl)	46(26,69)	
Cinsiyet E (n,%)	57	68,7
Hemodiyaliz veya periton diyaliz Süresi (ay)	48 ay (0, 276)	
Diyaliz tipi		
Hemodiyaliz(HD)	76	92
periton diyalizi (PD)	1	1
HD +PD	6	7
SDBY etyolojisi		
-Glomerülonefritler	16	19
-HT	7	9
-Piyelonefrit	7	9
-Bilinmeyen	30	36
-Diğer	23	27
Transplantasyon tipi		
Canlı	68	81,9
Kadavra	15	18,1

#### 4.2. İmmünsüpresif Tedaviler

Böbrek nakli sonrası hastalara kombine immünsüpresif tedaviler uygulanmıştır. Hastaların 72'si (%86,7) siklosporin, 27'si (%32,5) azatiyopürin, 35'i (%42,2) metilprednisolon, 25'i (%30,1) mikofenolik asit, 25'i (%30,1) takrolimus, 38'i (%45,8) mikofenolat mofetil, 18'i (%21,7) sirolimus tedavisi almıştır.

**Tablo 4.2.** İmmünsüpresif tedaviler

İmmünsüpresif tedavi	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Siklosporin	72	86,7
Azatioprin	27	32,5
Metilprednisolon	35	42,2
Mikofenolik Asit	25	30,1
Takrolimus	25	30,1
Mikofenolat mofetil	38	45,8
Sirolimus	18	21,7

#### 4.3. Karaciğer Biyopsisi

Çalışma grubumuzda böbrek nakli öncesinde toplam 45 (%54) hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bu hastaların 23'ünde (%27,7) hafif hepatoselüler hasar, 17'sinde (%20,5) hafif derecede kronik hepatit, 5 (%6) hastada orta derecede kronik hepatit ile uyumlu karaciğer biyopsi sonuçları elde edilmiştir. Toplam 38 (%45) hastanın böbrek nakli öncesinde karaciğer biyopsisi yapılmamıştır.

**Tablo 4.3.** Hastaların karaciğer biyopsileri

Böbrek nakli öncesi Karaciğer biyopsi	Hasta sayısı	yüzde
Hafif hasar	23	27,7
Hafif derecede kronik hepatit	17	20,5
Orta derecede kronik hepatit	5	6
Toplam karaciğer biyopsisi yapılan hasta sayısı	45	54



Toplam 16 hastanın hem böbrek nakli öncesi hemde böbrek nakli sonrasında karaciğer biyopsi sonuçlarına ulaşıldı. Bu karaciğer biyopsilerden sekizinde böbrek nakli öncesinde hafif hasar mevcutken böbrek nakli sonrasında hafif derecede kronik hepatit saptandı. Böbrek nakli öncesi karaciğer biyopsisinde hafif derecede kronik hepatit saptanan 3 karaciğer biyopsisinde böbrek nakli sonrasında histopatolojik iyileşme saptanmıştır. Geriye kalan 5 karaciğer biyopsisinde böbrek nakli ve sonrasında biyopsiler arasında progresyon görülmemiştir.

Toplam 16 karaciğer biyopsisi böbrek nakli öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,08$ ).

#### 4.4. Antiviral Tedavi Süreleri

Böbrek nakli öncesi toplam 30 (%36,1) hasta IFN tedavi alırken 53 (%63,9) hasta tedavi almamış. 10 hasta 12 aydan kısa (median: 6 ay (3-9 ay)) IFN tedavisi alırken, 20 hasta 12 ay ve üzeri tedavisi uygulanmıştır (süresi median 12 ay (12-19 ay)).

Böbrek nakli sonrasında hiçbir hastaya antiviral tedavi uygulanmamıştır.

#### 4.5. Tedaviye Olan Yanıt

Tedavi almış olan 30 hasta içerisinde EVR olan hasta sayısı 22 (%75,8), olmayan hasta sayısı 7 (%24,2). EOTR olan hasta sayısı 20 (%68,9) EOTR elde edilemeyen hasta sayısı 9 (%31,1) idi. Toplam 2 hastada HCV-RNA takibi yapılmamış olup SVR oranı toplam 28 hasta üzerinden hesaplandığında; SVR olan hastalar 14 (%50) elde edilmiş, SVR 14(%50) hastada sağlanamamıştı.

**Tablo 4.4.** Hastaların tedavi sonuçları

	Tedavi yanıtı olan hasta sayısı	Yüzde (%)
EVR	22	75,9
EOTR	20	69
SVR	14	50

#### 4.6. Hastaların Genotipleri

Hasta grubumuzda genotip 1b dominanttı(%68). Genotip 1a ise %24.6'sında saptanırken çok az hastada (%7) genotip 4'e raslanmıştır.

#### 4.7. Hastalarda Tedavi Sonuçlarını Etkileyen Faktörler

Tedavi süresinin 12 aydan kısa veya uzun olması EVR/DVR, EOTR ve SVR etkisi olmadığı görüldü. Ayrıca tedavi süresinin uzun olması ile böbrek nakli sonrası karaciğer demir birikimi, DM gelişimi, mortalite ve rejeksiyon ile aralarında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.5.** Tedavi süresi ile ilişkili parametreler

	Tedavi süresi 12 aydan uzun	Tedavi süresi 12 aydan kısa	P değeri
EVR/DVR	14/6	8/1	0,273
EOTR	1 5/5	5/4	0,266
SVR	9/9	5/5	0,653
Relaps	3/6	0/5	0,231
DM	5/15	2/8	0,571
Karaciğer demir birikimi	2/18	2/8	0,407
mortalite	3/17	3/7	0,306
Rejeksiyon	13/7	5/5	0,344

#### 4.8. IFN Tedavisi Alan ve Almayan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Böbrek nakli öncesi antiviral tedavi alan toplam 30 hastadan 17'si takrolimus ve 21'i mikofenolat mofetil kullanmış olup antiviral tedavi almayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ( $p=0,001$ ). Sirolimus ise tedavi almayan hastalarda daha sık kullanılmıştır ( $p=0,044$ ).

Antiviral tedavi alan hasta grubunun yaş ortalaması daha düşüktü ( $p=0,01$ ).

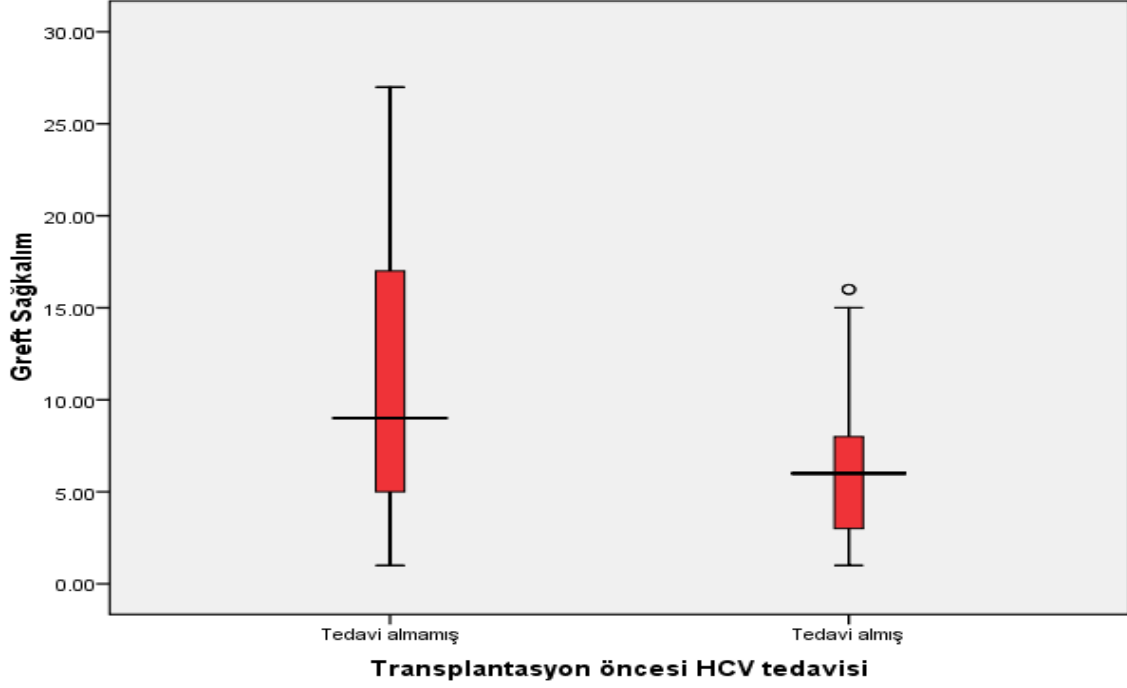
Ayrıca antiviral tedavi alan hastaların diyaliz süreleri tedavi almayan hastalarla kıyaslandığında anlamlı olarak daha uzun bulundu ( $p=0,001$ ). Bu iki grup arasında kadın/erkek oranı, karaciğer histopatolojik bulgular, KBY etyolojisi, mortalite nedenleri ve diğer immünsüpresif ajan kullanımları arasında anlamlı fark bulunamadı.

**Tablo 4.6.** IFN tedavisi alan ve almayan hasta gruplarının karşılaştırılması

Parametre	IFN tedavisi almayan grup median (min-maks)	IFN tedavisi alan grup median (min-maks)	P değeri
Yaş	49 (28-69) yıl	39 (26-64) yıl	<b>0,01</b>
diyaliz süresi	36 (1-144) ay	72 (12-276) ay	<b>0,001</b>
Greft sağ kalımı	9 (1-27) yıl	6 (1-16) yıl	<b>0,003</b>
Hasta sağ kalımı	47 (25-69) yıl	42 (26-64) yıl	<b>0,053</b>
Takrolimus alan hasta sayısı	8/53	17/30	<b>0,001</b>
Mikofenolat mofetil alan hasta sayısı	17/53	21/30	<b>0,001</b>
Sirolimus alan hasta sayısı	15/53	3/30	<b>0,044</b>
Karaciğer patoloji bulgusu (Hafif bulgular / İleri bulgular)	12/6	11/16	0,08

#### 4.9. Greft Sağ Kalımı

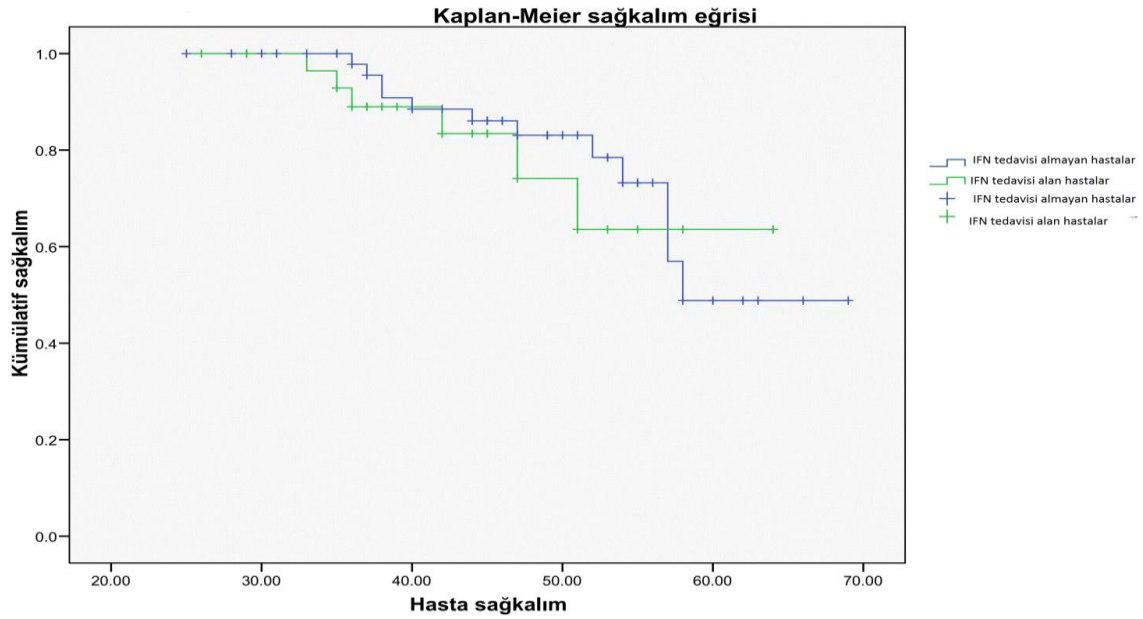
Antiviral tedavi alan grupta greft sağ kalımı daha düşük bulundu ( $p= 0,003$ ).



**Şekil 4.1.** IFN tedavi alan hasta grubunda greft sağ kalımı

#### 4.10. Hasta Sağ Kalımı

Antiviral tedavi alan ve almayan gruplar mortalite açısından Cox regresyon analizi ve Kaplan-Meier eğrisi ile karşılaştırıldığında belirgin bir mortalite farkı saptanmadı.



**Şekil 4.2.** IFN tedavi alan hasta grubunda hasta sağ kalımı

#### 4.11. Antiviral Tedavi Almayan Hastalar

Böbrek nakli öncesi HCV-RNA negatif olan toplam 39 hasta mevcuttu. Bu hastaların 11(%28)'i böbrek nakli sonrası HCV-RNA takiplerinde negatif seyretmeye devam etmesine karşın 28(%72) hastada HCV-RNA'larında pozitifleşme saptandı.

Böbrek nakli sonrası HCV-RNA pozitifleşen veya pozitifleşmeyen bu iki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, KBY nedenleri, mortalite, karaciğer demir birikimi, DM gelişmesi, donör tipi, greft ve hasta sağ kalımı ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $P>0.05$ ). Takrolimus kullananlarda HCV RNA pozitifleşmesi anlamlı olarak daha az bulundu ( $p=0,01$ ).

**Tablo 4.7.** Antiviral tedavi almayan hastalar

Antiviral tedavi almayan grup	Takrolimus kullanmayan hasta sayısı	Takrolimus kullanan hasta sayısı	Total	P değeri
HCV-RNA pozitifleşme yok	6	5	11	0,01
HCV-RNA pozitifleşme var	26	2	28	
Toplam	32	7	39	

#### 4.12. Nakil Sonrası Relaps

Toplam tedavi alan 30 hastanın 14 %46.6 SVR elde edilmiş olup bu hastaların sadece 1 (0,7)'ünde relaps saptandı.

#### 4.13. HCV Viral Yük

Antiviral tedavi almayan ve böbrek nakli sonrasında HCV-RNA takipleri pozitif olup düzenli takip edilen hastalar alındı. HCV-RNA düşük ve yüksek viral yük olan hastalar olarak ikiye ayrıldı. Yüksek viral yük RNA  $>600,000$  IU/ml ve düşük viral yük ise RNA

<600,000 IU/ml olarak tanımlandı. Hastaların median HCV-RNA 55,000,000 IU/ml (0-98,000,000IU/ml). Viral yükün EVR-DVR, SVR, EOTR ve relaps sürecine etki etmediği gösterildi (p>0,05). Ancak yüksek viral yük olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu (p=0,008).

**Tablo 4.8.** Viral yük ile mortalitenin karşılaştırılması

HCV Viral Yük	MORTALİTE		Toplam
	Hasta sağ kalımı	exitus	
Düşük	23	0	23
Yüksek	15	6	21
Toplam	38	6	44

Ayrıca yüksek viral yükü olan hastalarda sepsisten ölme riski anlamlı yüksek bulundu (P<0,05).

**Tablo 4.9.** Yüksek viral yük ile sepsisin karşılaştırması

HCV Viral Yük	SEPSİS		Toplam hasta sayısı
	Yok	Var	
Düşük	23	0	23
Yüksek	16	5	21
Toplam	39	5	44

Yüksek viral yük ile malignite ve karaciğer yetmezliği gelişimi ile aralarında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

#### 4.14. Diabetes Mellitus

Böbrek nakli sonrasında 18 (%21,7) hastada DM gelişmiştir. Bunların 7'si IFN tedavisi alan hastalardı. Ativiral tedavi almak DM gelişmesi için riski olarak bulunmadı (p=0,785).

Böbrek nakli sonrasında metilprednizolon tedavisi almak DM gelişme riskini arttırdığı istatistiksel olarak anlamı bulundu ( $p=0,006$ ). DM tanısı alan ve almayan grubu mortalite açısından karşılaştırıldığında anlamlı mortalite artışı saptanmadı ( $p=0,589$ ).

**Tablo 4.10.** Diabetes mellitus ile antiviral tedavinin ilişkisi

	Antiviral tedavi		Toplam
	Almamış	Almış	
Böbrek nakli sonrası DM yok	42	23	65
Böbrek nakli sonrası DM var	11	7	18
Toplam	53	30	83

**Tablo 4.11.** Steroid kullanımı ile DM gelişimi arasındaki ilişki

	Böbrek nakli sonrası DM gelişimi		Toplam hasta sayısı
	yok	Var	
Steroid kullanan	43	5	48
Steroid kullanmayan	22	13	35
Toplam	65	18	83

**Tablo 4.12.** DM gelişimi ile mortalitenin karşılaştırması

	Mortalite	exitus	Toplam hasta sayısı
	Hasta sağ		
Böbrek nakli sonrası DM yok	51	14	65
Böbrek nakli sonrası DM var	14	4	18
Toplam hasta sayısı	65	18	83

#### 4.15. Karaciğer Demir Birikimi

Karaciğer demir birikimi ile yaş, böbrek nakli öncesi HCV pozitifliği, greft sağkalımı, hasta sağ kalımı, median ALT, median HCV-RNA, karaciğer yetmezliği, relaps, tedavi sonuçları ile aralarında anlamlı ilişki saptanmadı ( $P>0,05$ ). Ancak karaciğer demir birikimi ile DM arasında ilişki vardı: karaciğer demir birikimi olanlarda daha fazla DM gelişmiştir ( $p=0,019$ ).

**Tablo 4.13.** Karaciğer demir birikimi

	Böbrek nakli sonrası DM		Toplam
	Yok	Var	
Demir birikimi yok	59	12	71
Demir birikimi var	6	6	12
Toplam	65	18	83

#### 4.16. Rejeksiyon

Hastaların 65/83 (%78,3)'inde rejeksiyon varken bunların sadece 59 (%71,1)'düzenli HD programına alınmışlardır.

**Tablo 4.14.** Rejeksiyon

	Hasta sayısı	Yüzdesi
Rejeksiyon yok	18	21,7
Rejeksiyon var	65	78,3

#### 4.17. Greft Sağ Kalım

**Tablo 4.15.** Greft sağ kalım

	Hasta sayısı	Yüzdesi
Kronik rejeksiyon sürecinde olan hastalar	24	28,9
Düzenli HD alınan	59	71,1



## 5. TARTIŞMA

Dünya nüfusunun 170 milyondan fazlası HCV ile enfekte olup bunların yaklaşık 1 milyonunun siroz veya primer karaciğer kanserinden kaybedilmesi beklenmektedir (11). Kronik Hepatit C (KHC) tüm dünyada endemik bir enfeksiyon hastalığıdır, her yıl yaklaşık 250.000 ölüm oranı ile dünyada en sık ölüm nedeni olan 10. enfeksiyon hastalığıdır (15). HCV akut hepatitlerin %20'si, kronik hepatitlerin ise %70'inden sorumlu tutulmaktadır (21). Ayrıca HCV bütün dünyada siroz ve karaciğer kanserinin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. HCV hemodiyaliz hastalarında da kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir (36). Birçok nedenden dolayı hemodiyaliz hastalarında HCV klinik seyri tam olarak netleşmemiştir (37). Hemodiyaliz hastalarında HCV genelde asemptomatik ve selim seyirli sayılmaktadır. Kronik HCV enfeksiyonunun hemodiyaliz replasman tedavisi alan hastalarda mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (39). Hemodiyaliz hastalarında kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde en uygun yaklaşım enfeksiyonun önlenmesidir. Böbrek nakli olmayı bekleyen diyaliz hastalarında transplantasyon sonrası antiviral tedavinin akut red ve graft disfonksiyonuna neden olmasından dolayı nakil öncesinde tedaviyi tamamlamak daha akılcı bir yaklaşımdır. Hemodiyaliz hastalarında IFN ile 3 x 3 milyon IU/hafta altı aylık tedavinin toleransı iyi bulunduğu, yan etkilerin az olduğu ve tedaviyi erken kesme oranlarının düşük olması nedeni ile günümüz bilgileri dahilinde iyi bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (63). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda Peg-IFN'lar, kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde konvansiyonel IFN'lara göre SVR oranlarının daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiş olsa da, hemodiyaliz hastalarında yapılmış kontrollü çalışmalar azdır. Interferonun düşük doz ribavirin kombinasyonu ve yüksek doz eritropoetin (haftalık 20000-30000 IU) kullanılması ile iyi sonuçlar elde eden çalışmalar olsa da ribavirinin hemodiyaliz hastalarında serum konsantrasyonunun yüksek oluşu ve metabolitleri eritrositlerde birikerek hemolize neden olmaları nedeni ile hemodiyaliz hastalarında kullanılması halen tartışma konusudur (73).

Böbrek nakli hemodiyaliz hastalarının sağ kalım süresini uzatan en önemli renal replasman tedavisidir. Hemodiyaliz hastalarında anti-HCV pozitiflik prevalansı %10 ile %49 arasındadır. Bu nedenden dolayı böbrek nakilli hastalarda da HCV prevalansı yüksektir (%11-49). Böbrek nakilli hastaların önemli mortalite nedenlerinden biri karaciğer hastalığıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk nakilli hastaların %8-28'inde

görülmektedir (83). Böbrek nakil hastalarında HCV pozitifliğinin yaşam süresini kısalttığı bilinmektedir. Böbrek nakil tekniklerinin ve immünsüpresif tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte hasta sağ kalımı artmış olup uzun vadede HCV'ye bağlı komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Bu çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan hastalara böbrek nakli yapıldığında hasta ve greft sağ kalımını etkileyen faktörlerin neler olabileceğini araştırdık. Mevcut literatürü incelediğimizde böbrek nakli öncesi kronik HCV enfeksiyonu tedavisi almanın, kalıcı viral yanıtı ulaşmanın uzun dönemde greft ve hasta sağ kalımına ne derecede etki edip etmediği konusunda net bir uzlaşma olmadığı, bu konuda verilerin yetersiz olduğunu gördük. Kendi hasta grubumuzun verilerini irdeleyip bu konuda literatüre yol gösterici olabilecek sonuçlar elde ettik. Ayrıca immünsüpresif tedavilerin HCV nüksü ile ilişkisini inceledik. Böbrek nakli öncesi ve sonrasında yapılan karaciğer biyopsileri arasındaki histopatolojik değişiklikleri, viremi ile diabetes mellitus, glomerülopati, demir depo hastalığı ve malignite gelişimi ile aralarındaki ilişkiyi inceledik.

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği tedavi seçenekleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Böbrek nakli yapılan hastalarda yaşanan önemli sorunlardan biri organın alıcı tarafından reddidir. Bunu önlemek için çok sayıda girişim ve ilaç kullanılmaktadır. Kullanılan ilaçlar arasında kortikosteroidler, antimetabolitler, kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri, immün sistemi birden çok basamakta baskılayarak böbrek reddini azaltmaktadır.

Son yıllarda immünsüpresif tedavilerde meydana gelen gelişmelerle greft sağ kalım sürelerinde belirgin artış sağlanmıştır. Amerika ulusal organ ağı (UNOS) verilerine göre 1987 yılında bir yıllık greft sağ kalım oranı %72,5 iken bu oran 2004 yılında %90,3 olarak bildirilmiştir (112). 1998-2007 yılı UNOS verilerine göre bir ve beş yıllık greft sağ kalımı canlıdan böbrek nakli yapılan hastalarda sırasıyla %96 ve %81, kadavradan böbrek nakli yapılan hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %92 ve %71 olarak bulunmuştur. Yine UNOS verilerine göre bir ve beş yıllık hasta sağ kalımı canlıdan böbrek nakli yapılan hastalarda sırasıyla %98 ve %91, kadavradan böbrek nakli yapılan hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %96 ve %83 bulunmuştur (113). Bizim çalışmamızda, bir yıllık greft sağkalımı kadavra ve canlıda %100 iken, beş yıllık greft sağkalımı kadavra ve canlıda sırasıyla %73, %85 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışma grubumuzda canlıdan veya kadavradan böbrek nakli yapılmasının bir ve beş yıllık greft sağ kalımına etkisi olmadığı saptadı (p=0,476). UNOS verileri kronik HCV enfeksiyonuna bakılmaksızın yapılmış olup bizim çalışma grubu ile

benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kronik HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında donör tipinin greft sağ kalımına etkisi yoktur. Bu da gün geçtikçe immünsüpresif tedavilerde meydana gelen gelişmelerin greft sağ kalımına olan olumlu etkisini açıklamaktadır. Ayrıca IFN tedavisi alan ve almayan grubu karşılaştırdığımızda greftin bir ve beş yıllık sağkalımı sırasıyla %100, %76 tedavi almayanlarda ise %100, %87 olarak hesaplanmıştır. Bu veriler UNOS verileri ile karşılaştırıldığında benzerlik göstermektedir ( $p=0,303$ ). Ancak ortalama 10 yıllık takip süresinde IFN tedavisi alan grupta greft sağ kalımı anlamlı olarak az bulunmuştur ( $p=0,003$ ). IFN tedavisi alan ve almayan grubu karşılaştırdığımızda; iki grup arasında kadın/erkek oranı, böbrek nakli öncesinde karaciğer histopatolojik bulgular, KBY etyolojisi, immünsüpresif ajan kullanımı arasında anlamlı fark bulunamadı.

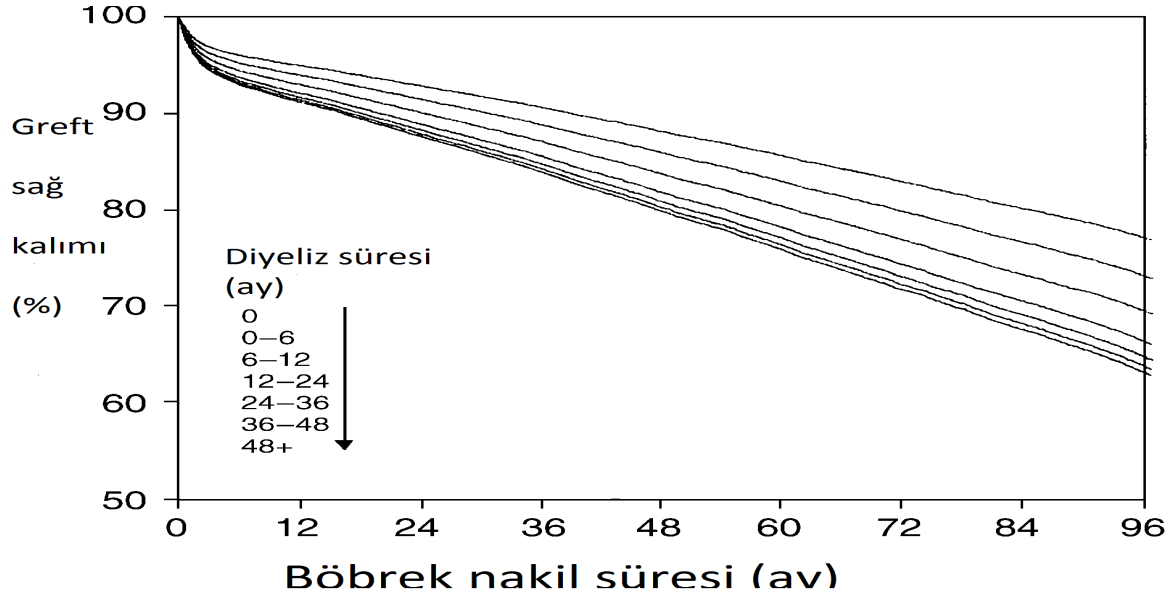
Çalışmamızda IFN tedavisi alan grupta greft sağ kalımının daha kısa olmasını etkileyebilecek faktörleri araştırdık:

İleri yaş, obezite, etnik gruplar, aile öyküsü, donör tipi, akut rejeksiyon, kortikosteroid kullanımı ve bazı immünsüpresif tedavi rejimleri böbrek nakilli hastalarda DM gelişme risk faktörleri arasında yer almaktadır (114). Kronik HCV enfeksiyonunun DMye yatkınlığı artırdığı bilinmektedir, böbrek nakilli hastalarda DM gelişimi mikro ve makrovasküler komplikasyonlara neden olacağından greft sağ kalımına olumsuz yönde etkileyeceği bilinmektedir. Böbrek nakli öncesinde IFN tedavisinin DM gelişimini engellediğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada 14 antiviral tedavi alan hasta grubu ile 40 antiviral tedavi almayan hasta grubu karşılaştırıldığında, tedavi alan grupta sadece 1 hastada DM gelişirken %7,1, tedavi almayan grupta toplam 10 hastada DM gelişmiştir %25 ( $p=0,009$ ) (115). On altı kronik HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastasına antiviral tedavi uygulanmış ve böbrek nakli sonrasında hiçbir hastada DM gelişmemiştir (116). Bizim çalışmamızda RT öncesi antiviral tedavi alan grupta 7 hastada DM gelişmiştir. Antiviral tedavi almak DM geliştirme riskini azaltmamıştır. Ancak antiviral tedavi alan ve almayan grup arasında DM gelişimi açısından fark anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenden dolayı bizim çalışma grubumuzda IFN tedavisi alan grubun greft sağ kalımının daha kısa oluşundan DM gelişimi sorumlu tutulamaz.

IFN tedavisi alan hasta grubu ile almayan grup karşılaştırıldığında IFN tedavisi alan grup daha gençti ( $p=0,01$ ). Yaş ilerledikçe eşlik eden kronik hastalıkların (kardiovasküler, DM, vs) görülme sıklığı artmaktadır ve bu gibi yandaş hastalıklardan kaynaklanabilecek azalmış greft ve hasta sağ kalımından söz edilebilir. Hasta yaşı ve greft sağ kalımı ile ilgili yapılmış pek çok araştırma mevcuttur. Bir çalışmada 4 ayrı yaş grubu oluşturulmuş ve greft sağ kalımına etkisi bakılmış; 18–49, 50–59, 60–64 yaşlar arası ve 65 yaş üstü olarak hastalar 4 grupta incelenmiş ve 10 yıl takip edilmişler. Altmış yaş altı 8 yıllık greft sağkalımı %60 iken, 60 yaş üst için sadece %30-40 bulunmuş ayrıca gruplarını greft disfonksiyonu sırası ile: %28, %34, %43,9 ve %41,3 olarak hesaplanmış ve istatistiksel anlamlı bulunmuştu ( $p=0,004$ ) (117). Diğer bir çalışmada 50-59, 60-64 ve 65 yaş üstü olmak üzere üç grupta greft sağ kalımı araştırılmış ve 3 yıllık izlem süresinde bu üç grup arasında greft sağkalımı ile ilgili anlamlı fark bulunmamıştır (118). Yine 10 yıllık takip süresinde 60 yaş altı ve üstü olan hasta gruplarını greft sağ kalımını karşılaştıran bir başka çalışmada greft sağkalım 60 yaş altı için %59 iken 60 yaş üstü için %32 olarak bulunmuş (119). Bizim çalışmamızda IFN tedavisi alan hasta grubunun yaş ortalaması anlamlı olarak daha gençti ancak greft sağkalımları anlamlı olarak daha kısa bulundu. IFN tedavisi alan hasta grubunda greft sağ kalım süresindeki kısalmanın yaş ile olan ilişkisi olası değildir.

IFN tedavisi alan hasta grubumuzda hemodiyaliz süreleri tedavi almayan hasta grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha uzun bulundu ( $p=0,001$ ). Böbrek nakli öncesinde yapılan diyaliz destek tedavi süresi de graft sağkalım oranları açısından önemli olduğu ve en iyi sonuçların diyalize girmeden yapılan böbrek nakillerinde elde edildiği tespit edilmiştir. Beş yüz yirmi üç hasta ile yapılan bir çalışmada böbrek nakli sonrası hastalar ortalama  $48\pm 14$  ay takip edilmiş ve takip sonrası mortalitesi %28, greft kaybı da %23 olarak tespit edilmiştir. Ölen hastaların %7'si daha önce hiç diyalize girmemişken, %23'ü 3 yıldan daha az süre hemodiyaliz desteği almış ve %44'ü 3 yıldan daha fazla HD tedavisi almıştı. Bu çalışmada böbrek nakli öncesinde 3 yıldan daha fazla hemodiyaliz desteği alan hastalarda greft sağ kalımı anlamlı olarak daha az bulunmuş ( $p=0,0003$ ). Ayrıca hiç diyaliz desteği almayan hastalarla, 1-2 yıl hemodiyaliz desteği alan hastalar kıyaslandığında greft sağ kalımının hiç diyaliz tedavisi almayanlarda daha uzun olduğu saptanmış ( $p=0,04$ ). Aynı çalışmanın bir başka sonucuda 1-2 yıl hemodiyaliz desteği alan hastalarla 3 yıldan fazla hemodiyaliz desteği alan hasta grubu ile karşılaştırıldığında: greft sağ kalımı 1-2 yıl diyalize desteği alan hasta grundagraft sağ kalımı daha uzun olduğu saptanmıştır ( $p=0,003$ ) (120). U.S. Renal Data System (USRDS) verilerine göre böbrek nakli öncesinde 6-12 ay

diyaliz desteği almanın bile böbrek nakli öncesinde hiç diyalize girmeyenlerle karşılaştırıldığında ve uzun süreli izlemde %37'lik artmış greft kaybı ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (121).

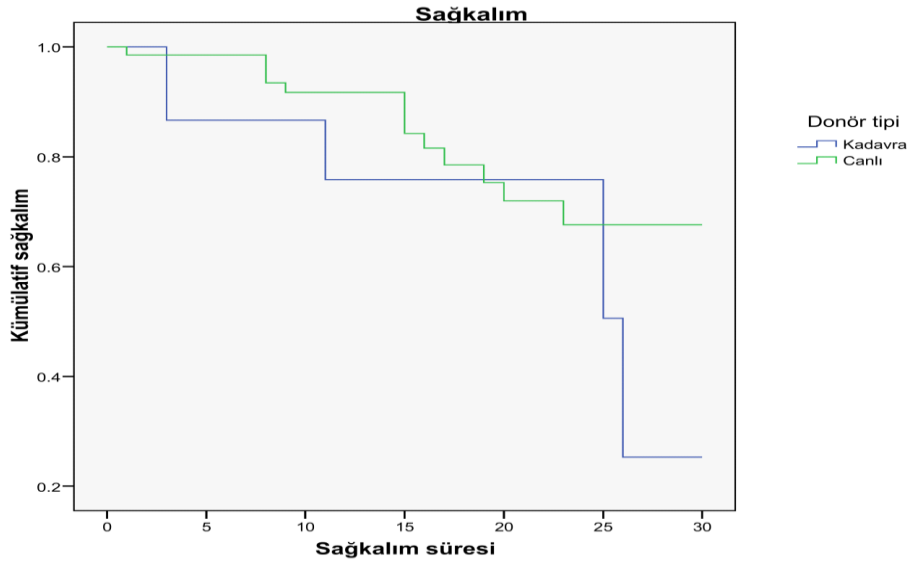


Kidney International 58:1311-1317, 2000.

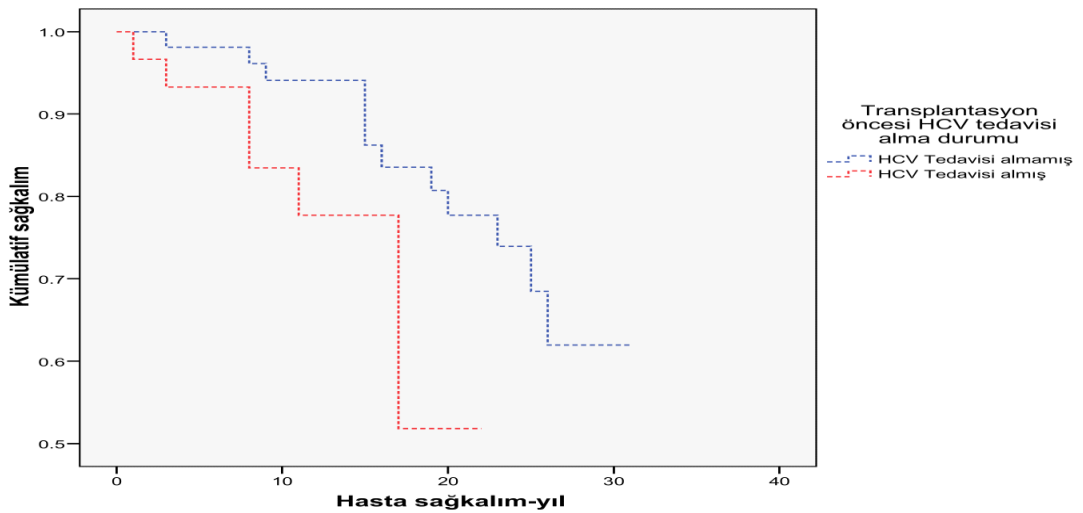
**Şekil 10.1.** Diyaliz süresi ile böbrek nakli sonrasında hasta sağ kalım eğrisi

Bizim çalışma grubumuzda IFN tedavisi alan hastaların median diyaliz süreleri 72 ay iken, IFN tedavisi almayanlarda 36 ay idi. Diyaliz süresi IFN tedavisi alan hasta grubumuzda anlamlı olarak daha uzun saptandı ( $p=0,001$ ). Tedavi alan grupta greft sağ kalımının daha az olması bizim çalışma grubumuzda böbrek nakli öncesi diyaliz süresinin uzun olmasına bağlanabilir. Ancak unutulmaması gereken IFN tedavi süresinin bizim çalışma grubumuzda 20 hastada 12 aydan uzun uygulanmış olmasıdır. INF tedavisi alan hasta grubunda tedavi süresine bağlı olarak hemodiyaliz sürelerinin uzadığını düşünmekteyiz. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre kronik HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarına erken dönemde böbrek nakli yapması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışma grubumuzda INF tedavisi almış olmanın greft sağ kalımına kısalttığı ve hasta sağkalımına etkisi olmadığı için IFN tedavisi vermek için böbrek naklini ertelemeyi önermemekteyiz. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların böbrek nakli bekleme listesinde tedaviden bağımsız olarak eklenmesi gerektiği, tedavi altında olan diyaliz hastalarının verici sağlanması halinde tedavinin kesilip nakil yapılmasını önermekteyiz.

Çalışmamızda bir ve beş yıllık hasta sağkalımı canlıdan yapılan böbrek naklinde %99-%89 iken kadavradan yapılan nakilde %100-%87 olarak hesaplandı. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda hasta sağkalımı açısından bizim çalışmadada UNOS çalışmasına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Böylece kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda bir ve beş yıllık hasta sağkalımı HCV enfeksiyonu olmayanlarla aynı bulunmuştur. Ayrıca IFN tedavisi alan grupla almayan grup karşılaştırıldığında bir ve beş yıllık hasta sağkalımı arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,104$ ).



Şekil 10.2. Donör tipine göre bir ve beş yıllık hasta sağ kalımı



Şekil 10.3. IFN tedavisi alan ve almayan hasta sağ kalım eğrileri

Hemodiyaliz hastalarında daha önce de belirtildiği gibi HCV enfeksiyonu prevalansı diyaliz sıvılarının kontaminasyonu, diyaliz makinalarının ortak kullanımından ve son olarak nazokomial bulaşından dolayı yüksektir. Diyaliz hastalarında kronik HCV enfeksiyonu açısından tedavi başlama gerekliliği; hastaların tedaviyi zor tolere etmesi ve kronik HCV enfeksiyonunun selim seyrinden dolayı halen tartışma konusudur. Ancak diyaliz hastalarının böbrek nakli sonrasında greft fonksiyon kaybına neden olacağından günümüz koşullarında halen antiviral tedavi diyaliz sırasında verilmektedir. Bizim çalışma grubumuzda da hastalara böbrek nakli öncesinde tedavi verilmiştir. Böbrek nakli sonrasında hiçbir hasta antiviral tedavi almamıştır. Diyaliz hastalarına uygulanacak en uygun tedavi protokolünü araştırmak için yapılmış çalışmaların sayısı, çalışmalarda hasta sayıları az olduğu için literatürde bu konuda güçlü bir veri yoktur. Uygun tedavi şemalarından biri IFN ile 3 x 3 MU/hafta altı aylık süreyle yapılan tedavidir (63). Ondokuz kronik HCV enfeksiyonu olan diyaliz hastasında toplam 6 ay IFN tedavisi uygulanmış. Tedavi sırasında 6 hasta IFN ilişkili yan etkilerden dolayı tedaviyi sonlandırmış ve 13 hastanın 10'unda (%76) tedavi sonunda ALT değerlerinde düzelme ve HCV-RNA'da negatifleşme saptanmış (122). Yapılan diğer bir kontrollü randomize çok merkezli çalışmada 19 kronik HCV enfeksiyonu olan diyaliz hastalarına 3 x 3 MU/haftalık IFN tedavisi verilmiş kontrol grubuna da antiviral tedavi verilmemiş. Tedavi alan grupta yan etkilerden dolayı sadece 9 hasta tedaviyi tamamlayabilmiş. Bu hastaların sekizinde (%89) tedavi sonunda HCV-RNA'larında negatifleşme ve yedisinde (%78) tedavi bitiminin 21. ayında hala HCV-RNA negatif olduğu saptanmıştır (123). Tedavi verilmeyen grupta ise HCV-RNA'larında değişiklik saptanmamış.

Bizim çalışma grubumuzda 30 hasta IFN tedavisi alırken 53 hastaya tedavi verilmemiştir. EVR olan hasta sayısı 22 (%75,8), EOTR olan hasta sayısı 20 (%68,9). Toplam 2 hastanın tedavi sonrasında HCV-RNA takibi yapılmamış olup SVR oranı toplam 28 hasta üzerinden yapıldı; SVR gelişen hasta sayısı 14 (%50) olarak saptandı. 10 hasta 12 aydan kısa (median: 6 ay (3-9 ay)) IFN tedavisi alırken, 20 hastaya 12 ay ve üzeri tedavi uygulanmıştır (süresi median 12 ay (12-19 ay)). Bizim çalışma grubumuz diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında EORT ve SVR oranları daha düşük bulundu. Neden olarak toplam 11 hastada IFN yan etki ve hasta tedavi uyumundan dolayı tedaviye ara verilmesi, doz atlanması husule gelmiştir. Bu nedenden dolayı da hastalarda toplam tedavi süresi uzamış, tedaviye yanıt azalmıştır. Ancak bu çalışmalarda SVR oranının yüksek oluşu tedavinin yan etkilerinden dolayı tedavisi kesilen hastaların çalışmaya katılmadıklarındır.

Kronik HCV enfeksiyonu diyaliz hastalarında selim seyirli olsa da böbrek nakli yapılan hastalarda kronik HCV enfeksiyonuna bağlı karaciğer hastalığının gelişme riski %42-59 arasında seyretmektedir (124-125). Böbrek nakli öncesinde sağlanan SVR'nin böbrek nakli sonrasında da kalıcılığının yüksek olduğunu savunan ve böbrek nakli öncesi kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların tedavi alması gerektiğini savunan çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada toplam 16 antiviral tedavi alan kronik HCV enfeksiyonu olan diyaliz hastasına böbrek nakli yapılmış ve böbrek nakli sonrası ortalama 22,5 ay izlenmiştir (2-88 ay). Hiç bir hastada böbrek nakli sonrasında viremi saptanmamıştır (116). Yine bir başka çalışmada başarı ile tedavi edilen 10 diyaliz hastasından sadece birinde böbrek nakli sonrasında relaps saptanmıştır (123). Bizim çalışma grubumuzda 14 SVR sağlanan hastadan sadece birinde (%0,7) relaps saptandı.

Bilindiği üzere böbrek nakilli hastalarda kullanılan immünsüpresif tedaviler viral replikasyonu artırma riski taşır (83). Ancak günümüz bilgileri dahilinde kronik HCV enfeksiyonu olan böbrek nakil hastaların immünsüpresif ajanların kullanımında kısıtlama yoktur (52). Bir derlemede kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda siklosporin veya takrolimusun tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (126). Siklosporinin hepatositlerde viral replikasyonu inhibe ettiği ve karaciğer fibrozisini %50 hastada azalttığı bazı çalışmalarda belirtilmiştir (127). Yapılan bir kohort çalışmasında toplam 71 kronik HCV enfeksiyonu olan böbrek nakilli hastalar, siklosporin ve takrolimus alan hastalar olarak iki gruba ayrılmış, greft fonksiyonu ve viremi düzeyleri karşılaştırılmıştır. Takrolimus kullanan hastalarda viral replikasyon anlamlı olarak daha az bulunmuş, greft fonksiyonları takrolimus kullanan hastalarda istatistiksel olarak daha iyi saptanmış ve böylelikle siklosporinin takrolimusa olan üstünlüğü tartışma konusu haline gelmiştir(128).

Takrolimus ile tedavi edilen kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda DM gelişim riskinin artabileceği de unutulmamalıdır (129). Bizim çalışmamızda böbrek nakli öncesi HCV-RNA negatif olan toplam 39 hasta mevcuttu. Bu hastaların 11 (%28)'i böbrek nakli sonrası HCV-RNA takiplerinde negatif seyretmeye devam etmesine karşın 28 (%72) hastada HCV-RNA'larında pozitifleşme saptandı. Böbrek nakli sonrası HCV-RNA pozitifleşen veya pozitifleşmeyen bu iki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, KBY nedenleri, mortalite, karaciğer demir birikimi, DM gelişmesi, donör tipi, greft ve hasta sağ kalımı ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P>0,05$ ). Ancak ilginç bir bulgu olarak Takrolimus kullanan hastalarda HCV RNA pozitifleşmesi anlamlı olarak daha az bulundu



( $p=0,01$ ). Bu sonuç da takrolimusun viral replikasyonunu inhibe ettiğini desteklemektedir. Kronik HCV enfeksiyonu olan böbrek nakilli hastaların her ne kadar siklosporin ve takrolimus ile tedavi edilmeleri gerektiği söylene de klinik araştırmalar sınırlıdır. Yine aynı çalışmada kullanılan mikofenolat mofetilin hasta sağ kalımını iyi yönde etkilediği belirtilmektedir. Bir başka çalışmada da mikofenolat mofetilin viral replikasyonunu arttırdığı belirtilmiştir (127). Bizim çalışma grubumuzda IFN tedavisi alan hastalarımızın immünsüpresif tedavi olarak 17 hasta takrolimus ve 21 hasta mikofenolat mofetil kullanmış, buna karşın IFN tedavisi almayan hastalarda Sirolimus kullanımı daha sık bulundu. IFN tedavisi almayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ( $p=0,001$ ). Ancak bizim çalışma grubumuzda IFN tedavisi alan grupta mikofenolat mofetil kullanımı daha sık olmasına rağmen hasta sağ kalımına etkisi yoktu. Ayrıca viral replikasyonu arttırdığı da bizim çalışma grubumuz için söylenemez. IFN tedavisi almayan grupta iste sirolimus kullanımı daha sık bulundu ( $p=0,044$ ) ancak sirolimusun hasta sağkalımı üzerine etkisini araştıran çalışmalar çok sınırlıdır.

Kronik HCV enfeksiyonu olan böbrek nakilli hastaların enfeksiyonlara daha yatkın oldukları ve özellikle böbrek naklinin ilk 6 ayında enfeksiyona bağlı ölümlerin daha sık olduğu belirtilmiştir (130). Erken dönemde kronik HCV enfeksiyonu olan böbrek nakilli hastalarda akut rejeksiyon sıklığı yüksektir ve rejeksiyon tedavisi için de daha yüksek doz immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece hastalar enfeksiyona daha açık hale gelmektedir (131). Bir diğer çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan böbrek nakilli hastalarda sepsise bağlı mortalitenin arttığını belirtmişlerdir(118). HCV-RNA titresinin böbrek nakli sonrasında karaciğer hastalığı ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (132). Bizim çalışma grubumuzu HCV-RNA düşük ve yüksek viral yük olarak ayırdığımızda, yüksek viral yükü olan hastalarda mortalitenin yüksek olduğu saptandı ( $p=0,008$ ). Yüksek viral yükü olan hastalarda en sık mortalite nedeni sepsis olarak bulunmuştur ( $P<0,05$ ). Fakat yüksek viral yük ile malignite ve karaciğer yetmezliği gelişimi ile aralarında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bu sonuçlar da diğer çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Böbrek nakli yapılan hastalarda yeni gelişen diyabetes mellitus (DM) uzun dönemde hastanın hayat kalitesini etkileyen önemli komplikasyonlardan bir tanesidir. Kronik HCV enfeksiyonunun genel olarak insülin direnci, yağlı karaciğer gelişimi hatta DM gelişimi ile ilişkisi açıklanmıştır. Kronik HCV enfeksiyonu ile NBDM (nakile bağlı gelişen DM) arasında da sıkı bir ilişki mevcuttur. Olası mekanizma olarak hepatit C virüsünün karaciğer

hücelerinde insülin regülasyon yollarını bozarak insülin direncine neden olması olarak açıklanmaktadır (129). Bir meta analizde toplam 30 099 böbrek nakilli hastanın verileri incelenmiş olup NBDM olan hastalarda yüksek HCV pozitifliği saptanmıştır (20). Daha öncede bahsedildiği üzere takrolimus kullanımı DM gelişimi için risk faktörü olarak belirtilmişti. NBDM gelişimi kronik HCV enfeksiyonu olan nakilli hastalarda greft ve hasta kaybına neden olan bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Bir çalışmada NBDM gelişen ve gelişmeyen kronik HCV enfeksiyonu olan böbrek nakilli hastalar karşılaştırılmış ve NBDM olan hastalarda artmış mortalite riski saptanmıştır (52). Geniş çaplı yapılan bir kohort çalışmasında 3,611 hastada ileri yaş, zenci ırk, glukokortikoid kullanımı ve immünsüpresif ajanlardan Siklosporin ve takrolimus kullanımı NBDM gelişimi için risk faktörü olarak saptanmış (122). Bizim çalışmamızda böbrek nakli sonrasında DM gelişimi %21,7 olarak saptandı. IFN tedavisi alan hasta grubunda 7 hasta olmayanlarda ise 11 hastaya DM gelişmiştir. metilprednizolon tedavisi alan hastalarda doza bağımsız olarak DM gelişimi anlamlı yüksek saptandı (p=0,006). Diğer immünsüpresif ajanlar ile DM aralarında istatistiksel anlamlılık elde edilmedi. Ayrıca DM gelişimi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,589). Böbrek nakli öncesinde IFN tedavisi alanın nakil sonrasında DM gelişiminde anlamlı azalmaya yol açtığını saptayan çalışmalar mevcuttur. On altı antiviral tedavi alan hasta grubunda böbrek nakli sonrası hiçbir hastada DM gelişmemiştir (10). Bir başka çalışmada da 14 antiviral tedavi alan hasta grubu ile 40 antiviral tedavi olmayan hasta karşılaştırıldığında, tedavi alan grupta sadece 1 hastada DM gelişmemişken %7,1 (1 / 14) tedavi olmayanlarda ise DM daha sık gelişmiştir %25 (10 / 40) (p =0,009) (121). Ancak bizim çalışmamızda böbrek nakli öncesi antiviral tedavi almak DM geliştirme riskini azaltmamıştır.

Böbrek nakli öncesinde IFN tedavisi alanın nakil sonrasında HCV'ye bağlı glomerülonefrit riskini azalttığını belirten bir çalışmada 15 diyaliz hastasına IFN tedavisi verilmiş ve 10 (%67) hastada SVR elde edilmiş. Bu hastaların sadece birinde glomerülonefrit gelişmiş. Kontrol grubuna ise IFN tedavisi olmayan 68 böbrek nakilli hasta çalışmaya alınmış ve bu hastalardan 12'inde (%19) glomerülonefrit saptanmış ve bu 12 hastanın hepsinde de HCV-RNA pozitif saptanmıştı (p<0,0001) (133). Bizim çalışmamızda SVR geliştiren hastaların hiçbirinde glomerülonefrit gelişmezken tedavi olmayan hastalarda sadece birinde gelişmiştir. Sayılar çok az olduğu için istatistiksel analiz yapmak zor olmakla beraber anlamlı bir fark olmadığını saptadık.

Kronik HCV enfeksiyonunda karaciğerde artmış demir birikimi literatürde %10-42 olarak birçok çalışma ile bildirilmiştir (100). Karaciğer demir birikiminin artması, karaciğer üzerindeki oksidatif stresi arttırarak, fibrozis ve enflamasyonun ilerlemesine neden olur (101,102). Bir çalışmada artmış karaciğer demir birikimi ile karaciğer fibrozisi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmasına karşın diğer pek çok çalışmada anlamlı ilişki kurulamamıştır (103-105). Yüzealtmışiki Anti-HCV pozitif böbrek nakilli hasta ile yapılan bir çalışmada HBV koenfeksiyonu ve hemosiderozisin saptanması bu hastalarda siroz gelişiminde artmış risk saptanmıştır (106). Çalışmamızda karaciğer demir birikimi ile yaş, böbrek nakli öncesi HCV-RNA pozitifliği, greft sağkalımı, hasta sağ kalımı, median ALT, median HCV-RNA, karaciğer yetmezliği ve relaps ile aralarında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ancak karaciğer demir birikimi ile DM arasında ilişki vardı: karaciğer demir birikimi olanlarda daha fazla DM gelişmiştir ( $p=0,019$ ). Böbrek nakilli hastalarda bu konu ile ilgili literatüre raslanmadı.

Karaciğer biyopsisi ile karaciğer hastalığının histopatolojisinin tam olarak belirlenebilmesi halen tartışma konusudur. Karaciğer biyopsisi karaciğer dokusunun sadece 1/40000-1/50,000 gibi çok az bir bölümü hakkında bilgi vermektedir. Kronik HCV enfeksiyonunda karaciğer dokusunda fibrosis heterojen dağılmaktadır ve bazen karaciğer biyopsisinde bias olabilmektedir (134-136). Tek merkezli retrospektif bir çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların %25'inde böbrek nakli sonrasında karaciğer fibrozisi gelişimi saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ise fibrosizinin gelişmediği saptanmıştır. Çalışmalar arasında çelişki mevcuttur bu da karaciğer biyopsi tekniklerine bağlanabilmektedir (137-140). Bizim çalışma grubumuzda toplam 16 hastanın hem böbrek nakli öncesi hem de böbrek nakli sonrasında karaciğer biyopsi sonuçlarına ulaşıldı. Bu karaciğer biyopsilerden sekizinde böbrek nakli öncesinde hafif hasar mevcutken böbrek nakli sonrasında hafif derecede kronik hepatit saptandı. Böbrek nakli öncesi karaciğer biyopsisinde hafif derecede kronik hepatit saptanan 3 karaciğer biyopsisinde böbrek nakli sonrasında histopatolojik iyileşme saptanmıştır. Geriye kalan 5 karaciğer biyopsisinde böbrek nakli ve sonrasında biyopsiler arasında progresyon görülmemiştir. Böbrek nakli öncesi ve sonrası yapılan 16 karaciğer biyopsileri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,08$ ). Bizim çalışma grubumuzda böbrek nakli olmanın kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların biyopsilerine etkisi olmamıştı. Ancak verilerimiz kısıtlıdır hastalara ortalama 2 yıl sonrasında karaciğer biyopsisi yapılmıştır, süre yetersizdir. Ayrıca hasta sayısı da yetersiz. İnvazif bir yöntem olmasından dolayı ileri tetkik yapılmamıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Böbrek nakli, kronik HCV enfeksiyonu olan diyaliz hastalarının sağ kalım süresini uzatan en önemli renal replasman tedavisidir. Bu hastalarda donör tipinin hasta ve greft sağkalımına etkisi olmadığını saptadık.
2. Böbrek nakli öncesinde anti-viral tedavi almanın DM gelişimi yönünden koruyucu olmadığını saptadık. Aynı zamanda DM gelişiminde hasta ve greft sağ kalımına etkisi olmadığını saptadık.
3. Kronik HCV enfeksiyonu böbrek nakilli olan hastalarda da selim seyirli olduğu ve hasta sağ kalımına etkisi olmadığını saptadık.
4. Böbrek nakilli hastaların karaciğerde artmış demir birikimi ile DM gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı.
5. Kronik HCV enfeksiyonu olan diyaliz hastalarına böbrek nakli yapılmadan önce anti-viral tedaviyi öneren pek çok çalışmaya karşın çalışmamızda anti-viral tedavi alan grupta greft sağ kalımının kısaldığını saptadık. Diyaliz hastalarına diyaliz süresi anti-viral tedavi başlanabilir ancak tedavinin kısa sürede tamamlanması ve uygun donör sağlanması halinde tedavinin sonlandırılması gerektiğini vurgulamaktayız. Diyaliz hastaları böbrek nakli listeler Böbrek nakil sonrası kronik HCV enfeksiyonun seyri nisbeten iyidir. Hasta ve greft sağ kalımını ciddi oranda etkilemez
6. İmmünespresif tedavinin HCV sürecine genel anlamda olumsuz etkisi olmadığını
7. Rejeksiyon nedeni ile yüksek doz kortikosteroid tedaviler dışında diğer tedavi seçenekleri sonuçları seyri olumsuz etkilemediği

## 7. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Leary TP, Muerhoff AF, Simons JN, et al. Sequence and genomic organization of GBV-C: a novel member of the Flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Biol* 1996;48:60-67
3. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 25:1527.
4. Chen S, Wang YM. Multigene tracking of quasispecies in viral persistence and clearance of hepatitis C virüs. *World journal of gastroenterology: WJG*. May 21 2005;11(19):2874-2884.
5. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19:1321.
6. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virüs genotypes. *Hepatology* 2005; 42:962.
7. Abacioglu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virüs genotypes in Turkish patients. *Journal of viral hepatitis*. 1995;2(6):297-301.
8. Sünbül M, Leblebicioğlu H. Kronik hepatit C tedavisinde PEG-interferonların kullanımı. *Flora* 2003; 8: 3-16.
9. Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1736-60
10. McHutchison JG. Hepatitis C advances in antiviral therapy: What is accepted treatment now? *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 431-41.
11. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL: Viral hepatitis C. *Lancet* 362: 2095–2100, 2003
12. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virüs infection. *World JGastroenterol*. 2007; 13(17): 2436-41.
13. Okten A. Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etiyolojisi. *Güncel Gastroenterol*. 2003; 7(3): 187-91.

14. Tozun N. "HCV infeksiyonunun Türkiye açısından önemi" Epidemiyoloji ve projeler. In: Cakaloğlu Y, ed. Hepatit C Güncelleme Toplantısı (11-13 Ocak 2008, İstanbul) Konuşma Metinleri. İstanbul: Turk Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2008:1-3.
15. Epidemiology&prevention of vaccine-preventable diseases, The Pink Book. 8th ed. CDC. MMWR. 2001;50:RR-11
16. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi – Yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. Viral Hepatit 2007. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 10-50.
17. Yildirim B, Barut S, Bulut Y, et al. Seroprevalence of hepatitis Band C virüs in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. Turk J Gastroenterol. 2009;20(1): 27-30.
18. Kurt H, Battal I, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankarabolgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV ve HCV seroprevalansını yaşa ve cinsiyete göre dağılımı. Viral Hepatit Derg. 2003; 8(2):88-96.
19. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virüs infection in the United States, 1999 through 2002. Ann Intern Med 2006;144:705–14.
20. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Transmission of hepatitis C virüs infection in hemodialysis: current concepts. The International journal of artificial organs. Dec 2008;31(12):1004-1016
21. Koff RS. Hepatitis C. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious Diseases. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams, 2004: 779-784.
22. Isopet J, Rostaing L, Moussion F, et al. High rate of hepatitis C virüs clearance in haemodialysis patients after interferon- $\alpha$  therapy. J Inf Dis 1997; 176: 1614-1617
23. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. Zakim and Boyers Hepatology. Sixth edition. Philadelphia. Elsevier Saunders 2012 pp 542-75
24. Vural A. Kronik böbrek yetmezliği ve tedavisi. İçinde: Koçer İH, Erikçi S, Baykal Y (eds), İç Hastalıkları Günleri III. s.339-358. GATA Basımevi, Ankara, 2002. Vural A. Kronik böbrek yetmezliği ve tedavisi. Ed: Erikçi S, Baykal Y, İç
25. Sehgal AR. What is the best treatment for endstage renal disease? Am J Med 2002; 112:735- 736.

26. Türk Nefroloji Derneği. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry. İstanbul, 2004
27. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji – Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2009. 1. Baskı, İstanbul: Metris Matbaacılık, 2010: 3-28.
28. Mauri JM, Cleres M, Vela E. Design and validation of a model to predict early mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1690-1696.
29. Sampietro M, Badalamenti S, Graziani G: Nosocomial hepatitis C in dialysis units. *Nephron* 1996; 74(2):251-260
30. Chan TM, Lok AS, Cheng IK, Chan RT. Prevalence of hepatitis C virüs infection in hemodialysis patients: A longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993;17(1):5-8
31. Zeldis JB, Depner TA, Kuramoto IK, Gish RG, Holland PV: The prevalence of hepatitis C virüs antibodies among hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1990; 15;112(12):958-960
32. Kobayashi M, Tanaka E, Oguchi H, Hora K, Kiyosawa K. Prospective follow-up study of hepatitis C virüs infection in patients undergoing maintenance haemodialysis: comparison among haemodialysis units. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 13: 604–9.
33. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virüs infection. *Lancet. Infect. Dis.* 2005; 5: 558–67.
34. Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey, Registry 2007
35. Haldun Selcuk, Mehmet Kanbay, Murat Korkmaz, Gurden Gur, Distribution of HCV Genotypes in Patients with End-Stage Renal Disease According to Type of Dialysis Treatment *Dig Dis Sci* (2006) 51:1420–1425
36. Li Vecchi M, La Spada E, Li Vecchi V, Montalto G. Hepatitis C virüs infection in hemodialyzed patients. *The International journal of artificial organs.* Feb 2007;30(2):100-107.
37. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology.* 2002;36:3–10. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S35–46.
38. Marcelli D, Stanhard D, Conte F, Held PJ, Locatelli F, Port FK. ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 1996;50:1013-1018

39. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease (an international collaborative study). *Lancet*. 1999;354:93–99
40. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep* 50: 1–43, 2001
41. Bloom RD, Sayer G, Fa K, et al. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant*. 2005;4:139–144
42. Afsar B, Elsurur R, Sezer S, Ozdemir NF: Quality of life in hemodialysis patients: hepatitis C virus infection makes sense. *Int Urol Nephrol* 2009 May 9 (Epub ahead of print)
43. Afsar B, Sezer S, Ozdemir NF, Haberal M: Quality of life is not related with liver disease severity but with anemia malnutrition and depression in HCV-infected hemodialysis patients *Hemodial Int* 2009; Jan;13(1):62-71
44. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431-435
45. Scheuer PJ: Classification of chronic viral hepatitis: A need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13:372-374.
46. Bedossa P, Poinard T, The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-293.
47. Ishak KG, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
48. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-1520.
49. Okuda K, Yokosuka O. Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis: a case-control study with 4-23 years of follow-up. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2209-12
50. Tang S, Lai KN: Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 9: 169–179, 2005
51. Furusyo N, Hayashi J, Kanamoto-Tanaka Y, Ariyama I, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S: Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia: A prospective 10-year study. *Dig Dis Sci* 45: 2221–2228, 2000



52. KDIGO Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease *Kidney Int* 2008; 73(Suppl 109): S1–SS99
53. Natov, SN, Pereira, BJJ. Transmission of disease by organ transplantation. In: *Organ and Tissue Donation for Transplantation*, Chapman, JD, M, Wight, C (Ed), Edward Arnold, London, 1996.
54. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998; 282: 103-107.
55. Gale MJ, Korth MJ, Tang NM, et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of of the PKR protein kinase by the nonstructural %5A protein. *Virology* 1997; 230: 217-227
56. Meyers CM, Leonard LB, Stehman-Breen CO, et al. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 631-57
57. Polenakovic M, Dzekova P, Sikole A, et al. Hepatitis C in dialysis patients. *Prilozi* 2007; 28: 239-65
58. Koksai I. Pegylated interferon for treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 575-80.
59. Yu ML, Chuang WL, Chen SC, et al. Changing prevalence of hepatitis C virus genotypes: molecular epidemiology and clinical implications in the hepatitis C virus hyperendemic areas and tertiary referral center in Taiwan. *J Med Virol* 2001; 65: 58-65.
60. Fabrizi F, Martin P, Bunnaparadist S. Treatment of chronic viral hepatitis in patients with renal disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 655-70.
61. Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP, Poynard T: Interferon for interferon naive patients with chronic hepatitis C: *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;
62. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al. Efficacy of prolonged interferon therapy for patients with chronic hepatitis C with HCV-genotype 1b and high virus load. *J Gastroenterol* 2003; 2: 158-63.
63. Diego, JM, Roth, D. Treatment of hepatitis C infection in patients with renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:557–562.
64. Hirsch, MS, Tolckoff-Rubin, NE, Kelly, AP, Rubin, RH. Pharmacokinetics of human and recombinant leukocyte interferon in patients with chronic renal failure who are undergoing hemodialysis. *J Infect Dis* 1983;148:335.

65. Zeuzem, S, Feinman, SV, Rasenack, J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666
66. Grgurevic I, Vince A, Buljevac M, et al. Efficacy of interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients: two therapeutic protocols compared. *Nephron Clin Pract* 2006; 103: c8-11.
67. Urbanek P, Tesar V, Prochazkova-Francisci E, et al. Treatment of early diagnosed HCV infection in hemodialysed patients with interferon alfa. *Treatment of hepatitis C. Blood Purif* 2004; 22: 344-50.
68. Covic A, Maftai ID, Mardare NG, et al. Analysis of safety and efficacy of pegylated interferon alpha-2a in hepatitis C virüs-positive hemodialysis patients: results from a large, multicenter audit. *J Nephrol* 2006; 19:794-801.
69. Russo MW, Ghalib R, Sigal S, et al. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 437-43.
70. Sikole A, Dzekova P, Selja N, et al. Treatment of hepatitis C in hemodialysis patients with pegylated interferon
71. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association Technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:231-64.
72. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350-9.
73. Yee HS, Currie SL, Darling JM, Wright TL. Management and treatment of hepatitis C viral infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center program and the National Hepatitis C Program office. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2360-78
74. Demirtürk L. Kronik C hepatiti tedavisi -Standartlar Nelerdir? Hepatit C Güncelleme Toplantısı Konuşma Metinleri, s.101-103. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği. Hepatit C Güncelleme Toplantısı, İstanbul. 11-13 Ocak 2008
75. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007; 46: 768-74.
76. Gish RG, Nelson D, Arora S, et al. Virologic response and safety outcomes in therapy naive patients treated for chronic hepatitis C with viraclidine in combination with pegylated interferon alpha-2a. Program and abstracts of the 106th

Annual Meeting of the American Gastroenterological Association; May 14-19, 2005; Chicago, IL. Abstract 2

77. Viral Hepatit Savaşım Derneği II. Viral hepatit tanı ve tedavi rehberi (II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu) s.21-33, Antalya. 10 Kasım 2007.
78. Türkiye’de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009 İstanbul: Türk Nefroloji Derneği 2010
79. Jadoul M, Barril G. hepatitis C in hemodialysis: epidemiology and prevention of hepatitis C virüs transmission. *Contrib Nephrol* 2012; 176:35–41
80. LaQuaglia MP, Tolkoﬀ-Rubin NE, Dienstag JL, et al: Impact of hepatitis on renal transplantation: *Transplantation* 32:504, 1981
81. Weir MR, Kirkman RL, Strom TB, et al: Liver disease in recipients of long-functioning renal allografts *Kidney Int* 28:839, 1985
82. Rao KV, Anderson RW, Kasiske BL, et al: *Am J Med* 94:241, 1993
83. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virüs infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51:981.
84. Percira BJG, Natov SN, Bouthot BA, et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 53:1374-1381.
85. Port F, Wolfe R, Mauger E, et al: *JAMA* 270:1339, 1993 Parfrey PS, Forbes RDC, Hutchinson TA, et al: *Transplantation* 39:610, 1985
86. Stempel CA, Lake J, Kuo G, Vincenti F. Hepatitis C- Its prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 273-276.
87. H. Zylberberg, B. Nalpas, F. Carnot et al., “Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 17, no. 1, pp.129–133, 2002
88. L. Alric, V. DiMartino, J. Selves et al., “Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virüs infection,” *Gastroenterology*, vol. 123, no. 5, pp. 1494–1499, 2002.
89. Goral S, Helderman H. Hepatitis C and renal transplantation: The controversy continues. *Kidney Int* 1998; 53:2177-2204.

90. Moreso F, Ibernón M, Goma M, et al. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant* 2006; 6: 747
91. Forman JP, Tolckoff-Rubin N, Pascual M, et al. acute humoral rejection, and renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:3249–3255.
92. JOHN P. FORMAN, NINA TOLKOFF-RUBIN, MANUEL PASCUAL, and JULIE LIN. Hepatitis C, Acute Humoral Rejection, and Renal Allograft Survival *J Am Soc Nephrol* 15: 3249–3255, 2004
93. Cruzado JM, Bestard O, Grinyo JM. Impact of extrahepatic complications (diabetes and glomerulonephritis) associated with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Contrib Nephrol* 2012; 176:108–116.
94. Rostaing L, Weclawiak H, Izopet J, Kamar N. Treatment of hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Contrib Nephrol* 2012; 176:87–96.
95. Du LY, Tang H. Treatment of HCV patients before and after renal transplantation. *Hepat Mon* 2011; 11:880–886.
96. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Posttransplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005; 5:2433–2440
97. Manuel O, Baid-Agrawal S, Moradpour D, Pascual M. Immunosuppression in hepatitis C virus-infected patients after kidney transplantation. *Contrib Nephrol* 2012; 76:97–107
98. Hershko C, Peto TE. Non-transferrin plasma iron. *Br J Haematol.* 1987;66:149-51
99. Hershko C. Mechanism of iron toxicity and its possible role in red cell membrane damage. *Sem Hematol.* 1989;26:277-285.
100. Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, Bacon BR. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology.* 1992;102:2108-2113
101. Riggio O, Montagnese F, Fiore P, Folino S, Giambartolomei S, Gandin C, et al. L. Iron overload in patients with chronic viral hepatitis: how common is it? *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1298-1301.
102. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hcpidin-central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol.* 2007;78:1-10

103. Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol*.
104. Recipients. *Transplantation* 1996;2004;99:286-291.
105. Tsung-Jung L, Li-Ying L, Shyr-Yi L, Chih-Lin L, Ting-An C. Influence of iron on the severity of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4897-4901
106. D'souza RFC, Feakins R, Mears L, Sabin CA, Foster GR. Relationship between serum ferritin, hepatic iron staining, diabetes mellitus and fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:519-524.
107. Kliem V, van den Hoff U, Brunkhorst R, Tillmann HL, Flik J, Manns MP, Pichlmayr R, Koch KM, Frei U. The long-term course of hepatitis C after kidney transplantation. *Abteilung Nephrologie, Medizinische Hochschule Hannover, Germany*
108. Rao KV, Ma J. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant; 62: 1765.
109. Mitwalli AH, Alam A, Al-Wakeel J, et al. Effect of chronic viral hepatitis on graft survival in Saudi renal transplant patients. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: c72.
110. Torres J, Aguado JM, San Juan R, et al. Hepatitis C virus, an important risk factor for tuberculosis in immunocompromised: experience with kidney transplantation. *Transplant Int* 2008; 21: 873.
111. Burra P, Buda A, Livi U, et al. Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adult recipients: any role for hepatitis C infection? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1065.
112. Breitenfeldt MK, Rasenak J, Berthold H, et al. Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 21: 300.
113. Caillard S, Agodoa LY, Bohen EM, Abbott KC. Myeloma, Hodgkin disease and lymphoid leukaemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation* 2006; 27: 888.
114. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes. A systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002; 25: 583–592

115. Gursoy M, Guvener N, Koksall R, Karavelioglu D, Baysal C, Ozdemir N, Boyacioglu S, Bilgin N, Erdal R: Impact of HCV infection on development of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 32:561–562, 2006
116. NASSIM KAMAR, OLIVIER TOUPANCE, MATTHIAS BUCHLER, KARINE SANDRES-SAUNE, JACQUES IZOPET, DOMINIQUE DURAND, and LIONEL ROSTAING: Evidence that Clearance of Hepatitis C Virus RNA after Interferon Therapy in Dialysis Patients Is Sustained after Renal Transplantation: *J Am Soc Nephrol* 14: 2092–2098, 2003
117. Oniscu GC, H Brown, JLR Forsythe: How Old is Old for Transplantation: *American Journal of Transplantation*: pages 2067–2074, December 2004
118. Fabrizii V, WC Winkelmayr, R Klauser: Patient and Graft Survival in Older Kidney Transplant Recipients: Does Age Matter? *15 no. 4 1052-1060*: January 15, 2004
119. Saudan P, T Berney, M Leski, P Morel: Renal transplantation in the elderly: a long-term, single-centre experience: *Nephrol. Dial. Transplant.* (2001) 16 (4): 824-828. May 16, 2000
120. Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, Bumgardner GL, Ferguson RM: Patient survival after renal transplantation. I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 53:767–772, 1998
121. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B: Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 58:1311–1317, 2000
122. Raptopoulou-Gigi M, Spaia S, Garifallos A, Xenou P, Orphanou H, Zarafidou E: Interferon-alpha 2b treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients: *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(10):1834.
123. Campistol JM, Esforzado N, Martínez J, RosellóL, Veciana L, Modol J, Casellas J, Pons M, de Las Cuevas X: Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment: *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(11):2704.
124. Haem J, Berthoux P, Cécillon S, Mosnier JF, Pozzetto B, Berthoux F. HVC liver disease in renal transplantation: a clinical and histological study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 4]: 48–51

125. Cisterne JM, Rostaing L, Izopet J et al. Epidemiology of HCV infection: disease and renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 4]: 46–47
126. Beatriz Domínguez-Gil and Jose M. Morales: Transplantation in the patient with hepatitis C: Organizacio´ n Nacional de Trasplantes, Madrid, Spain: Nephrology Department, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain
127. Roth D, Zucker K, Cirocco R, et al. A propsective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61: 886.
128. Luan FL, Schaubel DE, Hui Zhang H, et al. Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation* 2008;85: 1601
129. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes en renal transplantpatients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1374
130. Morales JM, Bloom R, Roth D. Kidney transplantation in the patient with hepatitis C virus infection. *Contrib Nephrol* 2012; 176:77–86. A review discussing the new insights on hepatitis C and renal transplantation
131. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, et al. Clinical outcomes in Hepatitis C patients before and after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1152–1160
132. Alric L, Di-Marino V, Selves J, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1494
133. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, Baliellas C, Gil-Vernet S, Grinyo JM: Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts byHCV RNA clearance. *Am J Transplant* 3:357–360, 2003
134. Regev A., M. Berho, L. J. Jeffers et al., “Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 97, no. 10, pp. 2614–2618, 2002.
135. Siddique I., H. El-Naga, J. P. Madda, A. Memon, and F. Hasan, “Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection,” *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 38, no. 4, pp. 427–432, 2003.
136. Scheuer P. J., “Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better,” *Hepatology*, vol. 38, no. 6, pp. 1356–1358,2003.

137. Kasiske B. L., C. B. Cangro, S. Hariharan et al., "The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines," *American Journal of Transplantation*, vol. 1, supplement 2, pp. 5–95, 2001
138. Regev, M. Berho, L. J. Jeffers et al., "Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 97, no. 10, pp. 2614–2618, 2002
139. Martin P., D. Carter, F. Fabrizi et al., "Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates," *Transplantation*, vol. 69, no. 7, pp. 1479–1484, 2000
140. Sterling R. K., A. J. Sanyal, V. A. Luketic et al., "Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 94, no. 12, pp. 3576–3582, 1999.