

ARAŞTIRMA / RESEARCH

Hepatit B ve Hepatit C Virüsleriyle Karşılaşmış Olan Böbrek Nakilli Hastaların Klinik Seyrinin İzlenmesi

Clinical Course of the Kidney Transplant Patients, Who are Met with Hepatitis B and Hepatitis C Viruses

Saliha MERT¹, Ayşe SİNANGİL², Soykan BARLAS³, Zuhal ATAN UÇAR⁴, Yener KOÇ², Süleyman Tevfik ECDER⁵, Emin Barış AKİN⁶

¹Hemşire - Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Böbrek Nakli Ünitesi, İstanbul, Türkiye

²Doç. Dr. - İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, İstanbul, Türkiye

³Op. Dr. - İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Böbrek Nakli Ünitesi, İstanbul, Türkiye

⁴Dr. Öğr. Üyesi - İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, İstanbul, Türkiye

⁵Prof. Dr. - İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, İstanbul, Türkiye

⁶Prof. Dr. - İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Böbrek Nakli Ünitesi, İstanbul, Türkiye

* Bu çalışma 28. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Hemşireliği Kongresinde (3 - 7 Ekim 2018) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 27 Aralık 2018

Kabul Tarihi: 10 Mayıs 2019

İletişim / Correspondence:

Saliha MERT

E-posta: mertsaliha@hotmail.com

Özet

Giriş: Böbrek nakilli hastalarda Hepatit B ve Hepatit C sıklığının saptanması ve Hepatit B ve Hepatit C olan ve olmayan hastalarda renal fonksiyonların ve klinik seyrin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2008 – 2016 yılları arasında böbrek nakil ünitesinde izlenen hastalar geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların hepatit serolojileri, demografik, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedilmiştir. Hepatit B ve Hepatit C olan hastalar, aynı dönemde nakil olmuş Hepatit B ve Hepatit C olmayan hastalardan oluşturulan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Toplam 872 hastanın 15'inde (%1.7) Hepatit B (9 erkek, ortalama yaş 42±11 yıl, ortalama izlem süresi 56.6±26 ay), 20'sinde (%2.3) Hepatit C (15 erkek, ortalama yaş 50.6±14.9 yıl, ortalama izlem süresi 46.6±28.2 ay), olduğu görülmüştür. Kontrol grubuna 35 hasta (23 erkek, ortalama yaş 47±10.4 yıl, ortalama izlem süresi 51.4±24.3 ay) alınmıştır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve izlem süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.12, p=0.62, p=0.52). Hepatit B hastalarının %53.3'ünde, kontrol grubunun ise %60'ında indüksiyon tedavisi olarak Anti-timosit globulin kullanılırken Hepatit C hastalarının %75'inde Basiliximab kullanımı saptanmıştır. Tüm hastalar İdame tedavisi almıştır. İdame tedavisi olarak Steroid+ Mikofenolat mofetil/ Mikofenolat sodyum+ Kalsinörin inhibitör kullanımı vardır ve gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p<0.05). Hepatit C olan hastaların %11.7'sinde, kontrol grubu hastalarının %9.3'ünde nakil sonrası diyabet ortaya çıktığı Hepatit B olan hastalarda ise çıkmadığı belirlenmiştir.

Sonuç: Böbrek nakilli hastalarda hepatit varlığının hastalığın klinik seyri üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Hepatit C olan hastalarda yeni diyabet gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü.

Abstract

Objective: The aim was to determine the incidence of Hepatitis B and Hepatitis C in renal transplant patients and to compare the clinical course of renal function in patients with and without Hepatitis B, Hepatitis C.

Methods: The patients who were followed-up in the kidney transplantation unit between 2008 and 2016 were examined retrospectively. Hepatitis serology, demographic, clinical and laboratory findings of patients were recorded. Control group was created and their data were compared with Hepatitis B, Hepatitis C patients and non Hepatitis B, Hepatitis C transplanted patients at the same time.

Results: It is seen that the total 872 patients in 15 patients (1.7 %) Hepatitis B (9 men, mean age 42 ± 11 years, mean follow-up time 56.6 ± 26 months), Hepatitis C in 20 (2.3 %) (15 men, mean age 50.6 ± 14.9 years, mean follow-up period 46.6 ± 28.2 months). 35 patients (23 men, mean age 47 ± 10.4 years, mean follow-up period 51.4 ± 24.3 months) were included in the control group. No significant difference was found between the groups in terms of age, gender and duration of follow-up ($p=0.12$, $p=0.62$, $p=0.52$ respectively). When using Antithymocyte globulin at 53.3 % of Hepatitis B patients, in the control group 60 % as induction therapy, Basiliximab usage was detected in 75 % of Hepatitis C patients. As maintenance therapy, there was Steroid+ Mycophenolate mofetil/ Mycophenolate sodium+ Calcineurin inhibitor usage, and there was no significant difference between the groups ($p<0.05$). It was observed that 11.7 % of Hepatitis C patients and 9.3 % of the control group patients developed post-transplant diabetes. Diabetes was not observed in patients with Hepatitis B.

Conclusions: The presence of hepatitis (HBV, HCV) in renal transplant patients did not affect the clinical course of the disease. In patients with Hepatitis C, caution should be exercised in terms of new diabetes development.

Keywords: Kidney transplantation, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus.

GİRİŞ

Hepatit B virüsü HBV(+) ve Hepatit C virüsü HCV(+) olan hastalarda böbrek nakil operasyonu sonrasında immünsupresif ilaçlardan dolayı karaciğer fonksiyon bozukluğu ile sık karşılaşılmaktadır. Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonu böbrek transplant alıcı adaylarında siktir ve günümüzde böbrek transplantasyonunu takiben gelişen kronik karaciğer hastalığının majör nedenlerindedir. Özellikle böbrek nakil hastalarında Hepatit C'ye bağlı gelişen kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) iyi bilinen komplikasyonlardır (1-3). Çalışmalarda HCV(+) hastalarda hasta ve greft sağkalımının HCV(-) hastalara oranla daha kötü olduğu bildirilmiştir (4). Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-KDIGO) kılavuzunda tüm transplant adaylarının HBV ve HCV yönünden taranması önerilmektedir (5).

Bu çalışmada böbrek nakilli hastalarda Hepatit B ve Hepatit C sıklığının saptanması, HBV(+) ve HCV(+) olmasının nakil sonrası klinik seyir ve renal fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Bilim Üniversitesi Şişli Florence Nightingale Hastanesi böbrek nakli ünitesinde 2008 – 2016 yılları arasında böbrek nakli yapılmış 872 hastanın dosyası geriye dönük taranmıştır. Onsekiz yaşından küçük hastalar ile cerrahi bir nedenle operasyon sırasında greftlerini kaybeden hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Retrospektif hasta dosyalarından veriler alınması nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta dosyalarından hastaların yaş, cinsiyet, izlem süresi gibi sosyo-demografik verileri, primer böbrek yetmezlik nedenleri, greft tipi (canlı vericili veya kadavradan), almış oldukları

indüksiyon ve idame immünespresif tedavileri ve akut rejeksiyon, gecikmiş greft fonksiyonu, posttransplant diyabet gelişimi (PTDM) gibi izlem süresince gelişen komplikasyonları ve son durumları kaydedilmiştir. Tüm hastaların 0. ay, 1. 3. 5. yıl ve son ziyaret sırasındaki biyokimyasal verileri (açlık kan şekeri, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımları ile ilgili bilgileri) alınmıştır. Hastaların hepatit serolojileri (HbsAg, Anti HCV) saptanmıştır.

HbsAg pozitif hastalar HBV(+) hasta grubunu (Grup 1, 15 hasta), AntiHCV pozitif hastalar HCV(+) hasta grubunu (Grup 2, 20 hasta) oluşturmuştur. Bu hastalarla aynı dönemde nakil olan aynı sayıda HBV(-) ve HCV(-) hasta ise kontrol grubunu (Grup 3, 35 hasta) oluşturmuştur. Üç grup hastanın tüm verileri değerlendirilmiştir.

Verilerin analizinde SPSS programı (SPSS version 22.0 for Windows) kullanılmıştır. Nicel verilerin değerlendirilmesinde ANOVA testi yapılmıştır. Anlamlı sonuç çıkması durumunda Post Hoc analizi Tukey's testi kullanılmıştır. Nitel verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 872 hasta dosyası değerlendirilmiştir. 15 hasta HBV(+) saptanmıştır. Bu hastaların altısı kadın olup hastalarda ortalama yaş 42 ± 11.2 , ortalama izlem süresi 56.6 ± 26 ay olarak bulunmuştur. Böbrek nakilli hastalarda HBV görülme sıklığı %1.7 olarak saptanmıştır.

Toplam 20 hastada HCV(+) saptanmıştır. Bu hastaların beşi kadın olup hastalarda ortalama yaş 50.6 ± 14.9 , ortalama izlem süresi 46.6 ± 28.2 ay olarak bulunmuştur. Böbrek nakilli hastalarda HCV görülme sıklığı %2.3 olarak saptanmıştır.

Kontrol grubuna toplam 35 hasta alınmıştır. Bu hastaların 12'si kadın olup hastalarda yaş

ortalaması 47.1 ± 10.4 ve ortalama izlem süresi 51.4 ± 24.3 ay olarak bulunmuştur. Üç grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve izlem süreleri benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0.12$, $p=0.62$ ve $p=0.52$).

HBV(+) hastaların %86.7'sinin, HCV(+) hastaların tamamının ve kontrol grubunu oluşturan hastaların %97.1'inin canlı vericiden nakil olduğu saptanmıştır ($p=0.13$).

İndüksiyon tedavisi olarak HBV (+) ve kontrol grubundaki hastalarda en sık anti-timosit globulin (%53.3 ve %60) kullanıldığı, HCV (+) ve hasta grubunda ise en sık Basiliximab (%75) kullanıldığı saptanmıştır. İdame immünespresif tedavilerde ise HBV (+) ve kontrol grubundaki hastalarda en sık (sırasıyla %73.3 ve %88.5) Steroid+ Mikofenolat mofetil/ Mikofenolat sodyum+ Tacrolimus, HCV (+) grubunda ise en sık (%55) Steroid+ Mikofenolat mofetil/ Mikofenolat sodyum+ Siklosporin A tedavisi kullanıldığı belirlenmiştir. HCV(+) hastalarda siklosporin kullanımının diğer gruplara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.01$).

Her üç gruptaki hastanın biyokimya ve hemoglobin düzeyleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. İzlem döneminde HCV(+) hasta grubunda sadece 5.yıl serum AST düzeyinin kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0.02$).

İzlem dönemi boyunca HBV(+) hasta grubundaki hiçbir hastada PTDM saptanmazken HCV(+) hastaların %11.7'sinde, kontrol grubundaki hastaların ise %9.3'ünde PTDM olduğu saptanmıştır. HCV(+) hasta grubunda PTDM sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. İzlem dönemi boyunca her üç gruptaki hiçbir hastada akut rejeksiyon atağı veya gecikmiş greft fonksiyonu saptanmıştır. Sadece HCV(+) hasta grubundaki bir hastada greft kaybı oluşmuş ve hasta hemodiyalize alınmıştır.

Tablo 1. Hastaların biyokimya ve tam kan sonuçlarının dağılımı

		HBV(+)	HCV(+)	Kontrol	P
Açlık kan şekeri	0.ay	94,1 ±28,6	111,2±31,6	98,9±26,6	0,172
	1.yıl	100,4±30,7	118,1±48,2	113,4±41	0,452
	3.yıl	103,9±39,7	129,2±68,1	113,9±49,4	0,495
	5.yıl	98,7±10,6	121,7±42,1	119±37,6	0,382
	Son vizit	108,1±39,5	131,9±76,7	128,4±69,7	0,534
Kreatinin	0.ay	1,2±0,3	1±0,3	1,2 ±0,7	0,52
	1.yıl	1,2±0,4	1,2±0,5	1,2 ±0,7	0,52
	3.yıl	1,2±0,4	2,3±4,2	1±0,3	0,19
	5.yıl	1,1±0,3	1,2±0,3	1,1±0,2	0,75
	Son vizit	1,3±0,3	1,3±0,4	2 ±3,2	0,48
Hemoglobin	0.ay	9,91±1,36	10,7±1,46	10,5±1,54	0,215
	1.yıl	13,2±2,53	13,3±2,13	13,6±1,94	0,810
	3.yıl	13±2,11	13,7±2,08	13,4±2,08	0,673
	5.yıl	14,3±1,71	13,8±0,86	13,6±1,82	0,622
	Son vizit	13,3±2,19	15,5±2,26	13,6 ±2,36	0,276

Tablo 2. Hastaların karaciğer fonksiyon test sonuçlarının dağılımı

		HBV(+)	HCV(+)	Kontrol	P
AST	0.ay	19,4±13,3	23,1±21,2	24,7±18,3	0,64
	1.yıl	21,6±10,3	18,9±9,3	24,6±19,5	0,46
	3.yıl	20,6±5,3	21,5±5,2	20,6±12,5	0,96
	5.yıl	18,4±2,8	20,1±3,9	15,9±2,5	0,02
	Son vizit	20,7±7,4	18,5±5,8	19,2±13,0	0,825
ALT	0.ay	34,3±25,0	58,8±78,4	41,0 ±46,3	0,371
	1.yıl	24,0±11,8	27,8±22,3	28,6±22,0	0,765
	3.yıl	22,4±10,3	32,7±19,5	23,8±13,5	0,174
	5.yıl	19±8,0	28±11,6	18,3±6,9	0,077
	Son vizit	23,1±12,0	22,9±11,7	23,0 ±28,5	1,000

TARTIŞMA

Bu çalışmada böbrek nakilli hasta popülasyonumuzda HBV sıklığı %1.7, HCV sıklığı %2.3 olarak saptanmıştır. Hepatit B ve Hepatit C varlığının hasta klinik sonuçlarına ve greft sağ kalımına etkisinin olmadığı görülmüştür. HCV(+) saptanan hastalarda PTDM görülme sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur.

Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünün, ülkemizde ise %1-2.4'ünün HCV ile enfekte olduğu bilin-

mektedir (6). Son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda artan diyaliz oranları bu hasta grubunda hepatit C enfeksiyonunu önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Yıllar içinde oran düşmekle beraber, diyaliz ünitelerinde HCV bulaşması halen önemli bir problemdir (7,8). Yapılan çalışmalar diyaliz hastalarında HCV seroprevalansının normal popülasyona göre 2-10 kat fazla olduğunu göstermiştir (9). Son yıllarda HBV ve HCV sıklığı giderek azalmaktadır. Ülkemizde 2016 yılı Türk Nefroloji Derneği (TND)

kayıt raporunda HBV sıklığı %1.32, HCV sıklığı ise %0.35 olarak bildirilmiştir (10). Bu çalışmanın yürütüldüğü ünite de nakil olan tüm hastalar ise HBV sıklığı %1.7 HCV sıklığı ise %2.3 olarak bulunmuştur. Ancak son yıllarda yapılan nakillerde bu oranın daha düşük olduğunu gözlemlenmiştir.

HCV enfeksiyonunun hem greft hem de hasta sağ kalımına etkisi hala tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada HCV enfeksiyonu ile renal transplant yapılan hastalarda hem greft hem de hasta sağ kalımının iyi olmadığı gözlenmiştir (4). Bu hastalarda transplant sonrası enfeksiyon, sepsis ve PTDM sıklığının arttığı görülmüştür (11,12). Diğer taraftan bazı çalışmalarda HCV enfeksiyonunun hasta ve greft sağ kalımını belirgin olarak etkilemediği gösterilmiştir (13-15). Bu çalışmada da HBV ve HCV enfeksiyonlarının hastaların sonuçlarını etkilemediği saptanmıştır.

Hepatit enfeksiyonu olan hastalar arasındaki bir diğer önemli nokta hem genel popülasyonda hem de transplant hastalarında DM sıklığının artmış olmasıdır (16). Altta yatan mekanizma henüz tam

açıklayıcı olmamakla birlikte bir teori HCV'nin pankreas beta hücrelerine direkt zararlı etkisi ile oluşan insülin salgılanmasında defekt, artmış hepatik glukoz üretimi, insülin direnci ve tüm bu etkilerin sonucu olarak hiperglisemidir (17,20). Bir diğer görüş ise transplant sonrası steroid tedavisine bağlı gelişen karbonhidrat intoleransı ve Tacrolimus kullanımına bağlı pankreas beta hücrelerine olan toksik etki ve bu iki sinerjik etki sonrası tetiklenen DM gelişimidir (18,21). Gelişen PTDM kısa ve uzun dönemde kötü sonuçlar doğurmaktadır (19). Bu çalışmada da HCV(+) olan hastaların %11.7'sinde PTDM oluştuğu ve HCV(+) olan hastalarda PTDM gelişme sıklığının arttığı saptandı.

SONUÇ

Böbrek nakli yapılan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında HBV ve HCV varlığının hastaların klinik seyri üzerine etkisi saptanmadı. HCV(+) hastalarda böbrek transplantasyonu sonrası diyabet gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Einollahi B, Hajarizadeh B, Bakhtiari S, et al. Pre Transplant Hepatitis C Virus Infection And Its Effect On The Post Transplant Course Of Living Renal Allograft Recipients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:836-40.
2. Chen SL, Morgan TR. The Natural History Of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci* 2006;3:47-52.
3. Botelho SM, Ferreira RC, Reis NR, et al. Epidemiological Aspects Of Hepatitis C Virus Infection Among Renal Transplant Recipients In Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008;103:472-6.
4. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Hepatitis C Virus Antibody Status And Survival After Renal Transplantation: Metaanalysis Of Observational Studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 1452.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline For The Care Of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
6. Hepatitis C: Surveillance and Control [On The Internet]. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003>.
7. Karkar A. Hepatitis C In Dialysis Units: The Saudi Experience. *Hemodial Int.* 2007;11(3): 354-67.
8. Aygen B, Utaş C, Özbakır Ö, Düşünsel R, Doğanay M, Yücesoy M. Prevalence of HCV Antibody in Hemodialysis Patients: Correlation With ALT and Hepatitis B Serological Markers [Abstract]. In: FEMS Symposium on the Hepatitis C Virus and Its Infection (29 June-01 July 1993, İstanbul, Turkey) Abstracts. İstanbul: Turkish Microbiological Society, 1993: 40. 16
9. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National Surveillance Of Dialysis-associated Diseases In The United States, *Semin Dial.* 2005; 18(1): 52-61.
10. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N, ve ark. Türkiye 2016 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. Erişim: http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/2016_GISTRY.pdf
11. Rao KV, Ma J. Chronic Viral Hepatitis Enhances The Risk Of Infection But Not Acute Rejection In Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 1996; 62: 1765.
12. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, et al. Harmful Longterm Impact Of Hepatitis C Virus Infection In Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 1998; 65: 667.

13. Sezer S, Ozdemir FN, Akcay A, et al. Renal Transplantation Offers A Better Survival In HCV Infected ESRD Patients. *ClinTransplant* 2004;18:619-623.
14. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, et al. Hepatitis C Antibody Status And Outcomes In Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2001; 72: 241-4.
15. Kliem V, van den Hoff U, Brunkhorst R, et al. The Longterm Course Of Hepatitis C After Kidney Transplantation. *Transplantation* 1996;62:1417-21.
16. Alavian SM. Post Transplant Diabetes Mellitus in Kidney Allograft Recipients at Shaheed Hasheminejad Hospital. *Iran J Kidney Dis* 2008;2:110-1.
- 17- Fabrizi F, Lampertico P, Lunghi G, Mangano S, Aucella F, Martin P. Review Article: Hepatitis C Virus Infection And Type-2 Diabetes Mellitus In Renal Diseases And Transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:623-32.
- 18- Gentil MA, Lopez M, Gonzalez-Roncero F, et al. Hepatitis C And The Incidence Of Diabetes Mellitus After Renal Transplant: Influence Of New Immunosuppression Protocols. *Transplant Proc* 2003;35:1748-50.
- 19- Hathout EH, Chinnock RE, JohnstonJK, et al. Pediatric Post-Transplant Diabetes: Data From A Large Cohort Of Pediatric Heart-Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2003;3:994-8
- 20- Ashfaq UA, Khalid H. Mechanism of Hepatitis C Virus-Induced Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2017;27(4):363-71.
- 21- Yu H, Kim H, Baek CH, Baek SD, Jeung S, Han DJ, et al. Risk Factors For New-Onset Diabetes Mellitus After Living Donor Kidney Transplantation In Korea - A Retrospective Single Center Study. *BMC Nephrol* 2016;17(1):106.