

Hepatit Virusları ve Karaciğer Transplantasyonu

Fatih Beşışık, Atilla Ökten

Hepatit virusları dünyada ve ülkemizde fulminan karaciğer yetmezliğinin (hepatit A, B, D, C ?, E, ... virusları) ve karaciğer sirozunun (hepatit B, D, C, ... virusları) başlıca sebeplerinden biridir. Ortotopik karaciğer transplantasyonunun (OKT) bu tip hastalarda tedavi alanına girmesinden sonra, primer hastalığın nüksü önemli bir sorun olarak güncelliğini korumaktadır. Ülkemizde de karaciğer yetmezliklerinin en önemli sebebinin hepatit virusları olması karaciğer transplantasyonuna başlama girişimleri, bu grup hastaların transplantasyona eğilimleri, konunun, özellikle bu alanda çalışan hekimlerimizce, daha iyi bilinmesini gerektirmektedir.

Hepatit A Virus

Hepatit A virusu (HAV), kronik karaciğer hastalığına yol açmamasına karşın yaklaşık 1000 vakanın birinde fulminan karaciğer yetmezliğine sebep olmakta ve bu durum hastaların % 30'unda ölümlle neticelenmektedir (1). Protrombin zamanınının 50 saniyeden daha uzun olması, 15 mg/dl'nin üzerinde serum bilirübin düzeyi, 10'un altı veya 40'ın üstü yaş, sarılık başlangıcından itibaren 7 günden daha geç olarak ortaya çıkan hepatik ensefalopati prognozunu fatal olduğunu düşündürür ve bu hastalar transplantasyon adayı olarak değerlendirilmelidir (2). Hepatit A'nın kronikleşmemesine rağmen, HAV grafi reinfekte edebilmektedir (3). Ancak transplante karaciğerde reküran hepatit A uzun süreli sürviyi olumsuz etkilememektedir.

Hepatit B Virus

Hepatit B virusu (HBV), dünyada 300 milyonu aşan kronik HBV enfeksiyonlu hasta ile, ülkemizde akut fulminan karaciğer yetmezliğinin ve dekompanse karaciğer sirozunun % 50'sinden daha fazlasının nedeni olarak üzerinde ciddi olarak durulması, gereken bir sağlık sorunudur.

HBV'na bağlı kronik karaciğer hastalığı sebebiyle karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda grafitin HBV ile reenfeksiyonu önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (4-6). Nüks eden hastalarda taşıyıcılıktan siroza, akut fulminan karaciğer yetmezliğinden hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar HBV enfeksiyonunun tüm klinik spektrumu izlenebilir. Özellikle aktif viral replikasyonlu hastalarda nüks hemen hemen kaçınılmazdır. Bismuth ve arkadaşları (7) serum HBV-DNA'sı pozitif bulunan hastalarda, OKT sonrası nüks HBV enfeksiyonu sıklığını % 81 olarak bildirmektedir. Reküran HBV enfeksiyonu 3 dönemden geçmektedir (8). Birinci dönem olan ilk 3 aylık dönemde (kuluçka fazı), nüks HBV enfeksiyonu klinik olarak tespit edilemez. Bu dönemde görülen komplikasyonlar (rejeksiyon, enfeksiyon vs.) diğer sebeplerle OKT yapılmış hastalardan farkıdır. İkinci dönem ise klinik dönemdir. HBsAg serumda ortaya çıkar veya titresi artar. Biyopsi ve histoloji akut viral hepatit ve karaciğer

disfonksiyonunu yansıtır. Üçüncü dönem ise kronikleşme fazıdır. HBsAg titresi artık plato çizer. HBV replikasyon göstergeleri pozitifdir. Sıklıkla 1-2 yıl içerisinde siroz yerleşir.

OKT yapılmış hastalarda nüks HBV enfeksiyonu spektrumu içerisinde görülebilecek, bu hastalığa özgü diğer bir klinikopatolojik tablo ise "fibrosing cholestatic hepatitis"dir (8). Klinik, birkaç haftada graft kaybı ile sonlanan kolestatik karaciğer hastalığıdır. Tanı karaciğer biyopsisi ile doğrulanır.

Reküran HBV enfeksiyonlu hastalarda sepsis riski, başka sebepler dolayısıyla OKT yapılmış hastalardan daha yüksektir (9). Bu hastaların bağışıklık sisteminde endojen interferon yapımının yetersizliğinin (10) yanı sıra henüz tam olarak bilmediğimiz defektler söz konusudur.

Karaciğer transplantasyonu öncesi, serumda viral replikasyon göstergeleri (HBV-DNA, HBeAg) negatif olanlarda nüks olasılığı daha düşüktür. Ancak, "slot-blot" hibridizasyon yöntemi ile HBV-negatif olarak bulunan HBV-DNA, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile pozitif bulunabilir ve bu hastalarda nüks ortaya çıkabilir (11). Bununla beraber, nüks hepatit B'nin ciddiyetini belirleyen en önemli faktör, transplantasyon öncesi viral yük (HBV-DNA titresi) miktarıdır (12).

HBV'na bağlı fulminan karaciğer yetmezliği sebebiyle OKT yapılmış hastalarda ise ciddi hepatit nüksü seyrekir. Çoğu hastada HBsAg presiste etmesine rağmen HBV'na bağlı ciddi graft hasarı nadirdir. Pittsburgh serisinde HBV'na bağlı kronik son dönem karaciğer hastalığı sebebiyle OKT yapıp, 60 günden daha fazla yaşayabilen 38 hastanın 11'inde ciddi HBV nüksü sebebiyle graft kaybı ortaya çıkarken fulminan karaciğer yetmezliği sebebiyle OKT yapıp 60 günden daha fazla yaşayan 7 hastanın hiçbirinde ciddi HBV hastalığı ile karşılaşılmamıştır (13).

Hepatit B Nüksünün Önlenmesi ve Tedavisi

İnterferon tedavisi ve HBIG immünoprofilaksisi bu amaçlarla denenmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda OKT sonrası alfa-interferon tedavisinin etkinliği gösterilememiş, hatta rejeksiyon riskini artırabileceği bildirilmiştir (13,14).

HBIG ise, genellikle serum anti-HBs düzeyini 100 IU/l'nin üzerinde tutacak dozlarda uygulanmaktadır. Ancak, yapılan çalışmaların sonuçları, immünoprofilaksinin sadece nüksü geciktirdiği, nüks hastalığın sıklığı ve ağırlığı üzerine etkili olmadığı, özellikle HBV-DNA'sı pozitif olan hastalarda başarısız kaldığı yönündedir (7,13-15). Yine, HBIG diğer antikorları da içermekte, bunlara bağlı hemoliz, serum hastalığı gibi ciddi istenmeyen etkiler görülebilmektedir. Uzun süreli immünoprofilaksiste tedavinin ilk 6 aylık maliyeti 20 000 dolardan (160 milyon TL) fazladır. Bu hastalarda aktif immünoprofilaksinin ise yeri yoktur (12,16). Diğer bir immünoprofilaksi yaklaşımı ise hibridoma ürünü, yüksek doz, monoklonal anti-HBs kullanılmasıdır. Fakat, bu yöntem, "escape mutant" HBV suşları ile hepatit ihtimalini ortadan kaldırmamaktadır (17).

HBV'na bağlı fulminan karaciğer yetmezliği sebebiyle OKT yapılan hastalarda ise immünoprofilaksi, sadece OKT sırasında HBsAg-pozitif olan hastalarda denenebilir. Çünkü, bu hastalar genellikle OKT sırasında non-replikatif fazdadır (13).

Görüldüğü gibi, OKT sonrası HBV nüksünün önlenmesi ve tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi şimdilik söz konusu değildir. Yeni antiviral tedaviler ve alternatif immünosüpresif yöntemlerin gerekliliği aşıkardır.

Hepatit D Virusü

Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmaların sonuçları (17,18-20) OKT sonrası, hepatit D virusunun (HDV) nüks olasılığının HBV'ndan daha az olduğunu göstermektedir. Cambridge grubu, HDV'na bağlı karaciğer hastalığı sebebiyle OKT yaptıkları hastalarda kümülatif sürviyi % 88.9 olarak bildirirken, bu oran sadece HBV-pozitif olan hastalarında % 30'dur (21). Ancak, çalışmaların hemen tümünde hastalara HBIG de uygulanmıştır. Yine, daha iyi prognoz, HDV tarafından HBV replikasyonunun inhibisyonu, dolayısıyla da OKT öncesi HBV viral yükünün daha az olması ile ilgili olabilir (22). Çünkü, HDV reinfeksiyonu, ancak HBV reinfeksiyonu varlığında grafit disfonksiyonuna yol açabilmektedir (23).

HBV'nda olduğu gibi fulminan delta hepatiti sebebiyle karaciğer transplantasyonu yapılan vakalarda da nüks seyrek tir (7).

Hepatit C Virusü

Hepatit C virusu (HCV)'na bağlı hastalık tanısı halihazırda HCV ile ilgili antikorların serumda gösterilmesi ile konulmakta, bu ise, özellikle transplantasyon hastalarında birtakım güçlükler, RIBA ve/veya PCR ile sonuçları doğrulanmayan çalışmaların değerlendirilmesinde zorluklara yol açmaktadır. Martin ve arkadaşları (24) transplantasyon öncesi, ELISA yöntemi ile anti-HCV-pozitif bulunan 6 hasta-ya OKT yapmışlar, hastaların 5'inde transplantasyon sonrası anti-HCV pozitifliğinin devam ettiğini ve bunlardan ikisinde HCV'na bağlı olduğu düşünülen grafit disfonksiyonu geliştiğini izlemişlerdir. Bu hastalardan birine progresif grafit disfonksiyonu üzerine retransplantasyon yapılmış, ancak takılan ikinci karaciğerde de siroz gelişmiş ve hasta sepsis ile kaybedilmiştir.

Wright ve arkadaşları (25) transplantasyon öncesi ELISA ile anti-HCV pozitif bulunan 25 hastanın 17'sinde PCR ile HCV-RNA'yı pozitif bulurken, ELISA-negatif 37 hastadan sadece ikisinde PCR ile HCV-RNA pozitifliği izlemişlerdir. Transplantasyon öncesi PCR ile HCV-RNA-pozitif 11 hastadan 7'sinde pozitiflik transplantasyon sonrası da devam etmiş, ancak bunlardan sadece ikisinde histolojik hepatit gelişmiştir. PCR ile HCV-RNA'sı negatifleşen 4 hastadan 2'sinde de hepatit ortaya çıkmıştır. Yazarlar bu verilerin ışığında, bu tür hastalarda tanıda PCR'in önemine dikkati çekmişler, HCV viremisinin transplantasyon sonrası da devam edebileceğini, ancak OKT sonrası hepatitin, mutlaka HCV'na bağlanamayacağı sonucuna varmışlardır.

Karaciğer transplantasyonu hastalarında diğer bir soru ise, bu hastalara transplantasyon sırasında kullanılan fazla miktardaki kan ve kan ürünü yoluyla HCV bulaşması riskidir. Anti-HCV ve PCR yöntemi ile yapılan çalışmalarda OKT hastalarında bu yolla bulaşmanın varlığı gösterilmiştir (25,26). Kan ve kan ürünlerinin anti-HCV yönünden ELISA ile taranması bu riski azaltacaktır.

HCV ile infekte organ donörleri de, seronegatif alıcılara HCV infeksiyonunu bulaştırabilmektedir. Pereira ve arkadaşları (27) retrospektif olarak inceledikleri 716 organ donörü kadavradan 13'ünün anti-HCV-pozitif olduğunu tespit etmişler, bu organları alan 29 hastadan 14'ünde (% 48) non-A, non-B hepatiti ile uyumlu karaciğer disfonksiyonu ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir. Bunlardan serumları çalışılabilen 13 alıcının 12'sinde PCR ile HCV-RNA pozitifliği saptanmıştır.

On dört hastanın 4'ünde (% 29) karaciğer yetmezliği gelişmiş, hastaların 2'si (% 14) bu tablo ile 10 ay içerisinde kaybedilmiştir. Bu, HCV bulaşmasının karaciğer dışı solid organlarla da görüldüğünü, dolayısıyla HCV replikasyonunun ekstrapatik de olabildiğine işaret eden ilginç bir çalışmadır.

Tüm bunlara dayanarak ABD'nde HCV yönünden seropozitif donörlerden, HBV yönünden seropozitif donörlerde olduğu gibi, sadece acil ve hayat kurtarıcı olan transplantasyonlarında (kalp, karaciğer, akciğer) yararlanılmakta, elektif şartlarda ise alıcılara böyle bir organ kullanmanın getireceği riskler ayrıntılı olarak anlatılmaktadır (28,29).

Sonuçlar

1. Akut fulminan HAV, HBV, HDV infeksiyonunda OKT uygun bir tedavi yaklaşımıdır.

2. Transplantasyon öncesi dönemde HBV-replikatif kronik karaciğer hastalığı olan vakalar, etkili tedavi yöntem ve protokolleri geliştirilene kadar OKT adayı olarak düşünülmemelidir. Dolayısıyla ileride OKT adayı olabilecek HBV-replikatif hastaların interferon tedavisi ile nonreplikatif döneme geçişlerini sağlamak uygun bir yaklaşımdır.

2. HBV-nonreplikatif olan sirotik hastalarda OKT sonrası, serum anti-HBs titresini 100 IU/l'nin üzerinde tutacak protokoller ile uzun süreli profilaksi denenebilir.

4. HDV yönünden seropozitif hastalarda OKT sonrası prognoz, izole HBV infeksiyonlu hastalara göre daha iyidir. Dolayısıyla HDV infeksiyonu OKT için kontraindikasyon olarak değerlendirilmemelidir.

5. Günümüzde HBsAg-pozitif hastalardaki OKT sonuçları, siklosporin öncesi OKT sonuçlarını hatırlatmaktadır. Bu ise yeni tedavi yöntemlerine gereksinimi açıkça göstermektedir.

6. HCV infeksiyonu OKT sonrası nüks edebilmekle beraber, en azından kısa dönemde hasta ve grafit sürvisini çok etkiliyor gibi gözükmemektedir.

7. Kan ve kan ürünlerinin HCV yönünden taranması OKT sonrası HCV infeksiyonu riskini azaltacaktır.

8. HBV ve/veya HCV ile infekte donör organları acil şartlar haricinde kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Zacarias J, Brinck P, Cordero J, et al. Etiologies of fulminant hepatitis A in pediatric patients in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 686-7.
2. Wiesner RH. Acute fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1991; 23: 1982-4.
3. Fagan E, Yousef G, Brahm J, et al. Persistence of hepatitis A in fulminant hepatitis and after liver transplantation. *J Med Virol* 1990; 30: 131-6.
4. Starzi TE, Demetris AJ, Van Thiel DH. Liver transplantation: Part II. *N Engl J Med* 1989; 321: 1092-9.
5. Demetris AJ, Jaffe R, Sheahan DG, et al. Recurrent hepatitis B in liver allograft recipients: differentiation between viral hepatitis B and rejection. *Am J Pathol* 1986; 125: 161-72.
6. Lucey MR, Rosenthal S, Martin P, et al. Liver transplantation for hepatitis B viral infection. *Gastroenterology* 1989; 96: 624.

7. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, *et al.* Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet* 1991; 337: 813-5.
8. Davies SE, Portman BC, O'Grady JG, *et al.* Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 13: 150-7.
9. Wright TL, Lake JR. Liver transplantation for patients with hepatitis B: what we have learned from our results? *Hepatology* 1991; 13: 796-9.
10. Davis GL, Hoofnagle JH. Interferon in viral hepatitis: role of pathogenesis and treatment. *Hepatology* 1986; 6: 1038-41.
11. Wright T, Zeldis JB, Mamish D, *et al.* Graft infection with hepatitis B virus (HBV) following liver transplantation (OLTx): prognostic importance of viral replication. *Hepatology* 1990; 12: 867.
12. Martin P, Munoz SJ, Friedman LS. Liver transplantation for viral hepatitis: current status. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 409-18.
13. Todo D, Demetris AJ, van Thiel D, *et al.* Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991; 13: 619-26.
14. Neuhaus P, Steffen R, Blumhardt G, *et al.* Experience with immunoprophylaxis and interferon therapy after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Transplant Proc* 1991; 23: 1522-4.
15. Mora NP, Klintmalm GB, Poplawski SS, *et al.* Recurrence of hepatitis B after transplantation: does hepatitis B immunoglobulin modify the recurrent disease? *Transplant Proc* 1990; 22: 1547-8.
16. Carey W, Pimentel R, Westveer MK, *et al.* Failure of hepatitis B immunization in liver transplant recipients: results of a prospective trial. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1590-2.
17. Martin P, Friedman LS. Hepatitis B virus. The Houdini of hepatology? *Gastroenterology* 1991; 100: 578-9.
18. Rizzetto M, Macagno S, Chiaberg E, *et al.* Liver transplantation in hepatitis delta virus disease. *Lancet* 1987; 2: 469-71.
19. Grendele M, Colledan M, Gridelli B, *et al.* Does the experience with liver transplantation suggest that hepatitis delta virus is not cytopathic? *Transplant Proc* 1990; 22: 1551.
20. Agnes S, Avolio AW, Magolini SC, *et al.* Results of liver transplantation for delta hepatitis without HBIg immunoprophylaxis. *Transplant Proc* 1984; 21: 2426-8.
21. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, *et al.* Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation, serological and clinical implications. *J Hepatol* 1992; 14: 104-11.
22. Hoofnagle JH. Type D (delta) hepatitis *JAMA* 1989; 261: 1321-5.
23. Rizzetto M, Recchia S, Salizzoni M. Liver transplantation in carriers of the HBsAg. *J Hepatol* 1991; 13: 5-7.
24. Martin P, Munoz SJ, Di Bisceglie AM, *et al.* Recurrence of hepatitis C infection following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1991; 13: 719-21.
25. Wright TL, Hsu H, Greenberg H, *et al.* Recurrence of hepatitis C viral (HCV) infection and disease following liver transplantation (OLTx). *Gastroenterology* 1991; 100: 812.
26. Poterucha J, Rakela J, Tarwell H, *et al.* Diagnosis of chronic hepatitis C after liver transplantation using polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1991; 100: 786.
27. Pereira BJG, Millord EL, Kirkman RL, *et al.* Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 254-60.
28. Ho M. Hepatitis C virus: another agent transmitted by transplanted organs. *N Engl J Med* 1991; 325: 507-9.
29. Centers for Disease Control. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR* 1991; 40: 1-17.