

Hamdi Akan

Hepatit B

Hepatit virüsleri, özellikle hepatit B virüsü toplum için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Endemik bölgelerde, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıma sıklığı %10 üzerine çıkabilmektedir. Kök hücre nakilleri tüm dünyada yılda 30.000 üzerinde yapılmakta olup, bu sayıyı sınırlayan en önemli neden uygun verici bulma zorluğudur. Bu vericilerden bir kısmının HBsAg pozitif olması nedeni ile, bu vericilerin kullanılması gerekmektedir. Ayrıca transfüzyona bağlı virüs bulaşı artık çok nadir olsa da, alıcılar geçmişte bu virüsle karşılaşmış olabilirler. Hastalarda hepatit gelişmesi genellikle 4 nedenle olur:

1. Hastalar nakil öncesi aktif HBV enfeksiyonuna sahiptir.
2. Hastalar latent HBV reaktivasyonu gösterirler.
3. Hastalar enfekte donörden hastalığı alırlar.
4. Hastalar enfekte kan ürünlerinden enfekte olurlar.

Bu aşamada en önemli sorun, HBsAg pozitif kök hücre kaynağının kullanılmasının alıcıya ek bir morbidite ve mortalite getirip getirmeyeceğidir.

Alıcının durumu: İmmün sistemi normal bireylerde HBsAg bulaşı ile kök hücre nakli alıcısında HBsAg varlığı arasında farklılıklar vardır. Kök hücre nakli alıcılarında hücrel immünite defekti olması nedeni ile, bu defekt devam ettiği sürece hepatit görülmez. Ancak hücrel immünite düzeline hastalarda biyokimyasal hepatit görülebilir. Bazı olgularda ise akut fulminan hepatit gelişebilir. Nakil sonrası HBsAg pozitifliği devam eden olgularda fatal hepatit gelişme olasılığı %12 oranında bildirilmektedir. Bazı varyant formlarla enfeksiyonlarda ise hepatit B e antijen (HbeAg) pozitifliği olmaz. Ancak anti-Hbe pozitif hale gelirler, dolaşan HBV DNA pozitifdir. Yine alıcıda anti-HBc ± anti-HBs pozitif ama HBsAg negatif ise, latent enfeksiyon reaktivasyonu ve fulminan hepatit görülebilir. Bu hastaların değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken nokta, pretransplant hepatik hasar olanlarda (transaminaz yüksekliği) VOD ve/veya posttransplant hepatit geliştirme olasılığının yüksek olmasıdır. Bu durum naklin ertelenmesine veya iptaline yol açar. Sirotik süreçte olan olgularda ise nakil kontrendikedir.

İnfekte vericinin durumu: Bu durumda kesin konuşmak için veriler çok yeterli değildir. Ancak yapılan çalışmalarda HBsAg pozitif vericilerle yapılan nakillerde, alıcının infekte olma olasılığının yüksek olduğu görülmüştür (Bir çalışmada %44). Eğer alıcı hepatit virüsü ile daha önce karşılaşmış ise, pozitif alıcıdan infekte olma olasılığı daha da azdır. Anti-HBc pozitif olan vericilerde ise bulaş olasılığı az olsa da HBV DNA bakılmalıdır.

İmmün vericinin durumu: Genellikle en şanslı durum budur. HBV'ye karşı immünite anti-HBs pozitif vericilerden alıcılara aktarılabilir. Yine HBsAg pozitif alıcıya anti-HBsAg pozitif alıcıdan kök hücre verilirse, vericinin HBV enfeksiyonundan kurtulması sözkonusu olabilir. Yani bu yolla pasif immünite transferi olabilir.

Nakil sonrası dönemde B hepatit seyri: Hastalarda hücresel immünite normale dönene kadar, hastalık bulgularının ortaya çıkması beklenmemelidir. Ancak bu dönemlerde hastalar immünsüpresif tedavi aldıklarından (ATG, steroid, siklosporin) HBV DNA titreleri yükselir. Klinik bulguların ortaya çıkması bu immünsüpresif ajanlar kesilirken olur. ALT ve AST yüksekliği %12 olguda fulminan hepatite kadar gidebilir. Bu dönemde kronik graft-versus-host hastalığı ile tablo karışabilir. Tanı için biyopsi gereklidir. Uzun süre yaşayan olgularda hepatitin seyri konusunda yeterli veri yoktur.

Hepatit C

Hepatit C'nin uzun yıllar kan ürünlerinde taranmaması, bu virüs ile karşılaşmış alıcı ve vericilerin çok sayıda olmasına yol açmaktadır. Burada önemli olan tanı öncesi karaciğer hasarının doğru belirlenebilmesidir. Siroz veya fibrozisi olan hastalarda kök hücre nakli kontrendikedir. Hepatit C enfeksiyonunda yaklaşım hepatit B'ye benzer. Ancak gerek verici ve gerekse alıcının tedavisi veya korunması hepatit C'den farklıdır.

Hepatit G

Kan ürün vericilerinde %3 civarında görülen bu virüs, kök hücre nakli alıcılarında %65'e kadar pozitif bulunabilir. Başlangıçta HCV'ye benzer yapısı nedeni ile hepatit yaptığı düşünülse de, artık hepatit yapmadığı düşünülmektedir.

ALINABİLECEK ÖNLEMLER

Tüm bu yaklaşımlara rağmen nakil öncesi dönemde elinizde belirli bir süre olabilir ve bu süre içerisinde gerek verici gerekse alıcıya yönelik ek bazı önlemler almak isteyebilirsiniz. Bunlarla ilgili bilgiler aşağıda özetlenmiştir:

Tablo. Hastalara yaklaşım

Hasta	Verici	Yapılması gereken
Anti-HBsAg pozitif	Negatif	Bu durumda nakil sakıncasızdır.
Anti-HBsAg negatif	Anti-HBs pozitif	Bu durumda nakil sakıncasızdır.
Anti-HBc pozitif	Negatif	HBV DNA'ya bak. Pozitif ise antiviral tedavi.
Negatif	Anti-HBc pozitif	HBV DNA'ya bak. Pozitif ise antiviral tedavi.
HBsAg pozitif	Negatif	Hastada siroz varsa VOD riski yüksek. HBV pozitif olunca (pre-posttransplant) antiviral tedavi.
HBsAg pozitif	Anti-HBs ± anti-HBc pozitif	Hastada siroz varsa VOD riski yüksek. HBV pozitif olunca (pre-posttransplant) antiviral tedavi.
HBsAg pozitif	HBsAg pozitif	Hastada siroz varsa VOD riski yüksek. HBV pozitif olunca (pre-posttransplant) antiviral tedavi.
Negatif	HBsAg pozitif	Başka donör bul. Donöre pretransplant antiviral ver. Alıcıda HBV pozitif olunca antiviral tedavi başla.
Anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif	Negatif	HCV RNA'yı tekrar et. Posttransplant HCV RNA izle.
HCV RNA pozitif	Negatif	Hastanın KC biyopsisinde siroz var mı? Nakil sonrası kronik hepatiti açısından izle. Uzun sürede antiviral tedavi planla.
Negatif	HCV RNA pozitif	Başka donör bul. Donörü interferon ± ribavirin ile tedavi et.

HBV pozitif vericiden nakil:

1. Alıcıya HB immünglobulin verilmesi: Yararsızdır.
2. Alıcının aktif immünizasyonu: Yararsızdır.
3. Vericinin pretransplant lamivudin veya famsiklovir ile tedavisi: Ümit vaat etmekte ancak yeterli veri yok. Aynı tedaviye alıcıda nakil sonrası devam etmek uygun olabilir.

KAYNAKLAR

1. Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor management. *Blood* 1999;93:1127-36.
2. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, Sullivan KM, Storer B, Schoch HG, Kim S, Flowers MED, McDonald GB. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: A cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology* 1999; 29:1893-99.
3. Lau GKK, Lie AKW, Kwong YL, Lee CK, Hou J, Lau YL, Lim WL, Liang R. A case-controlled study on the use of HBsAg-positive donors for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2000;96:452-58.
4. Locasciulli A, Alberti A, Bandini G, Polchi P, Arcese W, Allessandrino P, Bosi A, Testa M, Bacigalupo A. Allogeneic bone marrow transplantation from HBsAg+ donors: A multicenter study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 1995;86:3236.
5. Üstun C, Koç H, Karayalçın S, Akyol G, Gürman G, İlhan O, Akan H, Özcan M, Arslan O, Konuk N, Uysal A, Beksaç M. Hepatitis B virus infection in allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:289.

TÜRKİYEDEKİ DURUM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi'nde izlenen 151 kök hücre nakli olgusundan 12 tanesi HBsAg pozitif vericinden nakil olmuşlardır. Bu alıcılardan 8'i HBsAg pozitif, 4'ü HBsAg negatiftir. Sekiz antijen pozitif olgudan üçü ölmüştür. Bir tanesinde ölüm nedeni fulminan hepatittir.