

Hepatit B Virusu İnfeksiyon ve Renal Transplantasyon

HEPATITIS B LIVER DISEASE IN RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS

Dr.Fatih BEŞİŞİK*, Dr.Süleyman YALÇIN*, Dr.Mehmet SEVER", Dr.Atilla ÖKTEN*. Dr.Sabahattin KAYMAKOĞLU*, Dr.Tevfik ECDER**, Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU*. Dr.Uluğ ELDEGEZ***

*İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji BD, "Nefroloji BD, 'Cerrahi ABD

ÖZET

Renal transplantasyon yapılan hastalarda HBVye bağlı karaciğer hastalığı sıklığını, etyolojisini ve seyrini araştırmak amacıyla, canlıdan nakil allograft/ 125 (93 erkek, 32 kadın, ortalama yaş: 32.47±10.67 yıl, ortalama izleme süresi: 28.71 ±31.39 ay), kadavradan nakilli 55 (46 erkek, 9 kadın, ortalama yaş: 33.691:9.48 yıl, ortalama izleme süresi: 32.37±20.39 ay) olmak üzere toplam 180 hasta çalışmaya dahil edildi, Serolojik göstergelerine bakılan 131 post-transplant hastanın 451 (%34,4) HBV sempozitif (27 antiHBs seropozitif; 3 HBsAg ve AntiHBs (-), antiHBc (+); 7 nonreplikatif, 8 replikatif HBV enfeksiyonlu) bulundu.

Transplantasyon öncesinde HBsAg seropozitif bulunan 17 hastanın yedisi (%41.2) transplantasyon sonrasında HBsAg seronegatifleşmiş, bu vakalardan beşinde (% 29.4) antiHBs müspetleşmiştir. Transplantasyon sonrasında B tipi akut viral hepatit geçiren altı vakanın beşinde ise (%83.3) hepatit kronikleşmiştir. Transplantasyon sonrası HBsAg seropozitif olup, halihazırda takibimizdeki, kronik transaminaz yükseklikleri olan 9 vakanın (4 kronik aktif hepatit, 2 kronik persistan hepatit, 1 reaktif hepatit, 2 biyopsi yapılamamış-ancak 6 aydan daha uzun süredir ALT/AST yüksekliği) beşini (%55.5) bu grup oluşturmaktadır. Post-transplant hepatosellüler yetmezlik ve HCC tablosu ile kaybettiğimiz tek vaka da transplantasyon sonrası B tipi akut anikterik viral hepatit geçirmiş ve bir sene içerisinde bu tablo ile kaybedilmiştir.

Bu veriler, transplantasyon öncesi üremik dönemde kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ile, post-transplant HBV enfeksiyonuna yakalanan vakaların seyrinin farklı olduğuna, HBV enfeksiyonunun seyrini üremik immunosupresif durumla yeni immunosupresif durum ve HBV arasındaki ilişkinin belirleyeceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: HBV enfeksiyonu, renal transplantasyon, immunosupresyon

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993, 4:270-274

Geliş Tarihi: 10.07,1993

Kabul Tarihi: 14.09.1993

Yazışma Adresi: Dr.Fatih BEŞİŞİK
İTF İç Hast.ABD.

Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı
Çapa 34390/İST.

270

SUMMARY

We studied 180 renal-graft recipients (125 living-related allograft recipients: 93 males, 32 females, mean age: 32.47±10.67 years, mean follow-up period: 28.71 ±31.39 months; 55 cadaver related recipients: 46 males, 9 females, mean age: 33.69±9.48 years, mean follow-up period: 32.37±20.39 months) in order to assess the prevalence, cause and prognosis of chronic liver dysfunction. Forty-five of 131 patients (%34.4) who were serologically followed-up were discovered to be HBV seropositive (27 antiHBs, 3 isolated antiHBc seropositivity; 7 non-replicative. 8 replicative chronic HBV infection).

Seven of 17 (%41.2) patients who were HBsAg seropositive in pre-transplant period became HBsAg seronegative (5 antiHBs seropositive, 2 HBsAg and antiHBs transplantation. Hepatitis was unresolved in five of 6 patients who were caught to B type viral hepatitis in post transplant period (de novo infection). Chronic hepatitis was detected in nine of 15 patients who were HBsAg seropositive post-transplantarily, five (%55.5) of whom acquired the disease after renal transplantation. The single case lost with hepatocellular failure and HCC was also a patient with de novo infection.

We conclude that the course of HBV infection in renal allograft recipients is strongly influenced by the time which the disease acquired with much worse prognosis in de novo infection.

Key Words: HBV infection, renal transplantation, immunosuppression

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4:270-274

Renal transplantasyonla hastalarda HBV enfeksiyonunun morbidite ve mortalite üzerine etkisi günümüzde de tartışmalı bir konudur. Bu konudaki ilk çalışmalar, HBsAg seropozitifliğinin hasta ve graft sürvisini olum-

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993,4

suz etkilemediğini, hatta, immun disfonksiyon zeminindeki kronik HBs antijenemisinin erken dönemde grafta toleransı arttırdığım öne sürmüşler (1-3), ancak, sonraki araştırmacıların çoğu özellikle ilk iki yıldan sonra hasta ve allograft survisinin azaldığını bildirmişlerdir (4-5).

Pol ve ark. (6) renal transplantasyon yapılmış, 98 HBsAg seropozitif hasta ile, 31 HBsAg séronégatif hastayı kronik karaciğer hastalığı gelişme riski açısından karşılaştırmış; transplantasyon sırasındaki biyopsilerin normal olmasına rağmen HBsAg seropozitif hastaların %88'inde HBsAg séronégatif olanların ise %4'ünde kronik karaciğer hastalığı geliştiğini göstermişlerdir. Ancak gerek hasta (%78'e %87) gerekse graft survisi (%64'e %71) açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış, her iki grupta da karaciğer hastalığı gelişenlerde kronik alkol tüketiminin daha fazla olduğu izlenmiştir.

Parfrey ve ark. (7), HBsAg seropozitif renal transplantlı olup ilk biyopsilerinde sadece taşıyıcılık, reaktif hepatit veya kronik persistan hepatit tanısı konulan hastalardan %82'sinde kronik aktif hepatit veya siroza ilerleme tespit etmişlerdir. Buna karşılık, Friedlander ve ark. (8) ise renal transplantasyon yapılmış, kronik HBV enfeksiyonlu 11 hastayı 8+1.7 yıl süre ile izlemişler, bunların hiçbirinin karaciğer fonksiyonlarında klinik veya biyokimik bozulma gözlemlenmemişlerdir.

Ülkemizde renal transplantasyon adayı hemodiyaliz hastalarında HBsAg seroprevalansının %14-17 gibi yüksek oranda (9) olması, transplantasyonun bir tedavi metodu olarak hızla yerleşmesi, bu grup hastalarda HBV enfeksiyonunun seyrini belirlemeyi gerekli kılmaktadır. Çalışmamız bu amaca yönelik olarak planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji ABD Transplantasyon Polikliniğince izlenen, canlıdan nakil allograftlı 125 (93 erkek, 32 kadın, ortalama yaş: 32,4±10,67 yıl, ortalama izleme süresi: 28.71+31.39 ay), kadavradan nakilli 55 (46 erkek, 9 kadın, ortalama yaş: 33.69±9.48 yıl, ortalama izleme süresi: 32.37±20.39 ay) olmak üzere toplam 180 hasta çalışmaya dahil edildi.

Transplantasyona hazırlık döneminde ve post-transplant dönemde 131 hastada HBV serolojik göstergelerine (Abbott Laboratories) bakılabildi.

Canlı donörden yapılan transplantasyonlarda hasta ve donör arasındaki doku uyumuna göre üçlü (bir veya iki haplotip mlss-match) veya ikili (iki haplotip match) immunosupresif tedavi protokolleri (siklosporin-A, azatioprin, prednisolon) uygulandı. Rejeksiyon tedavisinde ise vakaya göre metil prednisolon veya poli/mono-klonal antikorlar (ATG, ALG, OKT-3) kullanılmıştır. Kadavradan yapılan transplantasyonlarda ise siklosporin, azathioprin ve prednisolondan müteşekkil üçlü immunoterapi uygulanmış, akut rejeksiyon ataklarında ATG veya ALG denenmiştir.

Turk J Gastroenterohepatol 1993,4

Klinik veya biyokimik olarak karaciğer hastalığı düşünülen ve biyopsi yapılmasına izin veren hastalarda Menghini iğnesi ile perkutan karaciğer biyopsisi yapılmış, örnekler parafin ile bloklandıktan sonra yapılan kesitler hematoxylin-eosin ile boyanmış, gereken vakalarda diğer boyama yöntemleri de (Masson trichrome, reticuliSn, orcein vs.) yapılmıştır.

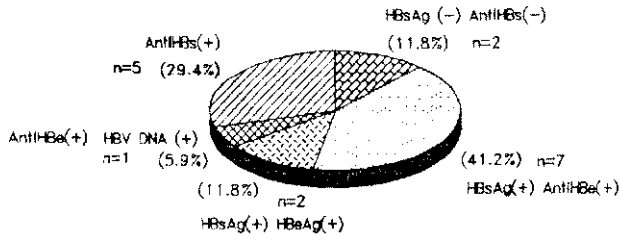
Biyopsi yapılan vakalarda DeGroot ve ark. (10) sınıflamasına uygun kronik aktif hepatit, kronik persistan hepatit, siroz tanıları konulmuş, karaciğer biyopsisi yapılmayan vakalarda ise altı aydan daha uzun süreli ALT/AST yüksekliği kronik hepatit lehine kabul edilmiştir. Karaciğer biyopsisi örneklerinde buzlu cam görüntüsü HBV'li karaciğer; bazen lökositik ve histiyositik reaksiyon ile de beraber olabilen RES proliferasyonu, hepatosit nekrozu reaktif hepatit olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

Canlıdan nakil allograftları ile yaşamlarını sürdüren ve serolojik göstergelerine bakılan 101 hastadan 36'sı (%35.6) HBV seropozitif bulunmuştur. Bu vakalardan 19'u pretransplant dönemde anti-HBs seropozitifdir. Bir hastamızda ise akut HSV hepatitini takiben anti-HBs menfileşmiştir.

Canlıdan nakilli olup transplantasyon öncesinde HBsAg müsbet olan 13 hastanın beşinde (%38.5) (dördü anti-HBe, biri HBeAg seropozitif) transplantasyon sonrasında HBsAg menfileşmiş, bunlardan anti-HCV seropozitif olan üç hastada t%23.1) anti-HBs'de seropozitifleşmiştir. Anti-HCV seropozitif vakalardan birinde transaminaz yükseklikleri devam etmiş, yapılan biyopside kronik persistan hepatit tespit edilmiştir. Diğer dört vakada ise klinik veya biyokimik olarak karaciğer hastalığı düşünülürken bir bulgu söz konusu değildir. Transplantasyon öncesinde HBeAg seropozitif bulunan bir diğer hasta da ise transplantasyon sonrası anti-HBe müsbetleşmiş ve klinik, biyokimik ve histolojik olarak HBV taşıyıcısı olarak değerlendirilmiştir. Buna karşılık transplantasyon öncesi anti-HBe seropozitif olan bir hastamız, transplantasyon sonrasında akut anikterik hepatit tablosu ile HBeAg seropozitifleşmiş, bu sırada yapılan karaciğer biyopsisi reaktif hepatit olarak okunmuştur. Transplantasyon öncesinde HBsAg ve anti-HBe seropozitif olan altı hastamızda ise bu pozitiflikler transplantasyon sonrasında da devam etmiş, bunlardan dördü HBV taşıyıcısı olarak değerlendirilmiştir. Diğer ikisinde ise, birinde HBV DNA seropozitifliği ile beraber giden kronik hepatit tablosu yerleşmiştir.

Canlıdan nakilli dört (%4) hastamızda transplantasyon sonrası B tipi akut viral hepatit gelişmiş, bunlardan akut dönemdeki karaciğer histolojisinde minimal reaktif değişiklikler saptanan bir vaka klinik ve biyokimik olarak düzelirken (HBsAg ve anti-HBs seropozitif), diğer üçü kronikleşmiştir. Kronikleşen vakalardan birinin karaciğer biyopsisi hepatosteatoz ve kronik persistan hepatit, diğer ikisinin ise hepatosteatoz ve kronik aktif hepatit olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 1. Pretransplant HBsAg (+) n=17
Posttransplant Seroloji

Kadavradan nakilli grafları ile yaşamlarını sürdüren ve serolojik göstergelerine bakılan 30 hastanın ise dokuzunda HBV seropozitifliği saptanmıştır. Bu hastalardan anti-HBs seropozitif bulunan beş vakadan ikisi transplantasyon öncesi HBsAg seropozitif (biri HBeAg seropozitif) bulunmuştur. Transplantasyon öncesinde HBsAg seropozitif bulunmuştur. Transplantasyon öncesinde HBsAg seropozitif olan diğer iki hastadan biri HBV taşıyıcısı (HBeAg seropozitif), diğeri ise kronik persistan hepatitlidir. Transplantasyon sonrasında akut anikterik hepatit tablosu ile HBV enfeksiyonu geçiren her iki hastada ise HBV DNA ve anti-HBe seropozitifliği ile kronik aktif hepatit gelişmiştir.

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi'nde renal transplantasyon canlı vericilerden 1983, kadavradan 1987 yılından beri yapılmakta olup, 1993 yılına kadar kadavradan 135, canlıdan ise 95 renal transplantasyon gerçekleştirilmiştir. Bu süre içerisinde sadece bir hasta, hepatosellüler yetmezlik tablosu ile kaybedilmiştir. Transplantasyon öncesinde HBV séronégatif olan bu hastaya 22.3.1988'de kadavradan böbrek nakli yapılmış transplantasyonun üçüncü ayında akut anikterik hepatit tablosu ile HBV seropozitifleşmiştir. Ekim 1988'de akut rejeksiyon atağı geçiren hastanın transaminaz yükseklikleri HBsAg ve anti-HBe seropozitifliği ile devam etmiş, 3.5.1989'daki karaciğer biyopsisi kronik aktif hepatit (3 x) olarak değerlendirilmiştir. Bu sırada hastanın asit ve hepatik ensefalopatisi ortaya çık-

Tablo 1. PreTP HBV seropozitif n=39

Post TP seroloji—klinikopatoloji

PreTP

AntiHBs (+) n=22

HBsAg, HBeAg (+) n=3

HBsAg, AntiHBe (+) n=14

PostTP

AntiHBs (+) n=21

HBsAg, AntiHBs (-) n=1

AntiHBs (+) n=1

AntiHBe (+) n=1

HBeAg (+) n=1

HBsAg, AntiHBe (+) n=6

HBVDNA, AntiHBe (+) n=1

HBeAg (+) n=1

AntiHBs (+) n=4

HBsAg, AntiHBs (-) n=2

Kliniko—patoloji

TAŞIYICI (1)

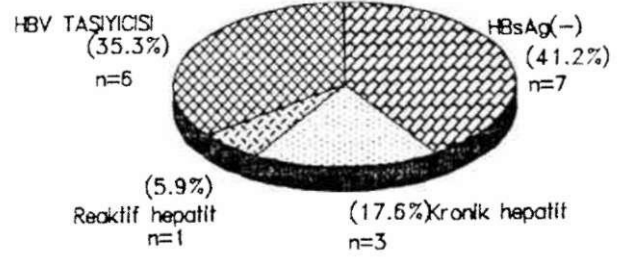
TAŞIYICI (1)

TAŞIYICI (4)

Kronik hepatit (2)

Kronik hepatit (1)

Reaktif hepatit (1)



Şekil 2. Pretransplant HBsAg (+) n=17
Posttransplant Klinik—patoloji

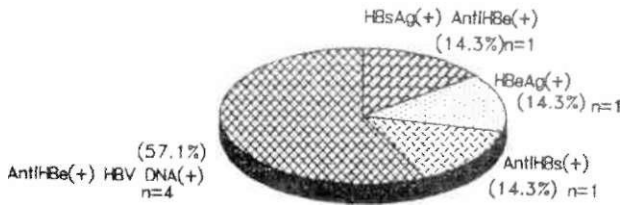
mış ve hasta 26.5.1989'da hepatosellüler yetmezlik tablosu içerisinde kaybedilmiştir. Yapılan postmortem karaciğer biyopsisinde sirotik karaciğerde hepatosellüler karsinom (HCC) saptanmıştır.

Genel olarak bakıldığında kadavradan veya canlıdan nakilli olmanın HBV enfeksiyonunun seyrine etkili olmadığı görülmüş, serolojik göstergelerine bakılan 131 post-transplant hastanın 45'i (%34.4) HBV seropozitif (27 anti-HBs seropozitif; 3 HBsAg, antiHBs (-), anti HBc (+); 8 replikatif, 7 nonreplikatif enfeksiyonlu) bulunmuştur. Transplantasyon öncesinde HBsAg seropozitif bulunan 17 hastanın yedisi transplantasyon sonrasında HBsAg seronegatifleşmiş, bu vakalardan beşinde (%29.4) anti-HBs müspetleşmiştir (Tablo 1). Transplantasyon sonrasında B tipi akut viral hepatit geçiren bir hasta HCC ile kaybedilmiş, yaşamını sürdüren altı vakanın beşinde ise (%83.3) hepatit kronikleşmiştir.

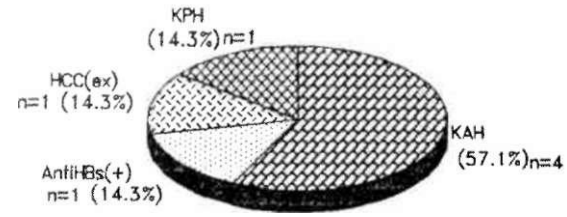
TARTIŞMA

Çalışmamızın en göze çarpıcı bulgusu transplantasyon öncesi dönemde kronik HBV enfeksiyonlu hastalar ile karşılaştırıldığında, post-transplant dönemde HBV enfeksiyona yakalanan vakaların daha agresif seyir göstermesidir (Şekil 1-4)

Hepatit B virüsü doğrudan sitopatik etkisi olmayan bir virüsdür. Doku hasarını virüs-spesifik sitotoksik T lenfositlerini (Class I MHC-restricted, CD8+) uyararak gerçekleştirir. Bu uyarılma ile infekte hepatositler harap



Şekil 3. Posttransplant HBsAg (+) n-7
Seroloji



Şekil 4. Posttransplant HBsAg (+) n-7
Klinik—patoloji

olurlar ve viral replikasyon sınırlandırılmaya çalışılır (11,12). Normalde sitotoksik T lenfositleri için Class I MHC moleküllerini yüzeyinde taşıyan ve virüsle infekte her hücre, hedef konumundadır. Salgılanan interferonlar da hücre yüzeyinde Class I MHC moleküllerinin ekspresyonunu artırarak sitotoksik T lenfosit cevabını kolaylaştırır (13). Class II MHC-restricted (CD4+) helper T lenfositleri ise profesyonel antijen sunucu hücrelere cevaplıdır. Antijen sunucu hücreler ekzojen, protein tabiatındaki antijenleri internalize edip endozomal kompartmanlarında işler ve Class II MHC molekülleri ile beraber hücre yüzeyinde eksprese ederek helper T lenfositlerine sunar. Helper T lenfositlerinin uyarılması ise antijene karşı hem antikor hem de sitotoksik T lenfosit cevabının güçlenmesi ile neticelenir (11,12,14,15). Bu basamaklardan herhangi birinin veya birkaçının çeşitli sebepler ile (üremi, immunosupresif tedavi vs.) etkilenmesi HBV enfeksiyonunun kronikleşmesine yol açmaktadır (11).

Üremi bağışıklık sisteminde önemli bozukluklara yol açmaktadır. Nitekim üremik hastaların %60-80'inde ciddi enfeksiyonlar görülmekte, vakaların %40'i enfeksiyon ile kaybedilmektedir.

Yapılan araştırmalar üremik hastalarda immunositlerdeki intrinsek bir defektten daha çok serumdaki inhibitör maddelere bağlı olarak hücrel immunitenin baskılandığına işaret etmektedir. Yıkılmış üremik lenfositler veya normal serumda inkübe edilmiş üremik hasta lenfositleri mitojenlere normal cevap vermekte, üremik serumun ortama ilavesi ise bu cevabı inhibe etmektedir (16). Kobaylarda yapılan deneylerde hayvanlar önce tüberküline hassaslaştırılmış, daha sonra böbrek yetersizliğine sokulmuş ve tüberkülin deri testinin negatifleştiği izlenmiştir. Fakat bu üremik kobayların lenf ganglionlarından elde edilen immunositlerin gecikmiş aşırı duyarlılığı normal kobaylara transfer edebildiği görülmüştür (17).

Üremik hastalarda görülen ve üremisinin düzelmesi ile ortadan kalkan hücrel defektler pek çok soruya cevap olabilir gibi gözükmektedir. Bunlardan birincisi HBV enfeksiyonunun üremik hastalarda sıklıkla kronikleşmesi, ikincisi ise interferon tedavisine karşı izlenen cevapsızlıktır (18). Üçüncüsü, yedi hastamızda post-transplant dönemde izlenen HBsAg klirensidir. Üremiye bağlı ağır hücrel immunité baskısının aniden ortadan

kalkması, kortikosteroid tedavinin birden kesilmesi ile ortaya çıkan immünolojik rebound fenomenine (19) benzer biçimde HBsAg klirensine yol açıyor olabilir. Dördüncüsü ise kronik HBV enfeksiyonunun seyriindeki farklılığı eski immunosupresif durum" ile yeni immunosupresif durum ve yeni HBV ilişkisi arasındaki farklılığın belirleyeceği ve bu seyri önceden kestirmenin güçlüğüdür. Nitekim, transplantasyon öncesinde biri replikatif dönemde olmak üzere HBsAg seropozitif beş hastamız transplantasyon sonrası anti HBs seropozitifleşirken; transplantasyon öncesi HBsAg, anti-HBe seropozitif bir hastamızda ise transplantasyonu takiben akut anikterik hepatit reaktivasyonu ve HBeAg seropozitifleşmesi izlenmiştir.

Buna karşılık, post-transplant dönemde edinilen akut B hepatitinin sıklıkla kronikleştiği ve hızlı seyir gösterdiği izlenmektedir, immunosupresif tedavi protokolünde yer alan steroidler HBV genomundaki viral steroid enhancer bölgesini etkileyerek ve inflamatuvar hücre aktivitesini baskılayarak viremiyi arttırmakta, fazla miktarlardaki virüs yapımına immünolojik kompanasyon hepatosit hasarına yol açmaktadır (20).

Hepatit B virüsünün hayvan modeli olan woodchuck (Kuzey Amerika'ya özgü bir çeşit dağ sıçanı) hepatit virüsü (VHV) ile yapılan çalışmalarda akut hepadnavirüs enfeksiyonunun erken döneminde kritik bir zaman süresi olduğu, bu dönemde yüzey spesifik helper T lenfositlerinin uyarılmasının kronikleşmeyi önlediği, buna karşılık bu dönemde T helper cevabının geçici olarak supresyonunun geriye dönüşsüz olarak kronikleşmeye yol açtığı gösterilmiştir (20). Siklosporin anti-jen-spesifik, interleukin 2'ye (IL-2) bağımlı T helper cevabını baskılamakta, böylece T helper lenfositlerine bağımlı sitotoksik T lenfosit ve antikor yanıtı inhibe olmaktadır. VWoodchuck modelinde siklosporinin kesilmesi ile akut enfeksiyonun düzelmediği, enfeksiyonun kronikleşerek devam ettiği izlenmiştir. Nitekim, renal transplantasyon yapılmış B tipi viral hepatitli hastalarda immunosupresif dozunun azaltılmasının kronik hepatit yerleştikten sonra karaciğer hastalığı seyri etkilemediği bildirilmektedir (21,22). Bu durum muhtemelen supresör T lenfositlerini (23), antijenik tolerans gelişimini (24), virüs-spesifik T helper klonlarının eliminasyonunu (25), lenfatik viral enfeksiyonun lenfosit fonksiyonları üzerine doğrudan etkisini (26) içeren komplike bir olaydır.

Kronik hepatit B infeksiyonu ile **hepatosellüler** karsinomi (HCC) arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir. Kronik hepatit B virüsü taşıyıcılarında HCC riski genel popülasyona göre 200 **misli** daha fazladır. Sirotik hastalarda bu risk taşıyıcılara göre beş misli daha yüksektir (27). Ancak primer karaciğer kanseri olan çoğu hastada 20-40 **yıllık** hepatit B irraksiyonu hikayesi söz konusudur. Muhtemelen, post-transplant dönemde HBV **infeksiyonuna** yakalanıp hepatosellüler yetmezlik tablosunda kaybettiğimiz hastamıza uygulanan **immunosupresif** tedavi HCC gelişimine zemin hazırlamıştır. Nitekim, sıçanlarda yapılan çalışmalarda **siklosporinin**, karaciğerde **hem** malign odaklarının gelişimini kolaylaştırdığı hem de gelişmiş odakların büyümesini hızlandırdığı gösterilmiştir (28). Günümüzde HCC'a etkili medikal tedavi henüz **gelişmemiştir**. Tek başarı şansı vakaların erken dönemde yakalanıp cerrahi girişimin yapılabilmesidir. Bu da, bu hastaların aifa-feto-protein ve ultrasonografi takiplerinin titizlikte yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamız transplantasyon öncesi üremik dönemde kronik HBV **infeksiyonlu** hastalar ile, post-transplant HBV infeksiyonuna yakalanan vakaların seyri farklı olduğuna, HBV infeksiyonunun seyri üremik immunosupresif durumla yeni immunosupresif durum ve HBV arasındaki ilişkinin belirleyeceğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- Chatterjee SN, Payne JE, Bischel MD, et al. Successful renal transplantation in patients positive for hepatitis B antigen. *N Engl J Med* 1974; 291:62.
- Shons AR; Stnmons RL. Kjellestrand CM, et al. Renal transplantation in patient* with Australia antigenemia. *Am J Surg* 1974; 128:699.
- London WT, Drew JS, Werner BG, et al. An association of host response to hepatitis B infection with survival of kidney transplants. *Clin Res* 1976; 24:490A.
- Pirson Y, Alexandre GPJ, Stnhcu CVY. Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977; 296:194.
- Degos F, Degott c, Bedrossian J, et ai. Is renal transplantation involved in post-transplantation liver disease? A prospective study. *Transplantation* 1980; 29:100.
- Pol S, Debure A, Degott C, et al. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990; 336:878.
- Parfrey PS, Forbes RDC, Hutchinson TA, et af. The impact of renal transplantation on the oours of hepatitis B liver disease. *Transplantation* 1985; 39:610.
- Erek E, Ataman R, Dalmak S. Apaydın S, Türkiye'de nefroloji-dializ ve transplantasyon 1991. istanbul; Türk Nefroloji Demeği Yayınlan, 1992; 5.
- De Gracie J, Desmet VJ, Gedigk P, et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; 2:626.
- Barnaba V, Balsano F. Immunologie and molecular basis of viral persistence-The hepatitis B virus model. *J Hepatol* 1992; 14:391.
- Thomas HC. The hepatitis B virus and the host response. *J Hepatol* 1990; 11:S83.
- Pignatelli M, Waters J, Btown D, et al. HLA class I antigens on hepatocyte mernbrane:expression during interferon therapy of chronic hepatitis B. *Hepatoigy* 1986; 6:349.
- Germain RN, The ins and outs of antigen processing and presentation. *Nature* 1988; 322:687.
- Ferrari C, Pcanna A, Bertoletti A, et al. Cellular Immunity aganist hepatitis B virus. *J Hepatol Suppl I* 1992; 17:S4.
- Bergström J. fürst P. Uraemic toxins. In: Drukker W, Parsons FM. Mäher JF, eci. Replacement of renal function by dialysis—a textbook of dialysis. Boston; Martinus Nijhoff Publishers 1963: 354-390.
- Johnston MFM, Slavtn RG. Mechanisms of inhibition of adoptive transfer of tuberculin sensitivity in acute uremia, *J Lab Clin Med* 1976; 87:457.
- Davis GL, Interferon treatment of viral hepatitis in immunocompromised patients. *Semin Liver Dis* 1989; 9:267.
- Perrilo RP. The use of corticosteroids in conjunction with antiviral therapy in chronic hepatitis B with ongoing viral replication. *J Hepatol Suppl* 2, 3:67.
- Cote P, Korba B, Tennant B, Gerin J. Immunopathogenesis and immunomodulation of wood chock hepatitis virus Infection, in: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS ed. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams-Wilkins, 1991: 244-262.
- Farge D, Parfrey PS, Forbes RDC, et al. Reduction of azathioprine in renal transplant patients with chronic hepatitis. *Transplantation* 1986; 41:55.
- Huang CC, Lai MK, Fong MT. Hepatitis B liver disease in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1990; 49:540.
- Yamauchi K, Nakanishi T, Chiou SS, Obata H. Supression of hepatitis B antibody synthesis by factor made by T cells from chronic hepatitis B carriers. *Lancet* 1988; 8581:324.
- Schwartz RH. Acquisition of immunologic self-tolerance. *Cell* 1989, 57:1073.
- Milich DR, Jones JE, Hughes JL, et al. Toierogeneity of the hepatitis B core and e antigens in transgenic mice. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS ed. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore, Williams-Wilkins, 1991; 276-281.
- Korba BE, Cote PJ, Tennant PJ, Gerin JL, Woodchuck hepatitis virus infection as a model for the development of antiviral therapies against HBV. In; Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS ed. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore, Williams-Wilkins 1991; 663-664.
- Beasley RP, Hwang L, Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 1984; 4:113.
- Yabu K, Warty VS, Shlnozuka H. Cyclospobne enhances the growth of carcinogen-induced enzyme-altered foci in rat liver. *Hepatoigy* 1991; 13:304.