

Kronična hepatitis C virusna infekcija kod pacijenata s bubrežnim transplantatom

Chronic hepatitis C viral infection in renal transplant recipients

Ivana Mikolašević^{1*}, Sandra Milić², Vesna Lukenda Žanko³, Vojko Mavrinac², Davor Štimac², Ivan Jakopčić⁴, Sanjin Rački¹, Lidija Orlić¹

¹Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, KBC Rijeka, Rijeka

²Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka, Rijeka

³Odjel za gastroenterologiju, endokrinologiju i dijabetologiju, Opća bolnica dr. Josip Benčević, Slavonski Brod

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Sažetak. Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi utjecaj kronične HCV infekcije na preživljenje pacijenata s bubrežnim transplantatom kao i preživljenje samog bubrežnog transplantata. **Is-pitanici i metode:** Retrospektivnom analizom analizirali smo 492 pacijenta u razdoblju od 1990. do 2013. godine koji su bili transplantirani u KBC Rijeka. Od 492 analizirana pacijenta, 471 pacijent prosječne životne dobi $50,2 \pm 14$ godina bio je HCV negativan. S druge strane, 21 pacijent prosječne životne dobi 49 ± 8 godina bio je HCV pozitivan. **Rezultati:** Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti kriza odbacivanja između HCV pozitivnih i HCV negativnih pacijenata ($p = 0,749$). Nije bilo statistički značajne razlike u funkciji bubrežnog transplantata nakon prve ($p = 0,798$), druge ($p = 0,651$) i pete ($p = 0,651$) godine od transplantacije između HCV pozitivnih i HCV negativnih pacijenata. Nismo dokazali statistički značajnu razliku u uzrocima gubitka bubrežnog transplantata između dviju skupina pacijenata. Analizirajući preživljenje pacijenata nakon petogodišnjeg praćenja nismo pronašli statistički značajnu razliku u petogodišnjem preživljenju između HCV pozitivnih i HCV negativnih pacijenata ($p = 0,081$). **Zaključak:** Prema dobivenim rezultatima HCV infekcija nema utjecaja na funkciju bubrežnog transplantata. HCV infekcija nema utjecaja na preživljenje pacijenata ni bubrežnog transplantata.

Ključne riječi: hepatitis C; preživljenje; transplantacija bubrega

Abstract. The aim was to analyze the effects of HCV infection on patients with transplant kidney and graft survival. **Patients and methods:** We retrospectively examined the 23-year (1990 – 2013) data of 471 renal transplant recipients (RTRs) mean age 50.2 ± 14 years who were anti-HCV negative and 21 RTRs mean age 49 ± 8 years who were anti-HCV positive at the time of transplantation. We compared graft and patients survival rates and causes of death and graft failure in HCV-positive and HCV-negative RTRs. **Results:** There was no significant difference due to acute rejection crisis during the first-year of follow up ($p = 0.749$). The mean values of serum creatinine didn't show any significant differences after one-year ($p = 0.798$), two-years ($p = 0.651$) and five-years ($p = 0.651$) of follow-up between the HCV negative RTRs and HCV positive RTRs. There was no significant difference due to chronic allograft nephropathy and acute rejection crisis as the causes of the graft loss between two groups of patients. Finally, we did not find significant differences in the patients survival between the HCV positive RTRs and HCV negative groups of our renal transplant recipients ($p = 0.081$). **Conclusion:** Patients and graft survival were not affected by HCV infection. Anti-HCV positively should not preclude chronic renal failure patients from renal transplantation.

Key words: hepatitis C; kidney transplantation; survival

***Dopisni autor:**

Dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.

Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega

Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: ivana.mikolasevic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Virus hepatitisa C (HCV) je hepatotropni RNK virus koji pripada obitelji *Flaviviridae*. Postoji šest glavnih genotipova. U Hrvatskoj su, kao i u svijetu, najčešći genotipovi genotip 1 (58,8 %) i genotip 3 (35,6 %) ^{1,2}.

Uspješna transplantacija bubrega je optimalna metoda liječenja pacijenata koji se nalaze u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti (KBB) jer u usporedbi s dijalitičkim liječenjem pruža značajno bolje preživljenje i bolju kvalitetu života. Uz poboljšanje preventivnih mjera i mogućnošću liječenja anemije preparatima eitropoetina posljednjih 15 godina incidencija HCV-a je u pacijenata koji se liječe postupcima hemodijalize značajno smanjena. No incidencija HCV-a je i dalje veća u skupini pacijenata koji se liječe dijalizom, kao i u pacijenata kojima je transplantiran bubreg u odnosu na opću populaciju. Prema većini studija virus hepatitisa C je značajan čimbenik povećanog morbiditeta i mortaliteta u tim populacijama pacijenata, ali i prema većini studija značajan čimbenik disfunkcije bubrežnog transplantata ³⁻⁶. Unatoč tome, transplantacija bubrega pruža veću mogućnost preživljenja pacijentima s kroničnom HCV infekcijom u usporedbi s dijalitičkim liječenjem. Iako danas ne postoje usuglašeni stavovi o utjecaju kronične HCV infekcije na preživljenje kako pacijenta, tako i njegova transplantata, ipak danas veći broj studija govori u prilog tome da je infekcija HCV-om povezana sa značajno manjim preživljenjem kako pacijenta tako i njegova transplantata, najvećim dijelom kao posljedica bolesti jetre ili septičkih komplikacija povezanih s cirozom jetre i primjenom imunosupresivne terapije ^{3,6}. Infekcija HCV-om povezuje se i s izvanjetrenim manifestacijama kao što su to povratak glomerulske bolesti ili nastankom *de novo* glomerulonefritisa, krioglobulinemije, kronične nefropatije transplantata i šećerne bolesti nakon transplantacije. Navedene izvanjetrene manifestacije hepatitisa C infekcije značajno utječu na povećanje pobola i smrtnosti pacijenata s bubrežnim transplantatom ⁷. Liječenje pacijenata kojima je transplantiran bubreg i imaju kroničnu HCV infekciju ograničeno je. S jedne strane, primjena pegiliranog interferona kod nositelja bubrežnog transplantata je kontraindicirana, a zbog velikog rizika

(50 – 60 %) poticanja kriza odbacivanja. S druge strane, ribavirin u monoterapiji može dovesti do normalizacije aminotransferaza, pa čak i do smanjenja virusne replikacije (smanjenja viremije). No, danas ne postoje jasne preporuke i čvrsti dokazi o učinkovitosti ribavirina u monoterapiji za liječenje kronične HCV infekcije kod nositelja bubrežnog transplantata ³. Prema sadašnjim preporukama uputno je liječiti pacijente dok se još nalaze na „listi čekanja“ za transplantaciju bubrega. U pacijenata koji se nalaze na „listi čekanja“ za

Prema većini studija virus hepatitisa C je značajan čimbenik povećanog morbiditeta i mortaliteta u populaciji pacijenata kojima je transplantiran bubreg, ali i prema većini studija značajan čimbenik disfunkcije bubrežnog transplantata.

transplantaciju bubrega preporučuje se primjena antivirusne terapije (pegilirani interferon u monoterapiji) neovisno o histološkom stadiju u cilju postizanja trajnog virološkog odgovora (engl. *Sustained Virological Response*; SVR). Prije početka liječenja potrebno je isključiti prisutnost dekompenzirane ciroze jetre, jer u slučaju prisutnosti dekompenzirane ciroze jetre potrebno je razmotriti simultanu transplantaciju jetre i bubrega. Kod pacijenata s METAVIR bodovnim sustavom ≤ 3 i kompenziranom cirozom jetre uputno je razmotriti liječenje pegiliranim interferonom ⁶. Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi utjecaj kronične HCV infekcije na preživljenje pacijenata i njihovih transplantata. Isto tako, zanimao nas je ispitati i utjecaj kronične HCV infekcije na učestalost kriza odbacivanja, duljinu inicijalne hospitalizacije i učestalost hospitalizacija tijekom prve postoperativne godine.

ISPITANICI I METODE

U ispitivanje su bili uključeni pacijenti kojima je zbog završnog stadija kronične bubrežne bolesti transplantiran bubreg u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Retrospektivnom analizom analizirali smo 492 pacijenta u razdoblju od 1990. do 2013. godine (23 godine). Od 492 analizirana pacijenta, 471 pacijent prosječne životne dobi $50,2 \pm 14$ godina bio je HCV negativan. S druge

strane, 21 pacijent prosječne životne dobi 49 ± 8 godina bio je HCV pozitivan. Podaci za svakog pacijenta prikupljeni su iz arhive medicinske dokumentacije. Nije bilo pacijenata kod kojih je učinjena preemtivna transplantacija bubrega. Svi analizirani pacijenti liječeni su hemodijalizom, peritonejskom dijalizom ili kombinacijom peritonejske i hemodijalize kao metodom nadomještanja bubrežne funkcije prije transplantacije. U grupi HCV pozitivnih pacijenata u jednog pacijenta učinjena je transplantacija bubrega od živog srod-

Kronična hepatitis C virusna infekcija nema utjecaja na funkciju bubrežnog transplantata. Kronična hepatitis C virusna infekcija nema utjecaja na preživljenje pacijenta i na preživljenje njegova transplantata.

nog davatelja, dok je u ostalih učinjena transplantacija bubrega od umrlog davatelja. S druge strane, u grupi pacijenata koji su bili HCV negativni, kod 41 pacijenta učinjena je transplantacija bubrega od živog, srodnog darivatelja, dok je u ostalih 430 učinjena transplantacija bubrega od umrle osobe. U svih pacijenata primijenjena je indukcijska terapija; antilimfocitna ili monoklonska protutijela (daclizumab ili basiliximab). Svi pacijenti primali su najvećim dijelom trojnu imunosupresivnu terapiju (ciklosporin/mikofenolat mofetil/glukokortikoid ili takrolimus/mikofenolat mofetil/glukokortikoid ili azatioprin/ciklosporin/glukokortikoid). Dvadeset pacijenata u imunosupresivnoj terapiji održavanja nije imalo glukokortikoid (svi pacijenti bili su iz grupe HCV negativnih pacijenata). Imunosupresivnu terapiju propisivao je supspecijalist nefrolog. S obzirom na to da se radi o retrospektivnoj studiji, odobrenje etičkog povjerenstva nije bilo potrebno.

Primarni cilj bio nam je utvrditi postoji li razlika u funkciji bubrežnog transplantata nakon prve, druge i pete godine nakon transplantacije, razlika u uzrocima gubitka bubrežnog transplantata i analizirati preživljenje nositelja bubrežnog transplantata nakon petogodišnjeg perioda praćenja, a među pacijentima koji su bili HCV pozitivni u odnosu na pacijente koji su bili HCV negativni. Sekundarni cilj nam je bio utvrditi razliku u učestalosti kriza odbacivanja, duljini inicijalne hospi-

talizacije i učestalosti hospitalizacija tijekom prve postoperativne godine, a s obzirom na HCV pozitivitet kod nositelja bubrežnog transplantata.

Statistička obrada podataka

Podatci su statistički prikazani primjenom deskriptivnih statističkih metoda (aritmetička sredina i standardna devijacija). Za kvantitativne podatke (dob, trajanje dijalize) ispitivali smo postojali normalnost raspodjele pomoću Kolmogorov-Smirnovljevog testa. *P* vrijednost $> 0,05$ smatrana je normalnom raspodjelom. Kategoričke varijable ispitane su Chi-kvadrat testom. Testiranje važnosti razlika za dvije nezavisne skupine učinjeno je primjenom t-testa ili ANOVA (analiza varijance). Preživljene smo analizirali primjenom Kaplan-Meyerove analize. Statistički značajnom razlikom smatrana je vrijednost $p < 0,05$. Statistička je obrada izrađena primjenom statističkog programskog paketa MedCalc, inačica 10 (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

REZULTATI

U tablici 1 navedene su demografske karakteristike naših pacijenata. Nije bilo statistički značajne razlike u dobi, spolu, osnovnoj bubrežnoj bolesti i HLA nepodudarnosti ispitanika. S druge strane, HCV pozitivni pacijenti bili su statistički značajno kraće liječeni postupcima dijalize u odnosu na pacijente koji nisu imali HCV infekciju (44 ± 45 vs. $113,1 \pm 83,3$ mjeseci; $p < 0,001$). U skupini pacijenata s HCV infekcijom nije bilo pacijenata koji su liječeni peritonejskom dijalizom kao metodom nadomještanja bubrežne funkcije prije transplantacije.

Nije utvrđene statistički značajne razlike (svi $p > 0,05$) u vrijednostima serumskog kreatinina nakon prve, druge i pete godine nakon transplantacije između HCV pozitivnih i HCV negativnih pacijenata (tablica 2).

Nakon završenog perioda praćenja sedam pacijenata iz skupine pacijenata koji su bili HCV pozitivni izgubili su bubrežni transplantat. S druge strane, u skupini pacijenata koji su bili HCV negativni 132 pacijenta izgubilo je bubrežni transplantat nakon završetka perioda praćenja. Nismo odredili statistički značajne razlike (svi $p > 0,05$) u uzrocima gubitka bubrežnog transplantata između dvije skupine pacijenata, tablica 3.

Tablica 1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Karakteristika	Hepatitis C		p
	DA (n = 21)	NE (n = 471)	
Dob (godine) / $\bar{x} \pm SD$	49 \pm 8	50,2 \pm 14	0,699
Spol			
Muškarci, n (%)	10 (47,6)	289 (61,4)	0,301
Osnovna bubrežna bolest			
Nefroangioskleroza, n (%)	2 (9,5)	40 (8,5)	0,815
Dijabetična nefropatija, n (%)	1 (4,8)	20 (4,2)	0,661
Kronični glomerulonefritis, n (%)	8 (38,1)	162 (34,4)	0,908
Policistična bolest bubrega, n (%)	3 (14,3)	60 (12,7)	0,899
Kronični nefritis, n (%)	3 (14,3)	60 (12,7)	0,899
Ostalo, n (%)	4 (19)	129 (27,4)	0,554
Trajanje dijalize (mjeseci) / $\bar{x} \pm SD$	44 \pm 45	113,1 \pm 83,3	< 0,001
Metoda dijalize			
Hemodijaliza, n (%)	21 (100)	417 (88,5)	0,164
Peritonejska dijaliza, n (%)	0	40 (8,5)	0,324
Hemodijaliza + peritonejska dijaliza	0	14 (3)	0,895
Vrijeme od transplantacije (mjeseci) / $\bar{x} \pm SD$	75,3 \pm 44,3	61,1 \pm 59,3	0,291
HLA nepodudarnost / $\bar{x} \pm SD$			
A	1 \pm 0,4	1,1 \pm 0,5	0,157
B	1,1 \pm 0,6	1,1 \pm 0,6	0,941
DR	0,8 \pm 0,4	0,9 \pm 0,4	0,610

HLA – humani leukocitni antigen

Tablica 2. Funkcija bubrežnog transplantata nakon prve, druge i pete godine nakon transplantacije (rezultati su prikazani $\bar{x} \pm SD$)

	Hepatitis C		p
	DA (n = 21)	NE (n = 471)	
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$) nakon 12 mjeseci	148,7 \pm 82,8	142,9 \pm 72	0,798
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$) nakon 24 mjeseca	158,5 \pm 82,8	146,9 \pm 82	0,651
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$) nakon 60 mjeseci	133,1 \pm 94	144,1 \pm 73	0,651

Tablica 3. Uzroci gubitka bubrežnog transplantata s obzirom na HCV pozitivitet nakon petogodišnjeg perioda praćenja

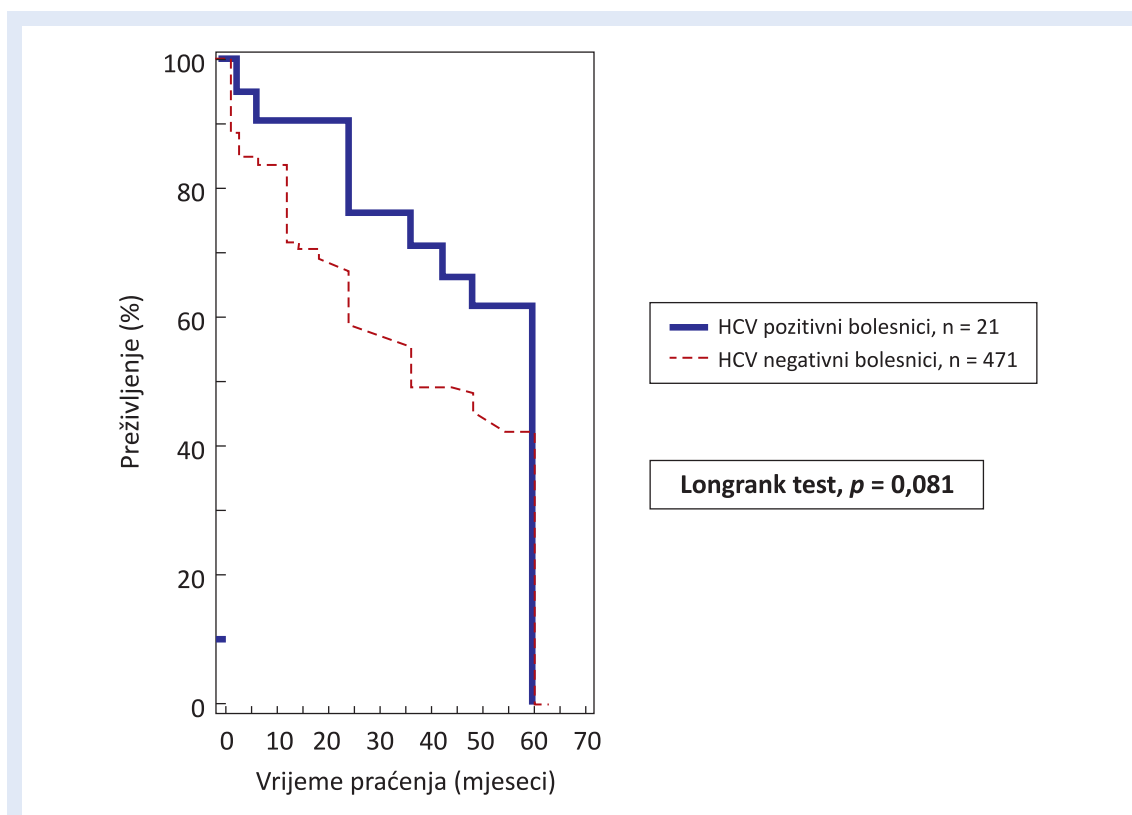
	Hepatitis C		p
	DA (n = 21)	NE (n = 471)	
Izgubili bubrežni transplantat N (%)	7 (33,3)	132 (28)	0,778
Uzroci gubitka bubrežnog transplantata			
Krize odbacivanja N (%)	3 (42,9)	56 (42,4)	0,711
Kronična nefropatija transplantata N (%)	3 (42,9)	53 (40,2)	0,800

Analizirajući preživljenje pacijenata nakon petogodišnjeg praćenja, nismo pronašli statistički značajnu razliku ($p = 0,081$) u petogodišnjem preživljenju između HCV pozitivnih i HCV negativnih pacijenata, slika 1.

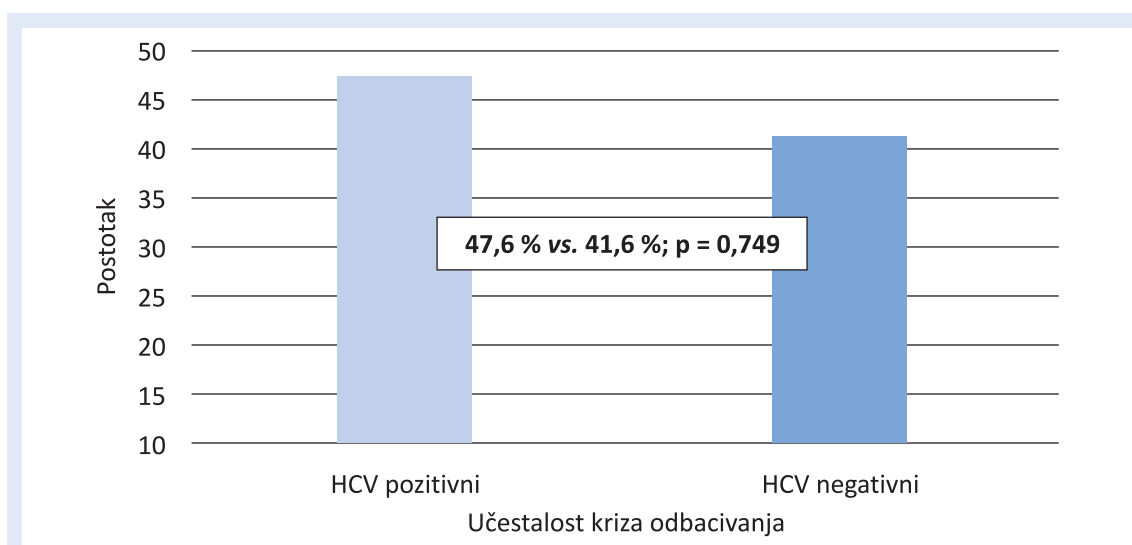
U drugom dijelu analize analizirali smo razliku u učestalosti kriza odbacivanja, dužini inicijalne

hospitalizacije i učestalosti hospitalizacija tijekom prve postoperativne godine. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti kriza odbacivanja između HCV pozitivnih i HCV negativnih pacijenata (47,6 % vs. 41,6 %; $p = 0,749$, slika 2).

Isto tako nije bilo statistički značajne razlike ($p = 0,607$) u trajanju inicijalne hospitalizacije,



Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja nositelja bubrežnog transplantata nakon 5 godina praćenja s obzirom na HCV pozitivitet



Slika 2. Učestalost kriza odbacivanja tijekom prve postoperativne godine

Tablica 4. Razlika u dužini inicijalne hospitalizacije i broju hospitalizacija tijekom prve postoperativne godine između HCV pozitivnih i HCV negativnih nositelja bubrežnog transplantata (rezultati su prikazani $\bar{x} \pm SD$)

	Hepatitis C		p
	DA (n = 21)	NE (n = 471)	
Trajanje inicijalne hospitalizacije (dani)	40,2 ± 20	37,7 ± 22,2	0,607
Broj hospitalizacija tijekom prve postoperativne godine	1 ± 0,8	0,9 ± 1	0,744

kao niti u učestalosti hospitalizacija tijekom prve postoperativne godine ($p = 0,744$), tablica 4.

RASPRAVA

Temeljem naših rezultata HCV infekcija nema utjecaja na funkciju bubrežnog transplantata. Također, HCV infekcija nema utjecaja na preživljenje ni pacijenta ni njegova transplantata.

Prema dostupnoj literaturi preživljenje HCV pozitivnih pacijenata značajno je bolje nakon transplantacije bubrega u odnosu na liječenje dijalizom. Pitanje utjecaja kronične HCV infekcije na funkciju bubrežnog transplantata, preživljenje pacijenta i njegova transplantata je kontraverzno. Iako, prema većini studija s dužim razdobljem praćenja HCV pozitivni pacijenti kojima je transplantiran bubrežni organ imaju lošije preživljenje u odnosu na pacijente koji su HCV negativni⁸. Suprotno navedenome, u našoj studiji nije bilo značajne razlike u petogodišnjem preživljenju između HCV pozitivnih i HCV negativnih nositelja bubrežnog transplantata. Slične rezultate publicirali su Santos i sur.¹⁰ Hanafusa i sur.⁹ nisu našli značajnu razliku u desetogodišnjem preživljenju pacijenata i njihovih transplantata. S druge strane, u studiji istih autora preživljenje nakon 20 godina praćenja bilo je lošije u skupini pacijenata koji su bili HCV pozitivni¹⁰. Ingsathit i sur.¹¹ pokazali su da pacijenti koji su hepatitis B virus (HBV) pozitivni, kao i pacijenti koji su HCV pozitivni, imaju veću incidenciju kronične nefropatije bubrežnog transplantata u odnosu na pacijente koji su HBV i HCV negativni. U navedenoj studiji pacijenti koji su imali HBV infekciju imali su lošiji ishod u odnosu na pacijente koji su bili HCV pozitivni. U našoj analizi nije bilo značajne razlike u učestalosti kronične nefropatije bubrežnog transplantata između HCV pozitivnih i HCV negativnih pacijenata.

U pristupu pacijentu koji je kandidat za transplantaciju bubrega uputna je detaljna evaluacija bolesti jetre, koja bi trebala uključivati ultrazvučnu elastografiju i/ili biopsiju jetre, analizu genotipa virusa i analizu viremije (HCV RNA). Također je uputno praćenje virusne replikacije nakon transplantacije, kao i periodični pregledi jetre s ultrazvučnom elastografijom (za procjenu fibroze jetre) i po potrebi i biopsija jetre. Većina do sada provedenih studija o utjecaju HCV infekcije na is-

hod transplantacije bubrega su retrospektivne i u većini nedostaju gore navedeni podaci, kao i podaci o histološkoj progresiji bolesti jetre nakon transplantacije. Prema dostupnoj literaturi utjecaj HCV infekcije na ishod transplantacije bubrega ovisi o nekoliko čimbenika. Važan je inicijalni histološki stadij bolesti jetre, kao i vrijeme proteklo od zaraze HCV infekcijom. Pokazalo se da nositelji bubrežnog transplantata koji su zaraženi virusom hepatitisa C tijekom transplantacije (od darivatelja organa) imaju lošiji ishod u odnosu na nositelje bubrežnog transplantata koji su imali HCV infekciju prije transplantacije, za vrijeme liječenja dijalizom. Istraživanja koja su proučavala utjecaj HCV infekcije s obzirom na genotip virusa, nisu dokazala značajnu udruženost između pojedinih genotipova virusa hepatitisa C i preživljenja pacijenta i njegova transplantata. Pojedini autori smatraju da je ko-infekcija hepatitisom B povezana s lošijim ishodom nakon transplantacije bubrega^{12,13}. U našoj analizi, u većine pacijenata genotip virusa nije bio određen, stoga nismo mogli analizirati utjecaj pojedinih genotipova virusa na ishod transplantacije.

Na kraju, smatra se da je infekcija virusom hepatitisa C povezana s većom incidencijom razvoja šećerne bolesti nakon transplantacije. Prema dostupnoj literaturi, HCV je prediktor razvoja inzulinske rezistencije. S druge strane, virus hepatitisa C ima negativan citopatski učinak na beta stanice gušterače¹⁴. S obzirom na to da u dijelu naših pacijenata nismo imali podatke o tome jesu li imali šećernu bolest prije transplantacije, učestalost novonastale šećerne bolesti nismo mogli analizirati.

ZAKLJUČAK

HCV infekcija nema utjecaja na funkciju bubrežnog transplantata. Također, HCV infekcija nema utjecaja na preživljenje pacijenta i njegova transplantata. Iako postoje brojne studije o utjecaju kronične HCV infekcije na ishod transplantacije bubrega, podaci iz literature su nekonzistentni, prvenstveno kao posljedica nedostatka prospektivnih i kontroliranih studija koje bi trebale obuhvatiti i period prije i poslije transplantacije, kao i histološku analizu bolesti jetre prije i nakon transplantacije. Stoga je, prema važećim preporuka-

ma, uputno liječiti pacijente dok se još nalaze na „listi čekanja” za transplantaciju bubrega.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Milić S, Mikolašević I, Marijić B, Jurinčić I, Štimac D. Pripisivanje bolesniku sa sumnjom na jetrenu bolest. *Medicina fluminensis* 2010;46:124-134.
2. Milić S, Mikolašević I. Hepatitis C – klinička slika i komplikacije. *Medicina* 2007;43:118-22.
3. Mikolašević I, Sladoje-Martinović B, Orlić L, Milić S, Lukenda V, Župan Ž et al. Evaluacija virusnih hepatitisa u transplantaciji solidnih organa. *Acta Med Croatica* 2014;68:151-9.
4. Carbone M, Multimer D, Neuberger J. Hepatitis C virus and nonliver solid organ transplantation. *Transplantation* 2013;95:779-86.
5. Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, Pol S. Viral hepatitis in solid organ transplantation other than liver. *J Hepatol* 2011;55:474-82.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1-157.
7. Tang IYS, Walzer N, Aggarwal N, Tzvetanov I, Cotler S, Benedetti E. Management of the kidney transplant patient with chronic hepatitis C infection. *Int J Nephrol* 2011; 2011:245823.
8. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat* 2014;21:314-24.
9. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, Kyo M, Fukunishi T, Kokado Y et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998;66:471-6.
10. Santos L, Alves R, Macario F, Parada B, Campos M, Mota A. Impact of hepatitis B and C virus infections on kidney transplantation: a single center experience. *Transplant Proc* 2009;41:880-2.
11. Ingsathit A, Thakkinstian A, Kantachuvesiri S, Sumethkul V. Different impacts of hepatitis B virus and hepatitis C virus on the outcome of kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:1424-8.
12. Batty DS Jr, Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Agodoa LY, Abbott KC. Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival. *Am J Transplant* 2001;1:179-84.
13. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257-63.
14. Abbas MH, Ismail MI, El Deeb SA, Nagib AM, Hassan NM, Refaie AF et al. Effect of pretransplant hepatitis C virus on the development of new-onset diabetes mellitus after transplant in Egyptian living-donor renal allograft recipients at Mansoura Urology and Nephrology Center. *Exp Clin Transplant* 2015;13:26-34.