

Solid Organ Transplantasyonu ve İnfeksiyonlar

Dr. Fatih BULUCU*, **Dr. Levent DOĞANCI****

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji Bilim Dalı,

** Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Organ nakillerinin en önemli sorunlarından biri vericinin organına karşı alıcının immün sisteminde oluşan red reaksiyonları, diğeri ise infeksiyonlardır. Red reaksiyonları ve infeksiyonlar başarısız bir tedavi yapılsa transplantın kaybına yol açabileceği gibi fatal da seyredebilir. Günümüzde kullanılan immünsüpresif tedavi özgün değildir ve birçok immünolojik fonksiyonu baskılamayı hedef alır. Bunun sonucu olarak gelişen immünsüpresyon ve nötropeni, çok sayıda faktörün birbiri ile etkileşim gösterdiği karmaşık bir klinik durumdur (1). Red olayını tedavi eden veya engelleyen immünsüpresif ilaçlar, transplant alıcısını infeksiyonlara daha duyarlı bir konuma getirir. Örneğin, siklosporin hücrel immüniteyi baskılayarak transplant alıcısını kronik hücre içi infeksiyon meydana getiren mantarlara, virüslere, parazitlere ve bakterilere çok duyarlı bir hale getirir. Steroidler ise lenfosit aktivasyonunu bloke ederken, granülosit ve makrofaj fonksiyonlarını da bozar. Bir antimetabolit olan azatiopirin ise kemik iliği baskılayıcıdır (2). Transplantasyonda yaygın olarak kullanılan bu ilaçların oluşturduğu yan etkilerin azaltılabilmesi için, sadece allograft (yabancı) antijenlere

karşı oluşabilecek immün yanıtı (red olayını) baskılayacak özgün immünsüpresiflerin geliştirilmesi için yeni yaklaşımlar hızla sürmektedir (3). Ancak klinik transplantasyonda gözlenen büyük ilerlemelere rağmen infeksiyon, transplant hastasının yaşam süresini ve kalitesini etkileyen önemli bir faktör olarak durmaktadır (4). Solid organ transplant hastalarında fırsatçı infeksiyonlar da dahil olmak üzere infeksiyon riski, iki ana faktörün etkileşimiyle belirmektedir: Hastanın karşılaştığı etkenler ve immünsüpresyonun süre ve düzeyi. Bu iki faktör arasında neredeyse matematiksel bir ilişki vardır. Bir taraftan etkenle karşılaşma yeterince uzunsa, normal bir bireyde bile hayatı tehdit eden bir infeksiyon bu grup hastada da oluşabilir; diğer taraftan ağır bir immünsüpresyon varsa normal endojen ve ekzojen çevredeki sıradan mikroorganizmalarla bile fatal sonuçlar gelişebilir (5).

Transplant hastası için epidemiyolojik gruplandırma, toplumdan kaynaklanan infeksiyonlar ve hastane infeksiyonları şeklinde incelenebilir. *Aspergillus* spp., *Legionella* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer çok dirençli gram negatif organizmalarla gelişen hastane kaynaklı fırsatçı infeksiyon epidemileri iyi bilinmektedir. Bu tür mikroorganizmalarla karşılaşma ya hastanın yatığı ortamda, ya da hastanın gerekli invaziv işlemleri sırasında meydana gelebilir (5). Bu hastalardaki predispozan faktörler; lökopeni, derimukoza bütünlüğünün bozulması, mesane-IV kateter gibi yabancı cisimler, metabolik bozukluk

lar, immün sistemi direkt etkileyen latent virüs infeksiyonlarıdır. Serum albümin düzeyi 2.8 g/dL altında olanlar, hayatı tehdit eden infeksiyonlar açısından serum albümin düzeyi 2.8 g/dL'den yüksek olanlara göre on kat daha fazla risk taşımaktadırlar. Ayrıca, renal transplantasyondan sonra fırsatçı infeksiyonlara yakalanan hastaların %90'ı immün sistemi etkileyen latent bir viral infeksiyon geçirmektedirler.

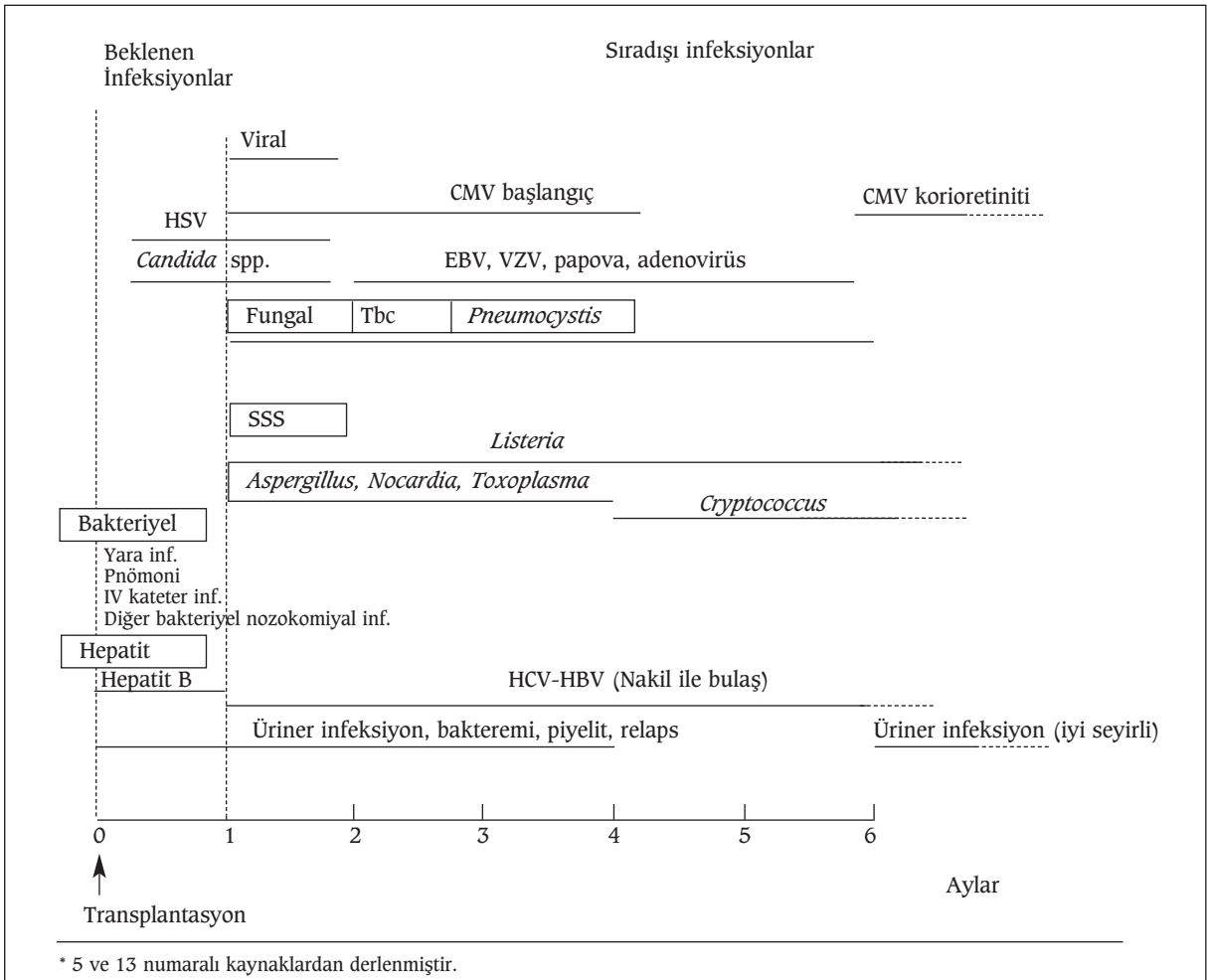
İNFEKSİYON TAKVİMİ

Genelde kullanılan immünsüpresif protokollere, iyi belirlenmiş bir zaman süresi içinde belirli infeksiyonlar eşlik eder (Tablo 1). Transplantasyondan sonra ilk haftalarda esas olarak bakteri ve kandida infeksiyonları bulunabilir. Bu dönemde görülen infeksiyonların %95'i benzer cerrahi girişim yapılan normal hastalarda gözlenenlerin hemen hemen aynısıdır. Bu infeksiyonlar

doku ve organ kontaminasyonu (yara infeksiyonları dahil), pulmoner ve kateterle ilişkili infeksiyonlar (intravenöz yollar ve mesane kateteri) şeklinde gözlenir (1).

Transplantasyondan sonraki 1-6 ay arasındaki zaman dilimi transplant alıcısının hayatı tehdit eden infeksiyonlar açısından en büyük riskte olduğu dönemdir. İmmün sistemi bozan, lenforetiküler bir virüs olan sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonunun insidansı bu dönemde yükselir. Bu süre, immünsüpresif ilaç dozlarının en üst düzeyde olduğu bir dönemdir. Kan tranfüzyonlarının da bu dönem içinde sık uygulanması kan ve kan ürünleriyle bulaşabilen infeksiyonlar açısından riskleri arttırır. Ayrıca kan transfüzyonları da immünsüpresyona yol açarak infeksiyonlar açısından hastanın duyarlılığını arttırıcı belli başlı bir faktördür. Sık olarak görülen üriner sistem infeksiyonları, bakteremi ve sepsiste bu dönem

Tablo 1. Solid Organ Transplantasyonlarında İnfeksiyon Takvimi*.



için fırsatçı infeksiyonlarla birlikte belli bir morbidite ve mortalite gösterirler (1).

Transplantasyon sonrası 1-6 yıl ise immünsüpresyonun azaldığı ve esas olarak üriner sistem infeksiyonları ve erken dönemlerde edinilmiş kronik infeksiyonların devamı şeklinde infeksiyonların görüldüğü bir dönemdir. Potansiyel olarak ölümcül infeksiyonların sıklığı azalmakla birlikte toplum ya da hastane kaynaklı bakteriler ve çok daha az oranlarda fırsatçı organizmalar neden olabilir. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler, genel popülasyon için olağan olmayan çok ağır infeksiyonlara yol açabilir. Bu infeksiyonlar daha çok kronik allograft disfonksiyonlu hastalarda, ayrıca tekrarlayan akut red reaksiyonu tedavilerinden sonra immünsüprese olanlarda, CMV ve EBV gibi bir viral infeksiyonun getirdiği ek bir immünsüpresyonu olan alıcılarda oluşur. Kronik CMV infeksiyonunun immünsüpresif etkisi iyi bilinmektedir ve kronik B ve C hepatitinin de immün baskılayıcı bir etkisi muhtemeldir (1).

Transplantasyon sonrası geç dönemdeki infeksiyöz komplikasyonlar hakkında yeterli bilgi düzeyi henüz oluşmamıştır (1). Transplantasyonun 10. yılından sonraki dönem olarak tanımlanan geç dönemde infeksiyon riski taşıyan hastalar renal fonksiyonları bozuk olanlar, yüksek düzeyde immünsüpresyonda olanlar, lökopenisi olanlar ve splenektomililerdir. Geç dönemde oluşan en sık infeksiyonlar, toplum kaynaklı pnömoniler ve üriner sistem infeksiyonlarıdır. Splenektomili hastalardaki kapsüllü bakteri sepsis riski, bu hastaların polivalan pnömokok ve menengokok aşısı olmalarını zorunlu kılar. Splenektomili hastalar için günlük profilaktik semisentetik penisilin kullanımı da önerilmektedir. Kronik red olayı olan, ağır immünsüpresif hastalarda geç dönemde sıklıkla klasik fırsatçı infeksiyonlar görülür. Bunlar *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, *Nocardia*, Herpes zoster ve *Listeria* infeksiyonlarıdır. Ateşi olan transplant hastalarında fırsatçı infeksiyonlar için araştırma yapılırken intervertebral disk aralığı, santral sinir sistemi ve periton gibi olağan dışı infeksiyon bölgeleri de akılda tutulmalıdır. Geç döneme erişmiş transplantlı hastalara diş tedavileri, üst solunum yolu cerrahisi, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sisteme yapılacak invaziv girişimler için antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Bunu, ortopedik ve periferik vasküler cerrahi için önerenler de vardır. Sonuç-

ta geç dönemde infeksiyonun önlenmesi, gereksiz yüksek doz immünsüpresif ajanlardan kaçınma prensibi ile ilişkilidir (6).

Solid organ transplantasyonu sonucu gelişebilen infeksiyonlar, bilgi ve deneyim birikimine bağlı olarak özellikle renal transplant hastalarında giderek azalmaktadır (4). Transplant hastalarında infeksiyonlar, morbidite ve mortalitenin en sık nedeni olduklarından solid organ transplantlı hastalarda görülen infeksiyonları:

1. Bakteriyel,

2. Fungal,

3. Viral,

4. Paraziter infeksiyonlar ana başlıkları halinde incelemek doğru olacaktır (4,5).

1. BAKTERİ İNFEKSİYONLARI

Transplant hastasında bakteri infeksiyonları beş ana kategoriye ayrılabilir:

a. Üriner sistem infeksiyonları,

b. Yara infeksiyonları,

c. Akciğer infeksiyonları,

d. Gastrointestinal sistem infeksiyonları,

e. Fırsatçı bakteri infeksiyonları.

Üriner Sistem İnfeksiyonları

Renal transplant alıcısındaki en sık bakteriyel infeksiyon şeklidir. İnsidansı oldukça değişiktir ve %6.1 ile %85 arasındadır. Bu farklılık, üriner sistem infeksiyonunun tanımından, idrar örneği alma sıklığından ve profilaktik antibiyotik kullanımından kaynaklanmaktadır (1). Ortalama görülme sıklığı %30-40'tır.

Bakteri esas olarak mesane kateteri ile üriner sisteme girer. Bakteri invazyonu için diğer risk faktörleri, kadın cinsiyet, böbrek naklinden önce üriner sistem infeksiyonu geçirmiş olmak, transplantasyon öncesi nefrektomi yapılmamış ve tekrarlayan üst üriner sistem infeksiyonu bulunan polikistik böbrek hastalığı, diabetes mellitus, kronik viral infeksiyonlar ve önceden sık üriner kateterizasyondur (1).

Renal alıcılarda üriner sistem infeksiyonlarına neden olan bakterilerin başında *Escherichia coli* gelir. Diğer üropatojenler *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, enterobakter türleri, enterokoklar, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Son zamanlarda *Corynebacterium urealyticum* (grup D2)'da olguların %10 gibi bir kıs-

mından sorumlu olduğu, ancak izolasyon güçlükleri nedeniyle birçok merkez tarafından yeterince tanınmadığı bildirilmektedir.

Renal transplantasyondan sonraki ilk ayda oluşan üriner sistem enfeksiyonları sık olarak piyelonefrit, bakteremi ve nökslerle ilişkilidir. Bu hastalarda asemptomatik bakterüri de çok sık görülür. Geç dönemlerde oluşan üriner sistem enfeksiyonları normalde selim seyirlidirler. Nadiren anatomik anomalilerle ilişkilidirler ve basit antibiyotik tedavileriyle kolaylıkla eradike edilirler (1).

Yara Enfeksiyonları

Yara enfeksiyonları insidansı, immünsüpresif tedaviye ve perioperatif profilaktik antibiyotik kullanılmasına göre %0.2 ile %56 arasında değişir (1). Hematom, idrar kaçağı ve lenfosel, yara enfeksiyonunun en önemli üç kaynağıdır. Yara enfeksiyonunun alışılmış mikroorganizmaları stafilokoklar, streptokoklar ve *E. coli* gibi rutin görülen patojenlerdir. Yara enfeksiyonu kuşkusu varsa, aktif olarak araştırılmalıdır. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve gerekirse sintigrafiden yararlanılabilir. Bazen tanısal invaziv radyolojik girişimlerle tanı kesinleştirilmelidir. Bu tür enfeksiyonlar, ikinci bir cerrahi girişim ve uzun süre hastanede kalmayı gerektirebilir (1,7).

Akciğer Enfeksiyonları

Bakteriyel pulmoner enfeksiyonlar, solid organ alıcılarında akciğer-kalp transplantasyonları haricinde beklenenden daha azdır. Nozokomiyal pnömoniler genellikle transplantasyonun birinci ayı içerisinde gelişirken, toplum kaynaklı pnömoniler transplantasyon sonrası herhangi bir zamanda oluşabilir. Nozokomiyal pnömoniler, çoğunlukla gram negatif mikroorganizmalarla ve ventilatör kullanımı gerektiren hastalarda olabilir. *Legionella* gibi olağan dışı patojenlere de ülkemizdeki merkezlerde rastlanılabilmektedir. Toplum kaynaklı pnömoniler açısından ise bekleneceği gibi gram pozitif organizmalar ve *Haemophilus influenzae* en sık etyolojik ajanlardır (8,9). Pulmoner nocardiosis de renal allograft alıcılarında rastlanabilen hayatı tehdit edici bir enfeksiyondur (10).

Mycobacterium tuberculosis, renal transplant alıcılarında ve diğer solid organ alıcılarında genel popülasyondan 100 kat daha fazla görülür. Klinik formlar çok daha çeşitli olup, pulmoner kaviter hastalık, deri hastalığı ve gastrointestinal hasta-

lıktan başka miliyer hastalık şeklinde de görülebilir. İzoniazid ve rifampin gibi ilaçların hepatik disfonksiyonu olanlarda kullanılmasındaki güçlük ve bu ilaçların siklosporinle potansiyel etkileşiminden dolayı antitüberküloz profilaksisi, solid organ transplantlı alıcılarda önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır (5).

Atipik mikobakteriyel türler de renal transplantlı hastaları infekte edebilir. Atipik mikobakterilerden *M. kansasii* ve MAC kompleksle akciğer, deri ve iskelet sistemini tutan sistemik bir enfeksiyon veya *M. marinum*, *M. haemophilum* ya da *M. chelonae* gibi "rapid grower" gruptaki atipik mikobakterilerle oluşan ve sadece deriyi tutan enfeksiyonlar gözlenebilir.

Gastrointestinal Enfeksiyonlar

Klasik enterik patojenler, renal transplant alıcılarında sık değildir. Tifo dışı salmonella enfeksiyonları ve özellikle besin zehirlenmesi şeklinde seyreden salmonellalar alışılmadık ölçüde ağır olabilir. *Clostridium difficile* ile oluşabilen psödomembranoz enterokolit, immünsüprese solid organ alıcılarında önemli ve ölümcül olabilen klinik sorunlar yaratabilir (7).

Fırsatçı Enfeksiyonlar

Gram pozitif ve gram negatif basillerin genel popülasyonda ciddi enfeksiyonlara neden olması, ender gözlenen klinik bir durumdur. Solid organ alıcılarındaki fırsatçı enfeksiyon riskini hastanın karşılaştığı mikroorganizmalarla immünsüpresyon düzeyi arasındaki etkileşimler belirler. Transplantasyonun birinci ayında çok tipik bir fırsatçı enfeksiyon yoktur. Alıcılarda gözlenen en sık hücre içi patojen *Listeria monocytogenes*'dir. Bu enfeksiyon menenjit, beyin apsesi veya meningoensefalit şeklinde ağır klinik formlarda görülebilir (1,7).

2. FUNGAL İNFEKSİYONLAR

Solid organ alıcılarında fungal enfeksiyon üç klinik formatta karşımıza çıkar:

a. Histoplazmozis, blastomikozis veya koksidiodomikozis gibi belli coğrafi bölgelere özgü mikozlardan birinin yaygın primer enfeksiyonu veya reaktivasyonu,

b. *Pneumocystis carinii* pnömonisi,

c. *Candida* spp., *Aspergillus* spp. ve *Cryptococcus neoformans* gibi fırsatçı patojenler.

Belli coğrafi bölgelere sınırlı olan birinci grup funguslarla karşılaşan bireylerde akciğer grafi-

sinde fokal veya yaygın miliyer infiltratların olduğu subakut bir hastalık, nonspesifik sistemik ve fokal bir odak oluşturmadan gelişen ateş ve açıklanamayan pansitopeni ya da infeksiyonun metastatik yönlerinin baskın olduğu bir tablo (histoplazmozis ve blastomikozisdeki deri mukoza belirtileri veya koksidioidomikozda gözlenen merkezi sinir sistemi belirtileri) meydana gelir (4).

Pneumocystis carinii, anti pneumocystis profilaksisi almayan alıcılarının yaklaşık %10'unda pnömoniye neden olabilir. Önceden geçirilmiş CMV infeksiyonu ve immünsüpresif tedavi süresinin uzunluğu belli bir risk faktörü oluşturur. *P. carinii* pnömonisi oluştuğuunda genellikle subakut başlangıçlıdır, bilateral alveoler ve interstisyel akciğer infiltratları karakteristiktir (4).

Sık bir sorun, transplantasyondan sonra fırsatçı mantar infeksiyonlarının ortaya çıkmasıdır. İki şekilde görülebilirler:

1. *Cryptococcus neoformans* veya *Aspergillus* spp. neden olduğu çoğunlukla akciğerleri bazen nazal sinüsleri tutan primer nazo pulmoner infeksiyon,

2. Akciğer infeksiyonlarında ya da infekte int-ravenöz kataterlerin neden olduğu infeksiyonlara eşlik eden *Candida*, *Aspergillus* veya *Pseudoallescheria boydii*'nin neden olduğu sekonder infeksiyonlardır. Bunların herbiri özellikle deri ve sant-ral sinir sistemi başta olmak üzere diğer anatomik bölgelere metastaz yaparak yayılabilirler. Diyabetik renal transplant hastalarında, özellik gösteren bir *Candida* infeksiyonu şekli, doku invazyonu ve hematogen yayılma ile seyreden, ureterovezikal bileşkede mantar tıkaçları oluşturarak böbrek fonksiyonlarını bozabilen kandida-ürü'dür (4).

3. VİRÜS İNFEKSİYONLARI

Transplant hastaları, influenza gibi toplumda sık gözlenen viral infeksiyonlara daha duyarlı iken diğer taraftan herpes virüsleri, hepatit virüsleri ve HIV bu hasta grubunda daha yüksek bir virülansa, hızlı bir seyire ve diğer hasta popülasyonlarında olduğundan daha ağır klinik manifestasyonlara sahiptirler (5).

Herpes Grup Virüsler

CMV, EBV, VZV, Herpes simplex virüs 1 ve 2 (HSV-1, HSV-2) ve insan herpesvirüs-6 (HHV-6) transplant hastasında özel bir etkiye sahiptirler.

CMV, insan herpes grubu virüslerin en geniş grubudur. Primer infeksiyonu ya kronik infeksiyon ya da rekürrent infeksiyon takip eder. Tekrarlayan infeksiyonlar genellikle latent virüsün reaktivasyonu ile oluşur. İmmün bakımdan normal sağlıklı erişkinlerin %50-80'inde IgG sınıfı özgül anti CMV antikorları vardır. İmmünsistemleri normal bireyler ateş, mononükleoz, ikterik hepatit ve hemolitik anemiyle seyreden CMV infeksiyonu kliniğini çok ender gösterirler. Ancak CMV infeksiyonu, immünsüprese kişilerdeki morbitidenin başlıca nedenidir ve ölümlerin önemli bir oranından sorumludur. Tüm renal transplantasyonların %35'inde belirgin CMV infeksiyonu oluştuğu ve ölümlerin %2'sinden CMV'nin sorumlu olduğu bildirilmektedir (11,12). Renal transplantlı hastada CMV infeksiyonunun kliniği iki şekilde gözlenir. Birincisi; ateş, lökopeni, trombositopeni, pnömoni, hepatit ve gastrointestinal ülserasyonların çeşitli şekillerde kombinasyonunun görüldüğu tranplantasyonun ilk dört ayında görülen şeklidir. İkincisi ise daha önce geçirilmiş akut hastalığı takip edebilen ya da CMV infeksiyonunun ilk belirtisi olabilen, tranplantasyonun altıncı ayından sonra ortaya çıkan ilerleyici korioretinittir (5). Aktif CMV infeksiyonunun klasik serolojik tanısı, önceden seronegatif hastalardaki serokonversiyona veya önceden seropozitif bir kişide IgG antikor titrelerinin 4 kat ya da daha fazla artmasına dayanır. Viral antijenlerin saptanmasıyla da tanı konulabilir. Ancak transplantasyondan sonra hücreyel ve humoral immün yanıtlar, serolojik testleri güvenilir hale getirir. Bu nedenle virüsün hızlı bir yöntemle gösterilmesi önem taşır. Altın standart halen hücre kültürü tekniğidir. Bu yöntemin kötü tarafı sitopatik bir etki gösterilene kadar 6 haftadan daha uzun bir sürenin gerekmesidir (11). CMV'nin saptanması, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çok hızlı yapılabilir. Bu yöntemle CMV viremi aynı gün içerisinde gösterilebilir. PCR ile viremi klinik hastalık başlamadan birkaç gün önce saptanabildiğinden, önceden (preemptive) tedaviye de fırsat sağlanır. Transplantasyondan sonra ilk 2-3 ay PCR taramalarıyla hastayı izlemenin yararlı olacağı ve antiviral tedavinin önceden başlanmasına imkan taniyacağı bildirilmektedir. Benzer şekilde kısa süre içerisinde sonuç veren "shell-vial" gibi CMV'yi doğrudan göstermeye dayalı testler de yaygınlaşmaktadır (5,7).

Epstein-Barr virusu (EBV) transplant alıcısının ender bir nedeni olmasına karşın, başlıca etkisi B hücre lenfoproliferatif hastalıkların patogenezi üzerindedir. Bu enfeksiyonun patogenezi için günümüz kavramları orofarinksdeki EBV replikasyonunun B hücrelerinin transformasyonu ve ölümsüzleşmesi ile sonlandığını düşündürmektedir. Normal erişkinlerde (%95'den fazlası EBV için seropozitif) virüse özgü T hücreleri, bu transforme B hücrelerini ortadan kaldırırlar. Transplantlı hastada ise özellikle siklosporin olmak üzere immünsüpresif tedavi, doza bağımlı olarak bu koruyucu mekanizmayı ortadan kaldırmakta ve böylece ölümsüz hale gelmiş hücre klonlarından lenfoproliferatif hastalık gelişmesini mümkün kılmaktadır (13). EBV transplantlı hastalarda klinik, ateş (FUO), tonsillit, farenjit, gastrointestinal kanama ve perforasyon, hepatit, pnömoni, fokal beyin hastalığı şeklinde gözlemlenebilir. Ayrıca çoğu tipik lenfomaların aksine EBV ile ilişkili lenfoproliferatif maligniteler, lenf bezi dışında yerleşim gösterebilir. Klinik ve patolojik olarak EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar poliklonal ve benign mononükleoz tablosundan, monoklonal ve hızla ilerleyen malign bir prosese kadar değişik klinik tablolar şeklindedir (5).

HSV ile primer enfeksiyon, transplantlı hastalarda enderdir, sık olarak reaktivasyon şeklinde gözlenir. Reaktivasyon gösteren hastaların üçte birinde özgül antikor titreleri de artar. Transplante organla virüs bulaşması nadir olarak bildirilmiştir. Olguların %40'ı belirtisizdir. Belirti veren olgularda HSV enfeksiyonu genellikle transplantasyondan sonraki birinci ayda görülür (Tablo 1). Anogenital lezyonlar, panaris, konjunktivit, kornea ülserleri ve keratit gibi çok çeşitli lezyonlarla seyredir. Enfeksiyonun iç organları tutacak şekilde yayılması çok enderdir. DIC'e yol açan fulminan hepatit ve karaciğer yetersizliğinin nedeni olabilir, ancak tanı zordur ve tablo genellikle tanıdan önce öldürücüdür. AIDS'de gözlenen özefagus ülserleri de meydana gelebilir. Rektum, kolonlar ve ileum da tutulabilir, şiddetli karın ağrısı, diyare ve rektal kanamaya neden olur. Ölümcül pnömoni veya meningoensefalit meydana gelebilir. Şüpheli lezyonlardan virüsün identifiye veya izole edilmesiyle tanı doğrulanabilir. Lezyondan kazınarak alınan taze doku örneği veya biyopsinin immünfloresan veya elektron mikroskopuyla incelenmesiyle HSV partikülleri gösterilerek çok hızlı tanı mümkündür. Bu

yöntemlerle HSV ile Varisella zoster ayırt edilemez, bu nedenle antijen yakalayan ELISA daha güvenilir bir metod olarak kullanılabilir. Boğaz çalkantı suyu, idrar ve serviks kültüründe HSV saptanabilir. Klinik HSV enfeksiyonu olan her solid organ transplantlı hastada antikor titresi tayin edilmelidir. Başlangıç düzeyi düşük ise ve özellikle 2 hafta içinde serokonversiyon olmazsa, yaygın hastalık gelişme riski yüksektir. Antikor düzeyi yeterli ise deri ve mukoza lezyonları kendiliğinden iyileşebilir (7).

Varisella zoster enfeksiyonu transplant alıcılarında HSV'ye göre daha ender gözlenir. Renal transplantlı hastaların yaklaşık %3'ünde, normal toplumdakinin 10 katı fazla bir oranda meydana gelir (7). Primer VZV enfeksiyonu solid organ transplantlı hastada oldukça kötü seyirlidir. Yaygın visseral enfeksiyon, hemorajik pnömoni, ensefalit, DIC ve eğer erken tedavi edilmezse ölüm oluşabilir. Primer VZV enfeksiyonunun aksine, bu hastalarda VZV reaktivasyonu nispeten selim bir özelliğe sahiptir, genellikle visseral tutulum olmadan gelişir (5). VZV için tanı yöntemleri HSV ile aynıdır. Primer enfeksiyonlarda çok sık olarak antikor artışı olur, ancak renal transplantlılardaki tüm zoster ataklarında antikor artışı olmayabilir. Serolojik yanıtın gösterilememesi nükseden veya süregen enfeksiyonlarla birlikte (7).

Human herpes virüs 6 (HHV-6) ilk kez 1986 yılında lenfoproliferatif patoloji gösteren hastaların perifer kanındaki mononükleer hücrelerden izole edilmiştir. Serolojik gözlemler enfeksiyonun genellikle yaşamın ilk yılında kazanıldığını göstermiştir. Enfeksiyonların çoğu belirtisizdir veya HHV-6 altıncı hastalık etkeni olarak benign bir klinik form gösterir. Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde primer enfeksiyon, mononükleoz benzeri bir klinik tablo ve karaciğer hastalığı yapabilir. Virüs, böbrek transplant alıcılarının kanından izole edilmiştir. Transplant sonrası hastalarda enfeksiyon her zaman sessiz olup, primer CMV enfeksiyonuna eşlik ederek veya canlı CMV aşısı ile bağışıklama sonrasında HHV-6 antikor titresinin artışı ile kendini gösterir. Bu olayın klinik etkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Hepatit Virüsleri

Hepatit solid organ transplant alıcılarında sık bir komplikasyondur ve HBV, HCV gibi primer hepatotrop virüsler bunun en sık nedenidir (14).

Özellikle B virüs enfeksiyonu başta olmak üzere, hepatit virüslerinin renal transplant alıcı-

larındaki etkisi tartışmalıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar HBsAg pozitif ve negatif hastalar arasındaki hasta ve greft sağkalım oranlarının benzer olduğunu göstermektedir. Öte yandan bazı araştırmacılar ise HBsAg pozitif hastalardaki fulminant hepatit gelişme riskinin ve ölüm oranının arttığını bildirmektedirler.

HBV'li hemodiyaliz hastalarının yaklaşık %60'ında infeksiyon spontan iyileşirken, geri kalan hastalarda yetersiz immün yanıt nedeniyle kronik HBV infeksiyonu gelişir. Bu kronik HBV infeksiyonu renal transplantı takiben immünsüpresif tedaviyle yeniden aktivasyon kazanabilir. Renal transplant hastalarındaki kronik HBsAg taşıyıcılığı prevalansı %1.8-%8 arasında bildirilmektedir (15,16). HBsAg pozitif hastalarda renal transplantasyon endikasyonu tartışma konusu olmaya devam etmektedir; renal transplantasyonu destekleyen çoğu çalışma kısa takip sürelerine dayanmaktadır. Transplant öncesi gerek HBV-DNA titresinin ve gerekse karaciğer biyopsisinin transplantasyon sonrası klinik alevlenme için yeterli bir prognostik faktör olmayacağı bildirilmektedir (15). HBV taşıyıcılığına, kronik immünsüpresyonun eklenmesi, özellikle transplantasyon öncesi yüksek düzeyde HBV replikasyonu gösteren hastalar başta olmak üzere siroz ve hepatoselüler karsinoma gelişmesi açısından risklidir. Transplantasyonu izleyen 10 yılda replikatif HBV taşıyıcılarının en az %50'si ya ölmüş, ya da bu virüs nedeniyle ciddi şekilde hasta durumda olacaklardır (13). Bu nedenle günümüzde HBsAg pozitif replikatif hastalarda renal transplantasyon, (hemodiyaliz alternatifi bulunduğu) ekonomik olmamaktadır. Ancak hasta transplantasyonu çok isterse dikkatli hasta seçimi, karaciğer biyopsisi ve replikasyonu belirleyen diğer indikatörlerle transplant sonrası uzun bir izlem gereklidir (15).

Son zamanlarda HCV infeksiyonunun renal transplantasyondan sonra en önemli hepatit nedeni olduğu bildirilmektedir. HCV infeksiyonu çoğu hastada hemodiyaliz sırasında oluşmaktadır. Transplantasyondan sonraki erken dönemde karaciğer patolojisi, akut fibrotik kolestatik hepatit dışında iyiyken, uzun dönemde sonuç farklıdır (17). HCV'ye bağlı akut semptomatik hepatit ender olarak gelişir, kronik HCV ise yavaş ilerler. İlk 2-3 yıl içinde HCV infeksiyonu immünsüpresyona katkıda bulunur. Üç yıldan sonra ise terminal karaciğer hastalığı gelişir (5). Hastaların

çoğunda PCR ile HCV-RNA gösterilmesine rağmen bunların yaklaşık yarısında normal ALT-GGT düzeylerine rastlanabilmektedir. HCV hastalarından alınan karaciğer biyopsilerinde %15 minimal değişiklik, %37 persistan kronik hepatit (düşük aktivite skoru), %34 kronik aktif hepatit (yüksek aktivite skoru) ve %7 siroz saptanmıştır. Ayrıca kısa süre öncesine kadar sadece HBsAg pozitif olan hastalarda renal transplanttan sonra görüldüğü bildirilen akut fibrotik kolestatik hepatitin HCV ile de görüldüğü bildirilmektedir. HCV infekte alıcılarda kriyoglobülineminin bulunabileceği membranoproliferatif glomerülonefrit ve membranöz glomerülonefrit gibi ekstrahepatik tutulumlar görülebilmektedir (17).

Halen tartışmalı olmasına rağmen hali hazırda anti-HCV pozitif donörlerden sadece "hayat kurtarıcı transplantasyonlar" için (karaciğer, kalp ve akciğer) organ alınması önerilmekte, renal transplantasyon için ise önerilmemektedir.

HIV

AIDS'li ve kronik böbrek yetmezlikli hastalar çoğu merkezde solid organ transplantasyonu için uygun aday olarak kabul edilmemektedirler. Transplantasyona giden HIV pozitif bireylerin klinik sonuç bakımından yaklaşık üç eşit dağılımlı grup oluşturduğu gösterilmiştir:

1. Transplantasyondan sonra 6 ay içinde ölenler (%33, başlıca neden infeksiyon),
2. Transplantasyondan 2-3 yıl sonra AIDS gelişenler (%33, zidovudin ve P. *carinii* profilaksisi bunları yaşam sürelerini anlamlı olarak uzatabilmektedir),
3. Transplantasyondan sonra 5-7 yıl arası asemptomatik HIV pozitif taşıyıcılar ve fonksiyonel grefti olanlar (%33).

Bugün için HIV ile infekte hastalara renal transplantasyon yapılmaması genel kabul görmektedir, çünkü renal kronik yetmezlikli hastaların elinde diyaliz gibi bir tedavi modalitesi mevcuttur. Ancak karaciğer ve kalp nakli için HIV pozitif hastalar (yaşamı idame ettirecek başka bir seçenek olmadığından) tıbbi etik açıdan değerlendirilmelidir (5,18).

HIV ile infekte bir donörden herhangi bir organ veya doku nakli, virüsü kesinlikle alıcıya geçirecektir, bulaş oranı %100'e yakındır. Bu nedenle AIDS için yüksek riskli olduğu bilinen hemofilik hastalar, intravenöz ilaç kullanıcıları ve

homoseksüellerden organ ve doku bağışları kabul edilmemelidir. Çoğu transplantasyon merkezi, Western blot veya başka bir doğrulama sonucu ne olursa olsun ELISA ile anti-HIV pozitif donörleri kesin olarak kabul etmemektedir. Gelişmemiş ülkelerde yapılan nakillerde, uygun taramaların yapılmaması sonucu, ülkemize alıcı tarafından HIV getirilebileceği düşünölmektedir.

Papovavirüs

İnsan papilloma virüslerinin neden olduğu anogenital ve üretral papillomatozis, solid organ transplantlı hastalarda normal popölasyondan 14 kat daha fazla görülür, ancak yassı hücreli kansere dönüşme olasılığı açısından artmış bir risk belirlenmemiştir.

4. PARAZİTER İNFEKSİYONLAR

Bu başlık altında transplantasyon uygulamalarında ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkan *T. gondii* ve *S. stercoralis* enfeksiyonlarına değinilecektir.

Toxoplasma gondii solid organ transplantasyonlarından sonra genellikle reaktivasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, ülkemiz gibi enfeksiyonun yüksek bir prevalans gösterdiği toplumlarda reaktivasyon açısından özel bir önem gösterilmelidir. Seronegatif kalp transplantasyon alıcılarına seropozitif donörden yapılan nakillerin yaklaşık %50'si aktif primer enfeksiyonla sonlanır. Bunun nedeni latent enfeksiyonun kalp kasına olan affinitesidir ve TMP-SMX profilaksisi için bu grup hastada endikasyon belirlir. Profilaksi için primetamin de kullanan rejimler bulunmaktadır.

Strongyloides stercoralis ölümcül otoreinfeksiyon riski nedeniyle transplant hastalarında çok dikkat edilmesi gerekir bir intestinal helmantik parazittir. Rhabditiform ve filariform larvalarla oluşan enfeksiyonları fatal seyredebilir. Gastrointestinal ve pulmoner semptomlarla belirti verir. Bu nedenlerle transplantasyon öncesi klinik ve laboratuvar değlendirmelerde endemik bölge teması olanlar incelenmelidir. Tek fekal örnekle, infekte hastaların çok az bir oranı (%27) saptanabildiğinden, parazitoloji laboratuvarlarına (istem kağıdında klinik gerekliliği de belirtilerek) transplant adaylarından, mümkünse çok sayıda fekal örnek yollanmalıdır. Pozitif hastalar, transplantasyon öncesi 3 günlük tiabendazol tedavisinden sonra ve tekrar parazitolojik değlendirmeyle transplantasyona alınabilirler.

PROFİLAKSİ

İmmünsüprese solid organ transplant alıcılardaki çoğu enfeksiyöz hastalığın oldukça ağır seyretmesi nedeniyle, enfeksiyon takvimine (Tablo 1) göre belirlenmiş koruyucu stratejiler geliştirilmektedir. Transplant hastalarında canlı virüs aşılardan kaçınılması genel bir kuraldır. İnfluenza aşısının her yıl yapılması, pnömokok aşısının 2-5 yılda bir tekrarı önerilmektedir. Kızamık, kabakulak, kızamıkçık, VZV ve oral polio aşılı canlı aşı olduklarından kaçınılmalı, inaktif aşılar tercih edilmelidir. Eğer transplant alıcısı seronegatifse hepatit B aşısı tavsiye edilmekte, ancak serolojik yanıt %18-32 arasında değişmektedir. Tetanoz-difteri (Td) rapeli ise tartışmalıdır (19), ancak ülkemiz koşulları düşünöldüğünde önerilmelidir.

Siklosporin içeren immünsüpresyon uygulandığında, renal transplant hastalarında primer enfeksiyon riski taşıyanların %60'ında, transplant öncesi seropozitif olanların ise %20'sinde klinik olarak CMV enfeksiyonu ortaya çıkmaktadır. OKT 3 veya diğer antilenfosit antikör tedavisi klinik olarak belirgin CMV enfeksiyon riskini üç kat artırmaktadır. Antilenfosit antikör tedavisi esnasında gansiklovir ile "preemptive" tedavi hastalığın ortaya çıkışını azaltabilmektedir. Ayrıca transplantasyondan sonraki ilk 4 ayda yüksek doz oral asiklovir veya intravenöz anti-CMV hiperimmünglobülin semptomatik CMV enfeksiyonuna karşı korunmada etkin olmaktadır (4).

Orofarinkste yüksek düzeyde Epstein-Barr virüs replikasyonunun ve OKT-3 veya yüksek doz steroid kullanımının, geç dönemde lenfoproliferatif hastalık gelişimi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiş ve viral replikasyonun en düşük olduğu dönemde asiklovir veya gansiklovir profilaksisinin yararlı olabileceği düşünölmüştür (18).

P. carinii için yüksek doz trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ve intravenöz pentamidinden oluşan standart tedavi, siklosporinle sinerjistik nefrotoksitite ve diğer istenmeyen etkilerin şiddetlenmesi nedeniyle problem yaratabilir. Bu nedenle tolere edebilen hastalarda düşük doz TMP-SMX ile koruma tercih edilir. Sülfonamid allerjisi olanlarda ise aylık pentamidinin aerosol yoldan uygulanması önerilmektedir. Solid organ transplantlı hastalarda profilaksinin 6 ay sürdürölmesi önerilmektedir (19).

Mantar enfeksiyon riski dolayısıyla profilakside özel bir titizlik göstermek gerekmektedir.

Transplantasyondan sonra en az birkaç ay mukozal mantar profilaksisi yapılmalıdır. Antifungal olarak nistatin veya bir diğer oral antifungal kullanımı önerilebilir. Mesane kateteri gibi yabancı cisimlerin erken çıkarılması mantar kolonizasyonunu önleyecektir (7,19).

Solid organ transplantasyonunu izleyen tüberküloz önemli bir klinik sorun olarak karşımıza çıkabilir. Ayrıca tüberkülozun yerleşim yeri genellikle tipik değildir ve ölüm oranı yüksektir. Ülkemiz gibi infeksiyonun yüksek bir prevalansla seyrettiği bölgelerde, saptanan hastaların transplantasyondan bir süre önce antitüberküloz tedavisine alınmaları ve tedavinin transplantasyondan sonra da devam ettirilmesi önerilir. Ancak izoniazidin siklosporinin metabolizmasını hızlandırdığı, kan siklosporin düzeylerini düşürerek red olayına yol açabileceği; ayrıca rifampisin de gerek steroidlerin ve gerekse siklosporinin hepatik metabolizmalarını hızlandırabileceği unutulmamalıdır (7,20).

Renal transplant alıcıları başta olmak üzere diğer solid organ alıcılarında en sık erken dönem infeksiyon bölgesi üriner sistemdir ve en sık bakteremi kaynağıdır. Düşük doz TMP-SMX veya siprofloksasinin transplantasyondan sonra 6-12 ay süreyle verilmesinin ürosepsisi elimine ettiği belirtilmektedir. TMP-SMX aynı zamanda *L. monocytogenes*, *Nocardia asteroideis* ve *P. carinii* gibi organizmalarla oluşan klinik infeksiyonlara karşı da koruma sağlamaktadır. Renal transplant alıcılarında yara infeksiyonlarını önlemede perioperatif antibiyotik uygulamasının oldukça etkin olduğu gösterilmiştir. Bu profilaksi üropatojenlere ve stafilokoklara karşı yapılmalıdır. Perioperatif olarak uygun doz aralıklarıyla uygulanan sefazolin, sefamandol ya da ampisilin-sulbaktam gibi antibiyotikler oldukça etkilidirler (5,7,20).

Özellikle diyabetiklerde olmak üzere tıkaıcı mantar topları geliştii için renal transplant alıcılarındaki kandidal üriner sistem infeksiyonlarının özel önemi vardır. Asemptomatik kandida-ürine karşı "preemptive" tedavi olarak iki haftalık flukanazol ya da düşük doz amfoterisin ve flusitozinin beraber uygulanması önerilmektedir (20).

TEDAVİ

Antimikrobiyal Tedavinin Genel Prensipleri

Klinik hastalık ortaya çıkmadan önce antimikrobiyal ilaçların uygulanması olan "preemptive"

tedavi, infeksiyon sürecinin oluşmasını önlemede oldukça etkin bir yöntemdir. İnfeksiyon bakımından yüksek riskin veya laboratuvar sonuçlarının belirleyici olduğu bir tedavi biçimidir (5). Yerleşmiş bir infeksiyonu tedavi etmek için antimikrobiyal ilaçların uygulanması terapötik uygulamalar şeklinde adlandırılıp, her iki modelde de istenmeyen ilaç etkileşimleri ve toksik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Özellikle tam doz antibiyotik tedavileri, siklosporinle immünsüpresyon yapılmakta olan hastalarda potansiyel toksik etkileri şiddetlendirir. Siklosporin ve antimikrobiyal ajanlar arasında üç tip etkileşim olur: Bazı ilaçlar (en belirgin rifampisin) hepatik sitokrom P-450 enzim sistemiyle siklosporin kan düzeyini ve dolayısıyla immünsüpresif etkiyi azaltır ve böylelikle allograft reddi tehlikesi ortaya çıkar. Diğer bazı ilaçlar (eritromisin, azitromisin, klaritromisin, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol) siklosporinin hepatik metabolizmasını azaltırlar, kan düzeyinin artmasına neden olurlar ve bu da siklosporin toksisitesi ve aşırı immünsüpresyon durumu yaratabilir. Diğer bir etkileşim doza bağımlı olmayan idiyosenkrazidir ve bu durum çeşitli antimikrobiyal ilaçlarla oluşabilir. Amfoterisin-B, aminoglikozidler, vankomisin, yüksek doz TMP-SMX, pentamidin ve itrakonazol en sık gözlenenlerdir (20).

Bakteriyel İnfeksiyonlar

Transplantasyonun altıncı ayından sonra başlayan üriner sistem infeksiyonları ürolitiazis veya reflü gibi bir anatomik patoloji yoksa, rutinde kullanılan üriner sistemde etkili antibiyotiklerle 10-14 günlük tedavi rejimlerine iyi yanıt verir. Transplantasyonun ilk aylarında oluşan ve genellikle dirençli hastane suşlarına bağlı üriner infeksiyonlar ise piyelonefrit, bakteremi ve ürosepsis riski taşırlar ve konvansiyonel antibiyotiklerle tedavi edildiklerinde nüks veya başarısızlık sözkonusudur (5).

Yara infeksiyonlarında duyarlılık testleri, seçilecek doğru antibiyotiği gösterecektir. Ancak genellikle antibiyotik tedavisi cerrahi drenajın veya girişimlerin yerine kullanılmamalıdır (7).

Olağan patojenlerle oluşan pnömoniler erken dönemde başlanan geniş spektrumlu antibiyotiklere iyi klinik yanıt verirken, *Legionella* spp. ve *Nocardia* spp. ile oluşan pnömonilerde sırasıyla makrolid antibiyotikler ve TMP-SMX tedavileri önerilmektedir (8,9,10).

Aktif hastalığı olan tüberkülozlarda en az iki bakterisidal ilaç (izoniazid, rifampisin veya pirazinamid) en az 12 ay süreyle verilmelidir. Antitüberküloz ilaç duyarlılıkları izlenmelidir (5).

Gastrointestinal salmonella enfeksiyonlarının tedavisinde siprofloksasin uygun ve fekal konsantrasyonu yüksek olduğundan çok etkilidir. Psödomembranöz enterokolit tedavisinde ise nitroimidazol türevleri veya vankomisin oral yoldan kullanılır (7). Oral vankomisin VRE insidansını arttırması, bu alternatifin sık kullanılmasını gerektirmektedir.

Transplant hastalarında ilk 2 aylık dönemde fırsatçı bakteri enfeksiyonlarının en önemli nedeni olan *L. monocytogenes*'in tedavisinde, gentamisinle birlikte penisilin veya ampisilin önerilebilir (5,7).

Fungal Enfeksiyonlar

Solid organ transplant hastalarındaki histoplazmozis, blastomikozis ve koksidioidomikozis tedavisinde amfoterisin-B tedavisi standart bir tedavi iken, flukonazol ve itrakonazol gibi azol derivatives antifungal ilaçlar da önerilmektedir. *P. carinii* pnömonisi tedavisinde ise yüksek doz TMP-SMX ya da intravenöz pentamidin hastaların %80'den fazlasında etkindir, ancak yüksek oranda ciddi yan etkilere (nefrotoksisite ve kemik iliği inhibisyonu) neden olabilirler. Kandida tedavisinde renal transplant hastalarında flukonazol kullanımı önerilmektedir. Fakat *C. krusei* ve *C. glabrata* flukonazole dirençlidir. Flukonazolün belirgin nefrotoksisitesi yoktur ve diğer azol derivelerinden daha az hepatotoksiktir. *Aspergillus* tedavisinde amfoterisin-B tek başına önerilirken, *Cryptococcus neoformans* tedavisinde amfoterisin flusitozinle birlikte kullanılabilirliği belirtilmektedir (5,20).

Viral Enfeksiyonlar

Renal transplant hastalarındaki sitomegalovirus enfeksiyonunda çoğu olguda tedavi intravenöz gansiklovirdir. Bu tedaviye anti-CMV immünglobülinlerinin eklenmesi özellikle pnömoni başta olmak üzere sistemik ve ağır enfeksiyonlarında yararlı olmaktadır. Yeni geliştirilen foskarnet, valasiklovir, lobukavir henüz deneme aşamasında olan ilaçlar olup, özellikle intravenöz foskarnetten nefrotoksisite riski nedeniyle bozuk renal fonksiyonu olanlarda kaçınılmalıdır (5,21).

EBV enfeksiyonu ile ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalığı olanların yaklaşık %20'si immünsüpresif tedavinin durdurulmasına veya azaltılmasına iyi bir klinik yanıt verirken, büyük çoğunlukla kemoterapi, radyoterapi, interferon ya da bunların kombinasyonundan oluşan ek bir tümör tedavisine gereksinim duyarlar. VZV enfeksiyonu olanlarda ise hastalığın erken döneminde yüksek doz intravenöz asiklovir hayat kurtarıcı olmaktadır. HSV enfeksiyonu sıklıkla immünsüpresif tedavi yöntemiyle ilgili olup, tedavide oral ya da parenteral asiklovir oldukça etkindir (4).

Günümüzde rekombinant interferon alfa (IFN- α) kronik replikatif hepatit B ve C enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmakta olup, önceden böbrek hastalığı olmayanlarda bile akut böbrek yetmezliği ve nefrotik sendroma neden olabileceği bildirilmektedir. IFN- α tedavisi transplante organın reddine neden olarak transplantasyonun başarısını etkilemektedir. Bu durum muhtemelen IFN- α 'nın MHC klas I antijenlerini indüklemesine bağlıdır. IFN- α aynı zamanda Natural Killer (NK) hücrelerinin ve makrofajların aktivasyonunda da önemli bir rol oynamaktadır (22,23). IFN- α akut redde neden olduğundan transplant hastalarında kullanımı önerilmemektedir. Renal transplantasyondan sonra gelişen HCV enfeksiyonunun ribavirinle tedavi edildiği bildirilmiştir. Bu ilaç HCV viral yükünü azaltmaktadır ve renal fonksiyon üzerine negatif bir etkiye sahip değildir. En önemli yan etkisi hemoliz olup, ilaç kesilince hemoglobün değeri normale döner (17).

KAYNAKLAR

- Schmaldienst S, Hörl WH. Bacterial infections after renal transplantation. *Nephron* 1997;75:140-53.
- Rawn JD, Tilney NL. Böbrek nakli olan bir hastada erken dönem. Morris PJ (ed), Ereğ E (çeviri ed). Böbrek Transplantasyonu (Kitabı'nda). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd., 1997:167-78.
- Wood KJ. Spesifik immünsüpresyon. Morris PJ (ed), Ereğ E (çeviri ed). Böbrek Transplantasyonu (Kitabı'nda). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd., 1997:253-65.
- Tolloff-Rubin NE, Rubin RH. Infection in the renal transplant patient. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds). *The Principles and Practice of Nephrology*. St Louis: Mosby, 1995:826-33.
- Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44:221-36.
- Braun WE. Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1990;37:1363-78.

7. Cohen J, Hopkin J, Kurtz J. Böbrek transplantasyonundan sonra gelişen infeksiyon komplikasyonları. Morris PJ (ed), Erek E (çeviri ed). Böbrek Transplantasyonu (Kitabı'nda). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.,1997:364-86.
8. Ettinger NA, Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation. Am Rev Respir Dis 1991;143:1386-405.
9. Vural A, Yenicesu M, Gün H, ve ark. Lejyonella pnömonisi (bir olgu nedeniyle) ve transplantasyon. X. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi 19-22 Ekim 1993 Özet Kitabı, 50.
10. Bulucu F, Ataergin AS, Yıldırım ŞT, Vural A, Yenicesu M, Çağlar K. Renal transplantlı bir hastada pulmoner *Nocardia asteroides* infeksiyonu. O M Ü Tıp Dergisi 1998;15:240-3.
11. Müller GA, Müller CA, Einsele E. Cytomegalovirus infection: How to manage it in the immunocompromised transplant recipient? Nephrol Dial Transplant 1994;9:3-4.
12. Peddi VR, Hariharan S, Schroeder TJ, First MR. Impact of ganciclovir prophylaxis on cytomegalovirus infection in recipients of cadaveric renal allografts. Nephron 1997;76:46-55.
13. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Infection in renal transplant recipients. In: Massry SG, Glascock RJ (eds). Textbook of Nephrology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:1667-72.
14. Rostaing L, Izopet J, Cisterne JM, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus and correlation with liver disease in renal transplant patients. Am J Nephrol 1997;17:46-52.
15. Yagisawa T, Toma H, Tanabe K, et al. Long-term outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen positive patients in cyclosporin era. Am J Nephrol 1997;17:440-4.
16. Grotz W, Racenack J, Benzing T, et al. Occurrence and management of hepatitis B virus reactivation following kidney transplantation. Clin Nephrol 1998;49:385-8.
17. Morales JM, Campistol JM, Andres A, et al. Hepatitis C virus and renal transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens 1998;7:177-83.
18. Tisher CC. AIDS and kidney disease. In: Tisher CC, Wilcox CS (eds). Nephrology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:183-8.
19. Avery RK. Infections and immunizations in transplant recipients: A preventive approach. Cleve Clin J Med 1994;61:386-92.
20. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. Antimicrobial strategies in the care of organ transplant recipients. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:619-24.
21. Paya CV. Role of immunoglobulins and new antivirals in treatment of cytomegalovirus infection. Transplantation Proc 1995;27(Suppl 1):28-30.
22. Becker BN, Schulman G. Nephrotoxicity of antiviral therapies. Curr Opin Nephrol Hypertens 1996; 5: 375-9.
23. Phillips TM. Interferon- α induces renal dysfunction and injury. Curr Opin Nephrol Hypertens 1996; 5:380-3.
24. Patel R, Paya CV. Infections in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997;10 :86-124 (800 referanslı).

YAZIŞMA ADRESİ:

Yrd. Doç. Dr. Fatih BULUCU
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Nefroloji Bilim Dalı
Etilik - ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 08.10.1999 Kabul Tarihi: 25.10.1999