

Solid Organ Transplant Alıcılarında Görülen İnfeksiyonlar ve Korunma

Davut ÖZDEMİR*, İrfan ŞENCAN*, Oğuz KARABAY**, Halil KURT***

* Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

** Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BOLU

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Solid organ transplantasyonlarındaki en önemli sorunlardan biri organın rejeksiyonudur. Rejeksiyonu önlemek için; siklosporin A'nın, azatioprin ve kortikosteroidlerin immünsüpresif olarak kullanıma girmesinden sonra solid organ transplantasyonlarının sayısı ciddi oranda artmıştır^[1]. Bütün organ transplantasyonlarında organ ve hasta yaşam süresi uzamıştır. En iyi sonuçlar böbrek transplantasyonundan alınmaktadır. Böbrek transplantasyonundan bir yıl sonra hastaların %94'ü yaşamakta ve %83'ünde organ işlev görmektedir. Belki de en büyük gelişme karaciğer transplantasyonunda elde edilmiştir. Siklosporin A'nın kullanıma girmesinden önce karaciğer alıcılarının %32'si bir yıl yaşarken, günümüzde alıcıların %71'i üç yıl yaşamaktadır. Kalp-akciğer transplantasyonunda yaşam oranları biraz düşüktür. Bunun nedeni; bu transplantasyonların 1980'li yıllarda yapılmaya başlanmasından ve bu organların bulunmasının zor olmasından dolayı kalp-akciğer transplantasyonlarına ait deneyimlerin az olmasıdır^[2].

İmmünsüpresif ilaçlar organ rejeksiyonunu önlemede ve tedavi etmede yararlı olmakla birlikte özgün

değildir. Siklosporin A hücrel immüniteyi baskılayarak alıcıyı; virüs, fungus, parazit ve bakteri infeksiyonlarına duyarlı hale getirir. Kortikosteroidler lenfosit aktivasyonunu, granülositlerin ve makrofajların fonksiyonlarını bozar. Azatioprinin kemik iliğini baskılaması ve lökopenik etkisi nedeniyle diğer immünsüpresiflerden daha fazla sepsise neden olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte klasik immünsüpresif tedavi protokolleri ve transplantasyon yapılan donörler yönünden, organ alıcıları arasında infeksiyon riski açısından anlamlı bir farkın olmadığını belirtenler de vardır^[3]. Sadece antilenfosit globulin (ATG) ve monoklonal antikor (OKT3) gibi antilenfosit serumlarla yapılan akut rejeksiyon tedavisinden sonra sepsis ve herpetik viral infeksiyonlarda artış saptanmıştır. Herpetik virüsler replikasyon yapmadan uzun süre vücutta kalabilirler ve immünsüpresif tedavi ile reaktif olabilirler. Reaktivasyona en fazla ATG'nin, daha sonra azatioprin ve siklosporin A'nın, en az da rapamisin, kortikosteroid ve takrolimus (FK-506)'un neden olduğu belirtilmektedir. Özellikle siklosporin A'nın malign transformasyona uğramış hücreleri ortadan kaldıran sitotoksik T-lenfositleri doza bağımlı bloke ettiği ve lenfoproliferatif malignitelerin ortaya çıkmasını arttırdığı saptanmıştır^[3].

Daklizumab, interlökin (IL)-2'nin reseptör subunitine karşı gelişen monoklonal insan immünglobulinidir. Organ transplantasyonlarında akut rejeksiyonu önlemek için kullanılmaktadır. İyi tolere edilmekte ve sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu da dahil olmak

Infections in Solid Organ Transplant Recipients and Prevention

Key Words: Transplantation, Organ, Infection, Prevention

Anahtar Kelimeler: Transplantasyon, Organ, İnfeksiyon, Korunma

üzere infeksiyonlarda artışa neden olmamaktadır^[4]. Bununla beraber daklizumab alanlarda gansiklovire dirençli CMV infeksiyonlarının daha sık görüldüğü belirtilmektedir^[5].

Sadece allograft antijenlere karşı oluşabilecek reaksiyonları baskılaması amaçlanan özgün immünsüpresiflerin geliştirilmesine çalışılmakla beraber, infeksiyonlar solid organ alıcılarında en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Organ ve hasta yaşam süresinin uzaması, infeksiyona bağlı ölümlerin düşmesi ile paraleldir. Transplantasyondan sonraki ilk üç yılda infeksiyona bağlı ölüm oranı her yıl için %1.5 civarındadır. Karaciğer transplantasyonundan sonraki erken dönemde infeksiyona bağlı ölüm oranı 1980'li yılların başında %47 iken, 1990'lı yılların başlarında %7'lere düşmüştür^[1,2,6].

TRANSPLANTASYONDAN SONRA İNFEKSİYONUN ORTAYA ÇIKIŞ ZAMANI

İnfeksiyonların çoğu, hastaların yakın takipte olduğu, transplantasyondan sonraki birkaç ayda ortaya çıkar. Transplantasyondan sonraki ilk aylarda immünsüpresifler en yüksek dozda kullanılır. Kan transfüzyonlarının da bu dönemde sık yapılması, kanla bulaşan infeksiyonları ve kan transfüzyonlarına bağlı immünsüpresyonu artırır. İnfeksiyonlar tek tip olmamakla birlikte tipik bir zaman şemasını takip eder. Transplantasyondan sonraki ilk ayda görülen infeksiyonların %95'i nozokomiyal etkenlere bağlı pnömoni, üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ), cerrahi alan infeksiyonu (CAİ) ve intravasküler kateter infeksiyonlarıdır. Herpes simpleks virüs (HSV) reaktivasyonu hariç, T-hücreleri ile ilgili immün yetersizliğe bağlı infeksiyonlar görülmez. CAİ en yüksek oranda karaciğer ve pankreas alıcılarında, daha sonra kalp

ve kalp-akciğer alıcılarında görülür. Bu infeksiyonlar en az böbrek alıcılarında ortaya çıkar. En sık karşılaşılan patojenler; *Staphylococcus aureus*, gram-negatif enterik bakteriler, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida* spp. ve *Mycoplasma hominis*'tir. Nadiren mukormikoz ortaya çıkabilir. Mukormikozda, damarların fungus tarafından invaze edilmesine bağlı olarak ortaya çıkan infarktın dolaylı yara siyahtır. Tanı için genellikle doku biyopsisi, tedavi için ise geniş cerrahi debridman gerekir. Transplantasyon yapılan hastalarda ortaya çıkan kandidemi ciddi bir infeksiyondur ve tedavide amfoterisin B diğer antifungallere tercih edilir^[1,2]. Transplantasyon sonrası ilk bir ayda ortaya çıkan infeksiyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir^[6].

Transplantasyondan sonraki bir-altı ay, hayatı tehdit eden fırsatçı infeksiyonlar açısından en riskli dönemdir. Bu dönemde *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) pnömonisi (PCP), fırsatçı fungal infeksiyonlar, nokardia infeksiyonları ve en önemlisi CMV infeksiyonları görülür.

Karaciğer transplantasyonunda, teknik komplikasyonlara veya zorunlu olarak yeniden transplantasyon yapılmasına bağlı olarak CAİ, transplantasyon sonrası iki veya üçüncü aya kadar görülebilir. Bazı karaciğer ve akciğer transplantasyonlarında, bu organ alıcılarının yüksek oranda duyarlı olmalarından dolayı fırsatçı fungal infeksiyonlar ilk bir ayda ortaya çıkabilir^[2,7]. Tablo 2'de transplantasyon sonrası bir-altı ayda ortaya çıkan infeksiyonlar gösterilmiştir^[6].

Altı aydan sonra ortaya çıkan infeksiyonlar sıklıkla toplum kökenli pnömoni, divertikülit, kolesistit gibi basit infeksiyonlardır. Ancak bunlar, immünsüpresyona bağlı olarak farklı belirtilerle ve daha ciddi bir şekilde ortaya çıkabilir. Bu infeksiyonlar daha çok; kronik allograft disfonksiyonu olan hastalarda,

Tablo 1. Transplantasyondan sonra ilk ayda ortaya çıkan infeksiyonlar

	İnfeksiyon zamanı: 0-1 ay (nozokomiyal infeksiyonlar)	Etkenler: Gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler, <i>Candida</i> spp., HSV
İnfeksiyon bölgeleri	Cerrahi alan/graft	İntraabdominal apse (biliyer sızıntı) İntrahepatik apse (hepatik arter trombozu) Kolanjit ÜSİ, infekte koleksiyonlar (üriner sızıntı) CAİ
	Graft dışı organlar	Ventilatörle ilişkili ya da ilişkisiz pnömoni ÜSİ Herpetik stomatit
	Sistemik	Santral venöz kateter ilişkili sepsis

HSV: Herpes simpleks virüs, ÜSİ: Üriner sistem infeksiyonu, CAİ: Cerrahi alan infeksiyonu.

Tablo 2. Transplantasyondan sonra bir-altı ayda ortaya çıkan infeksiyonlar

	İnfeksiyon zamanı: Bir-altı ay (fırsatçı infeksiyonlar)	Etkenler: Virüsler (CMV, EBV, HHV-6, HCV, HBV) Funguslar (<i>Aspergillus</i> , nadir funguslar, kriptokok) Parazitler (<i>Leishmania</i> , <i>Strongyloides</i>) Diğer (nokardia, listeria, mikobakteri)
İnfeksiyon bölgeleri	Cerrahi alan/graft	HCV, HBV nüks hepatiti CMV hepatiti BK virüs graft nefropatisi
	Graft dışı organlar	Pnömoni: <i>Aspergillus</i> , nokardia, listeria, kriptokok pnömonisi, PCP*, pulmoner tüberküloz CMV hastalığı (gastrit, kolit, pankreatit) İntestinal strongiloidoz
	Sistemik	CMV infeksiyonu Mononükleoz benzeri sendrom, PTLD HHV-6 infeksiyonu Parvovirüs infeksiyonu Dissemine aspergilloz Layşmanyoz, strongiloidoz hiperinfeksiyonu

* DNA analizleri sonucunda, *Pneumocystis* cinsi içinde, infekte ettiği konağa özgülük gösteren farklı türler olduğu saptanmıştır. Bu verilerin sonuçlarına göre; insanda pnömoni yapan *Pneumocystis* türünün ismi *Pneumocystis jiroveci* olarak değiştirilmiştir. Bu değişiklikte birlikte, *Pneumocystis jiroveci* ismi, ratlarda infeksiyon yapan *Pneumocystis* türü için kullanılmaya başlanmıştır. Tür ismi değiştirilmiş olmasına karşın, "PCP" kısaltması değiştirilmeden bırakılmıştır (Stringer JR, et al. Emerg Infect Dis 2002; 8: 891-6).
EBV: Ebstein-Barr virüs, HHV-6: Human herpes virüs-6, HCV: Hepatit C virüsü, HBV: Hepatit B virüsü, PTLD: Posttransplantasyon lenfoproliferatif disorder, CMV: Sitomegalovirüs.

tekrarlayan akut rejeksiyon nedeniyle aldıkları tedaviden dolayı immünsüprese olanlarda, CMV ve Epstein-Barr virüs (EBV) infeksiyonuna bağlı olarak immünsüprese olanlarda ortaya çıkar. EBV ve CMV infeksiyonlarına ilave olarak kronik B ve C hepatitinin de immünsüpresyon yapması olasıdır^[1,2,8].

Transplantasyondan sonraki geç dönemde (altı ay sonrası) görülen diğer infeksiyonlar kronik viral infeksiyonların reaktivasyonudur. Herpes zoster virüs (HZV) infeksiyonu transplantasyon sonrası her dönemde ortaya çıkabilir. Hepatit C virüsü (HCV)'ne bağlı subakut ve kronik hepatit, transplantasyondan yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Solid organ alıcıları immünsüpresyonun derecesine ve süresine bağlı olmak üzere çeşitli malignitelerin gelişmesine karşı yüksek risk taşır. Virüslerle ilişkili olan ve en sık görülen tümörler siğiller (*verruca vulgaris*)'dir. Geç dönemde ortaya çıkarlar. Human papillomavirüs (HPV) anal kanserlerde ve yassı hücreli cilt kanserlerinde artışa neden olur. EBV ile ilişkili lenfoma ve lenfoproliferatif sendromlar transplantasyondan sonraki ikinci ayda ortaya

çıkabildikleri gibi yıllar sonra da görülebilir. Bu komplikasyonun prevalansı güçlü ve uzun süreli T-hücre baskılayan ilaçların kullanımı ile artar. İmmünsüpresyonun derin olduğu, özellikle akciğer ve kalp transplantasyonlarında bu komplikasyon fazladır. Akciğerde EBV ile ilişkili posttransplantasyon lenfoproliferatif disorder (PTLD) daha sık gelişir. Bu hastalık genellikle B-lenfosit alıcılarında ortaya çıkar. Ancak verici kaynaklı birkaç vaka da bildirilmiştir^[8-10].

Geç dönemde görülen başka bir infeksiyon grubu, CMV infeksiyonu ile ilişkili kronik organ disfonksiyonudur. Kronik rejeksiyonu olan akciğer alıcılarında obliteratif bronşiyolit gelişir. Bunlar tekrarlayan bakteriyel bronşit ve pnömoniyeye duyarlıdır. Karaciğer alıcılarında biliyer strüktüre bağlı tekrarlayan kolanjitler olur. Buna safra duktus sendromu denir. Böbrek alıcılarında glomerülopati, kalp alıcılarında vaskülopati gelişebilir^[2,8].

Transplantasyonun 10. yılından sonraki dönemde infeksiyon riski taşıyanlar; renal fonksiyonu bozuk olanlar, derin immünsüprese olanlar, lökopenisi

olanlar ve splenektomi yapılmış olanlardır. Bu hastalarda toplum kökenli pnömoniler ve ÜSİ görülür. Splenektomili hastalarda kapsüllü bakteri infeksiyonları siktir. Kronik rejeksiyonu olan ve yoğun immünsüpresif tedavi alanlarda; kriptokok, *P. jiroveci*, nokardia, HZV, listeria infeksiyonları gibi klasik fırsatçı infeksiyonlar görülür. Transplantasyon yapılan hastalarda kriptokoksemi, santral sinir sistemi (SSS) gibi başka bir bölgedeki kriptokok infeksiyonu ile beraber görülebilir ve çok kötü prognozudur. Fırsatçı ajanlarla oluşan SSS infeksiyonları çoğunlukla transplantasyon sonrası bir-altı ayda ortaya çıkmaktadır. Oysa kriptokokal menenjit genelde daha geç ortaya çıkar. Transplantasyon yapılan hastalardaki SSS infeksiyonları hızla değerlendirilmeli, bunlara hızla tanı konulmalı ve uygun tedavi verilmelidir. Sonuç olarak; fırsatçı infeksiyonlar zamanla azalmakla birlikte, tamamen de ortadan kalkmaz^[1,2]. Transplantasyondan altı ay sonra görülen infeksiyonlar Tablo 3'te gösterilmiştir^[6].

TRANSPLANT TIPLERİ ve KARAKTERİSTİK İNFEKSİYONLAR

Bütün organ alıcılarında infeksiyonlar sık görülmele beraber; infeksiyonun tipi, ciddiyeti ve mortalitesi transplantasyon yapılan organa göre değişir^[2].

Solid organ alıcılarında, nadir görülen infeksiyon ajanlarıyla da infeksiyonlar gelişebilir. Nontüberküloz mikobakterilerle gelişen infeksiyonlar bunlara örnektir. En çok oluşan tablolar cilt ve plevrapulmoner tu-

tulumdur. Bu lezyonlardan histolojik inceleme yapılmalıdır^[11].

Nadir görülen başka bir hastalık da kuduzdur. Kuduz olduğu daha sonradan anlaşılan bir donörden yapılan akciğer, karaciğer, böbrek ve iliak arter transplantasyonu sonrası dört alıcıda kuduz gelişmiştir. Başka bir alıcı kuduz olup olmadığı anlaşılama-dan transplantasyon sonrası ölmüştür^[12].

BÖBREK TRANSPLANT ALICILARINDA İNFEKSİYONLAR

Böbrek transplantasyonu sonrası gelişen infeksiyonlar sıklık sırasına göre; bakteriyel, viral, fungal ve paraziter olarak sıralanır. Sistemlere göre de ÜSİ, CAİ ve akciğer infeksiyonları olarak sıralanırlar. ÜSİ'lerin insidansı çeşitli çalışmalarda %35-79 olarak bulunmuştur. ÜSİ'lerin mesane kateterinin takıldığı ilk bir ayda yoğunlaşması, kateterizasyonun bu infeksiyonların gelişmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir^[3]. Oğuz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ÜSİ'leri ilk bir ayda %43, bir-altıncı ayda %28, altı ay sonrasında %39 oranında bulmuşlar ve her dönemde bu infeksiyonların ilk sırada geldiğini belirtmişlerdir^[3]. Bu çalışmada; infeksiyonlar genelde alt ÜSİ ya da bakteriyüri şeklindedir, piyelonefrit nadiren görülmüştür, transplantasyon sonrası üç dönemde de başlıca etyolojik ajan *Escherichia coli*'dir. Yine bu çalışmada 10 (%7.4) olgu kaybedilmiştir. Bunların sekizi sepsisten, biri HCV'ye biri de hepatit B virüsü (HBV)'ne bağlı sirozdan ölmüştür. Sepsisin %18.1 oranında ÜSİ'lerden kaynaklandığı bulunmuştur.

Tablo 3. Transplantasyondan altı ay ve daha sonra görülen infeksiyonlar

	İnfeksiyon zamanı: Altı aydan sonra (toplum kökenli ya da persistan infeksiyonlar)	Etkenler: Bakteriler (pnömokoklar, <i>Legionella</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria</i>) Virüsler (HCV, HBV, adenovirüs, EBV) Funguslar (<i>Histoplasma</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Aspergillus</i>)
İnfeksiyon bölgeleri	Cerrahi alan/graft	HCV, HBV kronik hepatiti Kronik BK virüs graft nefropatisi
	Graft dışı organlar	Toplum kökenli pnömoni ve diğer solunum sistemi infeksiyonları: RSV, adenovirüs, <i>Legionella</i> Listeria pnömonisi Pulmoner tüberküloz Nadir fungal infeksiyonlar Listeria meningoensefaliti Kriptokok menenjiti
	Sistemik	Asemptomatik EBV infeksiyonu Mononükleoz benzeri sendrom, PTLD Dissemine fungal infeksiyonlar

HCV: Hepatit C virüsü, HBV: Hepatit B virüsü, EBV: Epstein-Barr virüs, RSV: Respiratuar sinsityal virüs, PTLD: Posttransplantasyon lenfoproliferatif disorder.

ÜSİ'ler asemptomatik olarak bile morbidite ve mortalite nedeni olabilirler. Diğer transplantasyon hastalarının ÜSİ'lerinde olduğu gibi, böbrek alıcılarının ÜSİ'lerinde de en sık karşılaşılan patojen mikroorganizmalar *E. coli*, diğer Enterobacteriaceae ailesi üyeleri, *Pseudomonas aeruginosa*, enterokoklar ve *Candida spp.*'dir. Cerrahi komplikasyonlardan kaçınma ve antimikrobiyal profilaksi, ÜSİ'leri azaltmanın başlıca yoludur. Böbrek alıcılarında, nükeseden veya persistan olan infeksiyonlar sıktır. Fakat genellikle asemptomatiktirler. Nüks infeksiyonların varlığında; üreteral reflü, üreterovezikal bileşkede strüktür veya nörojenik mesane araştırılmalıdır. Bununla birlikte geç dönemde görülen ÜSİ'lerin çoğu benignedir. Bunların organ fonksiyonlarına ve hastanın yaşam süresine belirgin etkileri yoktur. Diğer yandan rejeksiyona neden olmayan akut piyelonefrit stabil böbrek alıcılarında ortaya çıkabilir ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. İnfeksiyona bağlı renal yetmezlik genellikle antibiyotik tedavisi ile geri döner. Bu hastalarda bakterileri eradike etmek için altı haftalık antibiyotik tedavisi önerilir. Uzun süreli antibiyotik tedavisi; kısa süreli sistit tedavisinden sonra aynı bakteri ile yeniden infeksiyonu olan, diabetes mellitus (DM) ve üriner retansiyon gibi risk faktörleri olan hastalarda da yararlıdır^[2].

Böbrek alıcılarında viral ÜSİ'ler sıktır fakat çoğunlukla asemptomatiktir. Bu infeksiyonlar ilk dönemde herpetik virüslere, geç dönemde HBV ve HCV gibi hepatit virüslerine bağlıdır^[3]. Ayrıca, papovavirüslerle, BK ya da JC virüsleriyle primer ya da reaktivasyona bağlı infeksiyon da gelişebilir. Papovavirüsler en iyi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespit edilir. Bu virüsler CMV'den farklı olarak transplantasyondan üç ay sonra ortaya çıkabilir. Adenovirüsler böbrek alıcılarında nadiren hemorajik sistite neden olabilir. Tanı virüsün izolasyonu ile ya da virüs antijeninin idrarda tespiti ile konur^[2].

Transplantasyondan sonraki bir-dört ay içinde ateş tanımlayan hastaların %50'sinde CMV hastalığının belirtileri vardır ve ölümlerin %2'sinden CMV'nin sorumlu olduğu belirtilmektedir. Bu hastalarda immünkompetan kişilerden farklı olarak lenfadenopati ve splenomegali yoktur^[8]. HSV anogenital ülserlere neden olabilir, fulminan hepatit yapabilir. Bu virüs genelde transplantasyondan sonraki ilk ayda görülür. Varisella zoster virüs (VZV), HSV'ye göre daha nadir görülür. Primer infeksiyon kötü seyirlidir ve yaygın hastalık yapabilir. Halbuki reaktivasyon daha iyi seyirlidir^[1]. Human herpes virüs (HHV)-6 genelde asemptomatik olmakla beraber ateş, ensefalit, kemik iliği süpresyonu ve döküntü ya-

pabilir. Hastaların çoğunda reaktivasyon sonucu hastalık oluşturur ve genelde CMV infeksiyonu ile aynı dönemde ortaya çıkar. HHV-8 primer hastalığa ya da reaktivasyona bağlı olarak bir ay ile 20 yıl (ortalama bir yıl) arasında Kaposi sarkomuna neden olur. Bir çalışmada, sekiz böbrek alıcısının beşinin Kaposi sarkomunda, donör kaynaklı HHV-8 ile infekte neoplastik hücreler bulunmuştur^[2,8,13].

Birçok merkezde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, karaciğer hastalığına en sık HCV'nin, daha sonra da HBV'nin neden olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda HCV pozitif böbrek alıcılarının HCV pozitif hemodiyaliz hastalarından daha çok yaşama şansına sahip olduklarının gösterilmesiyle HCV pozitif hastalara böbrek transplantasyonu yapılması konusunda ümit ışığı doğmuştur. Ancak siroz varsa böbrek transplantasyonu kontrendikedir. Ayrıca, siroz olmayan HCV pozitif hastalar transplantasyon öncesi HCV infeksiyonu için tedavi almaz. Transplantasyonun yapılıp yapılamayacağı bile tartışmalı bir konu iken, son zamanlarda, donör azlığından dolayı HCV pozitif donörlerden transplantasyon yapılması da gündeme gelmiştir. Ancak bu durumda HCV pozitif donörden HCV pozitif alıcıya transplantasyon yapılmalı ve transplantasyon yapılmadan önce HCV genotipleri karşılaştırılmalıdır^[2,3]. Otuziki yaşında inaktif HCV hastalığı olan bir kadın hastaya farklı genotipte HCV pozitif bir kadavradan böbrek transplantasyonu yapılmasından sonra takrolimusun neden olduğu immünsüpresyona bağlı akut hepatit C gelişmiştir^[14]. Ülkemizde böbrek alıcılarında HCV pozitifliğinin %52.7'ye kadar çıkabildiği belirtilmektedir^[15].

Böbrek alıcılarında transplantasyon sonrası HBV reaktivasyonuna bağlı ağır karaciğer hastalığının gelişme riskinin bulunması ve hemodiyalizle hastaların daha iyi ve uzun yaşama şanslarına sahip olmaları nedeniyle, HBV pozitif ve böbrek yetmezliği olan hastalara böbrek transplantasyonu yapmaktan genelde kaçınılmıştır. Ancak karaciğer hastalığı genelde yedi-sekiz yılda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle karaciğer fonksiyonları ve karaciğer biyopsisi normal olan hastalara transplantasyon yapılabilir. Hatta bazı otörler HBV pozitif donörlerden de HBV pozitif alıcılara transplantasyon yapılabileceğini belirtmektedir. Ancak hepatit D virüsü (HDV) süperinfeksiyonu açısından dikkatli olmak gerekir^[2,3].

"Human Immunodeficiency Virus (HIV)" ile infekte hastalara böbrek transplantasyonu yapılmaması genel kabul görmektedir. Çünkü böbrek yetmezliği olanlar diyaliz ile hayatlarını sürdürebilir. Belki

kalp ve akciğer transplantasyonu gibi zorunlu transplantasyonlar HIV pozitif kişilere yapılabilir^[1]. HIV pozitif hastalarda yapılmış böbrek ve karaciğer transplantasyonlarının sonuçlarının iyi olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi kötü olduğunu belirten çalışmalar da vardır^[1,16-18].

Böbrek alıcılarındaki infeksiyonları değerlendiren klinisyen nadir görülen patojenler açısından da uyanık olmalıdır. Tüberküloz toplumda görülenlerden birkaç kat yüksek görülür. Genelde reaktivasyon tüberkülozu, nadiren de primer tüberküloz olarak ortaya çıkar^[3]. Fungal infeksiyonların sıklığının %5 olduğu, toplumun genelinde görüleninden farklı olmadığı ve *Candida*'nın başlıca etken olduğu saptanmıştır. Histoplazmoz, transplant böbreği tutup böbrek yetmezliğine neden olabilir. *Cryptococcus neoformans*'a bağlı menenjit, bazen SSS belirtileri oluşmadan deri belirtileriyle başlar. Böbrek transplantasyonundan sonra paraziter infeksiyonların sıklığında artış olmaz. Eskiden *Strongyloides stercoralis* gibi bazı parazitlerin immünsüpresyon sonrası dokulara invazyon yapabileceği ve ağır klinik durumlara neden olabileceği belirtilmektedir. Ancak bu durum sık görülmemektedir. Bunun bir nedeni siklosporin A'nın hayvan modellerinde paraziti inhibe etmesi olabilir. Bu görüşün aksine, parazitlere karşı bağışık yanıt büyük oranda T-lenfositlere bağlı olduğundan ve organ transplantasyonlarında hücrel immün sistem baskılı olduğundan, organ alıcılarında paraziter infeksiyonların sıklığında artışın olduğunu belirten yayınlar da vardır. Takrolimusun antiparaziter etkisi görülmemektedir. Bu bilgiler ışığında transplantasyon öncesi dışkıda rutin olarak parazit aranması maliyet-etkin değildir. Fakat endemik bölgelerde infeksiyon açısından uyanık olmak için dışkı incelemesi yapılabilir^[2,3,8,19].

Pnömoni böbrek alıcılarında %25-30 oranında ortaya çıkabilir ve ölümlerin en sık nedenidir. Eskiden bakteriyel pnömoniler, CMV, fungus, nokardia ve PCP'lere göre daha az görülürken, son yıllarda CMV ve diğer fırsatçı patojenler daha iyi kontrol altına alındığından, bakteriyel pnömoniler göreceli olarak daha sık karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, toplum kökenli viral pnömoni etkenleri olan influenza, respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza sıklığında artış görülmektedir^[2].

Damar içi kateteri olmayan böbrek alıcılarında, transplantasyondan sonraki ilk birkaç ayda en sık bakteremi nedeni *Listeria monocytogenes*'tir. Bu bakteri geç dönemde menenjitte de neden olabilir^[8].

CAİ göreceli olarak seyrek. Ancak özellikle perinefritik bölgede ortaya çıktığında ciddi problem-

lere neden olur. Siklosporin A'nın kullanıma girmesi ve antibiyotik profilaksisi ile cerrahi komplikasyonlar düşmüş, CAİ oranı %1-2'ye inmiştir.

2 mg/dL'nin üzerinde kreatinin konsantrasyonu olan, multipl antirejeksiyon tedavisi ve 20 mg/günün üzerinde prednizon alan hastalarda, transplantasyondan altı ay sonra bile infeksiyonlar problem olmaya devam etmektedir^[2].

Transplantasyondan sonraki geç dönemde kortikosteroidlerin proksimal miyopati yapmasına ve derinin gerilme gücünü azaltmasına bağlı olarak ortaya çıkan, transplant dirseği denilen ve tekrarlayan bakteriyel infeksiyonlarla karakterize bir tablo gelişebilir^[8].

KALP TRANSPLANT ALICILARINDA İNFEKSİYONLAR

İnfeksiyonlar kalp transplantasyonlarında, böbrek transplantasyonlarına göre daha sık ve daha ciddi olarak ortaya çıkar. Ölen hastaların yaklaşık yarısında infeksiyon tespit edilmiştir. En sık karşılaşılan infeksiyonlar; CMV hastalığı, bakteremi, yumuşak doku infeksiyonları ve bakteriyel pnömonilerdir. Kalp transplantasyonu yapılan hastalarda ortaya çıkan gerek nozokomiyal gerekse toplum kökenli pnömonilerin çoğu sık karşılaşılan bakteriyel patojenlerle oluşur. İnfeksiyonların çoğu transplantasyon sonrası ilk birkaç ayda ortaya çıkar. Bununla birlikte cerrahi travmanın etkisinin geçtiği transplantasyondan sonraki geç dönemde de sporadik olarak pnömoniler görülebilir^[2].

Kalp transplantasyonu yapılan 35 hastada yapılan bir çalışmada, toplam 44 bronkoskopi ve beraberinde bronkoalveoler lavaj (BAL) işlemi yapılmıştır. Bu işlemlerin 18'inde mikrobiyolojik tanı konmuş, 14'ünde başlangıçtaki ampirik antibiyotik tedavisi değiştirilmiştir. Bronkoskopi ve BAL'ın organ transplantasyonu sonrası tanılabilir değeri; bir-altıncı ayda %73, ilk bir ayda %18, altıncı aydan sonra %28 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en sık bulunan patojenler *P. carinii* ve CMV'dir. CMV pnömonisi %44 mortal seyrederken, PCP olan hastaların hepsi düzelmiştir^[20].

Mediastinit sadece kalp, kalp-akciğer ve akciğer transplantasyonuna ait postoperatif bir komplikasyondur. Patojenler diğer kardiyotorasik cerrahilerde görülen patojenlere benzerdir. *S. aureus* ve *S. epidermidis* en sık etken olan patojenlerdir. Eritem, hassasiyet, sternal kesi boyunca akıntı gibi spesifik belirtiler ortaya çıkmadan birkaç gün önce, güç fark edilen hafif ateş veya lökositöz ortaya çıkar. Mediastinit kliniği

olmasına rağmen kültürde üreme saptanmazsa, *M. hominis*, *Legionella* spp. gibi nadiren mediastinite neden olan ajanlar düşünülmelidir. Bu ajanlar A8 mikoplazma agar ve buffered charcoal yeast agar gibi besiyerleri kullanılmazsa üretilmeyebilirler. *M. hominis*'in üremesi için anaerobik ortam gerekir. *Aspergillus* ya da *Nocardia* gibi ajanlar da nadiren mediastinite neden olabilir. Hemoraji nedeniyle tekrarlanan operasyonlar, antirejeksiyon tedavisi ve DM mediastinite predispozan faktörlerdir. Transplantasyon yapılan hastalarda gelişen mediastinitlerin tedavisinde cerrahi drenaj en önemli yöntemdir. En iyi drenaj yöntemi konusunda ise tartışmalar vardır^[2].

Kalp transplantasyonu yapılanlarda, yukarıda sayılan infeksiyonların dışındaki infeksiyonlar da diğer transplantasyonlarda görülenlerden daha sık ortaya çıkar. Bunların içinde sistemik toksoplazmoz, nokardiyo ve Chagas hastalığı vardır. Toksoplazmoz transplante edilen kalpteki kistler aracılığıyla geçer. Klinik toksoplazmoz, transplantasyondan bir-iki hafta ya da bir-iki ay sonra nekrotizan pnömoni, miyokardit ve ensefalitle ortaya çıkar. Tanı endomiyokardiyal biyopside kist ve taşızoitlerin görülmesi ile konur. Seropozitif kişilerden organ alan seronegatif kişiler risk altındadır ve bunların yaklaşık yarısında primer infeksiyon gelişir. Bunun nedeni latent infeksiyonun kalp kasına afinite göstermesidir. Altı hafta süresince 25 mg/gün primetamin kullanılması hastalık riskini düşürür. *P. jiroveci* profilaksisi için rutin olarak trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) verilmesi "Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)" hastalarında toksoplazmozisi önlemektedir. Bu etkinin transplant alıcılarında da olması olasıdır^[1,2].

Kalp transplant alıcılarında *Trypanosoma cruzi* infeksiyonuna bağlı Chagas hastalığı nüksedebilir. Ateş, deri bulguları ve miyokardit ortaya çıkabilir. Genellikle kemoterapi ile kontrol altına alınır.

Kalp transplantasyonu yapılan kişilerde tekrarlayan endomiyokardiyal biyopsilere bağlı olarak triküs-pit kapakta ve sağ ventrikül endokardında travma olur. Ancak endokardit riskinde artış görülmemiştir^[2].

KALP-AKCIĞER ve AKCIĞER TRANSPLANT ALICILARINDA İNFEKSİYONLAR

Uygun donörlerin azlığından dolayı bu transplantasyonlardaki gelişmeler diğerlerine göre daha yavaştır. Pek çok açıdan kalp-akciğer transplantasyonlarındaki infeksiyonlar kalp transplantasyonlarına benzerdir. Ancak daha sık infeksiyon ortaya çıkar ve bunlar daha ciddi seyreder. Kalp-akciğer transplantasyonlarındaki ölümlerin %75'i, akciğer transplantasyonlarındaki ölümlerin %50'si infeksiyo-

na bağlıdır. Kalp-akciğer transplantasyonlarında kalp transplantasyonlarına oranla daha yüksek mediastinit, invaziv fungal infeksiyon (IFI), PCP ve CMV pnömonisi görülür. Kalp-akciğer ve akciğer alıcıları diğer organ alıcılarına göre daha yüksek invaziv aspergillozis oranına sahiptir^[2].

Akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda infeksiyonların sık ortaya çıkmasının nedeni multifaktöriyeldir. Bu faktörler; immünsüpresyon, allograft rejeksiyonu, anastomoz komplikasyonları, trakeal veya bronşiyal anastomozlara bağlı olarak öksürük refleksinin baskılanmasıdır. Transplantasyonun geç dönemlerinde hastaların yaklaşık %65'inde obliteratif bronşiyolit gelişir. Bunun kronik akciğer rejeksiyonunun başlıca patolojik manifestasyonu olduğu düşünülmektedir^[2].

Başarılı ilk akciğer transplantasyonu kalp-akciğer transplantasyonu şeklinde yapılmıştır. Akciğer patolojisi ile birlikte cerrahi olarak düzeltilemeyecek kardiyak anomalisi de olan hastalar hariç son dönem akciğer hastalığı olanlarda tek ya da iki akciğerin birlikte transplantasyonu kalp-akciğer transplantasyonunun yerini almıştır. Akciğer transplantasyonu sayesinde kalp de başka bir hastaya kullanılabilir. Akciğer transplantasyonu yapılan hastalardaki infeksiyon tipleri kalp-akciğer transplantasyonu yapılanlardakine benzer. Ancak ortalama yaşam süresi daha iyidir. İlginç olarak, tek akciğerin transplante edildiği hastalarda infeksiyon nativ akciğerde ortaya çıkar. Bu, altta yatan hastalığa bağlı ventilasyon-perfüzyon bozukluğundan kaynaklanabilir^[2].

Solid organ donörleri, organlar alınmadan önce yoğun bakımda entübe edilir. Hava yolu mikroorganizmalarla kolonize olur ve daha sonra gizli parankimal infeksiyon oluşabilir. Bu infeksiyonlar transplantasyon sonrası alıcıda ortaya çıkabilir. Bu nedenle donör bronşlarından ve trakeasından alınan kültürler ve yapılan Gram boyamaları alıcıdaki infeksiyonun antibiyotik tedavisinde rehber olabilir. Başlangıçtaki antibiyotik tedavisi *S. aureus* ve enterik gram-negatif basiller gibi nozokomiyal etkenleri kapsamalıdır. Akciğer transplantasyonlarındaki önemli problemlerden biri de hava yolu anastomozlarının açılmasıdır. Bu durum ilk haftalarda ortaya çıkar ve anastomoz bölgelerinde bakteriyel ve fungal infeksiyonlar da görülebilir. Günümüzde hava yolu komplikasyonlarının oranı çok düşmüştür^[2].

KARACİĞER TRANSPLANT ALICILARINDA İNFEKSİYONLAR

Karaciğer alıcıları böbrek ve kalp alıcılarından daha yüksek infeksiyon oranına sahiptir. Ölümlerin büyük çoğunluğunda primer ya da sekonder neden

İnfeksiyondur. Mortalite oranları son yıllarda düşmekle beraber, infeksiyon hala en önemli problemdir. Karaciğer transplantasyonlarındaki ciddi infeksiyonların çoğu abdomenden kaynaklanan bakteriyel ve fungal infeksiyonlardır (apse, kolanjit, peritonit). Bakteriyel infeksiyonların insidansı %35-70'tir. Bu infeksiyonların yaklaşık yarısı ilk iki hafta içinde ortaya çıkar. Risk faktörleri; cerrahi süresinin uzunluğu, fazla miktarda kan transfüzyonu yapılması, safra drenajı için kolodokojejunostomi (Roux-en-Y) yapılması, transplantasyonun tekrarlanması ve CMV infeksiyonunun varlığıdır. Abdomen ve biliyer sistem infeksiyonlarından sonraki en önemli infeksiyonlar; CAİ, akciğer infeksiyonları, kateter infeksiyonları ile beraber olan ya da ayrı olarak ortaya çıkan kan dolaşımı infeksiyonlarıdır^[2].

1994-1999 yılları arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde karaciğer transplantasyonu yapılan 52 hastanın incelendiği bir çalışmada; 52 hastanın 43'ünde transplantasyon sonrası bir yıl içinde toplam 48 infeksiyon atağı saptanmıştır. Bunların 31 (%64.5)'i transplantasyon sonrası ilk bir ay içinde ortaya çıkmıştır. Bakteriyel infeksiyonların ilk sırada yer aldığı (%75), bunu viral (%12.5) ve fungal (%12.5) infeksiyonların takip ettiği saptanmıştır. İnfeksiyon tipleri sıklık sırasına göre; abdomen, üriner sistem, cerrahi alan, kateter, akciğer ve santral sinir sistemi infeksiyonları olarak belirlenmiştir. *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp. en sık karşılaşılan bakteriyel ajanlar olmuştur. Dört hastada semptomatik CMV infeksiyonu, iki hastada ise HSV infeksiyonu ortaya çıkmıştır. Fungal infeksiyonların büyük çoğunluğu *Candida* türlerine bağlı üriner sistem ve abdomen infeksiyonudur. Bir hastada *C. neoformans*'ın etken olduğu menenjit saptanmıştır. Transplantasyon sonrası bir yıl içinde infeksiyöz komplikasyonlara bağlı olarak 2 (%3.84) hasta kaybedilmiştir^[21].

Fungal infeksiyonlar, karaciğer alıcılarında diğer solid organ alıcılarında görülenlerden daha çok ortaya çıkar. İnsidansı %20-42'dir. Vaka-mortalite hızı %25-69'dur. Fungal infeksiyonların %80'i ilk bir ayda %90'ı ilk iki ayda görülür. *Candida* en sık saptanan patojendir. Fungal infeksiyonlar için risk faktörleri; serum kreatininde artış, uzamış operasyon zamanı, retransplantasyon, ameliyat sırasında *Candida* kolonizasyonudur. Hastaların üçte ikisinde dört risk faktörünün hepsi vardır. Ameliyat öncesi ya da sonrası steroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanımı ve CMV infeksiyonunun varlığı da risk faktörüdür^[2].

Aspergillus infeksiyonu karaciğer transplantasyonlarının %1.5-4'ünde görülür ve %80-100 mor-

taldir. Genellikle kandida infeksiyonlarından sonra ortaya çıkar. %50'si transplantasyondan sonraki 38 gün içinde görülür. Risk faktörlerinden bazıları; transplantasyon öncesi ciddi karaciğer hasarının olması, transplantasyon sonrası derin immünsüpresyonun olması, renal disfonksiyonun ve CMV infeksiyonunun bulunmasıdır^[2].

Etkin immünprofilaksi yapılmazsa karaciğer transplantasyonu sonrası HBV genellikle reaktifte olur, organ ve hasta kaybı görülebilir. HBV DNA pozitif karaciğer alıcıları, HBV DNA negatif ancak HBsAg pozitif alıcılara göre daha yüksek nüks oranına sahiptir. Bu hastalarda karaciğer hastalığı gelişme oranı da yüksektir. Fulminan HBV infeksiyonu ise düşük nüks oranına sahiptir. HDV'nin durumu daha az aydınlatılmıştır. HDV HBV'ye göre daha az nüks etmektedir. Aynı şekilde HBV + HDV infeksiyonu olan karaciğer alıcılarında HBV daha az nüks etmektedir^[2].

Hepatit B immünglobulin monoterapisi ve lamivudin monoterapisi HBV infeksiyonunun nüks hızını belirgin olarak azaltır. Fakat yine de dirençli mutantların ortaya çıkışına bağlı olarak nükseden HBV infeksiyonu %25'e varan oranlarda görülmeye devam etmektedir. Hepatit B immünglobulin ve lamivudinin birlikte kullanılması HBV infeksiyonunun nüksünü önlemede daha etkilidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da hepatit B immünglobulin ile birlikte lamivudin verilmesinin karaciğer transplantasyonu sonrası HBV infeksiyonunun nüksünü önlediği gösterilmiştir^[22]. Bu tedavi ile nüks hızı %0-18'lere düşürülmüştür. Ancak lamivudin uzun süreli kullanımında bu ilaca karşı hızlı viral direnç gelişimi olmaktadır. Adefovir dipivoksil çok ümit verici görünmektedir. Bu antivirallerin kullanılması ile birlikte transplantasyon hastalarında famsiklovir, gansiklovir ve interferon-alfa kullanımı sınırlanmıştır^[23].

HCV infeksiyonu karaciğer transplantasyonunun en sık nedenidir. Karaciğer transplantasyonundan önce HCV viremi olan hastalarda, transplantasyon sonrası hemen hemen daima HCV infeksiyonu nükseder. Transplantasyondan bir yıl sonra hastaların %43-75'inde hepatit gelişir. Hepatitin ortaya çıkması kandaki HCV RNA'nın titresi ile korele değildir. HCV infeksiyonunun transplante edilen organın ve alıcının yaşam süresini etkileyip etkilemediği tartışmalıdır^[2].

Transplantasyon yapılmamış hastalardaki HCV infeksiyonu interferon ile tedavi edilebilir. Ancak transplantasyon yapılan hastalarda interferonun etkisi zayıf ve geçicidir. Ayrıca, interferon rejeksiyonu tetikleyebilir, akut böbrek yetmezliği ve nefrotik sendroma neden olabilir. Küçük bir pilot çalışmada HCV pozitif dokuz karaciğer alıcısı ribavirin ile teda-

vi edilmiştir. Hepsi biyokimyasal olarak düzelmiştir. Fakat HCV RNA'daki kantitatif düşme çok az olmuş ve tedavi kesildiğinde biyokimyasal nüks gerçekleşmiştir^[1,2,24].

PANKREAS TRANSPLANT ALICILARINDA İNFEKSİYONLAR

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan pankreas transplantasyonu sayısı, böbrek transplantasyonunun yirmide biridir. Pankreas transplantasyonu; metabolik ihtiyaca göre insülin titrasyonunu ayarlayarak ve tip 1 DM'de gelişecek sekonder komplikasyonları önleyerek hayat kalitesini artırır. Ancak ameliyat komplikasyonları ve uzun dönemde immünsüpresyon ile karşılaşılır. Şimdiye kadarki deneyimler diyabetik nefropati nedeniyle böbrek transplantasyonu yapılan ya da daha sık olarak aynı seansta böbrek ve pankreas transplantasyonu yapılan hastalardan elde edilmiştir. Son zamanlarda, pankreas ve böbreğin beraber transplante edildiği transplantasyonlardaki organ ömrü tek başına böbrek transplantasyonu yapılanlardakine yakındır. Fakat morbidite özellikle de infeksiyöz morbidite daha fazladır^[2].

Günümüzde, duodenumdan oluşan bir kanal ile salgıların mesaneye ulaştırılması, eskiden yapılan enterik, perkütanöz ve peritoneal drenaja üstünlük sağlasa da infeksiyon hala bir problemdir. Pankreas alıcılarında da karaciğer alıcıları gibi yüksek fungal infeksiyon oranı vardır^[2].

İNCE BAĞIRSAK TRANSPLANT ALICILARINDA İNFEKSİYONLAR

İnce bağırsak transplantasyonlarındaki gelişmeler henüz yeterli değildir. Bu transplantasyonlar; bağırsak rezeksiyonu yapılanlara, konjenital ya da akiz bağırsak hastalığı olanlara, kısa bağırsak hastalığı sonrası yaşaması için parenteral desteğe ihtiyaç duyanlara yapılır. Mortalite hızı kabul edilebilir oranda düşük olmasına rağmen ameliyat sonrası pek çok hastanın bağırsak fonksiyonları geç geriye gelmekte, hastalar uzun süre hastanede yatmaktadır. Rejeksiyon epizodları mukozal hasara ve kan-bağırsak bariyerinin bozulmasına neden olarak, septik sendromlara yol açmaktadır. Hastaların %90'ından fazlasında ciddi infeksiyonlar vardır. İnfeksiyon oranı diğer transplantasyonlardan daha fazladır. İntraabdominal piyojenik infeksiyonlar ve kan dolaşımı infeksiyonları en sık karşılaşılan infeksiyonlardır. Transplante edilen bağırsak da karaciğer ve akciğer gibi CMV infeksiyonuna çok duyarlıdır. Başarılı antiviral tedaviden sonra bile CMV infeksiyonu nüksedebilir. Bu durum bağırsaklardaki fazla miktardaki lenfoid dokunun transplantasyonuna bağlı olabilir. PTLD de

önemli bir problemdir ve pediatrik hastalarda %11'den fazla görülmektedir^[2].

SPESİFİK PROBLEMLER

CMV İnfeksiyonları

CMV infeksiyonunun toplumdaki prevalansı %40-100'dür. CMV infeksiyonu perinatal dönemde ve cinsel aktif dönemde pik yapar. Tüm doku ve organlardan, idrar, tükürük, süt, semen, kan, serviks sekresyonları ve dışkıdan izole edilebilir. Kan ürünleri ile CMV infeksiyonunu alma riski yüksektir. Granülositten fakir ve dondurulmuş ürünlerle risk azalır. Hemen hemen bütün seropozitif organ alıcılarında latent CMV infeksiyonunun reaktivasyonu görülür. CMV infeksiyonu reaktivasyonunun en önemli nedeni immünsüpresiflerdir. Siklofosamid ve azatioprin CMV'yi reaktive edebilir. Kortikosteroidler tek başına reaktive etmez, ama hastalık gelişmesine yardımcı olur. Antilenfosit serum ile rejeksiyon tedavisi alanlarda da infeksiyon fazladır. Seronegatif alıcıların çoğunda primer infeksiyon gelişir.

CMV infeksiyonu tanısı için;

1. CMV antikorlarının ortaya çıkması ile serokonversiyon,
2. Anti-CMV IgG titrelerinde dört kat artış,
3. İnfekte hücrelerde CMV antijeninin tespiti,
4. Virüsün boğaz, buffy coat veya idrar kültüründe üretilmesi şartlarından en az birinin varlığı gerekir.

Ancak akut infeksiyondan uzun süre sonra IgM pozitif olabilir (yalancı pozitiflik) ya da akut infeksiyonda IgM negatif olabilir (yalancı negatiflik). İmmünsüpresyona bağlı olarak seroloji tanı da yardımcı olamayabilir. Kültürde, shell-vial tekniği ile floresan işaretli monoklonal antikorlar kullanılır ve replikasyon sırasında erken eksprese edilen antijenler tespit edilir. CMV DNA hibridizasyon yöntemiyle lökositlerdeki CMV nükleik asiti tespit edilebilir. Nükleik asit sekans bazlı amplifikasyonla da erken tanı konabilir. CMV PCR de ayrı bir tanı yöntemidir. Yapılan çalışmalarda CMV infeksiyonu gelişenlerde IL-8 düzeyleri daha yüksek, makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa ile CD4 ve CD8 düzeyleri daha düşük bulunmuştur^[1,2,8].

CMV infeksiyonu olan kişilerde; ateş, lökopeni veya organ tutulumu varsa hastalıktan bahsedilir. CMV infeksiyonu immünsüpreselerde de genelde asemptomatik seyredir. Primer infeksiyon büyük olasılıkla semptomatiktir. İnfekte hastalardan kimlerin semptomatik olacağı immünsüpresyonun derecesine bağlıdır. CMV infeksiyonu semptomatik olduğunda; infeksiyöz mononükleoz, interstisyel pnömo-

ni, hepatit, gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu, pankreatit, kolesistit, kolanjit ve koryoretinit yapabilir. Koryoretinitte körlük progresif ve kalıcıdır. Ayrıca, CMV'ye bağlı meningoensefalit olabilir. Pankreatit sonrası DM gelişebilir. CMV enfeksiyonu organ rejeksiyonuna da neden olabilir. Bunun nedeni CMV spesifik CD8 T-lenfositlerin allograft antijenlerine karşı çapraz reaksiyon vermesi olabilir^[1,2,4,25].

İnfeksiyöz mononükleozda hastaların çoğunda ya da en azından önemli bir kısmında uzun süreli ateş vardır. Fokal semptomlar ya yoktur ya da çok azdır. Nadiren sarılığın eşlik ettiği karaciğer fonksiyon bozuklukları ve sıklıkla lökopeni görülür.

İnterstisyel pnömoni CMV enfeksiyonunun en ciddi komplikasyonudur ve ölen vakaların çoğunda vardır. Ateş, solunum zorluğu, hipoksemi ve akciğer grafisindeki difüz infiltratlar tipik bulgulardır. Ancak patognomonik değildir. Tanı için BAL veya akciğer biyopsisi gibi incelemeler gerekir. CMV pnömonisi özellikle HIV pozitif hastalarda PCP ile birlikte olabilir.

CMV hastalığının daha sorunlu manifestasyonlarından biri de GİS'deki ülserasyonlardır. Bunlar sıklıkla multipldır ve özefagustan rektuma kadar her yerde olabilir. Bazı hastalarda kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Son dört ayda transplantasyon uygulanan ya da yakın dönemde kuvvetli immünsüpresiflerin verildiği hastalarda ateş, akut ve subakut abdominal semptomlar ortaya çıkarsa CMV hastalığının ayırıcı tanısı yapılmalıdır. CMV'ye bağlı GİS hastalığının kesin sıklığını bilmek zordur. Çünkü kesin tanı endoskopiyle konur ve CMV bağırsağın ulaşamayacak bölümünü tutmuş olabilir. Bu hastaların tanısında endoskopi ile beraber kalitatif CMV DNA PCR'nin yapılması belki yararlı olabilir^[2,26]. Kırküçü solid organ alıcısının incelendiği bir çalışmada; transplantasyondan sonra dördüncü haftada serum CMV DNA düzeyinin başlangıca göre bir log ve üzeri artması ile klinik enfeksiyon arasında ilişki bulunmuştur^[27].

CMV hepatiti karaciğer alıcılarının %17'sinden fazlasında ortaya çıkar ve reaktivasyondan çok primer enfeksiyona bağlıdır. Karaciğer lobulünün çevresine yayılmış mikroapseler vardır. İnküzyon cisimcikleri kolay tespit edilebilecek kadar çok ya da zor tespit edilebilecek kadar az olabilir. Hastalık ılımlı bir klinik tablo sergiler. Hatta karaciğer enzim yüksekliğinden dolayı yapılan karaciğer biyopsisi ile rastlansal olarak tanı konabilir.

CMV en sık böbrek alıcılarında enfeksiyona yol açmakla beraber, bu ajanın morbiditesi karaciğer, kalp ve kalp-akciğer alıcılarında böbrek alıcılarına göre daha yüksektir^[2].

Lenfoproliferatif Hastalıklar ve EBV İnfeksiyonu

EBV, transplant alıcılarında primer enfeksiyona ya da reaktivasyon sonucu enfeksiyona neden olur. Primer enfeksiyon seronegatif çocuk ya da yetişkinlerin dörtte üçünde ortaya çıkar. Seropozitif hastaların üçte birinde reaktivasyon ortaya çıkar. İnfeksiyonların çoğu transplantasyondan sonraki ilk dört hafta içinde görülür. EBV ile ilişkili en önemli hastalık PTLD'dir. PTLD riski seronegatif kişilerde yüksektir. Seronegatif karaciğer alıcılarının %35-40'ında takip eden dönemde PTLD gelişir. Bu oran seropozitif karaciğer alıcılarında %2'dir. Bu rakamlar transplantasyon öncesi EBV serolojisi bakılabilen hastaların düşüklüğünden dolayı normalden düşüktür. PTLD olan EBV seropozitif hastaların çoğunda EBV'nin reaktivasyonuna ait bulgular vardır. Reaktivasyon, viral kapsid antijenine karşı gelişen IgG cinsi antikörlerin titresinde dört kat ya da daha fazla artış olması ile, EBV antijenlerindeki artış ile ya da periferik kan mononükleer hücrelerindeki EBV viral yükünün PCR ile kantitatif olarak ölçülmesiyle tespit edilebilir. EBV'nin PTLD'ye ilerlemesinin mekanizması henüz tam anlaşılamamıştır^[2,28].

PTLD'nin üç klinik tipi vardır. Birincisi sadece tonsil ve periferik lenf bezlerinin tutulduğu, başka organ tutulumunun olmadığı mononükleoz benzeri tablodur. İkinci tablo ise birçok iç organın polimorf B-hücreleri tarafından infiltrasyonu ile giden tablodur. Bu tablo mononükleoz benzeri tablo ile başlayabilir. Mononükleozun direkt olarak doku infiltrasyonu süreci veya onun geçici yayılması olarak değerlendirilebilir. Bu klinik tabloda dissemine intravasküler koagülasyon ile beraber terminal hepatit, diğer pıhtılaşma defektleri, immünglobulin seviyelerinde yetersizlik de görülebilir^[2].

Üçüncü klinik tablo GİS'de, boyunda, toraksta ve diğer vücut bölgelerinde lokalize ektranodal tümörlerin olduğu tablodur. Beyinde de tümör tanımlanmıştır. PTLD'nin diğer iki tipinin doku tutulumunda EBV enfeksiyonunun belirtileri vardır. Tüm bunlara ilave olarak T-hücreli PTLD de görülebilir. Kötu prognozudur. Ancak spesifik bölge tutulumları daha iyi prognozlu olabilir. Asiklovir litik fazdaki EBV virion üretimini inhibe eder, fakat EBV ile latent olarak infekte olan hücrelerin replikasyonunu etkilemez. Asiklovirin mononükleoz sendromundaki veya lenfoproliferatif sendromu önleme ve iyileştirmedeki etkisi kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte ampirik olarak kullanılmaktadır^[2,29].

İmmünsüpresyonun azaltılması ya da ortadan kaldırılmasıyla mononükleoz sendrom ortadan kalabilir ve tümör gerileyebilir. Regresyon vakaların yaklaşık yarısında ortaya çıkar. Transplantasyondan sonraki bir yılda görülen tümörlerde bu durum daha sıktır. Tedavide kemoterapinin, interferonların, antilenfosit serumların ve spesifik toksik hücrelerin kullanılabilmesi belirtilmiştir. Günümüzde en umut veren tedavi yöntemi, HLA uygun kişiden EBV spesifik sitotoksik T-hücrelerin transfüzyonudur. Bu tedaviyi kemik iliği alıcılarında uygulamak solid organ alıcılarında uygulamaktan daha kolaydır^[2].

İnfeksiyon Profilaksisi

Transplantasyon yapılanlarda canlı virüs (kızamık, kızamıkçık, kabakulak, VZV, oral polio) aşılardan kaçınılmalıdır. Her yıl influenza aşısı, iki-beş yılda pnömokok aşısı yapılmalıdır (mümkünse hastalar transplantasyon öncesi immünize edilmelidir). *Haemophilus influenzae* ve meningokok aşıları için kesin bilgi yoktur. Ama bunlar da uygulanabilir. *H. influenzae* aşısının rapeli yetişkinler için önerilmez. Kızamık ile karşılaşan hastalara immünglobulin verilmelidir. Transplantasyon öncesi hastalar VZV açısından incelenmeli ve suçiçeği riski taşıyan hastaların aşılama düşünülmalıdır. Ancak aşılama önermeyenler de vardır^[1,2,30,31]. Eğer transplantasyon hastası VZV serolojisi açısından negatifse ve suçiçeği ile temas etmişse 72 saat içinde varisella zoster immünglobulin verilmelidir. HBV'ye bağışık olmayanlar aşılmalıdır. Ancak aşı yanıtı istenen düzeyde olmayabilir. Hepatit A virüsü ile karşılaşmayanlar aşılmalıdır. Tetanoz-difteri (Td) rapelinin yapılması tartışmalıdır. Ama ülkemizde uygulanabilir. Seyahat edecek olanlar gidecekleri yerle ilgili ölü ya da inaktif aşılama olabilir^[1,2,8].

Alıcı ve verici CMV antikoru açısından araştırılmalıdır. CMV pozitif vericiden negatif alıcıya transplantasyon yapıldığında infeksiyon riski %70-90, hastalık riski %50-80'dir. Pnömoni %30 oranında gelişir. Mevcut ilaçların hiçbiri infeksiyon gelişmesini önlemez. Ancak kötü gidişi azaltabilir. Antiviral profilaksi kuvvetle önerilmektedir^[1,2,8].

CMV negatif vericiden pozitif alıcıya transplantasyon yapıldığında immünsüpresyona bağlı olarak reaktivasyon oluşabilir. CMV infeksiyonu veya hastalığı OKT3 kullanmayanlarda %20 görülür ve pnömoniye progresyon nadirdir. Bu nedenle immünsüpresifin tipine göre profilaksi verilir verilmeyeceğine karar verilmelidir^[1,2,8].

CMV pozitif verici ve alıcı durumunda hem reaktivasyona hem de süperinfeksiyona bağlı infeksiyon gelişebilir. Üç yıllık en kötü hasta ve organ yaşam süresi bu gruptadır. OKT3 alanlarda profilaksi önerilir. Klasik immünsüpresif alanlarda profilaksi verilir verilmeyeceğine hastaya göre karar verilir^[1,2,8].

CMV negatif verici ve alıcı durumunda infeksiyon nadirdir ve gelişen infeksiyon genellikle kan transfüzyonuna bağlıdır. Lökositten fakir kan kullanılarak risk azaltılır. Bu gruba profilaksi önerilmez^[1,2,8].

CMV hiperimmünglobulin yüksek titrede anti-CMV antikoru içeren hastaların serumlarından elde edilir. Engraftmanları takiben 72 saat içinde başlanır ve dört ay verilir. CMV hiperimmünglobulin hastalık gelişmesini azaltabilir ama infeksiyon gelişmesini önleyemez. Hastalık gelişmesini önlemesi de pozitif verici negatif alıcı durumunda söz konusudur. Profilaktik kullanımda faydası olmamıştır ve yüksek riskli hastada etkinliği düşüktür. Ülkemizde 48 böbrek alıcısında yapılan bir çalışmada asiklovir ile CMV hiperimmünglobulinin profilaktik etkinliğinin benzer olduğu, CMV hiperimmünglobulinin transplantasyon maliyetini arttırdığı belirtilmiştir^[2,8,32].

Gansiklovir profilaktik olarak günlük 3 x 1000 mg oral ya da 5 mg/kg/gün iki doza bölünerek parenteral verilebilir. Başka bir şekilde, üç hafta parenteral daha sonra 2-12 hafta oral olarak verilebilir. Profilaktik olarak kullanılan asiklovir ve gansiklovirin, böbrek yetmezliğinde doz ayarı yapılmazsa nörotoksisite, deliryum ve komaya neden olmaları söz konusu olabilir. Asiklovir ve gansiklovir hastalık oranını düşürür. Buna rağmen sadece gansiklovir infeksiyon oranını düşürmektedir^[2,8].

CMV infeksiyonları açısından; hangi hastada profilaksinin, hangi hastada preemtif tedavinin, hangi hastada da tedavinin tercih edileceği tartışma konusudur. CMV profilaksisini uygulamak kolaydır ve etkilidir. Ancak profilaksi pahalıdır, hasta uyumu sorun olabilir ve profilaksi direnç gelişimine neden olabilir. Profilaksinin yüksek riskli hastada etkinliği düşüktür. CMV hastalığının preemtif tedavisi için; pp65 pozitif lökositlerin "cut-off" değeri 10⁵ kopya/mL, CMV DNA'nın "cut-off" değeri 3 x 10⁵ kopya/mL kabul edilmektedir. Preemtif tedavi daha az pahalıdır ve daha az direnç gelişimine neden olur. Daha komplekstir, daha fazla infeksiyon insidansı vardır. Bu tedavi CMV infeksiyonlarının sekonder etkilerine fayda vermez. Profilaksiye göre daha fazla nüks infeksiyon görülür. Aktif hastalığın ilaç tedavisi, diğer yaklaşımlardan daha ucuz olabilir ama

intravenöz (IV) tedavi gerektirir. İnfeksiyonun nüksü ve mortalitesi, profilaksi ve preemtif tedaviden fazladır. Profilaktik ilaç; etkisine, güvenliğine, hastanın rahat kullanıp kullanamamasına ve fiyatına göre seçilir. IV gansiklovir profilaksisi altın standarttır, ancak pahalıdır. IV ilaç tedavisi hastayı rahatsız eder, bakteriyel ve fungal infeksiyonların gelişmesine neden olabilir. Oral asiklovir güvenlidir ve pahalı değildir. Ancak etkinliği zayıftır ve günde dört defa yüksek doz alınması gerektiği için hastayı rahatsız eder. Valasiklovir daha rahat kullanılabilir. Asiklovire benzer şekilde güvenlidir. Muhtemelen daha etkilidir, ancak daha pahalıdır. Oral gansiklovir ve valgansiklovir benzer güvenliğe ve maliyete sahiptirler, asiklovirden daha etkilidirler. Direncin daha az olması ve günde tek doz kullanılması valgansiklovire avantaj sağlar. Çünkü gansiklovir günde üç doz kullanılır. Valgansiklovir gansiklovirin bir ön ilacıdır. Biyoyararlanımı oral gansiklovirden daha iyidir ve IV gansiklovirinkine benzer. Valgansiklovir 900 mg/gün, en az üç ay verilmelidir. Canlı CMV aşları konusunda da çalışmalar devam etmektedir^[33-36].

CMV hastalığında OKT3 kesilmeli, azatioprin dozu azaltılmalıdır. Siklosporin A'ya devam edilip edilmeyeceği tartışmalıdır. Adrenal yetmezliğe neden olmamak için kortikosteroidlere devam edilir. Gansiklovir iki-üç hafta verilir. Gansiklovirin en sık görülen yan etkisi lökopenidir. Doz azaltılması ya da ilacın kesilmesi ile düzelir. Nüksü önlemek için yaşam boyu haftada beş gün 5 mg/kg verilir^[1,2,8].

PCP tedavisinde kullanılan yüksek doz TMP-SMZ ve IV pentamidin siklosporinle beraber nefrotoksisteyi arttırmaktadır. Bu nedenle düşük dozla altı aylık PCP profilaksisi tedaviye tercih edilir. Bunun nokardia, toksoplazma, listeria infeksiyonlarının ve ÜSİ'lerin önlenmesine de faydası vardır. Sülfonamid allerjisi olanlara ise aylık aerosol pentamidin önerilir^[1,3].

Splenektomili hastaların günlük semisentetik penisilin kullanmasını öneren otörler vardır. Geç dönemdeki hastalara; diş tedavisi, üst solunum yolu cerrahisi, GIS ve genitoüriner sistem invaziv girişimleri sırasında antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Bunlara ortopedik ve periferik vasküler cerrahiyi de ekleyenler vardır^[3].

Mukozal fungal infeksiyonların profilaksisi için en az birkaç ay oral nistatin veya başka bir antifungal verilebilir. Özellikle DM olan hastalarda tıkaçıcı fungus topları gelişebileceğinden, asemptomatik kandidürisi olan böbrek alıcılarına preemtif olarak iki hafta flukonazol ya da düşük doz amfoterisin ile beraber flusitozin verilmelidir^[1].

Antifungal profilaksinin mortaliteyi düşürmediği belirtilmektedir. Karaciğer alıcılarında flukonazol profilaksisi İFİ sıklığını anlamlı derecede düşürmüştür. Ayrıca, flukonazol profilaksisinin dirençli funguslarla kolonizasyon ve infeksiyon gelişiminde önemli artışa neden olmadığı belirtilmiştir. İtrakonazol ve lipozomal amfoterisin B ile ilgili daha az bilgi vardır. Böbrek ve kalp alıcılarında ne ketokonazol ne de klotrimazol ile İFİ'lerin oranında anlamlı düşüş olmaktadır. İFİ insidansı %10 kabul edilirse, karaciğer alıcılarında bir İFİ'yi önlemek için 14 alıcıya flukonazol vermek gerekir. Eğer transplantasyon merkezlerinde İFİ riski yüksekse ya da kişisel risk faktörleri varsa antifungal profilaksi düşünülmelidir^[37].

KAYNAKLAR

1. Bulucu F, Doğanç L. Solid organ transplantasyonu ve infeksiyonlar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:28-38.
2. Dummer SJ. Infections in solid organ transplant recipient. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:3501-12.
3. Oğuz Y, Bulucu F, Çağlar K, Yenicesu M, Doğanç L, Vural A. Böbrek nakli sonrası infeksiyon gelişimi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:39-46.
4. Ciancio G, Mattiazzi A, Miller J, Burke GW. Daclizumab as induction therapy in kidney and simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 2003;55:43-56.
5. Bhorade SM, Lurain NS, Jordan A, et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1274-82.
6. Lamonaca V. Infections in solid organ transplant recipients. http://info.emispher.org/docs/Infections_Transplant_recipient
7. Hagerty JA, Ortiz J, Reich D, Manzarbeitia C. Fungal infections in solid organ transplant patients. *Surg Infect (Larchmt)* 2003;4:263-71.
8. Finberg R, Fingerth J. Transplant alıcılarında enfeksiyonlar. Sağlık Y (çeviri editörü). *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004:860-7.
9. Roka S, Rasoul-Rockenschaub S, Roka J, Kirnbauer R, Muhlbacher F, Salat A. Prevalence of anal HPV infection in solid-organ transplant patients prior to immunosuppression. *Transpl Int* 2004;17:366-9.
10. Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg* 2004;30(4 Pt 2):604-9.
11. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1428-39.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Investigation of rabies infections in organ donor and transplant recipients Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004. *MMWR* 2004;53:615-6.
13. Barozzi P, Luppi M, Facchetti F, et al. Post-transplant Kaposi sarcoma originates from the seeding of donor-derived progenitors. *Nat Med* 2003;9:554-61.

14. Schussler T, Staffeld-Coit C, Eason J, Nair S. Severe hepatitis C infection in a renal transplant recipient following hepatitis C genotype mismatch transplant. *Am J Transplant* 2004;4:1375-8.
15. Akpolat MT, Arınsoy T, Arık N ve ark. Renal transplantasyon yapılmış hastalarda hepatit C virus antikorunun prevalansı ve önemi. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1993;4:47-50.
16. Roland ME. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients in the potent antiretroviral therapy era. *Top HIV Med* 2004;12:73-6.
17. Polak WG, Gladysz A. Solid organ transplantation and HIV infection. *Ann Transplant* 2003;8:16-21.
18. Ragni MV, Belle SH, Im K, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;188:1412-20.
19. Gülay Z, Orhan V, Gülay H, Yuluğ N. Renal transplantasyonlularda barsak parazitozları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 1995;19:98-105.
20. Lehto JT, Anttila VJ, Lommi J, et al. Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage in heart transplant recipients with suspected lower respiratory tract infection. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:570-6.
21. Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S ve ark. Karaciğer transplantasyonu sonrası karşılaşılan infeksiyonlar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2002;6:150-4.
22. Günşar F, Tokat Y, Karasu Z, Akarca SU, Özacar T, Yüce G. Combination therapy with lamivudine and low dose hepatitis-B immune globulin against hepatitis-B recurrence after liver transplantation. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2000;11:185-90.
23. Bui Han SH, Martin P. Liver transplantation and HBV. *Hepatol Res* 2004;29:193-201.
24. Chan SE, Schwartz JM, Rosen HR. Treatment of hepatitis C in solid organ transplantation. *Drugs* 2004;64:489-98.
25. Gamadia LE, Remmerswaal EB, Surachno S, et al. Cross-reactivity of cytomegalovirus-specific CD8+ T cells to allo-major histocompatibility complex class I molecules. *Transplantation* 2004;77:1879-85.
26. Peter A, Telkes G, Varga M, Sarvary E, Kovalszky I. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant* 2004;18:580-4.
27. Ghisetti V, Barbui A, Franchello A, et al. Quantitation of cytomegalovirus DNA by the polymerase chain reaction as a predictor of disease in solid organ transplantation. *J Med Virol* 2004;73:223-9.
28. Merlino C, Cavallo R, Bergallo M, et al. Epstein Barr viral load monitoring by quantitative PCR in renal transplant patients. *New Microbiol* 2003;26:141-9.
29. Lundell R, Elenitoba-Johnson KS, Lim MS. T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder occurring in a pediatric solid-organ transplant patient. *Am J Surg Pathol* 2004;28:967-73.
30. Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, Preiksaitis JK. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: Incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 2004;4:108-15.
31. Slifkin M, Doron S, Snyderman DR. Viral prophylaxis in organ transplant patients. *Drugs* 2004;64:2763-92.
32. Apaydın S, Sarıyar M, Ereğ E ve ark. Böbrek transplantasyonunda sitomegalovirus antikor pozitif alıcıların sitomegalovirus hastalığı profilaksisinde iki farklı şemanın maliyet etkinliklerinin karşılaştırılması. *KLİMİK Dergisi* 1999;12:97-9.
33. Razonable RR, Paya CV. Valganciclovir for the prevention and treatment of cytomegalovirus disease in immunocompromised hosts. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:27-41.
34. Ciancio G, Burke GW, Mattiazzi A, et al. Cytomegalovirus prophylaxis with valganciclovir in kidney, pancreas-kidney, and pancreas transplantation. *Clin Transplant* 2004;18:402-6.
35. Pescovitz MD. Formulary considerations for drugs used to prevent cytomegalovirus disease. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(23 Suppl 8):17-21.
36. Lillier D, Baldanti F, Gatti M, et al. Clinically-based determination of safe DNAemia cutoff levels for preemptive therapy or human cytomegalovirus infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Med Virol* 2004;73:412-8.
37. Playford EG, Webster AC, Sorell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD004291.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Düzce Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

DÜZCE

e-mail: davutozdemir@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 24.03.2006

Kabul Tarihi: 31.03.2006