

Çocuk Solid Organ Nakli Enfeksiyonları

Selda HANÇERLİ TÖRÜN*, Manolya ACAR*, Nuran SALMAN*, Ayper SOMER*

Çocuk Solid Organ Nakli Enfeksiyonları

Solid organ nakli (SON) son dönem böbrek, karaciğer, kalp ve akciğer hastalıklarında dünyada 30 yılı aşkın süredir başarıyla uygulanmaktadır. Enfeksiyonlar SON yapılan çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Bu derlemede, SON yapılan çocuklarda sık görülen enfeksiyon sendromlarının ve etken patojenlerin tanımlanması, enfeksiyonun zamanlaması ve risk faktörlerinin saptanması ve koruyucu önlemlerin rehberler eşliğinde ele alınması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Solid organ nakli, pediatri, enfeksiyon

Çocuk Dergisi 2016; 16(3-4):74-85

Infections Related to Solid Organ Transplantations in Children

The use of solid organ transplantation (SOT) has been successfully performed for end-stage disease of the kidneys, liver, heart and lungs for nearly 30 years. Infections are important causes of morbidity and mortality in children undergoing solid organ transplantation. This review aimed to identify risk factors for and timing of infections, to describe the common infectious syndromes and pathogens seen in children undergoing solid organ transplantation, and to review preventive strategies according to the guidelines.

Keywords: Solid organ transplantation, pediatrics, infection

J Child 2016; 16(3-4):74-85

GİRİŞ

Son dönem böbrek, karaciğer, kalp ve akciğer hastalıklarında solid organ nakli (SON) tüm dünyada ve ülkemizde uzun süredir başarıyla uygulanmaktadır. Enfeksiyonlar SON yapılan çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Solid organ nakli enfeksiyonlarını önlemek için, nakil öncesi hastadaki risklerin dikkatlice değerlendirilmesi ve nakil işlemi sonrası uygun doz/sürede önleyici antimikrobiyal tedavi kullanımı yaşamsal öneme sahiptir. Solid organ nakli enfeksiyonları her merkezin kendi epidemiyolojik verileri, endemik/epidemik enfeksiyonları, konağın durumu ve kullanılan immüno-supresif tedavi farklılığı sonucu çok çeşitlidir ve dinamik kararlar vermeyi gerektirmektedir. Bu derlemede, SON enfeksiyonlarının riski, etkenleri ve tedavi seçenekleri rehberler eşliğinde ele alınması amaçlanmıştır.

Karaciğer, bağırsak-pankreas, akciğer, kalp, böbrek gibi farklı organ ilişkili riskler derleme içinde önemi- ne göre ayrı olarak belirtilmiştir. Yetmezlikli organın türüne göre enfeksiyon tabloları çok çeşitli olabilmektedir. Karaciğer nakli adaylarında spontan bakteriyel peritonit, kalp-akciğer nakli adaylarında pnömoni ya da böbrek nakli adaylarında kateter ilişkili enfeksiyonlar gibi enfeksiyonlar nakil öncesi uygun şekilde tedavi edilmezse nakli sonrası yüksek mortaliteye neden olurlar. Bunun dışında transplantasyon türünün farklılığı CMV ve diğer virus enfeksiyonlarına karşı duyarlılığı da değiştirmektedir. Sitomegalovirüse bağlı akciğer enfeksiyonları akciğer ve kalp-akciğer nakil alıcılarında daha sık ve daha ağır seyretmektedir. Tüm bunlara ek olarak transplante karaciğer CMV, HBV, HCV, HSV ve gibi viruslara nativ karaciğerden daha duyarlı olduğu bilinmektedir ⁽¹⁾.

Pediyatrik SON alıcılarında enfeksiyon riskleri nakil öncesi, operasyon ve nakil sonrası olarak erişkin hastalarda olduğu gibi sınıflandırılmaktadır ⁽²⁾.

Nakil öncesi riskler

Alıcı: Altta yatan hastalığın şiddeti postoperatif morbidite ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir ⁽¹⁾. Benzer şekilde kronik malnütrisyon ya da total parenteral nütrisyon için kullanılan kateterler enfeksiyona artmış

Alındığı tarih: 05.06.2017

Kabul tarihi: 24.08.2017

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Doç. Dr. Selda Hançerli Törün, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Çapa / İstanbul

e-posta: seldahancerli@hotmail.com

Tablo 1. Enfeksiyon-nakil sonrası zaman ilişkisi ⁽¹⁾.

Erken dönem (0-1 ay)	Ara dönem (1-6 ay)	Geç dönem (>6 ay)
Bakteriyel enfeksiyonlar *Gram negatif enterik basil İnce bağırsak/karaciğer/kalp nakil * <i>Pseudomonas/Burkholderia</i> spp. Kistik fibroz:akciğer *Gram pozitif mikroorganizma Tüm transplant tipleri	Viral enfeksiyonlar *CMV Tüm nakil tipleri Seronegatif alıcı/seropozitif verici *EBV Tüm nakil tipleri Sero negatif alıcı İnce bağırsak yüksek risk *VZV Tüm nakil tipleri	Viral enfeksiyonlar *EBV Tüm nakil tipleri *VZV Tüm nakil tipleri *Toplum kökenli viral enfeksiyonlar Tüm nakil tipleri
Mantar enfeksiyonları Tüm nakil tipleri	Fırsatçı enfeksiyonlar * <i>Pneumocystis jirovecii</i> Tüm nakil tipleri * <i>Toxoplasma gondii</i> Seronegatif kalp alıcıları	Bakteriyel enfeksiyonlar * <i>Pseudomonas/Burkholderia</i> spp Kistik fibroz:akciğer *Gram negatif enterik basil İnce bağırsak
Viral enfeksiyonlar *Herpes simpleks Tüm nakil tipleri *Nazokomiyal solunum yolu virusları Tüm nakil tipleri	Bakteriyel enfeksiyonlar * <i>Pseudomonas/Burkholderia</i> spp Kistik fibroz:akciğer *Gram negatif enterik basil İnce bağırsak	Mantar enfeksiyonları * <i>Aspergillus</i> spp. Akciğer nakil

eğilim oluşturmaktadır. Alıcının nakil sırasındaki yaşı, bazı enfeksiyonlara duyarlı olmasına neden olabilmektedir. Erken yaşta yapılan nakil, ilk 5 yılki yüksek enfeksiyon oranları ile ilişkili bulunmuştur ⁽²⁾. Süt çocuklarında toplum kökenli viral etkenler ile (RSV, Parainfluenza gibi) enfeksiyonları, erişkine göre daha mortal seyredebilmektedir. CMV, EBV gibi viral etkenlerle primer enfeksiyonları erken çocukluk çağında geçirmek, erişkin dönemde bu etkenlerle reaktivasyon ile seyreden enfeksiyonlara göre daha kötü sonuçlara yol açabilmektedir. Diğer taraftan bazı patojenler ile (*C.neoformans* gibi) fırsatçı enfeksiyonlar çocukluk yaş grubunda oldukça ender karşımıza çıkmaktadır.

Ek olarak çocukluk çağı bağışıklama programını tamamlamadan erken yaşta yapılan nakil sonucunda, aşı ile korunabilir hastalıklar yönünden çocuklar duyarlı kalmaktadır. Nakil sonrası uygun zamanda aşı takvimi tamamlansa bile yine de bazı çocuklarda tam koruma oluşmadığı bildirilmektedir ⁽³⁾.

Verici: Verici kaynaklı enfeksiyonlar aktif ya da latent olabilir. CMV, EBV, toksoplazma için serolojik testler sonunda koruyucu tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Verici ilişki enfeksiyonlarda özellikle akciğer naklinde sorun oluşturan konu, solunum yollarında kolonize olan bakteri/mantarlardır ve postoperatif dönemde enfeksiyona yol açabilmektedirler.

Operasyon riskleri: Kullanılan cerrahi yonteme bağlı olarak enfeksiyon riskleri değişebilmektedir. Örneğin, karaciğer naklinde safra-safra yolu anastomozu yapılan alıcılar ile safra drenajında bırakılanlar farklı riskler taşımaktadırlar. Akciğer nakli sırasında frenik, vagal sinir hasarı sonucunda transplante akciğerde pnömoni oluşması gibi umulmadık olaylar göz ardı edilmemelidir. Cerrahi işlem sırasında transplante organın iskemide kalması, canlılığını yitirmesi enfeksiyon riskini oldukça arttırmaktadır. Tüm bunlara ek olarak cerrahi işlem süresinin uzun olması, operasyon bölgesinin kontaminasyonu, cerrahi alan etrafında kanama postoperatif riskleri arttırmaktadır. Pediatrik SON'da tüm bu risklere ek olarak genellikle erişkin organı kullanıldığından nakledilen organ boyutu ile ilişkili olarak anastomozda kaçak, tromboz ya da nekroz riski daha fazla olabilmektedir ⁽³⁾.

Nakil sonrası riskler: Bu dönemin en büyük riski immünsüpresyonda kullanılan ilaçlar ve istenmeyen etkileridir. İmmünsüpresyon için kullanılan ilaçlar merkezden merkeze ya da canlı/kadavra verici gibi değişkenler nedeni ile çok çeşitli olabilmektedir. Örneğin, kadavradan yapılan renal nakilde poliklonal anti T lenfosit antikorları yeğlenebiliyorken, canlıdan renal nakilde ya da hepatit C'li karaciğer alıcılarında bu ilaçlar yeğlenmezler. İmmünsüpresyonun tipi ve şiddetinin bazı enfeksiyon etkenleri için riski arttırdığı bilinmektedir. Örneğin, antilenfosit globulinler ile

herpes virüs aktivasyonu, ateş, sitokin salınımı; glukokortikoidler ile özellikle *Pneumocystis pneumonia* enfeksiyonu, Hepatit C ve B aktivasyonu, mikofenolat mofetil ile B hücre inhibisyonu, erken bakteriyel enfeksiyonlar, geç başlangıçlı CMV enfeksiyonu; siklosporin/takrolimus ile B hücre inhibisyonu, diş eti enfeksiyonları, hücre içi patojenleri ile enfeksiyonlar, rapamisin (sirolimus) ile solunum yolu patojenleri ile birlikte idiosinkratik pulmoner sendromu, ritüksimab ile B hücre inhibisyonu bakteri ve viral enfeksiyonlar arasındaki birliktelik bildirilmektedir^(1,4). Kullanılan immünsüpresyon genellikle çocuklarda erişkenlere göre daha yüksek düzeyde olabilmektedir. Bu da yalnızca SON ilişkili enfeksiyonlarda değil toplum kökenli RSV gibi viral enfeksiyonlarda da sıklıkla ciddi klinik tablolara yol açabilmektedir.

İmmünsüpresyon yanında graftı etkileyen teknik problemler nakil sonrası enfeksiyon komplikasyonlarına yol açabilmektedir. Örneğin karaciğer nakil sonrası hepatic arter trombozu, böbrek nakli sonrası vezikotürel reflü, yeniden operasyon gerektiren mediastinal kanama sonucu karaciğer apsesi, kan akımı enfeksiyonu, graft piyelonefriti, mediastinit oluşması gibi. Bu durumlarda teknik sorunlar giderilene kadar yenileyen enfeksiyonlar kaçınılmaz olacaktır.

Enfeksiyon-nakil sonrası zaman ilişkisi

Klinik olarak önemli sorun teşkil eden enfeksiyonların büyük çoğunluğu ilk 180 günde görülmektedir. Bu yaklaşım bize SON enfeksiyonları ile mücadelede profilaktik tedavi, immünsüpresyonda değişiklik yapmak ya da ek cerrahi işlemler gibi tedavi seçenekleri sunar. Spesifik patojenler ile enfeksiyon risklerini değerlendirmek için nakil sonrası periyodu üç zaman dilimine ayırmak gerekir (Tablo 2).

Nakil sonrası erken dönem (ilk ay): Transplant cerrahisi ya da hastane yatışı ile ilişkili donör/alıcı enfeksiyonları gözlenir. İmmünsüpresyon etkisi çok açık olmadığından enfeksiyona katkısı gözardı edilir. İstisnai olarak otoimmün hepatit gibi nakil öncesi immünsüpresyon alan hastaları bu tanımın dışında tutmak yerinde olacaktır. Bakteri ve mantar enfeksiyonları büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Enfeksiyon yeri genel olarak transplante organın yakınında oluşmaktadır. Yüzeysel yara yeri enfeksiyo-

Tablo 2. SON hastalarında invaziv mantar enfeksiyon oranları⁽¹⁴⁾ (%).

İFİ	Böbrek	Karaciğer	Akciğer	Kalp	İnce Bağırsak
<i>Aspergillus</i>	11-14	7-11	44-63	23-25	23-25
<i>Mucor</i>	1-2	2-3	2-3	2-3	2-3
<i>Fusarium</i>	0	0	<1	0	0
Diğer küf	2-3	0-2	9-20	2-7	2-7
<i>Candida</i>	49-61	68-79	23-24	49-65	49-65

nu ya da derin doku enfeksiyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Karaciğer alıcılarında abdomen, safra yolları ya da periton kavitesinde, böbrek alıcılarında periton, özellikle piyelonefrit gibi üriner sistem enfeksiyonları saptanmaktadır⁽⁵⁾.

Vericiden kaynaklı bakteri ve mantar enfeksiyonlarında antimikrobiyal direnç giderek artmaktadır (örneğin, vankomisin dirençli enterokok, metisilin dirençli stafilokok, flukanazol dirençli kandida gibi.) Graft ilişkili viral enfeksiyonlar (HIV, LCMV, Batı Nil virüsü, kuduz) ve parazitik enfeksiyonlar (toksoplazmoz, Chagas hastalığı) çok sık değildir, immünsüprese konak ile ilişkilendirilebilir⁽⁶⁾. Endemik enfeksiyonlar (tüberküloz) nakil sonrası alıcıda açıklanamayan klinik sendromlarda ayırıcı tanıda düşünlmesi gerekir

Cerrahi ile ilişkili komplikasyonlara bu dönemde dikkat edilmelidir (örneğin, aspirasyon pnömonisi, cerrahi yara yeri enfeksiyonu, pulmoner emboli gibi.). Nakil alıcılarında iskemik ya da zedelenmiş grafta süperenfeksiyon riski ya da hematoma/lenfosit/plevral efüzyon/ürinom gibi sıvı koleksiyonlarının da riski arttırdığı gözardı edilmemelidir.

Bu tür postoperatif komplikasyonlardan sorumlu organizmalar genellikle alıcı/vericide kolonize olan ya da hastanenin yerel florasında olan bakteriler ve mantarlardır.

Ara dönem (1-6 ay): Perioperatif döneme ait sorunları hâlâ içerebilirse de fırsatçı enfeksiyonların en sık görüldüğü dönemdir. Merkezin kendine ait epidemiyolojik verileri ve kullanılan immünsüpresyon tipi ve şiddeti ve antimikrobiyal profilakside kullanılan ajanlara bağlı olarak etken patojenler değişkenlik gösterir. En sık görülen fırsatçı mikroorganizmalar:

- *Pneumocystis jirovecii* (PCP)
- Latent enfeksiyonlar, (Tokso plazmaoz, leşman-yaz)
- Endemik mantar enfeksiyonları
- Viral patojenler: CMV, EBV, Herpes enfeksiyonları, Hepatit B, Hepatit C, BK polyomavirüs, Solunum yolu virüsleri
- Tuberküloz ve tuberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları
- Gastrointestinal sistem enfeksiyonları: paraziter (*Cryptosporidium*, *Microsporidium*) ve viral (CMV, rotavirus)

>6 ay sonrası dönem: Çoğu alıcı bu dönemde klinik olarak stabil olur ve immünsüpresif tedaviler azaltılır. Bu dönemde solunum yolu virüsleri, pnömokok gibi etkenlerle ile toplumdan kazanılmış pnömoni daha sık olarak görülür. Erişkin ve çocukluk döneminde SON geç dönem enfeksiyonlarında farklılık göze çarpmaktadır. CMV çocukluk çağında geç dönemde de görülebilir ve profilaksi bu yaş grubunda daha uzun tutulmasını gerektirmektedir ⁽⁷⁾. Aynı şekilde post transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) çocukluk çağında bu dönemde risk olmaya devam etmektedir.

Graft fonksiyonunda herhangi bir sorun karşısında immünsüpresif tedaviler arttırılabilmektedir. Bunun sonucu olarak fırsatçı enfeksiyonlar karşımıza çıkabilmektedir. Bu grup alıcılarda antimikrobiyal profilaksiyi uzatmakta yarar vardır.

Pretransplant profilaksi: Nakil öncesi alıcının immünizasyon öyküsü, önceden geçirilen enfeksiyon öyküsü, yolculuk gibi bilgileri kesinlikle öğrenilmelidir. Bağışıklama programı tamamlanmalıdır.

Laboratuvar testleri olarak nakil adayı hastalara aseptomatik enfeksiyonları saptamak için CMV, HSV, VZV, EBV, HIV, Hepatit B, Hepatit C, *Treponema pallidum*, *Toksoplazma gondii* (kalp naklinde) serolojisi; idrar tahlili, idrar kültürü, akciğer grafisi, PPD ya da interferon gama salınımlı testler, endemik olduğu bilinen enfeksiyon etkenleri açısından tetkikler önerilmektedir.

Peritransplant profilaksi: Sağlık sistemi ile ilişkili enfeksiyonlar özellikle erken dönemde görülmektedir. Yüzde 90 enfeksiyon etkeni bakteriyel ve mantar-

lardır. Bakteriyel enfeksiyonlar karaciğer nakli sonrası %33-68, akciğer sonrası %54, böbrek sonrası % 35, kalp nakil sonrası %21-30 oranında ilk 2 ayda görülmektedir ⁽⁸⁾.

Tüm transplant cerrahi işlemlerinde ilaç seçimi transplant organına, risk faktörlerine bağlı olarak değişebilmekle birlikte standart cerrahi antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Solid organ nakli (SON) enfeksiyon arasında en yüksek risk karaciğer naklinde bildirilmektedir. Bu enfeksiyonlar arasında, intra/ekstrahepatik apse, kolanjit, peritoneal kavite/cerrahi alan/kan akımı enfeksiyonları sık karşımıza çıkmaktadır. Karaciğer nakil sonrası bakteriyel enfeksiyon riskini arttıran riskler, nakil sırasında fazla sayıda kan nakli uygulamaları, steroid tedavisi almak, CMV enfeksiyon varlığı olarak literatürde bildirilmektedir. Sık bildirilen bakteriyel patojenler enterokok, stafilokok, aerobik gram negatif basil ve anaeroplardır. Selektif bağırsak dekontaminasyonu karaciğer naklinde oral kavite/gastrointestinal traktın aerobik gram negatif basil ve mantar kolonizasyonu önlemede geçtiğimiz yıllarda sıkça kullanılmaktaydı. Bu yöntemin randomize olmayan çalışmalarda enfeksiyon sıklığında azalma sağladığı öne sürülmekteydi ⁽⁹⁾. Ancak bu işlem sonrasında *Lactobacillus* species, VRE ve MRSA ile enfeksiyon oranlarında artış olduğu bildirilmektedir. Bu nedenli pankreas nakli dışında birçok merkez günümüzde bu uygulamadan vazgeçmiştir.

Böbrek nakli alıcılarında üriner sistem enfeksiyonları sık görülmektedir. Bu hastalar asemptomatik ve piyüri olmadan kültürde üreme ile prezente olabilmektedirler. TMP-SMX ile profilaksi böbrek nakli sonrası üriner sistem enfeksiyonlarını ve bakteriyemiyi önlemede randomize çalışmalarla etkin olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁰⁾. Bu tedavi aynı zamanda *P.carinii* enfeksiyonlarından da koruyucu olmaktadır. TMP-SMX kullanılmadığı durumlarda siprofloksasin de etkili bulunmuştur.

Nakil sırasında rutin cerrahi profilakside önerilen ilaçlar aşağıda sıralanmıştır:

- **Böbrek nakli:** Sefazolin (Anafilaksi durumunda: Vankomisin ve aztreonam); post-op TMP-SMZ
- **Karaciğer nakli:** Ampisilin-sulbaktam ya da Piperasillin-tazobaktam (anafilaksi durumunda: vankomisin ve aztreonam) VRE kolonizasyonun-

da linezolid eklenir. Post-op TMP-SMZ

- **Akciğer:** Vankomisin ve sefepim
- **Kalp:** Vankomisin +/- sefepime; post-op TMP-SMZ

Solid organ nakli (SON) sonrası invaziv mantar enfeksiyonu görülme sıklığı % 5-42 oranında değişmektedir. *Candida* ve *Aspergillus* spp en sık karşılaşılan etkenlerdir. Profilakside kullanılacak ajan seçilirken, bireysel olarak kolonizasyon öyküsü, risk durumu, hastanenin epidemiyolojik verileri birlikte değerlendirmek gerekmektedir. On dört randomize çalışmayı içeren 1497 vakalı antifungal profilaksi etkinliğini araştıran bir metaanalizde şu sonuçlara ulaşılmıştır ⁽¹¹⁾:

- Antifungal profilaksi mortaliteyi azaltmaz (RR 0.90, 95% CI 0.57-1.44).
- Karaciğer nakil hastalarında flukanazol invaziv fungal enfeksiyonları belirgin olarak azaltmaktadır (RR 0.28, 95% CI 0.13-0.57).
- Böbrek ve kalp nakli hastalarında ketakanazol, invaziv fungal enfeksiyonlarında belirgin azalma sağlamamaktadır.

Antifungal profilaksi aşağıda belirtilen yüksek risk taşıyan hastalarda düşünülmelidir:

- Böbrek ve karaciğer disfonksiyonu
- Fazla sayıda kan nakli gereken hastalar
- Uzamış yoğun bakım yatışı olan hastalar
- CMV enfeksiyonu
- Ek cerrahi işlem gereken hastalar (laparotomi, retransplantasyon)
- Nakil öncesi mantar kolonize olan hastalar
- Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almış olmak
- Uzun süre total parenteral beslenme desteği almış olmak.

Topikal nistatin preparatları sütçocuğu nakil hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır ⁽²⁾. 2009 IDSA klavuzlarında yüksek riskli karaciğer, pankreas, ince bağırsak nakil hastalarının antifungal profilaksisinde *Candida* için flukanazol (200-400 mg [3 to 6 mg/kg] günlük) ya da lipozomal amfoterasin B (1 to 2 mg/kg intravenöz günlük) 7-14 gün süre ile önermektedir

⁽¹²⁾. Yine aynı rehberde *Aspergillus* enfeksiyonu için artmış risk varsa *aspergillus*a yönelik profilaksi kullanılması önerilmektedir.

Candida spp nakil hastalarında en sık bildirilen invaziv fungal enfeksiyon etkeni olarak bildirilse de son zamanlarda Nakil ilişkili Enfeksiyon sürveyans ağı (Transplant Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) verilerine göre 1063 SON hastanın 1063 invaziv fungal enfeksiyon saptanmıştır (Tablo 2) ⁽¹³⁾. Her tip SON naklinde çocuklarda mantar enfeksiyonları görülebilir. Sıklıkla *Candida* spp saptansa da *Aspergillus* spp gibi fırsatçı mantar enfeksiyonları da görülebilmektedir. Bu ataklar seyrek ama yüksek mortalite oranlarına neden olabilmektedir.

Nakil sonrası profilaksi

Alıcı taburculuk sonrası fırsatçı ve/veya toplum kaynaklı enfeksiyon etkenleri ile karşı karşıya kalmaktadır. Birçok hasta günde tek doz ya da hafta 3 gün şeklinde TMP-SMX ile koruyucu tedaviye alınmaktadır.

TMP-SMX birçok fırsatçı enfeksiyonlara yönelik; *Pneumocystis jirovecii*, *T. gondii* ve toplum kaynaklı birçok solunum, gastrointestinal ve idrar yolu patojenine karşı kullanılan bir antibiyotiktir.

Pnömosistis pnömonisi: *P. jirovecii* (daha önceki adı ile *P. carinii*) immünsüpre hastalarda ciddi akciğer hastalığına neden olan bir mantardır. TMP-SMZ ile profilaksi 6 ay ile 1 yıl süre ile verilmelidir. Eğer nakledilen organ akciğer ise, yüksek immünsüpresyon devam etmek gerekliyse ya da kronik viral enfeksiyon eşlik ediyorsa süre uzatılmalıdır. TMP-SMZ alerjisi olan hastalara dapson, inhale pentamidin ya da atovakan alternatif olarak verilebilir ⁽¹⁵⁾. Ancak bu etkene karşı kullanılan hiçbir alternatif tedavinin TMP-SMZ kadar etkin olmadığı unutulmamalıdır. Alternatif tedaviyle özellikle böbrek ve akciğer naklinde yeterli antibakteriyel yelpaze sağlanamayacağı için florokinolon eklenmesi gerekmektedir.

Toksoplazmozis-kalp nakil alıcıları: Toksoplazma nakil sonrası sık bir enfeksiyon etkeni olmamasına karşın enfeksiyon tablosu oldukça yüksek morbidite ile seyretmektedir. Kistler kas dokusunda bulundu-

ğundan en yüksek riski kalp nakli oluşturmaktadır. Kalp nakilli seronegatif alıcının eğer donörü seropozitif ve profilaksi verilmemişse hastalık riski nakil sonrası ilk 3 ayda %50-75 oranında bildirilmektedir. Klinik genellikle miyokardit ya da kardiyomyopati ya da beyin apsesi, pnömoni, dissemine enfeksiyon olarak görülmektedir.

Profilakside kullanılacak ilaçlar için kesin bir görüş birliği yoktur. Tedavi süresi en az 6 hafta-6 ay ya da çoğu merkezin tercih ettiği şekilde seronegatif alıcılara ömür boyu olarak uygulamadır. TMP-SMZ tek başına ya da primetamin ve TMP-SMZ birlikte kullanımını önermektedirler ⁽¹⁶⁾. TMP-SMZ'yi tolerre edemeyen hastalarda klindamisin ve primetamin de başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.

Tüberküloz (TB): Solid orđan nakli (SON) sonrası TB tanısı ve tedavisi için ortak konsensüsler oluşturulmuştur ^(17,18). SON sonrası aktif TB hastalığı için gelişmiş ülkelerde prevalans %1.2-6.4 olarak belirtilse de endemik ülkelerde bu oran %12 olarak saptanmaktadır ⁽¹⁹⁾. Aktif TB 2/3 oranında nakil sonrası ilk yıl içinde görülmektedir. Bu serilerde enfeksiyon primer olmaktan çok eski bir odağın reaktivasyonu olarak görülmektedir. Donör ilişki hastalık olarak özellikle böbrek, karaciğer, akciğer nakli sonrası bildirilmiştir.

Aktif TB kliniğı nakilli hastalarda değişik olabilmektedir. Klasik ateş, terleme, kilo kaybı sıklıkla saptanmasına rağmen, hastalık dissemine olma eğilimindedir ve ekstra-pulmoner bölgelere de yayılmaktadır. Piyomiyozit, kutanöz ülserler ya da tenosinovit gibi atipik şekillerle de karşımıza çıkabileceğı unutulmamalıdır. Akciğerin radyolojik bulguları fokal opasite, miliyer patern, nodül, plevral efüzyon, difüz interstisyel opasite ve kavite şeklinde olmaktadır. Tanıda klinik şüphe çok önemlidir. Tanısal invaziv işlemler; bronkoskopi, lezyondan biyopsi gibi genellikle gerekmektedir. Biyopsi preparatlarının hem aside dirençli basil (ARB) hem de histopatolojik incelemeleri birlikte değerlendirilmelidir. Yüksek düzey immünsüpresif tedavi alan SON hastalarında hem tüberkülin deri testi (PPD) hem de interferon gama salınım testleri (İGRA) birlikte uygulanmalıdır. Yalnızca alıcılar değil donörler için de tüberküloz öyküsü ile alınmalı ve PPD, İGRA testleri ile tarama yapılmalıdır ⁽²⁰⁾.

Pozitif PPD ya da İGRA testi olan ve tüberküloz değerlendirmesinde özellik olmayan, latent TB tanısı alan hastalara 9 ay izoniazid ile önleyici tedavi verilmelidir. İlaç etkileşimi fazla olacağı için 4 aylık rifampisin tedavisi önerilmemektedir. Daha önceleri pirazinamid ve rifampin ile 2 aylık tedavi rejimi uygulanmaktaydı. Artık günümüzde yüksek hepatotoksik yan etkisi nedeni ile önerilmemektedir. Yüksek riskli hastalar bu standart tedaviyi tolere edemiyorsa etambutol ve levofloksasilin ya da 12 haftalık İNH ve rifapentin tedavisi önerilebilir. Standart rejimler hasta tarafından tolere edilmeyorsa yakın klinik izlem ile takip de yapılabileceğı bu klavuzlarda belirtilmektedir.

Birçok aktif TB gelişen hastada nakil öncesi negatif PPD testi olduğu saptanmıştır. Bu yüzden düşük TB prevalansı olan bölgede ise, daha önceleri geçirilmiş TB'nin radyolojik bulgusu var ise, ya da PPD pozitif donör varsa, ya da TB teması hikayesi var ise PPD negatif bile olsa İNH profilaksisi önerilmektedir.

İzoniazid uygulaması ve süresi hastanın tıbbi özgeçmiş, transplant aciliyeti, aktif TB geliştirme riski, gibi bireysel riskler gözönüne alınarak değerlendirilmelidir. Önleyici tedavi altında nakil yapılan hastalara da nakil sonrası tedavi süresi tamamlanmalıdır.

Nakil öncesi TB yönünden hasta ayrıntılı şekilde değerlendirilmeli ve olabiliyorsa tedavisi yapılması gerekmektedir. Yine de TB gelişen alıcıda agresif şekilde tedavi uygulanması çok önemlidir. İzoniazid, pirazinamid, etambutol ve rifampisin ile 2 ay tedavi ardından İNH, rifampisin ile tedavinin 6 aya tamamlanması rutin önerilen tedavidir. Kemik/eklem hastalığında 6-9 ay, MSS tutulumunda 9-12 ay, dissemine vakalarda 9 ay gibi süreler kliniğe göre karar verilmelidir. Tedavideki en büyük güçlük rifampisinin siklosporin, takrolimus ve sirolimus düzeyini değiştirmesidir. Rifampin yerine rifabutun bu konuda alternatif bir seçenek olabilir.

İnfluenza: İnaktive influenza aşısı SON hastalarında enfeksiyonu önlemede en etkili yol olarak önerilmektedir. Aşılama durumuna bakılmaksızın SON hastalarına immünsüpresif tedavi sırasında olası ya da doğrulanmış kişi ile temas sonrası en az 10 gün oseltamivir profilaksisi önerilmektedir. Tüm immünsüpresif tedavi altında olan hastaların olası ya da konfirme

influenza enfeksiyonu tedavi edilmeli ve konfirmasyon için tanısal testler uygulanmalıdır ⁽²¹⁾.

Sitomegalovirus: CMV SON enfeksiyonları arasında en sık saptanan, mortalite ve morbiditeden sorumlu bir patojendir. CMV organ, kan ürünü ile seropozitif donörden kazanabildiği gibi alıcıdaki enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde görülebilmektedir. Antiviral profilaksi almayan alıcılarda nakilden sonra 1.-4. aylar arasında en sık görülmektedir. Çocuk hastalarda antiviral profilaksi ya da preemptif tedavi uygulamalarından önce nakil hastalarında % 40 oranında gözükme ve bu hastaların % 80'inde de invaziv hastalık tablosuna yol açmaktaydı ⁽²²⁾.

Günümüzde CMV enfeksiyonu SON sonrası ilk yılda % 23 oranında bildirilmektedir ve daha sıklıkla CMV profilaksisinin kesim dönemlerinde belirlenmektedir. CMV hastalığı için riskli alıcılar; seronegatif olmak ve seropozitif donörden organ alınmış olması (D+R-); graft rejeksiyonunu önlemek için antilenfosit antikor tedavisi almış olmalarıdır. Karaciğer nakil hastaları için pretransplant akut fulminan hepatit tablosu CMV hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Asemptomatik enfeksiyon D+/R- ve seropozitif alıcılarda sıktır. Çocuk hastalarda erişkin hastalara göre primer CMV enfeksiyon görülme olasılığı daha yüksektir.

CMV profilaksisi, yukarıda belirtilen risklerin hastalarda laboratuvar olarak iyi dökümente edilmiş olduğu durumlarda verilmelidir. 1981 solid organ nakilli hastayı inceleyen 19 randomize çalışmanın derleminde elde edilen sonuçlara göre ⁽²³⁾;

- Plasebo ile asiklovir/gansiklovir/valasiklovir profilaksisini karşılaştırıldığında, profilaktik tedavinin CMV hastalık riski (RR 0.42, 95% CI 0.34-0.52), CMV enfeksiyonu (relative risk 0.61, CI 0.48-0.77) ve mortalitede (relative risk 0.63, CI 0.43-0.92) belirgin azalma saptadığı,
- Hem CMV pozitif hem de negatif alıcılarda, CMV ilişkili hastalığı önlemede ve mortaliteyi azaltmada eğer seropozitif kalp, böbrek ve karaciğer nakil işlemi yapılacaksa asiklovir, gansiklovir ve valasiklovir tedavisi yararlıdır. Kullanılacak immünsüpresyona bakılmaksızın bu hastalara profilaksi önerilmektedir. D-/R- durumu için bir

görüş birliği yoktur. Bu hastalar CMV enfeksiyonu için düşük risk kabul edilip, CMV profilaksisi önerilmemekte, ancak CMV negatif kan ürünü kullanılması ya da lökosit filtreli kan ürünü verilmesi sağlanmalı, herpes ve VZV için antiviral profilaksi yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir.

- Direkt karşılaştırmalı çalışmalarda gansiklovir asiklovire göre daha etkin bulunmuştur; valgansiklovir, intravenöz gansiklovir ve oral gansiklovir aynı etkinlikte saptanmıştır.

CMV enfeksiyonunun yalnızca graft kaybı olarak değil aynı zamanda alıcı üzerine birçok istenmeyen indirekt etkileri de olmaktadır. CMV enfeksiyonunu bakteriyemi, invaziv fungal hastalık, EBV ilişkili PTLD ile ilişkisi gösterilmiştir ^(24,25). Bu nedenle tüm donörler ve alıcılara nakli öncesi CMV serolojisi bakılması gerekmektedir.

CMV önlemede üç yaklaşım seçilebilir: Antiviral profilaksi, preemptif tedavi ve hibrid tedavi yöntemi. Profilaksi yüksek riskli hasta grubuna tanımlanan risk dönem süresince verilmelidir. Preemptif tedavi ise genellikle hastada bir CMV replikasyonunu belirlemeye yönelik yapılan tetkiler sonucu tedavi (CMV antijenemi ya da CMV PCR) uygulanmasıdır. CMV antijenemi preemptif tedavi için uygun bir tetkik olması yanında lökopenik hastalarda yetersiz kaldığı unutulmamalıdır. Yüksek titreli CMV yükü genellikle invaziv doku hastalığı ile birlikte bulunmuştur. Düşük viral yük ise genelde asemptomatik CMV enfeksiyonunda karşımıza çıkmaktadır ⁽²⁶⁾. Ancak tek viral yük sonucu ile hareket edilmemeli, 3-log üzerinde artışlar tedavi kararında uyarıcı olarak alınmalıdır. Her iki tedavi rejiminin kendine ait avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Profilaktik tedavi geniş randomize çalışmalarda etkinliği gösterilmiş, kolay uygulanabilirliği yanında ilaç yan etkisinin fazla oluşu, geç başlangıçlı CMV hastalığı için riski arttırdığı bilinmektedir. Her iki tedavi rejimini karşılaştıran randomize çok sayıda çalışma yoktur. Böbrek nakillerinde gösterilmiştir ki her iki tedavi de CMV hastalığını korumada etkilirdir, ancak uzun dönem graft yaşam süresi profilaksi alan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ⁽²⁷⁾. Hibrid stratejisi antiviral profilaksiyi takiben preemptif izlem yöntemi özellikle çocuk hastalarda seçenek olarak sunmaktadır.

Pediatric Karaciğer Naklinde CMV önleyici tedaviler:

Kuzey Amerika Pediatric Karaciğer Nakli Çalışma Grubu'nun 29 merkezi içine alan web tabanlı bir anket çalışmasında, CMV önleyici tedavide protokol ve süre hakkında farklılıklar olduğu ve bir konsensüs bulunmadığı dikkati çekmiştir ⁽²⁸⁾. Pediatric karaciğer nakil hastalarında preemtif tedavi ve hibrid yöntemleri daha yararlı olduğu ileri sürülmektedir. Kısa dönem profilaksiyi takiben preemtif izlem yapılan 122 pediatric karaciğer nakli alıcılarında yalnızca % 9.8 oranında CMV hastalığı geliştiğini, bu yöntemin etkin olduğunu öne sürülmüştür. Japonya'da 113 karaciğer nakilli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise, preemtif tedavi değerlendirilmiş gözlem periyodunda % 39 hasta CMV pp65 antijenemi gelişmiş. D+/R- gruptan % 57'i gansiklovir tedavisi almış ve % 5 hasta CMV hastalığı geliştirmiştir.

Pediatric Böbrek Naklinde CMV önleyici tedaviler:

Bu konuda birçok çalışma göstermiştir ki karaciğer nakline göre bu hasta grubunda profilaktik tedavi uygun bir önleyici tedavi şeklidir. Avrupa Böbrek Nakli Topluluğu'nun 2000-2013 yılları arasındaki 242 pediatric böbrek nakli hastada profilaktik ile preemtif yaklaşım karşılaştırıldığında, üç yılın sonunda profilaksi alan grupta organ kaybının belirgin olarak daha düşük saptanmıştır ⁽²²⁾.

Hem AST Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu (AST IDCoP) hem de 2009 böbrek hastalıkları (KDIGO) rehberleindeki pediatric SON alıcılarında CMV önleyici tedavi bilgileri sınırlı sayıda çalışma sonucuda kesin olmayan önerileri içermektedir.

Antiviral önleyici tedavi yaklaşımları Tablo 3'te özetlenmiştir. Asiklovir CMV profilaksisi için kullanılacak bir antiviral ajan olmamalıdır. Yalnızca erişkin böbrek nakli alıcıları için valasiklovir alternatif bir ilaç olabileceği ileri sürülmüştür. İntravenöz gansiklovir altın standart antiviral ilaçtır. Randomize kontrollü bir çalışmada, valgansiklovirin gansiklovire göre tedavi etkinliğinde azalma olmadığı gösterilmiştir. Ancak erişkinlere kıyasla çocuk hastalarda valgansiklovirin tedavi ve profilakside farmakokinetik veriler yetersizdir. 2013 yılında uluslararası konsensüs rehberlerine göre 5 yaşının altında çocuklarda asemptomatik viremi saptanırsa intravenöz gansiklovir önerilmelidir. Valgansiklovir daha büyük çocuklarda kullanımı uygun olacaktır ⁽²⁹⁾. AST IDCoP reh-

berinde oral valgansiklovirin kliniği stabil hastalarda başlangıçta kullanılan intravenöz tedavi ardından verilmesinin uygun olacağını vurgulamaktadırlar. KDIGO ise yalnızca intravenöz gansikloviri pediatric renal naklinde önermektedir. Valgansiklovirin pediatrikte farmokinetik değerlendirmeler sonunda dozu için iki formül ileri sürülmüştür.

Tablo 3. Pediatric SON de CMV önleyici tedavi önerileri ⁽²²⁾.

Organ	Risk	Öneri
Böbrek	D+/R-	2-4 hafta valgansiklovir/IV gansiklovir ve ardından izlem ⁽¹⁾ ya da erişkin hastalardaki gibi 3-6 ay boyunca valgansiklovir/IV gansiklovir
	R+	2-4 hafta valgansiklovir/IV gansiklovir ve ardından izlem ⁽¹⁾
Karaciğer	D+/R-	2 hafta valgansiklovir/IV gansiklovir ve ardından izlem ^(1,2) ya da 3-4 ay valgansiklovir/IV gansiklovir
	R+	2 hafta valgansiklovir/IV gansiklovir ve ardından izlem ^(1,2)

¹ T hücre baskılayıcı tedavi alanlarda CMV DNAemi ve hastalık riski yüksektir; bu hastalarda profilaksi süresi uzatılması göz önüne alınmalıdır.

² FDA valgansiklovir ilacının karaciğer alıcılarında dikkatli kullanılması konusunda uyarıda bulunmaktadır. Oral gansiklovir alan hastalara göre bu ilaçla yüksek oranda CMV invaziv doku hastalığı oluştuğu belirlenmektedir.

CMV hastalığı, (CMV sendromu ve invaziv doku hastalığı) CMV replikasyonunun laboratuvar bulgusu ile birlikte CMV enfeksiyonunun klinik semptomlarını içeren bir sendromdur. Bu hastalar ateş, lökopeni, trombositopeni gibi CMV sendromu bulgularını göstererek ya da gastroenterit, pnömoni, hepatit, nefrit, retinit gibi doku hastalığının semptomları ile başvurmaktalardır. CMV hastalığının tedavisinde IV gansiklovir (5 mg/kg/doz) ya da oral valgansiklovir (900 mg/gün) ile tedavi edilmelidir. IV gansiklovir hayatı tehdit eden bulguları olan hastalarda önerilmektedir. Tedavi süresi klinik semptomların düzelmesi, virolojik yanıtın alınması koşulu ile minimum 2 hafta olmalıdır. CMV Ig ya da IVIG antiviral tedaviye ek olarak yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlarda, CMV pnömonisi ve diğer ciddi formlarında kullanılabilir. Tedavi sonrasında 1-3 ay sekonder profilaksi ile devam edilmelidir. Alternatif olarak çok yakın olarak viral yük ve klinik takip de yapılabileceği klinisyene bırakılmaktadır. Bu hasta grubunda immünsüpresif tedaviyi azaltma kesinlikle unutulmamalıdır ⁽³⁰⁾.

İki haftalık yeterli doz gansiklovir tedavi altında viral yükte artış olması durumunda, immünsüpresyon azaltılmalı ve direnç için genotipik test yapılmalıdır. Eğer hastada ciddi CMV hastalığı bulgusu var ise foskarnet tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Eğer hastanın tablosu ciddi değil ise gansiklovir doz 10 mg/kg arttırılması denenebilir⁽³¹⁾. Letermovir, sikloproprvir, leflunomid henüz onam almamış dirençli vakalarda kullanabilecek aday antiviral ajanlardır.

Pediyatrik yaş grubunda donörlerin büyük çoğunluğu seronegatif alıcılar ve canlı donör kullanılan grubu oluşturmaktadır. Pediyatrik SON alıcıları eğer 18 aydan küçük iseler maternal geçişli antikolar nedeni ile CMV serolojisi bize uygun bilgiyi sunmamaktadır. Bu hastalarda idrar örneklerinde CMV kültürü önerilmektedir. İdrar negatif kalırsa yüksek riskli hasta grubuna alınmalıdır. İdrar CMV PCR'nın kullanılması ile ilgili risk değerlendirilmesi tam olarak araştırmalarda değerlendirilmemiştir.

Epstein-Barr virus: EBV'ye karşı 5 yaşına kadar % 90 oranında seropozitif olunmaktadır⁽³²⁾. SON hastalarında primer EBV enfeksiyonu sıklıkla nakil sonrası 6 hafta içinde, reaktivasyon ilk 2-3 aylık dönemde gözlenmektedir. EBV ilişkili Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) %1 oranında oluşmakta ve selim poliklonal lenfositozdan malign lenfomaya kadar geniş bir klinik yelpazede görülebilmektedir. Tanı için doku örnekleme gerekmektedir. PTLD görülme riski en yüksek nakil sonrası ilk 1 yıldır. Ancak Avustralya-Yeni Zelanda Diyaliz ve Nakil Cemiyeti'nin analizlerine göre bifazik görülme paterni olabileceği ileri sürülmektedir. Nakilden 7-10 yıl sonra ikinci bir pik gözlenmiştir⁽³³⁾. İlk 12 ay içinde belirlenirse "erken", 12 ay sonrası "geç" PTLD olarak isimlendirilmektedir. Erken PTLD için risk faktörleri; primer EBV enfeksiyonu, pediyatrik yaş grubu, EBV seronegatif karaciğer alıcıları, kalsinörün inhibitörü kullanımı, antilenfosit globulin kullanımı, CMV enfeksiyonu olarak öngörülmektedir⁽³⁴⁾.

PTLD gelişmeden de EBV ilişkili enfeksiyon mononükleoz, hepatit, pnömoni, gastrointestinal/hematolojik bulgularla karakterize spesifik organ hastalıkları gibi tablolar nakil hastalarında gelişebilmektedir.

Tanıda laboratuvar yöntemleri olarak rutin biyokimyasal testler; hemogram, serum elektrolit, karaciğer,

böbrek testleri, serum immunglobulinleri, CMV yük tayini ile EBV ilişkili serolojik, viral yük tayini yapılmaktadır. Gereğinde görüntüleme yöntemleri ile lenf bezi büyümeleri ve kitle lezyonları değerlendirilmelidir. Ancak altın standart PTLD tanısında histolojik incelemedir. Sınıflandırmada hematoloji topluluğunun sistemi ile yapılmaktadır⁽³⁵⁾ (Tablo 4).

Tablo 4. PTLD sınıflandırılması⁽³⁵⁾.

Erken lezyonlar
Plazmositik hiperplazi
Enfeksiyöz mononükleoz benzeri lezyon
Polimorfik PTLD
Monomorfik PTLD
B hücre neoplazmaları
T hücre neoplazmaları
Klasik Hodgkin lenfoma tipi PTLD

EBV ilişkili PTLD için risk, konağın EBV enfeksiyonuna yanıtı, viral genomik yapıya, kronik antijenemik stimülasyona yol açan diğer enfeksiyonların eşlik etmesine bağlı olarak değişmektedir. Nakil hastaları ateş, ishal, lenfadenopati, allograft disfonksiyonu gibi semptomlar yönünden dikkatlice takip edilmeli ve agresif olarak PTLD yönünden değerlendirilmelidirler. PTLD önleme stratejileri kanıtlanmamakla birlikte, immünsüpresyonu azaltmak olduğu vurgulanmaktadır. Bunun tek istisnası biyopsi ile kanıtlanmamıştır. D+/R- riskli hastaların EBV izlemi yapılması önemini korumaktadır.

Önleyici yöntemler arasında antiviral profilaksi, immünoprofilaksi, preemtif yaklaşımlar bulunmaktadır. Bazı merkezler EBV D+/R- yüksek risk hastalara profilaktik antiviral ajanlar uygulamaktadırlar. Asiklovir, gansiklovir verilebilmesine rağmen, CMV hastalığının çoğunlukla kofaktör olduğu düşünülürse gansiklovir yeğlenmesi önerilir. Ancak antiviral profilaksi alan hastalarda da PTLD geliştiği bilinmektedir. Vaka-kontrol bazı böbrek nakli çalışmalarında antiviral profilaksi ile bu risk azalmış olarak gösterilse de posttransplant lenfoma da değişik saptanmıştır⁽³⁶⁾. Günümüzde EBV profilaksini destekleyen ya da aksini kanıtlayan veriler yeterli düzeyde değildir.

Yüksek viral yük genel olarak PTLD klinik bulgularını öngörebilir. Ancak viral yük izlemi yalnızca yüksek risk hastalar için önerilmektedir⁽³⁷⁾. EBV yarılanma ömrü 49-56 saattir ve haftalık izlem yeterli bulunmuştur. Preemtif tedavi yaklaşımlarında

immünyüpresyonda azaltma yapmak genellikle tek yol olarak gösterilse de immünglobulinle birlikte ya da atıviral ajanlar+immün süpresyonda birlikte değişik sıklıkla uygulanmaktadır. Alternatif olarak son yıllarda yeterli kanıt olmamasına rağmen, preemtif rituksümab kullanımı önerilmektedir⁽³⁸⁾.

PTLD gelişen hastalarda tedavi kararları transplant ekibi, onkologlar ve enfeksiyon hekimleri ile birlikte multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Kontrollü çalışmalarla gösterilmiş bir konsensüs bulunmamaktadır. Tedavinin ana basamakları immünyüpresyonu azaltmak, cerrahi eksizyon, antiviral ajanlar, monoklonal antikor tedavisi, sitotoksik kemoterapi şeklindedir. Standardize olmayan bir deyim olan immünyüpresyonda azalma ile %0-73 oranında yanıt bildirilmektedir. Bu konuda en yaygın İngiliz Transplantasyon Topluluğunun yaklaşımı kullanılmaktadır⁽³⁹⁾. Antiviral ajan olarak gansiklovir EBV için asiklovire göre 10 kat daha etkili olduğundan yeğlenmelidir. CD20 tedavisi ya da immünyüpresyonu azaltma olmadan bu ajanlar ile tedavinin etkinliği belirsizdir ve hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Green M.** Introduction: Infections in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplantation* 2013; 13:3-8.
2. **Green M, Michaels M.** Infections in pediatric solid organ transplant recipients. *J Pediatric Infectious Diseases Society* 2012;1(2):144-51. <https://doi.org/10.1093/jpids/pir001>
3. **Keough WL, Michaels MG.** Infectious complications in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:1451-69. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(03\)00126-3](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(03)00126-3)
4. **Koo S, Marty FM, Baden LR.** Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Inf Dis Clin N Am* 2010;24:285-306. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.01.006>
5. **Martin-Pena A, Cordero E, Fijo J, et al.** Prospective study of infectious complications in a cohort of pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2009; 13:457-63. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.01019.x>
6. **Green M, Covington S, Taranto S, et al.** Donor-derived transmission events in 2013: a report of the Organ Procurement Transplant Network Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. *Transplantation* 2015;99(2):282. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000584>
7. **Humar A, Snyderman D and the AST Infectious Diseases Community of Practice.** Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4):S78-86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02897.x>
8. **Wagner MM, Yu VL.** Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors and outcomes. *Am J Infect Control* 1992;20:239-4. [https://doi.org/10.1016/S0196-6553\(05\)80197-X](https://doi.org/10.1016/S0196-6553(05)80197-X)
9. **Gorensek MJ, Carey WD, Washington JA, et al.** Selective bowel decontamination with quinolones and nystatin reduces gram-negative and fungal infections in orthotopic liver transplant recipients. *Cleve Clin J Med* 1993; 60:139-44. <https://doi.org/10.3949/ccjm.60.2.139>
10. **Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, et al.** A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption, trimethoprim-sulfamethoxazole effects on the microflora, and the cost/benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990;89:255-74. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90337-D](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90337-D)
11. **Playford EG, Webster Sorell TC, et al.** Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004291 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004291.pub2>
12. **Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al.** Infectious Diseases Society of America Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48(5):503. <https://doi.org/10.1086/596757>
13. **Kontoyannis D, Marr K, Park B, et al.** Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50:1091-1100. <https://doi.org/10.1086/651263>
14. **Vazquez JA, Marisa H et al.** Invasive fungal infections in transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis* 2013;1(3):8510. <https://doi.org/10.1177/2049936113491936>
15. **Fishman JA.** Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1397. <https://doi.org/10.1086/323129>
16. **Schwartz BS, Mawhorter SD and the AST Infectious Diseases Community of Practice.** Parasitic Infections in Solid Organ Transplantation. *Am J*

- Transplantation* 2013;13:280-303.
<https://doi.org/10.1111/ajt.12120>
17. **Young J-AWD.** Typical and atypical Mycobacterium infections after hematopoietic stem cell or solid organ transplantation. In: Bowden RA, Snyderman DR, eds. *Transplant infections*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins, 2010, pp. 195–203.
 18. **Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, et al.** Tuberculosis after solid-organ transplant: Incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009;48:1657-65.
<https://doi.org/10.1086/599035>
 19. **Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortun J, et al.** Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: Consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis* 2009;48:1276-84.
<https://doi.org/10.1086/597590>
 20. **Subramaniana AK, Morris MI and the AST Infectious diseases community of practice.** Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *Am J Transplantation* 2013;13:68-76.
 21. **Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, et al.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC) SOMMWR Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recomm Rep* 2011;60(1):1.
 22. **Karen C. Lara A. David B.** Cytomegalovirus infection in pediatric solid organ transplant recipients: a focus on prevention. *Curr. Infect Dis Rep* 2016;18:5.
 23. **Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al.** Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005;365(9477):2105.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66553-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66553-1)
 24. **Munoz-Price LS, Slifkin M, Ruthazer R, et al.** The clinical impact of ganciclovir prophylaxis on the occurrence of bacteremia in orthotopic liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;39:1293-9.
<https://doi.org/10.1086/425002>
 25. **George MJ, Snyderman DR, Werner BG, et al.** The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. *Cytogam, Med Immune, Inc.* Gaithersburg, Maryland. *Am J Med* 1997;103:106-13.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)80021-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)80021-6)
 26. **Humar A, Gregson D, Caliendo AM, et al.** Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999;68:1305-11.
<https://doi.org/10.1097/00007890-199911150-00015>
 27. **Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F.** Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: Results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008;8:975-83.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02133.x>
 28. **Danziger-Isakov L, Bucavalas J.** Current prevention strategies against cytomegalovirus in the studies in pediatric liver transplantation (SPLIT) centers. *Am J Transplant* 2014;14(8):1908-11.
<https://doi.org/10.1111/ajt.12755>
 29. **Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al.** Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96(4):333-60.
<https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31829df29d>
 30. **Razonable RR, Humar A and the AST Infectious Diseases Community of Practice.** Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013;13:93-106.
 31. **Lurain NS, Chou S.** Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:689–712
<https://doi.org/10.1128/CMR.00009-10>
 32. **Allen UD.** The ABC of Epstein-Barr virus infections- Hot topics in infection and immunity in children. *Adv Exp Med Biol* 2005;568:25-39.
https://doi.org/10.1007/0-387-25342-4_3
 33. **Caillard S, Lamy FX, Quelen C, et al.** Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: Report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am J Transplant* 2012;12:682-93.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03896.x>
 34. **Allena UD, Preiksaitis JK and the AST Infectious Diseases Community of Practice.** Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplantation* 2013;13:107-20.
 35. **Swerdlow SH, Webber SA, Ferry JA, et al.** A post-transplant lymphoproliferative disorders. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th Ed. Lyons: International Agency for Research on Cancer/WHO, 2008
 36. **Opelz G, Daniel V, Naujokat C, et al.** Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on posttransplant non-Hodgkin lymphoma: A multicentre retrospective analysis. *Lancet Oncol*

2007; 8:212-8.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70040-2)

- 37. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, et al.** EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: Results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant* 2008;8:1016-24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02183.x>
- 38. Martin SI, Dodson B, Wheeler C, et al.** Monitoring infection with Epstein-Barr Virus among seromismatch

adult renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:1058-63.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03478.x>

- 39. Parker A, Bowles K, Bradley A, et al.** Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients-BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010;149:675-92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08161.x>