



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA GÖRÜLEN FUNGAL
ENFEKSİYONLARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Sezin ZORLU ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA GÖRÜLEN FUNGAL
ENFEKSİYONLARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Sezin ZORLU ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Emin Halis AKALIN

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	i
Giriş.....	1
Renal Transplantasyonun Tarihçesi.....	5
Transplantasyon İmmünolojisi.....	6
Böbrek Transplantasyonunda Kullanılan İmmünsüpresif İlaçlar.....	7
Renal Transplant Alıcılarında Enfeksiyon.....	10
Transplantasyon Sonrası Görülen Fungal Enfeksiyonlar.....	12
Gereç ve Yöntem.....	32
Bulgular.....	36
Tartışma ve Sonuç.....	48
Kaynaklar.....	55
Teşekkür.....	63
Özgeçmiş.....	64

ÖZET

İnvazif fungal enfeksiyonlar fırsatçı enfeksiyonlara açık olan renal transplant alıcılarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Solid organ transplantasyonu sonrası fungal enfeksiyon insidansı bakteriyel ve viral enfeksiyonlardan daha düşük olmasına rağmen, fungal enfeksiyonlar daha yüksek mortaliteye sahiptir. Bu çalışmanın amacı renal transplant alıcılarında görülen fungal enfeksiyonların sıklığını ve risk faktörlerini belirlemektir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 29.12.1988 ile 03.06.2010 tarihleri arasında renal transplantasyon yapılan 344 hastanın bilgileri elde edilerek, fungal enfeksiyonların epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörleri retrospektif olarak analiz edildi.

Çalışmada 63 hastada 77 fungal enfeksiyon saptandı. Fungal enfeksiyona en sık neden olan etkenler *Candida* ve *Aspergillus* türleriydi; 8 oral kandidiyazis ve *Candida* spp. ile oluşan 14 üriner sistem enfeksiyonu, 4 özefajit, 4 pnömoni, 2 vulvovajinit, 6 intraabdominal enfeksiyon ve 3 kandidemi saptandı. 2 hastada fungal osteomyelit, 2 hastada rinoserebral mukormikoz, 2 hastada santral sinir sistemi enfeksiyonu mevcuttu, 30 hastada invazif pulmoner aspergilloz gelişmişti. Fungal enfeksiyon gelişen hastalarda mortalite diğer hastalara göre belirgin şekilde yüksekti (sırasıyla %38,1 ve %17,8; p=0,001). Rejeksiyon, DM, bakteriyel enfeksiyonlar, CMV reaktivasyonu, immünsüpresif ilaç serum düzeyi yüksekliği fungal enfeksiyon gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

Renal transplantasyon hastalarında görülen fungal enfeksiyonların mortalitesi yeni ve güçlü antifungal ilaçlara rağmen yüksek seyretmeye devam etmektedir. Bu hastalarda gelişen fungal enfeksiyonların erken tanı ve tedavisi kolay olmadığından bu enfeksiyonların bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi, yüksek riskli hastaların erken tanı ve tedavisinde faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Renal transplantasyon, fungal enfeksiyon

SUMMARY

A Retrospective Evaluation of Fungal Infections in Renal Transplant Recipients

Invasive fungal infections are a major cause of morbidity and mortality among renal transplant recipients who are susceptible to opportunistic infections. Although the incidence of fungal infections after solid organ transplantation is lower than bacterial and viral infections, fungal infections have the highest mortality rate. The aim of this study was to investigate the frequencies and risk factors of fungal infections in renal transplant recipients.

We collected data from 344 patients who underwent kidney transplantation between 29.12.1988 and 03.06.2010 at Uludag University Faculty of Medicine. A retrospective analysis was made on the epidemiology, spectrum, risk factors and mortality of fungal infections.

We observed 77 fungal infections in 63 patients. The most common pathogens causing fungal infections were *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. in our patients. There were 8 oral candidiasis, 14 urinary tract infections, 4 esophagitis, 4 pneumonia, 2 vulvovaginitis, 6 intraabdominal infections and 3 candidemia caused by several *Candida* species. Two patients had fungal osteomyelitis, two patients had rhino-cerebral mucormycosis, two patients had fungal infections of the central nervous system and 30 patients developed invasive pulmonary aspergillosis. Mortality was significantly higher among patients with fungal infections than other patients (%38,1 and %17,8 respectively; $p=0,001$). The independent risk factors for fungal infection were rejection, DM, bacterial infections, CMV infection and high serum levels of immunosuppressive drugs.

Even with the advent of powerful antifungal drugs the mortality rates of fungal infections in transplant recipients remains high. It is difficult to

disagnose and treat fungal infections early and that can be useful to determine independent risk factors to identify and treat high risk patients.

Key words: Renal transplantation, fungal infection

GİRİŞ

Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliği hastalarının tedavisinde en etkin renal replasman tedavidir. Hastalara daha kaliteli bir yaşam ve daha uzun bir ömür sunmaktadır. Transplantasyonun başarısında nakil öncesi hazırlıklar ve sonrasında uygun takip ve tedavi ile hastaların tedaviye uyumu önemli rol oynamaktadır.

Transplantasyon pratiğinde kullanılmakta olan immünsüpresif ajanların gücü arttıkça transplant organın rejeksiyon sıklığı azalmakta, buna karşılık hastaların fırsatçı enfeksiyonlara ve kanser gelişimine eğilimi artmaktadır. Enfeksiyonlar transplantasyon sonrası erken dönem morbidite ve mortalitesinden önemli ölçüde sorumlu olup hastaların yaklaşık olarak %80'i nakil sonrası birinci yılda en az bir enfeksiyon atağı geçirmektedirler (1).

Solid organ transplantasyonundan sonra fungal enfeksiyon görülme sıklığı bakteriyel ve viral enfeksiyonlara oranla daha az olmasına karşın, fungal enfeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir (2). Fungal enfeksiyon insidansı transplantasyon yapılan organa göre değişiklik göstermektedir ve bu oran renal transplantasyon hastalarında %1-14 arasındadır (3).

1. Renal Transplantasyonun Tarihçesi

Emerich Ulmann 1902'de köpekte ilk böbrek otransplantasyonunu yapmış ve kısa bir süre idrar çıkardığını gözlemlemiştir (4). İnsandan insana ilk böbrek nakli 1933 yılında Voronoy tarafından uygulanmıştır. Civa ile zehirlenerek akut böbrek yetmezliğine giren 26 yaşındaki bir kadına, kafa travması sonucu ölen bir adamdan 6 saat sonra alınan böbrek sıcakta saklanarak takılmış, uzun sıcak iskemi süresi yanında kan grubu uyumsuzluğu nedeniyle böbrek çalışmayarak hasta 2 gün sonra kaybedilmiştir. Murray 1954 yılında tek yumurta ikizleri arasında böbrek nakli

uygulamış, takılan böbrek hasta 20 yıl sonra koroner kalp hastalığı nedeniyle ölüncüye dek işlev görmüştür (5). 1960'lerden itibaren immünsüpresyon uygulanmaya başlanmış, azatioprin ile prednizolonun birlikte kullanılması ile uzun süreli greft ömrü sağlanmışır. 1962'de doku tiplemesi rutin olarak kullanılmaya başlanmış, 1966'da donör hücreleri ile alıcının serumunun cross-match yapılması hiperakut reddin azalmasını sağlamıştır. 1970'lerde siklosporinin, 2000'lerde takrolimus, sirolimus ve mikofenolik asit gibi immünsüpresif ilaçların geliştirilmesiyle böbrek naklindeki başarı oranı %80'leri geçmiştir (6).

Türkiyede canlıdan ilk başarılı böbrek nakli 1975'de Hacettepe Üniversitesi'nde Mehmet Haberal ve arkadaşları tarafından anneden oğluna yapılmış, ilk kadavradan nakil ise aynı ekip tarafından 1978'de yapılmıştır (7,8).

2. Transplantasyon İmmünolojisi

Transplant organ dokusuna karşı geliştirilen immünite rejeksiyona yol açtığı için hasta ve donör arasındaki transplantasyon antijenlerinin uyumu önemlidir. Major transplantasyon antijenleri, insan lökosit antijenleri (Human leukocyte antigens; HLA) ve ABO kan grup antijenleridir. Minor doku uygunluk antijenleri ise MHC (Major Histocompatibility Complex) molekülleri dışındaki polimorfik alloantijenler olup daha zayıf ve daha yavaş bir rejeksiyon reaksiyonu oluştururlar. HLA antijenleri 6. kromozomun kısa kolunda bulunan ve major doku uygunluk kompleksi olarak bilinen polimorfik genler tarafından kodlanır. Bu genler MHC Sınıf I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) ve Sınıf II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) olmak üzere iki major kategoriye ayrılır. MHC molekülleri hücre içinde işledikleri küçük antijenik peptidleri T hücre reseptörüne sunarak ilgili antijene spesifik T hücre klonunun aktivasyonuna yol açarlar. Bu antijenleri MHC molekülleri aracılığıyla T lenfositlerine sunan hücrelere antijen sunan hücre adı verilir (9).

MHC Sınıf I molekülleri tüm çekirdekli hücrelerin plazma membranlarında bulunur ve sitotoksik T lenfositleri için yüzey tanınma

molekülleri olarak işlev görür. Akut greft rejeksiyonu yabancı hücre yüzeyindeki nonself MHC Sınıf I antijenlerinin konak T hücreleri tarafından tanınması ile gerçekleştirilir. MHC Sınıf II molekülleri sadece profesyonel antijen sunan hücrelerde (dentritik hücreler, monosit/makrofajlar, B lenfositler) bulunur ve yardımcı T lenfositler tarafından tanınarak yanıt verilir (10).

Allojenik yapılara immün yanıtın primer hedefi donör hücrelerindeki MHC molekülleridir ve bu antijenlerin T lenfositler tarafından tanınması direkt ve indirekt yol olmak üzere iki yolla olur. Direkt sunumda alıcının T lenfositleri donör MHC moleküllerini antijen sunan hücreler tarafından işleminden geçirilmeden direkt olarak tanır. İndirekt sunumda ise alıcı antijen sunan hücreleri allograftın MHC antijenlerini T lenfositlere sunmadan önce işleminden geçirir. Direkt sunumun akut rejeksiyondan, indirekt sunumun da kronik rejeksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir (11).

3. Böbrek Transplantasyonunda Kullanılan İmmünsüpresif İlaçlar

Rejeksiyonlar hem erken hem de geç dönemde greft disfonksiyonunun ve greft kayıplarının majör nedenlerindedir. Transplantasyon sonrası greft reddini önlemek amacıyla çeşitli immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar farklı etki mekanizmalarıyla alıcı immün sistemini baskılayarak grefte karşı reaksiyon vermesini engellemektedir. İmmünsüpresif ilaçlar kombine kullanılmakta ve böylece sinerjistik etki göstererek hem grefti daha iyi korumakta hem de monoterapide yüksek dozda ilaç kullanımına bağlı gelişebilecek toksisiteyi de engellemektedir.

3.1. Kortikosteroidler

Renal transplantasyon hastalarında immünsüpresif tedavinin temel ayağını oluştururlar. Rejeksiyonların hem önlenmesinde hem de tedavisinde vazgeçilmeyen ilaçlardır. Kortikosteroidler hücre çekirdeğinde sitokin genlerinin körükleyici (promoter) bölgesine bağlanarak birçok genin transkripsiyonunu baskılar (12). Bu yolla T lenfositlerden interlökin-1 (IL-1) ve

interlökin-6 (IL-6) sitokinlerinin salınmasını baskılayarak hücresele immünolojik reaksiyonun başlamasını önlerler (13). T lenfosit proliferasyonu dolaylı olarak engellenir, monosit ve makrofajların migrasyon ve fagositoz yeteneklerini salınımı kısmen IL-1 ve IL-6' ya bağılı olan interlökin-2 (IL-2)'yi dolaylı olarak inhibe ederek azaltırlar. IL-1'in inhibisyonu sonucunda IL-6 ve interferon (IFN)-gamma üretimi azalmakta sonuç olarak B lenfosit farklılaşması ve antikor yapımı azalmaktadır. Kortikosteroidler ayrıca lenfositlerin vasküler yataktan lenf düğümleri ve kemik iliğine geçişini artırmaktadır (14). Genelde transplantasyon pratiğinde prednizon ve prednizolon ikili veya üçlü protokollerde kullanılır, akut rejeksiyon tedavisinde metil prednizolon kullanılmaktadır (15).

3.2. Kalsinörin İnhibitörleri (CNI)

Siklosporin ve takrolimus kalsinörünü inhibe ederek etki gösteren immünsüpresif ilaçlardır. Siklosporin hücrede siklofilin ile kompleks oluşturup kalsiyum bağımlı bir enzim olan kalsinörünü selektif bir şekilde inhibe eder. Başta IL-2 gen transkripsiyonu olmak üzere interlökin-4 (IL-4), tümör nekroz faktör (TNF) alfa, IFN gama üretimi baskılanır. Böylece sitokin üretimi ve lenfosit proliferasyonunda azalma olur (13). Siklosporin gibi bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimus, siklofilin yerine yine sitoplazmik bir reseptör olan FK bağlayan protein-12 (FKBP-12) ile kompleks oluşturur. Her ne kadar yapı ve bağlanma yerleri farklı olsa da takrolimus ve siklosporin ortak bir yolağın inhibisyonu ile benzer immünsüpresif etki gösterirler (14). Kalsinörin inhibitörleri genellikle renal transplantasyon sonrası idame immünsüpresyon tedavisinde üçlü kombinasyonun bir parçası olarak kullanılırlar (15).

3.3. Antimetabolitler

Bu grupta temel olarak azatioprin ve mikofenolat mofetil yer almaktadır. Azatioprin pürin antimetabolitidir, karaciğerde 6-merkaptoprine dönüşerek etkinlik kazanır. T lenfositlerde pürin sentezini engelleyip hücre proliferasyonunu inhibe ederek immünsüpresif etkisini gösterdiği düşünülmektedir (16). Mikofenolat mofetil bir ön ilaç olup vücutta mikofenolik asite dönüşür. İmmünsüpresif etkisini T ve B lenfositlerin proliferasyonu için gerekli pürin sentezinde, hız kısıtlayıcı basamak olan inozin monofosfat

dehidrogenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Etki mekanizması bakımından azatioprine benzemekle beraber azatioprine kıyasla daha selektif ve güçlü etkilidir (17). Antimetabolitler transplantasyon sonrası idame immünsupresyon tedavisinde steroid ve kalsinörin inhibitörleri ile kombine olarak kullanılırlar (15).

3.4. M-TOR İnhibitörleri

Bu grupta sirolimus ve everolimus yer almaktadır. Sirolimus yapısal olarak takrolimusa benzeyen bir makrolid antibiyotiktir. Etki gösterebilmesi için takrolimusun bağlandığı FKBP-12'ye bağlanması gerekir ancak kalsinörin inhibisyonu yoluyla değil mTOR (Mammalian Target of Rapamycin)'a bağlanarak IL-2 reseptörü sinyal iletimini engelleyerek T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Sirolimus aynı zamanda B lenfositlerin ve immünglobulin üretiminin de güçlü bir inhibitörüdür (14). Genel olarak sirolimus, idame immünsüpresif rejimlerde özellikle histolojik olarak tespit edilmiş kalsinörin inhibitörüne bağlı nefrotoksisite varlığında, malign neoplazi ve B hücreli lenfoproliferatif hastalık varlığında tercih edilmektedir (15).

3.5. Poliklonal Antikorlar

Poliklonal antikorlar gama globulin elde etmek için insan lenfoid dokuları ile at veya tavşanlarda oluşan immün serumdan üretilmektedir. Antilenfositik globulin (ALG) ve Antitimositik globulin (ATG) olmak üzere 2 tipi vardır. Birbirine benzer etki ve yan etki gösterirler. Etkilerini lenfositlerde komplemana bağlı lizis yaparak, retiküloendotelyal sistemden klirensi artırarak, T hücre reseptörlerini maskeleyerek ve supresör hücrelerin sayılarını artırarak yaparlar. İndüksiyon ve akut rejeksiyon tedavilerinde sıkça kullanılırlar. Poliklonal antikor tedavisi boyunca dolaşımdaki T lenfositlerin sayısı belirgin derecede düşüp tedavi bitiminden ancak 1-6 hafta sonra eski düzeyine gelirler (18).

3.6. Muronomab-CD3 (OKT3)

OKT3 sıçandan elde edilen immünglobulin G2a tipinde bir monoklonal antikor olup insan T lenfositlerinin yüzeyinde bulunan CD3 reseptörlerinin epsilon parçasına bağlanır. Antijenlerin tanınmasında önemli rol oynayan CD3, OKT3 ile bağlanınca hücre ölümü gerçekleşir. Akut rejeksiyonda majör

rol oynayan T hücrelerinin fonksiyonlarını inhibe ederek rejeksiyonları önler ve ortaya çıkanları tedavi eder (15,18).

3.7. IL-2 Reseptör Antagonistleri

Daklizumab ve basiliximab bu grupta yer almaktadır. Bunlar T lenfositlerin yüzeyinde antijen maruziyetine yanıt olarak ortaya çıkan IL-2 reseptörlerine bağlanarak T hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören IL-2'nin bağlanmasını engelleyen monoklonal antikordur. Akut rejeksiyon ataklarını önlemede etkin olmakla beraber ortaya çıkmış bir rejeksiyon atağını düzeltilmezler (15,18).

4. Renal Transplant Alıcılarında Enfeksiyon

Son yıllarda gerek cerrahi tekniklerde gerekse immünsüpresif tedavilerde kaydedilen gelişmeler, transplantasyon sayılarını artırmakla beraber sağ kalım oranlarında artışı da beraberinde getirmiştir. Buna karşılık transplantasyon sonrası ilk bir yılda organ alıcılarının %50-75'inin enfeksiyonla karşılaştığı gözlenmektedir (19). Transplantasyon sonrası enfeksiyon riskini belirleyen en önemli faktörler potansiyel patojenlere maruziyetin yoğunluğu (epidemiolojik maruziyet) ve hastanın enfeksiyona duyarlılığıdır (immünsüpresyonun derecesi). Organ alıcılarında sadece organ reddini önlemek için kullanılan immünsüpresif ilaçlar değil, pek çok faktör bağışıklık sisteminin baskılanmasına neden olur (Tablo-1). Transplantasyonu yapılan organın cinsi, immünsüpresyonun derecesi ve ek olarak uygulanan rejeksiyon tedavileri, cerrahi teknik ve komplikasyonlar, transplantasyon sonrası görülen enfeksiyonların insidansını etkiler (1).

Organ nakli sonrası gelişen enfeksiyonların tipik özelliği etkenlerin belli bir kronolojik sıra izlemesidir. Klinik hastalıklar her dönemde ortaya çıkabilir ancak etkenler zamana bağlı olarak değişiklik gösterir. Örneğin pnömoni nakil sonrası herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir ancak ilk ayda ortaya çıkan pnömonilerde etkenler daha çok sıradan solunum yolu bakterileri iken 2-6. aylarda etkenler daha çok fırsatçı mikroorganizmalardır (20).

Tablo-1: İmmünsüpresyonu Etkileyen Faktörler

Transplantasyon öncesi altta yatan hastalıklar
Kronik karaciğer hastalığı Böbrek yetmezliği Diabetes mellitus
Altta yatan immün defekt
Sistemik lupus eritematozus
İmmünsüpresif tedavi
İdame tedavisi Rejeksiyon tedavileri
Nötropeni, lenfopeni, makrofaj fonksiyonlarında bozulma
Mukokutanöz bariyerlerin bozulması
Cerrahi Venöz girişimler (kateterler)
Metabolik dengesizlikler
Malnütrisyon Üremi Hiperglisemi
İmmünmodülatör etkisi olan viral enfeksiyonlar
CMV EBV HCV HHV-6

CMV:Sitomegalovirus EBV:Ebstein Barr Virus
HCV:Hepatit C Virusu HHV-6:Human Herper Virus-6

Transplantasyon sonrası enfeksiyon etkenlerinin diğerlerine göre daha sık görüldükleri üç farklı dönem tanımlanmıştır.

Nakil Sonrası Birinci Ay: Bu dönemde hastalar genellikle yüksek dozda immünsüpresif ilaç kullanmalarına rağmen immünsüpresyonun düzeyi henüz fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilecek ağırlıkta değildir. Zira immünsüpresyon düzeyi ilaçların günlük kullanım dozuna değil, süresine bağlıdır. Hastalar altta yatan hastalığı veya bu hastalığın tedavisi nedeniyle nakil öncesi de immünsüpresif ise veya etkene yoğun miktarda maruz kalmışsa ilk ayda da fırsatçı enfeksiyon gelişebilir. İlk bir ayda (erken

perioperatif dönem) görülen enfeksiyonlar daha çok cerrahi komplikasyonlar ile ilişkilidir. Bu enfeksiyonlar genellikle bakteriyel ve *Candida spp.*'ye bağlı cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, kateterle ilişkili enfeksiyonlar olup cerrahi operasyon geçirmiş diğer hastalarda da görülebilen hastane enfeksiyonlarından farklı değildirler (21,22).

Nakil Sonrası 2-6. Ay: İkinci dönemde immünsüpresyon en üst düzeydedir (immünsüpresif dönem) ve bu dönemde daha çok CMV (Citomegalovirus), *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus* türleri, *Nocardia* türleri, *Toxoplasma gondii* ve *Listeria monocytogenes* gibi fırsatçı etkenlerle oluşan enfeksiyonlara rastlanır. Bunlara ek olarak transplantasyon öncesi geçirilmiş tüberküloz, viral hepatit veya gizli bir bakteriyel enfeksiyon da bu dönemde reaktif olabilir (21,22).

Altıncı Aydan Sonraki Dönem: Üçüncü dönemde (geç dönem) ise hastaların çoğunda allograftın fonksiyonu yeteri kadar stabildir ve immünsüpresif tedavide azaltma yapmak mümkün olur. Bu dönemde görülen enfeksiyonlar toplumda yaşayan diğer kişilerde görülenlerle benzerlik gösterir. Bu enfeksiyonlara örnek olarak influenza, pnömokok pnömonisi ve üriner sistem enfeksiyonları gösterilebilir. Bu dönemde fırsatçı enfeksiyonlar nadir görülmekle beraber kronik rejeksiyon ve tekrarlayan akut rejeksiyon ataklarının tedavisi için immünsüpresif dozunu arttırmak gereken hastalarda risk devam eder (21,22).

5. Transplantasyon Sonrası Görülen Fungal Enfeksiyonlar

5.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Solid organ transplantasyonlarından sonra gelişen fungal enfeksiyonların insidansı bakteriyel ve viral enfeksiyonların insidansından düşük olmakla beraber fungal enfeksiyonların mortalitelerinin daha yüksek olduğu görülmektedir (2). Bunun başlıca nedeni fungal enfeksiyonların hızlı seyirli olması ve sıklıkla tanı sırasında enfeksiyonun ilerlemiş olmasıdır. Transplantasyon yapılan hastalarda gelişen fungal enfeksiyonlarda başarılı bir tedavinin anahtarı olan erken tanı, immünsüpresyonun inflamasyonu ve

fungus invazyonunun klinik bulgularını baskılaması nedeniyle her zaman mümkün olmamaktadır. Fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan mevcut antifungal ajanların toksisiteleri ve immünsüpresif ajanlar gibi tedavide kullanılan diğere ilaçlar ile etkileşimi de zaman zaman mortaliteyi artırabilmektedir.

Solid organ transplantasyonlarından sonra gelişen fungal enfeksiyon insidansı nakli yapılan organa göre değişiklik gösterir ve renal transplantasyon sonrası nispeten daha düşüktür. Bu oran çeşitli kaynaklara göre farklılık göstermekte ve %1 ila %15 oranında rapor edilmektedir (2,3,23). Böbrek transplantasyonu da dahil tüm solid organ transplantasyonlarından sonra en sık enfeksiyona neden olan fungus patojenler *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri ve *Cryptococcus neoformans'* dir (2,3,24). Renal transplantasyon sonrası görülen fungus enfeksiyonların %90-95'inden *Candida* türleri sorumlu olup *Aspergillus* türleri bu enfeksiyonların %0-10'undan sorumludur (25).

Renal transplantasyon sonrası görülen fungus enfeksiyonlar da transplantasyon sonrası dönemlere göre değişiklik gösterir. Transplantasyon sonrası ilk ayda genellikle *Candida* türlerinin yol açtığı cerrahi alan enfeksiyonları, kateter kaynaklı fungemiler ve dissemine enfeksiyonlar görülürken diğere fungus etkenlere nadir rastlanır. Nadiren transplantasyon öncesi *Aspergillus* ile kolonize hastalarda bu dönemde enfeksiyon gelişebilir (1,21,22). Bu dönemde nadir görülen fakat yüksek mortaliteye sahip gastrointestinal zigomikoz olguları da bildirilmektedir (26,27).

İlk ayın sonundan altıncı aya kadar olan dönemde *Aspergillus* türlerine bağlı relaps ya da rezidü enfeksiyonlar sık görülür. Endemik mikozlarla oluşan enfeksiyonlar da daha çok bu dönemde ortaya çıkar. *Candida* enfeksiyonları bu dönemde daha az görülmekle beraber kalıcı üriner kateterler, dren ya da vasküler kateterlere bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Altıncı aydan sonra görülen fungus enfeksiyonlar genellikle kronik rejeksiyonlar nedeniyle immünsüpresyonun dozunun artırılmasıyla ilişkilidir. *Cryptococcus neoformans'a* bağlı enfeksiyonlar daha çok bu dönemde görülür. Endemik mikozlar, esmer mantarlar, *Pseudoallescheria boydii*,

Fusarium spp. gibi nadir görülen etkenler ile oluşan enfeksiyonlar da bu dönemde ortaya çıkabilir. Bu dönemde hastaların büyük çoğunluğu minimal immünsüpresyon altında olduğundan yoğun ve olağandışı bir çevresel maruziyet olmadıkça fungal enfeksiyonlar nadirdir (1).

Böbrek transplant alıcılarında fungal enfeksiyon gelişimi için en büyük risk faktörü, eşlik eden diabetes mellitus (DM)'dur. Kadaverik allograft ile yapılan transplantasyonlarda canlıdan yapılanlara göre daha fazla fungal enfeksiyon geliştiğini rapor eden yayınlar mevcuttur. Rejeksiyon atakları sırasında artmış immünsüpresif kullanımı, yüksek doz steroid, antilenfosit antikoları ve özellikle OKT3 monoklonal antikor kullanımı bu hastalarda fungal enfeksiyon gelişiminde bağımsız birer risk faktörü olarak bildirilmektedir. CMV, EBV (Ebstein Barr Virusu), HHV-6 (Human Herpes Virus 6), HCV (Hepatit C Virüsü) gibi viral etkenler yaptıkları enfeksiyon ile bizzat allograft hasarına neden olabilecekleri gibi, immün sistemi düzenleyici (immün modülatör) etkileri ile bağışıklık sisteminin farklı bölümleri üzerine etkide bulunarak bu hastalarda immünsüpresyonun düzeyini artırabilir ve fırsatçı enfeksiyonların gelişimine yol açabilirler. Retransplantasyon da yine bu popülasyonda fungal enfeksiyon gelişimi için gösterilen risk faktörlerinden biridir (27,28).

5.2. Renal Transplantasyon Sonrası Aspergillus Enfeksiyonları

Aspergillus türleri doğada yaygın olarak bulunur ve topraktan, havadan, çürüyen bitkilerden, tahıllardan, bina malzemelerinden, zeminlerden ve saksı bitkilerinden kolayca soyutlanabilirler. İnsanlarda hastalık etkeni olan türler *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* ve *A. nidulans*'tır. Türler arasında virülans, disseminasyona yatkınlık ve antimikrobiyal duyarlılık açısından belirgin farklar vardır. Örneğin *A. terreus* genellikle amfoterisin B'ye karşı yüksek oranda dirençlidir, doğal olarak bu tür ile oluşan invazif enfeksiyonlar daha kötü prognozludur (29,30).

Aspergillus türlerinin yaklaşık 2-3 µm boyutundaki sporlarının solunması ile alveollere ulaşması kolay olduğundan, vücuda genel giriş kapısı solunum yoludur. Ayrıca hasarlanmış deri, cerrahi yaralar veya dış kulak yolu da giriş yolu olabilir. Solid organ alıcılarında *Aspergillus* türleri ile

oluşan enfeksiyonların insidansı %1-15 civarında olup bu oran böbrek alıcılarında %0-0,9 gibi düşük seyretmektedir. Bu hastalarda invazif aspergilloza bağlı mortalitenin %74-92 olduğu, transplantasyondan sonraki ilk yıl içindeki ölümlerin %9,3-16,9'unun da invazif aspergilloza bağlı olduğu bildirilmektedir. *Aspergillus fumigatus* en sık izole edilen türdür (30).

İnvazif aspergillozun risk faktörleri tüm solid organ nakilliler için genel olarak çevreden mantar sporlarına maruz kalma ve immünsüpresyonun derecesidir. İmmünsüpresyon ise altta yatan hastalığın ciddiyeti, yüksek doz steroid ve anti lenfosit ilaç kullanılması, viral enfeksiyonlar (CMV, EBV, HBV, HCV) ve bunlara yönelik tedavilerden etkilenmektedir. Cerrahi komplikasyonlar, tekrarlayan bakteri enfeksiyonları, eş zamanlı CMV enfeksiyonu varlığı böbrek replasman tedavisi, nakil sonrası erken dönemde invazif aspergilloz riskini artırmaktadır. Üçüncü aydan sonra ise hastanın ileri yaşta olması böbrek yetmezliği gelişmesi ile immünsüpresyonun derinleşmesi geç dönem aspergillus enfeksiyonları için risk oluşturmaktadır (30-32).

Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda *Aspergillus* enfeksiyonları genellikle invazif akciğer aspergillozu şeklinde görülür. Ancak paranazal sinüs enfeksiyonu, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ve yaygın enfeksiyon şeklinde de görülebilir. Hem akciğer hem paranazal sinüs tutulumu disseminasyon ile santral sinir sistemi tutulumuna, kalp, böbrek, karaciğer, dalak, ve cilt tutulumuna yol açabilir (33,34). Üriner trakt, kemik-eklemler tutulumu gibi yerleşimler de nadir olarak rapor edilmektedir (35,36).

5.2.A.İnvazif Pulmoner Aspergilloz (İPA)

Renal transplant alıcıları aspergillozun en az görüldüğü solid organ nakilli hasta grubudur (22). Enfeksiyon genellikle tek ya da multipl abselerle karakterize nekrotizan bronkopnömoni şeklinde başlar. Kan damarlarının fungal invazyonu tromboz ve doku infarktı, hemoraji ve hematojen yayılıma neden olur. Özgül klinik bulgular yoktur. Ateş, kuru öksürük, solunum güçlüğü, plöretik tip göğüs ağrısı ve hemoptizi invazif hastalığın başlıca bulgularıdır (37).

Solid organ nakil alıcılarında aspergillozun erken tanısı, tedaviye erken başlanması açısından oldukça önemlidir. Tanı, klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konulabilir. Enfeksiyonun erken dönemlerinde radyolojik manifestasyonlar genellikle yoktur. Enfeksiyonun sonradan dökümente edildiği veya yüksek olasılıklı İPA tanılı hastalarda, akciğer röntgenogramlarının %25 oranında normal olabildiği bildirilmiştir (38,39). Anjioinvazif hastalıkta orta veya geniş çaplı arterlerin fungal hif tıkaçları ile tıkanması sonucunda kanamalı, enfekte infarktlar gelişir. Bunun sonucunda da İPA'nın göstergesi olarak kabul edilen iki radyolojik işaret ortaya çıkar: "halo" işareti ve "hava-hilal" işareti. "Halo" işareti nodüler bir infiltrasyon ve çevresinde buzlu cam dansitesinden oluşur. Ortadaki infiltrasyon santral fungal nodülün, çevredeki halo da kanama ve koagülasyon nekrozunun göstergeleridir. Nekroz ilerleyip kaviteye giderken, nodülün kontrakte olmasıyla "hava-hilal" işareti oluşur. Nötropenik hastalarda ve kemik iliği alıcılarında akciğer aspergillozunun çok önemli erken radyolojik bulgusu olan halo belirtisi, solid organ alıcılarında nadir görülür veya sıklıkla hiç yoktur. Bu hastalarda akciğer tomografisindeki olağan radyolojik bulgular fokal konsolidasyon alanları, infiltrasyon ve kaviteli ya da kavitesiz nodüler lezyonlardır (32).

Aspergillus türleri anjioinvazif olmalarına rağmen tüm invazif aspergilloz olgularının %10'undan az bir bölümünde kan kültüründe üreme mevcuttur. İnvazif aspergillozlu hastaların balgam örneklerinin ancak %8-34'ünde, bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinin ise %45-62'sinde üreme olur (22,40). Organ nakil alıcılarında solunum yolu örneğinden *Aspergillus* üretilmesinin pozitif prediktif değerinin %17-72 arasında değiştiği belirtilmektedir, kültür üremeleri her ne kadar kontaminasyon sonucu olabilirse de hasta ve risk faktörleri de göz önüne alınarak mutlaka kolonizasyon ve invazif hastalık açısından değerlendirilmelidir (22,30).

Solid organ alıcılarında galaktomannan testinin özgüllük ve duyarlılığı kemik iliği alıcılarına oranla daha düşüktür. Yapılan çalışmalarda testin duyarlılığının %30-55,6 özgüllüğünün %87-95 arasında olduğu bildirilmiştir. Diğer bir serolojik test olan β -D-glukan testinin ise solid organ alıcılarındaki

etkinliği henüz belirlenmemiştir. *Aspergillus* enfeksiyonlarının tanısında moleküler testler halen geliştirilme aşamasında olup henüz rutin kullanımları önerilmemektedir. İnvazif fungal enfeksiyon tanısında altın standart doku biyopsisi ve kültürüdür, ancak invazif işlemler kanama ve sekonder enfeksiyonlar ile komplike olabileceğinden her zaman mümkün olmamaktadır (22,30).

İnvazif fungal enfeksiyon (İFİ) tanısında halen belirsizlikler ve zorluklar mevcuttur. Hastalık tanımlarındaki belirsizlikler, bir ilacın tedavi etkinliğinin araştırılmasını ve değişik merkezlerden yapılan çalışmaların beraber değerlendirilmesini olanaksız kılmaktadır. İFİ'ler ve dolayısıyla invazif *Aspergillus* enfeksiyonlarıyla ilgili tanımlara bir standart getirmek amacıyla Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Birliği (EORTC) ve Ulusal Allerji ve İnfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NIAID) Mantar İnfeksiyonları Çalışma grubunun (MSG) oluşturduğu İFİ Grubu 2002 yılında uluslararası bir anlaşma bildirisini yayınlamıştır (41). Konak faktörleri, klinik belirti ve bulgular ile mikolojik çalışma sonuçları kriter olarak alınarak tanımlamalar yapılmıştır. Bu tanımlar 2008 yılında revize edilmiştir (42). Bu uzlaşma metnine göre immünsüprese hastalardaki invazif fungal enfeksiyonlar; kanıtlanmış, yüksek olasılıklı İFİ (YO-İFİ) ve düşük olasılıklı İFİ (DO-İFİ) tanımlamaları altında sınıflandırılarak bundan sonra yapılacak klinik çalışmalarda benzer gruplar oluşturulması amaçlanmıştır.

Kanıtlanmış İFİ fungal invazyonun histopatolojik veya sitopatolojik olarak gösterilmesini veya normalde steril olan ve radyolojik olarak anormal olan bölgeden alınan kültür pozitifliğini gerektirir (42).

YO-İFİ ve DO-İFİ üç kriteri dayanak noktası alır;

- 1.Konak faktörleri (hastaların riski)
- 2.Klinik bulgu ve semptomların varlığı
- 3.Kültür ve mikroskopik analizler desteği

YO-İFİ tipik konak faktörleri olan hastalarda klinik veya mikrobiyolojik kriter varlığı olarak tanımlanır. DO-İFİ ise konak ve klinik faktörlerine sahip ancak mikrobiyolojik kriterlere sahip olmayan olguları ifade eder (42).

Tablo-2: EORTC/MSG-2008 Konak Faktörü Tanımları (42).

• Kök hücre alıcıları
• Nötropeni;10 günden uzun süre nötrofil<500/mm ³
• 3 haftadan fazla >0,3 mg/kg dozunda kortikosteroid kullanımı
• Hereditör ciddi immün yetmezlik (kronik granülomatöz hastalık, ciddi kombine immün yetmezlik gibi)
• Son 90 günde T hücre baskılayıcılarını (siklosporin, TNF-alfa blokörleri, monoklonal antikolar ve nükleozid analogları) kullanan hastalar

TNF- alfa:Tümör nekroz faktör-alfa

Tablo-3: EORTC/MSG-2008 Mikolojik Kriterler (42).

<ul style="list-style-type: none">• Direkt test (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür) Küf için balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, bronşial fırça veya sinüs aspirat örneklemesinden birinde ;<ol style="list-style-type: none">1. Küfe ait fungal elementlerin varlığı2. Kültürde küf üremesi (örneğin <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Zygomycetes</i>, <i>Scedosporium</i> türleri)
<ul style="list-style-type: none">• İndirekt test (antijen veya hücre duvar yapılarını belirlemek)<ol style="list-style-type: none">1. Aspergillozis için plazma, serum, bronkoalveolar lavaj sıvısı veya beyin omurilik sıvısında galaktomannan antijeninin varlığının tesbiti2. <i>Cryptococcus</i> ve <i>zygomycetes</i> dışında oluşan diğer invazif fungal hastalıklarda; serumda β-D-glukan varlığı

Tablo-4:EORTC/MSG-2008 Klinik Kriterler (42).

- **Alt solunum yolu fungal hastalık;**

Bilgisayarlı tomografide 3 bulgudan biri:

1. Dens iyi sınırlı lezyon (halo işareti ile birlikte veya değil)
2. Hava-hilal işareti
3. Kavite

- **Trakeobronşitis;**

Trakeobronşial ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya bronkoskopik görüntülemelerde eskar

- **Sinonazal enfeksiyon;**

Görüntülemelerde sinüzit ile birlikte 3 bulgudan biri:

1. Akut lokalize ağrı
2. Nazal ülser siyah eskar ile birlikte
3. Paranasal sinüslerde kemik bariyere doğru genişleme, orbitaya ilerleme

- **Santral sinir sistemi enfeksiyonu;**

Bulgulardan biri:

1. Görüntülemelerde fokal lezyon varlığı
2. Görüntülemelerde meningeal tutulum

- **Dissemine kandidiyazis;**

Kandidemi epizodundan 2 hafta öncesinden 2 bulgudan birinin olması:

1. Küçük hedef benzeri kitlelerinin (boğa gözü) dalak veya karaciğerde olması
2. Oftalmolojik muayenede progresif retinal eksüdasyon varlığı

Tablo-5: EORTC/MSG-2008 Doku Kriterleri (42).

ANALİZ	KÜF	MAYA
MİKROSKOPİK ANALİZ (STERİL MATERYAL)	Histopatolojik veya direkt mikroskopik incelemelerde, ince iğne aspirasyonu veya biyopsi örneklerinin immünohistopatolojik, sitopatolojik incelenmesinde hif veya maya formlarının saptanması	Steril bölgelerden alınan (müköz membranlar hariç) biyopsi veya ince iğne aspirasyon biyopsi örneklerinin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemelerinde maya hücrelerinin (<i>Cryptococcus</i> için kapsül antijeni, <i>Candida</i> için pseudohif veya gerçek hifaların) varlığı
KÜLTÜR (STERİL MATERYAL)	Steril prosedürlerle normal steril veya klinik veya radyolojik olarak anormal infekte alanlardan (bronkoalveolar lavaj, kraniyal sinüs kavimleri ve idrar örneği hariç) alınan örneklerde küf formların gözlemlenmesi	Steril prosedürlerle normal steril veya klinik veya radyolojik olarak anormal enfekte alanlardan alınan örneklerde maya formların gözlemlenmesi
KAN	Kan kültüründe üreme (örneğin <i>Fusarium</i> türleri)	Kan kültüründe üreme (<i>Cryptococcus</i> veya <i>Candida</i>) veya maya benzeri fungus üremesi (<i>Trichosporon</i>)
SEROLOJİK ANALİZ	Uygun değil	<i>Cryptococcus</i> antijeni (Beyin omurilik sıvısında) varlığı

Tablo-6: EORTC/MSG İnvazif Fungal Enfeksiyon Tanı Kriterleri(42).

Kanıtlanmış İFi	Enfekte dokuda pozitif histopatolojik inceleme ± Aynı örnekte pozitif mikrobiyolojik kültür
YO-İFi	İnvazif fungal enfeksiyon için klinik kriter ± Radyolojik bulgu ± Pozitif mikrobiyolojik örnek
DO-İFi	İnvazif fungal enfeksiyon için klinik kriter ± Radyolojik bulgu

İFi: İnvazif Fungal Enfeksiyon

YO-İFi: Yüksek olasılıklı invazif Fungal Enfeksiyon

DO-İFi: Düşük olasılıklı invazif Fungal Enfeksiyon

İnvazif aspergilloz tedavisinde tarihsel olarak Amfoterisin-B ilk seçenek olmasına rağmen son yıllarda tedavi seçenekleri arasına lipid formülasyonlu Amfoterisin-B ve vorikonazolün girdiği görülmektedir. Lipid formülasyonlu Amfoterisin-B'nin etki spektrumu Amfoterisin-B'den farklı olmamakla beraber yan etki oranı daha az ve doz aralığı daha geniştir (43,44). Vorikonazol invazif aspergillozun tedavisinde yüksek etkinliğe ve daha az yan etkiye sahip olan bir triazol türevidir. Transplant hastalarında vorikonazol kullanılırken ilaç etkileşimleri konusunda çok dikkatli olunmalıdır. Diğer azoller gibi vorikonazol de sitokrom p450 enzim inhibisyonu yaparak siklosporin, takrolimus ve sirolimus düzeylerini yükseltebilir (44,45). Kaspofungin ise ilk seçilecek tedavinin başarısız olduğu veya yan etkiler nedeniyle devam edilemediği olgularda kullanılmak üzere onay almıştır.

Antifungal tedaviye yanıtız lokal pnömonilerde rezeksiyon Şeklinde cerrahi tedavi de düşünölebilir (46).

5. 2. B. Santral Sinir Sistemi (SSS) Aspergillozu

Aspergilloz solid organ transplant alıcılarında ortaya çıkan beyin apselerinin etiolojisinde en sık görölen ajanlardan birisidir. Özellikle de *A. fumigatus* ve *A. flavus* tipik olarak beyin absesi ve infarkta sebep olur. Bu mantarlara bağlı menenjit nadiren görölür. *Aspergillus*'a bağlı beyin apseleri organ transplant alıcılarında transplantasyon sonrası erken dönemde ortaya çıkar. Bu hastaların %83-90'ında pulmoner lezyonlar da tanımlanmıştır, bu da SSS tutulumunun hematojen yayılım sonrası ortaya çıktığının göstergesidir (47).

SSS aspergillozunun tipik klinik bulguları ön ve orta serebral arter infarktına bağlı fokal nörolojik değişikliklerdir. Bununla birlikte bilinç değişikliği, ateş yüksekliği, menenjit veya psikiyatrik değişiklikler de SSS aspergillozunun baŐlangıç semptomları olabilir. Lezyonların büyük kısmı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntöleme yöntemleri ile görüntölenebilir. Lezyonlar sıklıkla multifokaldır ve daha çok gri-beyaz cevher bileŐke yerinde görölür. *Aspergillus* beyin absesi daha çok serebral hemisferlerde görölür fakat lezyonlar serebellum ve beynin kök kısmını da tutabilir. SSS aspergillozu bulunan transplant alıcılarının %80-89'unda frontoparietal lezyonlar vardır (47-49).

SSS aspergillozu tanısında stereotaktik biyopsi gibi invazif yöntemler de kullanılmaktadır. Mantar elemanları biyopsi materyalinde költür veya direkt mikroskopik incelemeler ile tanımlanabilir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) *Aspergillus* antijen veya DNA analizi *Aspergillus* menenjitinin tanısında yardımcı olabilir. Son verilere göre serebral aspergillozun vorikonazol ile tedavisi Amfoterisin-B'ye göre daha başarılı bulunmuştur. Serebral aspergilloz tedavisinde kraniyotomi, abse rezeksiyonu veya drenajı gibi cerrahi girişimler de uygulanabilmektedir. Başarı ile tedavi edilen nadir vakalar bildirilmekle beraber serebral aspergillozda mortalite yaklaşık %100'dür (47-49).

5.3.Renal Transplantasyon Sonrası *Candida* spp. ile Oluşan Enfeksiyonlar

Candida türleri solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda görülen fungal enfeksiyonların en sık nedenidir. Enfeksiyonlar özellikle transplantasyon sonrası ilk bir aylık dönemde görülür. Uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter kullanımı ve transplantasyon sonrası diyaliz ihtiyacı, risk faktörleri arasında sayılabilir (50,51).

Candida albicans bu hastalarda en sık fungal enfeksiyona neden olan türdür. Diğer patolojik türler olan *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* ve *C. glabrata* da artan sıklıkta izole edilmeye başlanmıştır (50,52,53).

Solid organ transplant alıcılarında kandidiyazisin en sık klinik prezentasyonlarından biri mukozal enfeksiyon yani oral kandidiyazistir. Disfaji, odinofaji ve göğüs ağrısı ile karakterize kandida özefajiti olarak da karşımıza çıkabilir. Kandidemi genellikle santral venöz kateterler ile ilişkili olarak ortaya çıkar. *Candida* türleri hematojen yolla hemen her organa yayılabilirler (52-54).

Kandidüri genellikle kolonizasyonun göstergesi olmakla beraber böbreklere disseminasyonun bulgusu da olabilir. Üriner kateterler ve idrar akımını kesintiye uğratan üriner traktın anatomik anormallikleri ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kandidüri için risk faktörüdür. Kandidüri hastaların yarısından fazlası asemptomatiktir. *Candida* türleri sistit, piyelonefrit, üretral obstrüksiyon ve parankimal fungal toplar içeren üriner enfeksiyon tabloları oluşturabilir. *Candida* spp.'ye bağlı üriner sistem enfeksiyonu, renal transplant alıcılarında, asendan enfeksiyona neden olabileceğinden asemptomatik kandidürinin bile tedavi edilmesi gerektiği tartışılmaktadır. Tedavinin sonucu olumlu etkilediği konusu net değildir (55-57).

Kandida pnömonileri bağışıklığı baskılanmış hastalarda bile nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Pulmoner kandidiyazis fokal bir infiltrasyon, hematojen yayılım gösteren hastalarda diffüz bilateral miliyer yayılım veya

nadir olarak aspergillomadan ayırt edilemeyen bir mantar topu şeklinde ortaya çıkabilir. En sık belirti ve bulgular ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, taşipne ve bazen hemoptizidir. Plevra tutulumuna bağlı göğüs ağrısı olabilir. Dissemine hastalığı olanlarda cilt lezyonları, endoftalmit ve karaciğer metastazları da görülebilir. Genel olarak bakıldığında solunum yollarının *Candida* spp. ile kolonizasyonu, hematojen yolla oluşan pnömoni veya orofarenks içeriğinin aspirasyonu ile oluşan gerçek kandida pnömonilerinin her iki formuna göre daha sık görülür ve bu nedenle balgam ve diğer alt solunum yolu örnekleri kültürlerinden *Candida* spp. üretilmesinin tanı değeri tartışmalıdır (58).

Candida spp. için genelde önerilen antifungal flukonazoldur. Flukonazol oral ve parenteral iyi tolere edilen bir ilaç olmakla beraber sitokrom p450 enzim inhibisyonu yaparak siklosporin, takrolimus ve sirolimusun ilaç düzeylerini artırır (54,59,60). Flukonazole dirençli *C. albicans* türleri ve *albicans* dışı *Candida* türlerinin tedavisinde kaspofungin kullanılabilir. *C. parapsilosis* tedavisinde hızlı direnç gelişimi nedeniyle ekinokandinlerin kullanımından kaçınılmalıdır (60).

5.4. Kriptokok Enfeksiyonları

Cryptococcus neoformans tüm dünyada doğada bulunan kapsüllü bir maya mantarıdır. Topraktaki kurumuş güvercin dışkısında yüksek yoğunlukta bulunur. Güvercinde hastalık oluşturmaz. Enfeksiyonları kriptokokoz olarak adlandırılır. Kriptokok genelde solunum yolu ile alınır ve enfeksiyon ilk olarak akciğerlerde başlar. Bağışıklığı normal olan kişilerde enfeksiyon genelde asemptomatik veya hafif gribal enfeksiyon şeklinde seyreder. İmmünsüpresif konakta ise akciğerde enfeksiyon yaparak hematojen yolla akciğer dışı organlara yayılır. Yayılım kas iskelet sistemi ve deri de dahil olmak üzere tüm organlara olabilmekle beraber en sık SSS tutulur (47,61). Solid organ transplantasyonu sonrası hastaların %0,26-5'sinde kriptokok enfeksiyonları rapor edilmiştir. Tüm transplant alıcılarında kandidoz ve aspergillozdan sonra en yaygın görülen üçüncü mantar enfeksiyonudur. Mortalite %42 olarak bildirilmektedir. Kriptokok enfeksiyonları genellikle transplantasyon sonrası üç aydan önce ortaya çıkmaz (62-65).

Santral sinir sistemi kriptokokozunda en sık görülen klinik tablo subakut ya da akut meningoensefalittir. Hastalığın en sık belirtileri baş ağrısı, ateş yüksekliği ve bilinç değişikliğidir. Meningismus nadir olarak ortaya çıkar. Artmış intrakraniyal basınca bağlı kranial sinir tutulumları irreversibl görme ve işitme problemlerine neden olabilir. Geç dönemde nöbetler görülebilir. Nadiren beyin ve omurilikte yer kaplayan oluşumlar izlenebilir (63,66).

Akciğer kriptokokozu genellikle nonspesifik bulgularla ortaya çıkar, asemptomatik de olabilir. En sık bulgu sıklıkla maligniteyi düşündüren akciğerde nodüler infiltratlardır. Mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği, plevral effüzyon, bilateral akciğer infiltratları kriptokok pnömonisinde kötü prognoz göstergeleridir (60,67).

Transplantasyondan sonra nadiren piyelonefrit veya nedeni bilinmeyen ateş gibi alışılmadık şekillerde ortaya çıkabilir. Kriptokoküri varlığı hemen her zaman sistemik enfeksiyonu gösterir (68).

Tanı için enfeksiyon bölgesinden alınan uygun örneklerin direkt mikroskopi ve kültür ile incelenmesi gerekir. Mikroskobik inceleme için yapılan çini mürekkebi preparatları kriptokok menenjitli hastalarda %25-50 oranında pozitif olup daha çok öntanı amacıyla kullanılmaktadır. Santral sinir sistemi kriptokokozu tanısında seroloji de kullanılır. BOS ve serumda kriptokok kapsül polisakkarit antijeni lateks aglutinasyon veya enzim immün assay yöntemi ile aranır. Antijen aramada kullanılan testler, duyarlılık ve özgüllükleri %100' e varan oranlarda güvenilir testlerdir (60-63).

Dissemine ya da kriptokok menenjitli olgularda nefrotoksik başka ilaçlar da kullanılacağından daha iyi tolere edilen lipid formülasyonlu Amfoterisin-B ile birlikte 5-flusitozin kullanılır. Tedavinin ikinci haftasında klinik ve mikrobiyolojik yanıt gözlenirse takiben en az 10 hafta süre ile flukonazol verilir. Hafif ve orta derecede semptomlu izole pulmoner kriptokokozlu seçilmiş olguların tedavisinde flukonazol kullanılabilir (59-70).

5.5. *Trichosporon* Türleri ile Oluşan Enfeksiyonlar

Trichosporon türleri insanda deride ve gastrointestinal sistemde (GİS) kommensal olarak bulunmaktadır. *T. asahii* ve *T. mucoides* immünsüprese, nötropenik hastalarda mortalitesi yüksek dissemine enfeksiyonlara neden

olabilirler. Çoğu trikosporoz olgusu endojen kökenli olup, *T. asahii* enfeksiyonları etkenin GIS' ten invazyonu, GIS içeriğinin aspirasyonu veya vasküler kateterler aracılığıyla ortaya çıkar. Dissemine trikosporoz; fungemi, fungiüri, endokardit, endoftalmit, deri lezyonları, böbrek yetmezliği ve pnömoni şeklinde ortaya çıkabilir (71-74). *T. asahii* izolatları genellikle amfoterisin B' ye dirençlidir. Dissemine trikosporoz olgularının en iyi flukonazol veya itrakonazol ile tedavi edildiği, vorikonazolün de etkili olabileceği belirtilmektedir (71,73).

5.6. *Fusarium* Türleri ile Oluşan Enfeksiyonlar

Fusarium türleri toprak ve organik artıklarda bulunan bitki patojenleridir ancak su kaynakları ve biyofilmlerde de bulunabilirler. Fusariyozda en sık rastlanan etken *Fusarium oxysporum*'dur. Fusariumun vücuda giriş kapıları bütünlüğü bozulmuş deri, onikomikoz lezyonları ve santral venöz kateterlerdir. Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda fusariyoz ender görülür. Bu hastalarda *Fusarium* enfeksiyonları lokalize olmaya eğilimlidir, transplantasyon sonrası geç dönemde ortaya çıkarlar. En yaygın klinik tablo akciğer enfeksiyonu olup tüm olguların yaklaşık %70'inde akciğerden başka organlara da yayılım vardır, en sık deriye yayılım gösterir. Solid organ transplant alıcılarında deri ve yumuşak doku tutulumu yaygındır, lezyonlar eritematöz nodüller, ektima gangrenosum benzeri lezyonlar ve tırnak çevresindeki yumuşak dokuda selülit ile birlikte görülen onikomikoz şeklinde olabilir. Dissemine aspergillozdan farklı olarak dissemine fusariyozda kan kültürlerinin %50' si pozitifdir (66,75,76). Tedavide primer olarak Amfoterisin-B kullanılır, lipit formülasyonlarının etkinliği daha iyidir ve dirençli olgularda vorikonazol kullanılabilir (66,77).

5.7. *Scedosporium* Türleri ile Oluşan Enfeksiyonlar

Son yıllarda *Scedosporium* cinsi küf mantarları bağışıklığı baskılanmış konakta önemli ve ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlarda en sık rastlanan etkenler *S. prolificans* ve *S. apiospermum*'dur. *Scedosporium* türleri solid organ transplantlı hastalarda görülen *Aspergillus* dışı küf enfeksiyonlarının yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Solid organ transplantlı hastalarda *Scedosporium* enfeksiyonlarının insidansı 1/1000 dir

(60,78,79). Enfeksiyonların çoğu *S. apiospermum* tarafından oluşturulur ve yaklaşık %50 oranında yayılım gösterir. Santral sinir sistemi tutulumu hastaların üçte birinde ortaya çıkar, akciğer tutulumu, endoftalmit, peritonit, deri tutulumu, mikotik anevrizma görülebilir. Hem *S. prolificans* hem de *S. apiospermum* yapısal olarak Amfoterisin-B'ye dirençlidir. Vorikonazol ve posakonazol *S. apiospermum'* a in vitro etki gösterir. *Scedosporium prolificans* posakonazol dahil sistemik antifungallerin çoğuna dirençli olup enfeksiyonun tedavisi zordur. Tedavi süresi net değildir, ancak altı aydan kısa olmamalıdır (60,78,79,80).

5.8. Esmer Mantarlar ile Oluşan Enfeksiyonlar

Esmer mantarlar doğada yaygın olarak bulunan, hücre duvarlarında bulunan melanin nedeniyle kahverengi-siyah görünen ve koyu renkli koloni oluşturan küflerdir. Bu grupta *Exophila*, *Alternaria*, *Dactylaria*, *Cladophialophora* ve *Curvularia* cinsleri yer alır. Bu mantarlar solid organ transplantasyonu dahil bağışıklığı baskılanmış konakta patojen olabilirler ancak enfeksiyonlarına sık rastlanmaz. Deri travması, diyabet ve toprakla sık temas enfeksiyon için predispozan faktörlerdir. Esmer mantarlar en sık deri, deri altı enfeksiyonlarına neden olur ancak immünsüpresif hastalarda beyin apseleri şeklinde invazif enfeksiyonlara da yol açabilir (81,82). Transplantasyon yapılan hastalarda deri lezyonlarında etken olarak esmer mantarlar saptandığında lezyon cerrahi olarak çıkarılmalı ve sistemik antifungallerle tedaviye başlanmalıdır. Tedavide itrakonazol, Amfoterisin-B ve vorikonazol kullanılabilir (82,83).

5.9. Dimorfik Mantarlar ile Oluşan Enfeksiyonlar

Endemik, sistemik mantar hastalıklarına neden olan dimorfik mantarlar, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* ve *Paracoccidioides brasiliensis*'dir. Bunlar doğal ortamda 25-30°C sıcaklıkta küf şeklinde, in vivo ortamda ve zenginleştirilmiş besi yerinde 37°C' de maya veya seferül şeklinde çoğalırlar. *Histoplasma capsulatum* ve *Blastomyces dermatitidis* özellikle Kuzey Amerika'da Mississippi ve Ohio nehir vadilerinde, *Coccidioides immitis* ise başta California, Arizona ve Texas olmak üzere Amerika Birleşik Devletleri'nin güneybatı eyaletlerinde, Meksika

ve Güney Amerika'da endemiktir (84-87). Endemik mikozların solid organ transplant alıcılarındaki insidansı kesin olarak bilinmemektedir. Histoplazmozun renal transplant alıcılarında diğerlerine göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Genellikle transplantasyon sonrası geç dönemde ortaya çıkarlar. Histoplazmoz genellikle pulmoner enfeksiyon olarak başlar ancak çoğu transplant hastasında ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni ve bazen cilt lezyonları ile karakterize dissemine enfeksiyona dönüşür. Santral sinir sistemi invazyonu nadirdir. Koksidiomikoz genellikle daha ciddi seyirli olup tedaviye rağmen %60'ın üzerinde mortalite ve hastaların yaklaşık %75'inde cilt, karaciğer, dalak, genitoüriner sistem ve santral sinir sistemine disseminasyon bildirilmektedir. Blastomikoz ise solid organ transplant alıcılarında nadiren görülmektedir (60,84,85,86). Endemik mikozların tedavisinde disemine ve ağır olgularda ilk seçilecek ilaç Amfoterisin-B' dir. Hafif ve orta şiddette enfeksiyonlarda itrakonazol seçilebilir. Vorikonazol ve posakonazol ile yapılan çalışmalar yetersizdir (87).

5.10. *Zygomycetes* Türleri ile Oluşan Enfeksiyonlar

Zigomikoz, *Zygomycetes* sınıfından bir grup küf mantarının yaptığı enfeksiyondur. *Mucoraceae* ailesinin elemanları olan *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, ve *Absidia* türleri çevrede yaygın olarak, özellikle toprak, organik materyaller, meyve ve sebzelerde bulunur. Böbrek alıcılarında zigomikoz prevalansı %1-9 arasında bulunmuştur (47,60).

Zygomycetes'ler özellikle damarlara invazyon özelliği nedeniyle yayılıma çok eğilimli olup mortalitesi yüksek enfeksiyonlar yaparlar. Mantar sporları sıklıkla solunum yolu ile alınır. Mantar, travma sonrası deri penetrasyonu veya yenen kontamine besinler ile vücuda girebilir. Konakta anjiyo invazif özellikleri nedeniyle hematojen ve komşuluk yoluyla sistemik olarak yayılırlar (46,91). Klinikte en çok rinoorbitoserebral şekli görülür. Bu tabloda en sık rastlanan etken *Rhizopus arrhizus*'tur. Solunum yolu ile alınmasını takiben paranazal sinüslerde başlayan enfeksiyon burun ve göz üzerinden beyine yayılır. Erken belirti ve bulgular ateş, nazal konjesyon, kanlı seröz burun akıntısı, yüzde ağrı veya şişlik ve baş ağrısıdır. Daha sonra orbital selülit, oftalmopleji, propitoz, ve göz kapağında nekroz ortaya çıkabilir.

Damak veya burun mukozasında siyah nekrotik eskarın bulunması klasik bir belirtidir ancak bu lezyon enfeksiyonun geç döneminde ortaya çıkar. Zigomikozun diğer klinik şekilleri akciğer, deri ve sindirim kanalı zigomikozu ve dissemine hastalıktır. Akciğer zigomikozu klinik ve radyolojik olarak akciğer aspergillozundan ayırt edilemez. Deri şekli yara ve yanıklı deriden etkenin girmesi sonucu gelişir. Sindirim kanalı zigomikozu hastalığın nadir görülen şekli olup etkenin sindirim yolu ile alınması veya dissemine hastalığa bağlı olarak ortaya çıkar. Dissemine hastalık ağır bir klinik tablo olup genellikle ölümcül seyreder (46,60,88,89).

Tanı klinik örnekten yapılan direkt mikroskopik bakı ve kültürlerle konmaktadır. Mikroskopik bakıda geniş, septasız, kalın duvarlı, düzensiz şekilli, dik açılı dallanan hifler gözlenir. Histopatolojik tanı konan olguların %25'inde kültür pozitifdir (46).

Tedavi nekrotik dokunun geniş debridmanı, antifungal tedavi ve konak bağışık durumunun düzeltilmesini kapsar. Tedavide Amfoterisin-B lipid formülasyonlarının yüksek dozlarda kullanılması gerekir. Ekinokandinler, flukonazol ve vorikonazol gibi azoller ve flusitozin bu mantarlara etkisizdir. Posakonazol zigomikozlara etkilidir. Tedavi süresi belirsiz olup klinik ve radyolojik yanıtı göre karar verilmeli ancak 6-8 haftadan daha kısa olmamalıdır. Tedaviye rağmen zigomikozda ölüm oranı yaklaşık %80, dissemine hastalıkta ise %100'dür (46,90).

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde renal transplantasyon yapılmış hastalarda gelişen fungal enfeksiyonların prevalansını, fungal enfeksiyon gelişimine etki eden risk faktörlerini, etken olan mikroorganizmaların spektrumunu belirlemeyi, enfeksiyonların klinik özelliklerini, prognozunu ve mortalitesini retrospektif olarak incelemeyi hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 29.12.1988 ile 03.06.2010 tarihleri arasında renal transplantasyon yapılan ve Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 367 hastadan 344'ünün dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosyalarına ve dosyalarında yeterli bilgiye ulaşılamayan 13 hasta ile yaşı 18'in altında olan 10 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Tablo-7:Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarda Araştırılan Bilgiler

Yaş / Cinsiyet / Transplantasyon tarihi
Son dönem böbrek yetmezliği nedeni
Transplantasyon öncesi hemodiyaliz ve periton diyalizi süresi
Donör kaynağı (canlı, kadavra)
HLA-A, HLA-B, HLA-DR uyumu
DM varlığı ve tipi
Son kontrol itibarıyla toplam transplant günü
Kullanılan immünsüpresif kombinasyonları
Ölçülebilen immünsüpresif ilaç düzeyleri
Transplantasyon öncesi viral hepatit belirteçleri
Transplantasyon öncesi EBV serolojisi
Transplantasyon öncesi Toksoplazma serolojisi
Transplantasyon öncesi CMV serolojisi
Transplantasyon sonrası CMV reaktivasyonu
Transplantasyon sonrası hastaneye yatış
Transplantasyon sonrası geçirilmiş bakteriyel enfeksiyon
Transplantasyon sonrası profilaktik kotrimoksazol kullanımı
Transplantasyon sonrası profilaktik asiklovir kullanımı
Transplantasyon sonrası geçirilmiş fungal enfeksiyon
Akut rejeksiyon epizodları
Graft kaybı olup olmadığı
Son kontrol tarihi
Ölüm/ ölüm tarihi

HLA:Human leukocyte antigens CMV:Sitomegalovirus EBV:Ebstein Barr Virus

Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulunun 11 Ocak 2011 tarih ve 2011-2/15 nolu kararı ile etik kurul onamı alındı.

Çalışmaya dahil edilen 344 hastanın dosyalarında Tablo-7'de yer alan bilgiler araştırıldı.

Renal transplantasyon tarihinden günümüze kadar en az bir kez fungal enfeksiyon tanısı alıp tedavi verilmiş hastalar belirlenerek bu hastalarda ek olarak Tablo-8'de yer alan bilgiler de araştırıldı.

Tablo-8: Fungal Enfeksiyon Gelişen Hastalarda Araştırılan Bilgiler

Fungal enfeksiyon tanı tarihi
Fungal enfeksiyonun yeri
Fungal enfeksiyonun etkeni
Antifungal tedavi ve süresi
Fungal enfeksiyonun prognozu
Kültür sonuçları
Patoloji sonuçları
Görüntüleme sonuçları
Lökosit sayısı
Lökosit formülü
Trombosit sayısı
Kan ve bronkoalveolar lavaj galaktomannan değerleri

Fungal enfeksiyon tanısı alan hastaların, tanı öncesi en son kullandıkları idame immünsüpresif tedavi dikkate alınarak, immünsüpresif kombinasyonları kaydedildi. Bu hastalarda fungal enfeksiyon tanısı öncesi son bir ayda yapılmış olan immünsüpresif ilaç düzeyi ölçümleri esas alınarak, ilaç düzeyi yüksek saptanan hastalar belirlendi. Fungal enfeksiyon gelişmeyen hastalarda ise hastanın son kontrolde kullanmakta olduğu immünsüpresif ilaç kombinasyonu ve en son ilaç düzeyi ölçümü kaydedildi.

Fungal enfeksiyon gelişen hastalarda tanı öncesi son 3 ayda hastanede yatış durumuna ve bakteriyel enfeksiyon geçirme öyküsüne bakılırken, fungal enfeksiyon gelişmeyen hastalarda transplantasyon sonrası herhangi bir dönemde hastanede yatış durumuna ve bakteriyel enfeksiyon geçirme öyküsüne bakıldı.

Tüm hastalarda transplantasyon sonrası herhangi bir dönemde gelişen CMV reaktivasyonu ve verilen tedaviler kaydedildi. Fungal enfeksiyon gelişen hastalarda özellikle tanı öncesi son 6 ayda gelişen CMV reaktivasyonu atakları da belirlendi.

Tablo-9: Çok Değişkenli Risk Analizine Alınan Parametreler

Yaş
Cinsiyet
Donör kaynağı (canlı, kadavra)
DM
Hemodiyaliz
Periton diyalizi
İmmünsüpresif ilaç düzeyi yüksekliği
Takrolimus kullanımı
Siklosporin kullanımı
Azatioprin kullanımı
Mikofenolat kullanımı
Takrolimus + Mikofenolat kullanımı
Siklosporin+ Mikofenolat kullanımı
Siklosporin + Azatioprin kullanımı
Takrolimus + Azatioprin kullanımı
CMV reaktivasyonu
Son 3 ayda hastanede yatış
Son 3 ayda bakteriyel enfeksiyon
Akut rejeksiyon
Asiklovir profilaksisi
Kotrimoksazol kullanımı

DM:Diabetes mellitus CMV:Sitomegalovirüs

Fungal enfeksiyonlar, kaynaklandıkları bölgelere göre sınıflandırıldıktan sonra İPA tanısı alan hastalar EORTC/MSG-2008 fungal enfeksiyon tanım kriterlerine göre kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı invazif fungal enfeksiyon olarak sınıflandırıldı (42).

Tüm hastalarda son kontrol ya da ölüm tarihi ile transplantasyon tarihi arasındaki fark hesaplanarak toplam transplant günü hesaplandı. Fungal enfeksiyon gelişen hastalarda, fungal enfeksiyon tanı tarihi ile transplantasyon tarihi arasındaki fark hesaplanarak tanı sırasındaki transplantasyon günü hesaplandı.

Fungal enfeksiyon gelişimine etki eden risk faktörlerini belirlemek amacıyla, fungal enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda, riskli durumlar istatistiksel olarak karşılaştırılarak Tablo-9'da görülen parametreler için çok değişkenli risk analizi de yapıldı. Aynı analiz İPA gelişen hastalar ve fungal enfeksiyon gelişmeyen hastalar için de yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL) bilgisayar programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerleri ile birlikte verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Fungal enfeksiyon gelişimini ve İPA gelişimini etkileyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla ileriye dönük (forward) adımsal lojistik regresyon analizi yapılarak risk faktörleri; p değerleri, odds oranı ve %95 güven aralıkları ile belirtildi. Çalışmada genel olarak $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 29.12.1988 ile 03.06.2010 tarihleri arasında renal transplantasyon yapılmış olan, 18 yaşın üzerindeki 344 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların 63' ünde (%18,31) transplantasyon sonrası en az bir fungal enfeksiyon geliştiği, 281 hastada fungal enfeksiyon gelişmediği görüldü. Fungal enfeksiyon gelişen grupta 50 hastada sadece 1 fungal enfeksiyon gelişirken, 13 hastada birden fazla fungal enfeksiyon geliştiği görüldü. Toplamda 77 fungal enfeksiyon atağı olduğu gözlemlendi.

Tüm hastaların (n=344) yaşlarının median değeri 33 (18-75), fungal enfeksiyon gelişen (n=63) grupta 36 (18-75), fungal enfeksiyon gelişmeyen (n=281) grupta ise 32 (18-69) olarak bulundu ($p<0,001$).

Tüm hastaların 217'si (%63,1) erkek, 127'si (%36,9) kadındı. Fungal enfeksiyon gelişen hastalarda erkek cinsiyet oranı %55,6 iken kadın cinsiyet oranı %44,4 olarak saptandı. Her iki grupta cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,171$).

Fungal enfeksiyon gelişen hastaların %41,3' ünde transplantasyon kadavradan, %58,7' sinde canlı donörden yapılmıştı. Fungal enfeksiyon gelişmeyen hastalarda kadavradan nakil oranı %33,6 canlı donörden nakil oranı %66,4 olarak bulundu. İki grupta donör dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,247$).

Toplam 344 hastanın 83' ünde (%24,1) diabetes mellitus (DM) mevcut idi. Fungal enfeksiyon gelişen hastalarda DM oranı %50,8 (n=32) , fungal enfeksiyon gelişmeyen grupta ise bu oran %18,1(n=51) olarak bulundu. Her iki grupta DM oranı anlamlı olarak farklı idi ($p<0,001$). Fungal enfeksiyon gelişen hastaların 18' inde transplantasyon sonrası başlanan ilaca sekonder diabetes mellitus, 2 hastada Tip 1 DM, 4 hastada Tip 2 DM mevcuttu.

Fungal enfeksiyon gelişen 63 hastada toplam transplantasyon günü median değeri 364 (19-4237) gün, fungal enfeksiyon gelişmeyen 281 hastada ise 1141 (7-6245) gün olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Tablo-10: Böbrek Yetmezliği Nedenlerinin Dağılımı

Böbrek yetmezliği nedenleri	A	B	Toplam
Nedeni bilinmeyen	20	150	170
Primer glomerülonefritler	6	36	42
Hipertansiyon	10	30	40
Vezikoüreteral reflü	8	18	26
Ürolitiazis	1	11	12
Piyelonefrit	5	6	11
Polikistik böbrek	2	8	10
Alport sendromu	1	7	8
Diabetes mellitus	6	2	8
Amiloidoz	1	5	6
Akut tübüler nekroz	1	4	5
Sistemik lupus eritematozus	1	2	3
Skleroderma	0	1	1
Wegener granülomatozu	1	0	1
Poliarteritis nodosa	0	1	1

A:Fungal enfeksiyon gelişen hastalar

B:Fungal enfeksiyon gelişmeyen hastalar

Toplam 344 hasta primer renal hastalık açısından değerlendirildiğinde 170 hastada kronik renal yetmezliğe neden olan hastalığın bilinmediği görüldü. Saptanabilen nedenler içinde etiolojide; 42 hastada primer glomerülonefritler, 40 hastada hipertansiyon (HT), 26 hastada vezikoüreteral reflü (VUR), 12 hastada ürolitiazis, 11 hastada piyelonefrit, 10 hastada polikistik böbrek, 8 hastada Alport Sendromu, 8 hastada diabetes mellitus, 6 hastada amiloidoz, 5 hastada akut tübüler nekroz, 3 hastada sistemik lupus eritematozus, 1 hastada skleroderma, 1 hastada Wegener granülomatozu ve bir hastada poliarteritis nodosa saptandı. Fungal enfeksiyon gelişen grupta saptanabilen en sık üç neden sırasıyla HT, VUR ve

DM olarak saptanırken, fungal enfeksiyon gelişmeyen grupta sırasıyla primer glomerülonefritler, HT ve VUR olarak saptandı (Tablo-10).

Hastaların transplantasyon öncesi diyaliz süreleri değerlendirildiğinde hiç diyalize girmemiş veya diyaliz sürelerine ulaşamamış olan toplam 34 hasta olduğu görüldü. Diğer 310 hastanın 240' ı sadece hemodiyalize, 34 hasta ise sadece periton diyalizine girmişti. Kalan 36 hastanın öyküsünde hem periton diyalizi hem de hemodiyaliz vardı. Hemodiyaliz ve periton diyalizi sürelerinin median değerleri bu 310 hasta üzerinden ay olarak hesaplandı. Fungal enfeksiyon gelişen grupta hemodiyaliz süreleri median değeri 36 (2-228) ay, fungal enfeksiyon gelişmeyen hastalarda ise 24 (1-204) ay olarak hesaplandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,005$). Fungal enfeksiyon gelişen hastalarda periton diyalizi süreleri median değeri 24 (1-48) ay, gelişmeyen hastalarda ise 33 (6-168) ay olarak hesaplandı. Her iki grubun periton diyalizi sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,097$).

Hastanemizde kan düzeyi ölçülebilen immünsüpresif ajanlardan (siklosporin, takrolimus, sirolimus ve everolimus) en az birinin kan düzeyi yüksekliği araştırıldı. Fungal enfeksiyon tanısı alan 63 hastanın tanı öncesi son bir ay içinde, immünsüpresif ilaç kan düzeyi ölçümü 62 hastada yapılmıştı ve 21 hastada (%33,3) yüksek bulundu. Fungal enfeksiyon gelişmeyen 281 hastanın 272' sinde son kontroldeki immünsüpresif ilaç kan düzeyi bilgisine ulaşılabilirdi, 33 hastada (%11,7) yükseklik saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tüm hastalar en az iki immünsüpresif ajan kullanıyordu. Her iki grupta da en sık kullanılan kombinasyon; steroid, takrolimus ve mikofenolat kombinasyonuydu (Tablo-11).

Tablo-11: Hastaların Kullandığı İmmünsüpresif İlaç Kombinasyonları ve Gruplara Göre Dağılımı

İmmünsüpresif ilaç kombinasyonu	A	B	Toplam
steroid + takrolimus + mikofenolat	23	116	139
steroid + siklosporin + mikofenolat	18	54	72
steroid + siklosporin + azatioprin	9	61	70
steroid + takrolimus + azatioprin	4	10	14
steroid + mikofenolat + sirolimus	0	11	11
steroid + takrolimus + sirolimus	4	6	10
steroid + takrolimus + everolimus	2	6	8
steroid + siklosporin	0	5	5
steroid + mikofenolat + everolimus	0	4	4
steroid + siklosporin + sirolimus	1	2	3
steroid + siklosporin + everolimus	0	3	3
steroid + azatioprin + sirolimus	1	1	2
steroid + takrolimus	1	1	2
steroid + azatioprin	0	1	1

A:Fungal enfeksiyon gelişen hastalar

B:Fungal enfeksiyon gelişmeyen hastalar

Tüm hastalarda renal transplantasyon sonrası CMV enfeksiyonu reaktivasyonu değerlendirildiğinde, fungal enfeksiyon gelişen grupta 20 hastada (%31,7) reaktivasyon saptandı. Fungal enfeksiyon gelişmeyen diğer grupta ise 24 hastada (%8,5) CMV enfeksiyonu nüksü saptandı. İki grup arasında CMV nüksü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Fungal enfeksiyon gelişen 63 hastanın 19' unda (%30,15) fungal enfeksiyon öncesi son 6 ayda CMV reaktivasyonu geliştiği görüldü.

Her iki grupta CMV enfeksiyonu reaktivasyonu saptanıp gansiklovir ile tedavi edilen toplam 28 hasta mevcuttu. Fungal enfeksiyon gelişen grupta fungal enfeksiyon öncesi son 6 ayda gansiklovir kullanmış olan 16 (%25,4) hasta olduğu görüldü. Fungal enfeksiyon gelişmemiş olan hastalarda transplantasyon sonrası gansiklovir kullanmış olan 12 (%4,3) hasta mevcuttu. Gruplar arasında gansiklovir kullanım oranı açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Her iki grupta alıcı ile verici arasındaki doku uyumuna ve ortak HLA (Human Leukocyte Antigens) sayısına bakıldığında, fungal enfeksiyon gelişen grupta ortak HLA sayısı median değeri 3 (1-6) olarak saptandı. Fungal enfeksiyon gelişmeyen hastalarda da ortak HLA median değeri 3 (1-6) olarak hesaplandı. Gruplar arasında doku uyumu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,227$).

Fungal enfeksiyon gelişen grupta renal transplantasyon öncesi HBsAg' ne bakılmış olan 59 hasta vardı, hepsinde HBsAg negatif saptandı. Fungal enfeksiyon gelişmeyen hastaların 270' inde transplantasyon öncesi HBsAg sonucuna ulaşıldı, 8 hastada HBsAg pozitif olarak bulundu. Her iki grupta HBsAg pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,359$).

Her iki grupta toplam 328 hastanın transplantasyon öncesi Anti-HCV değerine ulaşılabilir. Fungal enfeksiyon gelişen grupta 7 hastada (%11,9), gelişmeyen grupta 23 hastada (%8,6) Anti HCV pozitifliği mevcuttu. Her iki grup arasında Anti HCV pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,582$).

Fungal enfeksiyon gelişen grupta transplantasyon öncesi Toxo IgG 12 hastada (%46,2) pozitif saptanırken, fungal enfeksiyon gelişmeyen grupta 47 hastada (%36,2) pozitif bulundu ($p=0,460$).

Hastalarda transplantasyon öncesi CMV IgG pozitifliğine bakıldığında, fungal enfeksiyon gelişen grupta 60 hastada CMV IgG pozitif olarak saptandı, 3 hastada bu bilgiye ulaşılamadı. Fungal enfeksiyon gelişmeyen grupta 270 hastada CMV IgG pozitif olarak saptandı, 11 hastada bu bilgiye ulaşılamadı. Gruplar arasında CMV IgG pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Fungal enfeksiyon gelişen hastalarda tanı öncesi son 3 ayda hastanede yatış durumuna, fungal enfeksiyon gelişmeyen hastalarda ise transplantasyon sonrası herhangi bir dönemde hastanede yatış durumuna bakıldı. Fungal enfeksiyon gelişen hastaların 48'inin (%76,2) tanı öncesi son 3 ayda hastanede yatış öyküsü mevcuttu. Fungal enfeksiyon gelişmeyen grupta transplantasyon sonrası en az bir kez hastanede yatan 92 hasta (%32,7) vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Fungal enfeksiyon gelişen hastalarda tanı öncesi son 3 ayda bakteriyel enfeksiyon geçirme öyküsü 48 (%76,2) hastada mevcuttu. Fungal enfeksiyon gelişmeyen grupta transplantasyon sonrası herhangi bir zamanda bakteriyel enfeksiyon geçirme öyküsü 80 (%28,5) hastada mevcuttu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Fungal enfeksiyon gelişen hastalarda tanı öncesi son altı ayda akut rejeksiyon gelişme oranı %31,7 ($n=20$) olarak saptandı. Fungal enfeksiyon gelişmeyen hastalarda transplantasyon sonrası herhangi bir zamanda akut rejeksiyon gelişme oranı %14,2 ($n=40$) olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$).

Fungal enfeksiyon gelişen 63 hastada 77 fungal enfeksiyon atağı saptandı. 30 hastada invazif pulmoner aspergilloz (İPA) , 10 hastada asemptomatik üriner sistem enfeksiyonu, 8 hastada oral kandidiyazis, 6 hastada intraabdominal enfeksiyon, 4 hastada kandida özefajiti, 4 hastada kandida pnömonisi, 4 hastada semptomatik üriner sistem enfeksiyonu, 3 hastada kandidemi, 2 hastada santral sinir sistemi enfeksiyonu, 2 hastada kandida vajiniti, 2 hastada rinoserebral mukormikoz, 2 hastada da osteomiyelit saptandı.

Fungal enfeksiyonlar geliştikleri transplantasyon dönemine göre de incelendi. Transplantasyon sonrası ilk 1 ayda (1. Dönem) görülen atak sayısı 11 (%14,3) , transplantasyon sonrası 1-6 ay arası dönemde (2. Dönem) görülen atak sayısı 36 (46,8) , transplantasyondan 6 ay sonra görülen atak sayısı 30 (%39) olarak bulundu (Tablo-12).

EORTC/MSG fungal enfeksiyon tanım kriterlerine göre invazif pulmoner aspergilloz ataklarının sadece 1' i (%3,3) kanıtlanmış invazif fungal enfeksiyon, 12' si (%40,0) yüksek olasılıklı invazif fungal enfeksiyon, 17' si (%56,6) düşük olasılıklı invazif fungal enfeksiyon olarak sınıflandırıldı. İnvazif pulmoner aspergilloz tanısı alan 30 hastanın 2' si transplantasyon sonrası 1. dönemde, 14'ü 2. dönemde, 14'ü 3. dönemde tanı almıştı (Tablo-13).

Tablo-12: Transplantasyon Dönemine Göre Fungal Enfeksiyon Dağılımı

Fungal enfeksiyon dağılımı	Transplantasyon dönemi			Toplam
	1.dönem	2.dönem	3.dönem	
İPA	2	14	14	30
SSS enfeksiyonu	0	0	2	2
Kandidemi	1	1	1	3
Semptomatik İYE	1	1	2	4
Aseptomatik İYE	3	7	0	10
Kandida pnömonisi	0	1	3	4
Oral kandidiyazis	1	4	3	8
Kandida özefajiti	1	2	1	4
Kandida vajiniti	0	0	2	2
Osteomyelit	0	1	1	2
Rinoserebral mukormikoz	0	1	1	2
İntraabdominal enfeksiyon	2	4	0	6
Toplam	11	36	30	77

İPA:İnvazif pulmoner aspergilloz , SSS:Santral sinir sistemi enfeksiyonu
İYE:İdrar yolu enfeksiyonu

İnvazif pulmoner aspergilloz tanısı alan 30 hastanın 7' sine bronkoalveolar lavaj (BAL) yapılmıştı; bunların 2' sinde BAL kültüründe *Aspergillus spp.* üremesi saptandı. Trakeal aspirat (TAS) kültürü gönderilen 8 hasta mevcuttu; bunlardan 1' inde *Aspergillus spp.* üremesi olmuştu. Balgam kültürü gönderilen 9 hasta mevcuttu, bunlardan 5 hastanın örneğinde *Aspergillus spp.* üremişti. İzole edilen 8 *Aspergillus* türünden 2' si *Aspergillus*

niger, 4' ü *Aspergillus fumigatus* olarak tiplendirilmiş, 2 örnekte etken tiplendirilmemişti. Hastalardan birine, akciğer tomografisinde sağ akciğer üst lob anterior segmentte subplevral 2x1 cm nodüler lezyon saptanması üzerine wedge rezeksiyon yapılmış ve patoloji sonucu nekrozlaşan aspergillus enfeksiyonu olarak saptanmıştı. Bu hastanın operasyon materyalinden kültür yapılmamıştı. İPA tanısı alan 30 hastadan 26' sına yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) yapılmıştı. YRBT yapılan hastalardan 2' sinde hava-hilal işareti, 2' sinde halo işareti, 6 hastada kaviter lezyon mevcuttu. 16 hastanın YRBT' sinde buzlu cam görünümü, nodüler infiltratlar, konsolidasyon veya plevral effüzyon gibi nonspesifik değişiklikler mevcuttu.

Tablo-13:İPA Tanısı Alan Hastaların EORTC/MSG Kriterlerine Göre Dağılımı

Fungal Enfeksiyon İçin EORTC/MSG Ölçütleri	Hasta sayısı	%
Kanıtlanmış İPA	1	%4
Yüksek Olasılıklı İPA	12	%40
Düşük Olasılıklı İPA	17	%56

İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz

EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group

İPA tanısı olan 30 hastanın 16' sında kan galaktomannan antijenine bakılmıştı, bunlardan 8' inde test pozitif sonuç vermişti. 3 hastada BAL galaktomannan antijeni bakılmıştı, üçünde de pozitif saptandı. BAL galaktomannan antijeni pozitif saptanan 3 hastanın birinde kan galaktomannan antijeni pozitif, diğer iki hastada negatifti.

İPA tanısı olan 30 hastadan 16 'sı sadece Amfoterisin-B ile tedavi edilmişti. 10 hasta tek başına kaspofungin ile tedavi edilmişti. Sadece vorikonazol ile tedavi edilen 1 hasta vardı. 1 hastaya Amfoterisin-B başlanmış, ardından kaspofungine geçilmişti. 1 hastaya kaspofungin başlanmış ardından vorikonazole geçilmişti. 1 hastaya da sırasıyla Amfoterisin-B, kaspofungin, ardından vorikonazol verilmişti. İPA tanısı olan

hastalarda Amfoterisin-B kullanım günü median değeri 12,5 (1-76) olarak bulundu.

İPA tanısı alan 30 hastanın 20'si kaybedildi. Mortalite %66,6 olarak hesaplandı.

Üriner sistem enfeksiyonu saptanan 14 hastanın tümünde etken kandida türleriydi. 5 hastada *Candida albicans*, 3 hastada *Candida glabrata*, 4 hastada *Candida krusei*, 1 hastada *Candida japonica*, 1 hastada *Candida kefir* idrar kültürlerinde izole edildi.

Üç hastada kan dolaşımı enfeksiyonu saptandı. İki hastanın kan kültürlerinden *Candida glabrata* izole edilirken, bir hastanın kan kültürlerinde *Candida parapsilosis* üredi.

İntraabdominal enfeksiyon tanısı alan 6 hastanın 2' sinde etken *Candida albicans*, 2' sinde *Candida glabrata*, 1 hastada *Candida kefir*, 1 hastada *Trichosporon asahii* olarak saptandı.

Santral sinir sistemi tanısı alan 2 hasta mevcuttu. İlk hastada transplantasyon sonrası 3. dönemde *Cryptococcus neoformans'* a bağlı menenjit gelişmişti. Tanı çini mürekkebi ile boyanmış beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde etkenin görülmesi ile konulmuştu. Hasta 28 gün 5 mg/kg/gün dozunda Lipozomal Amfoterisin-B ve ardından 25 gün 1x400 mg/gün dozunda flukonazol tedavisine ve boşaltıcı lomber ponksiyon yapılmasına rağmen hidrosefali nedeniyle kaybedilmişti. Diğer hasta transplantasyon sonrası 3. dönemde başağrısı ve konvülsiyon nedeniyle yapılan beyin tomografisinde sol parietal lobda apse ile uyumlu görünüm saptanması üzerine opere edilmiş, ameliyat materyalinin patoloji raporu nekroz alanları içinde PAS pozitif boyanan mantar miçelleri olarak raporlanmıştı. Ameliyat materyalinin kültüründe de *Aspergillus* spp. üremesi olmuştu. Hasta Lipozomal Amfoterisin-B tedavisinin 51. gününde kaybedilmişti.

Rinoserebral mukormikoz tanısı alan iki hasta mevcuttu. İlk hasta transplantasyon sonrası 2. dönemde tanı almıştı ve hastanın sol burun deliği içindeki nekrotik krutlardan alınan örnekte *Zygomycetes* spp. üremesi olmuştu. Hasta Lipozomal Amfoterisin-B tedavisinin 8. gününde kaybedildi.

Diğer hasta transplantasyon sonrası 3. dönemde tanı almıştı. Hastanın her iki burun deliğinde hemorajik krutlu lezyonlar saptanmış fakat etmoid sinüsten alınan materyalin kültüründe mantar üremesi olmamıştı. Ancak patoloji sonucu mukormikoz ile uyumlu saptanmıştı. Hasta operasyon sonrası (orta konka total rejeksiyon ve etmoidektomi) 2 ay Konvansiyonel Amfoterisin-B verilerek başarı ile tedavi edilmişti.

Osteomyelit tanısı alan iki hasta mevcuttu; hastalardan birinin sol ayak bileği dış malleolde hiperemi, ısı artışı, fluktuasyon veren şişlik gelişmişti. Bu bölgeye ponksiyon yapılarak alınan pürülan materyalin kültüründe *Aspergillus fumigatus* üremesi oldu. Hastaya osteomyelit debridmanı ve subtotal sinoviektomi yapılmasının ardından 42 gün 3 mg/kg/gün dozunda Lipozomal Amfoterisin B verilerek başarı ile tedavi edilmişti. Diğer hasta başlangıçta İPA tanısı alıp tedavi edilmesinin ardından tedavi bitiminden 2 ay sonra spondilodiskit tanısı almış ve opere edilmişti. Operasyon materyalinde *Aspergillus fumigatus* üremesi olmuştu. Hastaya Lipozomal Amfoterisin B 3 mg/kg/gün dozunda 3 hafta verilip ardından oral vorikonazol tedavisine geçilerek toplam tedavi 5 aya tamamlanmıştı.

Tablo-14: İzole edilen mantarların dağılımı

Etken mikroorganizma	Frekans
<i>Aspergillus spp.</i>	12
<i>Candida albicans</i>	23
<i>Candida japonica</i>	1
<i>Candida glabrata</i>	7
<i>Candida parapsilosis</i>	1
<i>Candida kefyr</i>	2
<i>Candida krusei</i>	6
<i>Trichosporon asahii</i>	1
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1
<i>Zygomycetes spp.</i>	2
Toplam	56

77 fungal enfeksiyon atağının 56' sında kültür ya da patoloji sonucu ile etken belirlenmiş, 21 İPA atağında etken izole edilememiştir. İzole edilebilen etkenlerin dağılımı Tablo-14' de verilmiştir.

Fungal enfeksiyon gelişen 63 hastanın 24' ü enfeksiyon nedeniyle kaybedildi. Mortalite fungal enfeksiyon gelişenlerde %38,1 olarak saptandı. Fungal enfeksiyon gelişmeyen 281 hastanın 50'si çeşitli nedenlerden dolayı kaybedilmişti, bu grupta mortalite %17,8 olarak saptandı. Her iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$).

Fungal enfeksiyon gelişen hastaların 33'üne (%52,4), fungal enfeksiyon gelişmeyen hastaların ise 139'una (%49,5) transplantasyon sonrası asiklovir profilaksisi verilmişti ($p=0,676$). Fungal enfeksiyon gelişen hastaların 51'ine (%81), fungal enfeksiyon gelişmeyen hastaların ise 228'ine (%81,1) kotrimoksazol profilaksisi verilmişti ($p=1,000$). Her iki grup arasında asiklovir ya da kotrimoksazol profilaksisi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Lojistik regresyon sonucu fungal enfeksiyon gelişiminde anlamlı bulunan değişkenler Tablo-15'de gösterilmiştir.

Tablo-15: Lojistik Regresyon Analizi Sonucu Fungal Enfeksiyon Gelişimi İçin Risk Faktörü Olarak Bulunan Değişkenler

Değişken	OO	%95 GA	p
DM	3,794	1,927 - 7,469	<0,001
İmmünsüpresif yüksekliği	2,815	1,311 - 6,044	0,008
CMV reaktivasyonu	2,401	1,077- 5,355	0,032
Bakteriyel enfeksiyon	6,920	3,443 -13,910	<0,001
Akut rejeksiyon	2,930	1,366 - 6,282	0,006

OO: Odds oranı GA: Güven aralığı
DM: Diabetes mellitus CMV: Sitomegalovirus

Lojistik regresyon sonucu İPA gelişiminde anlamlı bulunan değişkenler Tablo-16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: Lojistik Regresyon Analizi Sonucu İPA Gelişimi İçin Risk Faktörü Olarak Bulunan Değişkenler

Değişken	OO	%95 GA	p
DM	4,913	1,988-12,145	0,001
İmmünsüpresif yüksekliği	3,407	1,077-10,774	0,037
Takrolimus	4,456	1,572-12,633	0,005
CMV reaktivasyonu	3,526	1,289-9,645	0,014
Bakteriyel enfeksiyon	5,475	2,142-13,996	<0,001

OO: Odds oranı GA: Güven aralığı
DM: Diabetes mellitus CMV: Sitomegalovirus

Fungal enfeksiyon gelişen hastaların 19'unda (%30,2) fungal enfeksiyon sonrası, enfeksiyonun kendisine ya da başka nedenlere bağlı olarak greft kaybı gelişirken, diğer grupta transplantasyon sonrası çeşitli nedenlerle greft kaybı gelişme oranı 93 (%33,1) hastada saptandı (p=0,763).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Solid organ transplantasyonu yapılan hastalar, immünsüprese konak popülasyonunun sayısı giderek artan önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Cerrahi teknikte yenilikler ve sürekli gelişen immünsüpresif rejimlerle medikal tedavide kaydedilen ilerlemeler, bu hastalarda nakil sonrası sağ kalım oranlarıyla beraber yaşam kalitesini de artırmıştır. Buna rağmen fungal enfeksiyonlar transplantasyon sonrası önemli bir komplikasyon olmaya devam etmektedir (3).

Renal transplant alıcılarının tüm solid organ transplantasyonu yapılan hastalar içinde en düşük fungal enfeksiyon oranına sahip oldukları bildirilmektedir. İnvazif fungal enfeksiyon riski sadece transplantasyonu yapılan organa bağlı olmayıp, altta yatan hastalıklar, komorbid faktörler, cerrahi teknik, transplantasyon yapılan merkez gibi değişkenlerden de etkilenmektedir (92,93).

Renal transplantasyon alıcılarında invazif fungal enfeksiyonların insidansı çeşitli yayınlarda %1-14 oranında bildirilmektedir (2,3).

Alangaden ve ark. (94) 2001-2004 yılları arasında izledikleri 127 renal transplantasyon alıcısında retrospektif olarak enfeksiyöz komplikasyonları incelemişler ve 6 (%3,9) hastada 8 fungal enfeksiyon atağı geliştiğini bildirmişlerdir.

Einollahi ve ark. (95) 1998-2008 yılları arasında İran'daki 3 merkezde renal transplantasyon yapılmış olan 2410 hastayı kapsayan retrospektif olarak yaptıkları çalışmada 21 hastada (%0,87) invazif fungal enfeksiyon bildirmişlerdir.

İtalya'da yapılan bir çalışmada 2002-2005 yılları arasında renal transplantasyon yapılan 245 hastada enfeksiyöz komplikasyonlar retrospektif olarak araştırılmış ve 54 hastada (%22) fungal enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (96).

Altıparmak ve ark. (97) 1986-1999 yılları arasında izledikleri 296 böbrek transplantasyonu alıcısında sistemik fungal enfeksiyon insidansını %4 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda renal transplantasyonu yapılan 344 hastadan 63'ünde (%18,31) transplantasyonu sonrası en az bir fungal enfeksiyon geliştiği görüldü. Bu oran diğer çalışmalarda verilen oranlardan yüksek gibi görünse de bunun nedeni çalışmamızda oral kandidiyazis, kandidal vulvovajinit gibi yüzeysel mantar enfeksiyonlu hastaların da yer alması, diğer çalışmalarda daha çok derin mantar enfeksiyonlarının insidansının verilmesi olabilir. Bazı çalışmalarda sadece kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı invazif fungal enfeksiyonlar belirtilmişken, çalışmamızda düşük olasılıklı İPA tanılı hastalar da yer almaktadır.

Solid organ transplant alıcılarında genel olarak fungal enfeksiyonlara en sık sebep olan patojenlerin *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri ve *Cryptococcus neoformans* olduğu bildirilse de farklı ülkelerden farklı çalışma sonuçları da mevcuttur (2,3,25,60,95).

Abbott ve ark. (98) 1994-1997 yılları arasında renal transplantasyonu sonrası gelişen fungal enfeksiyonları retrospektif olarak incelemişler ve bu enfeksiyonların %95,4'ünün kandidiyazis, aspergilloz, kriptokokoz ve mukormikoz gibi fırsatçı enfeksiyonlar olduğunu vurgulamışlardır.

Alangaden ve ark.'nın (94) çalışmasında renal transplantasyonu alıcılarında rapor edilen 8 fungal enfeksiyonun 7'si *Candida* spp. ile oluşurken sadece bir hastada dissemine *Rhizopus* enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir.

Einollahi ve ark.'nın (95) çalışmasında renal transplant alıcılarında saptanan 21 invazif fungal enfeksiyonun 11'inin mukormikoz olduğu, bunu 4 olgu ile dissemine kandidiyazisin ve 3 olguyla dissemine aspergillozun izlediği bildirilmiştir. Enfeksiyonların transplantasyonu sonrası ortaya çıkma süresininin 1 ila 120 ay arasında değiştiğini, medyan zamanın 6 ay olduğunu belirtmişlerdir.

Pappas ve ark. (93) Amerika Birleşik Devletleri'nde 23 transplant merkezinin katılımıyla yaptıkları çalışmada 2001-2006 yılları arasında solid

organ transplantasyonu yapılan hastalarda prospektif olarak invazif fungal enfeksiyonları kaydetmişler, renal transplant alıcılarında saptadıkları fungal enfeksiyonların %49'unun *Candida* türleri ile, %15'inin *Cryptococcus* türleri ile ve %14'ünün *Aspergillus* türleri ile geliştiğini bildirmişlerdir. Çalışmada en sık izole edilen *Candida* türü *Candida albicans* olup en fazla izole edilen *Aspergillus* türü *Aspergillus fumigatus*'dur. Transplantasyon sonrası enfeksiyonların medyan başlama sürelerini Candidalar için 103 gün, *Aspergillus*lar için 184 gün, *Cryptococcus* için 575 gün olarak bildirmişlerdir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı invazif fungal enfeksiyonların bir yıllık kümülatif insidansını %1,3 olarak saptamışlardır.

Veroux ve ark.'nın (96) İtalya'da yaptıkları çalışmada renal transplantasyon sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar araştırılmış, saptanan 54 fungal enfeksiyonun 4'ünün İPA kalan 50 enfeksiyonun *Candida* türlerine bağlı çeşitli enfeksiyonlar olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada en sık izole edilen tür *Candida albicans*' dir.

Altıparmak ve ark.'nın (97) yaptığı çalışmada renal transplantasyon sonrası gelişen sistemik fungal enfeksiyonlarda en sık izole edilen etkenin *Aspergillus fumigatus* olduğu görülmektedir. Bu çalışmada sistemik fungal enfeksiyonlara tanı konduğu sıradaki medyan sürenin transplantasyon sonrası 5. ay olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da, saptadığımız fungal enfeksiyonlardan en sık izole edilen etken *Candida* türleri (n=40) olup ilk sırada *Candida albicans* (n=23) yer almaktaydı. Bunu *Aspergillus* türlerinin (n=12) izlediği görüldü. En sık izole edilen *Aspergillus* türü *Aspergillus fumigatus*' idi. Çalışmamızda *Candida* türleri ile oluşan enfeksiyonların nakil sonrası medyan başlama süresi 68 gün, *Aspergillus* türleri ile oluşan enfeksiyonların medyan başlama süresi ise 174 gün olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Tüm solid organ transplant alıcılarında olduğu gibi renal transplantasyon yapılan hastalarda da fungal enfeksiyonların mortalitesi yüksek seyretmektedir. Mortalite oranları enfeksiyon etkenine göre farklılık göstermekte olup *Candida* türleri ile oluşan enfeksiyonlarda %23-71,

Aspergillus türleri ile oluşan enfeksiyonlarda %20-100 civarında bildirilmektedir (99).

Çalışmamızda renal transplant alıcılarında genel olarak fungal enfeksiyonların mortalitesi %38,1 olup önceki çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Fungal enfeksiyon gelişimine etki eden risk faktörleri transplantasyonu yapılan organa ve etken mikroorganizmaya göre bazı değişiklikler gösterse de genel olarak DM, rejeksiyon tedavileri (ATG, ALG, yüksek doz steroid) ve CMV enfeksiyonu iyi bilinen risk faktörlerinin başında gelmektedir (27,28).

Çin'de 2573 renal transplant alıcısının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada; pulmoner fungal enfeksiyon gelişimine eden faktörler araştırılmış, ileri yaş, retransplantasyon, uzun hemodiyaliz süresi, ATG kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, akut rejeksiyon epizodları, CMV enfeksiyonu, lökopeni, idame tedavide takrolimus ya da mikofenolat kullanımı gibi faktörler pulmoner fungal enfeksiyon gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (100).

Einollahi ve ark.'nın (95) çalışmasında invazif fungal enfeksiyon saptanan 21 hastanın %33'ünde risk faktörü olarak DM, %33'ünde de yüksek doz steroid kullanımı öyküsü olduğu tespit edilmiştir.

Alangaden ve ark.'nın (94) çalışmasında bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların gelişiminde rol oynayabilecek potansiyel risk faktörleri değerlendirilmiş olup, DM varlığı ile fungal enfeksiyon gelişimi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır.

Abbott ve ark.'nın (98) çalışmasında invazif fungal enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatırılan renal transplant alıcılarında fungal enfeksiyon gelişiminde etkisi olduğu saptanan bağımsız risk faktörleri; DM'a bağlı son dönem böbrek yetmezliği, rejeksiyon, transplantasyon öncesi 4 yıl ve daha uzun süre diyalize girmiş olmak, idame tedavide takrolimus kullanımı olarak belirtilmiştir.

Altıparmak ve ark.'nın (97) yaptığı çalışmada renal transplant alıcılarında uzun süre hastanede yatış, uzun süre antibiyotik kullanımı ve

transplantasyon sonrası gelişen DM'un sistemik fungal enfeksiyon gelişiminde predispozan faktörler olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda fungal enfeksiyon gelişimi üzerine etkisi olduğu düşünülen bağımsız risk faktörlerini belirlemek için öncelikle tek değişkenli analiz yapılmış olup, ileri yaş, transplantasyon öncesi uzun hemodiyaliz süresi, DM, CMV reaktivasyonu, son 3 ayda geçirilmiş bakteriyel enfeksiyon varlığı, son bir ayda kan immünsüpresif düzeyi yüksekliği ve son 6 ayda akut rejeksiyon gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Lojistik regresyon analizi sonrasında DM, CMV reaktivasyonu, geçirilmiş bakteriyel enfeksiyon, kan immünsüpresif düzeyi yüksekliği ve akut rejeksiyonun fungal enfeksiyon gelişimini artıran risk faktörleri olduğu belirlendi. Saptadığımız risk faktörleri diğer çalışmalarda belirtilen risk faktörleri ile genel olarak uyumlu olmakla beraber literatürde immünsüpresif ajanların kan düzeyi yüksekliğinin fungal enfeksiyon riskini artırdığına dair yayına rastlanmamıştır. Bu hastalarda fungal enfeksiyonların önlenmesi için immünsüpresif ilaç kan düzeylerinin yakın takip edilmesinin faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

İnvazif aspergilloz solid organ transplant alıcılarında mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Transplantasyon yapılan hastalarda görülen fungal enfeksiyonlar içinde *Aspergillus* türleri ile oluşan enfeksiyonların oranı %10'un altında olmasına rağmen mortalite oranları %40 ile %60 arasında değişmekte ve özellikle İPA ve santral sinir sistemi aspergillozunda mortalite oranları %100'e yaklaşmaktadır (101-103).

Ju ve ark.'nın (104) Kore'de yaptıkları 1979-2007 yıllarını kapsayan 28 yıllık çalışmada; 2954 böbrek ve 261 karaciğer alıcısında retrospektif olarak İPA gelişimi araştırılmış olup 7 böbrek alıcısı ve 2 karaciğer alıcısı olmak üzere toplam 9 hastada İPA saptanmıştır. Hastaların %55,6'sına (n=5) transbronşial akciğer biyopsisi veya otopsi ile, %33,3'üne (n=3) balgam kültürü ile, 1 hastaya da klinik ve radyolojik olarak İPA tanısı konmuş olup bu hastalardaki mortalite oranını %55,6 (5/9) olarak bildirilmiştir.

Kalender ve ark. (105) 1986-1998 yılları arasında izledikleri 275 renal transplant alıcısında retrospektif olarak fırsatçı akciğer enfeksiyonlarını irdemişlerdir. Çalışmada saptanan 40 fırsatçı enfeksiyonun 8'inin İPA,

1'inin mukormikoz olduğu, bu 9 olgunun da 7'sinin ölümlle sonuçlandığı belirtilmiştir.

Rosenhagen ve ark.'nın (106) çalışmasında 2001-2004 yılları arasında karaciğer transplantasyonu yapılan 170 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiş olup 2 hastada kanıtlanmış, 7 hastada yüksek olasılıklı, 5 hastada düşük olasılıklı İPA saptanmıştır. Bu 14 hastanın 13'ü (%92) tanı sonrası ilk ayda hayatını kaybetmiştir. Çalışmada karaciğer alıcılarında İPA gelişimine etki eden bağımsız risk faktörleri; transplantasyon sonrası CMV enfeksiyonu geçirmek ve postoperatif diyalize girilmesi olarak riskli bulunmuştur.

Baddley ve ark.'nın (107) 2001-2005 yılları arasında 23 transplant merkezinin katılımıyla yaptığı çalışmada, çok sayıda hemopoetik kök hücre ve solid organ transplant alıcısı prospektif olarak değerlendirilmiş ve tüm transplant alıcılarında toplam 642 kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA saptanmıştır. Bu hastaların %49,4'ünün (317/642) kaybedildiği, solid organ transplant alıcılarında gelişen İPA'da mortalitenin %34,4 (78/227) olduğu bildirilmiştir.

Zhang ve ark.'nın (108) 2005-2007 yılları arasında Çin'de yaptıkları retrospektif çalışmada 2000 renal transplant alıcısında 7 olguda İPA saptanmış (hastaların tümünden *Aspergillus fumigatus* izole edilmiş) ve hastaların median yaşı 45 (41-50) olarak bildirilmiştir. Hastalarda transplantasyondan tanı konulmasına kadar geçen medyan süre 64 gün (41-130) olarak saptanmıştır. Enfeksiyon 4 hastada (%57) ölüm ile sonuçlanmış, yaşayan 3 hastada da greft kaybı gelişmiştir. İPA tanılı hastalarda İPA gelişiminde risk faktörü olarak 6 olguda DM, 6 olguda gecikmiş greft fonksiyonu nedeniyle ATG, ya da metilprednizolon kullanımı olduğu vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda 344 renal transplant alıcısında kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı olmak üzere toplam 30 İPA olgusu saptanmış olup, İPA mortalitesi %66,6 olarak bulundu. Etkenin izole edilebildiği tüm olgularda etken *Aspergillus fumigatus* idi. Çalışmamızda DM, CMV reaktivasyonu, son 3 ayda geçirilmiş bakteriyel enfeksiyon varlığı, son

bir ayda kan immünsüpresif düzeyi yüksekliği ve idame tedavide takrolimus kullanımı İPA gelişimini artıran bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Literatürde kan immünsüpresif düzeyi yüksekliğinin İPA gelişimini arttırdığına dair yayına rastlanmamıştır. Fungal enfeksiyon açısından risk taşıyan hastaların immünsüpresif düzeylerinin yakın takibi bu açıdan anlamlı olabilir.

Takrolimus ile İPA ya da fungal enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişkinin farklı yorumlandığı yayınlar mevcuttur. Takrolimusun fungal enfeksiyon gelişiminde risk faktörü olduğu saptanan çalışmalar (98,99) olduğu gibi, kalsinörin inhibitörlerinin fungal enfeksiyon gelişimini azalttığı yönünde yayınlar da yer almaktadır. Çeşitli yayınlarda kalsinörin en az üç önemli fırsatçı mantarın (*Candida*, *Cryptococcus* ve *Aspergillus* spp) virülansında ve patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (109-112). Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda zigomikoz gelişiminin prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, idame immünsüpresif tedavide takrolimus kullanımının zigomikoz gelişimini 4 kat azalttığı belirtilmiştir (109). Başka bir çalışmada kalsinörin inhibitörü kullanan solid organ transplant alıcılarında *Cryptococcus* türleri ile gelişen enfeksiyonların disseminasyonu ve mortalitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (113).

Sonuç olarak; fungal enfeksiyonlar insidansı düşük olmasına rağmen renal transplant alıcılarında hala önemli bir komplikasyon olmaya devam etmektedirler. Yeni ve güçlü antifungallere rağmen invazif fungal enfeksiyonların mortalitesi tüm transplant alıcılarında halen yüksek seyretmektedir. Hayatta kalan hastalarda greft kaybı gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Mantar kültürlerinin zaman alması nedeniyle fungal enfeksiyonlara erken tanı koymak ve tedaviye başlamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda fungal enfeksiyon gelişimine etki eden bağımsız risk faktörlerinin ve yüksek riskli hastaların belirlenmesinin bu enfeksiyonların önlenmesi ve erken tanısı için olanak sağlayacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Fishman JA. İnfection in solid organ transplant recipients. N Engl J Med 2007;357:2601-14.
2. Paya CV. Fungal infections in solid organ transplantation. Clin Infect Dis 1993;16:677-88.
3. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy. Clin Infect Dis 2000;31:545-53.
4. Kahan BD. Transplantation timeline. Transplantation 1991;51:1-21.
5. Göksoy E. (Çeviri editörü). Organ transplantasyonunda gelişmeler. 1. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi;1993. 1-42.
6. Bradley JA, Hamilton DNH. Organ transplantation: An historical perspective. In: Hakim NS, Danovitch GM (eds). Transplantation Surgery. 1st. Edition. London: Springer; 2001. 1-21.
7. Haberal M, Öner Z, Karamehmetoğlu M, et al. Cadaver kidney transplantation with cold ischemia time from 48 to 96 hours. Transplant Proc 1984;16:1330-2.
8. Karakayalı H, Haberal M. The history and activities of transplantation in Turkey. Transplant Proc 2005;37:2905-8.
9. Kahan BD. Concepts and challenges in solid organ transplantation. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW (eds). Clinical Immunology: Principles and Practice. 2nd. edition. London: Mosby; 2001. 1-13.
10. Kılıçtırgay K. İmmünoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel&Güneş; 2003. 53-65.
11. Krensky AM, Weiss A, Crabtree G, et al. T lymphocyte-antigen interactions in transplant rejection. N Engl J Med 1990;322:510-7.
12. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 2004;351:2715-29.
13. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Transplantation in the treatment of renal failure. In: Kasper D, Braunwold E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine.16th edition. New York: McGraw-Hill; 2005. 1668.
14. Chandraker A, Perkins DL, Carpenter CB, Sayegh MH. Transplantation Immunobiology. In: Brenner BM (ed). Brenner&Rector's The Kidney. 7th edition. 2003. 2759.
15. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanism of action and therapeutic efficacy. Crit Rev Oncol Hematol. 2005;56:23-46.
16. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, et al. Monitored high dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. Transplantation 1998;66:334-9.

17. Kayaalp O. İmmün Sistem Bozuklukları ve İmmünomodülatör İlaçlar. Kayaalp O (editör) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı. Ankara: Hacettepe Taş; 2002. 416.
18. Tanrısev M, Cirit M. Organ naklinde kullanılan ilaçlar. Yalçın AN, Köse Ş, Erbay RH. (editörler). Transplant infeksiyonları. 1. Baskı. İstanbul: Bulaşıcı hastalıkları önleme derneği yayınları;2011:327-33.
19. Dummer JS. Risk factors and approaches to infections in transplant recipients. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005. 3476.
20. Munksgaard B. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation. AM J Transplant 2004;4:6-9.
21. Snyderman DR. Epidemiology of infections after solid organ transplantation. Clin Infect Dis 2001;33:5-8.
22. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:22-48.
23. Gabardi S, Kubiak DW, Chandraker AK, et al. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients. Transpl Inf 2007;20:993-1015.
24. Ersoy A, Yıldız A. Böbrek Transplantasyonunda Viral Olmayan Enfeksiyöz Hastalıklarda Medikal Tedavi. Türkiye klinikleri J Nephrol Special Topics 2010;3:55-62.
25. Vilchez RA, Kwak EJ, Kusne S. Advances in Diagnosis and Management of Invasive Fungal Infections in Organ Transplant Recipients. Curr Opin Organ Transplant 2002;7:320-4.
26. Knoop C, Antoine M, Vachery JL, et al. Gastric perforation due to mucormycosis after heart-lung and heart transplantation. Transplantation 1998;66:932-5.
27. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. N Engl J Med 1998;338:1741-51.
28. Hadley S, Karchamer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. Infect Dis Clin North Am 1995;9:1045-74.
29. Iwen PC, Rupp ME, Langnas AN, et al. Invasive pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: 12 year experience and review of the literature. Clin Infect Dis 1998;26:1092-7.
30. Polat SH. Hemopoyetik kök hücre ve solid organ transplantasyonu sonrası *Aspergillus* enfeksiyonları. Yalçın AN, Köse Ş, Erbay RH. (editörler) Transplant infeksiyonları. 1. Baskı. İstanbul: Bulaşıcı hastalıkları önleme derneği yayınları;2011. 223-35.

31. Nucci M, Anaissie E. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation-Focus on aspergillosis. *Clin Chest Med* 2009;30:295-306.
32. Singh N, Peterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:44-69.
33. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:608-15.
34. Daoud MS, Gibson LE, Su WPD. Skin infections. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, (eds). *Transplant infections*. 1st edition. New York: Lippincott-Raven; 1998. 121-31.
35. Vuruşkan H, Ersoy A, Girgin NK, et al. An unusual cause of ureteral obstruction in a renal transplantrecipient. *Transplant Proc* 2005;37:2115-7.
36. Ersoy A, Akdağ I, Akalin H, et al. Aspergillosis osteomyelitis and joint infection in a renal tansplant recipient. *Transplant Proc* 2007;39:1662-3.
37. Denning DW, Evans EG, Kibbler CC, et al. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplation. *British Society for Medical Mycology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:424-36.
38. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139-47.
39. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:250-60.
40. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996;100:171-8.
41. Ascioğlu S, Rex JH, Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
42. Pauw B, Walsh TJ, Donnelly P, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Insitute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Inf Dis* 2008;46:1813-21.
43. Linden PK, Coley K, Fontes P, et al. Late onset invasive aspergillosis in organ transplant recipients: Outcome comparison of therapy with Amfoterisin B lipid complex and a historical cohort treated with conventional Amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2003;37:17-25.

44. Fortun J, Martin Davila P, Sanchez MA, et al. Voriconazole in the treatment of invasive mold infections in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:408-13.
45. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Vorikonazol versus Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
46. Akalın H. Solid Organ Transplantasyonu ve Hemopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Solunum Yolu Enfeksiyonları. Yalçın AN, Köse Ş, Erbay RH. (editörler). *Transplant infeksiyonları*. 1. Baskı. İstanbul: Bulaşıcı hastalıkları önleme derneği yayınları; 2011. 199-212.
47. Arıbaş E, Kandemir B. Hemopoetik Kök Hücre ya da Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları. Yalçın AN, Köse Ş, Erbay RH. (editörler). *Transplant infeksiyonları*. 1. Baskı. İstanbul: Bulaşıcı hastalıkları önleme derneği yayınları; 2011. 109-14.
48. Singh N, Husain S. Infections of the central nervous system in transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2000;2:101-11.
49. Czartoski T. Central nervous system infections in transplantation. *Curr Treat Options Neurol* 2006;8:193-201.
50. Patterson JE. Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:229-36.
51. Husain S, Tollemar J, Domingez EA, et al. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: Prospective multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 2003;75:2023-9.
52. İnci R. Hemopoetik Kök Hücre ve Solid Organ Transplantasyonu Sonrası *Candida* İnfeksiyonları. Yalçın AN, Köse Ş, Erbay RH. (editörler). *Transplant infeksiyonları*. 1. Baskı. İstanbul: Bulaşıcı hastalıkları önleme derneği yayınları;2011. 237-43.
53. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
54. Pappas PG. Fungal İnfections in Solid Organ Transplant Recipients. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD (eds.) *Clinical Mycology*. 1st edition. New York: Oxford University Press; 2003. 470-87.
55. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005;40:1413-21.
56. Takai K, Tollemar J, Wilczek HE, et al. Urinary tract infections following renal transplantation. *Clin transplant* 1998;12:19-23.
57. Lyerova L, Lacha J, Skibova J, et al. Urinary tract infection in patients with respect to long term function and allograft survival. *Ann Transplant* 2001;6:19-20.

58. Akalın H. Böbrek Transplantasyonunda Enfeksiyon Komplikasyonları. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2:70-8.
59. Oğuz V. Solid Organ Transplant Alıcılarında Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarının Yönetimi. Klimik Dergisi 2008;21:23-33.
60. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. Med Mycol 2007;45:305-20.
61. Arısoy ES. Aseptik ve viral menenjitler. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (editörler) 3. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:1422-30.
62. Husain S, Wagener MM, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. Emerg Infect Dis 2001;7:375-81.
63. Wu G, Vilchez RA, Eidelman B, et al. Cryptococcal meningitis: An analysis among 5521 consecutive organ transplant recipients. Transpl Infect Dis 2002;4:183-8.
64. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: An overview. Am J Transplant 2002;2:575-80.
65. John GT, Mathew M, Snehalatha E, et al. Cryptococcosis in renal allograft recipients. Transplantation 1994;58:855-6.
66. Metin D. Hemopoetik Kök Hücre ve Solid Organ Nakli Yapılan Hastalarda Kandidoz ve Aspergilloz Dışındaki Mantar Enfeksiyonları. Yalçın AN, Köse Ş, Erbay RH. (editörler). Transplant enfeksiyonları. 1. Baskı. İstanbul: Bulaşıcı hastalıkları önleme derneği yayınları;2011. 245-50.
67. Vilchez RA, Irish W, Lacomis J, et al. The clinical epidemiology of pulmonary cryptococcosis in non AIDS patients at a tertiary care medical center. Medicine (Baltimore) 2001;80:308-12.
68. Karadeniz A, Özsüt H. Transplantasyon ve Üriner Sistem İnfeksiyonları. Yalçın AN, Köse Ş, Erbay RH. (editörler) Transplant enfeksiyonları. 1. Baskı. İstanbul: Bulaşıcı hastalıkları önleme derneği yayınları;2011. 169-173.
69. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2003;37:221-9.
70. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with Cryptococcus neoformans infection. Transplantation 2005;80:1033-9.
71. Yücesoy M. *Cryptococcus neoformans* ve diğer maya formundaki mantarlar. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (editörler) 3. Baskı. Ankara: Nobel tıp kitabevleri; 2008. 2427-37.
72. Howell SA, Hazen KC. *Candida*, *Cryptococcus* and other yeasts of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller

- MA, Yolken RH (eds). Manual of Clinical Microbiology. 8th edition. Washington D.C.:ASM Pres; 2003. 1693-711.
73. Richardson MD, Warnock DW (eds). Fungal Infection / Diagnosis and Management. 3rd edition. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2003. 346-353.
 74. Arıkan S, Haşçelik G. Comparison of NCCLS microdilution method and E test in antifungal susceptibility testing of clinical *Trichosporon asahii* isolates. Diagn Microbiol Infect Dis 2002;43:107-11.
 75. Arney KL, Tiernan R, Judson MA. Primary pulmonary involvement of *Fusarium solani* in a lung transplant recipient. Chest 1997;112:1128-30.
 76. Sampathkumar P, Paya CV. Fusarium infection after solid-organ transplantation. Clin Infect Dis. 2001;32:1237-40.
 77. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous Infection by *Fusarium species* in healthy and immunocompromised hosts: Implications for diagnosis and management. Clin Infect Dis 2002;35:909-20.
 78. Husain S, Alexander BD, Munoz P, et al. Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: Emerging importance of non *Aspergillus* mycelial fungi. Clin Infect Dis 2003;37:221-9.
 79. Wood GM, McCormack JG, Muir DB, et al. Clinical features of human infection with *Scedosporium inflatum*. Clin Infect Dis 1992;14:1027-33.
 80. Husain S, , Munoz P, Forrest G, et al. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: Clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. Clin Infect Dis 2005;40:89-99.
 81. Yehia M, Thomas M, Pilmore H, et al. Subcutaneous black fungus infection in renal transplant recipients: Three cases. Transplantation 2004;77:140-2.
 82. Garcia Diaz JB, Baumgarten K. Phaeohyphomycotic infections in solid organ transplant patients. Semin Respir Infect 2002;17:303-9.
 83. Silveira F, Nucci M. Emergence of black moulds in fungal disease: Epidemiology and therapy. Curr Opin Infect Dis 2001;14:679-84.
 84. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, et al. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;30:658-61.
 85. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, et al. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;30:688-95.
 86. Chapman SW, Bradsher RW, Campbell GD, et al. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;30:679-83.

87. Uzun Ö. *Histoplasma capsulatum* ve diğer dimorfik mantarlar. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (editörler) 3. Baskı. Nobel tıp kitabevleri: Ankara;2008. 2438-47.
88. Singh N, Gayowski T, Singh J, et al. Invasive gastrointestinal zygomycosis in a liver transplant recipient: Case report and review of zygomycosis in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 1995;20:617-20.
89. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: The re-emerging fungal infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:215-9.
90. Jimenez C, Lumbreras C, Aguado JM, et al. Successful treatment of mucor infection after liver or pancreas-kidney transplantation. Transplantation 2002;73:476-80.
91. Richardson MD, Koukila P, Shankland GS. *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia* and other agents of systemic and subcutaneous zygomycosis. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). Manual of Clinical Microbiology. 8th edition. Washington D.C: ASM Press;2003. 1761-80.
92. Patel R. Infections in Recipients of Kidney Transplants. Infect Dis Clin North Am 2001;15: 901-51.
93. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive Fungal Infections Among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Clin Infect Dis 2010;50:1101-11.
94. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: Current Epidemiology and Associated Risk Factors. Clin Transplant 2006;20:401-9.
95. Einollahi B, Pezeshki M, Pourfarziani V, et al. Invasive Fungal Infections Following Renal Transplantation: A review of 2410 recipients. Ann Transplant 2008;13:55-8.
96. Veroux M, Giuffrida G, Corona D, et al. Infective Complications in Renal Allograft Recipients: Epidemiology and Outcome. Transplantation Proceedings 2008;40:1873-6.
97. Altıparmak MR, Apaydın S, Trablus S, et al. Systemic Fungal Infections After Renal Transplantation. Scand J Infect Dis 2002;34:284-8.
98. Abbott KC, Hypolite I, Poropatich RK, et al. Hospitalizations for Fungal Infections After Renal Transplantation in the United States, Transpl Infect Dis 2001;3:203-11.
99. Tollemar JG. Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV (eds). Transplant Infections. 1st edition. New York: Lippincott-Raven;1998. 339-50.

100. Chen G, Zhang Z, Gu J, et al. Incidence and Risk Factors For Pulmonary Mycosis in Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:4094-8.
101. Chugh KS, Sakhuja V, Jain S, et al: High Mortality in Systemic Fungal Infections Following Renal Transplantation in Third-World Countries. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:168.
102. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis Case-Fatality: Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358.
103. Paterson DL, Singh N. Invasive Aspergillosis in Transplant Recipients. *Medicine* 1999;78:123.
104. Ju MK, Joo DJ, Kim SJ, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis After Solid Organ Transplantation: Diagnosis and Treatment Based on 28 Years of Transplantation Experience. *Transplant Proc* 2009;41:375–8.
105. Kalender B, Apaydin S, Altıparmak MR, et al. Opportunistic Pulmonary Infection After Renal Transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:563-5.
106. Rosenhagen M, Feldhues R, Schmidt J, et al. A Risk Profile for Invasive Aspergillosis in Liver Transplant Recipients. *Infection* 2009;37:313-9.
107. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, et al. Factors Associated with in Transplant Patients with Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2010;50:1559-67.
108. Zhang XD, HU XP, Yin H, et al. *Aspergillus Pneumoniae* in Renal Transplant Recipients. *Chin Med J* 2008,128:791-4.
109. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, et al. Zygomycosis in Solid Organ Transplant Recipients: A Prospective, Matched Case-Control Study to Assess Risks for Disease and Outcome. *J Infect Dis* 2009;200:1002-11.
110. Blankenship JR, Wormley FL, Boyce MK, et al. Calcineurin is essential for *Candida albicans* survival in serum and virulence. *Eukaryot Cell* 2003;2:422-30.
111. Odom A, Muir S, Lim E, et al. Calcineurin is required for virulence of *Cryptococcus neoformans*. *EMBO J* 1997;16:2576-89.
112. Steinbach W, Cramer RA, Perfect BZ, et al. Calcineurin controls growth, morphology, and pathogenicity in *Aspergillus fumigatus*. *Eukaryot Cell* 2006;5:1091-103.
113. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis* 2007;195:756-64.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım, Sayın Prof. Dr. Okan Töre'ye, Sayın Prof. Dr. Suna Gedikoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Güher Göral'a, Sayın Prof. Dr. Safiye Helvacı'ya, Sayın Prof. Dr. Reşit Mıstık'a, asistanlığım boyunca her konuda desteğini gördüğüm tez danışmanım Sayın Prof. Dr. E. Halis Akalın'a, yetişmemde emekleri olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Beyza Ener'e, Sayın Prof. Dr. Barbaros Oral'a, Sayın Prof. Dr. Cüneyt Özakın'a, Sayın Doç. Dr. Yasemin Heper'e, Sayın Doç. Dr. Emel Yılmaz'a, Sayın Doç. Dr. Melda Sınırtaş'a, Sayın Doç. Dr. Ferah Budak'a, Sayın Uzm. Dr. Sevim Akçağlar'a, Sayın Uzm. Dr. Oktay Alver'e, Sayın Uzm. Dr. Esra Kazak'a, tezimin kuruluş ve yürütme aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Alparslan Ersoy'a ve Dr. Oğuzhan Sıtkı Dizdar'a, istatistik çalışmalarım da emeğini esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na, klinikte ve laboratuarda bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen tüm hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca bana çok güzel anlar yaşatan, birlikte çalışmaktan ve arkadaşlıklarından büyük keyif aldığım başta Dr. Tülay Şener Özvatan ve Dr. Emel Aslan olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın ve eğitimimin her aşamasında hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, güçlerini, sevgi ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim canım aileme, bu zorlu süreçte gösterdiği sabır ve anlayış için sevgili eşime teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Bursa'da doğdum. İlköğrenimimi Bursa Atatürk İlkokulu'nda, orta ve lise eğitimimi Bursa Kız Lisesi'nde tamamladım. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1998 yılında tıp eğitimime başladım ve 2004 yılında pratisyen doktor olarak mezun oldum.

Mayıs 2006'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak ihtisasa başladım. Halen aynı bölümde göreve devam etmekteyim.