

CMV Profilaksisi Alan Böbrek Nakli Olan Hastalarda CMV Enfeksiyonu Sıklığı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi §

Alparslan ERSOY*, Ahmet GÜLTEPE**, Emel IŞIKTAŞ SAYILAR*, Yavuz AYAR*, Halis AKALIN***, Fatih COŞKUN**, Meltem ÖNER TORLAK***, Gökhan COŞGUN**, Coşkun ATEŞ**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: CMV (sitomegalovirüs) böbrek nakli sonrası en sık görülen viral enfeksiyondur. Akut rejeksiyon, greft yetmezliği, mortalite, fırsatçı enfeksiyonlar, malignite, diabetes ve kardiyovasküler komplikasyon riskini artırabilir. Nakil sonrası profilaktik antiviral tedavi CMV enfeksiyonlarının sıklığını azaltan en önemli yaklaşımdır. Bu çalışmada valgansiklovir profilaksisi alan böbrek nakli alıcılarında CMV enfeksiyonu sıklığı ve risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde son dönem böbrek yetmezliği ile böbrek nakli yapılan ve erken dönemde oral valgansiklovir ile CMV profilaksisi yapılan 126 böbrek nakli alıcısı çalışmaya dâhil edildi. CMV enfeksiyonu Abbott Real Time PCR tekniğiyle gösterilen CMV-DNA pozitifliği ile değerlendirildi. Hastalar CMV-DNA pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı ve özellikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Yüz yirmi altı böbrek nakli alıcısının 35'inde (%27.7) CMV-DNA pozitifliği saptandı. CMV-DNA pozitif ve negatif alıcıların demografik karakteristikleri benzerdi. İki grubun akut rejeksiyon sıklığı ve böbrek fonksiyonları arasında fark bulunmadı. Siklosporin ve takrolimus bazlı immünsüpresif alanlardaki CMV-DNA pozitifliği oranı karşılaştırılabilir (sırasıyla %35'e karşılık %21.2 $p>0.05$). CMV enfeksiyonu gelişen alıcılarda akut rejeksiyon nedeniyle anti-timosit globulin (ATG) kullanma oranı anlamlı yüksekti (%22.8'e karşılık %8.7, $p=0.038$). Ayrıca, ATG kullanılan hastaların %50'sinde CMV enfeksiyonu görüldü.

Sonuç: CMV enfeksiyonu böbrek nakli alıcılarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve gelişiminden başlıca indüksiyon veya rejeksiyon tedavisi için kullanılan antikor tedavileri sorumludur. Antikor tedavisi alan alıcılarda CMV-DNA kopyalarının düzenli izlenmesi yararlı olabilir. Özellikle bu hastalarda etkili profilaksi stratejileri geliştirilmelidir.

SUMMARY

Evaluation of the Frequency of CMV Infection and Risk Factors in Kidney Transplant Patients Who are Receiving CMV Prophylaxis

Objective: Cytomegalovirus (CMV) is the most common viral pathogen isolated in kidney transplant patients. CMV infections may increase the risk of acute rejection, and lead to graft failure, patient death, opportunistic infections, malignancy, diabetes, and cardiovascular complications. Prophylactic antiviral therapy after transplantation is the most effective strategy to reduce the incidence of CMV infections. In this study, we aimed to investigate the incidence of CMV infection and risk factors in kidney transplant recipients who received valganciclovir prophylaxis.

Materials and Methods: A total of 126 kidney transplant patients who received oral valganciclovir prophylaxis and underwent kidney transplantation due to end-stage renal disease in our center were included in the study. CMV infection was evaluated with CMV-DNA positivity measured by Abbott Real Time PCR technique. The patients were divided into two groups as CMV-DNA positive and negative and their features were compared.

Results: Of 126 kidney transplant recipients, 35 (27.7%) had CMV-DNA positivity. Demographic characteristics of CMV-DNA positive and negative recipients were similar. There was no difference between acute rejection rates and kidney functions. CMV-DNA positivity rates were comparable in the patient groups receiving cyclosporin or tacrolimus-based immunosuppressive agents (35% vs. 21.2%, $p>0.05$, respectively). The frequency of anti-thymocyte globulin (ATG) use due to acute rejection was significantly higher in the recipients with CMV infection (22.8% vs. 8.7%, $p=0.038$). In addition, CMV infection occurred in 50% of the patients who were given ATG.

Conclusion: CMV infection is a significant cause of morbidity and mortality in transplant recipients and antibody therapies used for induction or rejection are the major factors responsible from development of CMV infection. It will be useful to follow-up CMV-DNA copies regularly in the recipients who receive antibody treatment and effective prophylaxis strategies should be established in these patients.

Anahtar kelimeler: Sitomegalovirüs enfeksiyonu, böbrek nakli, immünsüpresyon

Key words: Cytomegalovirus infection, kidney transplantation, immunosuppression

Alındığı tarih: 01.11.2013

Kabul tarihi: 11.09.2014

Yazışma adresi: Alparslan Ersoy, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Görükle Kampüsü, 16059 Nilüfer/Bursa
e-posta: alpersoy@uludag.edu.tr

§ Bu araştırma; 51st ERA-EDTA (XLI Congress of The European Renal Association European Dialysis and Transplant Association) 31 May - 3 June, 2014, Amsterdam, The Netherlands, Abstracts, Kongresi'nde MP692 (FP221) sunulmuştur.

GİRİŞ

Böbrek nakli, günümüzde son dönem böbrek yetmezliği hastaları için başlıca tedavi seçeneğidir. Yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırır, diyaliz tedavileriyle ilişkili morbiditeyi ve uzun vadede maliyeti azaltır⁽¹⁻⁴⁾. Günümüzde etkin immüno-supresif ilaçların kullanıma girmesi ile böbrek nakilli hastalarda rejeksiyon sıklığı azalmış, greft sağkalımı artmıştır. Bu ilaçlar; kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), antiproliferatif ilaçlar (mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum), mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus), antitümör globulin (ATG) ve anti-interlökin (IL)-2 reseptör antikorlarıdır⁽²⁾. Transplantasyonda hedef kusursuz hasta ve greft sağkalımı için en uygun immüno-supresif tedavi kombinasyonunu seçmek ve başlıca mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalık, enfeksiyon ve malignite gibi komplikasyonların gelişimini en aza indirmektir^(2,5).

Transplantasyon sonrası 1. ayda görülen enfeksiyonlar sıklıkla yara yeri enfeksiyonları, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları ve kateterle ilişkili enfeksiyonlardır. Sitomegalovirüs (CMV), *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* türleri, *Nocardia* türleri, *Toxoplasma gondii* ve *Listeria monocytogenes* gibi fırsatçı etkenlerle oluşan enfeksiyonlarla daha çok 2-6. ay arasında karşılaşılır. Altıncı aydan sonra, hastaların çoğunda allogreftin fonksiyonu yeteri kadar stabilleşince immüno-supresyon azaltılır. Bu dönemde toplumda yaşayan diğer kişilerle benzer enfeksiyonlar görülür. Tüm solid organ nakli alıcılarında en sık görülen viral etken CMV'dir⁽⁶⁾. Tüm böbrek nakli alıcılarının %35'inde belirgin CMV enfeksiyonu olduğu ve ölümlerin %2'sinden CMV'nin sorumlu olduğu bildirilmektedir^(7,8). Böbrek nakli sonrası CMV enfeksiyonu için risk faktörleri; CMV'ye karşı hücresel ve humoral bağışıklığın yokluğu, alıcının aldığı immüno-supresif ilaçlar, indüksiyon veya rejeksiyon

tedavisi için antilenfosit antikorların kullanımı, yaş, eşlik eden hastalıklar ve nötropeni varlığıdır⁽⁹⁾. Nakil sonrası ilk dört ayda CMV hastalığı; ateş, lökopeni, trombositopeni, pnömoni, hepatit ve gastrointestinal ülserasyonların çeşitli şekillerde kombinasyonu ile görülebilir. Altıncı aydan sonra ise daha önce geçirilmiş akut hastalığı takiben ya da CMV hastalığının ilk belirtisi olabilen ilerleyici koriorretinit görülebilir⁽¹⁰⁾. Nakilden sonra hücresel ve humoral immün yanıtlar, CMV tanısında kullanılan serolojik testleri güvenilirmez hâle getirir. Bu nedenle virüsün hızlı bir yöntemle gösterilmesi önem taşır. Altın standart hâlen hücre kültürü tekniğidir. Bu yöntemin dezavantajı sitopatik bir etki gösterilene kadar 6 haftadan daha uzun bir sürenin gerekmesidir⁽⁷⁾. CMV'nin saptanması, PCR ile çok hızlı yapılabilir. PCR ile viremi klinik hastalık başlamadan birkaç gün önce saptanabilir ve önceden (preemptif) tedavi başlanabilir⁽¹¹⁾. Günümüzde negatif CMV serolojisine sahip alıcı ve vericiler dışındaki tüm böbrek nakli alıcılarında ve T hücre eksiltici antikor tedavisi sonrasında CMV kemoprofilaksisi (oral gansiklovir veya valgansiklovir) yapılması önerilmektedir. Oral valgansiklovir, en az intravenöz gansiklovir kadar CMV enfeksiyonu ve hastalığını önlemede etkilidir⁽¹²⁾. Bu çalışmada valgansiklovir profilaksisi verilen böbrek nakli alıcılarında CMV enfeksiyonu sıklığı ve risk faktörlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Haziran 2011 ile Ekim 2013 tarihleri arasında merkezimizde son dönem böbrek yetmezliği ile böbrek nakli yapılan hastalar dâhil edildi. Yüz altmış hastanın (yaş ortalaması 39.3 yıl, 78'i kadın, 82'si erkek ve 94'ü kadaverik, 66'sı canlı vericili) tıbbi bilgileri elektronik dosya sisteminden retrospektif olarak elde edildi. Yedi alıcı asiklovir profilaksisi uygulandığından, 15 alıcı nakil sonrası geçen süre 6. aydan daha kısa olduğundan ve 12 alıcı erken dönemde

greft kaybı olduğu ve valgansiklovir profilaksisi almadığı için çalışma dışı bırakıldı. Nakil sonrası erken dönemde oral valgansiklovir ile CMV profilaksisi yapılan ve CMV serolojik testi pozitif 126 böbrek nakli alıcısı çalışmaya dâhil edildi. CMV enfeksiyonu; semptomlar olmaksızın CMV'nin çoğaldığının (replikasyon) gösterilmesidir. Alıcıda serolojik değişiklikler (serokonversiyon: CMV IgM pozitifliği, daha önceden var olan CMV IgG titresinde 4 kat ve daha fazla artış), enfekte hücrelerde CMV antijeni saptanması (pp65 antijeni), kültürlerde (boğaz, balgam, idrar, buffy coat) CMV'nin üretilmesi veya PCR ile CMV-DNA'nın saptanması gerekir⁽¹¹⁾. CMV hastalığı ise, CMV enfeksiyonu bulguları (ateş, artralji, halsizlik, iştahsızlık, lökopeni, trombositopeni, hepatit, pnömoni, pankreatit, kolit, gastrit, kororetinit, meningo-ensefalit, miyokardit, nefrit) yanı sıra viral sendrom bulguları veya doku invazyon bulguları varlığının da gösterilmesi olarak tanımlandı⁽¹⁰⁾. CMV enfeksiyonu Abbott Real Time polimeraz zincirleme tepkimesi (polymerase chain reaction - PCR) tekniğiyle gösterilen CMV-DNA pozitifliği ile değerlendirildi. Negatif CMV-DNA değeri 43 kopya/mL'nin altı olarak kabul edildi. Hastalar CMV-DNA pozitif ve negatif 2 gruba ayrıldı. Hastaların demografik ve klinik verileri karşılaştırıldı. İmmüносüpresif ilaçlarla ilişkisi analiz edildi.

Tüm hastalara peroperatif intravenöz 500 mg metilprednisolon yapıldı. Postoperatif immüносüpresif tedavileri; prednisolon, kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus), antiproliferatif ilaç (mikofenolat mofetil veya mikofenolat sodyum) ile basiliximab (IL-2 reseptör antagonisti) kombinasyonundan oluştu. Akut rejeksiyon geliştiğinde 3 gün 1 g/gün metil prednisolon pulse tedavisi yapıldı. Yanıt alınamadığında anti-timosit globulin (ATG Fresenius) tedavisi 5-7 gün uygulandı. Tüm alıcılarda CMV hastalığının önlenmesi için nakilden sonraki 10 gün içinde başlayıp 100. güne kadar, günde bir kez

oral 900 mg valgansiklovir verildi. Kreatinin klerensi 60 mL/dak altındaki hastalarda ilaç idame dozu böbrek fonksiyonlarına göre (günde bir kez 450 mg, 2 günde bir 450 mg veya haftada iki kez 450 mg) ayarlandı.

Verilerin istatistiksel analizinde, SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistiksel paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Betimleyici değerler, normal dağılmayan değişkenler için medyan, minimum-maksimum; normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak sunuldu. Grup içi karşılaştırmalarda eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanıldı. Dağılımlarına göre; ikili bağımsız grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney testi ve t-testi; kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi, $p < 0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 126 alıcının 35'inde (%27.7) CMV-DNA pozitifliği saptandı. CMV-DNA pozitif hastalarda ölçülen ortalama kopya sayıları 5112 ± 12.693 kopya/mL'ydi (medyan 483; oran 47-55.600). CMV DNA pozitif ve negatif alıcıların ortalama yaşları, cinsiyet dağılımları, hepatit B pozitifliği, diabetes mellitus varlığı ve nakil süreleri benzerdi. Hepatit C pozitif hasta yoktu. Her iki grubun akut rejeksiyon sıklıkları ile 1. ay serum kreatinin ve izlemdeki son kreatinin değerleri arasında fark yoktu. CMV enfeksiyonu geçiren hastalarda, enfeksiyon döneminde ölçülen ortalama serum kreatinin değerleri 1. ay serum kreatinin değerleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu ama aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.071$) (Tablo 1). Kadavradan böbrek nakli olan alıcılardaki CMV-DNA pozitifliği oranı (%33.3), canlı vericisi olanlardaki (%20.3) ile karşılaştırıldığında yük-

Tablo 1. CMV-DNA pozitif ve negatif alıcıların özelliklerinin karşılaştırılması.

	CMV-DNA pozitif alıcılar (n=35)	CMV-DNA negatif alıcılar (n =91)	p değeri
Yaş (yıl)	43.4±14.6	38.6±12.9	0.076
Cinsiyet (erkek/kadın)	20/15	49/42	0.448
Nakil tipi (kadaverik/canlı)	24/11	48/43	0.079
Nakil süresi (ay)	16±5.7	14.7±6.4	0.314
Hepatit B pozitifliği (n, %)	3 (8.5)	2 (2.1)	0.131
Diabetes Mellitus (n, %)	9 (25.7)	15 (16.4)	0.176
Akut rejeksiyon (n, %)	6 (17.1)	10 (10.9)	0.258
Serum kreatinin (mg/dL)			
1. ay	1.85±1.15	1.65±1.39	0.468
Son izlem	1.78±0.7	1.76±1.53	0.917
CMV enfeksiyonu dönemi	2.22±1.52	-	
CNI tipi (siklosporin/takrolimus)	21/14	39/52	0.063
ATG kullanımı (n, %)	8 (22.8)	8(8.7)	0.038

CMV: sitomegalovirüs, CNI: kalsinörin inhibitörü, ATG: anti-timosit globulin

sek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p>0.05$).

Tüm alıcılar idame doz prednisolon ve mikofenolat ile birlikte ya siklosporin ya da takrolimus tedavisi alıyordu. Yalnızca her iki grupta birer hastada mikofenolat tedavisi daha sonra everolimusla değiştirilmişti. Kullanılan kalsinörin inhibitörleri dikkate alındığında; siklosporin tedavisi alanlardaki CMV-DNA pozitifliği oranı (%35) ile takrolimus tedavisi alanlardaki CMV-DNA pozitifliği oranı (%21.2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). CMV enfeksiyonu gelişen alıcılarda akut rejeksiyon nedeniyle ATG kullanma oranı anlamlı yüksek bulundu (%22.8'e karşılık %8.7, $p=0.038$) (Tablo 1). Toplam 16 hasta ATG tedavisi aldı. Bu hastaların %50'sinde CMV enfeksiyonu gelişti. ATG tedavisi almayan 110 alıcının ise 27'sinde (%24.5) enfeksiyon görüldü ($p=0.038$).

TARTIŞMA

Tüm solid organ nakli alıcılarında sık görülen viral etken olan CMV, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir⁽⁶⁾. Semptomatik CMV enfeksiyonu %20 ile %60 arasında, CMV insidansı ise %8-32 arasında bildirilmektedir⁽¹³⁾. Erken dönemde profilaksi uygulanması akut enfeksiyon gelişimini geciktirebilir. CMV hastalığı

riski taşıyan 3737 nakil hastasını kapsayan 32 çalışmanın dâhil edildiği bir metaanalizde; CMV hastalığını, CMV enfeksiyonunu ve tüm nedenlerden mortaliteyi azaltan çeşitli profilaktik antiviral ilaçların kullanımının sonuçları karşılaştırılmıştır⁽¹⁴⁾. Bu analizde CMV hastalığını önlemede gansiklovirin asiklovirden daha etkili olduğu, valgansiklovir ve intravenöz gansiklovirin profilakside oral gansiklovir kadar etkili olduğu bildirilmiştir. CMV'nin önlenmesi profilaksi veya preemptif terapi ile başarılabilir. Prospektif randomize bir çalışmada CMV serolojik testi pozitif böbrek nakli alıcılarında bu iki yaklaşımın etkinliği karşılaştırılmış ve oral valgansiklovir profilaksisinin özellikle donör ve alıcının pozitif olduğu hastalarda CMV enfeksiyonu ve hastalığını anlamlı azalttığı görülmüştür⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda CMV için oral valgansiklovir profilaksisi alan alıcılarda CMV enfeksiyonu sıklığını %27.7 bulduk. Bu gözlemimiz literatür ile uyumluydu.

CMV enfeksiyonu için en önemli risk faktörü kullanılan immünoşüpresif tedavilerdir. OKT3, antilenfosit antikorları (indüksiyon veya rejeksiyon tedavisi için) ve ATG kullanımı CMV enfeksiyonu gelişme riskini 3-4 kat arttırmaktadır^(9,16). ATG indüksiyonu alan ve CMV serolojik testi pozitif böbrek nakli alıcılarında CMV profilaksisi konusunda genel bir yaklaşım yoktur.

Son bir çalışmada ATG indüksiyonu alan alıcılarda valgansiklovir profilaksisinin preemtif tedaviye eş etkinlik sağladığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda da CMV enfeksiyonu gelişen alıcılarda akut rejeksiyon nedeniyle ATG kullanma oranı enfeksiyon gelişmeyenlere göre anlamlı yüksekti (%22.8'e karşılık %8.7) ve tüm ATG alan hastaların %50'sinde CMV enfeksiyonu görüldü.

Siklosporin içeren immünoşüpresyon uygulanan böbrek nakilli hastalarda; primer enfeksiyon riski taşıyanların %60'ında, nakil öncesi CMV serolojik testi pozitif olanların ise %20'sinde klinik olarak CMV enfeksiyonu ortaya çıktığı bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Ancak, bir başka çalışmada takrolimus (%16.6) ve siklosporin (%13.2) içeren immünoşüpresif tedavi protokolleri arasındaki CMV hastalık insidansları benzer saptanmıştır⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda siklosporin ya da takrolimus içeren immünoşüpresif ilaç alanlardaki CMV-DNA pozitifliği oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi (sırasıyla %35 karşılık %21.2).

Çalışmamızda ATG alan alıcılarda valgansiklovir oral profilaksisi uygulanmasına rağmen, CMV enfeksiyonu görülmesi nedeniyle başka risk faktörleri de dikkate alınmalıdır. Profilaksi süresinin uzun olması, hastaların %3-18'inin geç dönemde CMV hastalığı geçirmesi ve antiviral tedaviye direnç oranının yüksek olması, CMV profilaksisi ile ilgili aşılması gerekli sorunlardır⁽¹⁹⁾. Son bir çalışmada CMV enfeksiyonu gelişimi için bağımsız risk faktörlerini; yüksek riskli CMV serolojisi (donör pozitif/alıcı negatif; hazard ratio [HR] 1.4); antitimosit globulin indüksiyon terapisi (HR 2.1); yüksek takrolimus ilaç düzeyi (HR 1.4); düşük kreatinin klerensi (<60 mL/dak.) (HR 3.4) ve vücut ağırlığının >80 kg (HR 2.1) olarak saptanmıştır⁽²⁰⁾. Ancak çalışmamız retrospektif olduğu için tüm risk faktörleri değerlendirilemedi. CMV enfeksiyonu böbrek nakilli hastalarda böbrek fonksi-

yonlarını kötüleştirebilir. Renal perfüzyon azalması, akut tübüler nekroz ve organ rejeksiyonu önemli sorunlardır. CMV enfeksiyonunu önlemek rejeksiyon insidansını azaltabilir ve allograft sağkalımını olumlu etkileyebilir⁽²¹⁾. Çalışmamızda CMV enfeksiyonu pozitif ve negatif grupların bazal ve izlemdeki son kontrolde elde edilen ortalama serum kreatinin değerleri arasında fark yoktu. CMV enfeksiyonu pozitif grupta, enfeksiyon döneminde böbrek fonksiyonlarında anlamı bir değişiklik olmadı. Çok merkezli randomize bir çalışmada kadaverik böbrek alıcılarına siklosporin, mikofenolat mofetil ve steroid ile birlikte 2 doz daklizumab (n=54) veya timoglobulin (n=55) tedavileri verildi. Hastalar aynı zamanda oral gansiklovir profilaksisi aldı. Üç yıllık gözlem döneminde CMV enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen hastaların hasta ve greft sağkalımları, biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon oranları ve böbrek fonksiyonları benzerdi⁽²²⁾.

Sonuç olarak, CMV enfeksiyonu böbrek nakli alıcılarında önemli bir medikal komplikasyondur. Özellikle indüksiyon veya akut rejeksiyon nedeniyle ATG kullanılan seropozitif alıcılarda oral gansiklovir profilaksisi uygulanmalıdır. Ancak, yüksek riskli alıcılarda PCR ile viremi klinik hastalık başlamadan saptanarak önceden preemtif tedavi yararlı olabilir. Bu konuda başka araştırmaların yapılmasına gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74:1377-81. <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200211270-00005>
2. Ersoy A. Böbrek transplantasyonunda yeni immünsupresif rejim arayışları. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2:39-44.
3. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993; 270:1339-43. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1993.03510110079036>

4. **Ersoy A, Yıldız A.** Böbrek transplantasyonunda viral olmayan infeksiyöz hastalıklarda medikal tedavi. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2010; 3:55-62.
5. **Rigatto C.** Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. *Semin Dial* 2003; 16:106-10. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-139X.2003.16026.x>
6. **Akalm H.** Böbrek transplantasyonunda enfeksiyon komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2:70-8.
7. **Müller GA, Müller CA, Einsele E.** Cytomegalovirus infection: How to manage it in the immunocompromised transplant recipient? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:3-4.
8. **Ram Peddi V, Hariharan S, Schroeder TJ, First MR.** Impact of ganciclovir prophylaxis on cytomegalovirus infection in recipients of cadaveric renal allografts. *Nephron* 1997; 76:49-55. <http://dx.doi.org/10.1159/000190140>
9. **Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U.** Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 2005; 5:218-27. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00692.x>
10. **Rubin RH.** Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 44:221-36. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1993.234>
11. **Humar A, Snyderman D.** AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4:S78-86. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02897.x>
12. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group.** KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3:S1-155. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x>
13. **Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V.** Viral infection in renal transplant recipients. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012:820621. <http://dx.doi.org/10.1100/2012/820621>
14. **Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al.** Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005; 365:2105-15. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66553-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66553-1)
15. **Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M; VIPP Study Group.** Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation* 2012; 93:61-8. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318238dab3>
16. **Tolloff-Rubin NE, Rubin RH.** Infection in the renal transplant patient. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, eds. *The Principles and Practice of Nephrology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc., 1995: 826-32.
17. **Couzi L, Helou S, Bachelet T, et al.** Preemptive therapy versus valganciclovir prophylaxis in cytomegalovirus-positive kidney transplant recipients receiving antithymocyte globulin induction. *Transplant Proc* 2012; 44:2809-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.09.029>
18. **Bhaddauria D, Sharma RK, Kaul A, et al.** Cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a single-center experience. *Indian J Microbiol* 2012; 52:510-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s12088-012-0268-9>
19. **Hodson EM, Jones CA, Strippoli GF, Webster AC, Craig JC.** Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2:CD005129.
20. **Posadas Salas MA, Taber DJ, Chua E, Pilch N, Chavin K, Thomas B.** Critical analysis of valganciclovir dosing and renal function on the development of cytomegalovirus infection in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013; 15:551-8. <http://dx.doi.org/10.1111/tid.12133>
21. **Vella J, Bennett WM, Brennan DC.** Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *UpToDate Sep* 2013. (<http://www.uptodate.com/contents/cytomegalovirus-infection-in-renal-transplant-recipients>) Erişim tarihi: Ekim 2014.
22. **Abou-Ayache R, Büchler M, Le Pogamp P, et al.** The influence of cytomegalovirus infections on patient and renal graft outcome: a 3-year, multicenter, observational study (Post-ECTAZ Study). *Transplant Proc* 2011; 43:2630-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.05.050>