

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MERKEZİMİZDE RENAL TRANSPLANTASYON TANISI İLE
TAKİP EDİLEN HASTALARDA SİTOMEGALOVİRÜS
ENFEKSİYONU İÇİN PROFİLAKSİ/PREEMPTİF
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cengiz KARAÇİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Galip GÜZ

ANKARA

2015

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MERKEZİMİZDE RENAL TRANSPLANTASYON TANISI İLE
TAKİP EDİLEN HASTALARDA SİTOMEGALOVİRÜS
ENFEKSİYONU İÇİN PROFİLAKSİ/PREEMPTİF
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cengiz KARAÇİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Galip GÜZ

ANKARA

2015

ONAY SAYFASI

BAŞKAN

Prof. Dr. Galip GÜZ

ÜYE

Prof. Dr. Kadriye ALTOK

ÜYE

Prof. Dr. Ali AKÇAY

TEŞEKKÜRLER

Saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Galip GÜZ' e tez boyunca yaptığı katkılardan, gösterdiği ilgiden, paylaşımında bulunduğu birikimlerinden dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi sürecinde engin bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D Başkanı Prof. Dr. Musa BALI başta olmak üzere, tüm öğretim üyelerine teşekkürü borç bilirim.

Zor günlerimde desteklerini esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma, çalışmanın istatistiksel veri analizinde yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı A.B.D araştırma görevlisi Mehmet Ali DÜNDAR' a ayrıca teşekkür ediyorum.

Her konuda sabırla yardımcı olan sevgili eşim Pınar KARAÇİN' e ve aileme desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜRLER	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1 Sitomegalovirüs	1
1.1.1 Tanım	1
1.1.2 Epidemiyoloji	2
1.1.3 Klinik	3
1.1.3.1 Konjenital ve Neonatal Enfeksiyon	3
1.1.3.2 CMV Mononükleoz	4
1.1.3.3 Bağışık Yetmezlikli Konakta Enfeksiyon	4
1.1.3.3.1 Solid Organ Transplantasyonu (SOT) Yapılan Hastalar	4
1.1.3.3.2 Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) Yapılan Hastalar	5
1.1.3.3.3 HIV Enfeksiyonlu Hastalar	6
1.1.4 Tanı	6
1.1.5 Tedavi	8
1.1.5.1 Gansiklovir ve Valgansiklovir	8
1.1.5.2 Foskarnet	9
1.1.5.3 Sidofovir	9
1.1.5.4 Leflunomide	10
1.1.5.5 Leternovir	10
2. SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONUNDA CMV	11
2.1 Profilaksi	15
2.1.1 Seroprofilaksi	15
2.1.2 Antiviral Profilaksi	15
3. MATERYAL- METOD	17
3.1 Hasta grubu seçimi	17

3.2 Çalışmanın İstatiksel Analizi	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	26
6. ÖZET	30
7. SUMMARY	32
8. KAYNAKLAR	34
9. ÖZGEÇMİŞ	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

CMV:	Sitomegalovirüs
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
mRNA:	Mesajcı ribonükleik asit
LAP:	Lenfadenopati
SOT:	Solid organ transplantasyonu
KİT:	Kemik İliği Transplantasyonu
HIV:	İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
AIDS:	Edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu
HAART:	Aktif antiretroviral tedavi
PCR:	Polimeraz zincir tepkimesi
Ig:	İmmünoglobulin
HSV:	Herpes Simplex Virüs
ALG:	Anti-lenfosit globülin
ATG:	Anti-timosit globülin
IL:	İnterleukine
TLR:	Toll-like reseptör
MBL:	Mannoz bağlayıcı lektin
EBV:	Ebstein-Barr Virüs
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
BUN:	Kan üre azotu
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
TİT:	Tam Otomatik İdrar Tetkiki
ODPKBH:	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
VUR:	Vezikoüreteral reflü

TABLÖLAR

Tablo 1 Demografik Veriler	20
Tablo 2 Tedavi grupları ile CMV Enfeksiyonu Var olma durumu ilişkisi	21
Tablo 3 CMV Enfeksiyonu ile Böbrek Fonksiyonu Arasındaki İlişki	23
Tablo 4 CMV Enfeksiyonu Var Olma Durumu ile ATG arasındaki İlişki	24
Tablo 5 Tedavi Grupları' nın Aylık Ortalama Maliyeti	25

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1 Sitomegalovirüs

1.1.1 Tanım

Başlangıçta konjenital sitomegalik inklüzyon hastalığı olan hastalardan izole edilen Sitomegalovirüs (CMV), şimdi bütün yaş gruplarında önemli bir patojen olarak kabul edilmektedir. Ciddi doğum kusurları oluşturmaya ek olarak, büyük çocuklar ve yetişkinlerde CMV asemptomatik, subklinik enfeksiyondan sağlıklı bireylerde mononükleoz sendromuna, bağışıklığı baskılanmış olgularda dissemine hastalığa kadar çok çeşitli hastalıklara neden olur. Özellikle organ nakillerinin sayısının artmasıyla CMV' nin önemi de artmıştır. İnsan CMV' si çeşitli hayvanlarda benzer hastalıklara neden olan spesifik tür ile ilişkili birkaç virüsten biridir. Tümü karakteristik olarak genişlemiş hücrelerin oluşumuna yol açtıklarından Sitomegalovirüs olarak adlandırılırlar[1].

Sitomegalovirüs, Herpesviridae ailesinin Betaherpesvirinae alt sınıfının üyesi olup, lenfotropik bir virüstür. Çift sarmallı DNA' ya dört tür mRNA' ya, bir protein kapside ve bir lipoprotein zarfa sahiptir. Diğer herpes virüslerde olduğu gibi CMV, ikozahedral simetridedir, hücre çekirdeğinde çoğalır, ya litik ve prodüktif ya da latent enfeksiyona neden olabilir[1, 2].

1.1.2 Epidemiyoloji

Sitomegalovirüs tüm dünyada yaygındır ve her yaşta insanı enfekte edebilir. ABD’ de yenidoğanların yaklaşık %1’i CMV ile enfektidir; bu oran az gelişmiş ülkelerde daha yüksektir. Bulaşmanın mevsimsel ve epidemik özelliği yoktur. CMV seroprevalansı tüm toplumlarda yaşla birlikte artmaktadır ve oranı %40-100 arasındadır. CMV tükürük, idrar, anne sütü, gözyaşı, dışkı vajinal ve servikal sekresyonlar, kan ve semen gibi pek çok vücut sıvısında bulunabileceğinden, bulaşmanın çok çeşitli yollarla olabileceği açıktır[1, 2].

Sitomegalovirüs enfeksiyonu, enfekte ettiği bireylerin yaşına ve bağışıklık sisteminin durumuna göre değişmekle birlikte CMV hastalığına dönüşebilir veya uzun dönem latent kalabilir[3]. Sitomegalovirüs ile bir defa enfekte olduğunda o kişi genellikle yaşam boyu CMV’yi taşır. Enfeksiyon genellikle sessiz sürer. Buna karşın organ nakli sonrası ya da lenfoid neoplazma ve bazı edinilmiş bağışıklık yetmezlik gibi T lenfosit aracılı bağışıklık yetmezliği durumunda, sıklıkla CMV reaktivasyon sendromu gelişir[1].

1.1.3 Klinik

Sitomegalovirüs enfeksiyonları immünkompetant ve immünkompromize kişilerde farklı klinik tablolara yol açmaktadır.

1.1.3.1 Konjenital ve Neonatal Enfeksiyon

Seronegatif annelerin %1-2,4'ü primer CMV enfeksiyonu geçirebilir. Bu bebeklerin %40'ı konjenital CMV enfeksiyonu riski taşıırken, %90'ı asemptomatik, %10'u ise semptomatik olarak doğar. Özellikle gebeliğin ilk üç ayında geçirilen primer CMV enfeksiyonu sonrasında bebeklerde ağır konjenital enfeksiyon bulguları ve anormalliklerin görülme riski en yüksektir. Gebelik öncesi herhangi bir dönemde geçirilmiş primer CMV enfeksiyonu gebelik döneminde reaktivasyon şeklinde görülür veya seropozitif anneler gebelikleri sırasında ekzojen yoldan başka bir CMV suşu ile reenfeksiyon şeklinde yeniden enfekte olabilir[4-6].

Konjenital enfeksiyonlu yeni doğanların %5-10'unda santral sinir sistemi (SSS)'nin irreversibl tutulumunu gösteren bulgular gelişir. Bunlar; mikrosefali, ensefalit, nöbetler, sağırılık, mental ve motor retardasyon ve koryoretinit şeklindedir[7].

Sitomegalovirüs enfeksiyonu, enfekte genital sekresyon veya anne kanının aspirasyonuna bağlı olarak perinatal dönemde de bulaşabilir ve genelde asemptomatik enfeksiyon şeklinde seyreder. Perinatal enfekte infantlarda hepatosplenomegali, lenfadenopati, hepatit, hemolitik anemi, pnömoni gibi

bulgular da görülebilmektedir. Nörolojik sekel ya da işitme kaybı genellikle bu formunda görülmemektedir[8].

1.1.3.2 CMV Mononükleoz

Yenidoğan dönemi dışında normal konakta CMV enfeksiyonunun en sık görülen klinik belirtisi kendiliğinden ya da lökosit içeren kan ürünlerinin transfüzyonunu takiben gelişen, heterofil antikorlu negatif mononükleoz sendromudur. Sendrom her yaşta ortaya çıkmakla birlikte en sık cinsel aktif genç erişkinlerde görülür. 20-60 gün inkübasyon dönemi ile birlikte hastalık genellikle 2-6 hafta sürer. Bazen titreme ile birlikte uzun süreli yüksek ateş, aşırı yorgunluk ve halsizlik hastalığın belirtileri arasındadır. Miyalji, baş ağrısı ve splenomegali sık görülür; ancak CMV’de eksüdatif farenjit ve servikal lenfadenopati (LAP) nadirdir. Daha az olarak interstisyel veya segmental pnömoni, miyokardit, plörit, artrit ve ensefalit görülür[1].

1.1.3.3 Bağışık Yetmezlikli Konakta Enfeksiyon

1.1.3.3.1 Solid Organ Transplantasyonu (SOT) Yapılan Hastalar

Sitomegalovirüs organ naklini komplike hale getiren en sık ve önemli viral bir patojen olarak görünmektedir. CMV, böbrek, kalp, akciğer ve karaciğer nakilli olgularda; ateş, lökopeni, hepatit, pnömoni, özefajit, gastrit, kolit ve retinit dahil çeşitli sendromlara neden olmaktadır. CMV hastalığı hem greft kaybı hem de ölüm için bağımsız bir risk faktörü olabilir. Nakledilen organ CMV enfeksiyonu için hassas bir hedeftir. Bu nedenle karaciğer nakli sonrası CMV hepatiti ve

akciğer nakli sonrası CMV pnömonisi gelişimine eğilim artmıştır[1]; ancak bu sistemik olarak yayılarak enterit, retinit ve SSS tutulumuna neden olabilir[9, 10].

1.1.3.3.2 Kemik İliği Transplantasyonu (KİT) Yapılan Hastalar

Genellikle CMV seropozitif bir vericiden, seronegatif alıcıya yapılan kök hücre nakillerinde kan ürünleriyle CMV bulaşmaktadır. Bu riski azaltmak için ya seronegatif donörlerin kan ürünlerini ya da lökosit içermeyen kan ürünlerini kullanmak gerekir[11].

CMV enfeksiyonu riski allojenik kök hücre nakli yapılanlarda otolog nakil yapılanlara göre daha fazladır. Bu hastalarda CMV enfeksiyonu genellikle seropozitif alıcılardaki latent virüsün reaktivasyonu ile oluşmaktadır[12].

Allojenik kök hücre nakli yapılanlarda CMV enfeksiyonuna bağlı pnömoni en fazla görülen bulgudur. Mortalite oranı %60-80 olup, gansiklovirle beraber uygulanan CMV hiperimmünoglobulin tedavisiyle bu oran %50'ye düşmektedir[13].

CMV pnömonisi artmış hipoksi ve ilerleyen solunum sıkıntısıyla karakterize olup, bunun viral replikasyon nedeniyle gelişen sitopatik etki ve konağa bağımlı immünopatolojik mekanizmalarla alakalı olduğu düşünülmektedir. CMV reaktivasyonuna sebep olan diğer bir önemli faktör de alıcıda gelişen graft versus host reaksiyonudur[14].

1.1.3.3.3 HIV Enfeksiyonlu Hastalar

HIV enfeksiyonunun ileri dönemindeki hastalarda CMV önemli bir patojendir. Özellikle periferik kan CD4+ T hücre sayısı 50-100/ μ L' nin altına düşen olgularda sıklıkla retinite ya da dissemine hastalığa neden olur[1].

AIDS hastalarında hemorajik retinal nekroz ve pamuk atığı tarzındaki infiltrasyonlarla karakterize retinit en fazla görülen bulgulardan biridir. Hastalarda retinal hücrelerde kalınlaşma ve ilerleyici retinal harabiyet sonucunda dört-altı ay içinde körlük gelişmektedir. Aktif antiretroviral tedavi (HAART)'nin kullanılmasından sonra koryoretinitin görülme sıklığı %25'ten aşağı çekilmiştir[15].

CMV'ye bağlı sendromlar sıklıkla uzun süreli ateş, halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, gece terlemesi, eklem ağrısı veya kas ağrısı ile başlar. Bu süreçte karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar, lökopeni, trombositopeni ve atipik lenfositoz görülebilir. CMV pnömonisi, CMV ensefaliti gelişebilir[1].

1.1.4 Tanı

CMV enfeksiyonunun tanısı genellikle yalnızca klinik bulgulara dayanılarak yapılamaz. CMV' nin izolasyonu ya da antijenlerinin ya da uygun klinik örneklerden DNA'nın saptanması tercih edilen bir yaklaşımdır[1].

CMV virüs tanısında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar viral kültür ve serolojik yöntemlerdir. Klasik kültür sonuçları 2-3 haftada sonuç verdiğinden bu yöntem pek tercih edilmemektedir. Vücut sıvıları veya kanda virüs ilişkili antijen (pp65) veya nükleik asit dizilerinin tespiti enfeksiyon göstergesi

olarak daha çok tercih edilen yöntemler arasındadır. Antijenemi yöntemi viral pp65'e karşı bir antikor kokteyli ile yapılmaktadır. Bu antijen erken viral replikasyonla birlikte görülmekte ve virüsle enfekte lökositlerde tespit edilmektedir. CMV enfeksiyonunu öngörmeye faydalıdır. Yeterli sayıda lökositin olması gerekliliği ve uzun zaman gereksinimi dezavantajlarındandır. En uygun sonuç için örnekler 6 saatlik süreçte çalışılmalıdır[16-18].

Gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Tepkimesi (PCR) ile laboratuvarın standartlarına bağlı olarak, CMV-DNA etkili bir şekilde tespit edilebilir. Test için canlı hücre varlığı gerekmemektedir [18].

CMV enfeksiyonu tanısı için yukarıda belirtilen yöntemler kullanılmaktadır. CMV hastalığı tanısı için ise CMV hastalığı ile uyumlu semptom ve bulguların varlığı ile birlikte tutulmuş dokudan elde edilen örnek üzerinde CMV' nin uygun bir yöntemle (viroloji, sitoloji, floresan antikor) gösterilmesi gerekmektedir[18].

Çok çeşitli serolojik yöntem CMV antijenine karşı antikor titrelerinde artışı saptamaktadır (CMV IgM, CMV IgG). Primer enfeksiyon sonrası artmış antikor düzeyi 4 haftaya kadar saptanmayabilir ve enfeksiyondan sonra genellikle titreler yıllarca yüksek kalır. Bu nedenle tek bir örnekte antikor tespitinin enfeksiyonun akut dönemini değerlendirmede hiçbir değeri yoktur. CMV' ye özgü IgM' nin saptanması bazen eski veya aktif enfeksiyonun tanısında yararlı olur; dolaşımdaki romatoid faktörler zaman zaman yanlış IgM pozitifliğine neden olabilir.

Kısaca, bu yöntemler içerisinde günümüzde CMV tanısı için PCR ile CMV-DNA'nın tespiti tanı için diğer testlerden daha öne çıkmaktadır.

1.1.5 Tedavi

Gansiklovir, foskarnet ve sidofovir gibi antiviral ajanlar, viral DNA polimerazı inhibe ederek, viral replikasyonu durdurarak CMV hastalıklarının tedavisinde etkili olmaktadır.

1.1.5.1 Gansiklovir ve Valgansiklovir

Gansiklovir bir deoksiguanozin analogu olup, antiviral aktivite gösterebilmesi için fosforile olup gansiklovir trifosfata dönüşmesi gerekir. CMV'nin UL97 geni, gansikloviri, gansiklovir monofosfata çeviren bir viral protein kinaz kodlamaktadır. Gansiklovir monofosfat daha sonra selüler kinazlarla difosfat ve trifosfat şekline dönüşür. Gansiklovir trifosfat CMV-DNA polimerazın doğal substratı olan deoksiguanozin trifosfatın yarışmalı inhibitörüdür. Ayrıca viral DNA'ya gansiklovir trifosfat bağlanması, CMV-DNA zincirinin uzamasını önlemektedir. CMV ile enfekte hücrelerde gansiklovir trifosfatın hücre içinde yarılanma ömrü 16.5 saat, asiklovir trifosfatın ise 2.5 saattir. Gansiklovir trifosfat, yüksek konsantrasyonu ve uzun yarılanma ömrü nedeniyle CMV replikasyonunun inhibisyonunda asiklovir trifosfattan daha etkilidir. Gansiklovirin kullanılan tedavi edici ve profilaktik dozu genellikle, başlangıç tedavisinde 14-21 gün süreyle 10 mg/kg/gün intravenöz (IV) (iki dozda) olarak verilir. İmmünsüpresif tedavi alanlarda enfeksiyonun relapsını önlemek için ya da uzun süre profilaksi alanlarda

idame tedavisi için uygulanan gansiklovir dozu; haftanın her günü 5 mg/kg/gün ya da haftanın beş günü 6 mg/kg/gün tek doz şeklindedir[19, 20]. Valgansiklovir ise gansiklovire dönüşen ve oral olarak alınan bir ön ilaçtır[21].

1.1.5.2 Foscarnet

Foscarnet, CMV-DNA polimerazını direkt olarak bağlayan bir pirofosfat analogudur. Foscarnet tersinir yarışmalı inhibitördür ve uzayan viral DNA ile birleşmez. Gansiklovire dirençli CMV retinitli hastalarda veya gansiklovirin tolere edilememesi durumunda kullanılır. Genellikle IV olarak günde 3 kez 60 mg/kg 3 hafta süreyle kullanılır ve 90 mg/kg/gün iki dozda idame tedavisine devam edilir. Foscarnet nefrotoksisite ve metabolik toksisiteye neden olur. Renal yetmezlik, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi yapabilir. Foscarnete dirençli vakalar da bildirilmiştir[21].

1.1.5.3 Sildenafil

Sildenafil, sitozinin nükleotid analogu olup, fosfonat grubu içerir ve viral enzimler tarafından fosforillenmesine gerek yoktur. Bu nedenle gansiklovire dirençli CMV enfeksiyonlarında kullanılır. Hücresel enzimler tarafından, viral DNA polimerazın aktif inhibitörü olan sildenafil trifosfata çevrilir. Sildenafil uzun süreli hücre içi konsantrasyona sahiptir. Haftada bir kez IV olarak 5 mg/kg verilir. Genellikle CMV retinitli olan hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Sildenafil renal tübüler hücrelerde geri dönüşümsüz dejenerasyon ve nekroz

yapabileceğinden önceden oral probenesid verilerek renal tübüler hücrelere etkisi engellenmektedir[21].

1.1.5.4 Leflunomide

Özellikle Romatoid artrit tedavisinde immunosüpresif bir ajan olarak kullanılan leflunomide bir pürimidin sentez inhibitörüdür. İmmunosüpresif yönüyle deneysel bazı transplantasyon çalışmalarında kullanılmıştır. CMV ve herpes simplex virüs (HSV) tip 1'in replikasyonunu engellediği görülmüştür[22]. Bu nedenle böbrek nakilli hastalarda CMV tedavisinde yeri olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir[22-26].

1.1.5.5 Leternovir

CMV replikasyonunda kapsid içine yerleşecek progen DNA'nın düzenlenip paketlenmesinde rol alan enzimi (viral terminaz) hedef alır. Böbrek nakilli hastalarda CMV enfeksiyonu tedavisinde kullanımı açısından çok merkezli yönetilen faz II çalışması bulunmaktadır[27]. Bu çalışmada Letornovir alan grup ile valgansiklovir alan grup karşılaştırılmış olup viral yük azalmasında benzer etkileri olduğu gösterilmiştir.

2. SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONUNDA CMV

Günümüzde, dünyada yıllık yaklaşık 40 bin organ naklinin yapıldığı ve çoğu merkezde bir yıllık sağ kalım oranının %90'ın üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde başarılı ilk böbrek nakli 1967 yılında yapıldıktan sonra günümüze kadar birçok merkezde giderek artan sayılarda organ nakli yapılmaya başlanmış ve son dönem organ yetmezliği olan hastalar için en önemli tedavi seçeneği olmuştur[28].

Günümüzde yapılan organ nakillerinin çok büyük bir kısmı allogreft transplantasyonlardır. Bu tür doku ve organ nakillerinde etkili bir immunosüpresyon yapılmazsa konağın sitotoksik cevabı uyarılarak doku reddi sorunu karşımıza çıkmaktadır. Etkili immunosüpresyon da fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır[29].

Bu fırsatçı enfeksiyonlardan biri olan CMV, solid organ transplant alıcılarında morbidite ve mortalite sebeplerinin başlıca nedenlerinden biridir[30].

CMV hastalığı riski, viral yük ile alıcının immünitesi arasındaki dengeyle ilişkilidir. Özellikle en riskli dönem transplantasyondan sonraki ilk 1-6 aylık periyottur. CMV hastalığı açısından en yüksek risk grubundaki hastalar, seropozitif vericiden organ nakli yapılan seronegatif alıcılardır[30].

Akciğer ve ince barsak nakli alıcıları, karaciğer ve böbrek nakli alıcılarına göre CMV hastalığı açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar. Bu durum immunosüpresyonun derinliği ve nakledilen lenfoid doku miktarı ile ilişkili olabilir[31, 32].

Ağır immunosüpresif olan organ nakil alıcıları CMV hastalığı açısından yüksek risk grubundadırlar. İmmunosüpresyon, ilacın dozu, süresi ve çeşidi; konjenital veya kazanılmış alıcı immün yetmezliği, yaş ve eşlik eden komorbiditelerle değışebilen dinamik bir durumla ilişkilidir[29].

Lenfosit deplesyonu yapan ajanlardan olan Anti-lenfosit globülin (ALG), anti-timosit globülin (ATG), OKT3 (anti CD3 antikoru) ve alemtuzumab (anti-CD52 antikoru) gibi ilaçların kullanımı artmış CMV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir[33-35]. Bu ilaçlar özellikle, SOT hastalarında akut allogreft rejeksiyonunun tedavisi için kullanıldıklarında, CMV enfeksiyonu riskini belirgin olarak arttırmaktadırlar[36].

Yapılmış olan randomize kontrollü bir çalışmada, takrolimus/mikofenolat mofetil bazlı modern idame immunosüpresyon tedavisi ile siklosporin/azotiopürin bazlı konvansiyonel tedavi karşılaştırılmış ve ilk grupta CMV hastalığı riski artmış olarak tespit edilmiştir[37]. Yine yukarıda da bahsedildiğı gibi T ve B hücre yıkımında kullanılan indüksiyon tedavilerinin de CMV enfeksiyon insidansında artışa neden olduğu ispatlanmıştır. Aynı şekilde akut rejeksiyon tedavisi sonrası da bu risk artmaktadır[38-40].

Bazı yeni immunosüpresif ajanlar CMV enfeksiyonu açısından daha düşük risklidirler. Bir çalışmada mTOR inhibitörü olan everolimusun CMV enfeksiyonu ve hastalığı açısından düşük riskli olduğu gösterilmiştir[41].

Kalıtsal immün yetmezlikler, SOT alıcılarında CMV enfeksiyonu ve hastalığı riskini daha da arttırmaktadır. Bu yetmezliklere, Toll-like reseptör (TLR) gen polimorfizmi, mannoz bağlayıcı lektin (MBL) yetersizliği veya

polimorfizmi[42, 43], artmış kemokinler ve IL-10 gibi sitokin defektleri[44], CMV spesifik CD4+ ve CD8+ T hücre yetmezlikleri[45, 46], programlanmış hücre ölümü [44] örnek olarak verilebilir. TLR' ler geniş bir patojen grubunu tespit ederler. TLR2 CMV yüzey glikoprotein bG ve gH'yi tanır, hücre içi iletim sistemini aktive eder ve antiviral peptid ve sitokin salınımına öncülük eder[47, 48]. Böylelikle TLR2 polimorfizmi olanlarda CMV hastalığı tetiklenir[49, 50]. Homozigot TLR2 R753Q tek nükleotid polimorfizmi, karaciğer nakli alıcılarının bir kısmında doku invazyonlu CMV hastalığı ile ilişkili bulunmuştur[50].

CMV ile allogreft rejeksiyonu arasında karşılıklı olarak birbirilerini etkileyen iki yönlü bir ilişki mevcuttur[33]. Allogreft rejeksiyon CMV reaktivasyonuna neden olabilecek proinflamatuvar ortam yaratmaktadır. Allogreft rejeksiyon tedavisinde kullanılan immunosüpresifler de viral replikasyona verilen immün yanıtı ağır derecede bozmaktadır. Allogreft rejeksiyonu CMV hastalığı açısından yüksek risk grubunda bulunan karaciğer ve böbrek nakli alıcılarında geç başlangıçlı CMV hastalığı ile kuvvetle ilişkilidir[36].

Diğer herpes virüslerle (HHV-6 ve HHV-7) enfeksiyonun CMV hastalığına yatkınlık yapabileceği düşünülmüş, ama klinik sonuçlarla desteklenmemiştir[51].

CMV'nin direk etkisiyle oluşan klinik tablo CMV replikasyonu, yayılımı ve spesifik organ tutulumuna bağlı oluşur. CMV hastalığı CMV pozitif antijenemi, kültür, biyopsi veya viral yükü gösterilmiş CMV enfeksiyonuna klinik semptom ve bulguların eklenmesiyle gelişen durumdur. CMV hastalığı daha ileri olarak CMV sendromu ve son organ hastalığı olarak kategorize

edilebilir. CMV sendromu grip benzeri hastalık, ateş, lökopeni veya trombositopeninin eşlik ettiği yorgunlukla seyreden durumdur. Doku invazyonlu CMV hastalığı ise spesifik organ tutulumu ile seyreder (gastrointestinal, pnömonit, hepatit, nefrit, miyokardit ve retinit vs). Bunların arasında en sık tutulan organ ise gastrointestinal sistemdir[52].

Allogreftteki bozulmuş immün mekanizma ve seropozitif vericiden alınan allogreftteki latent hücrelerde bulunan virüs nedeni ile allogreft CMV'den etkilenmektedir. Karaciğer, böbrek, akciğer, kalp ve pankreas nakilli alıcılarda, yapılan organ nakil tipine bağlı olarak CMV hastalığı hepatit, nefrit, pnömoni, miyokardit ve pankreatit şeklinde kendini gösterebilir[33].

CMV'nin, immünomodülatuar özellikleri nedeni ile çeşitli indirek etkileri olduğu da bilinmektedir[53, 54]. Bu etkilere örnek olarak CMV ile ilişkili gelişen artmış bakteriyemi[55] ve invazif fungal enfeksiyon riski[56] gösterilebilir. Bunun yanında karaciğer nakli sonrası artmış rekürren hepatit C riski[57] ve SOT sonrası artmış Epstein-Barr Virüs (EBV) ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar da CMV'nin indirek etkilerine örnek olarak gösterilebilir[58]. Ayrıca CMV artmış vasküler tromboz ile ilişkilendirilmiştir[59]. Bu da muhtemelen endotelial hücrelerin enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Ayrıca CMV akut, kronik allogreft rejeksiyonu ve allogreft yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir[60, 61]. Yine CMV'nin transplantasyon alıcılarında oluşturduğu indirek etkilerden bazıları da böbrek nakli alıcılarında kronik allogreft nefropatisi, karaciğer nakli alıcılarında hepatic arter trombozu[59], kalp nakli alıcılarında koroner vaskülopati[62], akciğer nakli alıcılarında bronşiolitis obliterans'tır[63] .

2.1 Profilaksi

2.1.1 Seroprofilaksi

Henüz CMV'ye özgül antiviral ilaçlar yokken, transplant alıcılarından yüksek risk grubunda bulunanlara CMV'ye özgül hiperimmunoglobülinle profilaksi uygulanıyordu.

Bir randomize çalışmada CMV açısından yüksek riskli grupta bulunan 59 hastaya, transplantasyon sonrası CMV spesifik hiperimmunoglobülin verilmiş ve 16. haftada CMV sendrom insidansının %60'dan %5'e kadar düştüğü gösterilmiş[64]. Benzer şekilde fırsatçı enfeksiyonlar, greft kaybı ve ölüm oranları da tedavi grubunda düşük çıkmıştır[64].

2.1.2 Antiviral Profilaksi

Sitomegalovirüse özgül antiviral olarak kullanılan ilk ilaç gansiklovirdir. Gansiklovirin CMV hastalığı önlenmesinde etkili olduğu kalp nakli alıcılarında gösterilmiştir[65].

Daha sonra CMV enfeksiyonu açısından yüksek riskli böbrek nakli alıcılarında antiviral profilaksinin, seroprofilaksi ile benzer başarıya sahip olduğu ve seroprofilaksiden daha maliyet etkin olduğu gösterilmiştir[66].

Sonrasında ise biyoyararlanımı yüksek olan oral antiviral valgansiklovir, CMV enfeksiyonu açısından yüksek riskli böbrek nakli alıcılarında standart olarak profilaktik tedavide kullanıldı. CMV enfeksiyonu açısından üçte birini yüksek risk, üçte ikisini ise orta risk grubunun oluşturduğu 600 böbrek nakli alıcılarını içeren geniş randomize çalışmada başarısı gösterildi[67].

Valgansiklovir ile IV gansiklovirin karşılaştırıldığı iki randomize çalışmada valgansiklovirin en az IV gansiklovir kadar etkin olduğu gösterilmiştir[68, 69].

3. MATERYAL- METOD

3.1 Hasta grubu seçimi

Bu çalışmada 01.01.2010 ile 01.01.2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji bölümünde böbrek nakli tanısıyla takip ve tedavi edilen hastalar, CMV yönetim stratejileri, CMV enfeksiyonu ve bunun böbrek fonksiyonu üzerine etkisi açısından geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastalar preemtif izlenenler ve profilaktik tedavi alanlar olarak iki ayrı grupta değerlendirilmiştir. Bu iki gruptaki hastaların dosya ve bilgisayar kayıtlarından demografik özellikleri, KBY nedenleri, hemodiyaliz ve/veya periton diyalizi uygulamaları, almış oldukları immunosüpresif tedavileri, CMV IgG ve IgM , CMV PCR, BUN, Kreatinin, GFR değerlendirmesi ve ortalama maliyetler araştırılmıştır.

Bu hastalardan takiplerini başka merkezlerde yaptırmak için ayrılanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma ile ilgili olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (16/10/2015 tarih ve 524 sayılı onay).

3.2 Çalışmanın İstatiksel Analizi

İstatistiksel analiz olarak, tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde ve sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük, en büyük değer) ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi; ölçümle belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında verilerin normal dağılıma

uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş ve normal dağılıma uygun olmadığı durumda Wicoxon testi, normal dağılıma uygun olması durumunda ise Paired-t testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada 108 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 37'si tedavi ve takip uyumsuzluğu nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya alınan 71 hastanın yaşları 19 ile 74 arasında değişmekle birlikte ortalama yaş 39,5' dur.

Hastaların 43'ü (% 61) erkek, 28'i (% 39) kadın olarak saptanmıştır.

KBY etiyojisi açısından incelendiğinde hastaların 14 (%19,8)'ünde Hipertansiyona, 13 (%18,1)'ünde Glomerülonefritlere, 7 (% 9,9)'sinde Nefrolitiazise, 6 (% 8,5)'sında Vezikoüreteral reflü (VUR)'ye, 5 (% 7)'inde Diabetes Mellitusa, 4 (% 5,6)'ünde Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPKBH)'na, 4 (% 5,6)'ünde diğer konjenital anomalilere, 2 (% 2,9)'sinde Kronik Piyelonefrite, 2 (% 2,9)'sinde Amiloidoza, 14 (%19,7)'ünde ise bilinmeyen nedenlere bağlı KBY gelişmiş olduğu saptanmıştır.

Hastaların 58 (% 81,7)'ine canlı vericiden, 13 (% 18,3)'üne ise kadavradan böbrek nakli yapılmıştır.

Hastaların tümünde CMV IgG pozitif, CMV IgM negatif olarak saptanmıştır.

Hastaların 43 (% 60,6)'ü profilaksi, 28 (% 39,4)'i preemtif izlem yöntemi ile takip edilmiştir.

Çalışmaya alınan 71 hastanın 9 (% 12,7)'unda CMV enfeksiyonu, 1 (% 1,4)'inde CMV hastalığı saptanmıştır.

Hastaların 71 (% 100)'i kortikosteroid, 67 (% 94,4)'si Takrolimus, 63 (% 88,7)'ü MMF, 22 (% 31)'si ATG, 21 (% 29,6)'i Simulect, 8 (% 11,3)'i

Siklosporin, 5 (% 7)'i Everolimus, 15 (% 21,1) 'i diğer immunosüpresif ajanları kullanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik Veriler

Demografik veriler	Sayı
<i>Hasta sayısı, n (%)</i>	71
Kadın	28 (% 39)
Erkek	43 (% 61)
<i>Yaş (ortalama)</i>	39,5 (19-74)
<i>KBY Etiyoloji</i>	
Hipertansiyon	14 (%19,7)
Glomerülonefritler	13 (%18,1)
DM	5 (% 7)
Nefrolitiazis	7 (% 9,9)
VUR	6 (% 8,5)
ODPKBH	4 (% 5,6)
Diğer Konj. Anomaliler	4 (% 5,6)
Kronik Piyelonefrit	2 (% 2,9)
Amiloidoz	2 (% 2,9)
Bilinmiyor	14 (%19,8)
<i>Nakil Şekli</i>	
Canlı	58 (% 81,7)
Kadavra	13 (% 18,3)
<i>Tedavi Grubu</i>	
Profilaksi	43 (% 60,6)
Preemptif	28 (% 39,4)
<i>Hemodiyaliz</i>	50 (% 70,4)
<i>Periton Diyalizi</i>	14 (% 19,7)
<i>İmmunosüpresif Tedavi</i>	
Steroid	71 (% 100)
Takrolimus	67 (% 94,4)
MMF	63 (% 88,7)
ATG	22 (% 31)
Simulect	21 (% 29,6)
Siklosporin	8 (% 11,3)
Everolimus	5 (% 7)
Diğer	15 (% 21,1)
<i>CMV Seroloji</i>	
IgG Pozitif	71 (%100)
IgM Pozitif	0 (% 0)
<i>CMV Enfeksiyonu</i>	9 (% 12,7)
<i>CMV Hastalığı</i>	1 (% 1,4)

Preemptif izlenen 28 hastanın 2' sinde, profilaktik tedavi alan 43 hastanın 7' sinde CMV enfeksiyonu oluşmuş olup, iki grup arasında CMV enfeksiyonu

oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,467)
(Tablo 2)

Tablo 2. Tedavi grupları ile CMV Enfeksiyonu Var olma durumu arasındaki ilişki

	CMV Enfeksiyonu Var Olma Durumu			
	Var		Yok	
	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*
Profilaktik Tedavi Alan Hastalar	7	16,3	36	83,7
Preemptif İzlenen Hastalar	2	7,1	26	92,9
p = 0,467				

*:Sadır Yüzdesi

CMV enfeksiyonu görülen hastalarda enfeksiyon öncesi ve sonrası böbrek fonksiyon değerleri karşılaştırılmıştır. CMV enfeksiyonu gelişen tüm hastaların enfeksiyon öncesi BUN ortalaması 29,89 ($\pm$ 16,34) mg/dL iken enfeksiyon sonrası BUN ortalaması 35,77 ($\pm$ 15,90) mg/dL olarak hesaplandı. Enfeksiyon öncesi ve sonrası BUN değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p skoru= 0,260). Yine benzer şekilde profilaktik tedavi ve preemtif izlem grupları da enfeksiyon öncesi ve sonrası BUN ortalaması açısından karşılaştırıldığında enfeksiyon öncesi ve sonrası BUN ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark tespit edilmedi (profilaksi grubu p skoru 0,566/preemptif grubu p skoru 0,381). CMV enfeksiyonu gelişen tüm hastaların enfeksiyon öncesi kreatinin ortalaması 1,61 ($\pm 0,85$) mg/dL iken enfeksiyon sonrası kreatinin ortalaması 1,80 ($\pm 0,91$) mg/dL olarak hesaplandı. Enfeksiyon öncesi ve sonrası kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p skoru= 0,202). Yine benzer şekilde profilaktik tedavi ve preemptif izlem grupları da enfeksiyon öncesi ve sonrası kreatinin ortalaması açısından karşılaştırıldığında enfeksiyon öncesi ve sonrası kreatinin ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (profilaksi grubu p skoru 0,658/preemptif grubu p skoru 0,473). CMV enfeksiyonu gelişen tüm hastaların enfeksiyon öncesi GFR ortalaması 48,72 ($\pm 28,23$) mL/dk/1,73 m² iken enfeksiyon sonrası 47,11 ($\pm 23,73$) mL/dk/1,73 m² olarak hesaplandı. Enfeksiyon öncesi ve sonrası GFR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p skoru= 0,680). Yine benzer şekilde profilaktik tedavi ve preemptif izlem grupları da enfeksiyon öncesi ve sonrası GFR ortalaması açısından karşılaştırıldığında enfeksiyon öncesi ve sonrası GFR ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (profilaksi grubu p skoru 0,779/preemptif grubu p skoru 0,258) (Tablo 3)

Tablo 3. CMV Enfeksiyonu ile Böbrek Fonksiyonu Arasındaki İlişki

	CMV Enfeksiy onu Öncesi Bun	CMV Enfeksiy onu Sonrası Bun	CMV Enfeksiy onu Öncesi Kreatini n	CMV Enfeksiy onu Sonrası Kreatini n	CMV Enfeksiy onu Öncesi Gfr	CMV Enfeksiy onu Sonrası Gfr
Profilaktik Tedavi Alan Hastalar	32,41	35,66	1,74	1,76	44,45	46,27
	p=0,566		p=0,658		p=0,779	
Preemptif İzlenen Hastalar	19,80	36,20	1,12	1,98	65,80	50,47
	p=0,381		p=0,473		p=0,258	
Tüm Hastalar	29,89	35,77	1,61	1,80	48,72	47,11
	p=0,260		p=0,202		p=0,680	

CMV enfeksiyonu gelişen tüm hastalarda ATG ile CMV enfeksiyonu ilişkisi incelendiğinde ATG alan hastalar ile almayan hastalar arasında CMV enfeksiyonu gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p skoru= 0,124). Yine benzer şekilde profilaktik tedavi ve preemptif izlem grupları da ATG ile CMV enfeksiyonu ilişkisi açısından incelendiğinde ATG alan hastalar ile almayan hastalar arasında CMV enfeksiyonu gelişimi açısından

istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (profilaksi grubu p skoru 0,698/preemptif grubu p skoru 0,071) (Tablo 4)

Tablo 4. CMV Enfeksiyonu Var Olma Durumu ile ATG arasındaki İlişki

		CMV Enfeksiyonu Var Olma Durumu			
		Yok		Var	
		Sayı	(%)*	Sayı	(%)*
Profilaktik Tedavi Alan Hastalar	Atg Alan Hastalar	17	81,0	4	19,0
	Atg Almayan Hastalar	19	86,4	3	13,6
		$\chi^2=0,231$ $p=0,698$			
Preemptif izlenen Hastalar	Atg Alan Hastalar	0	0,0	1	100,0
	Atg Almayan Hastalar	26	96,3	1	3,7
		$p=0,071$			
Tüm Hastalar	Atg Alan Hastalar	17	77,3	5	22,7
	Atg Almayan Hastalar	45	91,8	4	8,2
		$p=0,124$			

*:Satır Yüzdesi

Preemptif izlenen hastaların aylık ortalama tedavi maliyeti 91,18($\pm$ 33,10) TL, profilaktik tedavi alan hastaların ise 64,45($\pm$ 25,43) TL olarak hesaplanmıştır. Preemptif izlenen hastaların aylık ortalama maliyeti, profilaktik tedavi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulunmuştur (**p=0,017**) (Tablo 5)

Tablo 5. Tedavi Grupları'nın Aylık Ortalama Maliyeti

	Aylık Ortalama Tedavi Maliyeti (TL)	
	Ortalama	Standart Sapma
Profilaktik Tedavi Alan Hastalar	91,18	33,10
Preemptif İzlenen Hastalar	64,45	25,43
p=0,017		

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmanın amacı merkezimizde renal transplantasyon tanısı ile takip edilen hastalarda CMV tedavi yönetiminde kullanılan preemptif izlem yöntemin CMV enfeksiyonu, hastalığı, böbrek fonksiyonları üzerine etkisi açısından en az profilaktik tedavi yöntemi kadar etkili olduğunu ortaya koymak ve maliyet etkinlik açısından daha uygun olduğunu göstermektir.

CMV enfeksiyonu SOT alıcılarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. CMV enfeksiyonu veya reaktivasyonu SOT alıcılarında % 75'lere varan oranda görülebilmektedir[70]

CMV enfeksiyonu açısından riskler iyi belirlenmiştir. CMV enfeksiyonu ve hastalığı, genelde CMV pozitif organ nakledilen CMV negatif alıcılarda ve ATG ile tedavi edilen alıcılarda görülmektedir[71].

CMV seropozitif alıcılar, vericinin CMV serolojisine bakılmaksızın CMV enfeksiyonu açısından orta risk grubunda yer almaktadır. En düşük riskli grubu ise CMV negatif organ nakledilen CMV negatif alıcılar oluşturmaktadır[70].

Bu doğrultuda CMV açısından yüksek risk grubunda bulunan SOT alıcılarına nakil sonrası 3-6 aylık dönemde rutin antiviral profilaksi önerilmektedir[72].

Çok sayıda klinik çalışma antiviral profilaksinin CMV insidansının azalmasındaki etkisini ortaya koymuştur, yine bu çalışmalarla oluşturulan metaanalizlerde CMV' nin direk ve indirek etkileri (akut rejeksiyon, eşlik eden diğer fırsatçı enfeksiyonlar)'nden korunmada etkili olduğu ispatlanmıştır[73-75].

Henüz CMV'ye spesifik antiviral ilaçlar yokken, transplant alıcılarından yüksek risk grubunda bulunan hastalara CMV'ye spesifik hiperimmünglobülinle profilaksi uygulanıyordu. Yıllar içerisinde yeni gelişmelerle birlikte etkinliği yüksek olan ve oral kullanım preparatı olan ilaçlar antiviral profilakside kullanılmaya başlanmıştır. Bunlara örnek olarak valasiklovir (özellikle böbrek naklinde), oral ve IV gansiklovir, bir gansiklovir ön ilacı olan valgansiklovir verilebilir. Foskarnet ve siddofovir gibi toksisitesi yüksek olan ilaçlar ise daha çok CMV'ye bağlı hastalık tedavisinde kullanılırlar, profilakside pek tercih edilmezler[73-76].

Yıllar içinde CMV viral replikasyonunu hızlı ve doğru bir şekilde ortaya koyan CMV PCR tanı yönteminin kullanılmaya başlanmasıyla preemtif izlem yöntemi gündeme gelmiştir. Böylelikle asemptomatik CMV enfeksiyonunun CMV hastalığına dönüşmeden tespit edilip tedavi edilmesi mümkün olmuştur. Bu doğrultuda birçok merkez, SOT alıcılarında CMV tedavi yönetimi stratejisi olarak preemtif izlem yöntemini profilaktik tedavi yöntemi ile kıyaslayarak uygulamaya başlamıştır. Preemtif izlem yönteminde SOT alıcılarında nakil sonrası haftalık CMV PCR takibi yapılmış ve belli bir kopyanın üstünde pozitiflik saptandığında antiviral tedavi başlanmıştır[77-79].

Preemtif izlem yöntemi profilaktik tedavi yöntemi ile kıyaslandığında ilaç yan etki oluşumu, CMV ilaç direnci ve SOT alıcılarında gözlenen geç başlangıçlı CMV hastalığı oluşumu açısından daha düşük riskli olması nedeni ile daha avantajlı olarak görülmektedir[80-82].

Preemptif izlem yönteminde, CMV negatif bir organ alıcısında CMV pozitif organ nakli sonrası tedavi başlanmadan önce kontrollü viral replikasyon oluşabileceği tartışılmıştır. Bunun da geç başlangıçlı CMV hastalığının oluşmasını engelleyecek özgül immün yanıtın oluşmasında etkili olabileceği düşünülmüştür[83].

Preemptif izlem ile profilaktik tedavi yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalardan oluşan bir metaanalizde, CMV hastalığından korunma açısından preemptif izlem ile profilaktik tedavi yöntemleri arasında belirgin bir farklılık görülmemiştir. Bu iki grup arasında mortalite, doku kaybı, akut rejeksiyon riskleri açısından da belirgin bir fark gözlenmemiştir[84].

Yine buna benzer şekilde yapılan toplam 5000 hastayı kapsayan 40 çalışmanın değerlendirildiği başka bir metaanalizde CMV enfeksiyonu için profilaktik tedavi ve preemptif izlem yöntemleri karşılaştırılmıştır. CMV hastalığı, allograft kaybı ve mortalite açısından preemptif izlem yönteminin profilaktik tedavi yöntemi kadar başarılı olduğu gözlenmiştir. Profilaktik tedavi grubunda erken viremi daha düşük, geç başlangıçlı CMV enfeksiyonu daha yüksek oranda görülmüştür[85].

SOT alıcılarında CMV tedavi yönetimi açısından oluşturulan kılavuzların güncellenmesiyle beraber profilaktik tedavi ve preemptif izlem yöntemlerinin avantaj-dezavantaj, risk ve maliyet açısından karşılaştırması yapılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir: Düşük ilaç toksisitesi, düşük oranda geç başlangıçlı CMV hastalığı, düşük oranda virüs maruziyetinin endojen bağışıklama oluşturması preemptif izlem yöntemi açısından avantaj oluşturmaktadır.

Profilaktik tedavi yönteminde ise tedavi süresince güvenilir bir şekilde virüs replikasyonunun baskılanması; fırsatçı enfeksiyonlar gibi CMV' nin potansiyel indirek etkilerinden koruması avantaj oluşturmaktadır[86].

Merkezimizde yaptığımız çalışma verileri de yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir. Çalışmamızda preemtif izlem yönteminin en az profilaktik tedavi yöntemi kadar etkin olduğu gösterilmiştir. İki grup arasında CMV enfeksiyonu oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yine benzer şekilde enfeksiyon öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonları değerlendirmesinde iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Öte yandan iki grup maliyet açısından kıyaslandığında, preemtif izlenen hastaların aylık ortalama tedavi maliyeti profilaktik tedavi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulundu. Bu durumun, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ilaç maliyetlerinin yüksek, tetkik maliyetlerinin görece düşük olmasından ileri geldiği düşünüldü.

6. ÖZET

Doku ve organ nakillerinde etkili bir immunosüpresyon yapılmazsa doku reddi sorunu karşımıza çıkmaktadır. Etkili immunosüpresyon da fırsatçı enfeksiyonların görülmesine neden olmaktadır. Bu fırsatçı enfeksiyonlardan biri CMV'dir. CMV enfeksiyonu veya reaktivasyonu SOT alıcılarında % 75'lere varan oranda görülebilmektedir. CMV enfeksiyonun allogreft üzerinde direk ve indirek etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle genel olarak SOT hastalarından CMV enfeksiyonu açısından yüksek ve orta risk grubunda bulunanlara, profilaktik tedavi uygulanmaktaydı. Yıllar içinde CMV viral replikasyonunu hızlı ve doğru bir şekilde ortaya koyan CMV PCR tanı yönteminin kullanılmaya başlanmasıyla, preemptif izlem yöntemi gündeme gelmiştir. Çalışmamızda CMV yönetim stratejilerinden preemptif izlemin, en az profilaktik tedavi yöntemi kadar etkili olduğunu ortaya koymak ve maliyet etkinlik açısından daha uygun olduğunu göstermek amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 01.01.2010 ile 01.01.2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji bölümünde böbrek nakli tanısıyla takip ve tedavi edilen hastalar, CMV yönetim stratejileri, CMV enfeksiyonu ve bunun böbrek fonksiyonu üzerine etkisi açısından geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastalar preemptif izlenenler ve profilaktik tedavi alanlar olarak iki ayrı grupta değerlendirilmiştir. Bu iki gruptaki hastaların dosya ve bilgisayar kayıtlarından demografik özellikleri, KBY nedenleri, hemodiyaliz ve/veya periton diyalizi uygulamaları, almış oldukları immunosüpresif tedavileri,

CMV IgG, IgM , CMV PCR, BUN, Kreatinin, GFR değerlendirmesi ve ortalama maliyetler araştırılmıştır.

Preemptif izlenen 28 hastanın 2' sinde, profilaktik tedavi alan 43 hastanın 7' sinde CMV enfeksiyonu oluşmuş olup, iki grup arasında CMV enfeksiyonu oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,467$). CMV enfeksiyonu gelişen tüm hastaların, CMV enfeksiyonu öncesi BUN, Kreatinin ve GFR ortalama değerleri sırasıyla $29,89(\pm 16,34)$ mg/dL, $1,61(\pm 0,85)$ mg/dL, $48,72(\pm 28,23)$ mL/dk/ $1,73\text{m}^2$ iken; enfeksiyon sonrası BUN, Kreatinin ve GFR ortalama değerleri sırasıyla $35,77(\pm 15,90)$ mg/dL, $1,80(\pm 0,91)$ mg/dL, $47,11(\pm 23,73)$ mL/dk/ $1,73\text{m}^2$ olarak hesaplanmıştır. CMV enfeksiyonu öncesi/sonrası BUN, Kreatinin, GFR ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=0,260/p=0,202/0,680$). Benzer şekilde preemptif izlem ve profilaktik tedavi gruplarında da CMV enfeksiyonu öncesi/sonrası BUN, Kreatinin, GFR ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (preemptif izlenen grup için sırasıyla $p=0,381/0,473/0,258$, profilaktik tedavi alan grup için sırasıyla $p=0,566/0,658/0,779$)

Preemptif izlenen hastaların aylık ortalama tedavi maliyeti $91,18(\pm 33,10)$ TL, profilaktik tedavi alan hastaların ise $64,45(\pm 25,43)$ TL olarak hesaplanmıştır. Preemptif izlenen hastaların aylık ortalama maliyeti, profilaktik tedavi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulunmuştur (**$p=0,017$**)

Çalışmamız preemptif izlem yönteminin en az profilaktik tedavi yöntemi kadar etkin ve maliyet açısından daha avantajlı olduğunu göstermiştir.

7. SUMMARY

Allograft rejection is one of the major problems of solid organ transplantation which need effective immunosuppression. Effective immunosuppression increases the occurrence of opportunistic infections. CMV infection is one of them. CMV infections or reactivations occur approximately 75 % of SOT recipients. It is well known that CMV infection has direct or indirect effects on the allografts. Therefore prophylactic therapy was recommended to SOT recipients who are in the high or intermediate risk group for the CMV infection. After the using of CMV PCR technique, which shows viral replications correctly and rapidly, preemptive therapy becomes an alternative strategy to prophylactic therapy. The aim of the study was comparing the effectiveness of preemptive screening and preemptive therapy as well as cost effectiveness.

In this study, renal transplant recipients who were followed in Nephrology Department at Gazi University School of Medicine between January 1st, 2010 - January 1st, 2015 are evaluated retrospectively. Patients are divided into two groups as preemptive screening and prophylactic therapy. End-stage renal disease etiology, pre-transplantation treatment modality, immunosuppressive drugs, CMV IgG and IgM, CMV PCR, BUN, plasma creatinine levels and GFR values were obtained for all patients. The association between CMV infection, renal functions and pre-transplantation treatment modality was investigated retrospectively.

CMV infection occurred 2 of 28 patients in preemptive screening group, 7 of 43 patients in prophylactic therapy group. There was no statistically significant difference between two groups for CMV infection occurrence ($p=0,467$). Mean

value of BUN, Creatinine and GFR were consecutively 29,89($\pm$ 16,34)mg/dL, 1,61($\pm$ 0,85)mg/dL, 48,72($\pm$ 28,23) mL/dk/1,73 m² before CMV infection. After CMV infection, mean value of BUN, Creatinine and GFR were measured as consecutively 35,77($\pm$ 15,90)mg/dL, 1,80($\pm$ 0,91)mg/dL, 47,11($\pm$ 23,73) mL/dk/1,73 m² in all patients. There was no statistically significant difference for mean value of BUN, Creatinine, GFR between before and after CMV infection (consecutively p=0,260/0,202/0,680). Similarly there was no statistically significant difference for mean value of BUN, Creatinine, GFR between before and after CMV infection in preemptive screening and prophylactic therapy groups (in preemptive screening group consecutively p=0,381/0,473/0,258, in prophylactic therapy group p=0,566/0,658/0,779).

Average monthly cost of each patient in preemptive screening and prophylactic therapy groups were consecutively 91,18($\pm$ 33,10)/ 64,45($\pm$ 25,43) TL. Average monthly cost of each patient in preemptive screening group is lower than each patient in prophylactic therapy group (**p=0,017**)

In conclusion, our study shows that preemptive screening is effective as much as prophylactic therapy, and preemptive screening has lower cost than prophylactic therapy does.

8. KAYNAKLAR

1. Kasper, D., et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E (Vol.1 & Vol.2) (ebook)*. 2015: McGraw-Hill Education.
2. Murray, P.R., *Manual of Clinical Microbiology: Illustrations*. 2007, Amer Society for Microbiology. p. 1549-1563.
3. Zhang, L.F., et al., *Preemptive versus prophylactic protocol to prevent cytomegalovirus infection after renal transplantation: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials*. Transpl Infect Dis, 2011. 13(6): p. 622-32.
4. Whitley, R.J., *Congenital cytomegalovirus infection: epidemiology and treatment*. Adv Exp Med Biol, 2004. 549: p. 155-60.
5. Stagno, S., et al., *Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome*. Jama, 1986. 256(14): p. 1904-8.
6. Boppana, S.B., et al., *Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus*. Pediatrics, 1999. 104(1 Pt 1): p. 55-60.
7. Boppana, S.B., et al., *Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality*. Pediatr Infect Dis J, 1992. 11(2): p. 93-9.
8. Gandhi, M.K. and R. Khanna, *Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. Lancet Infect Dis, 2004. 4(12): p. 725-38.
9. Razonable, R.R., *Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients*. Am J Health Syst Pharm, 2005. 62(8 Suppl 1): p. S7-13.
10. Brennan, D.C., *Cytomegalovirus in renal transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2001. 12(4): p. 848-55.
11. Bowden, R.A., et al., *A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant*. Blood, 1995. 86(9): p. 3598-603.

12. Goodrich, J.M., M. Boeckh, and R. Bowden, *Strategies for the prevention of cytomegalovirus disease after marrow transplantation*. Clin Infect Dis, 1994. 19(2): p. 287-98.
13. Ljungman, P., *Immune reconstitution and viral infections after stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 1998. 21 Suppl 2: p. S72-4.
14. Osarogiagbon, R.U., et al., *CMV antigenemia following bone marrow transplantation: risk factors and outcomes*. Biol Blood Marrow Transplant, 2000. 6(3): p. 280-8.
15. Jacobson, M.A., *Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome*. N Engl J Med, 1997. 337(2): p. 105-14.
16. Boeckh, M., *Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011. 2011: p. 305-9.
17. Boeckh, M. and A.P. Geballe, *Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle*. J Clin Invest, 2011. 121(5): p. 1673-80.
18. Ljungman, P., et al., *Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT*. Bone Marrow Transplant, 2008. 42(4): p. 227-40.
19. Faulds, D. and R.C. Heel, *Ganciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections*. Drugs, 1990. 39(4): p. 597-638.
20. Markham, A. and D. Faulds, *Ganciclovir. An update of its therapeutic use in cytomegalovirus infection*. Drugs, 1994. 48(3): p. 455-84.
21. Mareri, A., et al., *Anti-viral therapy for congenital cytomegalovirus infection: pharmacokinetics, efficacy and side effects*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015: p. 1-8.
22. Knight, D.A., et al., *Inhibition of herpes simplex virus type 1 by the experimental immunosuppressive agent leflunomide*. Transplantation, 2001. 71(1): p. 170-4.
23. Waldman, W.J., et al., *Inhibition of cytomegalovirus in vitro and in vivo by the experimental immunosuppressive agent leflunomide*. Intervirology, 1999. 42(5-6): p. 412-8.

24. Waldman, W.J., et al., *Novel mechanism of inhibition of cytomegalovirus by the experimental immunosuppressive agent leflunomide*. Transplantation, 1999. 68(6): p. 814-25.
25. John, G.T., et al., *Leflunomide therapy for cytomegalovirus disease in renal allograft recipients*. Transplantation, 2004. 77(9): p. 1460-1.
26. Chong, A.S., et al., *Concurrent antiviral and immunosuppressive activities of leflunomide in vivo*. Am J Transplant, 2006. 6(1): p. 69-75.
27. Stoelben, S., et al., *Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: results of a Phase 2a study*. Transpl Int, 2014. 27(1): p. 77-86.
28. Haberal, M., *Development of transplantation in Turkey*. Transplant Proc, 2001. 33(7-8): p. 3027-9.
29. Fishman, J.A., *Infection in solid-organ transplant recipients*. N Engl J Med, 2007. 357(25): p. 2601-14.
30. Meije, Y., et al., *Prevention strategies for cytomegalovirus disease and long-term outcomes in the high-risk transplant patient (D+/R-): experience from the RESITRA-REIPI cohort*. Transpl Infect Dis, 2014. 16(3): p. 387-96.
31. Gordon, C.R., et al., *Cytomegalovirus and other infectious issues related to face transplantation: specific considerations, lessons learned, and future recommendations*. Plast Reconstr Surg, 2011. 127(4): p. 1515-23.
32. Razonable, R.R. and A. Humar, *Cytomegalovirus in solid organ transplantation*. Am J Transplant, 2013. 13 Suppl 4: p. 93-106.
33. Razonable, R.R., *Strategies for managing cytomegalovirus in transplant recipients*. Expert Opin Pharmacother, 2010. 11(12): p. 1983-97.
34. Luan, F.L., *Six-month low-dose valganciclovir prophylaxis in cytomegalovirus D+/R- kidney transplant patients receiving thymoglobulin induction*. Transplant Proc, 2013. 45(1): p. 175-7.
35. Requiao-Moura, L.R., et al., *Comparison of long-term effect of thymoglobulin treatment in patients with a high risk of delayed graft function*. Transplant Proc, 2012. 44(8): p. 2428-33.
36. Razonable, R.R., et al., *Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir*. J Infect Dis, 2001. 184(11): p. 1461-4.

37. Vacher-Coponat, H., et al., *Tacrolimus/mycophenolate mofetil improved natural killer lymphocyte reconstitution one year after kidney transplant by reference to cyclosporine/azathioprine*. Transplantation, 2006. 82(4): p. 558-66.
38. Kirk, A.D., et al., *Textbook of Organ Transplantation Set*. 2014: Wiley.
39. Habicht, A., et al., *Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients--a single centre experience*. Nephrol Dial Transplant, 2011. 26(12): p. 4124-31.
40. Lee, Y.M., et al., *Cytomegalovirus infection after acute rejection therapy in seropositive kidney transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2014. 16(3): p. 397-402.
41. Brennan, D.C., et al., *Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials*. Am J Transplant, 2011. 11(11): p. 2453-62.
42. Manuel, O., et al., *Association between mannose-binding lectin deficiency and cytomegalovirus infection after kidney transplantation*. Transplantation, 2007. 83(3): p. 359-62.
43. Kwakkel-van Erp, J.M., et al., *Mannose-binding lectin deficiency linked to cytomegalovirus (CMV) reactivation and survival in lung transplantation*. Clin Exp Immunol, 2011. 165(3): p. 410-6.
44. Krishnan, A., et al., *Programmed death-1 receptor and interleukin-10 in liver transplant recipients at high risk for late cytomegalovirus disease*. Transpl Infect Dis, 2010. 12(4): p. 363-70.
45. Cummins, N.W., et al., *Deficiency of cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cells in patients presenting with late-onset CMV disease several years after transplantation*. Transpl Infect Dis, 2009. 11(1): p. 20-7.
46. Weseslindtner, L., et al., *Prospective analysis of human cytomegalovirus DNAemia and specific CD8+ T cell responses in lung transplant recipients*. Am J Transplant, 2012. 12(8): p. 2172-80.
47. Razonable, R.R., *Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges*. World J Gastroenterol, 2008. 14(31): p. 4849-60.
48. La Rosa, C. and D.J. Diamond, *The immune response to human CMV*. Future Virol, 2012. 7(3): p. 279-293.

49. Kijpittayarit, S., et al., *Relationship between Toll-like receptor 2 polymorphism and cytomegalovirus disease after liver transplantation*. Clin Infect Dis, 2007. 44(10): p. 1315-20.
50. Kang, S.H., et al., *Homozygosity for the toll-like receptor 2 R753Q single-nucleotide polymorphism is a risk factor for cytomegalovirus disease after liver transplantation*. J Infect Dis, 2012. 205(4): p. 639-46.
51. Humar, A., et al., *An assessment of herpesvirus co-infections in patients with CMV disease: correlation with clinical and virologic outcomes*. Am J Transplant, 2009. 9(2): p. 374-81.
52. Ramanan, P. and R.R. Razonable, *Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review*. Infect Chemother, 2013. 45(3): p. 260-71.
53. Freeman, R.B., Jr., *The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection*. Am J Transplant, 2009. 9(11): p. 2453-8.
54. Kotton, C.N., *CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy*. Am J Transplant, 2013. 13 Suppl 3: p. 24-40; quiz 40.
55. Falagas, M.E., et al., *Exposure to cytomegalovirus from the donated organ is a risk factor for bacteremia in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group*. Clin Infect Dis, 1996. 23(3): p. 468-74.
56. George, M.J., et al., *The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland*. Am J Med, 1997. 103(2): p. 106-13.
57. Chopra, K.B., et al., *Progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after orthotopic liver transplantation*. Transplantation, 2003. 76(10): p. 1487-91.
58. Walker, R.C., et al., *Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder*. Clin Infect Dis, 1995. 20(5): p. 1346-53.
59. Madalosso, C., et al., *Cytomegalovirus and its association with hepatic artery thrombosis after liver transplantation*. Transplantation, 1998. 66(3): p. 294-7.
60. Sagedal, S., et al., *The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients*. Am J Transplant, 2002. 2(9): p. 850-6.

61. Streblow, D.N., S.L. Orloff, and J.A. Nelson, *Acceleration of allograft failure by cytomegalovirus*. Curr Opin Immunol, 2007. 19(5): p. 577-82.
62. Potena, L. and H.A. Valantine, *Cytomegalovirus-associated allograft rejection in heart transplant patients*. Curr Opin Infect Dis, 2007. 20(4): p. 425-31.
63. Thomas, L.D., et al., *Long-term outcomes of cytomegalovirus infection and disease after lung or heart-lung transplantation with a delayed ganciclovir regimen*. Clin Transplant, 2009. 23(4): p. 476-83.
64. Snyderman, D.R., et al., *Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal-transplant recipients*. N Engl J Med, 1987. 317(17): p. 1049-54.
65. Merigan, T.C., et al., *A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation*. N Engl J Med, 1992. 326(18): p. 1182-6.
66. Conti, D.J., *Prophylaxis of Primary Cytomegalovirus Disease in Renal Transplant Recipients A Trial of Ganciclovir vs Immunoglobulin*. Arch Surg., 1994: p. 129(4):443-447.
67. Lowance, D., et al., *Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group*. N Engl J Med, 1999. 340(19): p. 1462-70.
68. Said, T., et al., *Oral valgancyclovir versus intravenous gancyclovir for cytomegalovirus prophylaxis in kidney transplant recipients*. Transplant Proc, 2007. 39(4): p. 997-9.
69. Nafar, M., et al., *A randomized prospective trial of oral versus intravenous ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in high-risk kidney recipients*. Transplant Proc, 2005. 37(7): p. 3053-5.
70. Fishman, J.A., et al., *Cytomegalovirus in transplantation - challenging the status quo*. Clin Transplant, 2007. 21(2): p. 149-58.
71. *European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1)*. Nephrol Dial Transplant, 2000. 15 Suppl 7: p. 1-85.
72. Humar, A. and D. Snyderman, *Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. 9 Suppl 4: p. S78-86.
73. Hodson, E.M., et al., *Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a*

systematic review of randomised controlled trials. Lancet, 2005. 365(9477): p. 2105-15.

74. Kalil, A.C., et al., *Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients.* Ann Intern Med, 2005. 143(12): p. 870-80.
75. Small, L.N., J. Lau, and D.R. Snyderman, *Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies.* Clin Infect Dis, 2006. 43(7): p. 869-80.
76. Hostetler, K.Y., *Alkoxyalkyl prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates enhance oral antiviral activity and reduce toxicity: current state of the art.* Antiviral Res, 2009. 82(2): p. A84-98.
77. Razonable, R.R. and C.V. Paya, *Herpesvirus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections.* Herpes, 2003. 10(3): p. 60-5.
78. Razonable, R.R., et al., *Dynamics of cytomegalovirus replication during preemptive therapy with oral ganciclovir.* J Infect Dis, 2003. 187(11): p. 1801-8.
79. Paya, C.V., et al., *Preemptive use of oral ganciclovir to prevent cytomegalovirus infection in liver transplant patients: a randomized, placebo-controlled trial.* J Infect Dis, 2002. 185(7): p. 854-60.
80. Arthurs, S.K., et al., *Delayed-onset primary cytomegalovirus disease after liver transplantation.* Liver Transpl, 2007. 13(12): p. 1703-9.
81. Eid, A.J. and R.R. Razonable, *New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation.* Drugs, 2010. 70(8): p. 965-81.
82. Kotton, C.N., *Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation.* Nat Rev Nephrol, 2010. 6(12): p. 711-21.
83. Limaye, A.P., et al., *Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants.* Lancet, 2000. 356(9230): p. 645-9.
84. Owers, D.S., et al., *Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. 2: p. Cd005133.

85. Florescu, D.F., et al., *A direct and indirect comparison meta-analysis on the efficacy of cytomegalovirus preventive strategies in solid organ transplant.* Clin Infect Dis, 2014. 58(6): p. 785-803.
86. Kotton, C.N., et al., *Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation.* Transplantation, 2013. 96(4): p. 333-60.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Cengiz
Soyadı	Karaçın
Doğum Yeri ve Tarihi	Diyarbakır 29.12.1985
Eğitimi	2011-2016 : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. 2003-2010: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)
Yabancı Dili	İngilizce
Bilimsel Etkinlikleri	Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu (Ankara-Ekim 2014) 6. Türkiye Tiroid Hastalıkları Kongresi ve EUGOGO Kursu (Ankara-Kasım 2014) 12. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi (Çeşme-Eylül 2015)