DERLEME / REVIEW

DOI: 10.4274/mjima.2015.7
Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2015;4:7
Erişim: http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2015.7

Solid Organ Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Antifungal Profilaksi

Antifungal Prophylaxis in Solid Organ Transplant Recipients

Şebnem ŞENOL[1], Oya Eren KUTSOYLU[2], Onur KAYA[3], Meltem AVCI[4], Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN[5], Vildan AVKAN OĞUZ[2], Betil Özhak BAYSAN[6], Sema Alp ÇAVUŞ[6], Çiğdem Banu ÇETİN[6], Çağrı ERGİN[6], Bülent ERTUĞRUL[6], Selda SAYIN KUTLU[6], Murat KUTLU[6], Gülşen MERMUT[6], Dilek Yeşim METİN[6], Barçın ÖZTÜRK[6], Hüsnü PULLUKÇU[6], Özge TURHAN[6], Nur YAPAR[6]

[1]Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
[4]İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[6]Batı Anadolu Mantar Çalışma Grubu

Öz

Solid organ transplantasyonu (SOT) son dönem organ yetmezliği olan hastaların yaşam kalitesini ve sağkalım süresini arttıran bir tedavi yöntemidir. Bu hasta gruplarına verilen immünsüpresif tedaviler invazif fungal enfeksiyonların (İFİ) gelişmesine yatkınlık oluşturabilmektedir. SOT alıcılarında İFİ insidansı, transplante edilen organa bağlı olup %5-42 arasında değişmektedir. Transplant yapılan organa göre değişmekle birlikte en sık izole edilen fungal etken *Candida* spp. olup bunu *Aspergillus* spp. takip etmektedir. Gelişen İFİ'lere bağlı mortalite oranları yüksek olabilmektedir. Bundan dolayı SOT alıcılarında antifungal profilaksi gerekebilmektedir. Randomize kontrollü çalışmaların yetersiz olması nedeniyle birçok transplantasyon merkezi kendi deneyimleri doğrultusunda antifungal stratejilerini belirlemektedir. Tüm SOT alıcılarına antifungal profilaksi uygulanırsa ilaç direnci ve ilaç etkileşimleri gibi durumlar görülebilir. Bu yüzden İFİ gelişme riski yüksek olan kişilerin belirlenmesi gerekir. Bu derlemede karaciğer, böbrek, ince barsak, pankreas, kalp, akciğer transplant alıcılarında İFİ ile ilişkili epidemiyolojik özellikler, risk faktörleri, literatür verileri ve antifungal profilaksi rejimleri derlenmiştir.
Anahtar Kelimeler: Solid organ transplantasyonu, antifungal profilaksi, invazif fungal enfeksiyon, posakonazole, amfoterisin B

Abstract

Solid organ transplantation (SOT) is a treatment method that improves quality of life and survival of patients with end-stage organ failure. Immunosuppressive treatments given to these patients may predispose to the development of invasive fungal infections (IFI). The incidence of IFI in SOT recipients, which is between 5% and 42%, depends on the organ to be transplanted. Although *Candida* spp., followed by *Aspergillus* spp. are the most common microorganisms, among fungal pathogens, this situation varies according to transplant type. The mortality rate associated with these IFI can be high. Therefore, antifungal prophylaxis may be necessary for SOT recipients. Many transplantation centers employ antifungal strategies according to their own experience because of the lack of randomized controlled studies. If the antifungal prophylaxis is given to all patients, antimicrobial resistance and drug-drug interactions may occur. Therefore, it is important to identify patients at a high risk of developing IFI. In this paper, epidemiology, risk factors, literature data and antifungal prophylaxis associated with IFI in liver, kidney, small intestine, pancreas, heart, and lung transplant recipients are reviewed.
Keywords: Solid organ transplantation, antifungal prophylaxis, invasive fungal infection, posaconasole, amphotericin B

Giriş

Solid organ transplantasyonu (SOT), son dönem organ yetmezliği olan olguların yaşam süresi ve kalitesini arttırmayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Ancak bu tedavinin başarılı olması için sağlanan immünsüpresyon, infeksiyonlara eğilimi arttırmaktadır. İnfeksiyonlar SOT yapılan olgularda zamanla değişim gösteren dinamik bir durumdur. Farklı indüksiyon rejimlerinin ve yeni immünsüpresif ajanların kullanılması, yeni profilaktik ilaç uygulamalarının gündeme gelmesi SOT alıcılarında enfeksiyon

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Meltem Işıkgöz Taşbakan,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 390 45 10 **E-posta:** tasbakan@yahoo.com
Geliş Tarihi/Received: 03.02.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.10.2015

Published: 25 Mart 2016

etkenlerini ve bu etkenlerle karşılaşma oranını değiştirmektedir. Karşılaşılan enfeksiyonlar içinde fungal infeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu grup olgularda invazif fungal enfeksiyon (İFİ) insidansı, transplante edilen organ tipine bağlı olarak %5-42 arasında değişmektedir[1]. Fungal etkenler arasında *Candida* spp. en sık etkendir, bunu *Aspergillus* spp. ve diğer mantar türleri izler. Ancak transplant edilen organ tipine bağlı olarak etkenlerin sıklık sırası değişebilir. Karaciğer (%7-42), kalp (%5-21), akciğer (%15-35) ve pankreas (%18-35) transplant alıcıları, böbrek transplant alıcılarına (%1-14) göre daha yüksek risk taşımaktadırlar[2,3]. Bu derlemede İFİ sıklığı dikkate alınarak karaciğer, kalp-akciğer, ince barsak (İB)-pankreas ve böbrek transplantasyonu (BT) yapılan olgularda epidemiyoloji, risk faktörleri ve literatür verileri gözden geçirilerek antifungal profilaksi önerileri değerlendirilecektir.

Karaciğer Nakil Alıcılarında Antifungal Profilaksi

Epidemiyoloji

Karaciğer transplant alıcılarında invazif kandidiyaza bağlı ölüm oranı %36-70 iken, invazif aspergilloz için bu oran %60-100'dür[4-6]. Transplantasyon ilişkili infeksiyon sürveyans ağının 'Transplant-associated infection surveillance network' (TRANSNET) 2010 yılındaki verilerine göre karaciğer transplant alıcılarında bir yıllık İFİ insidansı %4,7 olarak bildirilmiştir[7]. Avkan-Oguz ve ark.[8] İFİ insidansını %3,2 olarak saptamış olup dünya verilerine göre nispeten daha düşük bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada 150 karaciğer transplantasyon hastasından beşine antifungal tedavi verilmiştir. Aynı grubun yaptıkları başka bir araştırmada, 2003-2012 yılları arasında 388 karaciğer transplantasyon hastasının 10'unu (%2,6) kandidemi nedeniyle tedavi ettiklerini bildirilmiştir[9].

Karaciğer transplant alıcılarında İFİ gelişmesine neden olacak risk faktörlerinin belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Karaciğer transplant alıcıları için belirlenmiş en önemli risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır[5,10-15].

1. Allograft yetmezliği,
2. Retransplantasyon,
3. Operasyon sırasında yüksek miktarda kan transfüzyon ihtiyacı,
4. Transplantasyon süresi,
5. Ameliyat ile ilgili sorunlar; reoperasyon, koledokojejunostomi anastomoz,
6. Serum kreatinin düzeyi,
7. Böbrek yetmezliği,
8. Transplantasyon sonrası diyaliz,
9. Hipoalbuminemi,
10. Antibiyotik profilaksisi,
11. Sitomegalovirüs enfeksiyonu,
12. Spontan bakteriyel peritonit için antibiyotik kullanımı,
13. *Candida* kolonizasyonu.

Bu risk faktörlerinden iki veya daha fazlasının karaciğer transplant alıcısında saptanması 'yüksek risk' olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, karaciğer transplant alıcılarında antifungal profilaksinin risk faktörlerine bakılmaksızın tüm hastalara uygulanmasının anlamlı olmadığı, İFİ risk faktörlerine göre yüksek risk grubunun hedeflenerek antifungal profilaksi uygulanmasının önemine dikkat çekilmektedir.

Literatürün Gözden Geçirilmesi

Sentetik triazol antifungallerin henüz kullanıma sunulmadığı 1990'lar öncesinde, antifungal profilaksi, konvansiyonel ve lipozomal amfoterisin B (LAmB) formülasyonları ile kısıtlı kalmıştır. LAmB 1 mg/kg/gün 5-7 gün uygulanan çalışmalar bulunmakla birlikte anlamlı sonuçlar elde edilememiştir[16,17]. Sentetik triazollerin kullanıma girmesiyle birlikte araştırmacılar ortotopik karaciğer nakillerinde yeni ajanların profilaksideki etkinliğini değerlendirmek için çalışmaya başlamışlardır.

Winston ve ark.'nın[18] 212 hastada yaptıkları randomize çalışmada 10 hafta süre ile flukonazol 400 mg/gün ve plasebo karşılaştırılmıştır. Flukonazol kolunda kanıtlanmış İFİ insidansı %6 saptanırken, plasebo kolunda bu oran %23 olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Flukonazol kolunda bir invazif aspergilloz ve altı invazif kandidiyaz olgusu saptanmışken kontrol grubunda sırasıyla 4 ve 20 olgu bildirilmiştir. Sonuçta onuncu hafta sonunda sağkalım oranı flukonazol alan grupta %89, plasebo alan grupta %86 olarak hesaplanmıştır. İFİ'ler ile doğrudan ilişkilendirilen ölüm oranı flukonazol ile azalmıştır (flukonazol ve plasebo grubunda sırasıyla %2 ve %13). Hepatotoksisite nedeniyle flukonazole devam edememe gibi bir durum söz konusu olmasa da flukonazol grubunda nörolojik yan etkiler ve siklosporin düzeyinde yükselme daha fazla saptanmıştır.

Lumbreras ve ark.'nın[19] yaptıkları çalışmada ise transplantasyon sonrası 3-28 gün süre ile 100 mg/gün flukonazol ile 10^6 ünite/6 saat peroral nistatini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada İFİ gelişimi için yüksek risk kriter sınıflamasında olan serum kreatinin düzeyi ≥3 mg/dl olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar 90 gün boyunca izlenmiş ve flukonazol alan grupta İFİ insidansı %5,3 iken nistatin alan grupta %10,4 saptanmıştır. Sağkalım oranları iki grupta da %87 bulunurken gruplar arası hepatoksisite ve diğer yan etkiler açısından fark saptanmamıştır. Bu çalışmalarda profilaksinin mortaliteye etkisi değerlendirilemese de, antifungal profilaksi için flukonazolün güvenli ve etkili bir ajan olduğu belirtilmektedir. Ancak, flukonazolün *Aspergillus* ve bazı *Candida* türlerine karşı etkinliğinin olmadığı unutulmamalıdır.

Biancofiore ve ark.[20] çalışmalarında, LAmB-itrakonazol ile flukonazol-itrakonazol gruplarını karşılaştırmışlardır. Hastaları, 7 gün 1 mg/kg/gün LAmB'yi takiben 21 gün 200 mg/gün itrakonazol; 7 gün 400 mg/kg flukonazol ve ardından 21 gün itrakonazol veya plasebo olarak üç gruba ayırmışlardır. İFİ insidansı birinci grupta %23,8, ikinci grupta %23,2 ve üçüncü grupta %29,5 olarak saptanmıştır. Yazarlar mevcut sonucu preoperatif süreçlerin daha iyi oluşuna ve hastaların genel risk oranlarının düşük oluşuna bağlamışlardır. Sonuç olarak, antifungal profilaksinin yüksek riskli hasta grubunda kullanılması gerektiği belirtilmiştir.

Sharpe ve ark.[21] ise prospektif, randomize ve çift kör çalışmalarında karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda itrakonazol profilaksisini kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Çalışmaya alınan 71 hastaya preoperatif 5 mg/kg itrakonazol başlanmış, tranplantasyon sonrası bu doz ikiye bölünerek en fazla 56 gün devam edilmiştir. Serum itrakonazol düzeyleri tedavinin dördüncü ve yedinci gününde ölçülüp takiben haftalık izlenmiştir. Fungal enfeksiyon insidansı antifungal profilaksi alan grupta %4 iken, kontrol grubunda %24 saptanmıştır (p=0,04). Sağkalım oranı ise profilaksi alan grupta %97, kontrol grubunda %84 bulunmuştur. Araştırmacılar, itrakonazol profilaksisinin İFİ oranın ı azalttığın ı belirtmişlerdir. Ancak, fungal enfeksiyonların histolojik, mikrobiyolojik veya radyolojik olarak tanımlanmaması çalışmanın kısıtlayıcı noktalarıdır. Olguların tümü olası fungal enfeksiyonlar olarak belirtilmiştir. Yüzeyel fungal enfeksiyonların da dahil edilmesi verileri daha tartışmalı kılmaktadır.

Winston ve Busuttil[22], antifungal profilakside flukonazol ile itrakonazolü karşılaştırmışlardır. Profilaktik olarak toplam 188 hasta randomize edilerek ya günde iki kez 200 mg itrakonazol solüsyonu ya da günde 400 mg flukonazol, 10 hafta boyunca verilmiştir. İtrakonazol düzeyleri 1., 2., 4., 8. ve 10. haftalarda ölçülmüştür. İFİ insidansı itrakonazol alan grupta %7, flukonazol alan grupta ise %3 olarak, sağkalım oranı ise sırasıyla %88 ve %92 olarak saptanmıştır. Sadece bir hasta (%0,5) itrakonazol alan grupta invazif pulmoner aspergilloz nedeniyle ölmüştür. İstenmeyen etki itrakonazol alan grupta %51, flukonazol alan grupta ise %21 oranında saptanmıştır. İtrakonazol alan iki hasta ciddi gastrointestinal yan etkiler gelişmesi nedeniyle tedaviyi bırakmak durumunda kalmışlardır. Her iki grupta da hepatotoksisite veya immünsüpresif toksisiteye rastlanmamıştır.

Singh ve ark.[23] ise transplantasyon sonrası böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren yüksek riskli hasta gruplarına AmB lipid formülasyonları ile antifungal profilaksi uygulamışlardır. Diyalize giren ve antifungal profilaksi verilmeyen 22 hasta ile transplantasyon sonrası diyalize giren, 5 mg/kg/gün lipid formülasyonlardan biri ile profilaksi verilen 11 hasta karşılaştırılmıştır. Profilaksi alan grupta antifungal profilaksiye, hasta taburcu edilene kadar, böbrek yetmezliği tedavisi sonlanana kadar veya ölene kadar devam edilmiştir. İFİ insidansı kontrol grubunda %36 saptanmışken, profilaksi alan grupta İFİ'ye rastlanmamıştır. Her iki grupta bir yıllık sağkalım oranı %45 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ölen 12 hastanın üçünün ölüm nedeni, İFİ olup hepsi de aspergilloz olarak bildirilmiştir. Yazarlar, transplantasyon sonrası diyaliz endikasyonu olan hastaların İFİ açısından yüksek risk grubu olduğunu ve LAmB'nin İFİ gelişimini engellediğini ancak genel yaşam süresine katkısı olmadığını belirtmişlerdir. Antifungal profilaksinin düşük riskli hasta grubuna verilmesi yarar sağlamazken, Singh ve ark.'nın[23] çalışmasında da belirtildiği gibi yüksek riskli hasta grubunda antifungal profilaksi uygulanması oldukça fayda sağlamaktadır. Yüksek riskli hastalara antifungal profilaksi verilmesinin kanıta dayalı olarak hastalara yarar sağlayabileceği düşünülmekle birlikte yapılacak çalışmalarla bu hipotez desteklenmelidir. Pappas ve ark.[24] prospektif olarak izledikleri hastaların; koledokojejunostomi anastomozu, retransplantasyon, reoperasyon, operasyon sırasında ≥40 ünite kan transfüzyonu yapılması, kreatinin ≥2 mg/dl ve *Candida* kolonizasyonunu kriter alarak risk durumlarını değerlendirmiş ve 193 hastayı düşük riskli hasta olarak tanımlayıp transplantasyon sonrası 100 gün boyunca İFİ açısından izlemiştir. Yedi hastada (%4) İFİ gelişmiştir. Hastaların üçünde invazif aspergilloz gelişirken, diğer dört hasta kandidiyaz olgularıdır. Araştırmacılar tüm sonuçları değerlendirdiklerinde antifungal profilaksi için mutlaka risk hesaplanması yapılması gerektiğini vurgulamışlar ve düşük riskli hasta grubunda antifungal profilaksinin endike olmadığını bildirmişlerdir. Hadley ve ark.[25] ise ≥2 risk kriterini karşılayan 71 hastayı randomize ederek transplantasyon sonrası 14 gün LAmB 2 mg/kg/gün ve flukonazol 400 mg/gün ile profilaksi uygulamışlar ve hastaları 100 gün boyunca izlemişlerdir. İFİ atak hızı %17 olarak bulunmuş olup daha önceki antifungal profilaksi verilmeyen çalışmalara göre bu hızın yaklaşık %50 azaldığı saptanmıştır. Yazarlar, yüksek risk grubuna dahil olan hastalara LAmB veya flukonazol ile antifungal profilaksi uygulamanın etkin bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır.

Castroagudín ve ark.[26] 2005 yılında yaptıkları prospektif çalışmada yüksek riskli hasta grubunu izlemişlerdir. Antifungal profilaksi olarak 1 mg/kg/gün'den LamB'yi 7-10 gün süre uyguladıkları 21 yüksek riskli karaciğer transplantasyon hastasını 28 hafta boyunca takip etmişlerdir. Çalışmacılar diğer yüksek risk kriterlerine >14 gün antibiyotik kullanımı ve >7 gün mekanik ventilasyonu da eklemişlerdir. İki hastada (%9,5) İFİ gelişmiştir. Her iki olgu da invazif aspergilloz olgusudur. Yazarlar LAmB'nin etkili ve iyi tolere edildiğini ancak optimal profilaksi için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabileceğini belirtmişlerdir.

Karaciğer transplantasyonlarında antifungal profilaksi için iki tane meta-analiz yayınlanmıştır. Playford ve ark.[1] on randomize çalışmayı analiz ederek 1106 karaciğer transplant olgusunda antifungal profilaksiyi incelemişler ve antifungal profilaksinin toplam sağkalıma etkisi olmadığını, flukonazolün İFİ hızını azalttığını saptamışlardır. En fazla iki risk kriteri olan yüksek riskli hasta grubunda (İFİ insidansı ~ %25) bir İFİ gelişimini önlemek için profilaksi verilmesi gereken olgu sayısı

altı olarak bulunmuştur. Bir kriteri olan düşük riskli hasta grubunda (İFİ insidansı ~ %5) ise bu sayı 35 olarak saptanmıştır. Alt grup analizlerinde flukonazolün düşük dozlarda ve kısa süre verilmesine oranla 400 mg/gün dört hafta olarak profilaksi uygulamasının daha fazla tercih edildiği belirtilmiştir. Yazarlar karaciğer transplantasyon hastalarında risk kriterlerine dayalı olarak seçici bir antifungal profilaksinin uygulanması gerektiği ve flukonazolün de uygun bir antifungal olduğu sonucuna varmışlardır.

Cruciani ve ark.'nın[27] yaptığı benzer bir meta-analizde ise 698 hastanın bulunduğu 6 randomize çalışma değerlendirilmiştir. Analiz sonucuna göre antifungal profilaksi, İFİ sıklığını ve İFİ'ye bağlı ölümleri azaltmıştır. Ancak genel mortaliteye etkisi olmamıştır. Bir İFİ gelişiminin önlenmesi için profilaksi verilmesi gereken hasta sayısı 12 olarak hesaplanmıştır. Yazarlar, antifungal profilaksinin özellikle *C. albicans*'a bağlı İFİ'yi azalttığını belirtmişlerdir. Altı çalışmanın verilerine göre altı haftalık flukonazol profilaksisinin kabul gördüğünü bildirmişlerdir.

SOT'da ekinokandin profilaksisi ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Fortún ve ark.[28] 71 yüksek riskli karaciğer transplantasyon hastasına 21 gün boyunca kaspofungin ile profilaksi uygulamışlardır. Çalışmalarında İFİ insidansını %2,8 olarak bulmuşlardır. Çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır. Yazarlar, kaspofunginin güvenli ve etkin olduğunu belirtmekle birlikte daha fazla veriye ihtiyaç duyulduğunu da eklemişlerdir.

Evans ve ark.[29] TRANSNET verilerinin 2005'ten sonra çıkan yeni çalışmalarla güncelleştirdikleri geniş sistematik meta-analizde; antifungal profilaksinin İFİ riskini ve fungal enfeksiyona atfedilen mortaliteyi azalttığını bildirmişlerdir. Profilaksi için LAmB ve flukonazol kullanımının eşdeğer etkinlikte olduğu ve her iki ilacın etkinliğinin itrakonazolden daha iyi olduğu belirtilmektedir. Bu alanda mikafunginin etkinliğinin, LAmB ve flukonazol etkinliğine benzer olabileceği ve antifungal profilakside prospektif çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak, karaciğer transplantasyon hastalarındaki profilaksi ile ilgili güncel verilerle birlikte yüksek riskli hasta grubunda 1-4 hafta süreyle flukonazol veya amfoterisin B kullanımı önerilmektedir. Olgular İFİ riski açısından mutlaka incelenmeli ve özellikle yüksek riskli hastalar *Aspergillus* açısından da değerlendirilerek antifungal ajan seçilmelidir.

Kalp-Akciğer Nakil Alıcılarında Antifungal Profilaksi

Epidemiyoloji

Kalp transplant alıcılarında nakilden sonra ilk bir yıl içerisinde %3,4 oranında İFİ gelişmektedir. Gelişen İFİ'lerin yarısını invazif kandidiyaz, %23'ünü invazif aspergilloz, %10'unu kriptokokkoz, %7,1'ini *Aspergillus* türleri dışındaki küf mantarlarına bağlı enfeksiyonlar oluşturmaktadır. İnvazif kandidiyaz ve aspergilloz klinik tabloları genellikle ilk altı ay içerisinde ortaya çıkmaktadır[8,30].

Akciğer transplant alıcılarında İFİ insidansı %14-35, invazif aspergilloz insidansı ise ortalama %6-8 düzeylerinde olup bu oranın çeşitli çalışmalarda %2,2-20 arasında olduğu görülmektedir[31,32]. TRANSNET verilerine göre akciğer transplant alıcılarında en sık görülen etkenler sırasıyla *Aspergillus* türleri (%44), *Candida* (%23), diğer küf mantarları (%19,8) şeklindedir[8]. Ayrıca son yıllarda *Scedosporium* türleri ve *Fusarium* başta olmak üzere *Aspergillus* türleri dışındaki diğer küf mantarlarının görülme sıklıklarının da giderek arttığı (%9,7-19,8) belirtilmektedir[33]. Akciğer transplant alıcılarında en sık görülen İFİ'nin aspergilloz olması bu organın sürekli olarak çevresel faktörler ile temasına ek olarak mukosiliyer temizlemenin etkili olmayışı, makrofaj fonksiyonlarında bozulma ve öksürük refleksinin azalması ile açıklanmaktadır[34].

Risk Faktörleri

Akciğer transplantasyonu sonrası invazif aspergilloz gelişmesi ile ilgili risk faktörleri net olarak belirlenmişken, diğer küf mantarları (*Scedosporium, Fusarium, Zygomycetes*) ve *Candida* enfeksiyonları için risk faktörleri yeterince iyi tanımlanmamıştır. İnvazif aspergilloz gelişmesi ile ilgili risk faktörleri[33,34];

1. Anastomoz bölgesinde iskemi,
2. Tek akciğer nakli,
3. Hipogamaglobulinemi (IgG <400 mg/dL),
4. Sitomegalovirüs enfeksiyonu,
5. Transplantasyon öncesi/sonrası dönemde havayollarının *Aspergillus* türleri ile kolonizasyonu,
6. Bronşial stent yerleştirilmesi,
7. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi,
8. Anti-lenfosit tedavisi,
9. Renal yetmezlik,
10. Donörün ileri yaşta olması,
11. İmmünsüpresyonun arttırılması şeklindedir.

Akciğer transplantasyonu sonrasında gelişen *Aspergillus* enfeksiyonları içerisinde en sık görülenler trakeobronşit ve bronşial anastomotik enfeksiyonlar olup nakilden ortalama 2,7 ay sonra ortaya çıkmaktadır[32]. Gelişen invazif aspergilloz sonucunda mortalite klinik duruma göre değişmektedir. İnvazif pulmoner hastalık durumunda mortalitenin %67-82, trakeobronşit durumunda ise %23-29 arasında olduğu saptanmıştır[35].

Aspergilloz dışında kandidemi, mediastinit, plevral aralık enfeksiyonu, pnömoni ve dissemine hastalık şeklinde invazif kandidiyaz tabloları da akciğer transplantı yapılanlarda görülebilmektedir. İnvazif kandidiyaz genellikle nakilden sonra erken dönemde (ilk altı ay içerisinde) görülürken, invazif aspergilloz tablosu daha geç dönemde görülmektedir[36].

Kalp transplant alıcılarında da invazif aspergilloz gelişmesi ile ilgili bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar;

1. Solunum yolundan alınan örneklerde *Aspergillus* türlerinin izolasyonu,

2. Reoperasyon varlığı,

3. Sitomegalovirüs hastalığı,

4. Transplantasyon sonrasında hemodiyaliz gereksinimi,

5. Nakilden öncesinde veya sonrasında invazif aspergilloz atağı şeklindedir[34].

Akciğer Nakil Alıcılarında Antifungal Profilaksi

Literatürün Gözden Geçirilmesi

Akciğer transplant alıcılarında literatüre bakıldığında transplantasyon sonrası antifungal profilaksinin iki şekilde uygulandığı görülmektedir; genel olarak tüm hastalara veya preemptif/hedeflenmiş hasta grubuna. Preemptif/hedeflenmiş hastalar İFİ geçirme riski yüksek olan kişiler olarak tanımlanmış olup bunlardan yukarıda bahsedilmiştir[33]. Bu grupta literatür bilgileri genel profilaksi yaklaşımı preemptif/hedeflenmiş profilaksi yaklaşımı ve iki yaklaşımın karşılaştırıldığı çalışmalar başlıklarıyla irdelenecektir.

Genel Profilaksi Yaklaşımı

Literatürde akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda antifungal profilaksilerin etkinliklerinin ve/veya ilaç yan etkilerinin değerlendirildiği 30'a yakın çalışma olduğu görülmektedir. Çoğu retrospektif olan bu çalışmaların bazılarında antifungal verilmeyen historik kontrollerle karşılaştırma yapıldığı, bazılarında karşılaştırmanın yapılmadığı ve sadece ilacın etkinliğinin değerlendirildiği, daha az sayıda çalışmada ise iki ayrı ilacın karşılaştırıldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda gerek amfoterisin B deoksikolat (AmB-d) gerekse lipid formülasyonlu amfoterisin B lipid kompleks (ABLC), lipozomal amfoterisin B preparatların aerosolize formlarının profilaktik olarak kullanımlarının İFİ insidansını azaltmada etkili bulunduğu görülmektedir[33].

Drew ve ark.'nın[37] çalışması akciğer transplantı alıcılarında antifungal profilaksinin karşılaştırıldığı tek randomize çift-kör çalışmadır. Bu çalışmada aerosolize AmB-d ile aerosolize ABLC'nin etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 49 hastaya aerosolize AmB-d 25 mg, 51 hastaya aerosolize ABLC 50 mg uygulanmıştır. Her iki gruba postoperatif ilk dört gün süresince günde bir defa ardından yedi hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere toplam 11'er doz antifungal verilmiştir. Çalışmanın başlamasından iki ay sonrasına kadar hastalarda gelişen İFİ'ler ve ilaçlara bağlı istenmeyen etkiler kayıt altına alınmıştır. Buna göre AmB-d verilen 49 hastanın 7'sinde (%14,3), ABLC verilen 51 hastanın da 6'sında (%11,8) İFİ gelişmiş olup bunlardan her iki gruptaki birer hastada anastomoz bölgesinde gelişen enfeksiyon tablosunda *Aspergillus* spp. üremiştir. Her iki ilacın etkinliği arasında fark olmadığı saptanmıştır. Ancak AmB-d verilen 21 hastada (%42), ABLC verilen 14 hastada (%28) ilaca bağlı yan etki gelişmiş olup regresyon analizi sonucunda AmB-d verilmesinin yan etki riskini iki kat artırdığı görülmüştür.

Monforte ve ark.[38] tarafından yapılan başka bir çalışmada ise prospektif olarak 12 aylık sürede nebulize LAmB (0-60. günler arasında haftada üç kez 25 mg, 60.-180. günlerde haftada 1 kez 25 mg, ardından iki haftada bir kez 25 mg) ile İFİ insidansı %1,9, nebulize AmB-d (120. güne kadar 3x6 mg ardından yaşamı boyunca günde 1 kez 6 mg) ile İFİ insidansı %4,1 olarak saptanmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca her iki grupta da öksürük (LAmB grubunda %20,2, AmB-d grubunda %24), dispne (LAmB grubunda %7,7, AmB-d grubunda %8,2) gibi yan etkiler görülmüş yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çalışmalarda amfoterisin B preparatları farklı dozlarda ve sürelerde inhaler olarak kullanılmıştır. Genellikle aerosolize form olarak AmB-d 5-25 mg/gün, LAmB 20-25 mg/gün, ABLC 50 mg/gün şeklinde başlanıp bazılarında doz aralıkları haftada 1-2 defa olacak şekilde açılmış, profilaksi süreleri haftalar-aylar hatta hayat boyu olacak şekilde farklılıklar gösterebilmiştir[33].

Akciğer transplant alıcılarında inhaler yol ile verilen amfoterisin B preparatları (lipid formülasyonlar veya deoksikolat) antifungal profilakside etkilidir. Etkinlikleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmekteyse de, bu konu ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Diğer taraftan inhaler amfoterisin B preparatlarının kullanılması kandidemi, plevral kandida enfeksiyonu gibi sistemik fungal enfeksiyonların gelişmesini ne yazık ki önleyememektedir[34]. Buradan yola çıkılarak kombinasyon stratejileri gündeme gelmiştir. Örneğin inhaler yoldan ABLC'nin (iki hafta boyunca gün aşırı 50 mg, ardından 13 hafta boyunca haftada bir defa) flukonazol (i.v 200 mg ardından üç hafta boyunca 200 mg/gün p.o) ile kombine kullanımı Borro ve ark.'nın[39] retrospektif olarak ve karşılaştırma grubu olmaksızın yaptıkları çalışmalarında değerlendirilmiş ve altı aylık sürede İFİ oranı %1,7 olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada ABLC'nin aerosolize olarak tek başına kullanılarak İFİ insidansının %11,8 olarak saptanması kombinasyon durumlarında sinerjistik etkiyi akla getirmiştir[40]. Yine Calvo ve ark.'nın[41] çalışmalarında 52 hastada aerosolize AmB-d (0,6 mg/kg/gün) ile flukonazolün (400 mg/gün) 1-3 ay süresince birlikte kullanımı sonucu üç ayda hiç İFİ tablosu görülmemiştir. Ancak bunlar randomize kontrollü ve çok merkezli çalışmalar olmadığından kombinasyon stratejileri için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda akciğer transplantı yapılan hastalarda profilaktik vorikonazol kullanımı artmıştır. Bunun nedeninin vorikonazolün *Aspergillus* suşlarına olan etkisi ile amfoterisin B'ye dirençli olan *Scedosporium*

apiospermum ve *Scedosporium aurantiacum* suşlarına bağlı İFİ sıklığında görülen artışların olduğu düşünülmektedir[33]. Vorikonazol ile bu düşük İFİ insidansının yanında aksini destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Tofte ve ark.'nın[42] genel profilaksi uygulaması olarak üç ay süresince 2x200 mg oral vorikonazol verilen 57 hasta ile profilaksi verilmemiş 82 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 24 ay içerisinde vorikonazol kolunda %49, profilaksi verilmeyen grupta ise %45 oranlarında İFİ insidansları saptanmıştır.

Preemptif/Hedeflenmiş Profilaksi Yaklaşımı

Preemptif/hedeflenmiş profilaksinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça azdır. Bunlardan birisi Hamacher ve ark.[43] tarafından prospektif olarak yapılan oral itrakonazolün etkinliğinin değerlendirildiği çalışmadır. Çalışmada transplantasyon öncesi dönemde solunum yolu örneklerinde *Candida* spp. üremiş ve herhangi bir sistemik fungal enfeksiyon bulgusu olmayanlara oral yoldan flukonazol 2x200 mg, *Aspergillus* türleri üreyenlere ise oral yoldan 2x200 mg itrakonazol verilmiştir. Profilaksi kültür negatifliği elde edilene kadar (flukonazol grubunda ortalama 3,0±2,1 ay, itrakonazol grubunda ortalama 4,2±2,9 ay) verilmiştir. Bu sürede itrakonazol grubunda 21 hastanın ikisinde (%9,5) *Aspergillus* trakeobronşiti geliştiği görülmüştür. Neoh ve ark.'nın[44] çalışmasında 85 gün süresince oral yoldan 2x200 mg vorikonazol verilen 62 hastada altı ayda %1,6 oranında İFİ görülmüştür.

Genel ve Preemptif/Hedeflenmiş Profilaksi Yaklaşımı

Akciğer transplant alıcılarında genel profilaksi ile preemptif/hedeflenmiş profilaksilerin karşılaştırıldığı sadece üç çalışma bulunmaktadır.

Husain ve ark.'nın[45] yapmış olduğu tek merkezli, retrospektif çalışmada 65 akciğer transplantasyonu uygulanan hastaya vorikonazol 2x6 mg/kg/gün başlanıp 2x200 mg p.o. (ilaveten bazı olgularda aerosolize AmB-d da verilmiştir) 4-6 ay verilmiş olup bu grup genel profilaksi uygulanan grup olmuştur. Hedeflenmiş profilaksi grubunu ise transplantasyon öncesi veya sonrasında *Aspergillus* türlerinin kolonizasyonu görülen ve flukonazol başlanıp ardından itrakonazole geçilen hastalar oluşturmuştur. Çalışmanın primer sonlanım noktası birinci yıl sonunda görülen invazif aspergilloz enfeksiyonu oranı olup vorikonazol grubunda bir hastada (%1,5), itrakonazol grubunda ise 7 (%23) hastada saptanmış, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı dönemde *Aspergillus* suşları haricinde gelişen etkenlere bağlı fungal enfeksiyon oranları da vorikonazol grubunda %3 (2/65), itrakonazol grubunda %23 (7/30) olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Genel profilaksi uygulaması hedeflenmiş profilaksiden etkili bulunmuştur.

Mattner ve ark.'nın[46] prospektif tek merkezli çalışmalarında genel profilaksi ile preemptif profilaksi karşılaştırılmıştır. Genel profilaksi grubunda 176 hastaya itrakonazol verilmiş, preemptif profilaksi grubunda 32 hastaya vorikonazol verilmiştir. İkinci ayın sonunda itrakonazol grubundaki hastaların %8'inde, vorikonazol grubundaki hastaların ise %2'sinde İFİ geliştiği rapor edilmiştir. Preemptif profilaksi genel profilaksiden etkili bulunmuştur.

Koo ve ark.'nın[47] çalışmasında genel profilaksi ile preemptif profilaksi retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Genel profilaksi grubu inhaler olarak AmB-d veya LAmB verilen hastalardan oluşmuştur. Preemptif grup ise inhaler AmB-d veya LAmB ile bilateral akciğer transplantasyonu yapılan bütün hastalara 7-10 gün süresince mikafungin verilirken, transplantasyon sırasında kolonizasyon saptanan hastalara 3-6 ay süre ile izole edilen fungal etkene yönelik antifungal verilmiştir. Ardışık iki kohort grubunun değerlendirildiği bu çalışmada transplant sonrası birinci yılda genel profilaksi grubunda %35,4, preemptif grupta ise %12,1 oranlarında İFİ oranları bildirilmiştir.

Transplant merkezlerinin akciğer transplant alıcılarında uyguladıkları antifungal stratejilerinin araştırıldığı bir çalışmada 58 merkezin yaklaşımları değerlendirilmiştir[48]. Bu 58 merkezin bulunduğu bölgeler Amerika Birleşik Devletleri (n=26), Avrupa ülkeleri (n=21), Avustralya ve Yeni Zelanda (n=5), Kanada (n=4) ve Asya (n=2) şeklindedir. Bu merkezlerden 34'ü (%58,6) altı ay boyunca genel profilaksi, 21'i (%36,2) preemptif/hedeflenmiş profilaksi uyguladıklarını, üç (%5,2) merkez ise antifungal profilaksi uygulamadıklarını ifade etmiştir. Otuz dört merkezin 23'ü (%67,6) monoterapi uyguladıklarını, ilk sıradaki tercihlerinin vorikonazol (n=7) olduğunu ve 61-90 gün süre ile devam ettiklerini belirtmişlerdir. Diğer monoterapi uygulamaları ise itrakonazol (n=6), inhaler AmB-d (n=5), inhaler lipid AmB (n=2), flukonazol (n=1), kaspofungin (n=1), mikafungin (n=1) şeklindedir. Kombinasyon tercih edenler de genellikle vorikonazol ile inhaler amfoterisin B (n=6) kullandıklarını belirtmişlerdir. Preemptif/hedeflenmiş profilaksi uygulayan merkezlerin çoğunun tercihi vorikonazol olup 91-180 gün süresince verdiklerini belirtmişlerdir. Profilakside oral antifungal kullanan merkezlerin 15'i (%25,9) (14 merkez vorikonazol, 10 merkez itrakonazol için) profilaksi süresince ilaç düzeyi takibi yaptıklarını belirtmiştir.

Her iki stratejinin birbiri ile karşılaştırıldığı çalışma sayısı az olsa da genel profilaksi uygulamalarında ilaç toksisitesi, ilaç etkileşimleri, artan maliyet ve en önemlisi de antifungal direncin artması bu stratejinin uygulanabilirliğini olumsuz etkilemektedir. Amerikan Transplantasyon Derneği (AST) akciğer transplantasyonu öncesi veya sonrasındaki bir yıllık süreç içinde *Aspergillus* kolonizasyonu olan tüm akciğer transplant alıcılarına inhaler yoldan amfoterisin B 3x6 mg/gün veya 25 mg/gün dozunda başlanarak belirli sürelerle havayollarının inspeksiyonu, fungal kültürler ve klinik risk faktörlerine göre antifungal profilaksinin süresinin belirlenmesini önermektedir.

Diğer yandan alemtuzumab veya timoglobulin indüksiyonu, tek akciğer nakli, *Aspergillus* kolonizasyonunun ardından sitomegalovirüs enfeksiyonu, rejeksiyon veya immünsüpresyonun artırılması, kazanılmış hipogamaglobulinemi (IgG <400 mg/dL) faktörlerinden en az ikisinin varlığında;

1. İnhaler ABLC 50 mg (iki hafta süreyle iki günde bir, en az 13 hafta haftada bir) veya,

2. İnhaler LAmB 25 mg (iki ay süresince haftada üç kez takiben 6 ay süresince haftada bir kez) veya,

3. Vorikonazol 2x200 mg p.o. (en az dört ay) veya,

4. İtrakonazol 2x200 mg p.o. (en az dört ay) seçeneklerinden birisinin kullanımını önermektedir[34].

Akciğer transplant alıcılarında profilaksilerin sürelerindeki farklılıklar yapılan çalışmalarda da göze çarpmaktadır. Yukarıda da bahsedildiği üzere AST bu hastalarda antifungal profilaksinin süresinin belirlenmesinde; klinik risk faktörlerin izlemini, düzenli olarak bronkoskopi yapılmasını ve alınan örneklerin fungal kültür sonuçları ile birlikte değerlendirilmesini önermektedir[33,34]. Uygulanacak profilaksi protokolünde kullanılan antifungallerin yan etkilerinin de dikkate alınması gereklidir. İnhaler yoldan verilen AmB-d ve lipid formülasyonlu AmB preparatlarının kullanımları sırasında bulantı, kusma, öksürük, bronkospazm, nefes darlığı, tat alma bozukluğu gibi yan etkiler %1,6-42 arasında bildirilmektedir[33]. Vorikonazol ve itrakonazol kullanımına bağlı yan etkiler arasında hepatotoksisite önemli olup ilacın kesilmesini gerektirebilmektedir[45].

Kalp Nakil Alıcılarında Antifungal Profilaksi

Kalp nakli alıcıları için uygulanan antifungal profilaksi türü (genel, hedeflenmiş), süresi, etken madde çeşitli merkezlerde farklılık göstermektedir[30]. Bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışma yoktur. Literatürde retrospektif historik kontrollerle yapılan çalışmalarla, olgu serileri bulunmaktadır. AST, kalp transplant alıcılarında kandidiyaz sık görülmediğinden rutin olarak profilaksi önermemekte, ancak invazif aspergilloz gelişme riski olan gruba hedeflenmiş profilaksinin verilmesini önermektedir[49].

Risk faktörleri daha önce sayılan bu hastalara 50-150 gün boyunca itrakonazol 2x200 mg p.o. veya vorikonazol 2x200 mg p.o. verilmesi önerilmektedir[34].

Reichenspurner ve ark.'nın[50] retrospektif çalışmalarında profilaksi verilmeyen historik grup olarak belirlenen (n=77) kalp transplant alıcıları ile inhaler yolla AmB-d (15-20 mg/gün başlanıp hastanede yatışı süresince) verilen 75 olgu karşılaştırılmıştır. Transplantasyon sonrası 3. ay ve 12. ay bulgularına göre genel profilaksi verilen grupta aspergilloz ve kandidiyaz insidansı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İnhaler amfoterisin B'ye bağlı 10 olguda bulantı şikayeti dışında başka bir yan etkiden bahsedilmemiştir.

Muńoz ve ark.'nın[51] çalışmasında profilaksi verilmeyen historik kontrol olarak belirlenen 185 hastanın verileri ile genel profilaksi olarak 3-6 ay süresince itrakonazol (ilk üç gün 600 mg/gün ardından 400 mg/gün) verilen 93 hastanın verileri karşılaştırılmıştır. Transplantasyondan sonra bir yıl içinde itrakonazol profilaksisi verilen hastaların %8,3'ünde, diğer gruptaki hastaların ise %35,4'ünde invazif aspergilloz geliştiği görülmüş olup itrakonazol profilaksisi etkili bulunmuştur.

Muńoz ve ark.[52] bir diğer çalışmasında ise yukarıda bahsedilen araştırmalarındaki itrakonazol verilen genel profilaksi grubunun verileri ile hedeflenmiş profilaksi grubu olarak ekinokandin (dokuz hastaya kaspofungin, iki hastaya anidulafungin, iki hastaya mikafungin) verilen 13 hastanın verilerini karşılaştırmışlardır. Hedeflenmiş profilaksi grubu invazif aspergilloz risk faktörlerinden (reoperasyon, sitomegalovirüs enfeksiyonu, hemodiyaliz, hipogamaglobulinemi, intrakardiyak ventrikuler cihaz kullanımı) en az birine sahip hastalardan oluşturulmuş olup profilaksi süresi risk faktörlerinin gerilemesinden bir ay sonrası olarak belirlenmiştir. Genel profilaksi grubunda invazif aspergilloz görülme oranı %8,6 olup atfedilen mortalite oranı %5,75 olarak saptanmıştır. Hedeflenmiş grupta ise invazif aspergilloz görülme oranı %2,25 olarak bulunmuş, atfedilen mortalite %1,5 olarak saptanmıştır. Çalışma sonunda araştırıcılar kalp transplantı alıcılarında invazif aspergilloz insidansının düşük olması, ilaç etkileşimleri, maliyet artışı ve artan azol direnci sorunları yüzünden antifungal profilaksi stratejisinde genel profilaksi uygulamasının uygun olmadığını, hedeflenmiş gruba yönelik profilaksinin uygulanmasını önermişlerdir.

Paniagua Martin ve ark.'nın[53] retrospektif çalışmasında ise 571 kalp transplantı alıcısı üç gruba ayrılmıştır. Birinci grupta profilaksi verilmeyen 99 hasta, ikinci grupta genel profilaksi şeklinde üç ay süresince itrakonazol verilen 352 olgu, üçüncü grupta ise yine genel profilaksi olarak üç ay süresince inhaler AmB-d verilen 120 hasta değerlendirilmiştir. Birinci gruptaki hastaların %5'inde, ikinci gruptaki hastaların %1,4'ünde aspergilloz görülmüş, üçüncü grupta ise hiç aspergilloz olgusu ile karşılaşılmamıştır. Bu oranlar arasında itrakonazol ile inhaler amfoterisin B verilen grup arasında istatistiksel farklılık yokken, bu iki grup ile profilaksi verilmeyen grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Hayes ve ark.'nın[54] retrospektif çalışmalarında genel profilaksi olarak 12 ay süresince 200 mg/gün itrakonazol verilen 42 hastanın beşinde (%11,9) İFİ gelişmiştir.

Kalp transplant alıcılarının primer antifungal profilaksisi için azol grubu ilaçlardan sadece itrakonazol ile deneyimler olup bu ilacın kalp üzerine negatif inotropik etki gösterebileceğinden bahseden yayınlar da vardır[30]. Ancak bu olumsuz yan etkiye karşın itrakonazol, kalp transplantasyonu yapılan merkezlerde antifungal profilakside en çok tercih edilen ilaç durumundadır. Diğer taraftan bazı yayınlarda invazif aspergilloz insidansının %5'den fazla olduğu merkezlerde profilaksinin uygulanması, %5'den az olduğu merkezlerde ise hedeflenmiş profilaksinin uygulanması önerilmektedir[30].

Kalp-akciğer transplant alıcılarında aspergilloz ve kandidiyaz dışında daha az oranda görülen endemik fungal enfeksiyonlar (blastomikoz, histoplazmoz gibi) ve *Pneumocystis jirovecii (P. jirovecii)* enfeksiyonları ile de karşılaşılabilmektedir[55]. Ancak *P. jirovecii* enfeksiyonları hariç endemik mikozlar için net bir profilaksi önerisi bulunmamaktadır. *P. jirovecii* pnömonisi (PCP) için; bazı görüşlere göre PCP görülme sıklığı %3-5'in üzerinde olduğu merkezlerde rutin olarak anti-PCP profilaksisi önerilmektedir. Ayrıca greft rejeksiyonu nedeni ile immünsüpresyonun artırılması, sitomegalovirüs enfeksiyonu, uzun süreli kortikoteroid tedavisi (en az iki hafta süre ile >20 mg/gün prednizolon), uzamış nötropeni, otoimmün hastalığın alevlenmesi gibi durumlar halinde PCP'ye yönelik profilaksi önerilmektedir[56]. Transplantasyondan sonraki dönemde ilk altı ay *P. jirovecii* enfeksiyonu gelişme riski en yüksek dönem olsa da, profilaksinin süresi ile ilgili net bir görüş birliği yoktur. AST, PCP'ye yönelik profilaksinin transplantasyon sonrası en az 6-12 ay kadar verilmesi gerektiğini belirtmektedir. Gerek kalp gerekse akciğer transplant alıcılarında PCP profilaksilerinin etkinliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte PCP profilaksilerindeki genel yaklaşımlar esas alınabilir. Bu nedenle profilakside önerilen ilk seçenek ilaç trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) olup, 80 mg TMP+ 400 mg SMX ya da 160 mg TMP+ 800 mg SMX p.o. 1x1/gün veya haftada üç kez verilebilir. İlacın profilakside kullanımı sırasında tedaviye göre daha az olmakla birlikte; kemik iliği süpresyonu, Stevens-Johnson sendromu, hepatit, interstisyel nefrit, aseptik menenjit, pankreatit, hiperkalemi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Dapson, atovaquan, inhaler pentamidin, klindamisin ve primetamin kombinasyonu profilakside seçilecek ikinci basamak ilaçlardır. Dapson TMP-SXT'yi tolere edemeyenler için p.o. 50-100 mg/gün önerilmektedir. En sık yan etki hemolitik anemi ve methemoglobinemidir[56].

Sonuç olarak, akciğer ve kalp transplantasyonu ülkemizde ve dünyada giderek artan oranda yapılmaktadır. Transplantasyon merkezleri kendi deneyimleri doğrultusunda antifungal stratejilerini belirlemektedir. Literatüre bakıldığında bu konu ile ilgili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu çok açıktır. Genel profilaksi uygulamalarının getireceği ilaç direnci, ilaç etkileşimleri gibi olumsuz durumlar hedeflenmiş profilaksinin daha uygun olabileceği sonucunu doğurmaktadır. Antifungal seçiminde; ilaç direnci, yan etki görülme sıklığı ve monoterapi ve/veya kombine tedavide maliyet dikkate alınmalıdır. Günümüzdeki verilerle akciğer, kalp transplant alıcıları için antifungal profilaksinin AST önerilerine göre düzenlenmesi uygundur (Tablo 1).

İnce Barsak Nakil Alıcılarında Antifungal Profilaksi

Epidemiyoloji

Doksanlı yıllara kadar ince barsak transplantasyonu (İBT) hayal kırıklığı ile sonuçlansa da takrolimusun kullanıma girmesinden sonra daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Günümüzde İBT, ileri derecede barsak yetmezliği olan olgularda bir seçenektir. Tüm dünyada yapılan organ naklinin %1'den azını oluşturmaktadır ve bazı özellikleri ile diğer organ nakillerinden farklıdır[57]. Bu farklar;

1. Öncelikle ince barsak(İB)'lardaki yaygın lenfatik hücreler nedeniyle nakil sonrası graft versus host (GVH) reaksiyonu sık görülmektedir,

2. Nakil öncesi ince İB'lerdeki sterilizasyonu mümkün değildir,

3. Nakil sonrası gelişebilecek red ataklarını ve barsakların işlevlerini ölçecek tek bir test yoktur,

4. İB nakil adayı hastaların birçoğu, geçirdikleri operasyonlar, parenteral beslenme prosedürleri nedeniyle tekrarlayan enfeksiyon ataklarına maruz kalmakta ve uzun süreli antibiyotik tedavisi almaktadır. Bakteriyel direnç gelişimi ve fırsatçı enfeksiyonlar sıktır[57,58].

İB nakil sonrası invazif fungal hastalık riski %40-59 olarak bildirilmiştir ve çoğunda etken kandidalardır[3]. Pittsburg Üniversitesi'nde takip edilen 29 İBT hastasında gözlenen 20 İFİ atağının 16'sının kandidalara bağlı olduğu bildirilmiştir[59].

Risk Faktörleri

İBT yapılanlarda invazif fungal hastalık riski kateter kontaminasyonu, yoğun rejeksiyon tedavisi, anastomoz kaçağı, tekrarlayan cerrahi girişimler ve yoğun antibiyotik kullanımı ile artmaktadır[60].

Literatürün Gözden Geçirilmesi

İBT yapılan hastalarda nakil sonrası altı ay boyunca oral nistatin veya flukonazol kullanılması önerilir. Oral tedavinin uygun olmadığı durumlarda amfoterisin B intravenöz olarak uygulanabilir[31].

Guaraldi ve ark.[60] 19 İBT ve multivisseral organ nakli hastasına (13'ü sadece İBT) taburcu edilene kadar lipozomal amfoterisin B ile profilaksi uygulamışlar ve invazif fungal hastalık oranını %31 olarak bildirmişlerdir. Kontrol grubu olmayan bu çalışmanın verilerine dayanarak önerilen profilaksi rejimlerinin kısa ve ilaç seçiminin uygun olmadığını öne sürmüşlerdir. Buna karşın dünya çapında olgu sayılarının azlığı nedeniyle kontrollü veriler yoktur. Flukonazol halen en sık kullanılan antifungal olmakla birlikte ekinokandinler ve amfoterisin B diğer alternatiflerdir[31].

Ülkemizde sayıca az olmakla birlikte 2004 yılında itibaren İBT aktif olarak uygulanmaktadır. Resmi verilere göre 2011 yılından bugüne kadar 12 İBT yapılmıştır[61]. Bu nedenle uygulanan antifungal profilaksi için ülkemize ait veri yoktur ve hastanın yaşına ve risk faktörlerine bağlı olarak bireysel farklılık göstermektedir.

Sonuç olarak, nakil organının özelliklerinden dolayı, her olguda antifungal profilaksi olarak nakil sonrası altı ay boyunca oral nistatin veya flukonazol kullanılması önerilir. Oral tedavinin uygun olmadığı durumlarda amfoterisin B intravenöz olarak uygulanabilir.

Tablo 1. Solid organ transplantasyonu alıcıları için önerilebilecek antifungal profilaksi

Nakil türü	Hedeflenmiş grup	Önerilen antifungal	Süre
Akciğer transplant alıcıları	Solunum yolları örneklerinde *Aspergillus* türlerinin üremesi Tek akciğer nakli Sitomegalovirüs enfeksiyonu Edinsel hipogamaglobulinemi İmmunsüpresyonun artırılması Alemtuzumab veya timoglobulin kullanımı	Vorikonazol veya İtrakonazol veya İnhaler AmB-d veya İnhaler LAmB veya İnhaler ABLC	En az 4 ay
Kalp transplant alıcıları	Solunum yolu örneklerinde *Aspergillus* türlerinin üremesi Sitomegalovirüs hastalığı Yeniden opere edilmesi Transplant sonrası hemodiyaliz gereksinimi Transplantasyondan 2 ay önce/sonra invazif aspergilloz atağı öyküsü	İtrakonazol veya Vorikonazol	50-150 gün
Karaciğer transplant alıcıları*, **	Allograft yetmezliği Retransplantasyon Operasyon sırasında yüksek miktarda kan transfüzyon ihtiyacı Transplantasyon süresi Ameliyat ile ilgili sorunlar; reoperasyon, koledokojejunostomi anastomozu Serum kreatinin düzeyi Böbrek yetmezliği Transplantasyon sonrası diyaliz Hipoalbuminemi Antibiyotik profilaksisi Sitomegalovirüs enfeksiyonu Spontan bakteriyel peritonit için antibiyotik kullanımı *Candida* kolonizasyonu	Flukonazol veya amfoterisin B	1-4 hafta
İB transplant alıcıları	Tüm hastalar	Oral nistatin veya flukonazol veya amfoterisin B	6 ay
Pankreas transplant alıcıları	Tüm hastalar	Oral flukonazol	1 hafta-3 ay
Böbrek transplant alıcıları	Sadece *P. jirovecii* için tüm hastalara	Trimetoprim-sulfametoksazol	3-6 ay
	Akut rejeksiyon gelişen tüm hastalara akut rejeksiyon süresince ve tedavisi sonrasında	Trimetoprim-sulfametoksazol	Tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra 6 hafta

LAmB: Lipozomal amfoterisin B, İB: İnce barsak, ABLC: Amfoterisin B lipid kompleks, AmB-d: Amfoterisin B deoksikolat, *P. jirovecii: Pneumocystis jirovecii,* *Sadece yüksek riskli hastalara profilaksi önerilmektedir, **Bu risk faktörlerinden iki veya daha fazlasının karaciğer transplant alıcısında saptanması "yüksek risk" olarak tanımlanmaktadır

Pankreas Nakil Alıcılarında Antifungal Profilaksi

Epidemiyoloji

Pankreas transplantasyonu (PT) günümüzde diyabetin tedavisindeki seçeneklerden biridir. Dünyada 1966 ile 2012 yılları arasında 30,000'den fazla başarılı PT yapıldığı bildirilmektedir[62]. Türkiye'de ulaşılabilen kaynaklarda 1991'de yayınlanan ilk olgudan sonra 2004 yılına kadar toplam 22, resmi verilerde 2011'den günümüze 39'u başarılı 43 PT hastası bildirilmiştir[61,63].

PT ya böbrek nakli ile beraber ya da böbrek naklinden sonra yapılabilir. Çok özel koşullarda tek başına uygulanabilir. Ülkemizde kadavra nakillerinin çok az olması ve mevzuata göre kadavradan çıkan organların ayrı dağıtılması gerektiğinden böbrek naklinden önce yapılmaktadır. Canlı böbrek nakli hazırlığı yapıldığı sırada kadavradan pankreas çıkması halinde önce pankreas, bir süre sonra da canlıdan böbrek nakli yapılmaktadır[63,64].

PT yapılanlarda İFİ %18-38 oranında görülür ve mortalite oranı yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 23 nakil merkezinin sürveyans sistemi olan TRANSNET verilerine göre mantar enfeksiyonlarının %76'sı invazif kandidiyazdır. Kandidaların en önemli kaynağı donör duodenumudur. Özellikle duodenum anastomoz kaçaklarından sonra görülme sıklığı artar[7]. Benedetti ve ark.'nın[65] PT sonrası intra-abdominal enfeksiyon gelişen 445 hastayı inceledikleri çalışmada; fungal enfeksiyon oranı %9,2 olarak bildirilmektedir. Aynı çalışmada donör yaşı ve enterik drenajın, intra-abdominal İFİ riskini arttırdığı saptanmıştır.

Risk Faktörleri

PT sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar nedeni ile morbidite ve mortalite artar. Uzun süren diyabetin sistemik komplikasyonları, özellikle böbrek yetmezliği gelişmesi, transplantasyon öncesi bu hastaları immünsüpresif hale getirmekte ve post-operatif dönemde doku iyileşmesini bozmaktadır. PT sırasında cerrahi teknik nedeniyle zorunlu olarak pankreasa yapışık duodenum parçasının da nakledilmesi, duodenum anastomozu için mesane veya jejunumun tercih edilmesi, böbrek ve karaciğer nakline göre daha fazla immünosüpresif ilaç kullanılma gereksinimi enfeksiyon için risk oluşturmaktadır. Ek olarak, pankreas nakli sonrası böbrek ve karaciğer naklinden daha fazla akut rejeksiyon görülme oranı nedeniyle, yüksek doz ve uzun süreli steroid, anti-timosit globülin kullanımı enfeksiyon riskini arttırmaktadır[62,63].

Literatürün Gözden Geçirilmesi

Birçok merkez antibakteriyel profilaksi ile birlikte flukanazol ile antifungal profilaksi uygulamaktadırlar. Bu profilaksinin süresi ameliyat sonrası 1 hafta-3 ay arasında değişmektedir. Bir hafta flukonazol profilaksisi alan hastalarda İFİ riski %10'dan %6'ya düşmektedir[31].

Humar ve ark.'nın[66] 1984-1994 ve 1994-1997 arasındaki PT yapılanlarda intra-abdominal İFİ'leri de içeren cerrahi komplikasyonları değerlendirdikleri ve ikinci dönemde immünsüpresif/medikal tedavide değişikliklerle birlikte yedi günlük flukonazol profilaksisi uyguladıkları çalışmada; intra-abdominal İFİ oranının, birinci dönemde %34, ikinci dönemde %0,9 olduğu ve relaparatomi oranının anlamlı derecede azaldığı belirtilmiştir. Ülkemizde az da olsa yapılan PT hastalarında güncel verilere uygun profilaksi uygulanmaktadır ancak antifungal profilaksi ile ilgili yayınlanmış veri yoktur.

Sonuç olarak, rejeksiyon riskinin yüksek olması, uzun süreli immünsüpresif tedavi uygulanması nedeni ile süresi değişmekle birlikte en az bir ay boyunca flukanazol ile antifungal profilaksi tavsiye edilmektedir.

Böbrek Nakil Alıcılarında Antifungal Profilaksi

Epidemiyoloji

SOT yapılanlar arasında en düşük İFİ insidansı böbrek transplantasyonu (BT)'da saptanmaktadır. Kümülatif İFİ insidansı TRANSNET çalışmasında %1,3 olarak bulunmuştur. Ancak ülkeler arasında farklı prevalans oranları bildirilmektedir. Bu oran İran'da %0,9, Türkiye'de %4, Kuveyt'te %3,5 ve Hindistan'da %14 olarak rapor edilmiştir[67]. TRANSNET çalışmasında saptanan toplam 332 İFİ'nin 164'ü (%42) invazif kandidiyaz, 49'u (%15) kriptokokkoz, 47'si (%14) invazif aspergilloz ve kalan 72'si (% 29) ise diğer fungal etkenlerle tanımlanan infeksiyonlardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada; hastanede yatan 33,420 böbrek nakli alıcısı fırsatçı mantar infeksiyonları yönünden geriye dönük olarak incelenerek, enfeksiyonların %95,4'ünün kandidiyaz, aspergilloz, kriptokokkoz ve zigomikozdan oluştuğu ve en sık saptanan enfeksiyon odaklarının kandida özafajiti (%23,9), pnömoni (%19,8), ürogenital kandidiyaz (%10,3) ve menenjit (%7,6) olduğu belirtilmektedir[68]. Enfeksiyonların %36'sının ilk iki ay, %64'ünün ikinci ve altıncı aylar arasında geliştiği vurgulanmaktadır.

PCP, BT yapılan hastalar için önemli bir başka enfeksiyondur. Profilaksi uygulanmayan hastalarda PCP, özellikle transplantasyon sonrası ilk üç-altı ay süresince görülebilmektedir. Bu hasta grubunda bulgular hafif hastalıktan, solunum yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilen ciddi pnömoniye ilerleyebilmektedir. Ancak PCP semptomları tipik olarak immünosüpresyonu takiben 6-8. haftalarda oluşmaktadır. Kesin tanı organizmanın akciğer dokusunda veya alt solunum yolu sekresyonlarında gösterilmesi ile konulmaktadır[69]. Günümüzde bu etkene evrensel olarak profilaksi uygulandığından, PCP enfeksiyonu oldukça nadir görülmekte ve bir yıl boyunca profilaksi alan 1,000 hastadan 0,8'inde PCP bildirilmektedir[70]. PCP'de mortalite oranı %29-50 olarak rapor edilmektedir[55].

Risk Faktörleri

Böbrek nakli alıcılarında kandidiyaz, aspergilloz, kriptokokkoz ve zigomikoz gelişimi için bildirilen risk faktörleri;

1. Son altı ay içinde yüksek dozlarda ve uzun süreli kortikosteroid ve immünsüpresif ilaç kullanımı,

2. Böbrek yetmezliği, diyaliz ihtiyacı,

3. Çok sayıda veya yakın zamanda rejeksiyon epizodlarının geçirilmesi,

4. Sitomegalovirüs enfeksiyonu,

5. Hiperglisemi,

6. Transplantın fonksiyonunun zayıf olması,

7. Lökopeni,

8. İleri yaş,

9. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı,

10. Son üç ay içinde yoğun bakımda bulunma olarak rapor edilmiştir[69,71].

PCP için; Danimarka'dan yapılan çok merkezli çalışmada[72] PCP profilaksisinin rutin olarak uygulanmadığı 2007-2010 yılları arasında böbrek ve karaciğer nakilli 29 hastada gelişen PCP salgını geriye dönük olarak incelenmiş ve araştırılan birçok potensiyel risk faktörleri içerisinde sitomegalovirüs viremisi (p=0,03, p=0,009) ve mikofenolat mofetil (p=0,04) kullanımı PCP gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Moleküler tekniklerin kullanılmasıyla salgında aynı suşun saptandığı, enfeksiyonların hastane kaynaklı olduğu, bu nedenle en olası bulaş yolunun insandan insana geçiş olabileceği şeklinde bir sonuca ulaşılmıştır. *P. jirovecii* enfeksiyonu açısından hastaların transplantasyondan yıllar sonra bile risk altında olduğu, ancak en yüksek riskin ilk altı ay süresince olduğunu belirtilmiştir.

Literatürün Gözden Geçirilmesi

Son yıllarda Danimarka'dan yapılan ve ulusal verilerin incelendiği başka bir çalışmada 13,296 erişkin son dönem böbrek hastası PCP oluşumu ve risk faktörleri açısından 244 255 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır[73]. Elli sekiz PCP atağının 46'sının böbrek nakli hastalarında, 12'sinin hemodiyaliz hastalarında geliştiği saptanmıştır. Yüz bin kişi/yıla göre PCP insidansı böbrek nakli alıcılarında 181, kontrol grubunda 43,1 olarak saptanmıştır. İnsidans hızı böbrek nakli alıcılarında 125,9, hemodiyaliz hastalarında 29,9 olarak belirlenmiştir[73]. Hastalık gelişimi için bildirilen risk faktörleri; ileri yaş (50-65 yaş arası ve 65 yaş üstü), diyabet, polikistik ve hipertansif/nefroskleroz böbrek hastalığı, transplantasyon öncesi diyaliz süresinin 36 aydan daha fazla olması olarak belirlenmiştir.

Almanya'dan altı transplant merkezinde 2004-2008 yılları arasını kapsayan retrospektif çalışmada 60 kesin tanılı PCP hastası 60 kontrol ile eşleştirilmiştir[74]. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PCP hastalarında renal fonksiyonun daha kötü olduğu (eGFR 31 vs. 42 mL/min), biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyonlu hasta sayısının daha fazla olduğu (18 vs. 5 hasta), mikofenolat mofetil ile tedavi edilen hasta sayısının fazlalığı (53 vs. 44 hasta) ve interlökin-2 reseptör antagonistleri ile tedavi edilen hasta sayısının daha az olduğu (20 vs. 32 hasta) saptanmıştır. Belirtilen dönemde hem hastaların hem de kontrol grubundakilerin profilaksi almadığı, PCP hastalarının %30'unun öldüğü ve %45'inde yoğun bakım ihtiyacı doğduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak, rejeksiyon atakları ve yoğun immünosüpresyon ile tedavi edilen hastaların özellikle risk altında olduğu vurgulanmıştır.

Böbrek nakli hastalarında İFİ için profilaksi yaklaşımı "Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Çalışma Grubu"nun kılavuz önerileri doğrultusunda aşağıda özetlenmiştir[6].

***Pneumocystis Jirovecii* Profilaksisi**

1. Böbrek nakli hastalarında PCP yaşamı tehdit edici bir enfeksiyon olmasına rağmen, kemoprofilaksi kullanımı hastalık gelişimini önlemektedir. Bu nedenle tüm hastalara transplantasyon sonrası 3-6 ay boyunca günlük trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi önerilmektedir (1B).

2. Akut rejeksiyon gelişen tüm hastalara akut rejeksiyon süresince ve tedavisi sonrasında en az altı haftalık günlük trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi önerilmektedir (2C). Trimetoprim-sulfametoksazole bağlı alerji veya nötropeni geliştiğinde, potansiyel alternatif ajanlar; dapson, aerosolize pentamidin, atovaquone veya klindamisin kombinasyonudur.

***Candida* Profilaksisi**

1. Oral ve özafajiyal *Candida* enfeksiyonları için oral klotrimazol, nistatin veya flukonazol transplantasyon sonrası 1-3 ay ve antilenfosit antikor tedavisi sonrası bir ay boyunca önerilmektedir (2C).

Sonuç

Böbrek nakli hastalarında antifungal profilaksinin yeri sadece *P. jirovecii* için geçerlidir. Türkiye'den böbrek nakli hastalarında İFİ epidemiyolojisi, kliniğini, tedavisi konusunda çalışmaların azlığı dikkat çekicidir. Bu nedenle ülkemizden yapılacak çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Vildan Avkan Oğuz, Meltem Işıkgöz Taşbakan, Veri Toplama veya İşleme: Vildan Avkan Oğuz, Meltem Işıkgöz Taşbakan Şebnem Şenol, Oya Eren Kutsoylu, Onur Kaya, Meltem Avcı, Analiz veya Yorumlama: Vildan Avkan Oğuz, Meltem Işıkgöz Taşbakan Şebnem Şenol, Oya Eren Kutsoylu, Onur Kaya, Meltem Avcı, Literatür Arama: Vildan Avkan Oğuz, Meltem Işıkgöz Taşbakan Şebnem Şenol, Oya Eren Kutsoylu, Onur Kaya, Meltem Avcı, Betil Özhak Baysan, Sema Alp Çavuş, Çiğdem Banu Çetin, Çağrı Ergin, Bülent Ertuğrul, Selda Sayın Kutlu, Murat Kutlu, Gülşen Mermut, Dilek Yeşim Metin, Barçın Öztürk, Hüsnü Pullukçu, Özge Turhan, Nur Yapar, Yazan: Şebnem Şenol, Oya Eren Kutsoylu, Onur Kaya, Meltem Avcı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006;25:549-61.
2. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy. Clin Infect Dis. 2000;31:545-53.
3. Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. Clin Infect Dis. 1993;16:677-88.
4. Nieto-Rodriguez JA, Kusne S, Mañez R, Irish W, Linden P, Magnone M, Wing EJ, Fung JJ, Starzl TE. Factors associated with the development of candidemia and candidemia-related death among liver transplant recipients. Ann Surg. 1996;223:70-6.
5. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, Baumgarten K, Humar A, Paterson DL, Wagener MM, Kusne S, Singh N. Changes in the spectrum and rsik factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. Transplantation. 2003;75:2023-9.
6. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients. Medicine. 1999;78:123-38.
7. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, Anaissie EJ, Brumble LM, Herwaldt L, Ito J, Kontoyiannis DP, Lyon GM, Marr KA, Morrison VA, Park BJ, Patterson TF, Perl TM, Oster RA, Schuster MG, Walker R, Walsh TJ, Wannemuehler KA, Chiller TM. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Clin Infect Dis. 2010;50:1101-11.
8. Avkan-Oguz V, Eren-Kutsoylu O, Karademir S, Astarcioglu H, Unek T. Fungal infection in liver transplant recipients.18 th ECCMID; 2008 Apr 19-22;Barcelona, Spain. P1580:S456.
9. Avkan-Oguz V, Unek T, Yapar N, Firuzan E, Ozbilgin M, Ozkardeşler S, Doluca Dereli M, Karademir S. Risk factors and prevelance for candidemia in liver transplant recipients without antifungal prophylaxis, 10-year follow-up. Mycoses. 2013;56S1:114.
10. Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. Transplantation. 2002;73:63-7.
11. Singh N, Avery RK, Munoz P, Pruett TL, Alexander B, Jacobs R, Dominguez EA, Yu CM, Paterson DL, Husain S, Kusne S, Linden P. Trends in risk profiles for and mortality associated with invasive aspergillosis among liver transplant recipients. Clin Infect Dis. 2003;36:46-52.
12. Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Keating MR, Wiesner RH, Krom RA, Paya CV. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. Transplantation. 1996;62:926-34.
13. Karchmer AW, Samore MH, Hadley S, Collins LA, Jenkins RL, Lewis WD. Fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. Trans Am Clin Climatol Assoc. 1995;106:38-47; discussion 47-48.
14. Hadley S, Karchmer AW. Fungal infections in solid organ transplant recipients. Infect Dis Clin North Am. 1995;9:1045-74.
15. Avkan-Oguz V, Ozkardeşler S, Unek T, Ozbilgin M, Akan M, Firuzan E, Kose H, Astarcioglu I, Karademir S. Risk factors for early bacterial infections in liver transplantation. Transplant Proc. 2013;45:993-7.
16. Tollemar J, Höckerstedt K, Ericzon BG, Jalanko H, Ringden O. A randomized, placebo-controlled study. Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. Transplantation. 1995;59:45-50.
17. Lorf T, Braun F, Rüchel R, Müller A, Sattler B, Ringdén B. Systemic mycoses during prophylactical use of liposomal amphotericin B (Ambisome) after liver transplantation. Mycoses. 1999;42:47-53.
18. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttil RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1999;131:729-37.
19. Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, del Palacio A, Turrión VS, Barrios C, Moreno E, Noriega AR, Paya CV. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of *Candida* infection following liver transplantation. J Infect Dis. 1996;174:583-8.
20. Biancofiore G, Bindi ML, Baldassarri R, Romanelli AM, Catalano G, Filipponi F, Vagelli A, Mosca F. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients: a randomized placebo-controlled study. Transpl Int. 2002;15:341-7.
21. Sharpe MD, Ghent C, Grant D, Horbay GL, McDougal J, David Colby W. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. Transplantation. 2003;76:977-83.
22. Winston DJ, Busuttil RW. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. Transplantation. 2002;74:688-95.
23. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy. Transplantation. 2001;71:910-3.
24. Pappas PG, Andes D, Schuster M, Hadley S, Rabkin J, Merion RM, Kauffman CA, Huckabee C, Cloud GA, Dismukes WE, Karchmer AW. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multi-center prospective observational study. Am J Transplant. 2006;6:386-91.
25. Hadley S, Huckabee C, Pappas PG, Daly J, Rabkin J, Kauffman CA, Merion RM, Karchmer AW. Outcomes of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2009;11:40-8.
26. Castroagudín JF, Pontón C, Bustamante M, Otero E, Martínez J, Tomé S, Conde R, Segade FR, Delgado M, Brage A, Galbán C, Varo E. Prospective interventional study to evaluate the efficacy and safety of liposomal amphotericin B as prophylaxis of fungal infections in high-risk liver transplant recipients. Transplant Proc. 2005;37:3965-7.
27. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl. 2006;12:850-8.
28. Fortún J, Martín-Dávila P, Montejo M, Muñoz P, Cisneros JM, Ramos A, Aragón C, Blanes M, San Juan R, Gavaldá J, Llinares P; GESITRA Study Group. Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. Transplantation. 2009;87:424-35.
29. Evans JD, Morris PJ, Knight SR. Antifungal prophylaxis in liver transplantation: A systematic review and network meta-analysis. Am J Transplant. 2014;14:2765-76.
30. Uribe LG, Cortes JA, Granados CE, Montoya JG. Antifungal prophylaxis following heart transplantation: systematic review. Mycoses. 2014;57:429-36.
31. Brizendine KD, Vishin S, Baddley JW. Antifungal prophylaxis in solid organ transplant recipients. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9:571-81.
32. Singh N, Husain S. *Aspergillus* infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. J Heart Lung Transplant. 2003;22:258-66.
33. Neoh CF, Snell G, Levvey B, Morrissey CO, Stewart K, Kong DC. Antifungal prophylaxis in lung transplantation. Int J Antimicrob Agents. 2014;44:194-202.
34. Singh N, Husain S, AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013;13(Suppl 4):228-41.

35. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev. 2005;18:44-69.

36. Schaenman JM. Is universal antifungal prophylaxis mandatory in lung transplant patients? Curr Opin Infect Dis. 2013;26:317-25.

37. Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin DK Jr, Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR. Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerolized antifungal prophylaxis in lung transplant recipients. Transplantation. 2004;77:232-7.

38. Monforte V, Ussetti P, Gavaldà J, Bravo C, Laporta R, Len O, García-Gallo CL, Tenorio L, Solé J, Román A. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2010;29:523-30.

39. Borro JM, Sole A, de la Torre M, Pastor A, Fernandez R, Saura A, Delgado M, Monte E, Gonzalez D. Efficiency and safety of inhaled amphotericin B lipid complex (Abelcet) in the prophylaxis of invasive fungal infections following lung transplantation. Transplant Proc. 2008;40:3090-3.

40. Palmer SM, Drew RH, Whitehouse JD, Tapson VF, Davis RD, McConnell RR, Kanj SS, Perfect JR. Safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in lung transplant recipients. Transplantation. 2001;72:545-8.

41. Calvo V, Borro JM, Morales P, Morcillo A, Vicente R, Tarrazona V, Paris F. Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation. Valencia Lung Transplant Group. Chest. 1999;115:1301-4.

42. Tofte N, Jensen C, Tvede M, Andersen CB, Carlsen J, Iversen M. Use of prophylactic voriconazole for three months after lung transplantation does not reduce infection with *Aspergillus*: a retrospective study of 147 patients. Scand J Infect Dis. 2012;44:835-41.

43. Hamacher J, Spiliopoulos A, Kurt AM, Nicod LP. Pre-emptive therapy with azoles in lung transplant recipients. Geneva Lung Transplantation Group. Eur Respir J. 1999;13:180-6.

44. Neoh CF, Snell GI, Levvey B, Kotsimbos T, Morrissey CO, Slavin MA, Stewart K, Kong DC. Preemptive treatment with voriconazole in lung transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2013;15:344-53.

45. Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaldonis D, Shutt K, Pakstis DL, Zeevi A, Johnson B, Kwak EJ, McCurry KR. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. Am J Transplant. 2006;6:3008-16.

46. Mattner F, Fischer S, Weissbrodt H, Haubitz B, Gottlieb J, Chaberny IF, Simon A, Gastmeier P, Strueber M, Hannover Thoracic Organ Transplant Program. Effect of antimycotic prophylaxis with itraconazole and voriconazole in patients following lung transplantation. In: 26th Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Madrid, Spain, 5-8 April 2006, P:178.

47. Koo S, Kubiak DW, Issa NC, Dietzek A, Boukedes S, Camp BC, Goldberg HJ, Baden LR, Fuhlbrigge AL, Marty FM. A targeted peritransplant antifungal strategy for the prevention of invasive fungal disease after lung transplantation: a sequential cohort analysis. Transplantation. 2012;94:281-6.

48. Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T, Levvey B, Morrissey CO, Slavin MA, Stewart K, Kong DC. Antifungal prophylaxis in lung transplantation- A World-wide survey. Am J Transplant. 2011;11:361-6.

49. Silveira FP, Kusne S, and the AST Infectious Diseases Community of Practice. *Candida* infections in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013;13(Suppl 4):220-7.

50. Reichenspurner H, Gamberg P, Nitschke M, Valantine H, Hunt S, Oyer PE, Reitz BA. Significant reduction in the number of fungal infections after lung-, heart-lung, and heart transplantation using aerosolized amphotericin B prophylaxis. Transplant Proc. 1997; 29:627-8.

51. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E, Palomo J, Yañez JF, Dominguez MJ, Desco M. Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: protective role of oral itraconazole prophylaxis. Am J Transplant. 2004;4:636-43.

52. Muñoz P, Valerio M, Palomo J, Giannella M, Yañez JF, Desco M. Bouzo E. Targeted antifungal prophylaxis in heart transplant recipients. Transplantation. 2013;96:664-9.

53. Paniagua Martin MJ, Marzoa Rivas R, Barge Caballero E, Grille Cancela Z, Fernandez CJ, Solla M, Pedrosa V, Rodriguez Fernandez JA, Herrera JM, Castro-Beiras A, Crespo-Leiro MG. Efficacy and tolerance of different types of prophylaxis for prevention of early aspergillosis after heart transplantation. Transplant Proc. 2010;42:3014-6.

54. Hayes D Jr, Ball AM, Mansour HM, Martin CA, Flynn JD. Fungal infection in heart-lung transplant recipients receiving single-agent prophylaxis with itraconazole. Exp Clin Transplant. 2011;9:399-404.

55. Miller R, Assi M, and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Endemic fungal infections in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013;13(Suppl 4):250-61.

56. Martin SI, Fishman JA, and the AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis* pneumonia in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013;13(Suppl 4):272-9.

57. Hilmi IA, Planinsic RM, Nicolau-Raducu R, Damian D, Al-Khafaji A, Sakai T, Abu-Elmagd K. Isolated small bowel transplantation outcomes and the impact of immunosuppressants: Experience of a single transplant center. World J Transplant 2013;3:127-33.

58. Kusne S, Manez R, Bonet H, Abu-Elmagd K, Furukawa H, Irish W, Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Infectious complications after small bowel transplantation in adults. Transplant Proc. 1994; 26:1682-3.

59. Kusne S, Furukawa H, Abu-Elmagd K, Irish W, Rakela J, Fung J, Starzl TE, Todo S. Infectious complications after small bowel transplantation in adults: an update. Transplant Proc. 1996;28:2761-2.

60. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, Di Benedetto F, De Ruvo N, Masetti M, Venturelli C, Pecorari M, Pinna AD, Esposito R. Outcome, incidence, and timing of infectious complications in small bowel and multivisceral organ transplantation patients. Transplantation. 2005;80:1742-8.

61. Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı Resmi Sayfası. Available from: https://organ.saglik.gov.tr/

62. Kimelman M, Brandacher G. Trends in immunosuppression after pancreas transplantation: what is in the pipeline? Curr Opin Organ Transplant. 2013;18:76-82.

63. Çoker A. Pankreas organ transplantasyonu "genel bakış". SSK İzmir Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi (Medical Journal of İzmir Hospital) 2004;10:149-54.

64. Gürkan A, Kaçar S. Pankreas veya böbrek-pankreas nakli ve infeksiyonlar. Editörler; Yalçın AN, Köse Ş, Erbay RH. Transplant infeksiyonları, Bulaşıcı Hastalıkları Önleme Derneği Yayınları, 2011;59-74.

65. Benedetti E, Gruessner AC, Troppmann C, Papalois BE, Sutherland DE, Dunn DL, Gruessner RW. Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. J Am Coll Surg. 1996;183:307-16.

66. Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. Ann Surg. 2000;231:269-75.

67. Einollahi B. Epidemiology of invasive fungal infections in kidney transplant patients. Clin Epidemiol. 2012;4:53-5.

68. Abbott KC, Hypolite I, Poropatich RK, Hshieh P, Cruess D, Hawkes CA, Agodoa LY, Keller RA. Hospitalizations for fungal infections after renal transplantation in the United States. Transpl Infect Dis. 2001;3:203-11.

69. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:2058-70.

70. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, Arroliga AC, Avery RK, Truesdell-LaRosa L, Longworth DL. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? Clin Infect Dis. 1999;28:240-6.

71. Badiee P, Alborzi A. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. Exp Clin Transplant. 2011;9:355-62.

72. Rostved AA, Sassi M, Kurtzhals JA, Sørensen SS, Rasmussen A, Ross C, Gogineni E, Huber C, Kutty G, Kovacs JA, Helweg-Larsen J. Outbreak of pneumocystis pneumonia in renal and liver transplant patients caused by genotypically distinct strains of *Pneumocystis jirovecii.* Transplantation. 2013;96:834-42.

73. Leth S, Jensen-Fangel S, Ostergaard L, Rostved AA, Jespersen B, Sogaard OS. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with end-stage renal disease: a comparison with the general population. Scand J Infect Dis. 2014;46:704-11.

74. Eitner F, Hauser IA, Rettkowski O, Rath T, Lopau K, Pliquett RU, Fiedler R, Guba M, Hilgers RD, Floege J, Fischereder M. Risk factors for Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:2013-7.