

T1608

+



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA
GÖZLENEN DERİ VE MUKOZA
LEZYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Betül PARMAKSIZOĞLU

Uzmanlık Tezi

T 1608 /1-1

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ertan YILMAZ

"Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

Antalya, 2004

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|-----------|
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | vi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | v |
| TABLOLAR DİZİNİ | vi-vii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. İmmünespresif tedavi | 2 |
| 2.2. Steroidler | 3 |
| 2.3. Azathioprine | 4 |
| 2.4. Cyclosporine | 5 |
| 2.5. Mycophenolate mofetil | 6 |
| 2.6. Tacrolimus | 7 |
| 2.7. Sirolimus | 8 |
| 2.8. Deneysel immünespresif ilaçlar | 8 |
| 2.9. Poliklonal antikorlar | 8 |
| 2.10. Monoklonal antikorlar | 9 |
| 2.11. İmmünespresif tedavi protokolleri | 10 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 11 |
| 3.1. Hasta seçimi ve değerlendirme | 11 |
| 3.2. Mikrobiyolojik ve histopatolojik inceleme | 11 |
| 3.3. İstatistiksel değerlendirme | 12 |
| 4. BULGULAR | 13 |
| 4.1. İlaç protokolleri | 13 |
| 4.2. İnfeksiyonlara bağlı deri ve mukoza lezyonları | 14 |
| 4.3. Malign tümörler | 23 |
| 4.4. Premalign ve benign tümörler | 25 |
| 4.5. İmmünespresif tedavi yan etkileri | 25 |
| 4.6. Nonspesifik lezyonlar | 28 |

| | |
|-----------|----|
| TARTIŖMA | 33 |
| SONUÇLAR | 51 |
| ÖZET | 52 |
| KAYNAKLAR | 53 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|----------|--|
| RTA | Renal Transplant Alıcısı |
| A | Azathioprine |
| S | Steroid |
| C | Cyclosporine |
| M | Mycophenolat mofetil |
| I | Tacrolimus |
| IL | İnterlökin |
| INF | Tümör nekrozis faktör |
| SPSS | Statistical Packages For Social Scienses |
| χ^2 | Chi-Square |
| GYS | Greft yaşam süresi |
| YHK | Yassı hücreli karsinoma |
| KS | Kaposi sarkomu |
| BHK | Bazal hücreli karsinoma |
| IV | Tinea versikolor |
| HPV | Human papilloma virus |
| HSV | Herpes simplex virus |
| ZZ | Zona zoster |
| MK | Molluskum kontagiozum |
| EV | Epidermodisplazia verrusiformis |
| VV | Verruka vulgaris |
| VPJ | Verru plan juvenil |
| KA | Kondiloma aküminata |
| AK | Aktinik keratoz |
| CG | Cushingoid görünüm |
| JH | Jinjiva hiperplazisi |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil | | Sayfa |
|-------|--|-------|
| 4.1. | Sırta yerleşen yaygın tinea versikolor ve steroid aknesi | 29 |
| 4.2. | Şiddetli onikomikoz ve tinea pedis | 29 |
| 4.3. | Plantar bölgede hiperkeratotik tip Tinea pedis | 30 |
| 4.4. | Plantar bölgede epidermodisplazia verrusiformis | 30 |
| 4.5. | Eroziv seyreden, nondermatomal zona zoster | 31 |
| 4.6. | Boyunda yerleşen fronkül ve skin tag | 31 |
| 4.7. | El dorsumlarına yerleşmiş çok sayıda aktinik keratoz | 32 |
| 4.8. | Cyclosporine kullanan bir RTA'da jingival hiperplazi | 32 |

TABLULAR DİZİNİ

| Tablo | Sayfa |
|--|-------|
| 4.1. RTA'nın demografik özellikleri | 13 |
| 4.2. İmmünesupresif ilaç protokollerinin yaş ve GYS açısından karşılaştırılması | 14 |
| 4.3. İnfeksiyon türlerinin RTA'daki dağılımı | 14 |
| 4.4. Mantar infeksiyonlarına göre RTA'nda yaş ve GYS'nin karşılaştırılması | 15 |
| 4.5. Mantar infeksiyonları ile immünesupresif tedavi protokolleri karşılaştırması | 16 |
| 4.6. TV gelişen hastaların aldığı immünesupresif tedavi protokollerinin dağılımı | 17 |
| 4.7. Dermatofit infeksiyonları ve görülme oranları | 17 |
| 4.8. Viral hastalık tipleri ve dağılımları | 18 |
| 4.9. Viral infeksiyonlara göre yaş ve GYS değerleri | 19 |
| 4.10. Viral infeksiyonu olan hastaların aldığı immünesupresif tedavi protokollerinin dağılımı | 19 |
| 4.11. HPV infeksiyonu gelişen RTA'nın yaş ve GYS değerlerinin karşılaştırılması | 20 |
| 4.12. HPV infeksiyonlarının lokalizasyon, tip ve tedavi protokollerine göre dağılımı | 21 |
| 4.13. Bakteriyel infeksiyonlar ve görülme oranları | 22 |
| 4.14. Bakteriyel infeksiyon gelişen RTA'nın yaş ve GYS karşılaştırmaları ile infeksiyon gelişme süresi | 22 |
| 4.15. Malign tümör tipleri ve dağılımları | 23 |
| 4.16. Malign tümörlerin yaş ve GYS'ne göre karşılaştırılması | 24 |
| 4.17. CG'e yol açan lezyonlar ve demografik verileri | 26 |
| 4.18. CG saptanan RTA'da yaş, GYS ve lezyon gelişim süresi dağılımları | 27 |

| | |
|---|----|
| 4.19. CG'ü olan RTA'nın kullandıkları ilaç protokollerinin dağılımı | 27 |
| 4.20. Nonspesifik lezyonlar | 28 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Terminal böbrek yetmezliği olan hastaların tekrar sağlıklı yaşamlarına dönmelerini sağlayan allograft renal transplantasyon uzun yıllardır uygulanmaktadır. Cerrahi alandaki gelişmelerin yanı sıra, rejeksiyon önleyici immunsupresif tedavinin başarısı ile greft yaşam süresi giderek uzamaktadır.^{1,2}

Solid organ transplantasyonlarının ardından uygulanan immunsupresif tedavinin yol açtığı hücrel bağışıklığın baskılanması; yeni infeksiyon ve malign gelişimlere yol açarken; mevcut viral, bakteriyel, mantar ve tümoral odakların alevlenmesine yol açar. Diğer yandan da bireyi dış ortam etkilerine karşı son derece duyarlı hale getirir. Bu olumsuz değişikliklerden deri ve deri ekleri büyük ölçüde etkilenir.^{3,4}

İmmunsupresyonun yanı sıra transplant alıcılarının yaşadığı bölgenin özellikleri de muhtemel hastalık spektrumuna ışık tutabilir. Bu nedenle klinisyenin transplant alıcılarını değerlendirirken, deri ve mukoza lezyonlarının klinik özelliklerinin yanı sıra; eşlik eden sistemik semptomlar, kullanılan immunsupresif tedavi ajanları, laboratuvar sonuçları ve yaşanan coğrafi şartları da göz önünde bulundurması gerekir. Lezyonların değerlendirilmesinde ayrıntılı bir anamnez ve klinik muayene ek olarak, yardımcı laboratuvar incelemeleri ve gerekirse histopatolojik inceleme tanıya gitmeyi kolaylaştırır. Burada klinisyenlere düşen bir başka görev de transplant alıcılarını sık rastlanan dermatolojik hastalıklar açısından bilgilendirmektir.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Ünitesi tarafından izlenen renal transplant alıcılarının (RTA) karşılaştığı dermatolojik sorunların incelendiği bu çalışmada; lezyonların klinik özelliklerinin yanı sıra sıklığı, dağılımları, greft yaşam süresi ve lezyonların oluşumunun immunsupresif tedavi protokolleri ile bağlantısını ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Solid organ yetmezliği olan terminal dönem hastalara, canlı ve kadavra donörlerden alınan organlar transplante edilerek, yaşam süresini ve kalitesini arttırmak mümkündür. Bu amaçla gerçekleştirilen ilk başarılı solid organ transplantasyonu, 1948 yılında ikiz kardeşlerde gerçekleştirilen renal transplantasyonudur.⁵ Bunu izleyen renal transplantasyonlarda canlı donörler, kardeş veya akrabalarından seçilmiştir. Daha sonra kadavradan renal transplantasyon gerçekleştirilmiştir. Bunu, karaciğer, kalp, pankreas ve akciğer transplantasyonları izlemiştir. Eşzamanlı multi organ transplantasyonları da (böbrek-pankreas, karaciğer-böbrek, böbrek-kalp, kalp-akciğer, kalp-karaciğer) günümüzde başarı ile gerçekleştirilmektedir.¹

Transplante edilen greftin yaşamı, alıcı ile olan immünolojik uyuma bağlıdır. Greftin fonksiyonlarını kaybetmesine neden olan rejeksiyon sürecini belirleyen temel unsurlar, HLA class I ve class II genleri ile ABO molekül ekspresyonudur. Donör ve alıcı arasında bu moleküller eşit olmadığında rejeksiyon kaçınılmazdır. Bu mekanizma içerisinde rol alan hümmoral faktörler antikorları, hümmesel faktörler ise T lenfosit ve makrofajları içerir. Rejeksiyon hiperakut, akut veya kronik olarak gerçekleşir. Hiperakut rejeksiyonda T hümmelerinin donör antijenleri ile önceden duyarlanması söz konusudur. Akut rejeksiyonda zıt olarak, T hümmre duyarlanması transplantasyondan sonra oluşur ve sıklıkla anti-HLA antikorları sorumludur. Kronik rejeksiyon ise uzun dönem içerisinde gelişen immün hasarlara bağlı kompleks bir olaydır. Sonuçta organizmada bulunan yabancı hümmreler direk veya indirek olarak tanınırlar ve greft iskemik hasar nedeni ile fonksiyonlarını yitirir.¹ Alıcının immünolojik bariyerlerinin immunsupresif tedavi ile zayıflatılması rejeksiyonu önlemede esastır.^{1,5}

2.1. İMMUNSUPRESİF TEDAVİ

Deri dış etkenlere karşı organizmayı koruyan mekanik bir bariyer olmasının yanı sıra, immün bir organdır. Keratinositler, fibroblastlar, Langerhans hümmreleri, dermal dendritik hümmreler, endotelial hümmre, mast hümmresi, doku makrofajları ve hümmoral sistem, derinin immün sistemini oluşturur. Transplantasyon cerrahisi sonrasında grefti

korumak için bu immün yapının baskılanması gerekmektedir. Uygulanan immüsupresyon doku spesifik olmadığı için, derinin de immün yanıtı zayıflar. Kullanılan ajanlar lenfosit fonksiyonlarını hedef aldığı için sınırlı bir hücrel duyarlılık gösterirler. Sonuçta deri neoplazm ve infeksiyonlara açık hale gelir.⁶

Geleneksel immüsupresyon olarak bilinen azathioprine (A) ve steroidler (S) renal transplantasyon alıcılarında (RTA) immüsupresif tedavinin temelini oluşturmaktadır.⁶ Cyclosporine (C) 1980'lerden beri en etkili ve en çok kullanılan immüsupresif ajan olmuştur. Poliklonal antikorlar (anti-lenfosit ve anti-timosit globulinler) 1965'ten beri, monoklonal antikorlar (OKT3) ise 1985'ten beri kullanılmaktadır. Bunlar hem rejeksiyon profilaksisi hem de steroidlere dirençli rejeksiyon tedavisinde son derece etkili ajanlardır.⁶ Mycophenolat mofetil (M), tacrolimus (T) ve sirolimus, günümüzde klinik olarak kullanımda olan yeni immüsupresif ajanlardır. Deoksispergualin, brequinar sodyum ve leflunomid ise halen yalnızca deneysel transplantasyonlarda kullanılmaktadır.¹⁶⁷

2.2. STEROİDLER

Konvansiyonel immüsupresiflerden olan S, A ile beraber, 1960'lı yılların başında, genetik olarak benzerlik taşımayan insanlar arasında yapılan transplantasyonlar sonrasında, grefti uzun süre korumayı başarmışlardır.⁵⁶ Greft koruyucu protokollerde prednisolone (P) kullanılmaktadır.

Etki mekanizması:

S'ler hedef dokuda kromatine bağlanır ve bazı genlerin transkripsiyonunu düzenler, bunun sonucunda proinflamatuvar moleküllerin (sitokinler ve proteazlar) sentezi azalır. En önemli immüsupresif etkileri IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α ve INF- γ ekspresyonunu engelleyerek meydana gelmektedir. Antijen sunan hücrelerce IL-1 ve IL-6 gen ekspresyonunun engellenmesi önemlidir, çünkü bu sitokinler aktive T hücrelerince IL-2 ekspresyonu için uyarıcıdır.⁶

S'ler makrofaj ve dendritik hücrelerin, antijen sunan işlevini bozar. Aynı zamanda fosfolipaz A2 ve dolayısıyla siklo-oksijenaz ve 5-lipooksijenaz yollarını içeren araşidonik asit kaskadını inhibe ederek, anti-inflamatuvar etkilere yol açarlar.

Monositlerin inflamasyon bölgelerine göçü de durdurulmaktadır. S'ler bazı kemotaktik faktörler, permeabilite artırıcı ajanlar ve damar genişleticilerin sentezlenmesini ve etkisini de engeller.⁶ Ayrıca lenfositlerin lenfoid dokulara redistribüsyonu yoluyla lenfopeniye neden olur, fakat toplam beyaz hücre sayısı yüksek doz S verilmesi sırasında artabilir.⁶

Uygulama ve Doz:

Tranplantasyon uygulamalarında metilprednisolone genellikle yüksek dozda i.v. olarak verilir. Daha sonra prednisolone ilk ayın sonunda 10 mg'a düşecek şekilde azaltılır. S'lerin lenfokin engelleyici etkisi 24 saat sürer ve günde tek doz vermek yeterlidir.⁶

Hala hemen tüm protokollerde ilk sırayı alan S'ler, C veya diğer sitotoksik ajanlar ile kombine edilerek immunsupresif tedavi protokollerinde yaygın olarak kullanılırlar.³

Yan etkiler:

Yan etki yoğunluğu doza, doku S reseptörlerinin değişen konsantrasyonlarına ve S metabolizmasına göre değişir. En sık yan etkileri cushingoid değişiklikler, infeksiyonlara yatkınlık, yara iyileşmesinde gecikme, osteoporoz, avasküler nekroz, çocuklarda büyüme geriliği, katarakt, diabet veya glukoz intoleransı, sıvı retansiyonu ve hipertansiyon, peptik ülser, hiperlipidemi, obesite, akne ve duygusal değişkenliktir. Bu nedenle, immunsupresif tedavi protokollerinde S koruyucu herhangi bir ajan son derece yararlıdır.^{6,7,8}

2.3. AZATHIOPRINE

A, 6-merkaptopürine imidazol halkası eklenmesiyle oluşan sentetik bir pürin analogudur. Hepatik ksantin oksidaz ile metaboliti 6- merkaptopürine dönüştürülür. Aktif metabolit olan 6-merkaptopürin, pürin biyosentezinin inhibisyonunda prekürsör olarak rol alır ve dolayısıyla DNA sentez ve fonksiyonunu engeller.⁹ T hücre fonksiyonu ve daha az oranda B hücre, NK, lökosit ve monosit fonksiyonlarını inhibe eder.^{6,10,11} Primer immün yanıtı inhibe eden A, gelişen rejeksiyonun tedavisi için değil, akut rejeksiyonun başlangıcını engellemede etkindir.⁶

Uygulama ve Doz:

Günlük oral doz 2-3 mg/kg'dır, ancak C ile birlikte kullanıldığında daha düşük dozda verilmelidir (1-2 mg/kg). Oral alımı takiben emilim %50'dir ve immünesupresif aktivite 1-2 saatte en üst düzeye çıkıp, 12-24 saatte düşer. Son inaktif metabolitler idrarla atılır.⁶

Yan etkiler:

Önemli ölçüde myelosit supresyonu yaptığı için, A'in en önemli yan etkileri hematolojiktir. Gecikmiş hematolojik supresyon görülebilir. İlk 3 hafta günlük, daha sonra da haftalık düzenli kan sayımları yapılmalıdır. İnfeksiyon ve neoplaziye yatkınlık A'ne özgü değildir fakat, ilaç potansiyel olarak mutajeniktir ve kromozom kırıklarına yol açabilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda A'den kaçınılmalı veya doz düşürülmelidir. Pankreatit nadir bir komplikasyondur. Alopesi oluşabilir.⁶

2.4. CYCLOSPORINE

C 1980'den itibaren greft koruyucu immünesupresif tedavinin en etkili ajanlarından biri olarak kullanılmaktadır.^{5,6} C, Trichoderma polysporum olarak bilinen bir mantardan izole edilmiş siklik bir peptiddir. Siklik yapının 11, 2 ve 3. pozisyonundaki aminoasitler, immünesupresif etkiden sorumludur.⁸ C hücre içi bir protein olan cyclophilinle bağlanır ve T hücre aktivasyonunu sağlayan yolda yer alan, calcineurin inhibisyonuna yol açar. Sonuçta, IL-2 ve temel sitotoksik enzimlerin transkripsiyonunun inhibisyonu ile selektif olarak T lenfosit proliferasyonunu inhibe eder.^{3,6,7}

Etki mekanizması:

C'in immünesupresif etkisi bir sitoplazmik reseptör olan cyclophilin ile kompleks oluşmasına bağlıdır. C-cyclophilin kompleksi çok yüksek afinite ile calcineurin-calmodulin kompleksine bağlanarak, IL-2 geniyle, T hücre aktivasyon genlerinin transkripsiyonu engeller. Etki lenfosit ve T hücrelerine özgüdür. Ayrıca IL-2'yi ve sitotoksik T lenfositlerini inhibe eden, TGFβ ekspresyonunu artırır.⁶

Uygulama ve Doz:

C'in iki formu mevcuttur; Sandimmune ve yeni mikroemulsiyon Neoral. Neoralin biyoyararlanımı Sandimmundan daha iyidir ve akut rejeksiyon insidansını %15 azaltır. Yarı ömrü 8 saat olup, sitokrom p-450 IIIA ile metabolize edilir. Günlük doz transplantasyondan sonra uygulanan i.v. dozun 1/3'ü kadardır (10-15 mg/kg/gün). C safrayla atılır; böbrek yetmezliği veya dializde doz ayarlaması gerekmez ancak karaciğer yetmezliğinde doz azaltılmalıdır.⁶

Yan etki:

Nefrotoksisite en önemli yan etkisidir. C renal afferent arteriolün vazokonstriksiyonu indükler ve arteriolar lezyonlarla ilişkili kronik interstisyel fibrosise yol açar. Mekanizma ekstrasellüler matriks birikimi ve endotelin üretimini artıran TGFβ artışını içerir. Bu etkiler doza bağımlı olarak geri dönüşümlüdür. Akut mikrovasküler hastalık veya trombotik mikroangiopati nadirdir fakat tanısal ve tedavisel zorluklar içerir. Bozulmuş sodyum atılımı, hiperkalemi, hiperkloremik asidoz, hipomagnezemi ve hiperürisemi görülebilir.

Diğer yan etkiler hepatotoksisite, hipertrikoz, jinja hiperplazisi, hiperlipidemi, glukoz intoleransı, nörolojik komplikasyonlar, deri kanserleri ve EBV bağımlı lenfoproliferatif hastalıkları içeren immünolojik, infeksiyöz ve neoplastik komplikasyonlardır. Deri, C'nin esas birikim yerlerindedir. Deri kalınlaşması, epidermal kist, pilar keratoz, akne, sebace hiperplazisi ve folikülit sıklığıdır.⁶

2.5. MYCOPHENOLAT MOFETİL

M, 1990'lı yılların başında kullanılmaya başlayan, A'in alternatifi olan yeni bir immunsupresif ajandır.⁵ Mikofenolik asit türevi olup, Penicillium stoloniferum'dan elde edilen bir fermantasyon ürünüdür.¹¹ M, de novo pürin biyosentezini inhibe ederek, immunsupresif, antifungal, antibakteriyel ve antiviral etki gösterir.^{12,13,14}

Etki mekanizması:

Mikofenolik asit, de novo pürin sentezinde hız kısıtlayıcı basamakta yer alır ve inozin-monofosfat dehidrogenazın geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. Lenfositler, de novo yolağa büyük oranda bağımlı olduklarından, anti-proliferatif etki en çok

lenfositlerde görülmektedir. M, T ve B hücre çoğalmasını, antikor oluşumunu ve sitotoksik T hücre oluşumunu durdurur. Ayrıca, lenfositlerdeki adhezyon molekülü ekspresyonunu azaltarak damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını durdurur.⁶

Uygulama ve Doz:

Önerilen doz 2 g/gündür ve kan seviyesinin monitörizasyonu gerekmez.¹⁵

Primer olarak transplantasyon sonrasında greft koruyucu tedavinin bir parçası olarak kullanılmasının yanı sıra, bir grup dermatolojik hastalıkta da kullanım alanı bulmaktadır. Tedavi protokollerinde yüksek doz P, C veya T ile kombine edilir.^{13,14,15}

Yan etki:

M genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. Yan etki olarak diare ve anemi sık görülmektedir. Nefrotoksik değildir.⁶

2.6. TACROLIMUS

T (FK 506), Streptomyces tsukubaensis tarafından sentezlenen bir makrolid laktondur ve C'den daha immunsupresiftir.⁶ C benzeri etki ile, T- hücre aktivasyon ve proliferasyonunu inhibe eder.⁵

Etki mekanizması:

T intrasellüler bir immünofilin olan FK bağlayıcı protein (BP) 12'ye bağlanır. Bu kompleks calcineurin-calmodulin kompleksini inhibe ederek, T- hücre aktivasyon ve proliferasyonunu inhibe eder.⁵ KC sitokrom P450 IIIA ile yıkılır ve safrayla atılır. Renal atılım ihmal edilebilir düzeydedir.

FK506, C sinerjistik toksisite gösterdiği için beraber verilmemelidir.⁶

Uygulama ve Doz:

Önerilen başlangıç dozu, 0,1-0,3 mg/kg/gün şeklindedir

Yan Etkiler:

C'ne benzer. Nefrotoksisite, hemolitik üremik sendrom, infeksiyonlar ve neoplazidir. Nörotoksisite ve diabet daha siktir ama hipertansiyon ve sodyum retansiyonu daha nadirdir. Hipertrikoz ve jinjiva hipertrofisi bildirilmemiştir. Takrolimus, KC ve renal transplantasyonlarda profilaktik amaçlı kullanılır. Renal transplantasyonda C'e kıyasla belirgin derecede daha az akut rejeksiyon ve S'e dirençli rejeksiyon insidansı

gösterilmiştir. Bununla birlikte, 1 yıllık greft yaşamında belirgin farklılık gösterilmemiştir.^{6,16}

2.7. SIROLIMUS

Sirolimus (rapamycin) yapısal olarak T'a benzeyen bir makrolid antibiotiktir. Bir aktinomçet olan *Streptomyces hygroscopicus*' tan elde edilir. 1977'de Sehgal immüsupresif özelliğini keşfetmiştir.⁶

Etki mekanizması:

Sirolimus, FK506 gibi FK-bağlayıcı proteine bağlanır, fakat calcineurin-calmodulin kompleksi ve T hücre genlerinin erken aktivasyonu üzerinde etkisi yoktur.^{6,17}

IL-2 ve IL-4 ile indüklenen T hücre çoğalmasını engeller. B hücre çoğalması, antikor üretimi ve düz kas hücre çoğalmasını da engeller. Rejeksiyon tedavisinde etkilidir.⁶

Yan etkiler:

RPM nefrotoksik değildir fakat tübüler disfonksiyona bağlı ciddi hipokalemi gözlenebilir. Hipertigliseridemi, hiperkolesterolemi, doza bağlıdır. Lökopeni nadirdir, baş ağrısı ve burun kanaması görülebilir ancak hipertansiyon görülmez.⁶

2.8. Deneysel İmmüsupresif İlaçlar

Leflunomide

Etkisi C'e benzer. T ve B hücre yanıtını IL2 ve diğer sitotoksik enzimlerin transkripsiyonunun inhibisyonu ile sağlar. Xenotransplantasyonda gelişen akut rejeksiyonda deneysel olarak kullanılmaktadır.⁶

Deoxypergualin

Antitümör özelliği olan bir antibiyotiktir. T ve B hücre matürasyonunu, makrofaj aktivasyonunu, sitotoksik T hücrelerine antijen sunan hücreleri inhibe ederek etki gösterir.⁶

Brequinar sodium

Nükleotid sentezini inhibe eden sentetik antimetabolittir.⁶

2.9. POLİKLONAL ANTİKORLAR

İnsan lenfoid dokusuyla bağışıklanmış at veya tavşanlardan elde edilir. Anti-lenfosit veya anti-timosit globulinler 1960'ların sonlarında keşfedilmiştir. Poliklonal antikorlar indüksiyon protokollerinde rejeksiyon proflaksisinde ve S'e dirençli rejeksiyon tedavisinde etkilidir.^{6,18} Anti-lenfosit preparasyonları, greft rejeksiyonu insidansını düşürmek ve C kullanımını geciktirmek için yararlıdır.⁶

Etki mekanizması:

Anti-lenfosit globulin verilmesinden sonra lenfositler, özellikle de T hücreleri yıkılır veya retiküloendotelyal sistemce temizlenir. Anti-lenfosit preparatları HLA-DR, CD25, CD4, CD8, CD45, CD18, CD11a ve CD5'e karşı farklı antikorlar içerir.

Anti-lenfosit globulin alımını takiben, toplam lenfosit sayısı, özellikle de T hücre sayısı azalır.^{6,18}

Uygulama ve Doz:

Anti-timosit globulin tavşan preparasyonlarında 1-10 mg/kg, at preparasyonlarında 10-20 mg/kg 10-14 gün verilir. Uygulama öncesi allerjik reaksiyonları engellemek için steroid verilir. T hücre sayısı veya CD2 ve CD3 lenfositlerin monitörizasyonu doz ayarlanması ve aşırı immünsupresyonun engellenmesi için yararlıdır.⁶

Yan etkiler:

Büyük miktarda yabancı protein verildiği için titreme, ateş, artralji sıktır. Serum hastalığı olabilir ve uzun süreli tedaviyle ve beraberinde C verilmemesiyle daha sıktır. Nadiren anafilaksi bildirilmiştir. Trombositopeni ve lökopeni anti-trombosit veya anti-lökosit antikorlarından dolayı olabilir. Enfeksiyöz komplikasyonlar (özellikle CMV ile) ve lenfoproliferatif hastalıklar indüksiyon tedavisi için anti-lenfosit globulin alanlarda daha sıktır.¹⁹

2.10. MONOKLONAL ANTİKORLAR

OKT3

İlk bulunan monoklonal antikor olup matür T hücrelerini periferik kandan uzaklaştırarak steroide dirençli rejeksiyonda son derece etkin bir rol oynar. Standart

dozu 5 mg/gün olup, bolus tarzında 10 gün boyunca verilir. Mutlaka hastane koşullarında uygulanır ve ilk dozdan önce yüksek doz steroid verilir. OKT3 tedavisinin ilk gününde T hücre kökenli sitokinlerin (TNF α , IL2 ve INF δ) salımına bağlı ateş, pulmoner ödem, diare, aseptik menenjit, ensefalopati, ve nefrotoksisite gibi ciddi yan etkiler görülür. Bunların yanı sıra infeksiyonlar (CMV, EBV) ve lenfoproliferatif hastalıklar OKT3 olan hastalarda sık görülmektedir.

OKT3 dışında T hücre reseptör antikorları (TCR), anti-CD4 monoklonal antikorlar, anti-CD25 antikorları (anti-IL2R) ve adhezyon molekül antikorları (anti-LFA1) deneysel aşamada olan diğer monoklonal antikorlardır.⁶

2.11. İMMUNSUPRESİF TEDAVİ PROTOKOLLERİ

P, A ve C içeren konvansiyonel immunsupresif tedavi protokolü, 15 yılı aşkın süre ikili veya üçlü olarak kullanılmıştır. Yeni jenerasyon ilaçlar farklı kombinasyonlarda kullanılarak sadece rejeksiyon değil, potansiyel metabolik ve neoplastik komplikasyonların da azaltılması öngörülmektedir. A yerine M; C yerine I veya rapamycin kullanılarak farklı protokoller oluşturulmakta; alıcıların kliniğine ve ihtiyaçlarına göre yeniden düzenlenmektedir.⁶

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirme

Şubat 1979-Ağustos 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesi tarafından takip edilen 401 RTA, retrospektif ve prospektif olarak incelendi. Hastalara ait veriler, dosya kayıtları, dermatoloji konsültasyon ve takip notlarından elde edildi. Tüm hastalara ait yaş, cinsiyet, transplantasyon tarihi, transplantasyon sayısı, hastalığın oluşma zamanı ile transplantasyon tarihi arasındaki süre ve uygulanan tedavi gibi genel bilgiler toplandı. Ayrıca vericilerin özelliği (canlı, kadavra), greft yaşam süreleri, hastalıkların nüks durumları da kaydedildi. Retrospektif olarak incelenen hastaların klinik özellikleri arşiv dosyalarından kaydedildi. Prospektif olarak takip edilen hastaların deri ve mukoza muayeneleri yapıldı. Tanı klinik muayene ve/veya mikrobiyolojik ve histopatolojik tetkik yöntemleri ile konuldu. Bu hastalıklar, infeksiyon ve infestasyonlara bağlı olanlar (bakteriyel, viral, mantar ve parazit), tümörler (malign, premalign ve benign), ilaç yan etkileri ve spesifik olarak sınıflandırılmayan olmak üzere 4 ana grupta toplandı. Hastalarda geliştiği saptanan bu dermatolojik hastalıkların, sıklığı, yaş ve cinsiyete göre dağılımı, greft yaşam süresi ve uygulanan tedavi ile bağlantısının, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gösterip göstermedikleri araştırıldı.

3.2. Mikrobiyolojik ve Histopatolojik İnceleme

Klinik muayeneye ek olarak ön tanı olarak mantar infeksiyonu düşünülen deri lezyonlarından alınan örneklerden nativ preparat hazırlanarak direk mikroskopi ile incelendi. Ayrıca, gerekli durumlarda aynı materyaller kültür için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Klinik tanıyı desteklemek amacıyla özellikle malignite ön tanılı olgulardan deri biyopsileri alındı ve patoloji laboratuvarına gönderildi. Sonuçlar klinik tanı ve histopatolojik inceleme sonucu arasındaki uyum eşliğinde yorumlandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Packages For Social Sciences) for MS Windows programı ile yapıldı. Deri lezyonlarının sıklığını; cinsiyet ile fark gösterip göstermediğini belirlemek için Chi-Square testi uygulandı. Gelişen lezyonların ilaç protokolleri ile fark gösterip göstermediğini saptamak amacı ile yine Chi-Square testi uygulandı. Deri ve mukozalarında lezyon saptanan grubun transplantasyon yaşı ve greft yaşam sürelerinin (GYS), lezyon saptanmayan gruba farkını ortaya koymak amacı ile Paired-T testi uygulandı. Paired-T testi uygulanması için yeterli sayıda olmayan yassı hücreli karsinoma (YHK) ve Kaposi sarkomunun (KS) yaş ve GYS ile olan değişimlerini saptamak için Mann-Whitney U testi uygulandı. Gelişen infeksiyonların (viral, bakteriye, fungal), neoplastik oluşumların ve immunsupresif tedavi yan etkilerinden Cushingoid görünüm (CG) ve jinjiva hiperplazisinin (JH) lezyon gelişme süreleri de minimum-maksimum ve ortalama±standart sapma değerleri olarak verildi. İlaç protokollerinden de kullanılma oranı %10'un altında olan P, PM, PT ve PE istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. İstatistiksel olarak $p \leq 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 401 RTA'nın 261'inde 578 dermatolojik sorun saptandı. Bu hastaların cinsiyet, transplantasyon yaşı, GYS, infeksiyonların transplantasyon tarihinden sonraki gelişme süreleri ve ilaç protokolleri arasındaki farklılıklar değerlendirmeye alındı. Bu parametrelere ait dağılımlar Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. RTA'nın demografik özellikleri

| | Hasta Sayısı (%) | Yaş | GYS (ay) |
|------------|------------------|-----------|-----------|
| Kadın | 132 (32.9) | | |
| Min-Max | | 14-57 | 1-241 |
| Ortalama±s | | 30.0±10.4 | 70.2±64.0 |
| Erkek | 269 (67.1) | | |
| Min-Max | | 14-59 | 1-292 |
| Ortalama±s | | 36.5±16.3 | 78.0±66.1 |
| Toplam | 401 (100) | | |
| Min-Max | | 14-59 | 1-292 |
| Ortalama±s | | 34.3±14.9 | 75.5±65.5 |

4.1. İlaç Protokolleri

Dermatolojik sorunlarla ilaç protokolleri arasındaki ilişki değerlendirildi. RTA'nın hepsinde P kullanımı tespit edildi. P ile A, M, T ve C ikili ve üçlü kombinasyonlar halinde kullanılmaktaydı. Kullanılma oranı %10'un altında olan protokolleri alan 37 RTA hasta, değerlendirme dışında bırakıldı. İlaç kullanım oranları %10 ve üzerinde olanların yaş ve GYS, tüm RTA'nın yaş ortalaması ve GYS ile karşılaştırıldı. Bu protokollerden PA ve PAC'in GYS, ortalama GYS'den anlamlı olarak uzundu. PMC ve PMT'nin GYS ise ortalamadan anlamlı olarak kısa bulundu. İlaç protokollerinin dağılımı ve karşılaştırılması Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. İmmünesupresif ilaç protokollerinin yaş ve GYS açısından karşılaştırılması

| İmmünesup. Prot | Hasta Sayısı (%) | Yaş | P ^a | GYs (ay) | P ^b |
|-----------------|------------------|-----------|----------------|------------|----------------|
| E | 2 (0.5) | | | | |
| P | 3 (0.7) | | | | |
| PA | 49 (12) | 36.0±10.7 | 0.135 | 157.7±58.5 | <0001 |
| PC | 41 (10.2) | 33.3±10.1 | 0.725 | 87.6±67.0 | 0.212 |
| PM | 9 (2.2) | | | | |
| PT | 23 (5.7) | | | | |
| PAC | 111 (27.7) | 33.0±11.1 | 0.319 | 110.2±57.5 | <0001 |
| PMC | 70 (17.5) | 31.7±10.1 | 0.061 | 41.4±36.4 | <0001 |
| PMI | 93 (23.2) | 34.8±10.8 | 0.306 | 20.0±10.4 | <0001 |
| Toplam | 401 (100) | 34.3±14.9 | | 75.5±65.5 | |

(a) İmmünesupresif tedavi protokolü yaş ortalamasının genel ortalama ile karşılaştırılması

(b) İmmünesupresif tedavi protokolleri GYS ortalamalarının genel ortalama ile karşılaştırılması

4.2. İnfeksiyonlara Bağlı Deri ve Mukoza Lezyonları

Dörtüzbir RTA'dan 220'sinde, 280 adet deri ve oral mukozada infeksiyon saptandı. İnfestasyon olarak 5 skabies ve 1 pedikülozis kapite rastlandı. İnfeksiyonların RTA grubundaki dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. İnfeksiyon türlerinin RTA'daki dağılımı

| İnfeksiyon Türü | Hasta Sayısı n: 220 (%) | % ^a | İnfeksiyon Sayısı n: 280 |
|--------------------------|----------------------------|----------------|-----------------------------|
| Mantar İnfeksiyonları | 131 (59.5) | 32.7 | 180 |
| Viral İnfeksiyonlar | 68 (30.9) | 17 | 77 |
| Bakteriyel İnfeksiyonlar | 21 (9.6) | 5.2 | 23 |
| Toplam | 220 (100) | 54.9 | 280 |

a: Toplam RTA Sayısına (401) Oran

Mantar İnfeksiyonları

Yüzotuzbir RTA'da 180 adet mantar infeksiyonu saptandı. Bu tüm RTA'nın %32.7'sini oluşturmaktaydı. Bu infeksiyonlar, transplantasyondan sonra 1-167 aylar arasında gelişmişti. Kandida, dermatofit ve tinea versikolor (TV) grubundan sırası ile

onbeş kandidiyaz, 70 dermatofitoz ve 95 TV saptandı. Mantar infeksiyonları 98'i erkek, 33'ü kadın hastada gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.022$). GYS, mantar infeksiyonu gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha uzundu ($p<0001$). Mantar infeksiyonlarının yaş ve GYS ile ilişkisi Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Mantar infeksiyonlarına göre RTA'nda yaş ve GYS karşılaştırılması

| Mantar | Sayı | Mantar Gelişme Süresi (ay) | Yaş (yıl) | P | GYS (ay) | P |
|---------|-------------|----------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
| Olan | 131 (%32.7) | 25.8±29.3 | 33.1±11.0 | | 93.0±61.1 | |
| Olmayan | 270 (%67.3) | | 34.2±10.5 | 0.352 | 67.0±66.0 | <0001 |

İstatistiksel değerlendirme yapılan 364 kişilik PA, PC, PAC, PMC ve PMT gruplarındaki gelişen 121 mantar enfeksiyonu olgusunda; ilaç protokolleri ile mantar gelişimi arasında anlamlı bir bağlantı saptandı ($p<0001$). Tüm PAC kullananların %46.8'inde mantar infeksiyonu gelişmişti. Tüm mantar infeksiyonlarının da %43'ünde PAC kullanılmaktaydı. Bu oranlar PA için de sırası ile %46.9 ve %19 olarak bulundu. Buna karşın, PMT kullananların %14'ünde mantar infeksiyonu gelişirken, toplam mantar infeksiyonlarının sadece %10.7'sinde PMT kullanımı saptandı. Mantar infeksiyonlarının tedavi protokollerine göre dağılımları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Mantar infeksiyonları ile immunsupresif tedavi protokolleri karşılaştırması

| Protokol (n:364) | Hasta Sayısı (n:121) | % ^a | % ^b | % ^c | χ^2 | P |
|---------------------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------|--------|
| PMT (93) | 13 | 14.0 | 10.7 | 3.6 | 30.140 | < 0001 |
| PC (41) | 14 | 34.1 | 11.6 | 3.8 | | |
| PMC (70) | 19 | 27.1 | 15.7 | 5.2 | | |
| PA (49) | 23 | 46.9 | 19.0 | 6.3 | | |
| PAC (111) | 52 | 46.8 | 43.0 | 14.3 | | |

a: İlaç protokollerindeki infeksiyon oranı,

b: Toplam mantar infeksiyonu içindeki oranı,

c: Tüm tedavi protokolleri içindeki oranı

Tinea Versikolor

RTA'nda 95 IV saptandı (Şekil 1). Bu sayı tüm RTA'nın %23.7'sini, 131 mantar infeksiyonlu hastanın ise %72.5'ini oluşturmaktaydı. IV'un 1-167 aylar arasında ortalama 22. ayda görüldüğü kaydedildi. Ortalama görülme yaşı 32.5 ± 10.5 olarak saptandı. Hastaların 20'si kadın, 75'i erkek olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.005$). GYS, IV'u olanlarda 94.1 ± 59.7 ay, infeksiyonu olmayanlarda 69.7 ± 66.2 ay olarak hesaplandı ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Bu hastaların 14'ünde bir, 6'sında iki veya daha fazla olmak üzere toplam 20 nüks saptandı.

IV infeksiyonu olanların %47.2'sinde PAC kullanılmaktaydı. Tüm PAC protokolü alanların %37.8'inde IV gelişmişti. PMT kullanımında ise %9.7 oranında IV gelişmişti. Bu oran tüm IV'ın %10.1'ini oluşturmaktaydı. İmmunsupresif tedavi protokollerinin IV gelişimi üzerinde etkisi üzerine yapılan karşılaştırma Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. TV gelişen hastaların aldığı immunsupresif tedavi protokollerinin dağılımı

| Protokol (n:364) | Hasta Sayısı (n:121) | % ^a | % ^b | % ^c | χ^2 | P |
|---------------------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------|-------|
| PMT (93) | 9 | 9.7 | 10.1 | 2.5 | 24.990 | <0001 |
| PC (41) | 9 | 22.0 | 10.1 | 2.5 | | |
| PMC (70) | 13 | 18.6 | 14.6 | 3.6 | | |
| PA (49) | 16 | 32.7 | 18.0 | 4.4 | | |
| PAC (111) | 42 | 37.8 | 47.2 | 11.5 | | |

a: İlaç protokollerindeki infeksiyon oranı,
b: Toplam TV içindeki oranı,
c: Tüm tedavi protokolleri içindeki oranı

Dermatofit İnfeksiyonları

Toplam 70 adet dermatofitoz saptandı. Dermatofitozlar tüm infeksiyonların %31.8'ini, mantar infeksiyonlarının da %53.4'ünü oluşturmaktaydı. En sık görülen dermatofitoz onikomikoz olup, dermatofitozların %32.9'unu, tüm mantar infeksiyonlarının da %17.5'ini oluşturmaktaydı (Şekil 2). İkinci sırada yer alan Tinea pedis 12 hastada onikomikoz ile beraber görülmekteydi (Şekil 3). Dermatofit infeksiyonlarının dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Dermatofit infeksiyonları ve görülme oranları

| İnfeksiyon | Sayı | % ^a | % ^b | % ^c |
|------------------|------|----------------|----------------|----------------|
| Onikomikoz | 23 | 32.9 | 17.5 | 5.7 |
| Tinea pedis | 20 | 28.6 | 15.3 | 5.0 |
| Tinea korporis | 17 | 24.2 | 13.0 | 4.2 |
| Tinea inguinalis | 8 | 11.4 | 6.1 | 2.0 |
| Tinea manum | 2 | 2.9 | 1.5 | 0.5 |
| Toplam | 70 | 100 | 53.4 | 17.4 |

a: Dermatofit infeksiyonlarına oranı,
b: Tüm mantar infeksiyonlarına oranı
c: Tüm RIA'na oranı

Kandida İnfeksiyonu

Onüç RIA'nın deri ve mukozasında 15 adet kandida infeksiyonuna rastlandı. Kandidiyaz hastaları, tüm RIA'nın %3.2'sini, mantar infeksiyonlarının da %9.9'unu

oluşturmaktaydı. Kandida infeksiyonu 6 oral, 5 vajinal ve 4 kandidiyal intertrigo olarak saptandı. İki hastada oral kandidiyaz ve kandidiyal intertrigo, birlikte görülmekteydi. İnfeksiyon ortalama 19.4 ayda gelişmişti. Hastaların 9'u kadın ve 4'ü erkek olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.012).

Kandida infeksiyonu saptanan RTA en sık PAC protokolünü kullanmaktaydı. Bunu sırası ile PMT, PMC, PA ve PC izlemekteydi ancak, immunsupresif tedavi protokolleri istatistiksel değerlendirme için yeterli sayıda bulunmadığı için anlamlı bir farklılık belirtilemedi.

Viral İnfeksiyonlar

Toplam 401 RTA'dan 68'inde 77 adet viral infeksiyon saptandı. Viral infeksiyonlu hastalar tüm RTA'nın %19.2'sini, tüm infeksiyonların da %35'ini oluşturmaktaydı. Viral hastalıklar transplantasyondan sonra ortalama 50. ayda gelişmişti. Hastaların 23'ü kadın, 45'i erkekti. Bu lezyonlar human papilloma virus infeksiyonu (HPV), herpes simpleks virus infeksiyonu (HSV), zona zoster (ZZ) ve molluskum contagiosum (MK) olarak 4 ayrı grupta incelendi. HPV en sık rastlanılan infeksiyon olup 44 hastada görüldüğü saptandı. Viral hastalıkların tipleri ve dağılımları Tablo 4.8'de verilmektedir.

Tablo 4.8. Viral hastalık tipleri ve dağılımları

| İnfeksiyon | Sayı | % ^a | % ^b | % ^c |
|------------|------|----------------|----------------|----------------|
| HPV | 44 | 57.1 | 20 | 11.0 |
| HSV | 16 | 20.8 | 7.2 | 4.0 |
| ZZ | 15 | 19.5 | 6.8 | 3.7 |
| MK | 2 | 2.6 | 1.0 | 0.5 |
| Toplam | 77 | 100 | 35 | 19.2 |

a: Viral infeksiyonlara oranı,

b: Tüm infeksiyonlara oranı

c: Tüm RTA'na oranı

Viral infeksiyonu olan RTA'nın yaş ortalaması 32,5 olarak saptandı. GYS 107 ay olup, viral infeksiyonu olmayan RTA'na göre anlamlı olarak uzun bulundu.

($p < 0.001$). Viral infeksiyonların yaş ve GYS'ne göre viral infeksiyonu olmayan RTA ile karşılaştırılmaları Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Viral infeksiyonlara göre yaş ve GYS değerleri

| İnfeksiyon | Sayı | Viral İnf. Süresi (ay) | Yaş | P | GYS (ay) | P |
|------------|-----------|------------------------|-----------|-------|-----------|--------|
| Olan | 68 (17.0) | 50.7±36.7 | 32.5±11.6 | 0.263 | 107±61.6 | < 0001 |
| Olmayan | 333(%83) | | 34.1±10.4 | | 68.9±64.4 | |

Viral infeksiyon tüm PAC kullananların % 34,2'sinde görülürken, değerlendirmeye alınan tüm viral infeksiyonların %60,3'ü PAC kullanmaktaydı ($p < 0.001$) Viral infeksiyonların en az geliştiği protokol PMT olup, tüm PMT kullananların %0,3'ünde viral infeksiyon saptanırken, tüm viral infeksiyonların %1,1'inde PMT kullanımı mevcuttu. Hastaların 5 tanesi istatistiksel değerlendirmeye alınmayan protokolleri kullanmaktaydı. Diğer 63 hastanın kullandıkları ilaç protokolleri ve dağılımları Tablo 4.10'da verilmektedir.

Tablo 4.10. Viral infeksiyonu olan hastaların aldığı immunsupresif tedavi protokollerinin dağılımı

| Protokol (n:364) | Hasta Sayısı (n:63) | % ^a | % ^b | % ^c | χ^2 | p |
|------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------|--------|
| PMT (93) | 1 | 1.1 | 1.6 | 0.3 | 43.064 | <.0001 |
| PC (41) | 6 | 14.6 | 9.5 | 1.6 | | |
| PMC (70) | 7 | 10.0 | 11.1 | 1.9 | | |
| PA (49) | 11 | 22.4 | 17.5 | 3.0 | | |
| PAC (111) | 38 | 34.2 | 60.3 | 10.7 | | |

a: İlaç protokollerindeki infeksiyon oranı,
b: Toplam viral infeksiyon içindeki oranı,
c: Tüm tedavi protokolleri içindeki oranı

HPV İnfeksiyonları

Kırkdört RTA'da 51 HPV infeksiyonu saptandı. Hastalık, transplantasyondan sonra 1-201. aylar arasında görülmüştü. Hastaların 12'si kadın, 32'si erkek olup, ortalama görülme yaşı 32.7 ± 11.3 'di. GYS, HPV infeksiyonu gelişmeyen RTA'na göre anlamlı derecede uzundu ($p < 0.0001$). HPV infeksiyonunun yaş ve GYS'ne göre infeksiyonu olmayanlarla karşılaştırılması Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. HPV infeksiyonu gelişen RTA'nın yaş ve GYS değerlerinin karşılaştırılması

| İnfeksiyon | Sayı (%) | HPV İnf. Süresi (ay) | Yaş | P | GYS (ay) | P |
|------------|-----------|----------------------|-----------------|-------|------------------|--------|
| Olan | 44 (11.0) | 61.9 ± 35.4 | 32.7 ± 11.3 | 0.451 | 118.9 ± 63.6 | <.0001 |
| Olmayan | 357(89.0) | | 34.0 ± 10.6 | | 70.1 ± 63.8 | |

HPV infeksiyonları verruca vulgaris (VV), verru plan juvenil (VPI), kondiloma aküminata (KA) ve epidermodisplazia verrusiformis (EV) olmak üzere 4 ayrı grupta incelendi (Şekil 4). Yedi hastada VV'e EV, VPI ve KA'dan en az biri eşlik ediyordu. Lezyonlar 26 hastada açık, 18 hastada kapalı bölgelerde yerleşmişti. HPV infeksiyonu görülen 44 hastanın 23'ünde (%52.3) PAC kullanımı saptandı. İkinci sıklıkta PA protokolü yer almaktaydı. Tüm PA kullananlarda infeksiyon görülme oranı %18.4 iken; infeksiyonu olanlarda PA kullanımı %20.5'ti. En az HPV infeksiyonu gelişimi 1 hasta ile PMT protokolündeydi. Tüm PMT kullananların %1.1'inde infeksiyon gelişirken, var olan HPV infeksiyonlarının %2.3'ünde PMT kullanılmaktaydı ($p < 0.0001$). Üç hastada değerlendirmeye alınmayan protokoller kullanılmaktaydı. HPV lezyonlarının lokalizasyon, tip ve tedavi protokollerine göre karşılaştırılması Tablo 4.12'de verilmektedir.

Tablo 4.12. HPV infeksiyonlarının lokalizasyon, tip ve tedavi protokollerine göre dağılımı

| | Sayı | PA % (n:49) | PC % (n:41) | PAC % (n:111) | PMC % (n:70) | PMT % (n:93) | χ^2 | p |
|--------------|------|----------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|----------|--------|
| Lokalizasyon | | | | | | | 23.73 | <.0001 |
| Açık Bölge | 26 | 6 | 3 | 13 | 2 | 1 | | |
| Kapalı Bölge | 18 | 3 | 2 | 10 | 2 | 0 | | |
| Toplam | 44 | 9 | 5 | 23 | 4 | 1 | | |
| | | 20.5 | 11.4 | 52.3 | 9.1 | 2.3 | | |
| Tip | | | | | | | | |
| VV | 43 | 8 | 5 | 23 | 4 | 1 | | |
| VPJ | 3 | 2 | - | 1 | - | - | | |
| KA | 4 | 1 | - | 1 | 1 | - | | |
| EV | 1 | 1 | | | | | | |
| Toplam* | 51 | 12 | 5 | 25 | 5 | 1 | | |

*: Toplam lezyon sayısı

Herpetik İnfeksiyonlar

Biz RTA grubumuzda %4 oranında herpes orolabialis saptadık. Bu sayı tüm viral infeksiyonların %23.5'ini oluşturmaktaydı. Çalışmamızda 16 (%4) hastada HSV infeksiyonu saptandı. Bunların tamamı orolabial herpes olup, viral infeksiyonların %20.8'ini, tüm infeksiyonların da %7.2'sini oluşturmaktaydı. ZZ ise 15 (%3.7) hastada gelişmiş olup, viral infeksiyonların %19.5'ini, tüm infeksiyonların da %6.8'ini oluşturmaktaydı (Şekil 5). HSV infeksiyonlu hastaların %50'sinde, ZZ'li hastaların da %66.7'sinde PAC kullanımı mevcuttu. PMT grubunda ise HSV infeksiyonuna rastlanmadı. Değerler istatistiksel incelenme için yeterli bulunmadı.

Bakteriyel İnfeksiyonlar

RTA grubunda 21 hastada 23 bakteriyel infeksiyon saptandı. Hastaların 4'ü kadın, 17'si erkekti. Bu sayı tüm RTA'nın %5.7'sini oluştururken, tüm infeksiyonların da %10.5'ini bakteriyel infeksiyonlar oluşturmaktaydı. Bu infeksiyonlar sellülit,

follikülit, fronkül, impetigo, paronişi ve ektimaydı En sık rastlanan bakteriyel infeksiyon sellülitti. Bakteriyel infeksiyonların %34.8'i ve tüm infeksiyonların %3.6'sını sellülit oluşturmaktaydı. Hastalardan birinde fronkül ve paronişi; bir diğesinde ise ektima ve bakteriyel paronişi beraber bulunmaktaydı (Şekil 6). Bakteriyel infeksiyonların tipleri ve görülme oranları Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13. Bakteriyel infeksiyonlar ve görülme oranları

| İnfeksiyon | Sayı | % ^a | % ^b | % ^c |
|------------|------|----------------|----------------|----------------|
| Sellülit | 8 | 34.8 | 3.6 | 2.0 |
| Folikülit | 6 | 26.1 | 2.7 | 1.5 |
| Fronkül | 4 | 17.4 | 1.8 | 1.0 |
| İmpetigo | 2 | 8.7 | 1.0 | 0.5 |
| Paronişi | 2 | 8.7 | 1.0 | 0.5 |
| Ektima | 1 | 4.3 | 0.5 | 0.2 |
| Toplam | 23 | | 10.5 | 5.7 |

a: Bakteriyel infeksiyonlara oranı,

b: Tüm infeksiyonlara oranı

c: Tüm RTA'na oranı

GYS, bakteriyel infeksiyonu olmayanlara göre anlamlı derecede uzundu ($p=0.008$). Bakteriyel infeksiyonu olan RTA'nın yaş ve GYS karşılaştırılması Tablo 4.14'te verilmiştir

Tablo 4.14. Bakteriyel infeksiyon gelişen RTA'nın yaş ve GYS karşılaştırmaları ile infeksiyon gelişme süresi

| İnfeksiyon | Sayı | Bakteriyel İnf. Süresi (ay) | Yaş | P | GYS (ay) | P |
|------------|------------|-----------------------------------|-----------|-------|-------------|-------|
| Olan | 21 (5.2) | 52.1±47.9 | 32.7±11.3 | 0.263 | 112.4±73.2 | <0.08 |
| Olmayan | 380 (94.8) | | 33.7±10.7 | | 73.4±64.5 | |

Tedavi protokolleri ile bakteriyel infeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.282$).

4.3. MALİGN TÜMÖRLER

Çalışmada yer alan 401 RTA'dan 10'unda, 11 malign deri tümörü saptandı. RTA'nın %2.7'si deri kanseriydi. Hastalardan 1'i kadın, 9'u erkekti. Lezyonların 4-234. aylar arasında, ortalama 88.9 ayda geliştiği saptandı. Bunlardan 5'i (%1.2) YHK, 4'ü (%1) KS ve 2'si (%0.5) bazal hücreli karsinoma (BHK) tanısı almışlardı. YHK en sık görülen deri kanseri tipi olup, tüm deri kanserlerinin %45.4'ünü oluşturmaktaydı. İkinci sıklıkta %1 oranı ile KS gelmekteydi. KS tüm deri kanserlerinin %36.4'ünü oluşturmaktaydı. Bir hastada ise hem YHK hem de KS gelişimi kaydedildi. Deri kanseri tipleri ve dağılımları Tablo 4.15'de verilmiştir.

Tablo 4.15. Malign tümör tipleri ve dağılımları

| Deri kanseri | Sayı | % ^a | % ^b |
|--------------|------|----------------|----------------|
| YHK | 5 | 45.4 | %1.2 |
| KS | 4 | 36.4 | %1.0 |
| BHK | 2 | 18.2 | %0.5 |
| Toplam | 11 | 100 | %2.7 |

a: Tüm malign tümörlere oranı

b: Toplam RTA (401) oranı

Kanser gelişen RTA'nın yaşı ortalama 45.1 ± 10.1 idi ve kanser gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$). Benzer şekilde GYS deri kanseri olanlarda 156.1 ± 55.0 , diğerlerinde 73.41 ± 64.5 ay olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$). Malign tümörlerin yaş ve GYS'ne göre dağılımları Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16. Malign tümörlerin yaş ve GYS'ne göre karşılaştırılması

| Malign Tümör | Sayı | Malign Tümör Gelişme Süresi (ay) | Yaş | P | GYS (ay) | P |
|--------------|------------|--|-----------|-------|-------------|--------|
| Olan | 10 (2.5) | 88.9±75.9 | 45.1±10.1 | 0.001 | 156.1±55.0 | <0.001 |
| Olmayan | 391 (97.5) | | 33.6±10.0 | | 73.41±64.5 | |

En sık kullanılan ilaç protokolü PAC olup, malign tümör gelişen RTA'nın 7'si (%70) PAC, 2'si (%20) PC ve 1'i (%10) de PA protokollerini almaktaydı. Tüm PAC kullananların %63'ünde deri kanseri gelişmişti. Ancak değerler istatistiksel değerlendirme için yeterli değildi.

Yassı Hücreli Karsinoma

Çalışmadaki 5 RTA'nda YHK saptandı. Bu hastaların tümü erkekti. Tümör gelişimi hepsinde baş boyun bölgesinde olup, gelişim süresi ortalama 110.2 ± 8.1 aydı. Hastaların yaş ortalaması 45.8 ± 10.1 idi ve deri kanseri olmayan RTA'na göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.017$). Benzer şekilde GYS de YHK gelişenlerde, olmayanlara göre anlamlı olarak daha uzundu ($p < 0.014$).

İmmünespresif tedavi olarak 4 hasta PAC, bir hasta PA kullanmaktaydı. Tüm PAC tedavisi alanların %3.6'sında YHK gelişmişti. YHK gelişen tüm hastaların da %80'inde PAC protokolü kullanılmaktaydı. PA kullanan RTA'nın %2'sinde YHK gelişmişti. Her ne kadar PAC kullanımı oran olarak yüksek görünse de sayı yeterli olmadığı için istatistiksel bir değerlendirme yapılamadı ve anlamlı bir sonuç verilemedi. Hastalarda metastaz veya lokal rekürrense rastlanmadı.

Bazal Hücreli Karsinoma

BHK saptanan 2 erkek hastanın yaşları 24 ve 56; GYS ise sırası ile 141 ve 164 aydı. BHK transplantsyondan sonra 106 ve 182 aylarda gelişmişti. Her iki hastada da tümörler baş-boyun bölgesinde yer almaktaydı. İmmünespresif ilaç olarak biri PC

diğeri de PAC tedavisi almaktaydı. Hastalardan birinde, ilk lezyondan 28 ay sonra nüks saptandı.

Kaposi Sarkomu

Bir kadın ve 3 erkek olmak üzere toplam 4 hastada KS saptandı. KS 4-38 aylarda gelişmişti. Hastaların yaş ortalamaları 47.3 ± 4.7 olup, KS gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.012$) GYS'i KS'da 136 ± 32 ay, KS gelişmeyenlerde 75 ± 65 ay olup göre anlamlı olarak uzundu ($p=0.050$). Tedavi protokolü olarak, hastalardan 3'ü PAC, biri de PC kullanmaktaydı.

4.4. PREMALIGN VE BENİGN LEZYONLAR

RTA'da 49 premalign lezyon saptandı. Bunlardan 44'ünü (%11) HPV infeksiyonları ve 12'sini (%3) aktinik keratoz (AK) oluşturmaktaydı (Şekil 7). Yedi hastada da HPV infeksiyonu ve aktinik keratoz birlikteydi. Aktinik keratozu ve HPV infeksiyonu olan RTA'dan 2'sinde YHK, birinde de BHK gelişimi saptandı.

Benign tümörlerden keratoakantoma 1 (%0.2) hastada, seboreik keratoz 6 (%15) RTA'da saptandı.

4.5. İMMUNSUPRESİF TEDAVİ YAN ETKİLERİ

Cushingoid Görünüm

Steroid yan etkilerine bağlı olarak 156 RTA'da CG saptandı. Hastaların 96'sı erkek ve 60'ı kadındı. Bu lezyonlar toplam 208 tane olup, steroid aknesi, hipertikoz, moon face, stria, purpura ve ekimozu kapsamaktaydı. Lezyonların 1-187 aylar arasında geliştiği saptandı. CG'e yol açan hastalıkların sınıflandırılması ve demografik verileri Tablo 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.17. CG'e yol açan lezyonlar ve demografik verileri.

| | Akne n: 97 | Hipertrikoz n: 24 | Purpura n: 9 | Moon-face n: 60 | Stria n: 18 |
|---------------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Yaş (yıl) | | | | | |
| Min-Max | 14-54 | 17-57 | 19-59 | 16-59 | 17-44 |
| Ort±s s | 31.1±10.2 | 27.0±10.1 | 34.4±11.3 | 30.6±11.5 | 26.6±8.6 |
| Cinsiyet | | | | | |
| Kadın | 26 | 19 | 6 | 27 | 9 |
| Erkek | 71 | 5 | 3 | 33 | 9 |
| GYS (ay) | | | | | |
| Min-Max | 4-257 | 7-169 | 15-158 | 7-236 | 20-241 |
| Ort±s s | 70±59 | 66±55 | 97±59 | 84±59 | 102±74 |
| CG gelişim zamanı (ay) | | | | | |
| Min-Max | 1-134 | 2-26 | 2-150 | 2-187 | 2-170 |
| Ort±s s | 11.6±21.5 | 6.5±5.7 | 29.0±47.4 | 26.2±40.2 | 27.8±46.32 |
| P | 2 | - | 1 | - | - |
| PE | 1 | - | - | - | - |
| PA | 5 | 1 | 1 | 11 | 4 |
| PC | 9 | 1 | - | 6 | 3 |
| PT | 3 | 2 | - | 1 | - |
| PM | 4 | - | - | - | - |
| PAC | 27 | 8 | 4 | 19 | 3 |
| PMC | 23 | 9 | 2 | 13 | 6 |
| PMI | 23 | 3 | 1 | 10 | 2 |

Yaş ortalaması 31.4±10.9 olup, CG'ü olmayanlara göre anlamlı olarak düşüktü (p<.0001). CG'ü olan RTA'nın yaş ve GYS karşılaştırmaları Tablo 4.18'de verilmiştir.

Tablo 4.18. CG saptanan RTA'da yaş, GYS ve lezyon gelişim süresi dağılımları

| Hasta | Sayı | CG Gelişme Süresi (ay) | Yaş | P | GYS (ay) | P P |
|-------|------------|------------------------|-----------|--------|-----------|-------|
| CG + | 156 (38.9) | 19.3±16.0 | 31.4±10.9 | <.0001 | 79.0±63.0 | 0.381 |
| CG - | 245 (61.1) | | 35.4±10.1 | | 73.2±67.2 | |

Tedavi protokolleri ile CG sıklığı arasında bir ilişki saptanmadı (p=0.194). Oniki CG'ü olan hasta değerlendirmede yer almayan protokolleri kullanmaktaydı. Diğer 144 RTA'nın kullandıkları tedavi protokollerine göre dağılımları Tablo 4.19'da verilmektedir.

Tablo 4.19. CG'ü olan RTA'nın kullandıkları ilaç protokollerinin dağılımı

| Protokol (n:364) | Hasta Sayısı (n:144) | % ^a | % ^b | % ^c | χ^2 | p |
|------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------|-------|
| PC (41) | 15 | 36.6 | 10.5 | 4.1 | 6.069 | 0.194 |
| PA (49) | 17 | 34.7 | 11.9 | 4.7 | | |
| PMT (93) | 30 | 32.3 | 21.0 | 8.2 | | |
| PMC (70) | 35 | 50.0 | 24.5 | 9.6 | | |
| PAC (111) | 47 | 42.3 | 32.2 | 12.6 | | |

a: İlaç protokollerindeki CG oranı,

b: Toplam CG içindeki oranı,

c: Tüm tedavi protokolleri içindeki oranı

Jinjiva Hiperplazisi

RTA'nın 5' kadın, 14'ü erkek olmak üzere 19'unda JH saptandı (Şekil 8). Lezyon gelişim süresi 19.3±16.0 aydı. Ortalama yaş 32.2±9.2 olup, JH gelişmeyenlere göre anlamlı bir fark yoktu (p=0.493). Benzer şekilde GYS de JH gelişmeyen gruba göre farklı değildi (p=0.064).

JH gelişen RTA'nın 13'ünde PAC, 3'ünde PC ve diğer üçünde de PMC olmak üzere hepsinde ortak olarak C kullanımı vardı. Ancak veriler istatistiksel değerlendirme için yeterli bulunmadı.

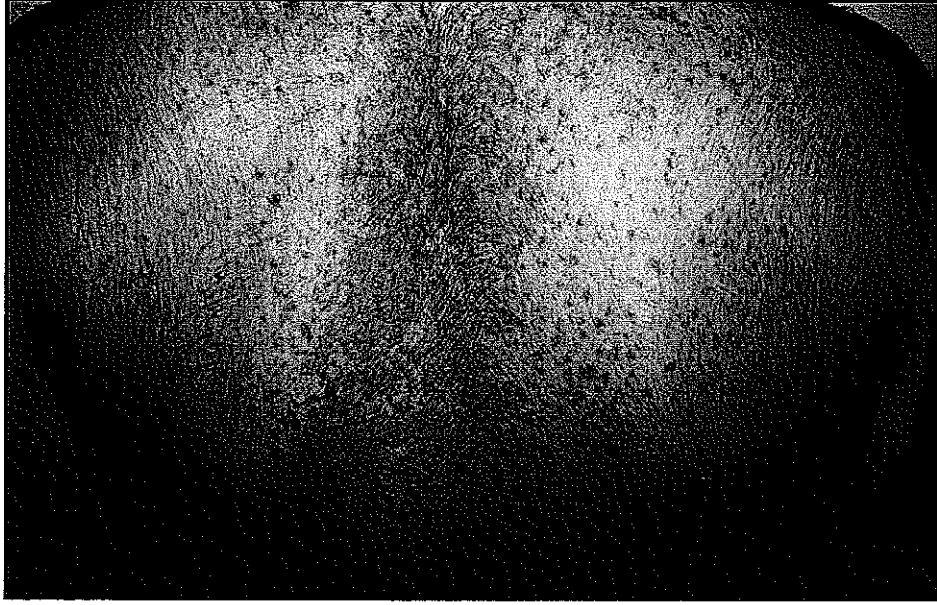
4.6. NONSPESİFİK LEZYONLAR

Sınıflandırmaya katılmayan diğer lezyonlar Tablo 4.20'de belirtilmiştir.

Tablo 4.20. Nonspesifik lezyonlar

| Lezyon | n |
|-------------------|----|
| Onikodistrofi | 10 |
| Pruritus | 8 |
| Ksreozis | 7 |
| Oral ülser | 8 |
| Milliaria rubra | 4 |
| Seboreik dermatit | 3 |
| Telojen eff. | 3 |
| Displastik nevus | 2 |
| Skin tag | 2 |
| Alopesi areata | 1 |

Şekil 4.1. Sırta yerleşen yaygın tinea versikolor ve steroid aknesi



Şekil 4.2. Şiddetli onikomikoz ve tinea pedis



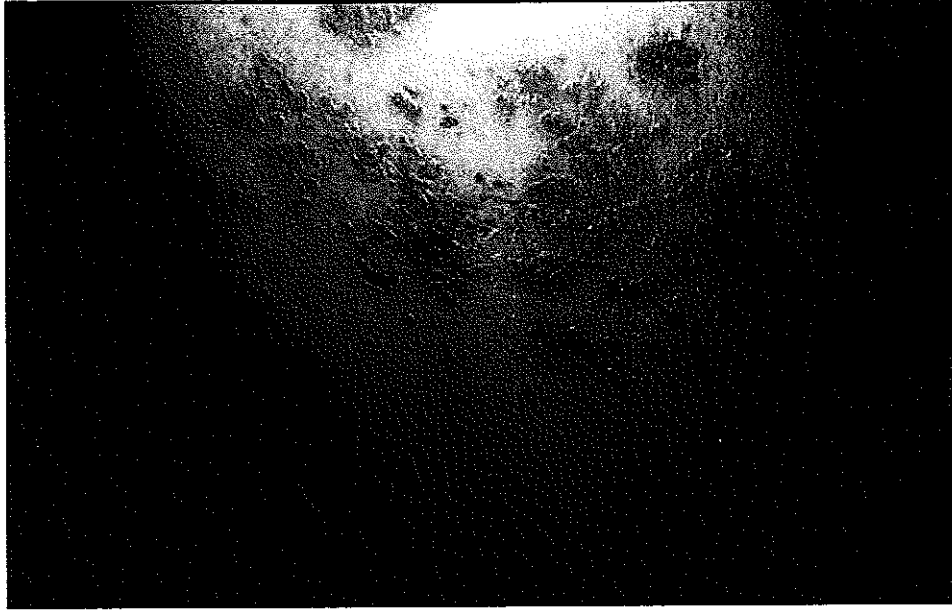
Şekil 4.3. Plantar bölgede hiperkeratotik tip tinea pedis



Şekil 4.4. Plantar bölgede epidermodisplazia verrusiformis



Şekil 4.5. Eroziv seyreden, nondermatomal zona zoster



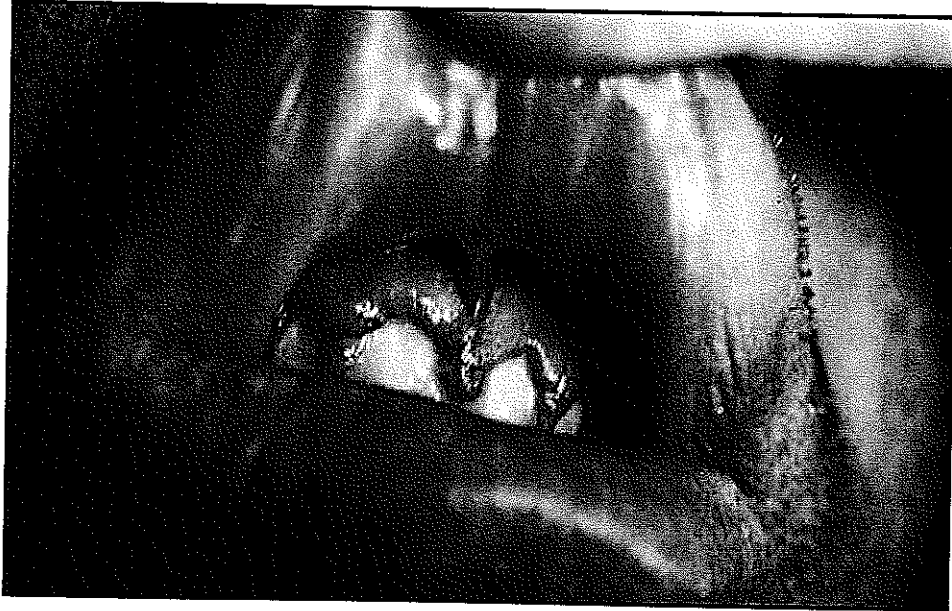
Şekil 4.6. Boyunda yerleşen fronkül ve skin tag



Şekil 4.7. El dorsumuna yerleşmiş çok sayıda aktinik keratoz



Şekil 4.8. Cyclosporine kullanan bir RTA'da jingival hiperplazi



TARTIŞMA

Günümüzde başarı ile gerçekleştirilen transplantasyonlar ve ardından uygulanan greft koruyucu immunsupresif tedavi ile yaşam oldukça uzamış ancak infeksiyöz hastalıkların yanı sıra, premalign, malign lezyonlar ile çok sayıda ilaç yan etkisi görülmüştür. Transplantasyon alıcılarında gelişen bu lezyonlar, tanı zorlukları ve tedaviye dirençleri nedeniyle, mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır.^{20,21} RTA'da görülen deri ve mukoza lezyonları infeksiyon, malign ve ilaç yan etkileri olmak üzere üç ana grupta incelenebilir.

RTA'da infeksiyonlar mortalite ve morbidite nedenlerinin çoğunluğunu oluşturur. İmmün sistemin baskılanması sonucunda konağa kolayca yerleşen fırsatçı infeksiyonların yanı sıra, normal popülasyonda görülen infeksiyonlarda da artış söz konusudur.^{20,22} Bakteri, virus ve mantar infeksiyonları, RTA'da mortalite ve morbidite nedenlerinin çoğunluğunu oluşturur. Bu infeksiyonlar yaygın ve atipik seyredebilirler. Bazen sistemik bir infeksiyonun ilk bulgusu olarak da karşımıza çıkabilirler.^{20,21} Genel popülasyonda kendisini iyi sınırlayabilen ve genellikle lokalize kalan bu infeksiyonlar, organ transplant alıcılarında ölümcül olabilecek kadar şiddetli seyredebilmektedir.³

Yapılan çalışmalarda immunsupresiflerde %22-33 arasında değişik oranlar deri infeksiyonları bildirilmiştir.²¹ Çalışmamızda 220 RTA'da infeksiyonlara bağlı deri ve mukoza lezyonuna rastlandı. Bu sayı tüm RTA'nın %54.9'unu oluşturmakta olup, diğer çalışmalarda belirtilen infeksiyon oranlarının oldukça üzerindeydi. Bu yükseklikte, bulunduğumuz bölgenin subtropikal özellikte olması nedeni ile iklim şartlarının hem deri tipi üzerindeki etkisi, hem de terleme sonucunda ajanlarının deri yüzeyinde daha rahat infeksiyon oluşturabilmesi sorumlu olabilir. Bunun yanı sıra sosyokültürel düzeye bağlı olarak temizlik alışkanlıklarının da önemli rolü olabilir. Hücre aracılı immünitenin zayıflamasına bağlı olarak yüzeysel ve sistemik mantar infeksiyonlarının arttığı bilinmektedir.^{23,24} Bu nedenle, RTA'da yüzeysel mantar infeksiyonları sık beklenmektedir.^{3,21,25,26} Yaygın ve tedaviye dirençli dermatofitozlar, pitiriazis versikolor, deri kandidiyazisi ve pitirosporum follikülitinin yanı sıra, daha

seyrek görülen fırsatçı organizmalar (*Aspergillus*, *Cryptococcus*) ve primer patojenler (*Coccidioides* ve *Histoplasma*), yüksek morbidite ve mortalite ile seyredeler.^{3,25-27}

Renal transplantasyon sonrasında mantar infeksiyon artışını bildiren pek çok çalışma olmasına karşın, çok az sayıda kontrollü çalışma yapılmıştır. Kontrollü çalışmalarda RTA'nın deri ve mukozalarında %15-63.7 oranında patojenik mantar saptanırken, bu oran kontrol grubunda %9-27 olarak bildirilmiştir.^{24,28} Biz de %32.7 oranında yüzeysel mantar infeksiyonu saptadık. Mantar infeksiyonları hasta grubumuzda en yüksek oranda rastlanan infeksiyonlardı. Mantar infeksiyonlarındaki bu artışta, İmmüsupresyonun süresi de etkili olabilmektedir. RTA'da immüsupresyon süresi ile dermatolojik sorunlar arasındaki bağlantıyı araştırmak üzere yapılan bir çalışmada 5 yıldan daha az immüsupresif tedavi alanlarda mantar infeksiyonları %60, 5 yıldan sonra %75 olarak bildirilmiştir.²⁵ Çalışmamızda immüsupresyon süresi infeksiyon gelişiminde önemli rol oynamaktaydı. GYS'si ortalama olarak yaklaşık 4 yıldır.

İmmüsupresif tedavinin yanı sıra, çevresel faktörlerden tropikal iklim kuşağı da yüzeysel mantar infeksiyonların daha sık olarak görülmesine neden olarak bildirilmektedir.^{29,30} Buna karşın, Mclelland et al tarafından yapılan bir çalışmada, mantar infeksiyonu olan RTA'da yaş, cinsiyet, UV maruziyeti, immüsupresif ilaç protokolü ve transplantasyon süresi arasında anlamlı bir fark bildirilmemiştir.³ Biz erkeklerde daha yüksek oranda mantar infeksiyonu saptadık. Tüm infeksiyonlar arasında en sık gördüğümüz mantar infeksiyonlarına bölgenin iklim koşulları da zemin hazırlıyor olabilir.

Virgili et al çalışmalarında saptadıkları mantar infeksiyonlarının %54'ünde PAC, %33.3'ünde PA ve AC, %30'unda da PC kullanımı saptamışlardır.³² Güleç vd ise C ve A kullanımında daha fazla mantar infeksiyonu bildirmişlerdir.²⁸ Biz de tüm PAC kullananların da %46.8'inde mantar infeksiyonu saptandı. PA kullanımında bu oran %46.9'du. Dikkati çeken bir diğer nokta PMT kullananlarda mantar oranının %14 olmasıydı. Bu artıştan sorumlu görülen A ve C'in daha konvansiyonel immüsupresifler olup, infeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. A'nin T-hücre fonksiyonları ile beraber NK, lökosit, monosit ve makrofaj fonksiyonlarını da inhibe etmesi ile fungal ajanların organizma tarafından yeterince

uzaklaştırılmamasına yol açar. C de T lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu ile hücrel bağışıklığı zayıflatır. Sonuçta hem A hem de C kullanımı ile organizma infeksiyonlara daha açık hale gelir. Bu durumda A ve C hem selektif olmayan immunsupresyon etki mekanizması, hem de immunsupresyon sürecinin uzaması ile ilgili olarak her iki yönden de mantar infeksiyonlarının insidansını arttırdığı düşünülebilir. Ayrıca PC protokolünde %34 olan mantar infeksiyonlarının PMC protokolünde %27'ye düşmesi M'in antifungal etkisi ile açıklanabilir^{12,13,14}

Yüzeysel mantar infeksiyonlarından IV, immunsupresiflerde daha sık görülmektedir³³ Transplantasyon öncesinde %5-10 oranında rastlanırken, transplantasyon sonrasında %15-20 oranlarında IV görülmektedir.³⁴ RTA ile yapılan çalışmalarda %15.4 ile %48 arasında değişen oranlar en sık rastlanan mantar infeksiyonu olarak bildirilmiştir.^{2,4,30,32,35,36} Çalışmamızda IV %23.7 oranı ile en sık rastlanan infeksiyon olup, tüm mantar infeksiyonlarının da %75.5'ini oluşturmaktaydı. Ayrıca erkeklerde daha yüksek oranda saptandı. IV'un sık görülmesinde iklim koşullarının infeksiyonun ortaya çıkışını kolaylaştırıcı etkisinin yanı sıra, kolay bronzlaşan koyu tene etkilidir.³⁴ Burada yaşadığımız Akdeniz bölgesinin subtropikal iklim özellikleri dolayısı ile hiperhidroz gelişimi ve bölge insanının koyu tene (Fitzpatrick III) sahip olması IV'un son derece yüksek görülmesini açıklamaktadır.

IV'un immunsupresyon süresine göre artış gösterdiği dikkati çekmektedir.^{28,30} Serimizde de IV gelişen RTA'nın ortalama GYS yaklaşık 8 yıldır.

Bir diğer faktör de immunsupresif tedavi protokollerinin IV gelişimini arttıran anlamlı etkisiydi. PAC kullanımında IV gelişimi %37.8'di. Yine tüm mantar infeksiyonu olanlarda %47.2 oranında PAC kullanımı vardı. Bu oran genel olarak mantarlarda olduğu gibi PMT için oldukça düşüktü. PAC kullanımında IV'un diğer protokollere göre neredeyse 3-4 kat daha fazla görülmesi ve PMT kullanımı ile bu oranın PAC'e göre yaklaşık 5 kez daha az görülmesi konvansiyonel immunupresiflerin IV gelişimini daha fazla arttırdığını göstermekteydi. Literatürde M ve T kullanımı ile IV gelişimine dair bir çalışmaya rastlanmadı. Özellikle M

kullanımında ortaya çıkan bu düşük oran, M'nin antifungal etkisi ile açıklanabilir.^{12,13,14}

Normal popülasyonda oldukça yagın olarak görülen dermatofit infeksiyonları immunsupresyondan son derece etkilenmektedir. Klinik tablo yagın, tedaviye dirençli ve atipik görünümlü olabilir. Sistemik steroid kullanımı sonucunda tanı zorluğu yaratan tinea inkognito tabloları daha sık görülebilir.²⁴

Serilerde %7 ile %42.5 arasında değişen oranlarda dermatofitoz bildirilmiştir.^{2,32,35,36}

Onikomikoz genellikle en sık rastlanan infeksiyon olup, Koranda et al %5, Lugo-Janer et al ise %49 olarak yayınlamışlardır.^{4,30} Biz bu değerler ile uyumlu olarak tüm RTA'da %17.5 oranında dermatofit infeksiyonu saptadık. Bu oran tüm infeksiyonların %31.8'ini, mantar infeksiyonlarının da %38.9'unu oluşturmaktaydı.

Onikomikoz dermatofitozlar arasında %32.9 ile ilk sırayı almaktaydı.

RTA'da sık karşılaşılan bir diğer mantar infeksiyonu olan kandidiyazdır. Güleç vd RTA ile yaptıkları kontrollü bir çalışmada, hasta grubunda %26, kontrol grubunda ise % 11 olarak bildirilmiştir.²⁸ Bir diğer çalışmada da oldukça düşük bir oranda %4 olarak yayınlanmıştır.²⁹ Biz de hasta grubumuzda %3.2 oranında kandida infeksiyonuna rastladık.

Akkiz olarak gelişen hücresel bağışıklık defektleri, rekürren ve kronik viral infeksiyonlara yol açar.²⁰ Viral infeksiyonlar transplantasyon sonrasında mortalite ve morbiditeyi en çok arttıran nedenlerdendir.^{29,37,38} Çalışmamızda mantar infeksiyonlarından sonra 2. sıklıkta görülen viral infeksiyonlar, literatürde belirtildiği üzere immunsupresyondan yoğun olarak etkilenmekteydiler. İncelediğimiz RTA grubunda %19.2 oranında viral infeksiyon görüldü. Sıklık sırasına göre RTA'da HPV infeksiyonu %11, HSV infeksiyonu %4, ZZ %3.7 ve MK %0.5 oranlarında kaydedildi.

İmmunsupresyonun süresi diğer infeksiyonlarda olduğu gibi viral infeksiyonlarda da etkiliydi. GYS 107 ay olup, viral infeksiyonu olmayan RTA'na göre anlamlı olarak uzun bulundu. Viral infeksiyonu olanlar ilaç protokollerinden en çok PAC tedavisi almaktaydı. Hastalık tüm PAC kullananların %34,2'sinde görülürken, tüm viral infeksiyonu olanların %60.3'ü PAC kullanmaktaydı. Bu yükseklik oranlardan A ve

C'nin beraber kullanımında birbirlerinin immunsupresif etkilerini potansiyalize etmeleri sorumlu olabilir. Diğer anlamlı sonuç da PMT kullanımında görüldü. PMT kullananların %11'inde viral enfeksiyon saptanırken, tüm viral enfeksiyonların %1.6'sında PMT kullanımı mevcuttu. Bu düşük değerlerin nedeni, M'in antiviral özelliği olabilir.¹²⁻¹⁴

RTA arasında yapılan incelemelerde yer alan pek çok seride belirtilen HPV enfeksiyonu sıklığı %15-85 arasında değişmekle birlikte, genelde bildirilen oranlar birbirine yakındır.^{39,40} Serilerdeki HPV enfeksiyonu oranlarını L'Eplattenier et al %29, Spencer and Anderson %42, Stephen and Jean %43 ve Seçkin vd %48 olarak bildirmişlerdir.^{36,41-43} Biz RTA grubumuzda %11 oranında HPV enfeksiyonu saptadık. HPV enfeksiyonları tüm enfeksiyonların %20'sini; viral enfeksiyonların ise %64.7'sini oluşturmaktaydı. Elde ettiğimiz bu sonuç, diğer çalışmalara göre daha düşük bir oran vermekteydi. Bu noktada lezyonlarının hemen tamamının VV olması ve genital bölge lezyonlarının azlığı dikkat çekici boyuttaydı. KA sadece 4 RTA'da saptanmış olup, tüm grubun %0.1'ini oluşturmaktaydı. Bu noktada sosyokültürel yapıdan dolayı hastaların genital bölge lezyonlarını rahatlıkla bildirmemelerinin yanı sıra; kontrollerde genital bölge muayenelerinin de rutin yapılmamasının bu sonucu doğurmuş olabilir.

HPV enfeksiyonu bazı risk faktörlerinin varlığında daha sık karşımıza çıkar RTA'da HPV enfeksiyonlarının artışının en önemli nedeni, hücrel bağışıklığı baskılayan, greft koruyucu immünsupresif tedavidir. Konvansiyonel tedavi rejimlerinde yer alan A ve C diğer ilaçlara göre daha suçlu bulunmuştur.³¹ Barba et al ve Kaplan and Meier, PAC, PC ve PA kullanan transplant alıcılarında yaptıkları çalışmalarda A ve C kullanımı ile kutanöz HPV enfeksiyonu riskinin arttığını; buna karşın P kullanımının bu riski arttırmadığını ortaya koymuşlardır.² Serimizde HPV enfeksiyonlarında en sık, PAC %52.3 ve PA %20.5 oranlarında kullanılmaktaydı. Bunları %11.4 ile PC, %9.1 ile PMC izlemekteydi. PAC kullanan tüm hastaların %20.7'sinde HPV enfeksiyonu gelişmekteydi. En düşük HPV enfeksiyonu gelişimi ise %2.3 oranı ile PMT protokolündeydi. Enfeksiyonlarda A ve C içeren kombinasyonlarda görülen bu artış, yine hücrel bağışıklığın güçlü bir şekilde baskılanması sonucu olup, literatüre

uygundu. M ve T kullanımı ile olan düşüş ise, M'in antiviral etkisinin T kullanımı ile güçlenmiş olması ile açıklanabilir.^{6,8,11}

Prevalans immunsupresyon süresiyle de bağlantılıdır.^{39,44} Bu sürenin uzaması ile ilişkili olarak latent virus reaktivasyonunun yanı sıra, primer infeksiyon oluşması da kolaylaşmaktadır.⁴ Verruka insidansındaki bu artış, ilk 5 yılda %90 olup, 10. yıldan sonra özellikle malignensi riski ile beraber daha da belirginleşmektedir.^{2,39} Grubumuzda HPV infeksiyonu gelişenlerde süre yaklaşık 10 yıl olup, gelişmeyenlere göre oldukça uzundu. Bu durum immunsupresyon süresinin, HPV infeksiyonu gelişimindeki kolaylaştırıcı rolüne işaret etmektedir. Ortalama lezyon gelişim zamanı da 61.9 ay olup, 5. yıldan sonra daha yoğun bir artışın işareti olarak değerlendirilebilir.

Bir diğer faktör olan UV, lenfositlerin antijenik uyarılara karşı yanıtını azaltarak ve dolayısı ile de kutanöz bağışıklığı zayıflatarak, duyarlı mikroorganizmaların konakta daha kolay infeksiyon oluşturmaya yol açar. HPV infeksiyonlarının güneşe açık bölgelerde daha sık görülmesi bu mekanizma ile açıklanabilir. Bu durum aynı zamanda karsinojenik potansiyelin ortaya çıkışında da ana faktördür.²⁰ Çalışmamızda tüm HPV infeksiyonlarının %60'ı yüz, el dorsumları ve ön kollarda saptandı. Hastaların %40'ında ise plantar ve genital bölge gibi kapalı alanlara yerleşim mevcuttu.

HPV infeksiyonlarında daha düşük bir risk faktörü de deri tipidir. Fitzpatrick deri tipi I ve II'ye sahip olan RTA'da, güneş ışığına maruz kalan açık bölgelerde verruka görülme oranı, kolay bronzlaşan deri tipine sahip olanlara göre daha yüksek olduğu yayınlanmıştır.³¹ Hasta grubumuzda deri tipi sınıflandırılması yapılmamasına karşın, yaşadığımız coğrafyada tipik akdeniz ırk özellikleri hakimdir. Hastalarımızın büyük çoğunluğunu tip III oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki %11 olan oran, diğer serilere göre belirgin ölçüde düşük olup, deri tipinin de bu düşüşte rol alması muhtemeldir.

HPV infeksiyonları literatürde belirtildiği üzere bizim serimizde de tedaviye dirençli ve rekürren seyretmekteydi.^{2,3,27} HPV infeksiyonu görülen hastalardan 6'sında bir kez, 7'sinde de iki ve daha fazla olmak üzere toplam 13 hastada nüks saptandı.

HPV onkojenik potansi ile de son derece önemlidir. Özellikle güneşe açık bölgelerde YHK dönüşümü gerçekleşir.^{20,33} Serimizde HPV infeksiyonu olan RTA'dan 2'sinde YHK gelişimi saptandı. Sonuçta RTA'daki bu infeksiyonlar, kozmetik ve sosyal bir sorunun yanı sıra, malignite öncüsü olabileceğinden dolayı için ayrı bir önem taşır. Klinisyenlerin olduğu kadar hastaların da bu infeksiyon hakkında aydınlatılması gerekmektedir.

Herpetik infeksiyonlar immunsuprese hastaların tümünde önemli bir sorundur.^{23,37} RTA'da HSV'un yol açtığı kutanöz infeksiyonlar, rekürrens göstermeleri, tedaviye dirençleri ve disseminasyon riski nedeniyle son derece uğraştırıcıdır.^{3,23} Klinik oldukça atipik olabilir. Eroziv orolabial ve genital lezyonların yanı sıra atipik morfolojiler de göze çarpar.²⁰

HSV'un HSV tip 1 ve HSV tip 2 olmak üzere iki ayrı tipi infeksiyona yol açar. HSV 1 genital bölge dışında deri ve mukozalara yerleşir. Ancak bu yerleşim bölgeleri kural değildir. HSV 1'in seroprevalansı %85 olup, %95 rekürren seyrederek HSV 2 tipik olarak genital veya genito-gluteal bölgeye yerleşir. Genital herpes %98 oranında rekürren seyrederek.²⁷

RTA ile yapılan çalışmalarda, HSV infeksiyon oranları %3-35 arasında değişmektedir.^{25,29,36} Tüm dünyadaki yüksek seropozitiflik oranı dolayısıyla transplant alıcılarındaki daha fazla olup olmadığı tartışma konusudur. Ancak, normal konaktan daha fazla sayıda reaktivasyon gösterdiği bilinmektedir. Leyden, HSV infeksiyonlarının immunsupresiflerde normal popülasyondan daha sık olmadığını ancak, bu bireylerde hücresel bağışıklığın baskılanmasına bağlı olarak latent infeksiyonun daha kronik daha rekürren seyrettiğini bildirmiştir.²³ Biz %4 oranında herpes orolabialis saptadık. Bu sayı tüm viral infeksiyonların %23.5'ini oluşturmaktaydı. Hastaların %50'sinde PAC kullanımı mevcuttu. A ve C kullanan hastaların daha uzun süre önce transplantasyon geçirmeleri, daha uzun izlem ve kayıt şansı yarattığı için yüksek oranda infeksiyon kaydedilmesi bu oranı yükseltmiştir. Daha yeni kullanım alanı bulan M ve T gruplarında ise hem profilaktik antiviral tedavi uygulandığı, hem de henüz reaktivasyon için yeterli immunsupresyon süresi ve düzeyi oluşmadığından dolayı infeksiyon görülmemiş olabilir. Bir diğer ilgi çekici

nokta da HSV infeksiyonlarının tamamının orolabial bölge yerleşimli olup, hiç herpes genitalis görülmemiş olmasıdır. Bu durum toplumumuzdaki katı sosyokültürel kurallar gereği gerçekten düşük oranda görülmesi, ama aynı zamanda hastalar tarafından genital herpes lezyonlarının doğru yansıtılmadığı izlenimini bırakmaktadır. ZZ, immunsupresiflerde nondermatomal, nekrotizan, verrüköz, ülseratif, dissemine seyredebilir. ZZ sonrası postherpetik nevralji daha siktir. Visseral yayılım sonucu akciğer ve karaciğer tutulabilir²⁰

RTA'da yapılan çalışmalarda ZZ oranı %2-13 arasında değişmektedir.^{4,29,36} Biz RTA grubumuzda %3.7 oranında ZZ saptadık. Bu oran, diğer çalışmalara paralellik göstermekteydi. Bu hastaların hemen tümünde ZZ, orta hattı geçen şiddetli bir klinikle seyretmiş olup, profilaktik antiviral tedavi sonrasında görülmüşlerdir. Postherpetik nevralji gelişimi ise bildirilmemiştir.

MK, immunsuprese hastalarda yaygın, inatçı ve tedaviye dirençlidir.^{20,27} RTA grubumuzda 2 (%0.5) MK geliştiğini saptadık. Bu sayı Cohen et al tarafından bildirilen %0,17 oranına göre yaklaşık 3 kat daha fazlaydı.²⁶ Yine iklim koşulları dolayısı ile uzun dönem tatil sezonu yaşanan bölgemizde, yüzme havuzlarının yaygınlığı bu oranı etkilemiş olabilir.

RTA'nda görülen bakteriyel deri infeksiyonları, yaşamı tehdit edebilecek sistemik bir infeksiyonun öncüsü ya da yansıması olabileceği için oldukça önemlidir.^{23,25} Bakteriler immunsupresif bireylerde sadece deri infeksiyonları ile sınırlı kalabileceği gibi, sistemik infeksiyonlara da yol açabilirler. Ayrıca sistemik infeksiyonlar sırasında da sekonder deri infeksiyonlarına görülebilir.^{3,20,25}

RTA ile yapılan çalışmalarda %18 oranında bakteriyel infeksiyon ve %3.2-12 arasında değişen oranlarda follikülit bildirilmiştir.^{2,30,36} Biz RTA'da %5.7 oranında bakteriyel infeksiyon saptadık. Bu oran tüm infeksiyonların %10.5'ini oluşturmaktaydı. Sellülit (%2) en sık görülen infeksiyon olup, bunu follikülit (%1.5) izlemekteydi. Diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında serimizde bakteriyel infeksiyonlar belirgin derecede azdı. Bakteriyel infeksiyon oranındaki bu azlık, infeksiyonun daha az görülmesinden ziyade, tanılarının klinik olarak konulması ve mikrobiyolojik yöntemlerin daha az tercih edilmesi ile yorumlanabilir.

Skabies immunsupresiflerde atipik klinik tabloya yol açarak tanı zorluğu yaratabilir.²⁷ Venning and Millard 2,5 yıl süren ve epizodlar halinde devam eden bir RTA'sı bildirmişlerdir.⁴⁵ Seçkin vd. çalışmalarında %3 oranında skabies saptamışlardır.³⁶ Skabiesin keratotik formu olan Norveç uyuzu mental retardasyon ve malnutrisyonun yanı sıra immunsupresiflerde de görülebilmektedir.^{20,46} İlk kez 1973 yılında Paterson et al, ardından da Yousock et al tarafından RTA'da Norveç uyuzu bildirilmiştir.^{46,47} Çalışmamızda infestasyon olarak 5 (%1.3) RTA'da uyuz, 1 de (%0.3) pedikülozis kapitis saptadık

Renal transplantasyondan sonra en sık karşılaşılan malignite, deri kanseridir.³⁰ RTA'da uygulanan yoğun ve uzun süreli immunsupresif tedavi protokolleri, greft surveyini uzatmakla beraber internal ve daha sık olarak da kutanöz neoplazilerin artışına yol açmaktadır.^{7,33,48-55} İmmunsupresif tedavi alan RTA'da nonmelanoma deri kanseri görülme riski, genel popülasyona göre artış gösterir; ayrıca mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde etkiler.^{7,20,33,49-49} Yapılan çalışmalarda RTA'nın %4.2 ile %22'sinde nonmelanoma deri kanseri saptanmıştır.^{30,51,52,57} En sık YHK, ardından BHK, KS ve malign melanoma (MM) görülmektedir. Merkel hücreli karsinoma (MHK), sıklığı artan diğer bir tümördür. Daha nadir görülen diğer deri kanseri türleri; atipik fibroksantoma, anjiosarkoma, verrüköz karsinoma, leiomyosarkoma, kutanöz T ve B hücreli lenfomadır.⁷ Serimizde %2.7 oranında deri kanseri saptadık. Bunların %1.2'sini YHK, %1'ini KS ve %0.5'ini de BHK oluşturmaktaydı. Fitzpatrick deri tipi sınıflandırmasına göre I ve II olan RTA, ultraviolet (UV) hassasiyetleri dolayısı ile daha fazla risk taşırlar.⁷ Çalışmamızda Akdeniz ırk özellikleri taşıyan bölge halkının deri tipi genellikle Tip III ile uyumlu olup, yoğun UV maruziyetine rağmen görülen düşük deri kanseri oranının açıklayabilir.

Yoğun immunsupresif tedavi protokolleri, kanser riskinin artışı ile korelasyon gösterir.^{7,20,33,51,53-55,57,59,60} Özellikle C, deri kanseri gelişiminde yeni immunsupresiflere göre daha suçlu görülmektedir.^{2,20,49,53,59,61} Üstelik C kullanımı sırasında lenfomalarda latent periyodun daha kısa olduğu bildirilmiştir.³³ A'de kromozom kırılmaları yaparak mutajenik etkiye yol açar.⁶ Deri kanseri etyolojisinde yer alan A ve C kullanımı bizim serimizde de ön plandaydı. Nonmelanoma deri

kanseri olanların %70'inin PAC, %20'sinin PC ve %10'ununda PA kullanmaları; M ve T kullanımı ile henüz deri kanseri saptanmamış olması dikkati çeken diğer bir noktayı oluşturmaktaydı.

Nonmelanoma deri kanseri kadınlarda daha az görülmektedir. Nedeni, östrojenin melanin üretimini stimüle ederek koruyucu rol oynadığı olarak açıklanmaktadır.⁵¹ Serimizde bir Kaposi sarkomu dışında hastalarımızın tamamı erkekti (%90.9).

İmmüsupresyonun süresi de neoplazik gelişimde rol alır.^{7,20,49,53,54,56,61} Deri kanseri riski transplantasyonu izleyen ilk yıllarda düşükken, greft surveyi uzadıkça artar.^{7,56,57,62} Nonmelanoma deri kanseri sıklığı, transplantasyonu takiben ilk 5 yılda %40, 20 yılda %70'dir. Neoplazik gelişim ise genellikle 2-3 yılda başlar. Pediatrik transplantasyon alıcıları, beklenen uzun immüsupresyon süresi nedeni ile ilerleyen yaşlarında daha erken ve daha fazla deri kanseri ile karşılaşılırlar.^{7,57} RTA ile yapılan çalışmalarda tümörün gelişme süresi ise transplantasyondan sonra 21-86,6 aylar arasında bildirilmiştir.^{2,4,26,30,57} Serimizde GYS deri kanseri olanlarda ortalama 13 yıl olup, kanser gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksekti. Deri kanseri gelişimi süresi ise literatürde yer alan oranların üzerinde olup 88.9 aydı.

RTA ile yapılan çalışmalarda %1.7-7.3 oranlarında YHK bildirilmiştir. YHK olan eğilim daha erken yaşlarda başlar ve daha agresif seyreder. Tümör gelişim süreleri ise ortalama 44-73.5 ay, yaş 34-48 olarak kaydedilmiştir.^{4,26,30} Biz de %1.2 oranında YHK saptadık. Ortalama görülme yaşı olan 45,8 diğer çalışma verileri ile benzerlik taşımaktaydı. Aynı zamanda bu yaş, YHK görülmeyen RTA'ndan anlamlı olarak daha büyüktü. GYS de diğer gruba göre uzundu. Bizde YHK gelişimi ortalama 110 ayda tamamlanmakta olup, bu süre literatüre göre daha uzundu. Lugo et al çalışmalarında RTA'da gelişen nonmelanoma deri kanserlerinin tamamının; Cohen ise %78'inin güneşe açık bölgelerde geliştiğini bildirmişlerdir.^{26,30} Bu doğrultuda hastalarımızın tümünde YHK ve BHK lezyonları güneşe açık olan baş ve boyun bölgesinde oluşmuştu.

YHK gelişimindeki belirgin artış normal popülasyonda görülen YHK ve BHK arasındaki bilinen yaklaşık 1:4 oranını, YHK lehine arttırır.⁶³ Yapılan çalışmalarda bu oranlar 1.2:1 ile 15:1 arasında değişmekte olup, ortalama 2:1'dir.^{7,20,30,49,51,54,57,64}

Çalışmamızda YHK %1.2 ve BHK %0.5 oranında görülmekteydi. YHK: BHK oranı 2.5:1 olup, genel popülasyona göre artmış, ancak RTA ile yapılan çalışmalarda bulunan oranlar ile paralellik göstermekteydi

YHK seyri sırasında mortalite ve morbiditeyi etkileyen; multipl lezyon gelişimi, lokal nüks, hatta metastaz görülebilir. Metastatik YHK'nin prognozu oldukça kötüdür.^{7,57,58,65} Penn tarafından yapılan bir çalışmada, YHK'nin normal popülasyona göre daha agresif seyrettiği bildirilmiş olup, lenf nodlarında metastaz oranı %6.2 olarak kaydedilmiştir.⁶⁵ Ancak bizim hastalarımızda metastaz veya lokal nükse rastlanmamıştır.

BHK da transplantasyon sonrasında sık görülen diğer deri tümörüdür.³³ Yapılan çalışmalarda %1-7.2 arasında değişen oranlarda BHK bildirilmiştir. Tümörlerin geliştiği yaş grubu 45-53, gelişim süreleri de 29-96 ay olarak yayınlanmıştır.^{4,26,64} Serimizde BHK sadece 2 (%0.5) hastada görülmüştür. Bu hastaların yaş ortalamaları 40, lezyon gelişim süreleri ise transplantasyondan sonra 144 aydır. Literatüre kıyasla hem görülme oranı düşük, hem de görülen yaş ortalaması bildirilenlerin altındaydı. Buna karşın lezyonun gelişme süresi 144 ayla diğer serilere oranla oldukça uzundu.

Kronik immunsupresif tedavinin, RTA'da KS gelişiminde yol açtığı bilinmektedir.^{33,66-69} Renal transplantasyon sonrasında giderek artan sıklıkta görülen KS, ilk kez 1969 yılında bildirilmiştir.⁶⁸

KS, klasik, endemik, epidemik ve iatrojenik olmak üzere dört klinik tipe ayrılır. Endemik form Afrikada, epidemik form AIDS'e sekonder olarak ve iatrojenik tür ise immunsupresif tedavi sonucunda görülmektedir. RTA'da görülen KS iatrojenik tip olup, klasik tipe göre daha agresif seyrederek ancak epidemik ve endemik tipe göre de şiddeti azdır.²⁰ Post-renal transplant KS'da yaygın ve invaziv deri lezyonlarının yanı sıra mukozal ve visseral tutulum oldukça sıktır.^{71,72}

KS, genel popülasyonda %0.01-0.06 oranında görülür.^{67,71} RTA'da K.S. görülme sıklığı ortalama 150 kat artmıştır.⁷³ Renal transplantasyon sonrasında gözlenen neoplazmların %3.4'ünü oluşturur. RTA'da %0,4- 13,3 arasında değişen oranlarda KS bildirilmiştir.^{74,75} Çalışmamızda %1 oranında KS geliştiğini saptadık. Lezyonlar iki hastada oral mukozadan, diğer ikisinde de alt ekstremiteden başlamıştı. Oral

mukozada gelişen KS, 12 ay sonra tibia ön yüzünde tekrarladığı kaydedildi. Nüks görülen ikinci hastada da lezyon, 14. ayda aynı bölgede yinelemiştir. Bir hasta da internal metastaz sonucunda kaybedilmiştir.

Araştırmalara göre transplantasyondan sonra KS gelişim süresi 4-125 ay arasında değişmektedir.^{67,70,74,75} Bizim hastalarımızda bu süre diğer serilerin sonuçları ile uyumlu olup, 19.3 ay olarak bulundu. GYS de KS görülmeyen RTA'na göre anlamlı olarak uzundu. RTA ile yapılan çalışmalarda, yaş ortalaması normal popülasyona göre daha genç olup, 31-65 arasındadır.^{67,68,74,75} Hastalarımızın yaş ortalaması ise 47.3 olup literatür bilgileri ile uyumluydu.

Klasik KS'da erkek/kadın oranı 3:1 ve 17:1 arasında değişmekte olup, kadın cinsiyet hormonlarının koryucu rol oynadığı düşünülür. Transplantasyon sonrası görülen KS'da ise bu oran, etnik ve coğrafi özellikler ile immunsupresif ilaç protokollerine göre 1.5-2.6: 1 arasında değişmektedir.^{67-69,70,74} Lessan-Pezeshki et al 2050 RTA'nı kapsayan büyük serilerinde KS gelişim oranı %0.87; erkek/ kadın oranı 2.6:1 olarak bildirilmiştir.⁷⁰ Hastalarımızda erkek/kadın oranını da 4:1'di. Bu oran da diğer seriler ile büyük ölçüde benzerlik taşımaktaydı.

C kullanımı ile sağlanan immunsupresyonda, C kullanılmayan tedavi rejimlerine oranla daha yüksek oranda KS görüldüğü bildirilmiştir.^{20,35,59,67,71,72} C'nin endotel hücrelerinde anjiojenik faktörler arasındaki dengeyi etkileyerek endotel hücrelerindeki anormal proliferasyonu stimüle ettiği düşünülmektedir.⁷¹ C kullanımının KS gelişim süresini de kısalttığı yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Gotti and Remuzzi, greft koruyucu immunsupresif tedavi protokolünde C kullanımında, KS gelişim süresini ortalama 12 ay, A ve P kullanan alıcılarda 25 ay olarak bildirmiştir.⁷¹ Bir diğer çalışmada da C tedavisi alan transplantasyon alıcılarında %8 oranında KS saptanmış olup, bu oran diğer immunsupresif ajanları kullananlarda %3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada belirtilen bir nokta da C'nin muhtemel karsinojenitesinde major rolü C dozunun oynadığıdır. Diğer önemli unsur ise C'nin tek başına kullanımının düşük olduğu, beraberinde kullanılan diğer immunsupresiflerin bu etkiyi artırabileceğidir.⁶⁵ Serimizde KS olan RTA'nın 3'ü PAC, 1'i de PC ilaç protokollerini kullanmaktaydı. KS'nun sadece bu iki protokolde

görülmesi ve PAC kullanımında daha fazla tümör gelişmesi C'in birinci derecede suçlu immunsupresif ajan olduğu; A ile beraber kullanımında bu etkisinin arttığı görüşlerini desteklemektedir.⁶⁵

Transplantasyon sonrasında lentigo maligna ve MM sıklığında artış görülmektedir.^{60,76} RTA'da MM insidansı 3.4 kat artmıştır.⁷ Son yıllarda immunsupresyonun MM'un yanı sıra displazik ve akkiz benign melanositik nevus sayısını da arttırdığı ileri sürülmektedir.^{27,33,76} İmmunsupresiflerden A ve C'nin nevus arttırıcı etkisi özellikle belirtilmiştir.⁷⁶ Grob et al ve Szepletowski et al tarafından yapılan çalışmalarda, RTA'da atipik melanositik nevus sayısının normal popülasyona göre artış gösterdiği, dolayısı ile de melanoma riskinin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca Szepletowski nevus sayısındaki artışın immunsupresyon süresi ile de bağlantılı olduğunu ifade etmiştir. Güleç vd. ise, vaka kontrollü çalışmalarında RTA ile kontrol grup arasında melanositik nevus sayısı açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır.⁷⁶

Greene et al tarafından bildirilen bir yayında da 14 RTA'da transplantasyonu takiben kutanöz MM saptanmış olup bunlardan 10 hastada histolojik olarak prekürsör bir nevus saptanmış, 7'si displastik olarak tanımlanmıştır. Bu yayında da immunsupresyonun melanoma için risk oluşturduğu ifade edilmiştir.⁷⁶ Biz 401 RTA'da 2 displastik nevus gelişimi saptadık. De novo veya displastik nevus üzerinden MM gelişimine dair bir kayda rastlamadık. Bu durum hasta grubumuzun yaşadığı coğrafyanın melanoma için riskli kuşakta yer almaması ve beraber deri tipinin genel olarak koyu olması ile açıklanabilir.

Skvamoproliferatif lezyonlara solid organ transplantasyon sonrasında sık rastlanır.^{20,31} Aktinik keratoz en sık görülen epitelyal premalign lezyondur. Düşük dereceli displazi gösterir ve üzerinden en sık YHK dönüşümü gözlenir.^{27,63}

Literatürde %1.7-56.5 arasında değişen oranlarda AK bildirilmiştir.^{2,4,26,30,51,52} Serimizde ise %3 oranında AK saptandı. Lezyonlar yüz, el dorsumu ve ön kollarda yerleşmişlerdi. Yedi hastada AK'a HPV enfeksiyonu eşlik etmekteydi. Bu hastalardan ikisinde YHK, birinde de BHK gelişimi saptandı.

HPV infeksiyonu ve AK'un el dorsumu üzerinde birlikte oluşturdukları 'transplant eli' olarak adlandırılan tablo da sosyal ve kozmetik sorunun yanı sıra premalign potansiyelleri nedeni ile son derece önemlidir.³⁵

Literatürde yer almasına karşın RTA grubumuzda diğer premalign lezyonlar olan lökoplaki, kornu kutaneum ve Bowen hastalığı görülmemiştir.

İmmunsuprese RTA'da malign transformasyona eğiliminin artması nedeni ile premalign keratoz veya erken deri kanseri ayırımını yapabilmek için, immunsuprese hastaların verrüköz lezyonlarından deri biopsisi ve histopatolojik inceleme yapmak son derece önem taşır.³

Seboreik keratoz genel popülasyonda da son derece sık rastlanan benign bir tümör olup transplantasyon hastalarında özel bir artış bildirilmemiştir.²⁶ RTA ile yapılan bir çalışmada, Barba et al. %7 oranında seboreik keratoz bildirmiştir.² Biz de 6 (%1.5) RTA'da seboreik keratoza rastladık. Bir diğer benign tümör olan keratoakantomanın alt tiplerinden olan erüptif keratoakantomlar, immunsupresyon ile ilintili olup, RTA'nda bildirilmiştir.²⁷ Literatürde Cohen et al %0.5, Blohme and Larko %8 oranında kertoakantoma bildirmişlerdir.^{26,33} Çalışmamızda 1 (%0.25) RTA'da keratoakantoma lezyonu saptadık.

İmmunsupresif tedavide temel amaç grefti rejeksiyondan korumak ve normal düzeylerde çalışan böbrek fonksiyonlarını sağlamaktır. Ancak bu ilaçların sistemik yan etkilerinin yanı sıra dermatolojik yan etkileri de kullanım alanlarını kısıtlamaktadır.

CG, yüksek doz P kullananlarda en sık rastlanan sorun olup, vücutta yağ dağılımında değişimler (buffalo hump, moon-face, supraklavikular, suprasternal yağlanma, abdomen ve gluteuslarda şişlik ve jinekomasti), purpura, steroid aknesi, stria, atrofik ve frajil deri, fasial eritem, telenjiektazi ve hipertrikoz şeklinde görülür.^{3,5,27,29,30}

Çalışma grubumuzda 96 erkek ve 60 kadın olmak üzere toplam 156 hastada CG saptandı. CG %38.9 oranı ile tüm hastalık gruplarında en çok görülen lezyonları oluşturmaktaydı.

Akne küçük, üniform yapıda folliküler yerleşimli papüller görünümündedir. Yüz, sırt ve göğüste yaygın olarak görülür.²⁷ Steroid aknesinin patogenezi tam olarak açık

değildir. Hala bazı otörler tarafından follükülit olarak kabul edilmektedir. Yüksek doz P tedavisinin sıklıkla 2-3. haftasında görülmeye başlar. P dozu azaltıldığında akne lezyonlarında da gerileme gözlenir ancak hastaların 1/3'ünde lezyonlar kalıcıdır.⁴ Araştırmacılar RTA'nda %6-63 oranlarında bildirmişlerdir.^{2,4,30,36} Steroid aknesi serimizde %24.2 oranı ile en sık rastlanan lezyondur. Akne aynı zamanda tüm CG tablosunun %62.2'sini oluşturmaktadır. Literatürde bildirilenin aksine akne lezyonları hipertirkozdan sonra gelmekteydi. Bu farklılıkta akne lezyonlarının hipertrikoz kadar yakınım vermemesi, steroid doz düşümü nde aknenin gerilemesi ve dermatolojik görüşe daha az başvurulmasının etkili olabileceği düşünüldü.

Moon-face yanaklarda anormal yağ depolanması şeklindedir. Büyük oranda telenjiektazi ve diğer Cushingoid değişiklikler de eşlik eder.⁴ Chugh et al, buffalo hump ve moon face görünümünü en yüksek oranlı CG olarak (%84) bildirmişlerdir.²⁹ Barba et al %49, Seçkin vd. %51 ve Lugo-Janer et al %70 oranları ile sık görülen bir yan etki olarak sunmuşlardır.^{2,30,36} Moon-face %15 oranı ile akneden sonra ikinci sırada yer aldı. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmesine karşın (33:27) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

İatrojenik hiperkortikoidizmde sakal bölgesi, kollar ve sırtta vellüs tarzında ince kıllar artış gösterir. P ve C'in uzun süre ve yüksek doz kullanımı ile görülür.^{3,4,6}

Uzun süre C kullanımı sonucu gelişen hipertrikoz androjenik bölgelerle sınırlı olmayıp, gövde ve ekstremitelerde izlenir.³ Seçkin vd RTA'da ilaçlara bağlı yan etkileri %76 ile en yüksek oranda hipertrikoz olarak bildirmişlerdir.³⁶ Diğer serilerde oranlar %33-86 arasında değişmektedir.^{2,4,30,77} Bizim sonuçlarımıza göre hipertrikoz %6 oranında görülmektedir. Kadınlarda 3.8 kat daha fazla gelişmiştir. Tüm CG lezyonları arasında en erken gelişen lezyon olup, GYS'de diğerlerine göre daha kısadır.

Stria, karın, uyluk ve kalçalarda görülen livid renkli lezyonlar olup, çok yaygın hatta bazen ülsere seyredebilir. Serilerde %8-58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.^{2,4,36} Hasta grubumuzda %4.5 oranında bulunmuştur. Dikkati çeken bir nokta kadın ve erkeklerde eşit oranda rastlanması ve 26 yaş ile CG grubunun en genç lezyon grubunun stria olmasıdır.

Steroid kullanımına bağı olarak hafif travmalar ile purpura ve yer yer ekimotik odaklar gelişebilir. Bu tablo sıklıkla ileri yaşta ve yüksek doz P kullananlarda görülür. Literatürde %11-26 oranlarında bildirilmiştir^{2,30,36} Hasta grubumuzda %2.2 oranında purpura ve ekimoza rastlanmış olup, diğer serilere oranla son derece düşüktü. Bu durum, hasta grubumuzun oldukça genç olması ile açıklanabilir. Ayrıca transplantasyondan sonra en geç gelişen ilaç yan etkisi olup, ortalama 29 ay olarak saptandı.

Hepsi P kullanan hastalarda, protokole eklenen diğer immunsupresif ajanların, cushingoid yan etkileri tetikleyici bir rolü olmadığı görüldü. Özellikle çocuk ve adölesan transplantasyonlarında kozmetik yan etkiler son derece sıkıntı yarattığı için, C yerine T kullanımı gündeme gelmektedir. Hatta streoidsiz protokoller (daclizumab, T ve M) C ve steroidten kaçınmak için özellikle kadınlarda denenmektedir.⁷⁷

Deride kuruluk ve pruritus hemodiyaliz programındaki hastaların önemli sorunlarından biridir. Organ transplant alıcılarında böbrek fonksiyonlarının düzelmesi sonucunda giderek azalır.⁶⁰ Kserozis sıklıkla C'in deride birikici etkisi nedeni ile görülmekte olup, iklim şartlarına bağı olarak şiddeti değişkenlik gösterir. Bu tablo genellikle keratozis pilaris ile birlikte görülür.^{3,4,6} RTA.'da % 8-64 arasında değişen oranlarda kserozis bulunmuştur.^{2,4,30,60} Biz %2 oranında pruritus ve %1.75 oranında da kserozis yakınımlı ile karşılaştık. Pruritusu olan RTA'da PAC en sık kullanılan ilaç protokolüydü. İlginç olarak bu hastalarda kserozis belirtileri yoktu. Yakınımlar genellikle antihistaminik ve nemlendirici uygulamalarına yanıt veremekteydi.

JH, C'nin oldukça iyi bilinen yan etkilerindendir. Yaklaşık 1/3 oranında görülür. Transplantasyonu takiben erken dönemde gelişir ancak zamanla iyileşme eğilimindedir.^{6,30} Literatürde RTA'nda JH % 2.1-40 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.^{2,30,34} Biz 5 kadın, 14 erkek olmak üzere toplam 19 (%4.74) RTA'da JH saptadık. Lezyonlar ortalama 26 ay sonra gelişmişti. Bu hastaların hepsi C almaktaydı. C kullanan tüm hastaların (222) %8.6'sında JH gözlemlendi. Yaş, immunsupresyon süresi ve cinsiyet JH'nde etkin olarak rol almıyordu.

Tırnak değişikliklerine hemodiyaliz hastaları ve RTA'da genel popülasyona göre daha sık rastlanır. Bu değişiklikler mantar ve bakteriyel infeksiyonlara sekonder

olabileceği gibi, sıklıkla greft koruyucu immunsupresif ajanlara bağlı olarak görülür.⁷⁸ RTA'da görülen tırnak değişiklikleri, lunula yokluğu, beyaz tırnak, longitudinal çizgilenme, pterygium gelişimi, melanonişi, Terry's nail, half-half nail, unguis incarnatus, splinter hemoraji, subungual hemoraji olarak özetlenebilir.^{36 78} Barba et al RTA serisinde % 7.4 oranında tırnak değişikliği kaydetmiştir.² Biz %2.5 oranında tırnak değişikliği saptadık ancak bu değişikliklerin tiplerine dair bir kayda rastlamadık.

Graft-versus-host hastalığı (GVH), allojenik kemik iliği transplantasyonlarından sonra sık karşılaşılan bir tablodur. Daha az olarakta ışınlanmamış kan ürünlerinin nakli ve solid organ transplantasyonlarından sonra görülür İlk kez 1986 yılında pankreas-dalak transplantasyonu sonrasında tanımlanmıştır. Ardından da karaciğer, böbrek-pankreas, kalp-akciğer ve incebarsak transplantasyonlarından sonra yayınlanmıştır.⁷⁹ İncelediğimiz 401 kişilik RTA grubunda 59 adet greft kaybı ve exitus kaydedildi. Bunların hemen tamamı greft rejeksiyonu ve infeksiyonlar sonucunda gerçekleşmişti. Hastalarımızda GVH hastalığına dair kayda rastlanmadı. Kliniğimiz tarafından 1983-1988 yılları arasında da 62 RTA izlenmiş; bu çalışmada da benzer şekilde mantar infeksiyonları ve bu grupta IV en sık gözlenen infeksiyonu oluşturmuştu. İkinci sırada steroid aknesi ve ardından da viral hastalıklar bildirilmişti.⁸⁰ Transplantasyon sayısı bu 15 yıl içerisinde yaklaşık 6.5 kat artmış ve daha geniş bir seri oluşmuştur. Böylece bu çalışmada da belirtildiği gibi daha çok hasta, daha uzun süre izlenmiş ve oldukça kapsamlı verilere ulaşılmıştır.

İmmünolojik bariyerlerin giderek daha kolay aşılması ile canlı donör ve kadavradan yapılan solid organ transplantasyonlarının sayısı giderek artmaktadır. Gelişen cerrahi teknikler ve immunsupresif ilaç protokollerindeki yenilikler, bu hastaların yaşam kalitesini giderek yükseltmekte ve sosyal yaşama tekrar kazandırılmasını sağlamaktadır. Tüm bu artıların yanı sıra greft yaşamı uzadıkça çok sayıda dermatolojik sorunla karşılaşmaktayız. Büyük bir kısmı oldukça iyi bilinen hastalıklar olmasına karşın, gün geçtikçe daha geniş seriler ile çalışmalar yürütülmekte ve yeni klinik tablolar tanımlanmaktadır. RTA'nın deri ve mukoza lezyonlarını incelediğimiz bu çalışma doğrultusunda, çok sayıda renal transplantasyonun gerçekleştirildiği bu

ünitelerde; hastaların erken tanı ve uygun tedavi olanaklarından yararlanabilmeleri için multidisipliner yaklaşımın bir parçası olan dermatoloji bölümlerince de değerlendirilmesi gereklidir.

SONUÇLAR

- 1-Çalışmada 132'si kadın ve 169'u erkek olmak üzere toplam 401 RTA değerlendirildi.
- 2-RTA'nın GYS 1 ile 292 ay arasında değişiyordu.
- 3-RTA'ları ikili ve üçlü gruplar halinde 7 farklı grup immunsupresif tedavi protokolü almaktaydı.
- 4-Bakteriyel, viral ve fungal olmak üzere %59.4 oranında infeksiyon gelişimi saptandı.
- 5-En sık mantar infeksiyonları gözlemlendi. Mantar infeksiyonları içinde de sık TV gelişimi mevcuttu. Viral infeksiyonlardan en sık HPV infeksiyonları saptandı. Bakteriyel infeksiyonlar en az görülen infeksiyon grubuydu.
- 6-Tüm infeksiyon gruplarında GYS, infeksiyon gelişmeyenlere göre anlamlı olarak uzundu.
- 7-TV erkeklerde, kandidiyaz ise kadınlarda daha sık görülmekteydi.
- 8-Tüm infeksiyonlarda en fazla PAC kullanımı vardı. En az infeksiyonun PMT kullanımı sırasında geliştiği saptandı.
- 9-Malign tümörlerden sıklık sırasına göre YHK, KS ve BHK gelişimi saptandı. Malign tümör gelişme oranı diğer serilere göre daha azdı.
- 10-Tüm malign tümör gruplarında immunsupresyon süresi, tümör gelişmeyenlere göre uzundu.
- 11-PAC malign tümörü olanlarda en sık kullanılan protokoldü. KS gelişen RTA'nın tamamında C kullanımı saptandı. PMT kullanımı sırasında malignite gelişimi yoktu.
- 12-CG 156 hasta ile ilk sırada yer alan tedavi yan etkisiydi. Bu grupta en sık akne, ardından moon-face, hipertrikoz, stria ve purpura gelişimi saptandı. Diğer hastalıklardan farklı olarak CG'de yaş ortalaması CG'ü olmayanlara göre anlamlı olarak düşüktü.

ÖZET

Renal transplantasyon sonrasında görülen deri ve mukoza lezyonlarının çeşitlilik ve sıklığı ile dağılımlarını saptamak amacı ile 401 RTA retrospektif ve prospektif olarak incelendi. Bu 401'nin 261'inde 576 farklı deri ve mukoza lezyonu saptandı. Çalışma sonucunda RTA'da infeksiyonların en sık deri ve mukoza lezyonu nedeni olduğu (%54.8); infeksiyonlar arasında da en çok IV'a (%23.7) rastlandı. İnfeksiyonları %38.9 oranı ile CG'ün izlediği görüldü. Deri kanserlerinin %2.75 oranı ile literatüre göre oldukça düşük bir düzeyde olduğu da dikkati çekti.

İmmünyüpresyon sürecini yansıtan GYS'nin tüm infeksiyonlarda ve malign tümörlerde, infeksiyon ve malign tümör gelişmeyen RTA'na göre uzun olduğu saptandı.

İnfeksiyonların tamamında PAC en çok kullanılan protokoldü. PMT ise en az infeksiyonun görüldüğü protokoldü. Benzer şekilde malign tümörlerde de en sık PAC kullanımını mevcuttu. Ancak PMT kullanan RTA'da malign tümöre rastlanmadı.

KAYNAKLAR

- 1-Touranie JL, Ratsimbazafy A, Lefrançois N, Garnier JL, Daoud S. Organ transplantation: past, present and putative future. In: Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A eds. *Skin Diseases After Organ Transplantation*, Paris:John Libbey Eurotext, 1998: p:1-7.
- 2-Barba A, Tessari G, Boschiero L, Chierigato GC. Renal transplantation and skin diseases: Review of the literature and results of a 5 year follow-up of 285 patients. *Nephron* 1996;73:131-6
- 3-Abel EA. Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:167-79
- 4-Koranda FC, Dehmel EM, Kahn G, Penn I. Cutaneous complications in immunosuppressed renal homograft recipients. *JAMA* 1974;229:419-24.
- 5-Geddes CC, Cardella CJ. Report card on renal transplantation. *CMAJ* 2000;22:162-4.
- 6-Noble CP. Immunosuppressive treatments. *Skin Diseases After Organ Transplantation*, eds: Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Paris 1998, p:17-28.
- 7-Berg D, Otley DD. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:1-17.
- 8-Grinyo JM, Gil-Vernet S, Seron D, Cruzado JM, Moreso F, Fulladosa X et al. Steroid withdrawal in mycophenolate mofetil-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1997;63:1688-90.
- 9-Snow JL, Gibson LE. The role of genetic variation in thiopurine methyltransferase activity and the efficacy and/or side effects of azathioprine therapy in dermatologic patients. *Arch Dermatol* 1995;131:193-7.
- 10-Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H.H., Burgdorf WHC. *Dermatology* 4th ed. Berlin, Springer 2000; p:1753-1754.
- 11-Shupack J.L, Silverman Kitchin J.E, Stiller J.M, Webster G.F. Cytotoxic And Antimetabolik Agents. In: *Dermatology in General Medicine*, eds: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. 5th ed. New York, McGraw-Hill Inc 1999,p:2797-2805

- 12-Halloran PF. Molecular mechanisms of new immunosuppressants. *Clin transplant*. 1996;10:118-23.
- 13-Silverman Kitchin J.E, Pomeranz M.K, Pak G, Washenik K, Shupack J.L. Rediscovering mycophenolic acid: A review of its mechanism, side effects and potential uses *J Am Acad Dermatol* 1997;37:445-9.
- 14-Neyts J, De Clercq E. Mycophenolate mofetil strongly potentiates the anti-herpesvirus activity of acyclovir. *Antiviral Res.* 1998;40:53-6.
- 15-Sollinger HN. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients *Transplantation* 1997;63:225-32.
- 16-Prisch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS, for the FK 506 kidney transplant study group. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;63:977-83.
- 17-Morris RE. Rapamycins: antifungal, antitumor, antiproliferative and immunosuppressive macrolides. *Transplant Rev* 1992;6:39-87.
- 18-Shield CF, Edwards EB, Davies DB, Daily OP. Antilymphocyte induction therapy in cadaver renal transplantation. *Transplantation* 1997;63:1257-63.
- 19-Berard BN, Vincent C, Revillard J. Antibodies against functional leukocyte surface molecules in polyclonal antilymphocyte and antithymocyte globulins. *Transplantation* 1991;51:669-73.
- 20-Blauvelt A. Mucocutaneous manifestations of the non-HIV-infected immunosuppressed host. *Dermatology in General Medicine*, eds: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. 5th ed New York, McGraw-Hill Inc 1999, p:1434-1447.
- 21-Sandhu K, Gupta S, Kumar B, Dhandha R, Udigiri NK, Minz M. The pattern of mucocutaneous infections and infestations in renal transplant recipients. *J Dermatol* 2003;30:590-5.
- 22-Karakayalı H, Emiroğlu R, Arslan G, Bilgin N, Haberal M. Major infectious complications after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001;33: 1816-7.
- 23-Leyden JJ. Infection in the immunocompromised host. *Arch Dermatol* 1985;121:855-7

- 24-Shuttleworth D, Philpot CM, Salaman JR. Cutaneous mantar infection following renal transplantation: a case control study. *Br J Dermatol* 1987;117:585-90.
- 25-Strumia R, Perini L, Tarroni G, Fiocchi O, Gilli P. Skin lesions in kidney transplant recipients. *Nephron* 1992;62:137-41.
- 26-Cohen EB, Komorowski RA, Clowry LJ. Cutaneous complications in renal transplant recipients. *Am. Jour. Clin. Pathol.* 1987;88:32-7.
- 27-Arnold HL, Odom RB, James WD. *Andrews' Diseases of the Skin* 9th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000;358-416, 509-519, 573-581, 800-868.
- 28-Güleç TA, Demirbilek M, Seçkin D, Can F, Saray Y, Sarıfakıoğlu E. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: A case control study *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:187-92.
- 29-Chugh KS, Sharma SC, Singh V, Sakhuja V, Jha V, Gupta KL. Spectrum of dermatological lesions in renal allograft recipients in a tropical environment. *Dermatology* 1994;188:108-12.
- 30-Lugo-Janer GL, Sanchez JL, Delphin ES. Prevalence and clinical spectrum of skin diseases in kidney transplant recipients *J Am Acad Dermatol* 1991;24:410-4.
- 31-McLelland J, Rees A, Williams G, Chu I. The incidence of immunosuppression-related skin disease in long term transplant patients. *Transplantation* 1988;46:871-4.
- 32-Virgili A, Zampino MR, La Malfa V, 25-Strumia R, Bedani PL. Prevalence of superficial dermatomycoses in 73 renal transplant recipients. *Dermatology* 1999;199:31-4.
- 33-Weismann K and Graham RM. Systemic disease and the skin. In: Rook AJ, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL eds. *Textbook of Dermatology*, 6th ed, oxford: Blackwell Science, 1998;p:2703-2757
- 34-Claudy A. Influence of organ transplantation on preexisting dermatoses. *Skin Diseases After Organ Transplantation*, eds: Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A Paris 1998, p:80-88.
- 35-Blohme I, Larkö O. Skin lesions in renal transplant patients after 10-23 years of immunosuppressive therapy. *Acta Derm Venereol* 1990;70:491-4.

- 36-Seçkin D, Güleç OT, Demirağ A, Bilgin N. Renal transplantation and skin diseases. *Transplant Proc* 1998;30:802-4
- 37-Sterling JC, Kurtz JB. Viral infections In: Rook AJ, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL eds *Textbook of Dermatology*, 6th ed, Oxford: Blackwell Science, 1998:p:995-1095.
- 38-Smith RS, Butterly DW, Alexander BD, Greenberg A. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001;37:659-76.
- 39-Rudlinger R, Smith IW, Bunney MH, Hunter JAA. Human papillomavirus infection in a group of renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1986;115:681-92.
- 40-Barr BBB, McLaren K, Smith IW, Benton EC, Bunney MH, Bleasing K. Human papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet* 1989;1:124-9.
- 41-L'Eplattenier JL, Binswanger U, Ott F, Largiader F. *Schweiz Med Wochenschr.* 1980 ;110:1307-13
- 42-Spencer ES, Anderson HK. Clinically evident non-terminal infections with herpes viruses and the verruca vulgaris virus in immunosuppressed renal allograft recipients. *Br Med J* 1970;3:251-4
- 43-Stephan WZ, Jean E. Skin lesions treated with azathioprine and prednisone. *Arch Intern Med.* 1978 June;138:912-4.
- 44-Dyall-Smith D, Trowell H, Dyall-Smith ML. Benign human papillomavirus infection in renal transplant recipients. *Int J Dermatol* 1991;30:785-9
- 45-Venning VA, Millard PR. Recurrent scabies with unusual clinical features in a renal transplant recipient. *Br J Dermatol* 1992;126:204-5.
- 46-Paterson WD, Allen BR, Beveridge GW. Norwegian scabies during immunosuppressive therapy. *Br Med J* 1973;4:211-2.
- 47-Yousock E, Glazer SD. Norwegian scabies in a renal transplant patient. *JAMA* 1981;246:2608-9
- 48-Boyle J, Mackie RM, Briggs JD, Junor BJR, Aitchison IC. Cancer, warts and sunshine in renal transplant patients. *Lancet* 1984;32:702-5.

- 49-Bavinck JNB, Hardie DR, Green A, Cutmore S, Macnaught A, O'Sullivan B et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *Transplant* 1996;61:715-21.
- 50-Dreno B, Mansat E, Legoux B, Litoux P. Skin cancers in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1374-9.
- 51-Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Harden PN. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000;36:167-76.
- 52-Ramsay HM, Fryer AA, Hawlwy CM, Smith AG, Nicol DL, Harden PN. Non-melanoma skin cancer in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol* 2002;147:950-6.
- 53-Glover MT, Deeks JJ, Raftery MJ, Cunningham J, Leigh IM. Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1997;349(9049):398.
- 54-Bavinck JNB, Vermeer BJ. Skin cancer in transplant recipients. *Lancet* 1974;346:364-5.
- 55-Hoover R, Fraumeni JF. Risk of cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1973;14:55-7.
- 56-Walder BK, Robertson MR, Jeremy D. Skin cancer and immunosuppression. *Lancet* 1971;2:1282-3.
- 57-Gupta KA, Cardella CJ, Haberman HF. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol* 1986;122:1288-93.
- 58-Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumours posttransplantation: A retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc* 1997;29:828-30.
- 59-Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different longterm immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
- 60-Avermaete A, Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. Skin changes and tumors after renal transplantation. *Nephron* 2002;91:188-96.

- 61-Cooper SM, Wojnarowska F. The accuracy of clinical diagnosis of suspected premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Clin and Exp Dermatol* 2002;27:436-8.
- 62-Shafgat A, Viehman GE, Myers SA. Cutaneous squamous cell carcinoma with zosteriform metastasis in a transplant recipient. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1008-9
- 63-Mackie RM. Epidermal skin tumours. In: Rook AJ, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL eds. *Textbook of Dermatology*, 6th ed, Oxford: Blackwell Science, 1998;p: 1651-1715.
- 64-Kanitakis J, Alhaj-Ibrahim L, Euvrard S, Claudy A. Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 2003;139:1133-7.
- 65-Penn I. The changing pattern of posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1991;23:1101-3.
- 66-Sabeel A, Qunibi. Recurrent Kaposi's sarcoma in a renal transplant recipient maintained on minimum doses of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1609-10.
- 70-Lessan-Pezeshki M, Einollahi B, Khatmi MR, Mahdavi M. Kidney transplantation and Kaposi's Sarcoma: Review of 2050 recipients. *Transplant Proc* 2001;33:2018
- 71-Montagnino G, Bencini PL, Tarantino A, Caputo R, Ponticelli C. Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: report of 13 cases. *Am J Nephrol* 1994;14:121-6
- 72-Gotti E, Remuzzi G. Post-transplant Kaposi's sarcoma. *J Am Soc Nephrol* 1996;25:130-7.
- 73-Mackie RM. Soft tissue tumours. In: Rook AJ, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL eds. *Textbook of Dermatology*, 6th ed, Oxford: Blackwell Science, 1998;p: 2347-2372.
- 74-Qunibi WY, Barri Y, Alfurayh OA, Almeshari K, Khan B, Taher S et al. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients: A report on 26 cases from a single institution. *Transplantation Proceedings* 1993;25:1402-5.

- 75-Sabeel AI, Qunibi WY, Alfurayh OA, Meshari KA. Kaposi's sarcoma in Sudanese renal transplant recipients: A report from a single center. *J Nephrol* 2003;16:412-6.
- 76-Güleç AT, Seçkin D, Saray Y, Sarıfakıoğlu E, Moray G, Çolak T. Number of acquired melanocytic nevi in renal transplant recipients as a risk factor for melanoma. *Transplant Proc* 2002;34:2136-8.
- 77-Ponikvar BJ, Novlijan G, Ponikvar R. Cosmetic side effects of immunosuppressive therapy in children and adolescents with renal grafts. *Transplant Proc* 2002;34:3009-11.
- 78-Saray Y, Güleç AT, Seçkin D, Akgün S, Haberal M. Nail disorders in 182 hemodialysis patients and 2050 renal transplant recipients: A case-control study. *Dialysis, Transplantation and Burn* 2001;12:36-41.
- 79-Drolet BA, Peterson JS, Esterly NB. Graft-versus-host disease after solid organ transplantation. *Skin Diseases After Organ Transplantation*, eds: Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Paris 1998, p:204-208.
- 80-Başaran E, Yazar Ş, Yılmaz E. Transplantasyon hastalarının dermatolojik sorunları. *Akd. Ü. Tıp Fak. Dergisi* 1989;2:42-6.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ