

عوارض عفونی پس از پیوند در گیرندگان کلیه در ایران : مطالعه ای آینده نگر

دکتر غلامرضا پورمند: استاد گروه ارولوژی، مرکز تحقیقات ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمدرضا پورمند: استادیار گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سپهر سالم: محقق و پژوهشگر، مرکز تحقیقات ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران - نویسنده رابط:

sepehr_salem@yahoo.com

دکتر محسن طاهری محمودی: استادیار گروه ارولوژی، مرکز تحقیقات ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر عبدالرسول مهرسای: دانشیار گروه ارولوژی، مرکز تحقیقات ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر رضا ابراهیمی: محقق و پژوهشگر، مرکز تحقیقات ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمدرضا نیکوبخت: دانشیار گروه ارولوژی، مرکز تحقیقات ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر کرامت ا... نوری جلیانی: استادیار گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم

پزشکی تهران

دریافت: ۸۴/۲/۱۰ پذیرش: ۸۴/۴/۲۲

چکیده:

زمینه و هدف: عوارض عفونی پس از پیوند اعضا با بیماریزایی و مرگ و میر قابل توجه همراهند و از شایعترین علل مرگ در مراحل اولیه پس از پیوند اعضا می باشند. در این مطالعه، عوارض ناشی از عفونت پس از پیوند و ارتباط آنها با کارکرد گرافت، داروهای ایمنوساپرسیو و میزان مرگ و میر بررسی گردید.

روش کار: در یک دوره دو ساله (از ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۳)، ۱۷۹ پیوند کلیه در این مرکز انجام شد، ۱۴۲ مورد از آنان مورد بررسی قرار گرفته و به مدت یکسال پیگیری شدند. رژیم ایمنوساپرسیو شامل سایکلوسپورین A، میکوفنولیت موفتیل و پردنیزولون بود. معاینات و آزمایشات لازم در زمان بستری و پیگیری ادواری طبق پروتکل بخش برای بیماران انجام شد و نتایج به طور دقیق ثبت گردید. **نتایج:** میزان بروز عفونتها در کل ۵۴٪ بود. شایعترین محل پیدایش عفونت، مجاری ادراری تحتانی (۴۲٪) و سپس مجاری تنفسی (۶٪) بودند. شایعترین عامل ایجاد عفونت کلبسیلا (۲۴٪) و سایتومگالوویروس (۱۸٪) بودند. عفونت محل زخم در ۵٪ بیماران رخ داد. به طور کلی، میزان مرگ و میر ۷/۷٪ بود که ۳/۵٪ آنها ناشی از عوارض عفونی پس از پیوند بود. از دست رفتن کلیه پیوندی در ۱۶٪ بیمار (۱۱٪) دیده شد که ۲ نفر قبلا دچار عفونت با سایتومگالوویروس شده بودند، ۲ نفر در ادامه دچار عفونت ادراری تحتانی شدند و ۵ نفر نیز دچار سپسیس گردیدند. در مقایسه با سایر مطالعات عفونتهای مایکوباکتریال و عفونت با ویروس هپاتیت C به میزان قابل توجهی پایین تر بود. در دریافت کنندگان پیوند از بیمار مرگ مغزی احتمال خطر ابتلا به عفونت ادراری تحتانی و سایتومگالوویروس و نیز احتمال پس زدگی حاد پیوند و مرگ و میر بیشتر از سایر بیماران بود.

نتیجه گیری: این مطالعه نقش عفونتها را در مرگ و میر و بیماریزایی، در دوره پس از پیوند به وضوح نشان می دهد. بیمارانی که سطوح بالاتری از کراتینین دارند و در زمان ترخیص (پس از پیوند) دوزاژ بالاتری از داروهای سرکوبگر ایمنی جهت آنها تجویز می شود، بیماران پر خطر هستند و پیگیری آنها با وسواس بیشتری باید صورت گیرد.

واژگان کلیدی: پیوند کلیه، عوارض عفونی، عوارض پس از پیوند، مرگ و میر، ایران

مقدمه :

پیوند کلیه بعنوان درمانی قطعی و بسیار نتیجه بخش برای بیماران دارای بیماری انتهایی کلیوی (ESRD) محسوب می شود و در حال حاضر در سطح گسترده تری نسبت به سالهای گذشته مورد استفاده قرار می گیرد (Iftikhar, ۱۹۹۶, Ghasemian S.M. et al. ۲۰۰۳, Schmidt A. and Oberbauer K.R. et al. ۲۰۰۳, Schmidt A. and Oberbauer R. ۱۹۹۹).

عوارض عفونی پس از پیوند با بیمارزایی قابل توجهی همراهند و شایعترین علت مرگ در مراحل اولیه پس از پیوند به شمار می روند (Schmidt A. and Oberbaner R. ۱۹۹۹, Fishman J.A. and Rubin R.H. ۱۹۹۸, John G.T. et al. ۱۹۹۶, Oguz Y. et al. ۲۰۰۲, Hibberd P.L. and Rubin R.H. ۱۹۹۳). به طور متوسط ۵۰ درصد (۶-۸۶٪) بیماران پیوندی که تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسیو استاندارد هستند، ظرف ۶ ماهه اول پس از پیوند دچار عفونت می شوند (Schmidt A. and Oberbaner R. ۱۹۹۹, Fishman J.A. and Rubin R.H. ۱۹۹۸). در کشورهای در حال توسعه؛ بیمارزایی، مرگ و میر، طیف عوارض عفونی، زمان پیدایش و فاکتورهای خطر از کشورهای توسعه یافته متفاوت است (Rizvi S.A. et al. ۲۰۰۳, Snyderman D.R. ۱۹۹۹). به دلیل افزایش مهارت در عمل پیوند و پیشرفتهای مربوطه در درمان عفونتها، مرگ و میر ناشی از عفونتها از ۷۳٪ قبل از سال ۱۹۷۶ به ۲۰٪ در سالهای ۱۹۹۶-۱۹۹۹ کاهش یافته است (Ghasemian S.M. ۱۹۹۶, Schmidt A. and Oberbauer R. ۱۹۹۹, Snyderman D.R. ۱۹۹۹). در ایالات متحده (سال ۱۹۹۸)، مرگ و میر ناشی از عفونت، حدود ۳ / ۰ در هر صد بیمار در سال یا ۲۰ درصد در تمامی بیماران پیوندی بود و مراقبتهای پزشکی در سال اول پس از پیوند برای هر بیمار حدود ۸۸۰۰۰ دلار هزینه در بر داشت و طبق آنچه که برآورد شده بود، ۲۰ درصد هزینه، صرف

تشخیص و درمان عفونت شده بود (Schmidt A. and Oberbauer R. ۱۹۹۹, Snyderman D.R. ۱۹۹۹). به دلیل اختلاف موجود در زمینه مسائل محیطی، اجتماعی و تسهیلات مالی بین کشور ما و کشورهای توسعه یافته، تصور ما بر این است که الگوهای عفونی پس از پیوند نیز متفاوت خواهند بود، بنابراین این تحقیق انجام شد تا بدین منظور بتوانیم جایگاه خود را در بین سایر کشورها تعیین نماییم.

در این مطالعه، میزان و زمان بروز عوارض عفونی پس از پیوند کلیه و ارتباط آن با کارکرد گرافت (سطح کراتینین)، پس زدگی حاد، دوزاژ داروهای ایمونوساپرسیو و میزان مرگ و میر، مورد ارزیابی قرار گرفته است.

روش کار :

از فروردین ۱۳۸۱ تا فروردین ۱۳۸۳، ۱۷۹ مورد پیوند در بخش پیوند کلیه بیمارستان سینا انجام شد. ۱۴۲ مورد از آنها که به طور منظم در جلسات پیگیری شرکت می کردند به صورت آینده نگر و به مدت یکسال بررسی شدند.

برای تمامی اهداکنندگان و گیرندگان کلیه، یک دوز واحد آنتی بیوتیک پرو فیلاکتیک (ceftriaxone ۱gr) یک ساعت قبل از عمل تجویز می شد. تمام گیرندگان کلیه، cephalthin برای ۴ روز در مدت بستری و نیز trimethoprim-sulphamethoxazole (TMP-SMX) برای شش ماه پس از پیوند جهت پروفیلاکسی دریافت می کردند. فولی کاتتر و استنت حالی J-J معمولاً به ترتیب بعد از ۷ و ۴۰ روز خارج می شد.

رژیم ایمونوساپرسیو شامل سایکلوسپورین A با میانگین دوز ۵ mg/kg/day، پردنیزولون ۱ mg/kg/day (۵ mg weekly Taper می شد) و میکوفنولیت موفتیل به میزان ۲ گرم در روز بوده است. در مواردی که پس زدگی حاد اتفاق می افتاد ATG (Antithymocyte Globulin) و یا پالس متیل

هرچند که وجود باکتریوری، معیار مناسبی برای تشخیص عفونت ادراری در گیرندگان پیوند کلیه بشمار می رود (Rubin R.H. et al. ۱۹۹۲)، معیارهای دیگر، از قبیل پیوری (ml/لکوسیت >10) و تب نیز بطور رایج برای تشخیص عفونت ادراری استفاده می شوند. در این مطالعه معیارهای CDC برای تعریف این عفونت استفاده گردید. عفونت مجاری تنفسی نیز بر اساس معیارهای CDC تشخیص داده شده است (Garner J.S. et al. ۱۹۸۸). عفونت زخم، با وجود ترشح چرکی از زخم محل جراحی و تأیید آن با کشت تعریف شد. همچنین در این مطالعه، عفونت CMV با شناسایی این ویروس در نمونه های بالینی (از قبیل خون و BAL)، پس از ظاهر شدن علائم کلینیکی CMV (تب، ضعف و خستگی، درد عضلانی و مفاصل و درگیری اعضا) تعریف گردید. بنابراین، بررسیهای آزمایشگاهی دوره ای و برنامه ریزی شده برای تشخیص عفونتهای خاص (از قبیل CMV، HBV، HCV، VZV، HSV و غیره) انجام نمی شد مگر هنگامیکه علائم بالینی آن بیماری ظاهر می گشت.

در مطالعه ما، داده های اولیه، شامل سن، جنس، نوع پیوند و بیماری زمینه ای منجر به ESRD و نیز داده های بعد از عمل که مربوط به وضعیت فونکسیونل گرافت (سطح کراتینین)، بروز عفونت (نوع و زمان)، بروز پس زدیگی حاد پیوند، دوزاژ داروهای ایمنوساپرسیو، patient survival و graft survival بودند، ثبت گردید.

این مطالعه مطابق با بیانیه هلسینکی و متعاقب تجدید نظر و تصویب نهایی کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تهران، انجام گرفته و از تمامی بیماران رضایتنامه کتبی اخذ شده است.

داده های آماری بوسیله chi-square یا Fisher exact test برای متغیرهای کیفی و توسط student's t-test برای متغیرهای کمی، توسط نرم افزار SPSS آنالیز گردید. همچنین آنالیز بقا برای محاسبه میزان

پردنیزولون تجویز می گردید. علاوه بر آن در موارد پیوند از بیمار مرگ مغزی و موارد پر خطر (پیوند دوم، سوم یا پانل مثبت) نیز ATG جهت پروفیلاکسی استفاده می شد.

درمدت زمان بستری روزانه معاینات و بررسیهای آزمایشگاهی شامل (CBC/differentials)، اوره، کراتینین والکترولیتها) انجام می شد. هفته ای دو بار آنالیز و کشت ادرار انجام می گردید و در موارد علامت دار (تب، لکوسیتوز، علائم ادراری، علائم تنفسی، اسهال، درد شکم، تندرینس گرافت و درد، تندرینس و ترشح از زخم یا محل کاتتر، افزایش کراتینین و کاهش سطح هوشیاری)؛ یک یا چند مورد از بررسیهای ذیل، بر اساس تشخیص بالینی انجام می گرفت:

- اسمیر و کشت خون، ادرار، خلط، گلو، مایع مغزی نخاعی (CSF)، مایع مفصلی و برونکو آلوئولار لاواژ (BAL).

- آنتی بادی ضد سائتومگالوویروس (CMV) (IgG، IgM به روش ELISA)، آنتی ژن CMV (pp۶۵)، CMV DNA (با روش PCR).

- hepatitis B surface (HBs) antigen، آنتی بادی ضد HBc، HBV DNA (با روش PCR).

- آنتی بادی ضد hepatitis C virus (HCV) (با روش ELISA)، HCV RNA (با روش PCR).

- تستهای سرولوژیک herpes simplex virus (HSV) و Varicella-zoster virus (VZV).

سطح خونی سائکلو سپورین در روز هفتم بعد از عمل و سپس ماهیانه چک می شد.

در زمان پیگیری بیماران در ماه اول هفتگی، در ماه دوم دو هفته یک بار، تا ماه ششم به فواصل یک ماهه و بعد از آن به فواصل سه ماهه ویزیت می شدند و بررسیهای آزمایشگاهی (CBC/differentials)، اوره، کراتینین، الکترولیتها و آنالیز ادراری) و در صورت لزوم تصویر برداری شامل سونوگرافی از گرافت و اسکن رادیوایزوتوپ انجام می گردید.

۴ نفر دچار عفونت ادراری گردیدند. میانگین زمان ابتلا به اولین عفونت ادراری، کراتینین همزمان و میانگین دوز سایکلوسپورین A، پردنیزولون و میکوفنولیت موفتیل مصرفی در آن هنگام به ترتیب ۵۸ روز، ۲/۵۶ mg/dl، ۵۱۶/۹ mg/day، ۴۳/۸۵ mg/day و ۳۵۴ mg/day بوده است. میانگین کراتینین سرم در زمان ایجاد عفونت ادراری ۵/۳ mg/dl و ۲/۳۶ mg/dl، به ترتیب در بیماران پیوند از مرگ مغزی و پیوند از اهداکننده زنده بوده است. از ۱۰ مورد عفونت ادراری انتروککی، ۵ مورد سابقه دریافت ATG داشتند. این مطلب نشاندهنده رابطه معنی داری بین تجویز ATG و ابتلا به عفونت ادراری انتروککی می باشد (p=۰/۰۴). ۳۸٪ عفونتهای ادراری در طی دوران بستری در بیمارستان اتفاق افتاد. جدول ۴ نسبت میزان مخاطره با p-value های مربوطه در مورد تاثیر متغیرهای جنس، سن و... بر حسب زمان عفونت ادراری، عفونت CMV، پس زدگی حاد پیوند و مرگ و میر را نشان می دهد.

۲- پیلونفریت: در این مطالعه ۲ مورد پیلونفریت دیده شد که *Klebsiella* و *E-Coli* جرمهای ایجاد کننده عفونت بودند (بیمار دوم سابقه دیابت قندی داشت) (جدول ۵).

• عفونتهای ویروسی:

۱- CMV: ۲۵ نفر (۱۸٪) (۱۷ مرد و ۸ زن) دچار عفونت با CMV شدند. از این بیماران ۲۸٪ فشارخون و ۱۰٪ دیابت داشتند. کمترین زمان عفونت با CMV، ۱۴ روز پس از پیوند بود و به طور متوسط، افراد ۱۳۶ (۱۴-۳۳۱) روز پس از پیوند دچار عفونت با CMV شدند. در هنگام مثبت شدن CMV antigen، به طور متوسط کراتینین خون بیماران ۲/۱۸ mg/dl بود و افراد تحت درمان با ۱۷۰۰ mg/day سایکلوسپورین A، ۱۸/۹ mg/day پردنیزولون و ۲۸۵ mg/day میکوفنولیت موفتیل بودند.

در بین این بیماران، ۱۵ نفر سابقه عفونت ادراری تحتانی داشتند که شایعترین جرم موجد آن

مخاطره (hazard ratio) در مورد متغیرهای زمان تا اولین عفونت ادراری، CMV، پس زدگی حاد پیوند و زمان تا مرگ و میر متناسب به پیوند، بوسیله Cox Regression در محیط نرم افزار SAS مورد بررسی قرار گرفت و مقدار $p < ۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

۱۷۹ پیوند کلیه در این مرکز انجام شد، ۱۴۲ مورد از آنان مورد بررسی قرار گرفتند و به مدت یکسال پیگیری شدند (۳۷ بیمار از ورود به این مطالعه امتناع کردند) [جدول ۱]. شایعترین علل زمینه ای نارسایی کلیه، فشارخون ۵۱ (۳۶٪) و نفروپاتی دیابتی ۱۷ (۱۲٪) بودند [نمودار ۱] و شایعترین علل ESRD در ۳۷ بیمار خارج شده از مطالعه، عبارت بودند از: فشارخون ۱۶ (۴۳٪) و نفروپاتی دیابتی ۸ (۲۲٪).

به طور کلی، ۷۷ نفر (۵۴٪) از بیماران دچار عفونت شدند. بر اساس مکان عفونت، شایعترین محل، مجاری ادراری تحتانی (۴۲٪) و سپس مجاری تنفسی (۶٪) بود. شایعترین جرم عامل عفونت *Klebsiella* با ۳۴ مورد (۲۴٪) و پس از آن CMV با ۲۵ مورد عفونت (۱۸٪) قرار داشت [جدول ۲]. ذیلاً به انواع عوارض عفونی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت اشاره می شود [نمودار ۲].

• عفونتهای باکتریایی دستگاه ادراری

۱- عفونتهای مجاری ادراری تحتانی: ۵۹ نفر (۴۱٪) (۳۳ مرد و ۲۶ زن) دچار عفونت ادراری شدند. ۳۷٪ از این بیماران فشارخون و ۱۰٪ دیابت داشتند (جدول ۳). از بیمارانی که دچار عفونت مجاری ادراری شدند، در ادامه ۱۳ نفر دچار acute rejection شدند و در ۲ نفر graft loss رخ داد و ۵ نفر نیز فوت کردند. میانگین سطح کراتینین خون هنگام اولین پس زدگی حاد پیوند در بیماران با سابقه عفونت ادراری و بدون سابقه عفونت ادراری به ترتیب ۶/۷۳ mg/dl و ۳/۹۸ mg/dl بود. از ۱۰ نفری که پیوند کلیه از بیمار مرگ مغزی شده بودند،

HSV-5 : یک بیمار ۲۷ روز پس از پیوند دچار عفونت با هرپس سیمپلکس شد. این بیمار همزمان CMV antigen مثبت هم داشت.

• عفونت محل زخم :

۷ بیمار (۵٪) دچار عفونت محل زخم شدند. ۵۷٪ از آنها مبتلا به دیابت بودند. میانگین زمان ابتلا ۱۴۷ روز پس از پیوند (حداقل ۱۰ روز و حداکثر ۳۵۵ روز) و متوسط سن افراد ۴۴ سال بود. *E-Coli* و *Enterococci* هر کدام با ۲ مورد، بیشترین جرمهای عامل عفونت بودند. در این مطالعه بین عفونت قبلی با CMV و عفونت محل زخم با استافیلوکک طلائی و استافیلوکک کواگولاز منفی رابطه معنی داری به دست آمد ($p=0/041$).

• پس زدگی حاد پیوند:

۳۵ مورد (۲۵٪) پس زدگی حاد پیوند وجود داشت. میانگین سن افراد ۴۵ سال و زمان پس زدگی به طور متوسط ۸۵ روز پس از پیوند بود و افراد به طور متوسط سطح کراتینین به میزان $4/87 \text{ mg/dl}$ داشتند. ۴۰٪ از این بیماران فشارخون و ۱۱٪ دیابت داشتند. پس زدگی حاد و عفونت همزمان در ۱۰ بیمار (۷٪) اتفاق افتاد که علت آنها عفونت ادراری (۵ مورد)، CMV (۲)، سپسیس (۲) و HCV (۱) بودند. در هنگام پس زدگی بیماران به طور متوسط تحت درمان با $1647/05 \text{ mg/day}$ سایکلواسپورین A، $28/6 \text{ mg/day}$ پردنیزولون و $279/4 \text{ mg/day}$ میکوفنولیت موفتیل بودند. از این بیماران ۳ نفر فوت شدند، در ۴ نفر پیوند از بیمارمرگ مغزی انجام شده بود و ۱۴ نفر قبل از ATG rejection دریافت کرده بودند.

• میزان مرگ و میر:

به طور کلی، ۱۱ بیمار [۷/۷٪] (۷ مرد و ۴ زن) فوت کردند که علت مرگ در ۵ بیمار (۳/۵٪)، عفونتها بودند. از این بیماران، ۲ نفر به علت سپسیس ناشی از باکتریهای گرم منفی روده ای، یک نفر به علت سپسیس ناشی از استافیلوکک طلائی، یک نفر به علت سپسیس ناشی از استافیلوکک کواگولاز منفی و یک نفر به علت سپسیس

Klebsiella (۹ مورد) بود و در رده بعدی *E-Coli* و *Enterococci* با ۳ و ۲ مورد عفونت قرار داشتند. ۸ نفر (۳۲٪) از این بیماران در ادامه دچار پس زدگی حاد پیوند گردیدند (با متوسط کراتینین $4/26 \text{ mg/dl}$). ۲ نفر (۸٪) از این افراد پیوند کلیه از بیمارمرگ مغزی شده بودند و ۲ نفر (۸٪) در سال اول فوت نمودند که هر دوی آنها از اهدا کننده زنده پیوند شده بودند. ضمناً ۳ نفر (۱۲٪) نیز قبل از عفونت، ATG دریافت نموده بودند. ۱۹٪ از عفونتهای CMV در طی دوران بستری در بیمارستان بوقوع پیوست.

۲-HCV : در آزمایشات سرولوژیک هنگام پیوند، ۳ نفر از بیماران anti HCV antibody (ELISA) مثبت داشتند ولی HCV RNA (PCR) در هر سه مورد منفی بود. ۲ نفر از این بیماران دچار پس زدگی حاد پیوند شدند که میانگین کراتینین زمان پس زدگی $4/65 \text{ mg/dl}$ بود و زمان پس زدگی به طور متوسط ۱۷۱ روز پس از پیوند بود. تنها یک مورد از بیماران پیوند شده پس از گذشت ۵۳۴ روز از زمان پیوند دچار عفونت با HCV یعنی ELISA و PCR مثبت گردید (در سال دوم) [آزمایشات سرولوژیک قبل از پیوند منفی بودند]. بین مثبت بودن آزمایشات سرولوژیک ویروس هپاتیت C هنگام پیوند و تجویز ATG در دوره بستری پس از پیوند رابطه معنی داری به دست آمد ($p=0/049$).

۳-HBV : ۲ بیمار در آزمایشات سرولوژیک هنگام پیوند HBs antigen مثبت بودند که هر دو در طول سال اول دچار عفونت ادراری تحتانی شدند. تنها یک مورد از بیماران پس از ۲۰۵ روز از زمان پیوند، دچار عفونت با HBV شد. (آزمایشات قبل از پیوند منفی بودند).

۴-VZV : ۲ بیمار دچار عفونت با واریسل-زوستر شدند که میانگین سن آنها، زمان ابتلا و میزان کراتینین، سایکلواسپورین A، پردنیزولون و میکوفنولیت موفتیل در هنگام عفونت در این بیماران به ترتیب ۱۹/۵ سال، ۲۴ روز، $2/6 \text{ mg/dl}$ ، 1750 mg/day ، 15 mg/day و 350 mg/day بود.

برای ایجاد عفونت بعد از پیوند بشمار می رود
(Fishman J.A. and Rubin R.H. ۱۹۹۸).

از لحاظ زمان پیدایش عفونتها، عفونتهای
باکتریال عمدتاً در ماه اول دیده می شوند و تکنیک
صحیح جراحی در پیشگیری از آنها نقش اساسی دارد
(Schmidt A. and Oberbauer R. ۱۹۹۹,)
(Hibberd P.L. and Rubin R.H. ۱۹۹۳,
Snydman D.R. ۱۹۹۹). همچنین پس از پیوند، از
ماه دوم تا ششم، ۲/۳ موارد بیماریهای تب دار
توسط CMV ایجاد می شود (Sim S.K. et al.)
(Dickenmann et al. ۲۰۰۳, Pascual J. et al. ۱۹۹۷,
۲۰۰۱).

به طور کلی CMV به تنهایی شایعترین عامل
مشکلات عفونی پس از پیوند کلیه است که در کمتر
از ۲۰٪ بیماران پیوندی، ایجاد عفونت علامتدار
می کند (Dickenmann et al. ۲۰۰۳, Pascual J. et al.
۲۰۰۱, M.J. et al.) در میان عفونتهای باکتریال عفونت
با *Enterobacteriaceae* به ویژه *E-Coli* و *Klebsiella*
دیگران شایعتر است (Ghasemian S.M. et al. ۲۰۰۱,
Maraha B. et al. ۱۹۹۶). عفونتهای پوستی -
مخاطی با ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) و واریسلا-
زوسترا (VZV)، در افراد پیوندی شایعتر از جمعیت
عادی است، و معمولاً در ۶ ماهه اول پس از پیوند رخ می
دهد (Snydman D.R. ۱۹۹۹, Takahashi K. et al. ۱۹۸۹,
al.). تنها در کمتر از ۵٪ افراد پیوندی، عفونت با
ویروس هپاتیت B (HBV) دیده می شود، در حالیکه در
بعضی مطالعات تا حدود ۵۰٪ از افرادی که کاندیدای
پیوند کلیه بوده اند از لحاظ ویروس هپاتیت C (HCV)
مثبت گزارش شده اند (Oguz Y. et al. ۲۰۰۲,)
(Morales J.M. et al. ۲۰۰۴). شایعترین عفونت
قارچی در افراد پیوند کلیه کاندیدیازیس است که معمولاً
خود را به صورت یک موکوزیت سطحی مثل ازوفازیت
یا سیستیت نشان می دهد و دومین عفونت شایع
قارچی، عفونت با *Aspergillus* و به خصوص *A.Flavus*

ناشی از آسپرژیلوس فوت شدند. ۴۵٪ از بیماران فوت
شده مبتلا به فشارخون و ۱۸٪ نیز مبتلا به دیابت بودند.
میانگین سن، زمان فوت و کراتینین خون در هنگام فوت
به ترتیب، ۴۳ سال، ۵۳ روز و ۵/۶۱ mg/dl بود.

• Graft Loss

در این مطالعه، ۱۶ مورد (۱۱/۲٪) graft loss دیده
شد (۵ مورد به علت پس زدگی حاد و ۱۱ مورد فوت). ۲
نفر از این بیماران دچار عفونت با CMV شدند، در ۲
نفر نیز عفونت ادراری تحتانی رخ داد و ۵ نفر نیز دچار
سپسیس گردیدند. میانگین سن افراد و زمان از دست
رفتن پیوند به ترتیب ۴۳ سال و ۱۵۱ روز بود.

بحث :

در مورد شیوع کلی عفونتهای پس از پیوند و
شایعترین محل عفونت، مطالعات مختلف و نتایج متفاوتی
وجود دارد (Viale P. and Scudeller L. ۲۰۰۴,)
(Morduchowicz G. et al. ۱۹۸۵, Conrad S. et
al. ۱۹۹۵, Goya N. et al. ۱۹۹۷, Schmaldienst
et al. ۱۹۸۰, Ramos E. et al. ۲۰۰۲, S. et al.).
Maraha و همکارانش، در طی سالهای
۱۹۹۲-۱۹۹۷، ۱۹۲ گیرنده پیوند کلیه را مورد بررسی قرار
دادند، در این مطالعه، ۷۱٪ از بیماران در سال اول پس از
پیوند دچار عفونت شدند که شایعترین عفونتها، عفونتهای
مجاری ادراری (۶۱٪)، عفونتهای مجاری تنفسی (۸٪) و
سپس عفونتهای داخل شکمی (۷٪) بودند (Maraha B.
et al. ۲۰۰۱).

پیوند کلیه از بیمار مرگ مغزی و نوع رژیم درمانی
بیمار از مواردی هستند که در پیدایش عفونتهای پس از
پیوند نقش اساسی دارند (Bernabea-Wittel M.
et al. ۱۹۷۹, Ahren M.J. et al. ۲۰۰۲, El-
Agroudy A.E. et al. ۲۰۰۳).

Rubin و Fishman در طی مطالعه ای
گزارش دادند که ایمونوساپرشن یک ریسک فاکتور مهم

نیز پیوند از بیمار مرگ مغزی باعث افزایش خطر ابتلا به عفونت ادراری تحتانی شده. همچنین در دریافت کنندگان پیوند از بیمار مرگ مغزی و نیز بیمارانی که بعلل گلوبولونفریت و یا دیابت دچار نارسانی کلیه شده بودند، احتمال خطر ابتلا به عفونت CMV بیشتر بود. عفونت با HBV مشابه دیگر مطالعات بود ولی عفونت با میکوباکتریومها و HCV در مقایسه با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه به میزان قابل توجهی پایین تر بود. عفونت با واریسلا زوستر بیشتر در گیرندگان کلیه از بیماران مرگ مغزی دیده شد.

از ۱۰ نفری که پیوند کلیه از بیمار مرگ مغزی شده بودند ۴ نفر دچار پس زدن پیوند شدند که این نشان دهنده ارتباطی بین این دو متغیر بود. علاوه بر این، در جنس مذکر و نیز در بیمارانی که بعلت فشارخون دچار نارسانی کلیه شده بودند، احتمال خطر پس زدگی حاد پیوند بیشتر بود. ۱۱ نفر از بیماران در سال اول پس از پیوند فوت شدند که ۵ نفر از آنها (۴۵٪) قبل از فوت دچار عفونت شده بودند. میانگین دوزاژ داروها هنگام ترخیص پس از پیوند در این بیماران به طور معنی داری ($p < 0/05$) از سایر افراد بالاتر بود. نتایج این مطالعه مشخص کرد که بین پیوند کلیه از بیمار مرگ مغزی و میزان مرگ و میر در سال اول پس از پیوند، رابطه معنی داری وجود دارد ($p = 0/006$). همچنین احتمال مرگ و میر در بیمارانی که بعلت فشارخون و دیابت دچار نارسانی کلیه شده بودند، بیشتر از سایر بیماران بود. در نهایت، توجه این نتایج نیازمند انجام تحقیقات و مطالعات جامع و گسترده تری است.

نتیجه گیری :

بطور کلی، این مطالعه اهمیت و نقش عفونتها را در بیماریزایی و مرگ و میر پس از پیوند نشان می دهد، لذا توصیه می شود افراد پر خطر در هنگام پیوند با انجام آزمایشات سرولوژیک مناسب، شناسایی گردند و پیگیری آنها نسبت به سایر افراد با دقت بیشتری انجام شود.

و *A.Fumigatus* می باشد (Schmidt A. and Oberbauer R. ۱۹۹۹, Snyderman D.R. ۱۹۹۹). عفونت با میکوباکتریومها در کشورهای در حال توسعه مشکل مهمی در افراد پیوندی محسوب می شود و بعد از پیوند بسیار شایع تر از جمعیت نرمال هستند، به طوری که در هند شیوع آن بیش از ۱۰٪ است (Vandermarliere A. et al. ۲۰۰۳, Queipo J.A.) (et al. ۲۰۰۳, Lui S.L. et al. ۲۰۰۴). Nikonenko و همکاران مطالعه ای بر روی ۲۷۰ گیرنده کلیه انجام دادند، در آن مطالعه، graft loss در ۲۰/۵٪ بیماران اتفاق افتاد (Nikonenko A.S. ۲۰۰۱). افرادی که در دوره یکساله پس از پیوند دچار عفونتهای فرصت طلب می شوند، معمولاً سطح کراتینین بالاتری دارند، دوزاژ بالاتری از داروهای سرکوبگر ایمنی مصرف می کنند و سابقه حملات مکرر پس زدن پیوند داشته اند (Schmidt A. and Oberbauer R. ۱۹۹۹, Snyderman D.R. ۱۹۹۹). به طور کلی شیوع مرگ و میر در سال اول پس از پیوند ۱۰-۵٪ می باشد که نیمی از این موارد به علت عوارض عفونی است (Tanphaichitr N.T. and Brennan D.C.) (۲۰۰۴, Rashed A. and Aboud O. ۲۰۰۰). در مطالعه ما عفونت با *Klebsiella* شایعترین عفونت بود (۳۴ مورد) و عفونت با سائتومگالوویروس در رده دوم قرار گرفت (۲۵ مورد). همانند سایر بررسی ها، شایعترین محل، عفونت مجاری ادراری تحتانی بود (۴۲٪). میانگین زمان ابتلا به عفونتهای باکتریال (۵۸ روز) و میانگین زمان ابتلا به CMV (۱۳۶ روز) با سایر مطالعات همخوانی داشت. یافته های این مطالعه نشان داد که عفونت مجاری ادراری و CMV با پس زدگی حاد پس از پیوند ارتباط معنی داری نداشتند اما افرادی که دچار عفونت ادراری شده بودند، هنگام پس زدگی حاد پیوند به طور معنی داری کراتینین بالاتری داشتند (6.37 mg/dl در مقابل 3.98 mg/dl) ($p = 0/015$). عواملی مانند جنس مؤنث، افزایش سن، زمان اقامت طولانیتر در بیمارستان و

آشکار، باید درمان تجربی پیش از آنکه نتایج آزمایشگاهی آماده گردد، آغاز شود.

مجاری ادراری شایع ترین محل عفونت محسوب می شوند، بنابراین در این زمینه بیماران پرخطر باید مورد توجه بسیار قرار گیرند (برای مثال دیابتی ها). همچنین به منظور کاهش خطر عفونت، توصیه بر این است که کاترهای ادراری در مراحل اولیه پس از پیوند خارج گردند.

همچنین با توجه به نتایج این مطالعه افرادی که در هنگام ترخیص پس از پیوند، کراتینین های بالاتری دارند و دوزاژ بالاتر از حد معمول دارو می گیرند، افراد پرخطر محسوب می شوند (از لحاظ عوارض عفونی و فوت در سال اول پس از پیوند) و این افراد باید از لحاظ علائم بالینی بیماریهای عفونی توجه شوند و نیز پیگیری آنها با وسواس بیشتری صورت گیرد. علاوه بر این، توصیه می گردد که کلیه عفونتها پیش از انجام عمل پیوند، مورد درمان قرار گیرند. همچنین در صورت وجود عفونت

جدول ۱- مشخصات ۱۴۲ گیرنده پیوند کلیه شرکت کننده در مطالعه و ۳۷ بیمار خارج شده از مطالعه

ویژگی	در مطالعه	ارزش	خارج از مطالعه
کل بیماران	۱۴۲		۳۷
جنس مونث	۵۰ (۳۵)		۱۱ (۳۰)
سن (سال)			
میانگین	۴۱		۴۵
طیف	۸-۷۳		۱۷-۶۴
انحراف معیار	۱۴/۴۷		۲۱/۳۲
بستری بعد از پیوند (روز)			
میانگین	۲۴		۲۴
طیف	۹-۱۱۳		۱۳-۶۲
انحراف معیار	۱۳/۱۲		۱۵/۴۳
دهنده پیوند			
غیروابسته	۱۲۰ (۸۵)		۳۱ (۸۴)
وابسته	۱۲ (۸)		۲ (۵)
جسد	۱۰ (۷)		۴ (۱۱)
پانل مثبت	۱ (۰/۷)*		-
دومین پیوند	۳ (۲)**		-

*CMV آنتی ژن در وی مثبت شد و نیز دچار عفونت ادراری با کلبسیلا در طی پیگیری گردید.

**یکی از آنها بعلت سپسیس فوت نمود، در دیگری CMV آنتی ژن مثبت شد و دچار پس زدگی حاد پیوند گردید.

جدول ۲- پاتوزنهای به دست آمده در عفونتها

میکروارگانیزم ها	UTI	RTI	عفونت زخم	سایر عفونت ها	جمع (درصد)
باکتری					
کلبسیلا	۳۱	۱	-	۲	۳۴ (۲۴)
اشریشیاکلی	۱۰	۱	۲	۱	۱۴ (۱۰)
انتروکوکوسی	۱۰	-	۲	۱	۱۳ (۹)
پسودوموناس	۶	۱	-	-	۷ (۵)
استاف اورئوس	-	۱	۲	۱	۴ (۳)
استاف کوآگولاز منفی	۱	۱	۱	۱	۴ (۳)
استرپتوکوکوس	۱	۲	-	-	۳ (۲)
سیتروباکتر	۱	-	۱	-	۲ (۱)
مایکوپلاسما	-	۱	-	۱	۲ (۱)
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس	-	-	-	۱	۱ (۰/۷)
ویروس					
سیتومگالوویروس	-	-	-	۲۵	۲۵ (۱۸)
ویروس هپاتیت C	-	-	-	۴ (۱ + ۳)*	۴ (۳)
ویروس هپاتیت B	-	-	-	۳ (۱ + ۲)**	۳ (۲)
ویروس واریسلازوستر	-	-	-	۲	۲ (۱)
ویروس هرپس سیمپلکس	-	-	-	۱	۱ (۰/۷)
قارچ					
مخمر	۳	-	-	-	۳ (۲)
آسپرژیلوس	-	-	-	۱	۱ (۰/۷)
کاندیدا	-	-	-	۱	۱ (۰/۷)
تک یاخته					
آنتامباهیستولیتیکا	-	-	-	۲	۲ (۱)

* در ۳ بیمار سرولوژی HCV هنگام پیوند مثبت بود و تنها یک بیمار دچار عفونت با HCV شد.

** در ۲ بیمار سرولوژی HBV هنگام پیوند مثبت بود و تنها یک بیمار دچار عفونت با HBV شد.

UTI, urinary tract infection; RTI, respiratory tract infection; Staph Coa-neg, staphylococcus coagulase-negative.

جدول ۳- ارتباط علل اصلی نارسایی کلیه با عوارض عفونی پس از پیوند.

Pyelonephritis	Reflux	Calculi	PCKD	GN	DM	HTN	
۱	۲	۵	۴	۴	۶	۲۲	عفونت دستگاه ادراری
۱	-	-	۱	۲	-	۳	عفونت دستگاه تنفسی
-	۱	۲	۲	۳	۴	۷	سیتومگالوویروس
-	-	-	-	-	۴	۴	عفونت زخم
-	۲	۲	۲	۳	۴	۱۴	پس زدگی حاد پیوند
-	-	۲	۲	۱	۲	۵	مرگ و میر

HTN, hypertension; GN, glomerulonephritis; DM, diabetes mellitus; PCKD, polycystic kidney disease; UTI, urinary tract infection; RTI, respiratory tract infection.

جدول ۴- نسبت میزان مخاطره متغیرهای جنس، سن، نوع پیوند، اقامت در بیمارستان و بیماریهای زمینه ای بر حسب زمان ایجاد عوارض عفونی پس از پیوند.

متغیر	فاصله زمانی تا		UTI		CMV		رد پیوند		مرگ
	P-Vlaue	Hazard Ratio	P-Vlaue	Hazard Ratio	P-Vlaue	Hazard Ratio	P-Vlaue	Hazard Ratio	
جنس	۰/۶۸	۰/۱۶	۰/۸۴	۱/۰۸	۰/۸۴	۱/۰۸	۰/۱۹	۱/۰۶	۰/۹۱
سن*	۱/۳۱	۰/۳۲	۰/۷۶	۱/۱۳	۰/۷۶	۱/۱۳	۰/۸۳	۱/۰۰	۰/۹۹
اقامت در بیمارستان**	۱/۲۳	۰/۶۹	۰/۸۵	۱/۱۴	۰/۸۵	۱/۱۴	۰/۲۶	۶/۱۷	۰/۰۱
فشار خون	۱/۵۱	۰/۱۳	۰/۹۵	۱/۰۰	۰/۹۵	۱/۰۰	۰/۸۱	۰/۴۰	۰/۲۱
دیابت	۱/۰۴	۰/۸۸	۰/۴۹	۰/۸۰	۰/۴۹	۰/۸۰	۰/۵۱	۱/۵۱	۰/۵۲
گلوومرولونفریت	۱/۰۰	۰/۴۹	۰/۸۷	۱/۱۰	۰/۸۷	۱/۱۰	۰/۹۷	۲/۷۶	۰/۲۲
	۰/۹۰	۰/۷۱	۰/۶۳	۰/۶۳	۰/۶۳	۰/۶۳	۰/۸۱	۰/۹۴	۰/۹۶

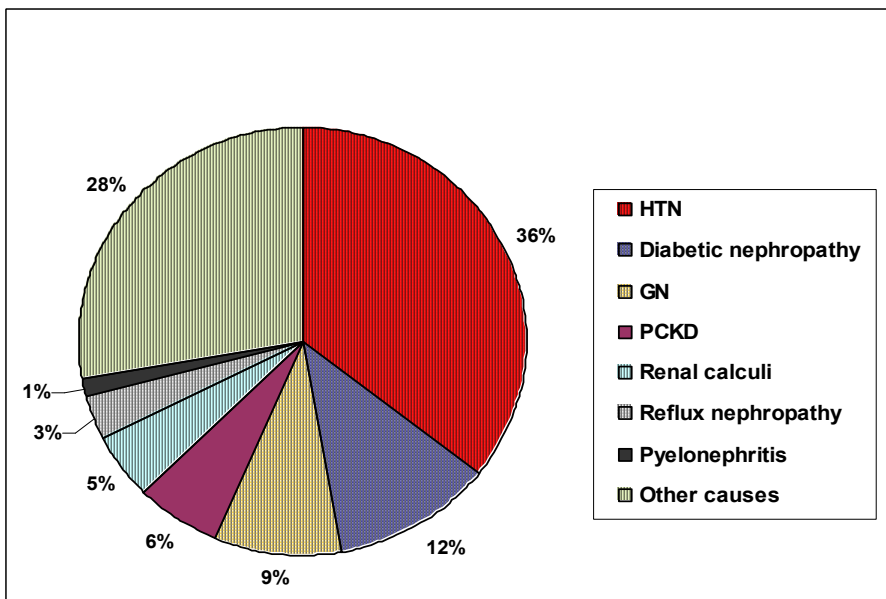
*نسبت سن ۴۱ < به ۴۱ ≥ سال.

**نسبت میزان اقامت ۲۴ < به ۲۴ ≥ روز در بیمارستان.

جدول ۵- عفونتهای قارچی، پروتوزوال و سایر عفونتهای باکتریایی یافت شده در مطالعه

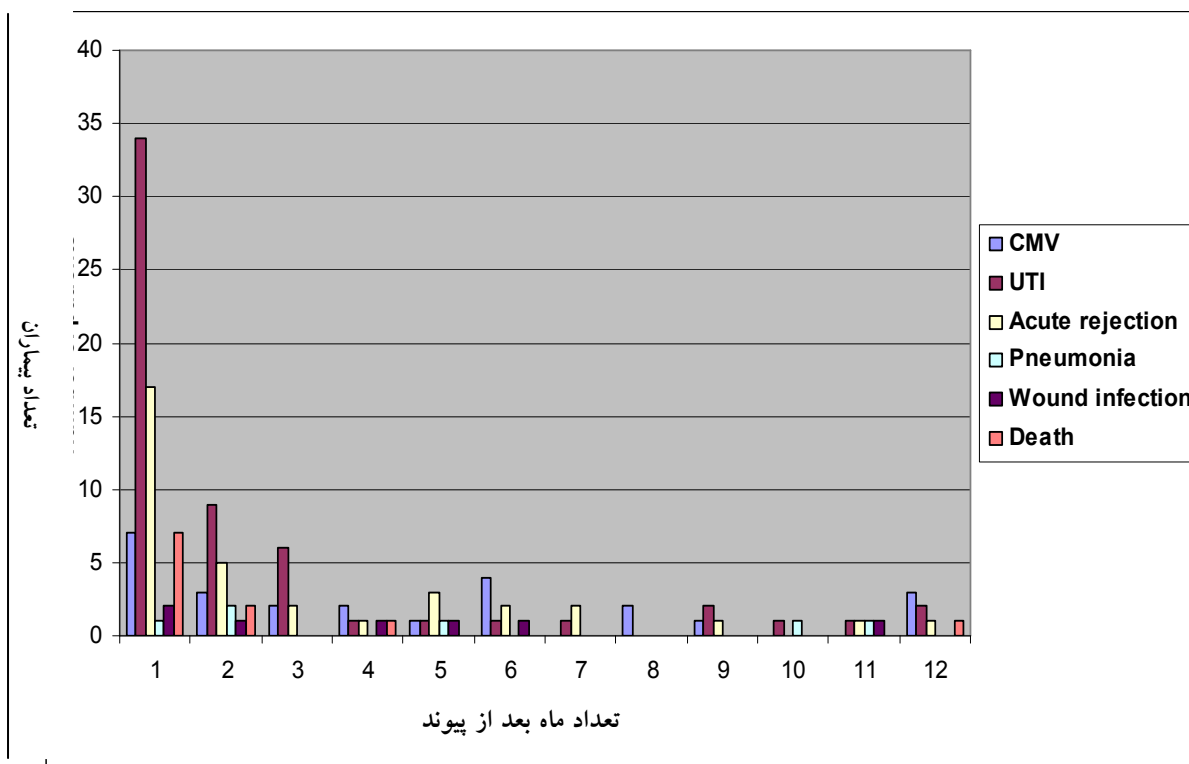
ویژگی	نوع دهنده	وضعیت بیماری	پاتوزن	زمان رخداد	ارزش (%)	عفونت
Expired	C	PCKD	پاتوزن	۹۶	۳(۲)	مخمر
-	U	DM	مخمر	۱۳۴		
-	U	GN		۲۱۴		
-	U	PCKD	انتامبا هیستولیتیکا	۴۶	۲(۱)	دیسانتی آمیبی
-	U	Reflux		۱۲۸		
-	U	HTN	مایکوپلاسما	۵۹	۲(۱)	عفونت گوش میانی
CMV Ag+ & acute rejection	U	PCKD	استاف(کواگولاز منفی)	۸۳		
Expired	U	Calculi	آسپرژیلوس فوماگاتوس	۱۲۵	۱(۰/۷)	آسپرژیلوس
CMV Ag+	U	HTN	کاندیدا آلبیکانس	۱۷۲	۱(۰/۷)	کاندیدازیس
CMV Ag+ & expired	U	DM & HTN	استاف(اورئوس)	۱۲۰	۱(۰/۷)	استئومیلیت
CMV Ag+	U	HTN	انتروکوکسی	۲۸۲	۱(۰/۷)	آندوکاردیت
-	U	GN	کلپسیا	۴۵	۱(۰/۷)	آب اطراف کلیه
-	U	HTN	مایکوباکتریوم توپیرکلوزیس	۳۹۵	۱(۰/۷)	مایکوباکتریایی
-	U	DM	اشریشیاکلی	۱۹۰	۱(۰/۷)	اپیدیدیمیو (اورکیت)

HTN, hypertension; GN, glomerulonephritis; DM, diabetes mellitus.
 PCKD, polycystic kidney disease; CMV, cytomegalovirus;
 U, unrelated living; C, cadaveric; Ag, antigen.



نمودار ۱- علل اصلی نارسایی کلیه.

HTN, hypertension; GN, glomerulonephritis; PCKD, polycystic kidney disease.



نمودار ۲- جدول زمانی عوارض عفونی پس از پیوند در طی یکسال پیگیری.

CMV, cytomegalovirus; UTI, urinary tract infection.

References:

- Ahren M.J., Comite H. and Andride V.T. (۱۹۷۹) Infectious complications associated with renal transplantation: analysis of risk factors. *Yale J biol.* ۵۱: ۵۱۳-۲۵.
- Bernabea-Wittel M., Narajo M. and Cisneros J.M., Canas E., Gentil M.A., Algarra G., Pereira P., Gonzalez-Roncevo F.J., de Alarcon A. and Pachon J. (۲۰۰۲) Infection renal transplant recipients receiving Mycophenolate versus Azathioprine based immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* ۲۱: ۱۷۳-۸۰.
- Conrad S., Schneider A.W., Gonnermann D., Ganama A., Tenschert W. and Huland H. (۱۹۹۴) Urologic complications after kidney transplantation. Experiences in a center with ۵۳۹ recipients. *Urologe A.* ۳۳: ۳۹۲-۴۰۰.
- Dickenmann M.J, Cathomas G. and Steiger J., Mihatsch M.J., Thiel G. and Tamm M. (۲۰۰۱) Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation. *Transplantation.* ۷۱: ۷۶۴-۷.
- El-Agroudy A.E., Bakr M.A., Shehab El-Dein A.B. and Ghoneim M.A. (۲۰۰۳) Death with Functioning Graft in Living Donor Kidney Transplantation: Analysis of Risk Factors. *Am J Neph.* ۲۳:۱۸۶-۱۹۳.
- Fishman J.A. and Rubin R.H.(۱۹۹۸) Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* ۳۳۸: ۱۷۴۱-۵۱.
- Garner J.S., Jarvis W.R. and Emori T.G., Horan T.C. and Hughes J.M. (۱۹۹۸) CDC definitions for nosocomial infections. ۱۹۸۸. *Am J Infect Control.* ۱۶: ۱۲۸-۴۰.
- Ghasemian S.M., Guleria A.S., Khawand N.Y. and Light J.A. (۱۹۹۶) Diagnosis and management of the urologic complication of renal transplantation. *Clin Transplant.* ۱۰: ۲۱۸-۲۲۳.
- Goya N., Tanabe K. and Iguchi Y., Oshima T., Yagisawa T., Toma H., Agishi T., Ota K. and Takahashi K. (۱۹۹۷) Prevalence of urinary tract infection during outpatient follow-up after renal transplantation. *Infection.* ۲۵:۱۰۱-۵.
- Hibberd P.L. and Rubin R.H. (۱۹۹۳) Renal transplantation and related infections. *Semin Respir Infect.* ۸: ۲۱۶-۲۴.
- Iftikhar K.R., Moin S., Badsha S. and Kharian M.H.(۲۰۰۳) Post-transplant complications. *Pakistan J Med Res.* ۴۲:۲۳۸-۲۴۱.
- John G.T., Date A., Mathew C.M., Jeyaseelan L., Jacob C.K. and Shastry J.C. (۱۹۹۶) A time table for infections after renal transplantation in the tropics. *Transplantation.* ۶۱:۹۷۰-۲.
- Lui S.L., Tang S. and Li F.K., Choy B.Y., Chan T.M., Lo W.K. and Lai K.N. (۲۰۰۴) Tuberculous infection in southern Chinese renal transplant recipients. *Clin Transplant.* ۱۸: ۶۶۶-۶۷۱.
- Maraha B., Bonten H. and Van Hooff H., Fiolet H., Buiting A.G. and Stobberingh E.E. (۲۰۰۱) Infection complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a ۱-year follow-up. *Clin Microbiol Infect.* ۷: ۶۱۹-۲۵.

- Morales J.M., Dominguez-Gil B., Sanz-Guajardo D., Fernandez J. and Escuin F. (۲۰۰۴) The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant*. ۱۹: ۷۲-۶.
- Morduchowicz G., Pitlink S.D. and Shmeli D., Yussim A. and Djalovski S. (۱۹۸۵) Infection renal transplant recipients in Isreal. *ISr J Med Sci*. ۲۱: ۷۹۱-۷.
- Nikonenko A.S., Zavgordini S.N. and Nikonenko T.N. (۲۰۰۱) Causes of renal Allotransplant loss during first year after renal transplantation. *Klin*. ۳: ۴۸-۵۰.
- Oguz Y., Bulucu F., Oktenli C., Doganci L. and Vural A. (۲۰۰۲) Infectious complications in ۱۳۵ Turkish renal transplant patients. *Cent Eur J Public Health*. ۱۰: ۱۵۳-۶.
- Pascual J, Alarcon M.C. and Marcen R., Burgos F.J., Tato A., Tenorio M.T., Liano F. and Ortuno J. (۲۰۰۳) Cytomegalovirus infection after renal transplantation: selective prophylaxis and treatment. *Transplant Proc*. ۳۵: ۱۷۵۶-۷.
- Queipo J.A., Broseta E., Santos M., Sanchez-Plumed J., Budia A. and Jimenez-Cruz F. (۲۰۰۳) Mycobacterial infection in a series of ۱۲۶۱ renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. ۹: ۵۱۸-۲۵.
- Ramos E., Karmi S. and Alongi S.V. (۱۹۸۰) Infectious complications in renal-transplant recipients. *South Med J*. ۷۳: ۷۵۱-۴.
- Rashed A., Aboud O. (۲۰۰۴) Renal transplantation: seventeen years of follow-up in Qatar. *Transplant Proc*. ۳۶: ۱۸۳۵-۸.
- Rizvi S.A., Naqvi S.A., Hussain Z., Hashmi A., Akhtar F., Hussain M., Ahmed E., Zafar M.N., Hafiz S., Muzaffar R. and Jawad F. (۲۰۰۳) Renal transplantation in developing countries. *Kidney Int Suppl*. ۸۳: ۹۶-۱۰۰.
- Rubin R.H., Shapiro E.D. and Andriole V.T., Davis R.J. and Stamm W.R. (۱۹۹۲) Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. ۱۵: ۲۱۶-۲۷.
- Schmaldienst S., Dittrich E. and Horl W.H. (۲۰۰۲) Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol*. ۱۲: ۱۲۵-۳۰.
- Schmidt A. and Oberbauer R. (۱۹۹۹) Bacterial and fungal infections after kidney transplantation. *Curr Opin Urol*. ۹: ۴۵-۹.
- Sim S.K., Yap H.K. and Murgasu B. (۱۹۹۷) Infection in pediatric renal transplant recipients. *Ann Acad Med Singapore*. ۲۶: ۲۹۰-۳
- Snydman D.R. (۱۹۹۹) Infection in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. ۱: ۲۱-۳۰.
- Takahashi K., Yagisawa T. and Hiroshi T., Teraoka S., Fuchinoue S., Honda H., Goya N., Tanaba K., Ebihara K. and Ooba S. (۱۹۸۹) Infectious diseases in kidney transplant recipients treated with cyclosporine. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. ۸۰: ۱۷۵-۸۴.
- Tanphaichitr N.T. and Brennan D.C. (۲۰۰۰) Infectious complications in renal-transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther*. ۷: ۱۳۱-۴۶.
- Vandermarliere A., Van Audenhove A., Peetermans W.E., Vanrenterghem Y. and Maes B. (۲۰۰۳) Mycobacterial infection after renal transplantation in a

Western population. *Transpl Infect Dis.* ۵:۹-۱۵.

Viale P. and Scudeller L. (۲۰۰۴) Infectious complications after renal

transplantation. *G Ital Nefrol.* ۲۱: ۴۸-۵۲.