

KLİĞİNİMİZDE RENAL TRANSPLANTASYONDA UYGULANAN VİRAL PROFİLAKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ EVALUATION OF ANTI-VIRAL PROPHYLAXIS FOLLOWING RENAL TRANSPLANTATION

Dr. F. TÜRKMEN, Dr. İzzet TİTİZ, Dr. Deniz GÜZEY, Dr. Yıldız Özel

Haydarpaşa Numune Hastanesi Transplantasyon Ünitesi

ÖZET

Renal transplant alıcılarında CMV (Cytomegalovirus) ve diğer Herpes virüsler halen önemli mortalite ve morbidite nedenidir ve profilaksi gerektirmektedir. 25'i canlı, 22'si kadaverik donörden transplantasyon yapılan 47 olguluk serimizde 6 ay süre ile acyclovir ve immunoglobulin 25 gr postop profilaksisi uygulandı. Serolojik yöntem kullanılarak CMV tanısı konan olgular 10.1±5.4 ay takip edildi. Olguların % 21'inde CMV hastalığı, % 38'inde CMV enfeksiyonu, % 17'sinde Herpes simpleks saptandı. Zona zoster hiçbir olguda görülmedi. Herpes virüsler nedeniyle greft ve hasta kaybımız olmadı.

GİRİŞ

Günümüzde son dönem böbrek yetmezliğinde renal transplantasyon tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Ancak transplantasyondan sonra uygulanan immunosüpresif tedavi ve buna bağlı olarak gelişen viral enfeksiyonlar hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Maksimal immunosüpresyondan dolayı viral enfeksiyonların en sık görüldüğü dönem, posttransplant 1 ile 6'ncı aylardır ve Herpes virüs grubundan Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex, Varicella zoster, Epstein-Barr (EBV) en önemli enfeksiyon amilleridir (1,2,3).

CMV 1964'den beri renal transplant alıcılarında major bir patojen olarak saptanmıştır (4,5). CMV enfeksiyonu; ateş, lökopeni, trombositopeni ile birlikte respiratuvar, oküler, santral sinir sistemi, renal, hepatik, gastrointestinal sistem gibi tek veya multiorgan tutulum bulgularıyla ortaya çıkabilir, greft ve hasta kaybına neden olabilir. 1979'da CMV spesifik immunoglobulinlerinin bulunması, 1981'de acyclovirin profilaksisinde yerini alması, 1986'da gancyclovirin CMV spesifik tedavisine girmesine rağmen, renal transplant alıcılarında CMV önemli bir morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (5).

Renal transplant alıcılarında Herpes simplex, Zona zoster enfeksiyonu jeneralize olma eğilimindedir.

SUMMARY

Infections with Cytomegalovirus (CMV) and other herpes viruses are still an important source of morbidity and mortality in renal transplant recipients and necessitate prophylaxis. 47 patients 25 live related and 22 cadaveric renal transplant recipients were administered prophylaxis with acyclovir for 6 months and 25 gr immunoglobulin postop. Patients diagnosed as infected with CMV by serological method were followed up for 10.1 ± 5.4 months. 21% of cases had CMV disease, 38% had CMV infection and in 17% Herpes Simplex infection was diagnosed.

There were no loss of patient graft function due to Herpes virus infection.

Menenjit, meningoensefalit, transvers miyelit gibi nörolojik; pnömoni, hepatit, koagülopati gibi multiorgan tutulum bulgularıyla seyredebilir, üveit, keratit gibi oküler komplikasyonlar gelişebilir (1,6). Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda acyclovir kullanımının CMV ve diğer Herpes virüslere bağlı viral enfeksiyonların şiddet ve sıklığını azalttığı gösterilmiştir (4,7,8).

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 1991 ve Mart 1993 tarihleri arasında 25'i kadavra 25'i canlı vericiden 17 kadın, 33 erkek hastaya 50 renal transplantasyon yapıldı (Tablo I, II). Üç hasta post operatif dönemde eksitus oldukları için çalışmadan çıkarıldı. 47 hasta 10.1±5.4 ay takip edildi.

Tablo I: Kadaverik renal transplantasyon hastaları

Olgu	Yaşayan	Ex	Toplam
Kadın	10	1	11
Erkek	12	2	14
Toplam	22	3	25

Tablo II: Canlı donörden transplantasyon hastaları

Olgu	Yaşayan	Ex	Toplam
Kadın	6	-	6
Erkek	19	-	19
Toplam	25	-	25

Tablo III: Transplantasyonda uygulanan tedavi protokolleri

<i>Kadaverik transplantasyon</i>				
	<i>ATG mg/kg</i>	<i>Azathioprine (AZA) mg/kg</i>	<i>Prednizolon (Pred.)</i>	<i>Cyclosporine - A (CyA) mg/kg</i>
<i>Endüksiyon</i>	2	1,5	2 mg/kg/gi'm	-
<i>idame</i>	-	1,5	10 - 15 mg/gün	4
<i>Canlı donörden transplantasyon</i>				
		<i>Azathioprine (AZA) mg/kg</i>	<i>Prednizolon (Pred.)</i>	<i>Cyclosporine - A (CyA) mg/kg</i>
<i>Endüksiyon</i>		1,5 -2	2 mg/kg/gün	10
<i>idame</i>		1,5	10-15 mg/gün	4
<i>ATG : En az 7gün olmak üzere kan kreatinin düzeyi inisiyal değer % 50'sine ulaşınca kesildi. 21 günden sonra kullanılmadı.</i>				
<i>CyA : ATG kesilmeden 2 gün önce 8-10 mg/kg/gün dozu ile başlandı, idame dozu kan düzeyine göre ayarlandı. İntravenöz dozlar oral dozun 1/3'ü idi.</i>				
<i>Pred. : 1. ayda vücut ağırlığının 1/3, 3. ayda vücut ağırlığının 1/6 mg/gün olarak idame tedavisi düzenlendi.</i>				
<i>AZA : Lokosit 3000 - 4000 mi. arasında 25 mg/gün, 4000 - 6000 mi. arası 50 mg/gün, 6000 - 10000 mi arası 75 mg/gün, 10000 üstünde 100 mg/gün verildi, 3000 mi. altında kesildi.</i>				
<i>Akut rejeksiyon tedavisi</i>				
<i>1 : Kortizona hassas rejeksiyon : 500 mg/gün Metil Pred. 3 gün süre ile</i>				
<i>2 : Kortizona dirençli rejeksiyon : OKT3 5 mi/gün 10 - 14 gün süre ile</i>				

Tablo H1'de görülen ilaç protokolleri uygulandı.

Hastalara pretransplant dönemde en az bir kez, posttransplant dönemde ; ilk 6 ayda bir, sonra iki ayda bir Elisa (Abott) kiti ile CMV -IgM, CMV - IgG, Herpes IgM, HerpesigG bakıldı ve şüpheli her klinik bulguda serolojik muayene yenilendi. Ebstein - Bar ile CMV ortak antijenlerine bağlı fals pozitifliği ekarte etmek için monotest yapıldı ve negatif bulundu. Sadece CMV -IgM (+) ve IgG (+) iği ile CMV enfeksiyonu, birlikte ateş, lökopeni, trombositopeni, herhangi bir patojene bağlanamamış uni veya multi organ tutulumu varlığı ile CMV hastalığı tanısı konuldu.

Canlı donörlerin ve renal alıcıların hepsinin pretransplant dönemde CMV IgM (-) idi, kadaverik donörlerde acil şartlarda CMV bakılmadı, sonuçlar Tablo IVde gösterilmiştir.

Tablo IV: Donör ve alıcılarda CMV-IgG değerleri

<i>Canlı donörden transplantasyon</i>		
	<i>CMV - IgG (+)</i>	<i>CMV - IgG (-)</i>
<i>Donör</i>	25	-
<i>Alıcı</i>	24	1
<i>Kadaverik transplantasyon</i>		
	<i>CMV - IgG (+)</i>	<i>CMV - IgG (-)</i>
<i>Donör</i>	<i>Bilinmiyor</i>	<i>Bilinmiyor</i>
<i>Alıcı</i>	25	-

Uygulanan acyclovir profilaksisi Tablo Vde, rejeksiyon tedavisinde acyclovir tedavisi Tablo VI'da gösterilmiştir.

BULGULAR

1-CMV-IgG (-), CMV-IgG (+) donörden transplantasyon yapılan hastada CMV enfeksiyonu ve hastalığı oluşmadı.

2-On hastada (%21) posttransplant 8,3±2,8 ayda CMV hastalığı görüldü. Bu 10 hastadan birinde CMV pnömonisi, birinde CMV koliti gelişti. Diğer 8 hastada CMV hastalığı hafif idi. Ateş, öksürük, lökopeni, SGOT, SGPT düzeylerinde 2-4 kat artış saptandı.

3-CMV pnömonisi, CMV koliti posttransplant 4. ay ve 13. ayda OKT3 kullanımını takiben iki olguda ortaya çıktı.

4-8 hastada (%17) 6-8 hafta devam eden CMV-IgM (+)'liği ile CMV enfeksiyonu saptandı. Bu hastalarda CMV hastalığı gelişmedi.

5-Onsekiz hastada (%38) CMV enfeksiyonu saptandı. CMV enfeksiyonu saptanan hastaların 10'unda (%55,5) CMV hastalığı gelişti.

6- 8 hastada (%17) posttransplant 8,3±2,2 ayda Herpes labialis gelişti. Zona zoster ve EbV hiçbir olguda görülmedi.

7-Acyclovir tedavisinin kesilmesini gerektiren anlamlı bir kreatinin yükselmesi olmadı. 2 hastada lökopeni nedeniyle acyclovir 1 hafta süre ile kesildi.

8-CMV ve diğer Herpes virus enfeksiyonlarına bağlı oportünistik enfeksiyonlar nedeniyle greft ve hasta kaybı olmadı (Tablo VIII).

TARTIŞMA

Transplantlı hastalarda erken ve doğru CMV enfeksiyonu tanısı koymak hasta takibinde en önemli hedefdir. Günümüzde hızlı, güvenilir, kolay tanı metodlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. CMV enfeksiyonunun tanısı için kullanılan çeşitli metodlar vardır (Tablo VIII).

Virus izolasyonu çok değerli bir metod olmakla birlikte çok vakit alıcıdır. Elektron mikroskobu enfeksiyon varsa bile nadiren pozitif sonuçlar verir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile DNA büyümesi yönteminin yüksek sensitivitesi vardır. Hedef DNA'daki artışa yol açan çok küçük miktarlardaki virüslerin bile tesbit edilmesi mümkündür.

CMV kodlu pp65 antijeninin araştırılmasında APAAP tekniğinin peroksidaz antijen arama yöntemi-ne karşı üstünlüğü vardır. Çünkü bu yöntemle endo-

Tablo V: Acyclovir Profilaksi Protokolü

A) Donör CMV-IgG (-)ve ALICI CMV- IgG (-), Profilaksi yapılmaz.
B) Donör CMV - IgG (+) ve ALICI CMV - IgG (-), CMV - Hiperimmünglobulin 200 Paul - Ehrlich ü/kg/gün, 3 hafta ara ile 6 doz ve 800 mg/gün Acyclovir 6 ay süre ile
C) Donör CMV - IgG (+) ve ALICI CMV - IgG (+), 0,5 gr/kg/gün immünglobulin 48 saat içinde verilir ve 800 mg/gün Acyclovir 6 ay süre ile.
D) Donör CMV - IgG (-) ve ALICI CMV - IgG (+), 800 mg/gün Acyclovir 6 ay süre ile

Acyclovir operasyon günü diürece bağımlı olarak
2,5 - 5 mg/kg/gün intravenöz uygulandı.

Tablo VI: Akut rejeksiyonda Acyclovir Profilaksi Protokolü

I) Metil Pednizolonla Pulse tedavisinde; 1600 mg/gün 4 hafta süre ile acyclovir kullanılır.
II) OKT3 tedavisinde; 0,5 gr/kg immünglobulin 48 saat içinde verilir ve 1600 mg/gün 4 hafta süre ile acyclovir kullanılır.

Tablo VII: Viral Profilaksi Sonuçları

	Olgu Sayı	%	Görülme zamanı (ay)
CMV enfeksiyonu	18	38,2	6,5 ± 2,9
CMV hastalığı	10	21,2	8,3 ± 2,8
Hepes labialis	8	17,0	8,3 ± 2,2
Zona zoster	-	-	-

Tablo VIII: CMV'ü tanımlayan kullanılan

1-) Fibroblastik kültürlerde vims izolasyonu.
2-) CMV ile bağlantılı patolojinin histolojik ve sitolojik olarak incelenmesi.
3-) CMV viüonunun elektron mikroskopunda aranması.
4.) Anti-sense-m RNA ve DNA-DNA hibridizasyonu kullanılarak insim hibridizasyon ile veya polimeraz zincir reaksiyonu kullanarak DNA büyümesi yöntemi ile CMV genomunun araştırılması (DNA-PCR).
5-) Alkalen fosfataz, anti-alkalen j'osfataz (APAAP) veya immungoldsilver boyama tekniği ile CMV ile bağlantılı antijenlerin lökosit veya dokularda araştırılması.
6-) izole beta-2 mikroglobulin araştırılması
7-) CMV - IgM ve IgG'nin serolojik araştırılması

jen peroksidaz aktivitesine bağılı bir artefakt gelişmez. Her iki metotta periferik kan lökositlerinde veya direkt olarak transplant organdan yapılan ince iğne aspi-

rasyon biopsisi ile elde edilen dokuda yapılır ve bu iki yöntem birçok transplantasyon merkezinde tercih edilen yöntemdir. İzole beta2 mikroglobulinürinin araştırılması çok hızlı bir testtir. Lenfotropik virüs enfeksiyonunu erken dönemde belirler. Beta-2 mikroglobulinüri tüm lenfotropik virüslerde pozitif olabileceğinden, DNA-PCR veya pp65 antijeni gibi CMV spesifik bir yöntemle birlikte kullanılmalıdır (1,5).

Halen ülkemizdeki transplantasyon merkezlerinin CMV tanısını koyma ile ilgili en önemli problemi, olanaksızlıklar nedeniyle yukarıda bahsettiğimiz erken ve güvenilir tanı koydurucu yöntemlerin kullanılmamasıdır. Serolojik testler geç sonuç vermesi nedeniyle pratik olmamasına rağmen ünitemizde de diğer merkezlerde olduğu gibi CMV enfeksiyonu tanısında kullanılan bir yöntem olmuştur.

CMV hastalığı, renal transplant alıcılarında en sık primer enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkar ve primer enfeksiyonlar en ciddi klinik tabloları oluşturur. Latent virüs aktivasyonu ya da vericiden gelen yeni bir suş ile enfeksiyon da hastalığa sebep olabilir. Reaktivasyona bağılı CMV hastalığı en hafif seyirli olanıdır. Reinfeksiyondan dolayı oluşan hastalık şiddet yönünden her ikisi arasında bir yere düşmektedir (4). Seropozitif böbrek alan seronegatif alıcılar için CMV hiperimmünglobülini ile pasif immünizasyon, ya da gancyclovir ile profilaksi tavsiye edilmektedir (9,10,11,12). Serimizde sadece bir olgu seronegatif olup, seropozitif böbrek almıştı. Profilaktik CMV hiperimmünglobülini + acyclovir kullanılan bu olguda primer CMV hastalığı görülmedi. Hem CMV, hem de Herpes simplex virüsünün her ikisi için seronegatif olan ve seronegatif vericilerden böbrek alan hastalar dışındaki tüm hastalara profilaktik acyclovir kullanımı birçok merkezde uygulanmaktadır (4,8).

Acyclovir trifosfat CMV DNA polimerazın competitive bir inhibitörüdür.

Hücre içindeki acyclovir konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksektir. Acyclovir ile birlikte immünglobulin kullanımının, CMV hastalığının şiddet ve sıklığını azalttığı gösterilmiştir (4). Acyclovir CMV yanısıra Herpes simpleks, Zona zoster gibi diğer herpes virüsünün profilaksisinde de etkilidir. Olgularımızın 46'sında CMV-IgG (+) olması nedeniyle CMV reinfeksiyon ve reaktivasyon profilaksisinde acyclovir + immünglobulin kullanılmıştır.

Bazı merkezler ilk 3 ay acyclovir tedavisi yapılmasını yeterli görmektedir (4,8). Biz ise maksimal immünglobulin etkisinin ortaya çıktığı ve sık rejeksiyon ataklarının görüldüğü ilk 6 ay boyunca acyclovir profilaksisine devam ettik. Serimizde posttransplant 8.3 ± 2.8 aylarda CMV hastalığının, 8.25 ± 2.2 aylarda Herpes labialisin görülmesi, profilaksinin ilk 6 ay sürdürülmesinin uygun bir yaklaşım olduğunu düşündürdü.

Acyclovir profilaksisi yapılmayan renal transplant alıcılarında CMV enfeksiyonu %61-73, Herpes labialis %35.7-57 oranlarında bildirilmiştir (3,4). Literatürde acyclovir profilaksisi yapılan renal transplant grubunda CMV hastalığı %19, CMV enfeksiyonu %36 olarak bildirilmiştir. Herpes simpleks %6.7 tesbit edilmiştir (4). Bir diğer çalışmada karaciğer transplantasyonunda acyclovir profilaksisi yapılmış, CMV hastalığı % 6.6, CMV enfeksiyonu %18.3 tesbit edilmiştir (8).

Bizim oranlarımızın bu iki çalışmaya göre yüksek bulunmasının nedeni, bu çalışmalarda 3200mg/gün gibi daha yüksek doz acyclovir kullanılmasıdır. Serimizde viral enfeksiyon nedeniyle greft ve hasta kaybımız olmadı. Son yıllarda endotel hücrelerinin CMV ile enfeksiyonunun HLA antijen ekspresyonunu artırarak rejeksiyon ataklarını kolaylaştırdığı yönünde çeşitli teoriler ortaya atılmıştır (13,14). Halen belirgin olan konu, antirejeksiyon tedavisinin CMV enfeksiyonu reaktivasyonuna sebep olabileceğidir. Transplantasyonu takiben CMV enfeksiyonu geçiren hastaların 1/3'den fazlası poliklonal veya monoklonal antikorlarla tedavi edilmişlerdir. Bu nedenle CMV profilaksisinde ilk strateji donör ve alıcı arasında en uygun doku grubunun tesbit edilmesidir (5).

Monoklonal veya poliklonal antikorlarla antirejeksiyon tedavisi gören seropozitif alıcılarda gancyclovirin profilaktik kullanımında tavsiye edilmektedir (5). Biz serimizde CMV enfeksiyonu ile red atakları arasında belirgin bir ilişki kuramadık. Fakat antirejeksiyon tedavileri takiben CMV-IgM (+) İliğine sık olarak rastladık. İki olgumuzda OKT3 kullanımını takiben CMV koliti ve CMV pnömonisi gelişti.

Antirejeksiyon tedaviler sırasında biz immünglobülin + 3200 mg/gün acyclovir kullandık. Gancyclovirin potansiyel nefrotoksitesisi ve ülkemiz şartlarında transplantasyon giderlerini artırması sebebiyle ancak CMV hastalığının tedavisinde kullanılmasının uygun olacağını düşündük. CMV pnömonisi gelişen bir olguda gancyclovir temin edilemediğinden kullanılamamış, fakat klinik tablo, CMV hiperimmünglobülini kullanımı ile birlikte, immünsupressif dozunun azaltılmasıyla kontrol altına alınabilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda seropozitif hastalarda immünglobülin + acyclovir profilaksisinin CMV reaktivasyonu ve reinfeksiyonunda etkin bir yöntem olduğunu gördük. Bu kombinasyon diğer Herpes viruslarının profilaksisinde de etkilidir. Seronegatif transplant alıcılarının seropozitif böbrek almaları halinde acyclovir ile birlikte CMV hiperimmünglobülini profilakside kullanılmalıdır.

SONUÇ

1- Literatürde acyclovir profilaksisi yapılmayan renal transplant alıcılarında CMV enfeksiyonu

%61-73, Herpes labialis %35,7-57 oranlarında bildirilmektedir.

2- Acyclovir profilaksisi yapılan renal transplant grubunda CMV enfeksiyonu %36, CMV hastalığı %19 olarak bildirilmiştir. Serimizde acyclovir ve immünglobülin profilaksisi etkili görünmektedir (%21).

3- Acyclovir profilaksisi, Herpes virüslere ait oportünistik enfeksiyonların şiddet ve sıklığını azaltmaktadır. Serimizde Herpes virus nedeniyle greft ve hasta kaybımız olmadı.

4- Antirejeksiyon tedavisi derinleşen immünsupresyon nedeni ile CMV enfeksiyonunun reaktivasyonuna sebep olabilir. Transplantasyonu takiben CMV enfeksiyonu geçiren hastaların 1/3'den fazlası poliklonal veya monoklonal antikorlarla tedavi edilmişlerdir.

Serimizde anti rejeksiyon tedavileri takiben CMV-IgM (+)'üğü sıkı.

Acyclovir profilaksisi rejeksiyon tedavileri sırasında unutulmamalıdır.

5- CMV enfeksiyonu endotelde HLA antijen ekspresyonunu artırarak, rejeksiyon ataklarını davet edebilir. Serimizde CMV enfeksiyonu ile red atakları arasında belirgin bir ilişki kurulamamıştır.

6- Posttransplant 8,3 + 2,8 ayda CMV hastalığının, 8,3± 2,2 ayda Herpes labialis'in görülmesi profilaksinin ilk 6 ay sürdürülmesinin uygun bir yaklaşım olduğunu düşündürdü.

7- Seronegatif transplant alıcılarının, seropozitif böbrek almaları halinde acyclovir ile birlikte CMV hiperimmün serumu profilakside kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Balows A, Hausler WJ, Herrman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ: Manual of Clinical Microbiology, American Society for Microbiology 5. edition Washington DC, S. 822-851,1991.
- 2- Singh N, Dummer S, Kusne S. et al.: Infections with cytomegalovirus and other herpesvirus in 121 liver transplant recipients;Transmission by donated organ and the effect of OKT3 antibodies. The Journal of infectious diseases, Volum No 1, 158:1.pp 124-131,1988.
- 3- Naraqı S, Jackson GG, Jonasson O. et al.: Prospective study of prevalence, incidence and source of herpesvirus infections in patients with renal allografts The Journal of infectious diseases 136:4,pp 531-540,1977.
- 4- Balfour H, Beverly A, Chace RN et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts: N. Engl. J. Med. Vol.320 No: 21, pp 1381-1387,1989.
- 5- Hoyer J:The importance of CMV infection in transplant patients. Journal of international prograduate medicine, Vol. 1,pp3-9. June 1992.
- 6- Elliot WC, Haughton DC, Bryant ER et al.: Herpes simplex type 1 hepatitis in renal transplantation. Arch, intern, med. 140:1656-1660,1980.
- 7- Legendre C, Ducloux D, Ferroni A. et al.: Acyclovir in preventing cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. Transplantati on proceedings (14 th. international congress of the transplantation society, august 16-21 1992) vol. 25, no1,

- pp 1431,1993.
- 8- Saliba F, Eyraud D, Samuel et al.: Randomized controlled trial of acyclovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients; *Transplantation proceeding*, vol. 25, no-1, pp1444,1993.
 - 9- Sydman DR, Werner G, Heinze-Lacey B. et al.: Use of cytomegalovirus immunoglobuline to prevent of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 1987 317:1049-54.
 - 10- Conti DJ, Freed BM, Leempert: Prophylactic immunoglobulin therapy improves the outcome of renal transplantation in recipient at risk for primary cytomegalovirus disease. *Transplantation proceeding*, vol. 25, no-1, pp 1421,1993.
 - 11- Werner BG, Sydman DR, Feeman R. et al.: Cytomegalovirus immunoglobuline for the prevention of primary CMV disease in renal transplant patients: Analysis of usage under treatment IND status. *Transplantation proceeding*.vol. 25, no1. pp1441, 1993.
 - 12- Rondeau E. et al.: Prophylaxis of CMV disease by ganciclovir (DHPG) in seronegative recipients of renal allograft from seropositive donors: Book of the abstracts of the 5th. congress of the European Society for Organ Transplantation proceeding, vol.25, no-1, pp 1439,1993.
 - 13- Waldman WJ, Knight DA, Vanbuskik A. et al.: Endothelial HLAQ Class II induction mediated by allogeneic T cells activated.
 - 14- Scholz M: Infection des cellules endotheliales humaines par le CMV : Effet sur l'expression des antigenes HLA. Collaborative transplant study, 10 th. anniversary 1992, pp 16.
 - 15- Buturovic et al.: Gancyclovir treatment for severe cytomegalovirus infections following renal transplantation; Book of abstracts of the 5th. congress of the European Society for Organ Transplantation. Maastricht, Netherlands 7-10 October 1991, pp 147.