

BÖBREK TRANSPLANTASYONU SONRASI TÜBERKÜLOZ İNFEKSİYONU TUBERCULOSIS INFECTION AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Dr. Alaattin Yıldız, Dr. M. Şükrü Sever, Dr. Aydın Türkmen, Dr. S. Tevfik Ecder, Dr. Fatih Beşik*,
Dr. Levent Tabak**, Dr. Turhan Ece**, Dr. Işın Kılıçarslan***, Dr. Ergin Ark

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nefroloji, Gastroenterohepatoloji* Bilim Dalları
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı**, Patoloji Anabilim Dalları*** -İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada tüberküloz ile komplike olmuş böbrek transplantasyon alıcıları özellikle prevalans, prognoz, tedavi ve ilaç toksisitesi açısından incelenmiştir. Çeşitli türde organ tüberkülozu 520 hasta arasında 22 hastada (%4.2) saptanmıştır. Transplantasyon ile tüberkülozun tanısı arasındaki zaman süresi 44.3 ± 33.4 (3 ile 110 arasında) ay idi. Hastaların 18'inde (%82) tüberküloz transplantasyonun 1. yılından sonra ortaya çıkmıştır. En yaygın form, plörö/pulmoner tüberkülozis (% 54) idi, ancak karaciğer, jejunum, kemik ve Urogenital tutulum çeşitli türlerde saptandı. Hastaların 6'sı (%30) nedeni bilinmeyen ateş ile ortaya çıkarken, diğerleri ateş, konstitüsyonel semptomlar ve tutulan organa ait semptomlara sahipti. 16 hasta tedaviye iyi yanıt verdi ve mükemmel greft fonksiyonu ile iyileşti, buna karşın 6 hasta (%27.2) kaybedildi. Hastaların ikisi antitüberküloz tedavi başladıktan sonra 6 ay içinde hemodiyalize geri döndü. Toksik hepatit 4 hastada (%18) görüldü ve bir hastada karaciğer yetersizliği gelişti. Tedavi öncesi dönem ile karşılaştırıldığında, 10 hastada siklosporin dozu, amaçlanan düzeye ulaşmak için 0.5 ile 4 kat arttırıldı. Kararlı serum siklosporin düzeylerine Rifampisin (RMP) başlatıldıktan sonra yaklaşık 4 hafta içinde ulaşıldı.

Sonuç olarak, tüberküloz, böbrek transplantasyon hastalarında, özellikle transplantasyonun 1. yılından sonra sık görülen bir enfeksiyondur ve anlamlı oranda mortalite ve morbiditeye neden olabilir. Hastaların özellikle antitüberküloz tedavinin ilk ayında yakından izlenmesi, hasta ve greft yaşam süresini iyi yönde etkileyebilir.

SUMMARY

In this study, renal transplant recipients who were complicated with tuberculosis, were analyzed with special reference to prevalence, outcome, therapy and drug toxicity. Among 520 patients, 22 (4.2%) were diagnosed to be complicated with various organ tuberculosis. The time interval between transplantation and diagnosis of tuberculosis was 44.5 ± 33.5 (range 3 to 111) months. In 18 (82%) of the patients, tuberculosis was detected after the first year of transplantation. The most common form was pleuro/pulmonary tuberculosis (54%), but various localisations such as liver, jejunum, bone and urogenital tract were also noted. Six (30%) of the patients were presented with fever of unknown origin, while the others complained from low grade fever, constitutional symptoms and symptoms related with the involved organs. Sixteen of the 22 patients responded favorably to the treatment and improved with excellent allograft function, whereas 6 (27.2%) were lost. Two of the patients returned to hemodialysis within the following 6 months of antituberculosis therapy. Toxic hepatitis was seen intensif 4 (18%) patients, and one was complicated with acute hepatocellular failure. As compared to pretreatment period, cyclosporine dose was increased about 0.5 to fourfold in 10 of the patients in order to achieve the aimed serum levels and reached the stable serum drug levels in nearly 4 weeks after institution of rifampicin.

It was concluded that, tuberculosis, is a common infection in renal transplant recipients, especially after the first year of transplantation and may result in significant mortality and morbidity. Close follow-up of the patients especially during the first month of antituberculosis therapy, could effect the patient and graft survival rates favourably.

Anahtar kelimeler: mikobakterium enfeksiyonu, tüberküloz, böbrek transplantasyonu, hepatotoksinite.

Key Words: mycobacterium infection, tuberculosis, renal transplantation, hepatotoxicity

GİRİŞ

Tüberküloz gelişmekte olan ülkelerde sık görülen bir enfeksiyondur. Böbrek transplantasyon hastaları, kullanılan immunsupressif tedavi nedeni ile, normal sağlıklı kişilere göre yaklaşık 50 kat artmış riske sahiptir (1). Bunun yanında, bu grup hastalarda tüberkülozun tanısı ve tedavisi, semptom ve bulguların atipik olarak ortaya çıkışı ve antitüberküloz ile immunsupressif ilaçlar arası etkileşim nedeni ile daha karışıktır. Bu çalışmada, böbrek transplantasyon hastalarında tüberküloz enfeksiyonu retrospektif olarak incelenmiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

1983 ve 1996 yılları arasında böbrek transplantasyon polikliniğimizde 209 kadavra, 311 canlı donör transplantasyonlu, toplam 520 hasta izlenmiştir. Bu hastaların içinde tüberküloz enfeksiyonu saptanan 22 hasta incelenmiştir. Demografik özellikler, tanı yöntemleri, immunsupressif ve antitüberküloz tedavileri, tedavilerin komplikasyonları ve cevabı hastaların dosyaları gözden geçirilerek elde edilmiştir.

1988'den önce transplantasyonlu hastalar idame immunsupressif tedavi olarak azatiopurin (AZA) (1mg/kg) ve prednizolon (PRD) (7.5-10mg/gün) tedavisi almakta idi. Bu tarihten sonra siklosporinli (CycA) üçlü tedavi (CycA+AZA+PRD) veya diğer ikili tedavi protokolleri uygulandı. Siklosporin kullanan hastalarda ilaç dozu floresan polarizasyon immunoassay (Tdx) kullanılarak ölçülen serum düzeylerine göre ayarlandı. Kan CycA düzeyleri, antitüberküloz tedavinin ilk ayında haftada iki kez ölçülerek izlendi.

Tüberküloz enfeksiyonu tanısı,

1. Aside rezistan basilin idrar veya balgamda gösterimi veya Lowenstein besiyerinde kültürü,
2. Doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi,
3. Akciğer radyolojisi tüberkülozu düşündürülen değişiklikler gösteren veya yoğun incelemelere rağmen nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalarda antitüberküloz tedaviye iyi yanıt ile kondu. Tüm hastalar isoniazid ve RMP'e ilaveten 2 ay boyunca Pirazinamid ve Etambutol tedavisine alındı ve tedavi en az 12 ay için planlandı. Karaciğer fonksiyon testleri ilk ay haftada bir izlendi. Bazale göre dört kattan fazla bir yükselme toksik hepatit için bir gösterge olarak kabul edildi ve serum transaminazlar normale gelinceye kadar isoniazid kesildi.

SONUÇLAR

Tüberküloz, 520 hasta arasında 22 hastada saptandı ve prevalans %4.2 olarak bulundu. 22 hastanın 19'u erkek, 3'ü kadın olup, ortalama yaş 34.6 ± 6.4 (24 ile 44 arasında) idi. Onbir hasta üçlü tedavi (CycA+AZA+PRD), 8'i CycA+PRD, 3'ü AZA+PRD tedavisi almakta idi. Transplantasyon ile tüberküloz tanısı arasındaki ortalama süre 44.3 ± 33.4 (3 ile 110 arasında) ay idi. Hastaların 18'inde (%82) tüberküloz transplantasyonunun 1. yılından sonra tespit edildi. Bir hastada geçirilmiş tüberküloz öyküsü (osteomyelit) vardı ve posttransplant dönemde tüberküloz saptandığında INH profilaksisi almakta idi. Hastaların ortalama serum kreatinin düzeyi 2.0 ± 1.6 (0.9 ile 8.0 arasında) mg/dl idi ve tanı sırasında yalnızca üç hastanın serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin üstünde idi.

Çeşitli lokalizasyonda tüberküloz enfeksiyonu saptandı. En yaygın şekil pulmoner tutulum (8 hasta; %36) ve plevral tüberküloz (4 hasta; %18) idi. Plöropulmoner tutulum tüm hastaların yarısından fazlasından sorumlu idi. Bunun dışında kazeöz nekrozlu granümatöz hepatit (2 hasta; %11), jejunum tutulumu (1 hasta), osteomyelit (1 hasta), perikardit (1 hasta), menenjit (1 hasta) ve urogenital tüberküloz (1 hasta) saptandı. 3 hastada ise yaygın organ tüberkülozu saptandı. Bu hastaların ikisinde akciğer radyografisinde milier görüntü saptanırken, diğer hasta kaviter akciğer tüberkülozu sonrası karaciğer ve menenks tutulumu ile birlikte sepsis tablosunda idi.

Hastaların 6'sı nedeni bilinmeyen kronik ateş ile ortaya çıktı. Yapılan incelemelerde milier tüberküloz (1 hasta), karaciğer tutulumu (1 hasta) ve akciğer tüberkülozu (3 hasta) tespit edildi. Bir hastada ise yoğun incelemelere rağmen ateş nedeni bulunamadı. Antitüberküloz tedaviye iyi yanıt verdiğinden, yerleşimi bilinmeye?! bir tüberküloz olarak kabul edildi. Jejunum tutulumlu hasta intestinal perforasyon ile ortaya çıktı (**şekil 1**). Diğer hastalar kronik ateş, konstitüsyonel semptomlar ve tutulan organla ilgili semptomlar ile ortaya çıktı.

Tanı yöntemi açısından incelendiğinde, akciğer radyolojisinde yumuşak opasiteler, infiltrasyonlar (6), plevral effüzyon (4), kaviter lezyonlar (3), milier görüntü (2) olmak üzere 15 hastada radyolojik bulgular saptandı. Üç hastada balgamda, 1 hastada idrarda olmak üzere toplam 4 hastada mycobacterium tuberculosis izole edildi. Plevral effüzyon, perikardit ve menenjitli hastaların tümünde lenfositik pleositozlu exudative sıvı saptandı. Tüberkülozlu hastaların 8'inde

GİRİŞ

Tüberküloz gelişmekte olan ülkelerde sık görülen bir enfeksiyondur. Böbrek transplantasyon hastaları, kullanılan immunsupressif tedavi nedeni ile, normal sağlıklı kişilere göre yaklaşık 50 kat artmış riske sahiptir (1). Bunun yanında, bu grup hastalarda tüberkülozun tanısı ve tedavisi, semptom ve bulguların atipik olarak ortaya çıkışı ve antitüberküloz ile immunsupressif ilaçlar arası etkileşim nedeni ile daha karışıktır. Bu çalışmada, böbrek transplantasyon hastalarında tüberküloz enfeksiyonu retrospektif olarak incelenmiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

1983 ve 1996 yılları arasında böbrek transplantasyon polikliniğimizde 209 kadavra, 311 canlı donör transplantasyonlu, toplam 520 hasta izlenmiştir. Bu hastaların içinde tüberküloz enfeksiyonu saptanan 22 hasta incelenmiştir. Demografik özellikler, tanı yöntemleri, immunsupressif ve antitüberküloz tedavileri, tedavilerin komplikasyonları ve cevabı hastaların dosyaları gözden geçirilerek elde edilmiştir.

1988'den önce transplantasyonlu hastalar idame immunsupressif tedavi olarak azatiopurin (AZA) (1mg/kg) ve prednizolon (PRD) (7.5-10mg/gün) tedavisi almakta idi. Bu tarihten sonra siklosporinli (CycA) üçlü tedavi (CycA+AZA+PRD) veya diğer ikili tedavi protokolleri uygulandı. Siklosporin kullanan hastalarda ilaç dozu floresan polarizasyon immunoassay (Tdx) kullanılarak ölçülen serum düzeylerine göre ayarlandı. Kan CycA düzeyleri, antitüberküloz tedavinin ilk ayında haftada iki kez ölçülerek izlendi.

Tüberküloz enfeksiyonu tanısı,

1. Aside rezistan basilin idrar veya balgamda gösterimi veya Lowenstein besiyerinde kültürü,
2. Doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi,
3. Akciğer radyolojisi tüberkülozu düşündüren değişiklikler gösteren veya yoğun incelemelere rağmen nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalarda antitüberküloz tedaviye iyi yanıt ile kondu. Tüm hastalar isoniazid ve RMP'e ilaveten 2 ay boyunca Pirazinamid ve Etambutol tedavisine alındı ve tedavi en az 12 ay için planlandı. Karaciğer fonksiyon testleri ilk ay haftada bir izlendi. Bazale göre dört kattan fazla bir yükselme toksik hepatit için bir gösterge olarak kabul edildi ve serum transaminazlar normale gelinceye kadar isoniazid kesildi.

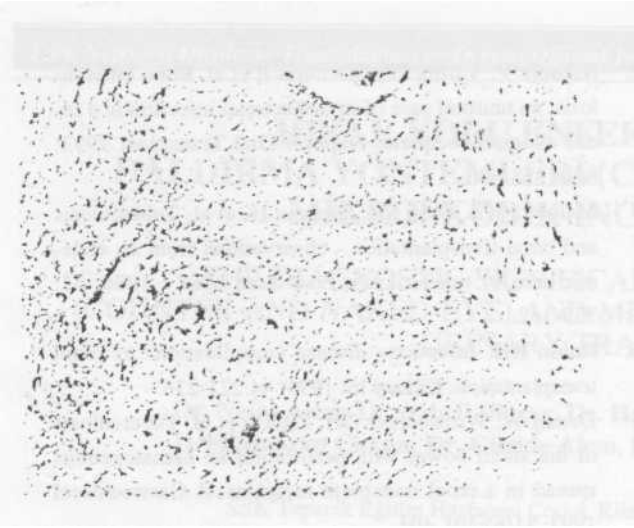
SONUÇLAR

Tüberküloz, 520 hasta arasında 22 hastada saptandı ve prevalans %4.2 olarak bulundu. 22 hastanın 19'u erkek, 3'ü kadın olup, ortalama yaş 34.6 +6.4 (24 ile 44 arasında) idi. Onbir hasta üçlü tedavi (CycA+AZA+PRD), 8'i CycA+PRD, 3'ü AZA+PRD tedavisi almakta idi. Transplantasyon ile tüberküloz tanısı arasındaki ortalama süre 44.3 +33.4 (3 ile 110 arasında) ay idi. Hastaların 18'inde (%82) tüberküloz transplantasyonunun 1. yılından sonra tespit edildi. Bir hastada geçirilmiş tüberküloz öyküsü (osteomyelit) vardı ve posttransplant dönemde tüberküloz saptandığında INH profilaksisi almakta idi. Hastaların ortalama serum kreatinin düzeyi 2.0 ±1.6 (0.9 ile 8.0 arasında) mg/dl idi ve tanı sırasında yalnızca üç hastanın serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin üstünde idi.

Çeşitli lokalizasyonda tüberküloz enfeksiyonu saptandı. En yaygın şekil pulmoner tutulum (8 hasta; %36) ve plevral tüberküloz (4 hasta; %18) idi. Plöropulmoner tutulum tüm hastaların yarısından fazlasından sorumlu idi. Bunun dışında kazeöz nekrozlu granümatöz hepatit (2 hasta; %11), jejunum tutulumu (1 hasta), osteomyelit (1 hasta), perikardit (1 hasta), menenjit (1 hasta) ve urogenital tüberküloz (1 hasta) saptandı. 3 hastada ise yaygın organ tüberkülozu saptandı. Bu hastaların ikisinde akciğer radyografisinde milier görüntü saptanırken, diğer hasta kaviter akciğer tüberkülozu sonrası karaciğer ve menenks tutulumu ile birlikte sepsis tablosunda idi.

Hastaların 6'sı nedeni bilinmeyen kronik ateş ile ortaya çıktı. Yapılan incelemelerde milier tüberküloz (1 hasta), karaciğer tutulumu (1 hasta) ve akciğer tüberkülozu (3 hasta) tespit edildi. Bir hastada ise yoğun incelemelere rağmen ateş nedeni bulunamadı. Antitüberküloz tedaviye iyi yanıt verdiğinden, yerleşimi bilinmeyen bir tüberküloz olarak kabul edildi. Jejunum tutulumlu hasta intestinal perforasyon ile ortaya çıktı (**şekil 1**). Diğer hastalar kronik ateş, konstitüsyonel semptomlar ve tutulan organla ilgili semptomlar ile ortaya çıktı.

Tanı yöntemi açısından incelendiğinde, akciğer radyolojisinde yumuşak opasiteler, infiltrasyonlar (6), plevral effüzyon (4), kaviter lezyonlar (3), milier görüntü (2) olmak üzere 15 hastada radyolojik bulgular saptandı. Üç hastada balgamda, 1 hastada idrarda olmak üzere toplam 4 hastada mycobacterium tuberculosis izole edildi. Plevral effüzyon, perikardit ve menenjitli hastaların tümünde lenfositik pleositozlu exudative sıvı saptandı. Tüberkülozlu hastaların 8'inde



Şekil 1: Ateş ve ince barsak perforasyonlu hastanın histopatolojisi: ileal mukozada Langhans tipi dev hücreli granulomatöz odak görünmektedir. (Hematoksilen-Eozin x125)

tanı biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ile kondu (4 hastada plevra, 1 hastada jejunum, 2 hastada karaciğer ve 1 hastada kemik biyopsisi ile). İki hastada karaciğer biyopsisinde kazeöz nekrozlu granulom saptandı. Mantoux deri testi yapılan 9 hastanın tümünde negatif olarak saptandı.

Tüberkülozlu 22 hastanın 16'sı (%72) tedaviye iyi yanıt verdi ve mükemmel greft fonksiyonu ile düzeldi. Buna karşılık, 4 hasta tüm immunosupressif tedavisi kesilmesine rağmen yaygın organ tüberkülozu, 1 hasta INH'a bağlı kronik aktif hepatit ve karaciğer yetmezliği ve 1 hasta jejunum perforasyonu, sepsis nedeni ile toplam 6 hasta (%27) kaybedildi. Milier tüberkülozlu iki hastada tanıdan 2 ve 23 ay sonra kaposi sarkoma gelişti. İki hasta tedavinin altı ayı içinde hemodiyalize döndü ve her ikisi de tanı sırasında 2 mg/dl'den daha yüksek serum kreatinin düzeylerine sahipti.

Toksik hepatit 4 hastada (%18) saptandı. INH kesildikten sonra serum transaminaz düzeyleri yukarıda bahsedilen karaciğer yetersizliği ile kaybedilen hasta hariç ilk haftada hızla normale döndü. INH tüm hastalara yeniden başlandı ve serum transaminaz düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. RMP ile CycA arasındaki ilaç etkileşimi nedeni ile CycA dozu 10 hastada istenen serum düzeylerine ulaşmak için 0.5 ile 4 kat arttırıldı. Bir hastada tedavi başladıktan 2 hafta sonra, akut adrenal yetersizliği ortaya çıktı ve günlük steroid dozu arttırıldı, hastanın semptomları geriledi.

TARTIŞMA

Batı ülkelerinde böbrek transplantasyon alıcılarında tüberküloz prevalansı %1-3 olarak bildirilmiştir (1, 2). Buna karşılık gelişmekte olan ülkelerde %11.5 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir (3). Bizim serimizdeki prevalans değeri %4.2 olarak bulunmuştur. Bu kısmen yüksek değerin, batı ülkelerine kıyasla ülkemizde hastalığın normal popülasyondaki yüksek sıklığı ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Organ transplantasyon alıcılarında en sık görülen şekil pulmoner/plöral formdur ve bunu dissemine tüberküloz izler. Bu iki tür tutulum hastaların 3/4'ünden fazlasından sorumludur (1, 3, 4). Diğer yandan, Rubin (5), organ transplantasyon alıcılarında, tüberkülozun ekstrapulmoner tutulumunun immunsupresyon almayan hastalara göre daha sık olduğunu bildirmiştir. Gerçekten de bir çok kemik, deri veya kas gibi yumuşak doku, ince barsak, vulva ve larenks tüberkülozu olgusu bildirilmiştir (3, 6, 7, 8, 9). Serimizde izole ekstrapulmoner tüberküloz 22 hastanın 7'sinde (%31) saptanmıştır ve daha önceki bildirilen oranlara benzerdir (1, 3, 4, 10).

İmmunsupresyonlu hastalarda, atipik klinik ve laboratuvar bulguları nedeni ile tüberküloz tanısı daha komplikedir. Bizim serimizde hastaların 6'sı (%30), nedeni bilinmeyen ateş ile ortaya çıkmıştır ve bunların 5'inde yoğun incelemeler sonrası kesin tanı mümkün olabilmıştır. Böbrek transplantasyon hastalarında, özellikle 1. yıldan sonra nedeni bilinmeyen ateşin oldukça sık nedeninin tüberküloz olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalardaki diğer bir major sorun, antitüberküloz ilaçların, özellikle INH'nin hepatotoksiste riski %58'e çıkar ve fatal seyir bu toksik hepatitli hastaların %4.6'sında bildirilmiştir (11). Bizim serimizde ortalama tedavi başladıktan 3-4 hafta sonra, %18 oranında toksik hepatit saptanmış olup bu oran transplantasyon olmayan popülasyondan yüksektir (11). Yakın dönemde bildirilen bir çalışmada da, Sakhuja ve ark. (10), ilaca bağlı hepatit oranını %21.7 olarak bulmuşlardır ve yine serilerinde 1 hasta hepatosellüler yetersizlik nedeni ile kaybedilmişti. Kesin olmamakla birlikte, AZA ve CycA'nın hepatotoksitesitesi, bu grup hastalardaki artmış toksik hepatit ve fatal seyir riskine katkıda bulunabileceği düşünüldü.

RMP, hepatik mikrozomal sitokrom p450 enzim aktivitesini arttırarak, kan CycA düzeylerinde dramatik düşmelere neden olmaktadır (12). Bizim serimizde de, tedavi öncesi serum CycA düzeylerini elde edebilmek için CycA dozu %50 ile 400 oranında arttırıldı. Serum CycA düzeylerinin yakın takibi ve ilaç dozunun düzen-

lenmesi ile, RMP başladıktan yaklaşık 4 hafta sonra kararlı serum ilaç düzeylerine ulaşıldı. RMP aynı zamanda prednizolon klirensini de arttırabilir ve net immunosupresyonu etkileyerek, akut rejeksiyon riskini arttırabilir. Serimizde antitüberküloz tedavi sırasında akut rejeksiyon atağı gözlenmedi, ancak akut surrenal yetersizliği bir hastada saptandı. RMP başladıktan sonra günlük prednizolon dozu rutin olarak %50 oranında arttırılmaktadır.

Sonuç olarak, tüberküloz gelişmekte olan ülkelerde, özellikle transplantasyonun 1. yılından sonra sık görülen bir enfeksiyondur ve anlamlı morbidite ve mortaliteye sahiptir. Nedeni bilinmeyen ateşli hastalarda bu tanının gözönüne alınması ve antitüberküloz tedavi başlanması zorunludur. Bu grup hastalarda toksik hepatit riski daha yüksektir ve bunda kullanılan hepatotoksik immunosupresif ilaçlar (AZA, CycA gibi) katkıda bulunabilir. Hastaların antitüberküloz tedavinin ilk ayı boyunca yakın izlenmesinin, hasta ve greft yaşam süresini iyi yönde etkileyebileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Qunibi WY, al-Sibai MB, Taher S, Harder EJ et al. Mycobacterial infection after renal transplantation-report of 14 cases and review of the literature. *QJ Med* 1990;77(282):1039-1060.
2. Higgins RM, Cahn AP, Porter DI et al. Mycobacterial infections after renal transplantation. *QJ Med.* 1991; 78 (286):145-153.
3. SakhujaV, Varma PP, Kathuria P et al. Bone tuberculosis: an unusual case of mycobacterial infection in a renal allograft recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(9): 868-870.
4. Malhotra KK, Dash SC, Dhawan IK et al. Tuberculosis and renal transplantation - observations from an endemic area of tuberculosis. *Post Grad Med J* 1986; 62: 359-362.
5. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1994; 44:221-236.
6. Domej W, Wirnsberger GH, Zitta S et al. Tuberculosis of the small bowel with perforation ad hematogenous spread in a renal transplant recipient. *Z Gastroenterol* 1993;31(6):401-404.
7. Ghosk AK, Verma PP, Jha V et al. Disseminated tuberculosis in a renal transplant recipient presenting as a non-healing skin ulcer. A case report. *Int J Artif Organs* 1993; 16 (3): 132-134.
8. Poniachik J- Paredes R, Thambo S, Sapunar J. Tuberculosis en pacientes transplantados renales. *Rev Med Chil.* 1990; 118(10): 1105-1110.
9. Tham SN, Choong HL. Primary tuberculosis chancre in a renal transplant patient. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26 (2 pt 2): 342-344.
10. Sakhuja V, Vivekanand J, Varma PP, et al. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 1996; 6: 211 -215.
11. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Severe isoniazid-associated hepatitis. 1993; 42 (28):545-547.
12. Peschke B, Ernst W, Gossman J et al. Antituberculous drugs in kidney transplant recipients treated with cyclosporine. *Transplantation.* 1993; 56 (1): 236-238.