

# Organ Transplantasyonu Sonrası Görülen İnfeksiyonlar ve Tedavileri

Serdar Uzel, Halit Özüt

## Giriş

Tüm transplantasyon hastalarına immünoşüpresyon uygulanmak zorundadır. İmmünoşüpresyon, rejeksiyonun kontrolünde oldukça yararlı olmasına karşın, ağır infeksiyonlara predispozisyon yaratmak başta olmak üzere geniş bir istenmeyen etki yelpazesine sahiptir. Bu kronik infeksiyon riski, tanısız zorlukları ve potansiyel ölümcül sonucu beraberinde getirir (1).

## Böbrek Transplantasyonu Sonrası Görülen İnfeksiyonlar

İmmünoşüpresyonun başlangıcından itibaren geçen süreye göre infeksiyondan sorumlu etkenleri tahmin etmek genellikle mümkündür. Erken transplantasyon sonrası dönem adı verilen ilk bir ayda hastane infeksiyonları, immünoşüpresif dönem adı verilen birinci ve altıncı ay arasında fırsatçı infeksiyonlar, geç transplantasyon sonrası dönem adı verilen altıncı ay sonrasında ise toplumda edinilmiş infeksiyonlar ön plandadır (1,2). Her üç dönemde de meydana gelen febril olaylarda infeksiyon ile rejeksiyonun ayırımı oldukça zordur. Klinik ortaya çıkışı benzer bu iki olayı birbirinden ayırmak, bazen ancak transplante böbrek biyopsisi ile mümkündür. Transplante böbrek hastaları, diğer transplantasyon yapılmışlardan, karşı konulmaz bir infeksiyon varlığında immünoşüpresyonun kesilmesi ve transplante organın feda edilerek, diyaliz alternatif olarak kullanılabilmesi ile ayrılır ve bu yüzden avantajlıdır. Genel olarak febril transplante hastaya ilk yaklaşım şu şekilde olmalıdır: Kan kültürü alınmalı, akciğer grafisi çekilmeli, idrar tahlili, kültürü ve tam kan sayımı yapılmalı, deri ve orofarinkse özel bir özen gösterilerek fizik muayene eksiksiz olarak yapılmalıdır. Empirik olarak geniş spektrumlu antibiyotiğe başlamak ancak genel durumu kötü ya da lökopenisi (özellikle de nötropenisi) olan hastalarda düşünülmelidir.

## Erken Transplantasyon Sonrası Dönem

Bu dönemdeki infeksiyonlar, hastane infeksiyonları, önceki infeksiyonun reaktivasyonu ve allogreftle geçen infeksiyonlar olarak üç bölüme incelenebilir. İlk ay içinde ya da hastanede yatarken ortaya çıkan ateş karşısında öncelikle hastane infeksiyonları düşünülmelidir. Fırsatçı infeksiyonlar, immünoşüpresyon henüz tam olarak ortaya çıkmadığından, bu dönemde seyrek; görülmeleri çevreyle aşırı karşılaşmayı düşündürür (1,3,4).

**A- Hastane İnfeksiyonları:** Bu dönemin spesifik sendromları, intravenöz kateter infeksiyonu, pnömoni, yara infeksiyonu ve üriner sistem infeksiyonudur. Daha az sıklıkla sinüzit, prostatit ve disemine mantar infeksiyonu görülür. Postoperatif dönemde uzun süre hastanede katanlarda ve/ya yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda görülen ateşin nedeni sıklıkla hastane infeksiyonlarıdır.

**Intravenöz Kateter İnfeksiyonu:** Hem periferik hem de santral kateterlere bağlı olarak sıkça görülür. Ateşli transplante hastalarda çıkarılan intravenöz kateterlerin kültürü mutlaka yapılmalıdır. Klinik infeksiyonu düşündürüyorsa Petri kutusundaki 15 veya daha fazla koloni tanıyı destekler (5). Bu infeksiyon genellikle inflamasyon belirtileri ile birlikte değildir. Intravenöz kateterlerin 48-72 saatten fazla kullanımında bakteriyemi olasılığı % 2-8'dir, paralelinde flebit olasılığı da artmıştır. Etkenler *Staphylococcus au-*

*reus*, *Klebsiella* spp. ve diğer Gram-negatif çomaklardır. Kateter çıkarıldıktan sonra empirik tedaviye 2 gr/gün vankomisin ve 6-8 gr/gün aztreonam ile başlanır. Aztreonam yerine aminoglikozid olarak gentamisin veya tobramisin 2 mg/kg/doz ilk 12-24 saat, 1.5 mg/kg/doz daha sonra kullanılabilir. Direnç biliniyorsa amikasin 15 mg/kg/gün kullanılmalıdır. Etken *Pseudomonas* spp. ise seçilecek ilaç 18 gr/gün piperasilin ya da 4-6 gr/gün seftazidimidir. Sinerjizm için birlikte aztreonam ya da bir aminoglikozid verilebilir. Özellikle hiperalbuminasyon kateterlerinde ve arteriyel kateterlerde *Candida* spp. veya *Torulopsis glabrata* infeksiyonuyla karşılaşılabilir. Tedavisi amfoterisin B'dir. Amfoterisin B test dozunun izleyerek 5-10-20-40 mg/doz 6 saatte bir ilk 24 saat içinde verilir. İkinci günlük toplam doz, günde 1 mg/kg'den fazla olmayacak şekilde hesaplanarak dört eşit dozda verilir. Sistemik infeksiyon varlığında tedaviye 12.5-37.5 mg/kg/doz oral flusitozin 6 saatte bir eklenir. Santral venöz kateterlerde en sık infeksiyon etkeni, koagülaz-negatif stafilokoklardır. Arteriyel kateterlerde enterokoklar da etken olabilir (1,6,7). Arteriyel kateterlerin dört günden fazla kalması, lokal infeksiyon ve bakteriyemi riskini artırır. Kateter cut-down ile takılmışsa veya lokal inflamasyon varsa bakteriyemi riski artar (8).

**Pnömoni:** Bu dönemdeki pnömoni karmaşık bir olaydır; postoperatif ateletazi, akut solunum yetmezliği sendromu, hemoraji, konjestif kalp yetmezliği ya da emboli ile ayırtıcı tanı zordur. Empirik tedaviye klinik durum esas alınarak başlanır. Sonrası için Gram boyama yol göstericidir. Etken bulunamazsa ve bir *Pseudomonas* suşunun etken olduğu düşünülüyorsa, tedavide bir üçüncü kuşak sefalosporin kullanılmalıdır. Etken *Pseudomonas* spp. ise seçilecek kombinasyon piperasilin veya seftazidim ile birlikte aztreonam ya da bir aminoglikoziddir.

**Yara İnfeksiyonu:** Teknik komplikasyonlarla ilgili olarak ureteral anastomozdan idrar sızması, yara hematomu veya lenfösel kaynaklanır (9). Günümüzde görülme oranı % 1'e düşmüştür. Bu infeksiyonu tanımak zordur, çünkü insizyon yerinde ağrı, eritem ve ateş gibi tipik bulgular olmayabilir ya da hafif olarak görülebilir. Erken tanı için yaraların muayenesinin çok dikkatli yapılması gerekir. Yara infeksiyonu kuşkusunda yumuşak dokuyu ve perirenal gazı ekarte etmek için rutin radyolojik tetkikler, ekstrarenal sıvıyı değerlendirmek için ultrasonografi ya da tomografi yapılmalıdır. Bir infeksiyon kaynağı bulunamadığında tomografi altında perirenal sıvının aspirasyonu yapılmalıdır. Bakteri izole edilirse 10-14 gün tedavi gerekir. Etken genellikle stafilokoklar, enterokoklar ve Gram-negatif çomaklardır. Tedavide yol gösterici Gram boyamadır. Gram-pozitif koklar için vankomisin, Gram-negatif çomaklar için üçüncü kuşak sefalosporin kullanılır. Tiksasilin/klavulanat ya da imipenem ile monoterapi düşünülebilir. Etken *Pseudomonas* spp. ise piperasilin veya seftazidim ile birlikte aztreonam ya da bir aminoglikozid kullanılır. Perinefritik infeksiyon varlığında, infeksiyonu tedavi etmek ya da vasküler anastomozun olaya katılmasını önlemek için % 75 oranında nefrektomi gerekmektedir.

**Üriner Sistem İnfeksiyonu:** Anatomik değişikliklerle sonuçlanan cerrahi manipülasyon yüzünden üriner sistem, infeksiyonun ana kaynağıdır ve en az 90 gün için daha öyle kalır. Üriner sistem infekte olduğunda allogreft yaşamı tehdit eden bakteriyeminin kaynağı haline gelir. İnfeksiyon genellikle kateter kaynaklıdır ve etkenler sıklıkla hastane kökenli Gram-negatif çomaklardır. Kli-

nikte yalnızca subfebril ateş ile karşılaşılabılır. Gram preparatı tanı ve tedavide yol göstericidir. Günümüzde kabul edilen görlüş asemptomatik bakterilerinin 10 gün tedavi edilmesi yolundadır. Karşılaştırmalı bir çalışma olmamasına karşın, oral tedavinin intravenöz tedavi kadar başarılı olduğu öne sürülmektedir. Tedavide üçüncü kuşak sefalosporinler, kotrimoksazol (2x160-800 mg/gün) ya da gentamisin kullanılabilir. Gram-pozitif kok kuşkusunda veya varlığında tedaviye 4 gr/gün ampisilin ya da vankomisin eklenir. *Pseudomonas* spp. ile oluşan ağır infeksiyonlarda seftazidim, aztreonam, tikarsilin/klavulanat (6x3 gr/gün) veya imipenem (4x500 mg/gün) kullanılmalıdır. Profilaksizde kotrimoksazol 160-800 mg günde bir kez yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 10).

**Sinüzit:** Nazogastrik ya da nazotrakeal tüpü olan hastalarda daha siktir. Tanı radyolojik tetkik ve alınabiliyorsa alınan materyalde etkenin gösterilmesi ile konur. Ateşli hastaya kesinlikle antibiyotik verilmelidir. *Pseudomonas* spp. ile kolonize olmamış hafif olgularda sefuroksim aksetil mantıklı bir seçimdir. Gram-negatif çomak ve anaeroplara kapsayan beta-laktamaz inhibitörlü penisilinler de tedavide yer alır. *Pseudomonas* spp. için seçenek piperasilin veya seftazidimdir. Tedavi süresi olarak 4-7 gün önerilmektedir.

**Prostatit:** Foley sondası kullanımı ile yakından ilişkilidir. Sonda etrafında cerahat görülebilir. Tedavide kotrimoksazol 2x160-800 mg/gün mantıklı empirik seçimdir, tedavi süresi 14 gündür.

**Disemine Mantar İnfeksiyonu:** Kateterle ilişkili sepsis, çevreyle aşırı karşılaşma veya uzamış antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir. Tedavide amfoterisin B ile birlikte flusitozin kullanılır.

**B- Önceki İnfeksiyonun Reaktivasyonu:** Geçirilmiş CMV infeksiyonunun veya tüberkülozun reaktivasyonu, *Strongyloides stercoralis* infeksiyonu kullanılan immünosüpresif ilaçlara bağlı, seyrek olmayarak karşımıza çıkabilir.

**CMV İnfeksiyonu:** Rejeksiyon nedeniyle lenfolitik immünosüpresyon yani antilenfosit globulin, antitimosit globulin veya OKT3 uygulananlarda tedaviden 4-6 hafta sonrasına kadar görülmeye olasılığı çok yüksektir. Ateş, kırıklık, nötropeni, atipik lenfomonositoz ile kendini belli eder. Pnömoni, hepatit, ensefalit, gastrointestinal ülserasyon ve kanama ya da greft disfonksiyonu şeklinde ortaya çıkabilir. Bu dönemde genellikle kendini sınırlayıcıdır. Klinik ve laboratuvar bulguları ile CMV infeksiyonu ile rejeksiyonu ayırmak çoğu kez mümkün değildir. Dahası, CMV infeksiyonu kendisi de rejeksiyonun tetiğini çekebilir. Bir görlüş göre CMV ile ilgili greft hasarının rejeksiyonun bir formu olduğu kabul edilir. Ayrıca CMV infeksiyonu, immünosüpresyonun yalnızca bir sonucu değildir, aynı zamanda immünosüpresyonu ağırlaştırır bir etkidir. Çoğu kez tek başına kalmaz; *Pneumocystis carinii*, *Nocardia* spp. veya *Listeria monocytogenes* infeksiyonu eşlik eder. En iyi tanı aracı kan ve idrar örneklerinden virus kültürüdür, ancak üreme yavaş olduğundan sonuç geç alınır. Erken tanı ancak karaciğer biyopsisi ile mümkündür. Tedavide intravenöz gansiklovir 2x5 mg/kg/gün 14-21 gün boyunca kullanılır. Kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastalardaki CMV pnömonileriyle ilgili son iki çalışmada, gansiklovir ile birlikte CMV-hiperimmünglobulin kullanıldığında belirgin olarak daha iyi sonuçlar alınmıştır. Gansiklovir ile idame tedavisi ya da süpresif tedavi 5 mg/kg/gün ya da 6 mg/kg/gün haftada 5-7 gündür (1, 11-13).

**Tüberküloz:** Miliyer yayılım ya da diseminasyon olabilir. Tüberkülin deri testi pozitif olanlarda, özellikle ilk yıl boyunca isoniazid profilaksisi mutlaka yapılmalıdır.

**S.stercoralis İnfeksiyonu:** Reaktivasyon olabilir, akciğer infiltratları ve polimikrobik bakteriyemi ile seyreden hiperinfeksiyon sendromu gelişebilir. Dışkı incelemesi yalnızca % 25 tanı koydurucudur. Balgamin Papanicolaou boyaması ve duodenal aspirasyon tanı için gerekebilir. Tedavide 50 mg/kg/gün tiabendazol iki dozda 3-5 gün kullanılır (1,14).

**C- Allograftla Geçen İnfeksiyonlar:** Yoğun bakım ünitesinde 7 günden fazla kalan hastalardan yapılan transplantasyonlarda infeksiyon geçiş olasılığı artar. Sıklıkla CMV infeksiyonu, daha az olarak da tüberküloz, strongiloidiyaz, hepatit ve HIV infeksiyonu geçişi görülür. Transplantasyon öncesi infekte olmuş böbrek transplante edilirse, hematogen ya da retrograd olarak transplantasyonu izleyen pyelonefrit görülebilir.

#### İmmünosüpresif Dönem

Bu dönem immünosüpresyonun en yoğun olduğu dönemdir. Değişen konak direncine bağlı olarak infeksiyonlar alışılmadık biçimde ortaya çıkabilir ve beklenmedik etkenlerce oluşturulabilirler. Net immünosüpresyon, CMV infeksiyonu ile daha da artar. Bu yalnızca infeksiyonlara predispozisyon yaratmakla kalmaz, aynı zamanda tümör indüksiyonunda da rol oynar (1, 15). Bu dönemde görülen infeksiyonlar şunlardır: Pnömoni, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, merkezi sinir sistem infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları, gastrointestinal sistem infeksiyonları, nedeni bulunamayan ateş.

**Pnömoni:** Tanı ve tedavi için hızlı, organize bir yaklaşım zorunludur, çünkü beş gün içinde tanı konabildiğinde sağkalım % 80 iken, beş gün içinde tanı konamazsa sağkalım % 35'e düşer. Bunun için patoloji, göğüs hastalıkları ve infeksiyon hastalıkları uzmanlarının birlikte çalışarak, pratik ve fonksiyonel bir protokol oluşturması gereklidir. Hipoksemi ve hızlı ilerleyen hastalık varlığında, eğer tanı belli değil ise hemen açık akciğer biyopsisi yapmak gerekir.

Anamnezle hastalığın ortaya çıkışı, gezi öyküsü, özellikle CMV dikkate alınarak verici ve alıcının serolojisi, hayvanlarla temas, strongiloidiyaz, kan ve kan ürünleri transfüzyonu ve immünosüpresyonun tipi ayrıntılı olarak öğrenilmelidir. Balgam örneğinin Gram ve asid dirençliliği boyaması, ayrıca virus, mantar ve *Legionella* spp. için kültürleri yapılmalıdır. *Nocardia* spp. geç ürettiği için kültürler iki hafta izlenmelidir. *S.stercoralis* için Papanicolaou boyaması, *P.carinii* için metenamin gümüş boyaması yapılmalıdır. Serum kriptokok antijenine ve *Legionella* titresine bakılmalı; immünosüpresif hastada güvenilirliği belli olmamasına karşın, bu değerler yine de transplantasyon öncesi değerlerle karşılaştırılmalıdır. Ayrıca hemokültür, arteriyel kan gazları ve akciğer grafileri ilerleyen sorunu izlemek için uygundur.

Empirik tedaviye klinik ve Gram boyama dikkate alınarak başlanır. Hastalık hafif veya orta derecede ise, Gram boyama sonuçsuz ise ya da Gram-negatif çomaklar görüldüyse ve hasta son 2-3 hafta içinde hospitalize edilmemiş ise tedavide bir üçüncü kuşak sefalosporin kullanılmalıdır. Ağır olmayan hastalarda Gram-pozitif kok veya Gram-negatif kokobasil varlığında sefuroksim aksetil ya da sodyum toplumda edinilmiş pnömoni için mantıklı bir seçimdir. Ağır hastalarda ya da son zamanlarda hospitalize edilmiş hastalarda tedaviye piperasilin veya seftazidim ile birlikte aztreonam veya bir aminoglikozidle başlanır.

24-48 saat içinde etken bulunamıyorsa bronkoskopi indikasyonu vardır. Bronkoskopi eşliğinde korunmuş fırça tekniği ile alınan örnekte mililitrede 10<sup>3</sup> bakteri olması infeksiyonu düşündürür (16). Bronkoalveoler lavaaj sıvısının *P.carinii* ve mantar aranması için metenamin gümüş ile boyaması yapılmalı, *Legionella* spp. ve *Mycobacterium tuberculosis* kültürü yapılmalı, direkt floresan antikor tekniği ile *Legionella*, adenovirus, influenza, parainfluenza, CMV, RSV ve HSV'ye karşı antikorlar aranmalıdır. Transbronşiyal biyopsi ile alınan materyalde hematoksilen ve eozin boyası ile viral inklüzyon ve granülom aranmalı, virus ve *M.tuberculosis* kültürü yapılmalı, *Toxoplasma gondii* için immüno-peroksidaz tekniği ile boyama yapılmalıdır.

Bronkoskopi ile yapılan bu üç işlem sonucunda etken bulunamazsa, açık akciğer biyopsisi indikasyonu vardır (16,17). Açık akciğer biyopsisi materyali transbronşiyal biyopsi materyali gibi

değerlendirilir. Bronkoskopi ve açık akciğer biyopsisini izleyerek tedaviye, *P.carinii* için 20-100 mg/kg/gün kotrimoksazol dört eşit dozda ve diğer etkenler için eritromisin (2-4 gr/gün dört eşit dozda) veya başka bir makrolid eklenir. *P.carinii* pnömonisi için alternatif tedavi, intravenöz pentamidindir. *Mycoplasma* spp. veya *Legionella* spp. pnömonisinde makrolidler, *Nocardia* spp. pnömonisinde sulfadiazin 4x2-3 gr/gün 3-6 ay, CMV pnömonisinde gansiklovir kullanılır (1,10,18). *Nocardia* spp. pnömonisi genellikle semptomatiktir. Radyolojik bulgular değişkendir, akciğer infiltratlarıyla eşzamanlı deri bulguları vardır, balgam kültürü % 30 pozitifdir, ileri tetkik olarak akciğer dokusunun histolojik incelemesi ve kültürü yapılmalıdır. Balgam veya akciğer dokusunda aside dirençli, Gram-pozitif filamentöz bakterilerin görülmesi ve kültür ile tanı konur (1).

**Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları:** İmmünoşüpresyon, lezyonların görünümünü değiştirebileceğinden tanı oldukça zordur. Kesin tanı için biyopsi çoğunlukla gerekir. Lezyonların değerlendirilmesi kusursuzca yapılmalıdır, çünkü sekonder infekte olma potansiyelleri yüksektir ve de tedavi edilebilecek disemine fırsatçı bir infeksiyonun erken manifestasyonu olabilir. Bu infeksiyonlar; tipik infeksiyonlar (selülit), lokalize veya ılımlı infeksiyonlar ve fırsatçı infeksiyonlar olarak üç bölümde incelenir.

**a- Tipik İnfeksiyonlar:** Poyojenik Gram-pozitif koklar (stafilokok, streptokok) tarafından oluşturulan selülit, kronik kortikosteroid tedavisine bağlı deri frajilitesinden kaynaklanır. Selülit alanı kültürü yapılabilecek minör bir fissür veya açık yara için dikkatle gözlenmeli, üretme oranı düşük olsa bile Gram boyama ve kültür için aspirasyon yapılmalıdır. Tedavide antistafilokoksik penisilinler ya da sefalosporinler, ampicilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanat kullanılabilir. Mümkünse kortikosteroid dozu azaltılmalıdır. Alışılmadık etkenler, Gram-negatif bakteriler, *Candida* spp. ve kriptokoktur. Kriptokok infeksiyonu, diğerlerinden daha subakut seyretmesiyle ayrılır. 24-48 saatlik antistafilokoksik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda biyopsi indikasyonu vardır.

**b- Lokalize veya ılımlı İnfeksiyonlar:** Virus kaynaklı infeksiyonlardır. Herpes simpleks infeksiyonunun görülme sıklığı ve ağırlığında, immünoşüpresyonun tipi ve yoğunluğu majör belirleyicidir. Antilenfosit antikor preparatları majör başlatıcıdır. Transplantasyonu izleyen 30-60 gün içinde yaklaşık hastaların yarısında mukokutanöz lezyonlar gelişir ve bunların hemen hepsi latent virus reaktivasyonundan kaynaklanır. Herpes labialis genellikle HSV tip 1 tarafından oluşturulur. Nazogastrik veya nazotrakeal sondası olanlarda siktir. Oral ve özofageal mukozaya ilerleyip, radyografik olarak kandida özofajitini taklit edebilir. Lezyonlar sıklıkla kandida ile süperinfekte olur. Yüzeysel lezyonların tedavisinde, günde 5-6 kez 7 gün topikal ya da 5x400 mg/gün 10 gün veya iyileşmeden 3 gün sonrasına kadar oral asiklovir kullanılır. Kronik şüpresyon için asiklovir günde 2-3x200 mg kullanılır. Anogenital lezyonlara HSV tip 2 neden olur. Gazlı bezle ya da veziküller sıvının aspirasyonu ile alınan örneklerden yapılan kültürlerde 24 saatte ürer. Tedavide oral asiklovir kullanılır. Disemine herpes infeksiyonu alışılmadık olmasına karşın farklı yerlerde oluşan multipl vezikül grupları olarak görülebilir. Tedavide intravenöz asiklovir 3x10 mg/kg/gün kullanılır. Varisella zoster infeksiyonu reaktivasyonu hastaların % 10'unda görülür. Sıklıkla dermatomaldır, diseminasyon seyrek. İmmünoşüpresyonun azaltılması gerekmez. Diseminasyon nadir olduğundan tedavi göz ve kulağı tutan infeksiyonlar dışında gerekli değildir. Tedavide asiklovir 3x12.5 mg/kg/gün kullanılır. Primer VZV infeksiyonu, daha önceki karşılaşma nedeniyle alışılmadıktır. Ama oluşursa hepatit, pnömoni, gastrointestinal kanama, merkezi sinir sistemi infeksiyonu ve yaygın damar içi pıhtılaşmasına neden olabilir. Transplantasyon sonrası VZV ile karşılaşan hastalara, VZV-immünooglobulin profilaksisi yapılması zorunludur. Buna karşın infeksiyon oluşursa, tedavide asiklovir 3x12.5 mg/kg/gün kullanılır

(1, 11). Papillomavirus infeksiyonu, hastaların % 40'ında görülür. Papillomavirus, siğil etkenidir. Bazı lezyonlar genişleyip biçim değiştirebilir. Güneş gören bölgelerdeki malign transformasyona uğrayabilir. Tedavi kriyocerrahidir.

**c- Fırsatçı İnfeksiyonlar:** Bu infeksiyonlar, ancak biyopsi materyalinin histolojik incelenmesi, rutin kültürler ve mikobakteri kültürü ile tanınabilir. Lokalize infeksiyonlar, atipik mikobakteriler ve mantarlarca oluşturulur. Sistemik yayılım, *Aspergillus*, *Candida*, *Zygomycetes* ile oluşan deri infeksiyonlarında görülebilir. *Aspergillus* ve *Candida* için akciğerler ve gastrointestinal sistem giriş kapısıdır. *Zygomycetes* için ise deriye travma ile giysilerden bulaşma söz konusudur. İşte bu yüzden transplantasyon hastasının derisinin korunması için özel bir özen gösterilmelidir. Disemine infeksiyonlar deri dışı bir odakta kaynaklanabilir; yaşamı tehdit eden fırsatçı bir infeksiyonun habercisi olabilir. Kriptokok infeksiyonu, merkezi sinir sistemi infeksiyonu gelişmeden haftalar, aylar önce % 25 oranında deri lezyonları ile ortaya çıkarılır. Disemine kandidiyazın erken evresinde % 15 oranında deri lezyonları görülür. *Nocardia* infeksiyonunda akciğer infiltrasyonu eşzamanlı deri döküntüsü görülebilir. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarıyla ilgili en önemli nokta, tüm atipik lezyonlardan biyopsi yapılması gerektiğinin unutulmamasıdır.

**Merkezi Sinir Sistemi İnfeksiyonları:** Üç bölümde incelenir: Meningoensefalit ve beyin apsisi, menenjit, rinoserebral mukormikoz.

**a- Meningoensefalit ve Beyin Apsisi:** En sık rastlanılan MSS infeksiyonudur. Subakut veya kronik olarak ortaya çıkar. *Aspergillus*, *T. gondii*, *Nocardia* suşlarının yanısıra virüsler ile de oluşabilir. Aspergilloz sık olarak görülür ve genellikle akciğerdeki odakta kaynaklanır. Hastalık, mental durum değişiklikleri ile ortaya çıkar, fokal nörolojik bulgular olabilir. Akciğer veya sinüs aspergillozu olan her hastadaki nörolojik durum değişikliği bu tanıyı düşündürmelidir. Tomografi nonspesifik olabileceğinden magnetik rezonans tercih edilir. Beyin omurilik sıvısı tetkikinin tanısal yararı minimaldir. Tanı, lezyondan iğne aspirasyonu ile alınan örneğin histolojik incelenmesi ve kültürü ile konulur. Tedavide ilk seçilecek ilaç amfoterisin B'dir. Tedavi süresi 2-4 haftadır (1,7). Çoğu olgu kaybedilir, çünkü MSS aspergillozu tanısı koyulana kadar hastalık genellikle disemine olmuştur. *T.gondii* infeksiyonu az görülür. Mental durum değişiklikleri ile ortaya çıkar. Tomografi ile tek veya multipl lezyonlar gösterilebilir. Biyopsi tanı için yararlıdır, ancak yöntem olarak mümkün olmayabilir. Tedavide sulfadiazin 4 gr. lık yüklemle dozunu izleyerek 6-8 gr/gün dört eşit dozda ve pirimetamin ilk 1-3 gün 100 mg/kg/gün, daha sonra 25-75 mg/kg/gün kullanılır. Pirimetaminin kemik iliği toksisitesinden sakınmak için beraberinde 10-50 mg/kg/gün folinik asit verilmelidir. Klinik belirtiler kaybolduktan sonra, tedaviye 1.5-2 ay daha 10-50 mg/gün pirimetamin ile devam edilir. Sulfadiazin yerine klindamisin 2.4-4.8 gr/gün 3 ya da 4 dozda veya dapson 50-100 mg/gün oral olarak kullanılabilir (1,18). Nokardiya olan tüm hastaların tomografi veya magnetik rezonansı yapılmalıdır. Tedavide sulfadiazin kullanılır. Tedavi süresi 3-6 aydır. Diğer seçenekler ise amikasin ile birlikte eritromisin ya da tek başına minosiklidir (1).

**b- Menenjit:** MSS infeksiyonlarından menenjite de oldukça sık rastlanır. Menenjit olguları genellikle rejeksiyon nedeniyle immünoşüpresyonu artırıldığı dönemde ortaya çıkar, menenjit transplantasyondan sonra geçen zamanda bağımsızdır. Hastalık yalnızca baş ağrısı, letarji veya ateş yakınmasıyla ortaya çıkabileceği gibi yalnızca meningismus da görülebilir. Akut menenjit için etken genellikle *L.monocytogenes* iken, subakut için *Cryptococcus* ve *Coccidioides*'tir. BOS tetkiki yararlıdır. Kriptokok için çini mürekkebi boyama ve kültür, *L.monocytogenes* ve diğer bakteriler için Gram boyama ve kültür yararlıdır. Tomografi nonspesiftir yada normal olabilir. *L.monocytogenes* menenjitinin tedavi-

sinde ampisilin 6x2 gr/gün düşük doz bir aminoglikozidle birlikte kullanılır. Diğer bir seçenek intravenöz kotrimoksazol'dür. Trimetoprim, 10 mg/kg/gün olmak üzere dört eşit dozda verilir. Mantarlar için amfoterisin B kullanılır. Kriptokok için flusitozin eklenir. Kriptokok menenjitinde flukonazolün etkinliği tam olarak kanıtlanmamıştır, umut verici çalışmalar sürmektedir.

**c- Rinoserebral Mukormikoz:** *Mucor* ve *Rhizopus* suşları tarafından oluşturulur. Periorbital şişkinlik, kafa çiftleri felçleri ve nazal kemiklerin nekrozu ile ortaya çıkar. Tanı biyopsiyle konulur. Tedavide rezeksiyon ile birlikte amfoterisin B kullanılır.

**Üriner Sistem Enfeksiyonları:** İlk dönemde görülen enfeksiyonlardan farklı değildir.

**Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları:** Bu dönemdeki minör yakınmalar bile agresif tanısız değerlendirmeyi gerektirir, çünkü hastalığın şiddetli immünoşüpresyon ile baskılanmış olabilir.

**a- Viral Enfeksiyonlar:** Sık görülür. Stomatit ve özofajit, HSV ile oluşur. Stomatit tanısı klinik ile, özofajit tanısı endoskopi ile alınan biyopsi materyalinin kültürü ile konulur. HSV özofajiti intravenöz asiklovir tedavisi gerektirir. Gastrointestinal ülserasyon CMV ile meydana gelir. Tanı endoskopi ile alınan materyalin kültürü ile konulur. Belgelendirilmiş olgularda intravenöz gansiklovir kullanılır.

**b- Bakteriyel Enfeksiyonlar:** Akut gastroenterit, immün sistemi normal kişilerde enfeksiyon oluşturan etkenlerle oluşur. Hemorajik diyare nedeni *M.tuberculosis* veya *Salmonella* suşlarıdır. İntraabdominal apse oluşumu kronik steroid tedavisi ile ilişkilidir. Tanısı ultrasonografi ya da tomografi ile konulur.

**c- Divertikülit:** Uzun süreli fosfat bağlayıcı antasid kullananlardaki kronik konstipasyon sonucudur. Bir görtüşe göre yineleyen divertikülit öyküsü varlığında transplantasyon öncesi sigmoidektomi yapılmalıdır.

**d- Kolesistit:** Taş varlığı ile ilgili değildir. Oral beslenememe akalküllöz kolesistite katkıda bulunan bir etkidir.

**Nedeni Bulunamayan Ateş:** Bu dönemde genellikle CMV kaynaklıdır. Hepatik, nörolojik ve gastrointestinal hastalık için araştırmalar yapılmalıdır.

#### Geç Transplantasyon Sonrası Dönem

Bu dönem altıncı ay sonrasındır. Görülen enfeksiyonlar, geç dönem pnömonileri, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve görme alanı kusurları olmak üzere altı bölümde incelenir.

**Geç Dönem Pnömonileri:** *M.tuberculosis* ve atipik mikobakteri enfeksiyonları alışılmadık bir şekilde ortaya çıkabilir. Geçirilmiş tüberküloz öyküsü ya da tüberkülin deri testi pozitifliği olmayabilir. Balgamın asit dirençliliği boyaması negatif kalabilir ve bronkoskopi yapılması gerekebilir. Bu enfeksiyonlar için kabul gören görtüş, tedavi süresinin uzun tutulması gerektirir. Siklosporin A ile etkileşim nedeniyle rifampisin kullanılamıyorsa kombinasyonda mutlaka pirazinamid bulunmalıdır. Atipik mikobakterilerce oluşturulan lokalize enfeksiyonlarda rezeksiyon ek bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Mantar enfeksiyonları *Histoplasma*, *Coccidioides* ve *Cryptococcus* suşları tarafından oluşturulur. Balgam kültüründe üreme, invazif hastalığın tanısı olarak kabul edilir. Ancak kesin tanı dokunun histolojik incelenmesi ile konulabilir. Tedavide amfoterisin B ile birlikte flusitozin kullanılır. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* enfeksiyonları, immünoşüpresyon protokolünün bir parçası olarak splenektomi yapılmış hastalarda karşı konulmaz bakteriyemi ile özel bir sorun yaratırlar. Bu yüzden transplantasyon öncesi aşılama önemlidir.

**Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları:** İkinci dönemde görülenlerle aynıdır.

**Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları:** Eğer hastada süregelen rejeksiyon ve persistan viral enfeksiyon varsa ikinci dönem etkenleri ön plandadır. Düşük doz immünoşüpresyon alan hastalarda bakteriler ve kriptokok akla gelmelidir.

**Üriner Sistem Enfeksiyonları:** İlk iki dönemde görülenlerden farklı değildir. Tedavide amoksisilin veya amoksisilin/klavulanat kullanılır. Sefalekssin de mantıklı bir seçim olabilir. Tedavi süresi 10-14 gündür. Bakteriyemik pyelonefrit, anatomik anomali kaynaklı olabileceğinden en azından ultrasonografi yapılmalıdır.

**Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları:** Kronik hepatit, fonksiyone renal allogreft ile beş yıl yaşayan hastalarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. İlginç olarak transplantasyonu izleyen ilk yıl içinde ne-A ne-B hepatiti, immünoşüpresyon etki gösterir ve bu hastaların ilk yıl içindeki sağkalım oranı belirgin olarak yüksektir. Salmonelloz metastatik enfeksiyon ya da barsak perforasyonu ile sonuçlanabilir. Kesin bir bilgi olmamakla birlikte, *Salmonella* gastroenteriti olan her hastanın amoksisilin ya da direnç söz konusu ise başka bir seçenekle tedavi edilmesi gerektiği öne sürülmektedir.

**Görme Alanı Kusurları:** CMV retinitinin sık görülen manifestasyonudur. Kırmızı göz yoktur ve hasta asemptomatik olabilir. Klinik haftalar içinde ortaya çıkar. Toksoplazmoz ile karışabileceğinden göz konsültasyonu önemlidir. Tedavi gansiklovir ile iki haftadır (1,19).

1977-81 yılları arasında, Minnesota Hastanesi Üniversitesi'nde 518 böbrek transplantasyonu yapılmış hastayı kapsayan bir çalışmada, 205 enfeksiyonun 103'ünün (% 50) yalnızca viral olduğu saptanmış ve bunların 88'inin CMV kaynaklı olduğu bulunmuştur. 62 bakteriyel enfeksiyonun, 14'ünün bakteriyemi, 16'sının da deri, yumuşak doku, kemik kaynaklı olduğu saptanmıştır. Yedi mantar enfeksiyonu (5'i aspergilloz) izole olarak görülmüştür. Uzun süreli polimikrobik enfeksiyonda, 20 ölüm (% 61) olmuştur.

Tüm enfeksiyonlar birlikte değerlendirildiğinde, morbidite ve mortalitede en büyük rolü, CMV enfeksiyonu başta olmak üzere bakteriyemi; deri, yumuşak doku, kemik enfeksiyonları ve aspergillozun oynadığı saptanmıştır (20).

#### Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Görülen Enfeksiyonlar

Enfeksiyon, karaciğer transplantasyonunu izleyen en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Karaciğer transplantasyonu, % 80 oranında enfeksiyon ile komplike olur. Bir talihsizlik olarak, enfeksiyon tanısı, enfeksiyonla rejeksiyonun klinik benzerlikleri ve kolonizasyon ile doku invazyonunun ayırımı sorunundan dolayı zordur. Bakteriyel enfeksiyonların, rejeksiyonun tedavisi boyunca görülme eğiliminde olmaları, defonksiyone karaciğer dokusunun bakteriyel enfeksiyonlar için kaynak oluşturması, enfeksiyonlar ve tedavide kullanılan ajanların hepatik disfonksiyona neden olabilmesi, bu karmaşaya katkıda bulunur. Daha da kötüsü, biyopsi sonuçları enfeksiyon ve rejeksiyonun histolojik ayırımını güçleştirecek şekilde değişime uğramış olabilir (1,2,21).

Karaciğer transplantasyonunu izleyerek, hepatik disfonksiyon belirtileri olarak sıklıkla CMV enfeksiyonu; bakteriyemi, intraabdominal apse ya da pnömoni ile birlikte hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz artışı ve transaminazlarda hafif artış görülebilir. Karaciğer transplantasyonu yapılmış hastalarda, enfeksiyon oluşması için risk faktörleri; kreatinin artışı, yüksek bilirubin düzeyleri ve düşük lökosit sayısıdır.

Nedeni bilinmeyen ateşi olan tüm vakalarda, apse formasyonu ve duktal dilatasyonu ekarte edebilmek için karaciğer ultrasonog-

rafisi veya tomografisi yapılmalıdır. Biyopsi veya kolanjiyografi yapılacaksa, cerrahi girişim nedeniyle kolonize olmuşbilyer sistemi dikkate alarak, bu işlemlerin öncesinden 48 saat sonrasına kadar antibiyotik profilaksisi yapılması gerekir.

Karaciğer transplantasyonu sonrası, böbrek transplantasyonu sonrası gibi hangi infeksiyonun ne zaman görülebileceğini söylemek kolay değildir, çünkü transplante edilen immünolojik bir organdır ve cerrahi komplikasyonlar daha fazladır. Buna karşın, karaciğer transplantasyonu sonrası görülen infeksiyonlar da üç bölümde incelenir: Erken dönem ilk bir aya, immünoşüpresif dönem 1-6 ay arasına, geç dönem altıncı ay sonrasına verilen addır.

#### Erken Transplantasyon Sonrası Dönem

Hastane infeksiyonları, cerrahi ile ilgili infeksiyonlar ve invazif kandidiyaz olmak üzere üç bölümde incelenir.

**Hastane İnfeksiyonları:** Cerrahi güçlükler ve entübasyon süresinin uzunluğu ile ilgili olarak böbrek transplantasyonu sonrasından çok daha sık görülür.

**Cerrahi ile İlgili İnfeksiyonlar:** Vasküler anastomoz infeksiyonu ve trombozu özellikle çocuklarda ve transplantasyon sonrası ilk haftada görülür. Klinik ortaya çıkışı, genellikle izole bir ateşle olursa da asit ve/ya transaminaz artışı da görülebilir. Bu olay, sekonder apse formasyonu ile giden hepatik gangren ya da bakteriyemi ile sonuçlanabilir. Bilyer anastomoz infeksiyonu bir sızıntı veya obstrüksiyon varlığında normal barsak florası ile meydana gelir. Ortaya çıkışı, kolanjit, karaciğer apsesi veya bakteriyemi ile olabilir. Koledokojejunostomi şeklinde yapılan anastomozlarda infeksiyon riski, koledoko-koledokostomi ve T tüpü uygulanmasına oranla daha yüksektir (1,22).

**İnvazif Kandidiyaz:** İncebarsağın üst kısmından kaynaklanır ve hastaların % 44'ünde görülür (23). Vericide incebarsak dekontaminasyonu yapılmalıdır. Alıcıda ise klotrimazol günde üç kez ağızda eritilerek *Candida* kolonizasyonu azaltılmaya çalışılmalıdır.

#### İmmünoşüpresif Dönem

Bu dönemde görülen infeksiyonların, böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda aynı dönemde görülen infeksiyonlara benzerliği daha belirgindir. Mortalite ilk döneme oranla daha düşüktür. İnfeksiyonlar farklı olarak ortaya çıkabilir; bu immünoşüpresyonun persiste, uzun süreli olmasına bağlıdır. Bu dönemdeki infeksiyonlar, hastane infeksiyonları ve fırsatçı infeksiyonlar olmak üzere iki bölümde incelenir.

**Hastane İnfeksiyonları:** Hospitalize edilmiş hastalarda görülür.

**Fırsatçı İnfeksiyonlar:** CMV infeksiyonu, özellikle 30.-60. günler arası görülür. Primer infeksiyon, daha önceden infekte olmayan alıcıda ya vericinin transplante edilen organından diseminasyon ile, ya da daha az olmak üzere kan ürünleri transfüzyonu ile oluşur. CMV infeksiyonunun ikinci görülme şekli reaktivasyondur. Üçüncü şekil olan reinfeksiyonun CMV'un farklı serotiplerinin greft ya da kan ürünleri aracılığıyla transplantasyon hastasına geçmesiyle oluştuğu kabul edilir. B hepatiti sağkalımı belirgin şekilde etkiler. Bu hastalarda infeksiyöz komplikasyonlar siktir ve büyük bir olasılıkla hepatik neoplazma riski artmıştır.

#### Geç Transplantasyon Sonrası Dönem

Fırsatçı infeksiyonların sıklığı azalır. Fırsatçı infeksiyonlardan toplumda edinilmiş infeksiyonlara geçiş, böbrek transplantasyonu yapılmış hastalardan daha az belirgindir.

1984-85 yıllarında Presbyterian Üniversite Hastanesi'nde karaciğer transplantasyonu yapılmış 101 hastayı kapsayan bir çalışma-

da, hastaların % 83'ünde en az bir kez infeksiyon meydana geldiği saptanmıştır. En sık görülenlerin, bakteriyel infeksiyonlar olduğu gözlenmiştir. Ağır infeksiyon görülme oranı ise % 67 olarak bulunmuştur. Bu infeksiyonların % 70'i ilk iki ay içinde ortaya çıkmıştır. İnfeksiyonun nedeni mortalite % 23 olarak saptanmıştır. Ağır infeksiyonların en sık nedenleri arasında semptomatik CMV infeksiyonu başta olmak üzere intraabdominal apse, bakteriyel pnömoni, invazif kandidiyaz ve *P. carinii* pnömonisi bulunmuştur (22).

#### Kaynaklar

1. Sinnott JT, Rubin RH. Infections in transplantation. In: Reese RE, Betts RF, eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co, 1991; 619-42
2. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkooff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981; 70: 405-11
3. Gottesdiener KM. Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Intern Med* 1989; 110: 1001-16
4. Edelstein HE, McCabe RE, Lieberman E. Perinephric abscess in renal transplant recipients: report of seven cases and review. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 569-77
5. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. Semi-quantitative culture method for identifying intravenous catheter-related-infection. *N Engl J Med* 1977; 296: 1305-9
6. Foltzer MA, Reese RE. Bacteremia and sepsis. In: Reese RE, Betts RF, eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co, 1991; 19-53
7. Gold JWM. Infections due to fungi, Actinomyces and Nocardia. In: Reese RE, Betts RF, eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*, 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co, 1991; 512-65
8. Band JD, Maki DG. Infections caused by arterial catheters used for hemodynamic monitoring. *Am J Med* 1979; 67: 735-41
9. Tilney NL, Strom TB, Vineyard GC, Merrill JP. Factors contributing to the declining mortality rate in renal transplantation. *N Engl J Med* 1978; 299: 1321-5
10. Reese RE, Betts RF. Antibiotic use. In: Reese RE, Betts RF, eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co, 1991; 821-1007
11. Laskin OL, Douglas RG Jr. Antiviral agents. In: Reese RE, Betts RF, eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co, 1991; 764-800
12. Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 1988; 109: 777-82
13. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and cytomegalovirus immune globulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1988; 109: 783-81
14. Morgan JS, Schaffner W, Stone WJ. Opportunistic strongyloidiasis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1986; 42: 518-24
15. Rubin RH. The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation. *JAMA* 1989; 261: 3607-9
16. Winterbauer RH, Hutchinson JF, Reinhardt GN, et al. The use of quantitative cultures and antibody coating of bacteria to diagnose bacterial pneumonia by fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 98-103
17. Toledo-Pereyra LH, DeMeester TR, Kinealey A, MacMahon H, Churg A, Golomb H. The benefits of open lung biopsy in patients with previous non-diagnostic transbronchial lung biopsy. *Chest* 1980; 77: 647-50
18. Soave R, Septowitz KA. The immunocompromised host. In: Reese RE, Betts RF, eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co, 1991; 566-618
19. Bloom JN, Palestine AG. The diagnosis of cytomegalovirus retinitis. *Ann Intern Med* 1988; 109: 963-9
20. Peterson PK, Ferguson R, Fryd DS, Balfour HH, Rynasiewicz J, Simmons RL. Infectious diseases in hospitalized renal transplant recipients: a prospective study of a complex and evolving problem. *Medicine* 1982; 61: 360-72
21. Çalangu S. Karaciğer transplantasyonundan sonra görülen infeksiyonlar. In: Çalangu S, Eraksoy H, Özsüt H, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları '92*. İstanbul: Yüce Yayınları, 1992; 157-64
22. Kusne S, Dummer JS, Singh N, et al. Infections after liver transplantation. *Medicine* 1988; 67: 132-43
23. Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1985; 40: 347-53