

## SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONU VE İNFEKSİYON

Hande ARSLAN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA  
handearslan01@hotmail.com

### ÖZET

*Organ transplantasyonunda primer amaç uzun soluklu immünyüpresif tedavinin en ciddi komplikasyonu olan infeksiyonlardan korunmak ya da bu infeksiyonları tedavi etmektir. Transplant alıcılarında infeksiyon riski başlıca iki faktörle belirlenir: potensiyel patojenlere (hastane ya da toplum kaynaklı) maruz kalma yoğunluğu ve hastanın infeksiyona duyarlılığına katkıda bulunan tüm faktörlerin etkisi (immünyüpresyonun net durumu). Hemen her tip organ transplantasyonunda kullanılan immünyüpresif rejimler birbirlerine benzerlik göstermektedir: bunun sonucu olarak transplantasyon sonrası görülen infeksiyonlar da birbirine benzerdir. Bu benzerlik bir zaman-infeksiyon tablosu olarak değerlendirilebilir. Bu tablo en basit şekilde üç bölümde incelenebilir: transplantasyon sonrası ilk ayda görülen infeksiyonlar, birinci ve altıncı aylar arasında görülen infeksiyonlar, transplantasyondan 6 ay sonra gelişen infeksiyonlar. Transplantasyon sonrası görülen cerrahi infeksiyonlar genel olarak ilk bir aylık dönemde gelişirler.*

**Anahtar sözcükler:** infeksiyon, organ transplantasyonu

### SUMMARY

#### Solid Organ Transplantation and Infection

*A primary goal in organ transplantation is the prevention or effective treatment of infection, the most life threatening complication of long term immunosuppressive therapy. The risk of infection in transplant recipients is determined primarily by two factors: the intensity of exposure to potential pathogens (nosocomial or community acquired) and the combined effect of all of the factors that contribute to a patient's susceptibility to infection (the net state of immunosuppression). The immunosuppressive programs used in all forms of solid organ transplantation are quite similar, as a result, there are similar patterns of infection in all forms of organ transplantation and a consistent timetable for when different infections occur after transplantation. This time table is most easily organised into three segments: the first month, one to six months and more than six months after transplantation. The surgical infections after transplantation usually develop in the first month after surgery.*

**Keywords:** infection, organ transplantation

Solid organ transplantasyonu, otuz yıllık dönem içinde hızla gelişerek son dönem kalp, böbrek, akciğer ve karaciğer hastaları, aplastik anemi, lösemi, lenfoma ve bazı solid tümörlerde en pratik tedavi yöntemi haline gelmiştir. Günümüzde dünyada her yıl 40000 transplantasyon gerçekleştirilmektedir ve çoğu merkezde bir yıllık greft sağkalım oranı % 90'ın üzerindedir<sup>(4)</sup>.

Ülkemizde ilk başarılı organ transplantasyonu 1975 yılında böbrek nakli olarak gerçekleştirilmiş ve 2003 yılının sonuna kadar 6257 böbrek (4740 canlı, 1517 kadavra), 703 karaciğer (263 canlı, 440 kadavra), 121 kalp, 189 kalp kapağı,

8509 kornea transplantasyonu başarı ile uygulanmıştır<sup>(2,6)</sup>. Transplantasyonda yaşanan gelişmelere karşın transplantasyon başarısının önünde iki zorlu engel ilk günden bu güne var olmaya devam etmektedir. Bunlar:

1. Allograft rejeksiyonu,
2. Fırsatçı mikroorganizmalarla gelişenler başta olmak üzere infeksiyonlardır.

Transplantasyon sonrası infeksiyon sık rastlanan bir durum olup transplantasyonların % 75'inde ilk bir yıl içinde mikrobiyal invazyon görülür. Transplantasyon sonrası gelişen

infeksiyonlarda klinisyen şu zorluklarla karşı karşıya kalmaktadır:

1. Hayatı tehdit eden infeksiyonlar,
2. İnfeksiyonların indirekt etkileri (immünmodülasyon, allograft zedelenmesi, onkogenezis vb.),
3. Bozulmuş inflamatuvar yanıt nedeniyle infeksiyonların klinik ve laboratuvar bulgularının baskılanması, bu nedenle tanı ve tedavide gecikme,
4. Özellikle allograft reddi başta olmak üzere indirekt etkilerinin transplantasyon başarısını gölgelemesi nedeniyle infeksiyondan korunmanın gelişen infeksiyonu tedaviden çok daha fazla önem taşıması,
5. Tedavi veya profilaksi amacıyla kullanılan antibiyotiklerle siklosporin, takrolimus gibi immünsüpresif ilaçlar arasındaki etkileşim<sup>(3,4)</sup>.

Bu hasta grubunda başta fırsatçı mikroorganizmalarla gelişenler olmak üzere infeksiyon riskini belirleyen üç faktör:

1. Operasyon sırasında gelişen teknik ve anatomik komplikasyonlar (cerrahi infeksiyonlar bu grubu oluşturur),
2. Hastanın bulunduğu ortamda maruz kaldığı mikroorganizma yoğunluğu (epidemiolojik temas-cerrahi ya da diğer nozokomiyal ya da toplum kökenli infeksiyonlara neden olur),
3. İmmünsüpresyonun net durumudur.

### 1. Teknik ve anatomik komplikasyonlar

Transplantasyon sonrası ilk ayda transplantasyonun zorluk derecesine bağlı olarak gelişen teknik ve anatomik komplikasyonlar infeksiyonun major nedenidir. Bu infeksiyonlar genel olarak nozokomiyal infeksiyonlardır. Transplantasyon bölgesinde devitalize dokuların kalması, sıvı toplanması, invazif girişimler ve invazif alet varlığı primer mukokutanöz bariyerlerin varlığını tehlikeye atar. Bu nedenle bu tür infeksiyonlar teknik olarak diğerlerine oranla daha zor olan karaciğer ve akciğer transplantasyonlarında daha fazla, böbrek ve kalp transplantasyonlarında ise daha az sıklıkta görülür<sup>(7)</sup>. Bu durumda ideal tedavi antimikrobik tedavi ile birlikte cerrahi olarak problemin düzeltilmesidir.

### 2. Epidemiyolojik temas

Gerek hastanede gerekse hastane dışında karşılaşılan mikroorganizmalar, infeksiyon gelişiminde önemli rol oynarlar.

**Toplumsal temas:** Hastane dışında hastalar çeşitli mikroorganizmalarla temas edebilirler. Kısa dönemde toplumsal temas sonucu gelişen infeksiyon etkenleri solunum sistemini etkileyen viruslar (RSV, parainfluenza, adenovirus, influenza) ve *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni* gibi besin kaynaklı mikroorganizmalardır. Hastalarda bu dönemde coğrafi açıdan epidemiyolojik özellik gösteren infeksiyonlar (blastomikoz, koksidioides, histoplazmoz gibi sistemik mikozlar, tüberküloz, strongiloidoz vb) gözlenebilir.

**Nozokomiyal temas:** Bu şekilde gelişen infeksiyonlar ikiye ayrılabilir:

a.Hastanın hastanede yaşadığı bölgede temas ettiği mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar: Hastane odasında kontamine hava veya su ile gelişir. Bu tür olgular zaman veya alanla ilgili kümelendikleri için kaynağı tespit etmek nispeten kolaydır. *Aspergillus*, *Legionella*, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer Gram negatif çomaklarla gelişen salgımlar bu grup hastalarda bildirilmiştir. Son yıllarda vankomisine dirençli enterokok (VRE), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve *Clostridium difficile*'ye bağlı kişiden kişiye temas ya da alet kontaminasyonu yolu ile gelişen bu tür salgımlar belirlenmiştir. Yüksek etkili partikül filtreleri ile havanın temizlenmesi, suların süreyansı ve tedavisi, çiçek ve bitkilerin hastane içine alınmaması bu problemleri belirgin oranda azaltmıştır.

b.Hastanın hastanede yaşadığı bölge dışında temas ettiği mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlar: Hastane içinde ancak hastanın yaşadığı bölge dışında bulunan, hastanın çeşitli nedenlerle bu ortamda bulunması halinde bulaşan infeksiyonlardır; örneğin tadilatadaki radyoloji ünitesinde, ameliyat odalarında, kardiyak kateterizasyon veya endoskopi odalarında gelişen temaslar sonucu gelişen infeksiyonlar. Bu durumlarda gelişen infeksiyonların zaman ve mekanla kümelenmemesi bu tür salgımların ve kaynağının belirlenmesini zorlaştırmaktadır.

Bir başka nozokomiyal bulaş yolu insandan insana bulaştır ki, çok iyi bilindiği gibi bu tür bulaşın nedeni bu hasta grubunda sağlık personelinin elidir. MRSA, VRE, çoklu dirençli Gram negatif çomak ve koklar ve azole dirençli kandidalar transplantasyon hastalarında dikkati çeken infeksiyon etkenleridir.

### 3. İmmünsüpresyonun net durumu

Mikroorganizma ile temas kadar hastanın immünsüpresyon derecesi de önemlidir. Çünkü immünyetmezlik derecesi arttıkça daha az sayıda mikroorganizma infeksiyon gelişmesi için yeterli olmaktadır.

İmmünsüpresyon birçok faktörden etkilenen kompleks bir durumdur. Her ne kadar immünsüpresif tedavi asıl belirleyici olmakta ise de, protein kalori malnutrisyonu, nötropeni, diğer metabolik değişiklikler (üremi, diyabet, alkolizm, siroz), immünmodülatör viruslar (CMV, EBV, HBV, HCV vb) immünsüpresyon üzerine doğrudan etkilidir.

İmmünmodülatör viruslarla gelişen infeksiyonlar fırsatçı infeksiyonların yerleşmesini kolaylaştırır. Trombositopeni yine önemli rol oynamaktadır. Trombositopenik transplantasyon hastalarında mantar infeksiyonu riski daha yüksektir<sup>(1,3,5)</sup>.

### Organ transplantasyonu yapılan hastalarda infeksiyon gelişimi ile ilgili zaman tablosu (tarifesi)

Hemen her tip solid organ transplantasyonunda kullanılan

immünespresif rejimler birbirine benzerlik göstermektedir. Bu nedenle transplantasyon sonrası immünetmezlik genel olarak aynı mekanizmalarla ortaya çıkmakta ve tüm transplant hastalarında gözlenen infeksiyonlar benzerlik göstermektedir. Bunu bozan iki durum cerrahi alanla ilişkili infeksiyonlar ve yoğun epidemiyolojik maruziyettir.

Organ alıcılarında, transplantasyon sonrası geçen zaman ile gelişen infeksiyonların tipleri arasında kesin bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki bir zaman-infeksiyon tablosu olarak değerlendirilebilir. Bu tablo hastalarda gelişen infeksiyonların ayırıcı tanısının belirlenmesinde veya infeksiyonların gelişmeden önlenmesi amacıyla maliyet etkin stratejiler geliştirilmesinde (profilaksi, preemtif tedavi vb) çok yararlı ve belirleyicidir<sup>(1,5,9)</sup>.

Transplantasyon sonrası dönem infeksiyonlar açısından 3 temel zaman dilimine bölünebilir:

### 1. Transplantasyon sonrası ilk bir ayda gelişen infeksiyonlar

Genelde, alıcı ya da donör organdaki nozokomiyal etkenlerin neden olduğu infeksiyonlardır. Kendi içinde üç grupta incelenebilir:

- Allograftla taşınan infeksiyonlar,
- Alıcıda transplantasyon öncesi var olup, transplantasyon sonrası devam eden infeksiyonlar,
- Teknik güçlüklerle ve anatomik nedenlere bağlı olarak gelişen infeksiyonlar<sup>(8)</sup>.

**Allograftla taşınan infeksiyonlar:** Nadir olarak gelişen de transplantasyon sırasında donör organ veya dokuda var olan infeksiyonlar, transplantasyon sonrası dönemde alıcı için belirgin bir risktir.

Donör adaylarının bir çoğu beyin ölümü bildirilmeden önce YBÜ'lerde oldukça agresif tedaviler (çoklu damar kateterizasyonu, mesane kateterizasyonu, solunum desteği, hemodiyaliz vb) alarak takip edilmektedirler. Bu nedenle adaylarda başta kan-dolaşım infeksiyonları olmak üzere bakteriyel ve fungal infeksiyonlar sık görülür. Kan-dolaşım infeksiyonu olan adaylardan alınan organlarla alıcıda gelişen infeksiyonlarda *Enterobacteriaceae*, *S.aureus* ve *P.aeruginosa*'nın transplantasyon sonrası cerrahi dikişlere zarar verdiği ve mikotik anevrizmalara neden olduğu gösterilmiştir.

**Alıcı adaylarının infeksiyonları:** Alıcıda transplantasyon öncesi var olan infeksiyonlar transplantasyon sonrası ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Alıcı adayını transplantasyona hazırlarken ilk kural transplantasyon öncesi tedavisi mümkün olan tüm infeksiyonların tedavi edilmesidir. Böbrek transplantasyonu yapılacak son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda diyaliz bu tür tedaviler için zaman sağlar. Ancak böbrek dışı transplantasyon alıcı adaylarının böyle bir şansı yoktur (kalp, karaciğer, akciğer). Bu hastalarda

öncelikli özen akciğer infeksiyonlarına ve hasarlanmalarına (kimyasal yaralanma, pulmoner infarkt, bakteriyel ve fungal infeksiyon vb) verilmelidir. Aktif pulmoner hastalık zemininde yapılan transplantasyonların ciddi süperinfeksiyonlar ve çok yüksek mortalite ile seyrettiği gözlenmiştir.

**Teknik güçlüklerle ve anatomik nedenlere bağlı olarak gelişen infeksiyonlar:** Transplantasyon sonrası ilk ay gelişen infeksiyonların % 95'i benzer cerrahi uygulanan hastalarda görülebilecek olan cerrahi alan, solunum yolu, üriner sistem, damar yolu, kateter infeksiyonlarıdır. Bu infeksiyonların insidansını belirleyen temel faktör operasyonun tipi, cerrahi teknik başarısı, postoperatif bakımdır. Diğer bütün hastalarda olduğu gibi bu hastalarda infeksiyon riski; damar içi girişimlerin ve drenaj kateterlerinin süresi, cerrahi işlem sırasında yerleştirilen stentler ve diğer yabancı cisimlerin, devitalize doku ve sıvı kolleksiyonlarının varlığı ile artmaktadır. Bu durumda antimikrobiyal profilaksi sadece infeksiyon gelişimini geciktirir. Buna karşın teknik ve anatomik problemlerin düzeltilmesi ile birlikte uygulanan antimikrobiyal tedavi bu hastalardaki başarının tek yoludur.

Transplantasyonu takiben ilk ay içinde immünespresif ilaç düzeyleri en yüksek seviyede olmasına karşın, bu dönemde fırsatçı infeksiyon riski oldukça düşüktür. Çünkü net immünespresyon bu ayın sonunda etkisini göstermeye başlayacaktır. Bu dönemde gelişen *Pneumocytis carinii* (*jirovecii*), *Nocardia* gibi fırsatçı infeksiyonlar çoğunlukla yüksek oranda teması veya donör veya alıcıda daha önceden var olan infeksiyonu düşündürür.

### 2. Transplantasyon sonrası 1-6. aylar arasında gelişen infeksiyonlar

Bu dönem özellikle CMV başta olmak üzere, EBV, HHV6 gibi herpes grubu virüsler ve HBV, HCV infeksiyonlarının etkin olduğu dönemdir.

Ayrıca bu dönemde hem kalıcı immünespresif tedavi hem de immünmodülatör viral infeksiyonların etkisi ile *P.carinii*, *L.monocytogenes* ve *Aspergillus* gibi fırsatçı infeksiyonlar da (ortamda yoğun olarak bulunmasalar bile) daha sık görülmektedir. Bu dönemdeki febril atakların yaklaşık 2/3'ü CMV'ye bağlı olarak gelişir. TMP-SMZ profilaksisi bu dönemde *P.carinii*, *L.monocytogenes*, *Nocardia* ve *Toxoplasma gondii* açısından koruyuculuğu sağlar. Bu profilaksinin yokluğunda *P.carinii* infeksiyonu % 15 oranında gözlenmektedir.

### 3. Transplantasyondan 6 ay sonra görülen infeksiyonlar:

Bu dönemde transplante edilen organı çalışan alıcılar infeksiyon yönünden üçe ayrılırlar:

- Bu alıcıların % 80'inde allograft fonksiyonları iyidir ve daimi düşük doz immünespresif tedavi almaktadırlar. Bu grupta en çok saptanan infeksiyonlar, toplum kökenli

respiratuvar viral infeksiyonlardır. En sık görülen fırsatçı infeksiyon ise *Cryptococcus neoformans* asemptomatik pulmoner nodülüdür.

2. Olguların % 15'inde hepatit virusları, papilloma virus, HHV8 veya HIV'in neden olduğu kronik ve/veya progresif viral infeksiyonlar mevcuttur. Etkin antiviral tedavi almayanlarda progresif karaciğer hastalığı, hepatosellüler kanser, skuamatöz hücreli karsinom, Kaposi sarkomu, korioretinit veya AIDS tablosu gelişebilir.
3. Az sayıda hasta rekürrent veya kronik rejeksiyon nedeniyle bu dönemde de ciddi immünoşüpresyona maruz kalabilir. Bu hastalarda da sık olarak immünmodülatör viruslarla gelişen infeksiyonlar saptanabilir. Yine *P.carinii*, *C.neoformans*, *Nocardia*, *Aspergillus* ve diğer fırsatçı infeksiyonlar açısından risk taşırlar. İmmünoşüpresif tedavi dozunun azaltılması, retransplantasyon, hayat boyu TMP-SMZ profilaksisi bu hasta grubuna uygulanabilecek yaklaşımlardır.

#### KAYNAKLAR

1. Fishman JA, Rubin HR: Infection in organ transplant recipients, New Engl J Med 1998;24:1741-50.
2. Haberal M: Development of transplantation in Turkey, Transplant Proc 2001;33(7-8): 3027-9.
3. Husain S, Singh N: The impact of novel immunosuppressive agents on infections in organ transplant recipients and the interactions of these agents with the antimicrobials, Clin Infect Dis 2002;35:53-61.
4. Kahan BD, Trancoso P: Introduction to solid organ transplantation, 'Bowden RA, Ljungman P, Paya C (eds.): Transplant Infections, 2. baskı' kitabında s.17-27, Lippincot Williams & Wilkins Press, Philedelphia (2003).
5. Rubin RH, Tolkof-Rubin N: Risk and epidemiology of infections after renal transplantation, "Bowden RA, Ljungman P, Paya C(eds): Transplant Infections, 2. baskı" kitabında s.99-120, Lippincot Williams & Wilkins Press, Philedelphia (2003).
6. Sağlık Bakanlığı: Ulusal Koordinasyon Merkezi 2004 verileri.
7. Singh N, Chang FY, Gayowski T: Fever in liver transplant recipients in the invasive care unit, Clin Transplant 1999;13:504-11.
8. Tolkof-Rubin N, Rubin RH: Infection in solid organ transplants, "Cohen J, Powderly W (eds): Infectious Diseases, 2.baskı" kitabında s.1099-107, Mosby Press, Edinburgh (2004).
9. Young LR, Palmer S: Community respiratory viral infections;An overlooked cause of morbidity and mortality in transplant recipients, "Singh N, Aguado JM (eds.): Infectious Complications in Transplant Recipients" kitabında s.31-57, Kuwer Academic Publ., Boston (2000).