



# ORGAN TRANSPLANTASYONU SONRASI GÖRÜLEN İNFEKSİYONLAR

Dr. Hande ARSLAN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı

**O**rgan transplantasyonu (OT) alıcılarının %5-50'si transplantasyon (TX) öncesi ya da sonrasında (özellikle TX sonrası ilk 4-7 günlük ilk yaşam desteği sırasında) yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) tedavi görürler. Bu hastalar son dönem organ yetmezliği, ağır cerrahi stres, immünsüpresif tedavi gibi onları infeksiyöz komplikasyonlara daha yatkın hale getirebilecek risk faktörleri taşımaktadırlar. Organ alıcılarının YBÜ'lerindeki takipleri sırasında gelişen infeksiyonlar klinikte takipleri sırasında gelişenlere oranla daha fazla sayıda ve daha ağır seyirli olmaktadır. YBÜ'lerinde en sık saptanan infeksiyonlar hastane kaynaklı olanlardır. Bu grupta infeksiyon riski en çok ventile hastalarda (%53 vs %19) ve diyaliz ihtiyacı olanlarda (%62 vs %22) artmaktadır.

## ORGAN ALICILARINA TANISAL YAKLAŞIM

YBÜ'lerinde takip edilen OT hastalarında, başta ateş olmak üzere infeksiyöz bulgular saptandığında, genellikle agresif bir tanisal yaklaşımda bulunulmasına rağmen bir çok infeksiyöz komplikasyon atlanmaktadır. Cerrahi YBÜ'de gerçekleştirilen bir çalışmada premortem tanı ve postmortem bulgular karşılaştırılmış; 149 olgudan sadece %58'inde uygunluk saptanmıştır. Uygunsuzluk saptanan olguların 2/3'ünde nedenin infeksiyon olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada uygunsuzluğun en çok OT grubunda görüldüğü (%17 uygunluk) belirlenmiştir. Travma hastalarında tanı benzerliği %86, cerrahi hastalarında ise %69 olarak bildirilmiştir. Yanlış tanı alan olgularda genellikle fungal infeksiyonların atlandığı ve YB'da kalış süresinin uzamasının hata riskini arttırdığı vurgulanmıştır.

Aslında OT alıcılarına tanisal yaklaşımda bazı özellikler ipucu niteliğinde olabilmektedir. Hastaların alta yatan hastalığı, TX tipi, cerrahi sırasında ve sonrasında gelişen bazı komplikasyonlar ve TX sonrası geçen süre tanı hakkında yol gösterici olabilir.

### Hastada son dönem organ yetmezliğine neden olan etiyolojinin belirlenmesi

Erken veya geç gelişebilecek infeksiyonların belirlenmesi açısından yol gösterici olabilir. TX nedeni iskemik kardiyomyopati olan hastalarda kalp TX'u sonrasında, daha çok cerrahi komplikasyon gelişmesi ve mekanik ventilasyon süresinin uzaması nedeniyle, *Pneumocystis jirovecii (carinii)* pnömonisi (PCP) daha erken ve sık görülmektedir. Yine obsrükatif akciğer (AC) hastalığı sonrasında ya da kistik fibrozise sekonder AC TX'larında YBÜ'de kalış süresi diğer etyolojilere göre çok uzamakta bu nedenle bu hastalarda nozokomiyal infeksiyon riski artmaktadır.

**OT tipi;** Transplantasyon tipi cerrahinin güçlük derecesini, immünsüpresyonun yoğunluğunu belirler ve infeksiyöz komplika-

kasyonlar açısından yol gösterici olabilir. Örneğin KC TX sonrası invaziv fungal infeksiyonlar, cerrahinin daha komplike olması ve anatomik lokalizasyon nedeni ile daha sık görülmektedir. Yine AC ve Kalp TX sonrası özellikle torasik infeksiyonlar gözlenirken, pankreas ve KC TX sonrası abdominal infeksiyonlar sık görülür.

**Komplikasyonlar;** Bazı komplikasyonlar operasyon sonrası erken dönemde bakteriyel ve fungal infeksiyon riskini arttırabilir. Operasyonun sekiz saatin üzerinde devam etmesi, üç litrenin üzerinde kan transfüzyonu, allograft disfonksiyonu, pulmoner ve nörolojik problemler, diyafragmatik disfonksiyon, renal yetmezlik, hiperglisemi, kötü beslenme ve trombositopeni bu durumların başında gelmektedir.

### TX sonrası geçen süre

**TX sonrası ilk ay** hastalarda gelişen infeksiyonlar TX'un cerrahi veya teknik komplikasyonlarına bağlı olarak, nadiren de latent infeksiyonların reaktivasyonu şeklinde ortaya çıkabilir (HSV, HHV6 gb). Bu hastalarda bakteriyel infeksiyonlar en sık saptanan infeksiyonlardır. YBÜ'lerinde ateşle giden infeksiyonların %79'unda bakteriyel, %9'unda fungal ve %9'unda ise viral etiyoloji gösterilmiştir.

İnfeksiyonların bölgesel dağılımı incelendiğinde pnömoni (%30), kateter ilişkili bakteriyemi (%15) ve biliyer infeksiyonlar (%9) ilk sıraları almaktadır. Peritonit, intraabdominal infeksiyonlar, *C.difficile* koliti de YBÜ'de saptanan ateş ataklarının %5'inde etiyolojiyi oluşturmaktadır. YBÜ'deki ateşli olguların %45'inin bakteriyemik olması dikkat çekicidir.

Bu hastalarda *Aspergillus* infeksiyonları da özellikle tanı konmakta güçlük çekilen erken dönem infeksiyonların arasında gösterilmektedir.

**TX sonrası 2-6. aylar** arasında hastalar fırsatçı patojenlerle meydana gelen infeksiyonlara daha açıktır. Hayatı tehdit eden çoğu infeksiyon ilk üç ayda gelişir.

SOT sonrası sık görülen fırsatçı patojen CMV'dir. Profilaksi verilmediği durumlarda hastaların %30-90'ında CMV infeksiyonu, %10-50'sinde CMV hastalığı geliştiği saptanmıştır. Ancak CMV infeksiyonlarının hepsi YBÜ gereksinimi göstermez; YBÜ ihtiyacı en sık gastrointestinal sistem (GİS) ve solunum sistemi tutulumu olduğunda gelişmektedir.

Hasarlarda lökopeni saptandığı takdirde HHV6 kültürleri alınmalıdır. *Listeria* gibi bazı bakterilerle gelişen sepsis ve menenjit, nokardiyaya infeksiyonları ve tüberküloz bu dönemde sık görülebilen infeksiyonlardır.

Bu dönemde invazif mantar infeksiyonları hayatı tehdit eden önemli infeksiyonlardır. *Aspergillozis* OT olan hastaların %5'inde görülebilir. Hastalık riski akut karaciğer ya da böbrek



yetmezliği olan hastalarda daha yüksektir. Olguların %90'ında pulmoner tutulum gözlenir.

Seropozitif vericiden (D+) seronegatif alıcıya (R-) yapılan TX'larda gözardı edilmemesi gereken bir diğer enfeksiyon da primer toksoplazma enfeksiyonudur. Özellikle YBÜ'de uzun süre kalan ve TMP-SMZ profilaksisi uygulanmayan kalp alıcılarında bu enfeksiyon sık görülmektedir. Primer toksoplazma enfeksiyon riski D+R- TX sonrası Kalp TX'u için >%50, Karaciğer TX'u için %20, Böbrek TX'u için <%1'dir (2). Kalp TX'u sonrası tablo genellikle miyokardit ve kardiyomyopati şeklindedir ve mortal seyirlidir.

**TX'dan 6 ay sonra.** hastalarda kronik rejeksiyon yoksa, görülen enfeksiyonlar daha çok toplum kökenli olanlardır. HZV enfeksiyonları, bakteriyel pnömoniler ve ÜS'ları bu dönemde sık görülür.

### İNFEKSİYONDAN ŞÜPHELENİLEN ATEŞLİ HASTAYA TANISAL YAKLAŞIM

Anamnez ve fizik muayene sonrasında ateşe neden olabilecek bir odağın belirlenmesi durumunda (pnömoni, yara enfeksiyonu gibi), muhtemel etiyolojik ajanların bir listesi yapılarak gerekli örnekler alınmalı ve testler yapılmalıdır. Çoğu olguda erken dönemde yapılan görüntüleme teknikleri tanıya çok büyük katkı sağlar. Radyolojik invazif yöntemlerle alınan örneklerin histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemeleri çok değerlidir. Ampirik antibiyotik tedavisi başlamadan önce alınabilecek tüm kültür örnekleri alınmalıdır. Daha önce de belirtildiği gibi ateşi olan kritik OT hastalarının %45'inde bakteriyeminin saptanmış olması kan kültürü alınmasının önemini vurgulamaktadır.

#### SSS enfeksiyonlarında tanısız yaklaşım

Beyin apselerini diğer SSS lezyonlarından ayırt etmede ateş ve lökositöz yol gösterici olmayabilir.

Görüntüleme yöntemleriyle belirlenmiş SSS lezyonu olan hastalarda enfeksiyon üzerinde durulmalıdır. Bu tür lezyonu olan hastalarda doktor genelde beyin biyopsisi gibi invaziv bir tanısal yaklaşıma gidilmesi ile ampirik antibiyotik tedavisi başlanması seçenekleri arasında karar vermekte zorlanır. Bu noktada santral sinir sistemi dışındaki odaklar sorgulanarak özellikle akciğer başta olmak üzere farklı bölgelerde tutulum olup olmadığı değerlendirilmelidir. Tanı amaçlı beyin biyopsisi SSS dışı bulgusu olmayan durumlarda ya da tedavi açısından fungal etiyolojinin belirlenmesi gereken durumlarda yapılmalıdır. Aspergillus'un etken olduğu beyin apselerinde BOS ve kan kültürlerinde üreme saptanmaz. OT hastalarında hemen tüm beyin apseleri mantara bağlı geliştiğinden antifungal tedavi düzenlenmelidir.

Radyolojik olarak bulgu saptanmayan olgularda BOS bulguları değerlendirilmeli ve menenjit ve/veya ensefalit bulguları varlığında etiyolojiye yönelik spesifik testler çalışmalıdır. Viral etiyoloji açısından en hızlı ve geçerli tanı yöntemi PCR ile viral genomun saptanmasıdır.

Kriptokok menenjit tanısında serum ve BOS'da kriptokokkal antijen testinin çalışılması hızlı ve duyarlı bir tanı metodudur. Kalsoflor beyazı, çini mürekkebi ve metenamin gümüş boyaları da tanıya yardımcıdır.

OKT3 kullanan hastalarda monoklonal antikörlerin indüklediği aseptik menenjit ayırıcı tanıda unutulmamalıdır.

#### Solunum Sistemi Enfeksiyonlarına Tanısız Yaklaşım

Özellikle YBÜ'de yatan ve mekanik ventilasyona bağlanan hastalarda nozokomiyal pnömoni tanısının standart olmaması, pnömonik infiltrasyona neden olabilecek diğer etiyolojinin ayırılmasında önemli bir handikap oluşturmaktadır. Ancak bu hastalarda hızla tanı koyup etiyolojinin belirlenmesi ve uygun tedaviye yönelmesi çok önemlidir.

Kırk KC TX hastasını içeren bir çalışmada YBÜ'de pulmoner infiltrasyon saptanan hastalarda etiyoloji incelenmiş; olguların %40'ında pulmoner ödem, %38'inde pnömoni, %10'unda atelektazi %8'inde ARDS %3'ünde kontüzyon ve %3'ünde belirlenemeyen nedenler saptanmıştır. Aynı çalışmada klinik pulmoner enfeksiyon skorunun (Pugin skoru) >6 olması, vücut ısısının artması veya azalması ve serum kreatinin düzeylerinin >1.5 mg/dl olması pnömoninin belirgin prediktörleri olarak bulunmuştur. Bu çalışmada klinik pulmoner enfeksiyon skoru >6 olanlarda mikrobiyolojik örnekler alındıktan sonra ampirik tedavi başlanması önerilmiştir. Bir çalışmada YBÜ'de gelişen pnömonilerin %70'inden MRSA, gram negatif basiller ve Aspergillus sorumlu bulunmuştur. Ancak balgam ve solunum sekresyonlarında bu mikroorganizmaların üretilmesinin tanısal değeri sınırlıdır. Balgam ve solunum sekresyonlarında *Legionella*, *Nocardia*, *Cryptococcus*, *M.tuberculosis*, *Rhodococcus equi* veya *P.carinii*'nin izolasyonu ya da diğer tanı yöntemleri ile yakalanması diagnostiktir. Oldukça ağır seyirli bir enfeksiyon olan Aspergillus enfeksiyonlarında, mantarın izolasyonu tanı için yeterli olmasa bile, uyarıcı bir ipucu olarak dikkate alınmalıdır. Tekrarlanan örneklerden *Aspergillus* izole edilmesi ve radyolojik incelemelerde kaviter lezyonların varlığının saptanması invazif hastalık için önemli verilerdir. Solunum sekresyonlarından mantarın izole edilmemesinin de aspergillozis tanısından uzaklaşırılmayacağı unutulmamalıdır. Aspergillozis tanısında serum galaktomannan düzeylerinin takibi yüksek sensitivite ve spesifite taşır. Non-invaziv yöntemlerle tanıya gidilememesi halinde erken dönemde bronkoskopi uygulanarak bronkoalveolar lavaj yapılmalıdır. OT hastalarında etiyolojik ajanın belirlenmesinde BAL'ın genel duyarlılığı %89 olmakla birlikte, bu oran saptanan patojenlere göre değişiklik göstermektedir. *Pjiroveci* pnömonisi tanısında BAL'ın ve akciğer biyopsi materyalinin kalsoflor beyazı, metenamin gümüş veya Wright-Giemsa boyası ile boyanması veya monoklonal antikör teknikleri yararlı olabilir. Günümüzde CMV enfeksiyonlarının tanısında kan lökositlerinde CMV antijenemisinin saptanması tanıda CMV hücre kültürü (shell vial veya tüp) yöntemine oranla çok hızlı ve aynı derecede duyarlı bir yöntemdir. Semikantitatif olan bu yöntemle hastalığın erken tanısı ve tedavi başarısını takip etmek mümkündür. Yine özellikle kan lökositlerinde ve diğer klinik örneklerde kantitatif nükleik asit yakalama tekniklerinin kullanılması erken tanı ve tedavi takibi şansını arttırmaktadır.

HSV pnömonisinde solunum sekresyonlarından HSV izolasyonu veya immünoflorasan ve PCR yöntemi ile virüsün varlığının gösterilmesi HSV pnömonisi tanısını tam olarak koydurmamakla birlikte tanıya yol göstericidir.

Fokal nodüler infiltratı olan hastalarda iğne aspirasyon biyopsisi BAL'dan daha başarılı bir tanısal yaklaşımdır. Açık AC biyopsisi antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen progresif infiltrasyonu olan hastalara uygulanabilir.

*Legionella* pnömonisinin tanısında idrarda *Legionella* Ag'inin bakılması yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.