

Böbrek Transplantasyonunda Ortaya Çıkan İnfeksiyöz Komplikasyonlar

Yusuf Erçin Sönmez

Böbrek transplantasyonu son 30 yıl içinde insan biyolojisinde yapılan olağanüstü bir değişiklikten kronik böbrek yetmezliğinin tedavisi için kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Bu gelişme, başarılı transplantasyonu güçleştiren 2 önemli engelin aşılması sonucudur: Allogreft reddi ve hayatı tehdit eden infeksiyon. Birincisi immünosüpresif tedaviyi gerektirirken, ikincisi immünosüpresyondan kaynaklanmaktadır.

Böbrek transplantasyonunun ilk yıllarında, transplant hastalarının % 50'si infeksiyon nedeni ile ölmekteydi; kalanların ise ancak yarısı fonksiyonel açıdan tatminkâr greft ile yaşamlarını sürdürüyorlardı. Bugün ise canlıdan yapılan transplantasyonlarda 1 yıllık hasta sürvisi % 100'e, greft sürvisi % 85'e yaklaşırken; aynı oranlar kadavradan yapılan transplantasyon için % 90 ve % 70 dolaylarındadır. Bu denli şaşılacak ilerlemelere karşın, infeksiyon halâ böbrek transplantasyonu için önemli bir problem oluşturmaktadır. Böbrek transplant hastalarının yaklaşık % 80'i ameliyat sonrası yaşamlarının herhangi bir döneminde infeksiyon ile karşılaşmakta ve % 25'i bunun doğrudan bir sonucu ile ölmektedir. Ölümünün % 40'ı tek başına veya bir rejeksiyon atağıyla kombine sepsis sonucu olmaktadır (1, 2, 31).

İnfeksiyöz komplikasyonlar immün sistemi baskılanmış kişilerde karşılaşılan en ciddi ve akut sorunlar olmaya devam etmektedir. En basit şekilde açıklandığında, immün sistem bizi, vücudumuz ile temas halinde olan bakteri, virus, fungal ajanlar ve protozoonlar'dan korumakla yükümlüdür. Mukozal veya epidermal yüzeyde, vücut ile patojen organizmalar arasında rölatif bir dengenin mevcut olduğu bilinmektedir ve bu denge normal çalışan immün mekanizmalar ile sağlanmaktadır. Bağışıklık yeteneğindeki azalma veya yıkılma bu dengeyi bozar ve infeksiyöz ajanların, hastanın intravasküler ve tüm vücut sıvılarına girmesine izin verir. Septik hadiseler bağışıklığı baskılanmış kişilerde en sık ölüm sebebinin oluşturmaktadır. Bu nedenle, sepsise neden olan organizmayı ve yerleştiği yeri bulup, uygun tedaviyi başlatmak büyük önem taşımaktadır (1, 18, 31).

İnfeksiyonun gerek insidensi, gerekse ciddiyeti, yüksek doz steroid kullanan hastalarda daha büyüktür. Bunun yanında lökopeni, yaş ve diyabet hastaya bağlı risk faktörlerinin başlıcalarını oluşturur. Kullanılan cerrahi teknik ve çevre faktörleri, yine birçok infeksiyöz komplikasyonu doğrudan etkilerler (1, 2, 31). Bazı özel infeksiyonlar transplantasyon sonrası geçen zamana göre değişiklik gösterir. Transplantasyonun ilk ayında genellikle idrar yolları infeksiyonları, yara infeksiyonları, IV katetere bağlı sepsis gibi konvansiyonel bakteriyel infeksiyonlar görülmesine karşın, hastaların bağışıklıklarının en yüksek düzeyde baskılandığı 1-6 ay arasında Cytomegalovirus infeksiyonları ile beraber veya tek başına görülen fırsatçı bakteri infeksiyonları en sık ortaya çıkar. İlk 6 ay bitiminden sonra ise, hastalar, fırsatçı infek-

siyonların riskinin yanısıra, çevreden bulaşan bakteriyel patojenler ile oluşan infeksiyonlara da maruz kalırlar (1, 5).

Yara İnfeksiyonları

Cerrahi yara infeksiyonlarına böbrek transplant hastalarının % 2-10'unda rastlanır. Etkin ajanlar arasında Gram-negatif enterokoklar, stafilokoklar ve *Candida albicans* ilk sırayı tutarlar (27). Yüzeysel infeksiyonlar lokal etkili anti-septik uygulanması ve drenaj ile tedavi olabilirler. Derin, özellikle perinefritik infeksiyonlar transplant nefrektomiye kadar varan müdahaleleri gerektirebilirler. Bu tür derin infeksiyonlarda mikotik anevrizmaya oldukça sık rastlanır (27). Transplantasyon ile birlikte 24-48 saat süreli geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi önerilmiş olmakla birlikte, hiç antibiyotik kullanılmayan serilerde de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (31). Burada dikkatli uygulanan cerrahi tekniğin önemi büyüktür: Ameliyat sonrası olası hematoma veya ürinoma'larda infeksiyon riski yaklaşık 4 kat daha fazladır (27).

İdrar Yolları İnfeksiyonları

Bu tür infeksiyonlar ameliyat sonrası ilk yıl içinde ortalama % 42 oranında görülür (10, 18, 27, 28, 31). Gram-negatifler ve enterobakterler en sık rastlanan mikroorganizmalardır. *Streptococcus faecalis* ile oluşan idrar yolu infeksiyonu, ayrıca rejeksiyon sonucu greft kaybına gidebilecek olaylara neden olabilir. Hastanın yaşı ve ürolojik komplikasyonların yanısıra böbrek greftinin kaynağı (verici) ve doku uygunluğu da, idrar yolu infeksiyonunda önemli rol oynarlar (6, 21, 24, 28). Erken infeksiyonlar üst idrar yollarını ve böbreği tutarak ciddi sonuçlar doğururlar, geç infeksiyonlar yüzeysel mesane mukozasını tutarak klinik olarak daha hafif bir tablo yaratırlar (10, 28). Amaç, asemptomatik dahi olsa, tüm idrar yolu infeksiyonlarında antibiyotik ile mücadeledir. Eğer hasta yaşlı bir erkek değilse iki haftalık antibiyoterapi yeterli olur. Yaşlı erkeklerde ise prostat infeksiyonunun esas kaynağı olabileceğinden yaklaşık iki aylık bir tedavi gereklidir. Bir yıl içinde infeksiyon iki-üç kez tekrarlar-sa genellikle trimetoprim/sülfametoksazol (TS)'den oluşan kombinasyon süresiz verilir (31).

Bakteremi

En sık olarak transplantasyon sonrası ilk 6 ay içinde görülür. Gram-negatif bakteriler, stafilokoklar ve *Listeria monocytogenes* en sık rastlanan mikroorganizmalardır (21, 24, 27, 31). Doku tiplmesi, lökopeni, ürolojik komplikasyonlar, idrar yolu ve yara infeksiyonları en sık görülen septisemi nedenleridir (24, 27, 31). Erken tanı ve tedavi temel ilkedir. İnfeksiyon kaynağı hakkında şüphe mevcutsa kullanılacak antibiyotik stafilokoklara ve Gram-negatif organizmalara karşı etkili olmalıdır. Eğer transplantasyon yapılabir aydan fazla olmuşsa *Listeria* infeksiyonu da düşünülmelidir (21, 24).

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Transplantasyon Ünitesi, Çapa-İstanbul
Cerrahide Profilaktik Antibiyotik Kullanımı Simpozyumu'nda (5 Ekim 1989, İstanbul) bildirilmiştir.

Akciğer İnfeksiyonları

Pnömoni sıklıkla bir akut rejeksiyon tedavisini takiben ortaya çıkar (18, 25). Oluşumundaki en önemli risk faktörü, aşırı immüno-supresyon ile ilaçlara bağlı veya viral kaynaklı lökopenidir (25, 29). Pnömoniye etken olan etyolojik faktör akciğer grafisi, hastanın klinik gidişi ve infeksiyonun ortaya çıktığı zaman gözönüne alınarak tespit edilmeye çalışılır. Özellikle şu noktalara dikkat edilmelidir:

1. En kısa sürede Gram ile boyanacak balgam alınmalıdır (29).
2. CMV pnömonisi ancak biyopsi ile tanınır, bu nedenle *gancyclovir* ile tedaviye başlanmalıdır (12, 26, 27, 29, 31).
3. *Pneumocystis carinii* genelde CMV ile birlikte ve ikisi arasındaki ayırım çok zor olduğundan kesin tanı için akciğer biyopsisi gereklidir. Ancak belirgin hipoksemi mevcudiyetinde *P. carinii* düşünilerek tedaviye başlanmalıdır (12).
4. *Legionella* pnömonisi tesbiti halinde (lober veya difüz akciğer konsolidasyonu, balgamda immünflüoresan anti-kor tesbiti) eritromisin ile tedaviye başlanmalıdır (19).
5. Mantar pnömonisi genelde bir süperinfeksiyon şeklinde ve subakut bir tablo ile ortaya çıkar (3, 29).
6. Nadir de olsa Tbc reaktivasyonu görülebilir. Genellikle hepatotoksitesi yüzünden bir yıl süreli INH profilaksisi, ancak pozitif bir tüberkülin testi ve akciğer grafisinde Tbc lehine bulguların varlığında kullanılır (7, 29, 30).

Merkezî Sinir Sistemi İnfeksiyonları

Lökopeni, azotemi, CMV infeksiyonu, aşırı immüno-supresyon, fırsatçı merkezî sinir sistemi (MSS) infeksiyonunu yaratan predispozanlardır (3, 17). Bu tür infeksiyonların böbrek transplant hastalarında ateş, baş ağrısı ve nadiren letarji dışında bir bulgu yaratmadığı bilinmeli ve tanı dikkatli olunmalıdır (17).

Viral İnfeksiyonlar

Transplantasyon sonrası tüm dönemlerde, viruslar en önemli infeksiyon sebebinin oluşturmaları (20).

Viral ajanlar içinde en önemli yeri Herpes grubu tutar (27). Cytomegalovirus (CMV)'un gerek yarattığı klinik tabloların çeşitliliği, gerekse sonuçları açısından özel bir yeri vardır. Böbrek transplant hastaları CMV ile iki çeşit infeksiyon gösterirler:

1. Kendilerinde mevcut latent virus'un reaktivasyonu,
2. Vericiden transplant böbrek ile bulaşma sonucu primer infeksiyon. Hastalık en ciddi tabloyu primer infeksiyon ile gösterir. Neyse ki hastaların % 60-90'ı latent virus taşıdıklarından vakaların çoğu reaktivasyondan ibarettir (2, 5, 31, 32). Belirgin CMV infeksiyonu gösteren hastalar, genellikle kemik iliği transplantasyonu veya böbrek transplantasyonunda ATG'nin kullanıldığı, immün sistemin aşırı baskılandığı durumlardır (16, 26). Bunlara ek olarak CMV; fungal, bakteriyel veya parazitik etkenlerle ortak olarak klinik sendromlar yaratabilir (26, 31). Bazen öldürücü de olabilen bu infeksiyonlarda, CMV'nin kendisinin de etken olduğu immüno-supresyon suçlu bulunur (26). Bu nedenle, belirgin CMV infeksiyonu tespit edildiğinde immüno-supressif tedaviyi tekrar düzenlemekte fayda vardır (26, 32). CMV hastalığını önlemek veya tedavi etmeye yönelik çabalar henüz kesin sonuç vermemiştir. Böbrek transplant hastalarında kullanılabilen zararsız bir aşı geliştirilmiştir. Bu aşı hastalığı tümü ile önlememiştir ama klinik gidişini hafifletmiştir (9). Hiperim-

mün CMV globulini, kemik iliği transplant hastalarında başarı ile kullanılmaktadır (23). Ancak seronegatif böbrek transplant hastalarında profilaktik kullanılan "human lökosit interferon" ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir (14). Yeni bir *acyclovir* türevi *gancyclovir* CMV'lara karşı, *acyclovir*'den 20 kez daha fazla etkin olup tedavide yer almaya başlamıştır (8, 14).

Gerek Herpes simplex (HS), gerekse Herpes zoster (HZ) infeksiyonlarında *acyclovir* ile tedavi son derece etkili olmaktadır. Özellikle bu hastalarda görülebilecek dissemine HZ infeksiyonlarının tedavisinde 5 gün süre ile kullanılan *acyclovir* yüz güldürücü netice vermektedir (4, 15). Böbrek transplant hastalarında Epstein-Barr virusu (EBV), mononükleosis benzeri bir tablo yaratırken, B-hücreli lenfoma sıklığı da artmaktadır (11). EBV infeksiyonlarında, lenfoproliferatif süreçte bir etkisi olmamakla birlikte, hastalığın erken döneminde viral ajana olan etkisiyle, *acyclovir* olayı durdurmaktadır (11).

Parazit İnfeksiyonları

Pneumocystis ve *Toxoplasma* ile olan infeksiyonlar oldukça sık görülür. Ayrıca *Strongyloides stercoralis* hiperinfeksiyonu veya polimikrobik sepsisi için tiabendazol ile en az 5-7 gün tedavi gereklidir (13, 22).

Kaynaklar

1. Ahern MJ, Comite H, Andriole VT: Infectious complications associated with renal transplantation: an analysis of risk factors. *Yale J Med* 1978; 51: 513.
2. Anderson RJ, Schafer LA, Olin DB, et al: Infectious risk factors in the immunosuppressed host. *Am J Med* 1973; 54: 453.
3. Bach MC, Adler JL, Breman J: Influence of rejection therapy on fungal and nocardial infections in renal transplant recipients. *Lancet* 1973; 1: 180.
4. Balfour HH, McMonigal KA, Bean B: Acyclovir therapy of varicella-zoster virus infection in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* (Suppl B) 1983; 12: 169.
5. Betts RF: Cytomegalovirus infection in transplant patients. *Prog Med Virol* 1982; 28: 44.
6. Byrd LH, Tapia L, Cheigh JS: Association between Streptococcus fecalis urinary infections and graft rejection in kidney transplantation. *Lancet* 1978; 2: 1167.
7. Coutts II, Jegarajah S, Stark JE: Tuberculosis in renal transplant patients. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 141.
8. Crumpacker CS, Schnipper LE, Zaia JA: Growth inhibition by acycloguanosine of herpesviruses isolated from human infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 642.
9. Glazer JP, Friedman HM, Grossman RA: Live cytomegalovirus vaccination of renal transplant candidates. *Ann Intern Med* 1979; 91: 676.
10. Griffin PJA, Salamon JR: Urinary tract infections after renal transplantation: do they matter? *Br Med J* 1979; 1: 710.
11. Hanto DW, Gajl-Peczaiska KJ, Frizzera G: Epstein-Barr virus (EBV) induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative disease occurring after renal transplantation. *Ann Surg* 1983; 198: 356.
12. Hardy AM, Wajszczyk CP, Suffredini AF: Pneumocystis carinii pneumonia in renal transplant patients treated with cyclosporine and steroids. *J Infect Dis* 1984; 149: 143.
13. Herb HM, Jontofsonh R, Loffler HD: Toxoplasmosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1977; 8: 529.
14. Hirsch MS, Schooley RT, Cosimi RB: Effects of interferon-alpha on cytomegalovirus reactivation syndrome in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 1983; 308: 1489.
15. Hogan TF, Borden EC, McBain JA: Human polyoma virus infections with JC virus and BK virus in renal transplant patients. *Ann Intern Med* 1980; 92: 373.

16. Ho M, Suwansirikol S, Dowlins JN: The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1975; 293: 1109.
17. Hooper DC, Pruitt AA, Rubin RH: Central Nervous system infection in the chronically immunosuppressed. *Medicine* 1982; 61: 166.
18. Kirkman RL, Strom TB, Weir MR: Late mortality and morbidity in recipients of long term renal allografts. *Transplantation* 1982; 34: 347.
19. Marshall W, Foster RS, Winn W: Legionnaire's disease in renal transplant patients. *Am J Surg* 1981; 141: 423.
20. European Multicenter Trial Group: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: one year follow-up of a multicenter trial. *Lancet* 1983; 2: 986.
21. McHenry MC, Braun WE, Popowniak KL: Septicemia in renal transplant patients. *Urol Clin North Am* 1976; 3: 647.
22. Mejia G, Leiderman E, Builes M: Transmission of toxoplasmosis by renal transplant. *Am J Kidney Dis* 1983; 2: 615.
23. Meyers JD, Lesczynski J, Zaia JA: prevention of cytomegalovirus infection by cytomegalovirus immunoglobulin after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1983; 98: 442.
24. Neilson HE, Korsager B: Bacteremia after renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 1977; 9: 111.
25. Patel NP, Correy RJ: Pulmonary infections in renal transplant recipients. *Dialysis Transplant* 1979; 8: 337.
26. Peterson PK, Balfour HHHr, Marker SC: Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: a prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. *Medicine* 1980; 59: 283.
27. Peterson PK, Ferguson R, Fryd DS: Infectious diseases in hospitalized renal transplant recipient: a prospective study of a complex and evolving problem. *Medicine* 1982; 61: 360.
28. Ramsey DE, Finch WT, Birch AG: Urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 1979; 114: 1022.
29. Ramsey PG, Rubin RH, Tolckoff-Rubin NE: The renal transplant patient with fever and pulmonary infiltrate: etiology, clinical manifestations and management. *Medicine* 1980; 59: 206.
30. Riska H, Kulhback B: Tuberculosis and kidney transplantation. *Acta Med Scand* 1979; 205: 637.
31. Rubin RH, Wolfson JS, Losini AS: Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981; 70: 405.
32. Warrel MJ, Chinn I, Morris PJ: The effects of viral infections in renal transplants and their recipients. *Q J Med* 1980; 49: 219.