

Kadavradan Yapılan Böbrek Transplantasyonlarında İnfeksiyöz Komplikasyonlar

Necdet Koçak¹, Mehmet Şükrü Sever¹, Nilgün Aysuna¹, Semra Bozfakioğlu¹,
Mustafa Keçer², Yusuf Sönmez², Semra Çalangu³, Mahmut Çarın⁴

Özet: Bu çalışmada kadavradan böbrek transplantasyonu uygulanan 53 hastada gözlenen infeksiyöz komplikasyonlar ve bakteriyolojik inceleme sonuçları bildirilmiştir. Toplam 346 kültür örneğinden 238'i steril kalmış, 108'inde ise üreme gözlenmiştir. En çok gönderilen kültür materyali olan 226 idrar örneğinden 182'si steril bulunmuş, *Klebsiella* türleri 11 hastada 13 kez üreyerek en sık patojen olma niteliğini kazanmıştır. Serolojik yöntemler ile 4 hastada Cytomegalovirus için 1/3200'e kadar varan titremlerde pozitiflikler saptanmış, ancak klinik olarak bu ajana atfedilebilecek infeksiyöz tabloya rastlanmamıştır. İnfeksiyon komplikasyonuna, serimizde, 34 hastada (% 65) rastlanmıştır. Bulgular literatür bilgileri ışığında tartışılmış, hijyenik önlemler ve hasta eğitiminin önemi vurgulanmıştır.

Summary: Infectious Complications In Cadaveric Renal Transplantations. Infectious complications and the results of bacteriologic examinations were reported in 53 cadaveric renal transplant recipients. 238 of total 346 cultures were found to be sterile while various pathogens were isolated from 108 samples. No growth was found in 182 of 226 urinary cultures. *Klebsiella* species were the most common isolates recovered from 13 urine samples of 11 patients. Although antibodies in high titers for cytomegalovirus were detected in 4 patients, no clinical picture attributed to the disease was observed.

Giriş

Transplantasyonun kronik böbrek yetersizliğinin tedavisinde yaygın olarak uygulanmaya başlanmasından beri, morbidite ve mortalitenin en sık nedeni infeksiyöz komplikasyonlar olmuştur. 1960'lı yılların başında transplantasyon uygulanan hastaların % 50'sinden fazlası bakteri, mantar ve diğer oportünistik infeksiyonlara bağlı olarak hayatlarını kaybetmişlerdir (1). Son yıllarda mikrobiyoloji ve immüno-supressif tedavi alanındaki gelişmeler ile paralel olarak infeksiyöz komplikasyonların gerek insidensi gerek morbidite ve mortalitedeki rolü giderek azalmaktadır. Özellikle cyclosporin-A'nın immüno-supressif tedavi rejimlerine girerek rejeksiyon ataklarını azaltması, böylece yüksek doz kortikosteroid kullanımında tasarruf sağlaması yanında, oluşturduğu immüno-supresyonun diğer ilaçlara kıyasla infeksiyonlara daha az yol açması bu iyileşmenin başlıca nedenidir (2, 3). Bunlara rağmen infeksiyon halen transplantasyonlarda önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir.

Fakültemiz Transplantasyon Ünitesi'nde gerçekleştirdiğimiz kadavradan böbrek transplantasyon olgularında infeksiyöz komplikasyonların sıklık ve önemini araştırmak üzere retrospektif bir araştırma düzenledik.

Yöntemler

Çalışma kapsamına İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesi'nde 1.1.1987-1.5.1989 tarihleri arasında kadavradan böbrek transplantasyonu yapılan 53 hasta alınmıştır. Hastaların 25'i kadın, 28'i erkek olup yaşları 12 ile 63 arasında değişmektedir (Ortalama: 33.1±11.5). Kadavra donör-

lerden elde edilen graflar, kadavra havuzunda böbrek bekleyen, klinik ve laboratuvar bulguları elverişli, doku tipleri kadavra ile en çok uygunluk gösteren adaylara standart cerrahi tekniklerle transplante edilmiştir. Bu aşamadan itibaren bakteriyolojik inceleme için örnekler uygun yöntemler ile sağlanarak laboratuara gönderilmiştir. Ameliyat ertesi hastalardan rutin olarak haftada bir kez idrar kültürleri alınmış, bu uygulama hasta çıkana kadar devam etmiştir. Hastanın üriner sistemle ilgili yakınması olması durumunda idrar kültürleri daha sık olarak gönderilmiştir. Ayrıca herhangi bir infeksiyon tablosu veya ateş yükselmesi durumunda balgam, boğaz, mevcut ise dren ve kateter materyalinden kültür örnekleri alınmıştır. Cytomegalovirus, Herpesvirus, Toxoplasma IgG sınıfı antikorlarının ELISA yöntemi ile varlığı ve titrasyonu için kan örnekleri sağlanması yanında radyolojik, ultrasonografik ve sintigrafik görüntüleme yöntemleri ile infeksiyon odakları lokalize edilmeye çalışılmıştır.

Genel durumu bozuk olan hastalarda, uygun materyal alındıktan sonra, infeksiyon lokalizasyonuna ve klinik bulgulara göre önerildiği şekilde (4, 5), uygun antimikrobik tedavilere başlanmıştır. Her hastaya profilaktik nistatinli ağız gargaraları ve genital bakım yapılmıştır.

Hastalarda immüno-supressif tedavi olarak: 1. Cyclosporin-A: Başlangıç dozu 10 mg/kg, idame dozu kan düzeylerini 100-200 ng/ml düzeyinde tutacak şekilde, 2. Azathioprine: Lökosit sayısını 4000-6000/mm³ tutacak şekilde ve 3. Prednisolone: 30 mg/kg dozunda başlayıp tedricen 10-15 mg/gün dozuna inecek şekilde uygulanmıştır.

Sonuçlar

Çalışma kapsamındaki hastalardan toplam 346 kültür örneği gönderilmiştir. Bu örneklerden 238'i steril kalmış, 108 örnekte ise üreme saptanmıştır. Kültür materyali içinde ilk sırayı idrar örnekleri almaktadır. 226 idrar kültürünü 27 kateter ucu, 21 boğaz, 16 cerahat, 11 dren mayii ve 45 adet diğer örnekler izlemiştir. İdrar kültürlerinden en sık izole edilen etken 11 hastada 13 kez ile *Klebsiella* türleri, 7 hastada 11 kez ile *Escherichia coli*, 5 hastada 9 kez ile nonfermentatif Gram-negatif çomaklar, 6 hastada 6 kez ile *Enterobacter* türleridir. Aynı hasta değişik zamanlarda ve değişik ajanlar ile

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Çapa - İstanbul

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(3) İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(4) İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

infekte olabildiği için toplam 16 hastada üriner infeksiyon saptanmıştır. 182 idrar kültür örneği steril kalmıştır.

Boğaz kültürlerinde en sık nonfermentatif Gram-negatif çomaklar (3 kez), kateter ucu kültüründe alfa hemolitik streptokoklar (3 kez), yara akıntısı kültüründe *Staphylococcus aureus* (3 kez) ve diğer kültürlerde de 1 ya da 2 kez değişik ajanlar üremiştir.

Serolojik testlerde Cytomegalovirus ve Herpesvirus için 1/3200 dilüsyonda 4 hastada, Toxoplasma için 1/1600 dilüsyonda 1 kez pozitiflikler gözlenmiş ancak bu sıralarda hasta da söz konusu ajana atfedilebilecek klinik tablolar saptanmamıştır. B tipi hepatit düşünülen bir hastaya uygulanan karaciğer biyopsisinde Cytomegalovirus infeksiyonuna benzer histopatolojik bulgular gözlenmiştir.

İnfeksiyon lokalizasyonunda ilk sırayı üriner sistem infeksiyonları almaktadır. Tüm hastaların % 30.7'sinde rastlanan bu oranı, % 13.2 ile boğaz infeksiyonları, % 9.4 ile yara infeksiyonları, yine % 9.4 ile akciğer infeksiyonları ve % 5.7 ile bakteriyemiler izlemektedir. Bakteriyojik olarak doğrulanmasına rağmen radyolojik ve klinik bulgular ile 5 akciğer infeksiyonundan 1'inin kavem görüldüğü için tüberküloz, diğer 2'sinde ise *Candida albicans* ürettiği için mantar pnömonisi olduğu düşünülmüştür. Ayrıca post-transplant dönemde 2 hastada Herpes zoster, 3 hastada ise B tipi hepatit saptanmıştır.

Toplam 53 hastanın 18'inde gönderilen tüm kültür örnekleri steril kalmış ve böylece serimizde infeksiyon komplikasyonu oranı % 65.18 olarak bulunmuştur. Kültürde üremelerin saptandığı dönemde, 34 hastada koltuk altından ölçülen ateş, 37.5°C'ı geçmemiştir.

İrdeleme

İnfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, infeksiyöz komplikasyonlar tüm dünyada transplantasyon sonrası ölümlerin en sık nedenidir. Washer ve ark. (6), kaybettikleri hastaların % 45'inde direkt ölüm nedeni olarak infeksiyonu bildirmişlerdir. Hijyenik koşulların gelişmiş ülkelerdeki kadar iyi olmadığı, hastalarımızın sosyoekonomik ve kültürel düzeyleri ile laboratuvar imkanlarımızın yetersizliği de göz önüne alınırsa bu oranın ülkemizde daha yüksek olması beklenir. Nitekim serimizde, kaybettiğimiz 13 hastadan 7'sinde mortaliteye yol açan direkt veya indirekt neden infeksiyöz etyoloji ile ilgilidir.

Transplantasyon hastalarında infeksiyonun klinik seyri özellik göstermektedir. Ateş, immün sistemi normal olanlarda infeksiyonun en önemli habercisi olduğu halde, bağışıklığı azalmış bireylerde çoğu kez olmayabilir veya subfebril seyredebilir. Serimizde de infeksiyöz komplikasyon saptadığımız hastaların yarıya yakın bir kısmında, kültürlerin pozitif olduğu devrede, ya hiç ateş olmamış veya subfebril düzeylerde ortaya çıkmıştır. Öte yandan transplante bir hastada ateş ortaya çıktığı zaman bunu mutlaka infeksiyöz bir komplikasyona bağlamak da yanlış değerlendirmelere neden olur. Olgularımızda da sık olarak görüldüğü gibi, rejeksiyon atakları yanında ilaçlar, akciğer embolisi veya infarktüsü gibi pek çok durum, bağışıklığı azalmış bireylerde ateş nedeni olabilir (7).

Bu hastalarda infeksiyonun zamanlaması da dikkat çekicidir. Rubin ve ark. (8), yaptıkları çalışmalarda yara infeksiyonu, veya IV giriş yeri infeksiyonu, pnömoni, hepatit, üriner infeksiyon, bakteriyemi, pyelit gibi infeksiyonların transplantasyonun hemen sonrasında başlayabileceğini; tüberküloz, virus, mantar, *Pneumocystis* infeksiyonları gibi mutad olmayan infeksiyonların ise ancak bir aylık süre geç-

tikten sonra ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Yazarlar, bu duruma neden olarak da, uygulanan immünosüpresyonun dozu kadar süresinin de önemli olduğunu vurgulamışlardır. Biz de serimizde bakteriyemi ve boğaz, yara, üriner sistem infeksiyonlarına ilk günlerden itibaren rastladık.

Böbrek transplantasyonlarında en sık rastlanan infeksiyon lokalizasyonu üriner sisteme aittir ve oran değişik serilerde % 35 ile % 79 arasında değişmektedir (6, 8, 9). Bazı raporlara göre bu infeksiyonların rejeksiyon oranını artırma riski taşıması, konuyu daha önemli hale getirmektedir (10). Serimizdeki hastaların % 30.7'sinde saptadığımız üriner infeksiyon en sık rastladığımız lokalizasyondur. Bu infeksiyona en sık yol açan neden *Klebsiella* türleridir. Bulgumuz, zaten pek çoğu oligoanürik olan hastalarımızda üriner infeksiyonların hastane özelliği taşıdığını göstermektedir. Kateter ucu, boğaz, cerahat, dren mayii kültürleri daha az rastladığımız infeksiyon lokalizasyonlarıdır.

Dikkat edilmesi gerekli bir diğer nokta da yara infeksiyonlarıdır. 53 olguda toplam 5 kez rastladığımız yüzeysel yara infeksiyonu hiçbir probleme yol açmadan iyileşmiştir. Ancak bir hastamızda ortaya çıkan derin peritransplant infeksiyon her türlü pansuman, drenaj önlemleri ve graft nefrektomiye rağmen iki ay süre ile önü alınamayan yara akıntılarını yol açmış ve sonunda hasta kaybedilmiştir. Schweitzer ve ark. (11) da bu tür infeksiyonların yüksek risk taşıdığını ve pek çok hastada mortalite nedeni olduğunu bildirmişlerdir.

Transplant ertesi infeksiyonlar içinde en önemlisinin, sık gözlenen Cytomegalovirus infeksiyonu olduğu, özellikle ilk 1 ile 6 ay içinde transplante hastalarda rastlanan ateşlerin 2/3'ünden bu ajanın sorumlu olduğu bildirilmiştir (1). Ancak bu yüksek orana rağmen klinik olarak önem taşıyan ve böylece transplant glomerulonefriti, akciğer infeksiyonları, lökopeni, trombositopeni, kanama, immunosüpresyonu artırıcı etki ile diğer oportünis infeksiyonlara yol açan tabloların sıklığı oldukça nadirdir (1). Serimizde de 4 hastamızda, serolojik testlerde 1/3200 oranına varan dilüsyonlarda Cytomegalovirus pozitifliği gözlenmiştir. Aynı zamanda hepatit B yüzey antijeni pozitif olan hepatitli bir hastamızın karaciğer biyopsisinde Cytomegalovirus hepatitini düşündürecek bulgular elde edilmiş, diğer hastalarda ise bu ajana atfedilebilecek klinik tabloya rastlanmamıştır. İki hastamızda rastladığımız zona zoster infeksiyonu *acyclovir* tedavisi ile kısa sürede iyileşmiştir.

Post-transplant devredeki infeksiyonların halen tüm dünyada en önemli mortalite nedeni olmaları, dikkatleri bu infeksiyonların tedavisi kadar onlardan korunmaya da yöneltmiştir. Bu amaçla hastane infeksiyonlarından korunmak ve yayılmasını önlemek için tarif edilen yöntemlere (12, 13, 14) titizlikle uymak yanında, profilaktik antibiyotik kullanım konusu gündeme gelmiştir. Son yıllarda bu konuda en çok üzerinde durulan ajan trimetoprim-sulfamethoxazole preparatlarıdır. İlacın düşük dozlarda kullanılması ile sadece *Pneumocystis* infeksiyonlarında değil, aynı zamanda akut otitis media, sinüzit, üriner sistem infeksiyonu, selülit gibi infeksiyonlara da çok daha az sayıda rastlandığı bildirilmiştir (2, 15, 16).

Sonuç olarak, transplantasyon sonrası infeksiyon komplikasyonu serimizde de en önemli mortalite nedenidir. Yeni immünosüpresif ilaçların keşfi, daha az infeksiyon eğilimi yaratan immünosüpresif tedavi uygulamaları, hijyenik koşulların iyileşmesi ile hastaların bilinçlendirilmesi yurdumuzda da böbrek transplantasyonlarında infeksiyon komplikasyonu riskini azaltacak ve başarı oranının yükselmesine katkıda bulunacaktır.

Kaynaklar

1. Tolkoff N, Rubin NH. Infection in the renal transplant patient. In: Garovoy RG, Guttman RD, eds. *Renal Transplantation*, New York: Churchill Livingstone, 1986: 177-208.
2. Brooks RG, Remington JS. Transplant related infections. In: Bennett JV, Brachman PF, eds. *Hospital Infections*, 2nd ed. Boston: Little Brown, 1986: 581-618.
3. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MR, et al. Cyclosporine: A new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 1984; 101: 667-82.
4. Masur H. Infections in immunologically abnormal patients. In: Roberts RB, ed. *Infectious Diseases: Pathogenesis, Diagnosis and Therapy*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986: 246-68.
5. Pizzo PA. Empiric therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JF, eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*, 2nd ed, Chicago: Wiley Medical Publishers, 1985: 1680-7.
6. Washer GF, Schroter GPJ, Starzl TE, Weil RI. Causes of death after kidney transplantation. *JAMA* 1983; 250: 49-54.
7. Peterson PK, Balfour HH, Fryd DS, et al. Fever in renal transplant recipients: causes, prognostic significance and changing patterns at the University Hospital of Minnesota. *Am J Med* 1981; 71: 345-52.
8. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi B, Tolkoff-Rubin N. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981; 70: 405-11.
9. Ramsey DE, Finch WT, Birch AG. Urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 1979; 114: 1022-5.
10. Krieger JN, Tapia L, Stubenbord WT, et al. Urinary infection in kidney transplantation. *Urology* 1977; 9: 130-6.
11. Schweizer RT, Kounts S, Belzer FO. Wound complications in recipients of renal transplants. *Ann Surg* 1973; 177: 58-65.
12. Pizzo PA. The value of protective isolation in preventing nosocomial infections in high risk patients. *Am J Med* 1983; 70: 631-7.
13. Young SL. Nosocomial infection in the immunocompromised adult. *Am J Med* 1981; 70: 398-404.
14. Wenzel RP. Prevention and treatment of hospital acquired infections. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 18th ed, Philadelphia: WB Saunders, 1988: 1541-9.
15. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1977; 297: 1419-26.
16. Higgins RM, Bloom SL, Hopkin JM, Morris PJ. The risks and benefits of low dose cotrimoxazole prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in renal transplantation. *Transplantation* 1989; 47: 558-60.