

Derleme

Solid Organ Alıcılarında İnfeksiyon Riski ve Sık Görülen İnfeksiyonlar

Infection Risks and Frequent Infections in Solid Organ Transplanted Patients

Adem Köse

Manavgat Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Manavgat

Özet

Etkili immünyespresif ilaçların kullanıma girmesi ile son dönem organ yetmezliği olan hastalarda organ nakilleri giderek artan oranlarda başarı ile uygulanmaya başlamıştır. İnfeksiyon etkenlerine duyarlı hale gelen bu hastalarda cerrahi öncesi ve sonrasında iyi bir infeksiyon koruma programı uygulanması gerektiği ortaya çıkmıştır. Nakil öncesi ve sonrasında alıcının infeksiyon risklerinin belirlenmesi ve önlemlerin alınması gerekmektedir. Uygun immünyespresif tedavinin yapılması, hastanın ve ailesinin eğitimi, kişisel ve çevresel hijyene dikkat edilmesi, beslenme ve egzersiz programları bir bütün halinde planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Organ Nakli, İmmünyespresyon, Fırsatçı İnfeksiyonlar.

Abstract

As the effective immunosuppressive drugs were discovered, successful organ transplantations have been performed increasingly in the patients with end-stage organ failures. A requirement for well-documented infection prevention and control program covering pre- and postoperative phases has emerged in these patients who have increased susceptibility to infectious agents. The recipient's risks for infection development in pre- and postoperative periods must be determined, and required measures must be established. For transplant patients, appropriate immunosuppressive treatment should be performed, and education of the both patients and the family, establishment of the personal and environmental hygienic standards, nutrition supply and physical activity programs must be programmed in detail.

Key Words: Organ Transplantation, Immunosuppression, Opportunistic Infections.

Giriş

Solid organ transplantasyonu (SOT), organ yetmezliğinde son dönem hastalarının sağ kalım süresini ve hayat kalitesini arttıran bir tedavi yöntemidir (1). Günümüzde, dünyada yıllık 40 bin organ naklinin yapıldığı ve çoğu merkezde bir yıllık sağ kalım oranının %90'ın üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde başarılı ilk böbrek nakli 1975 yılında yapıldıktan sonra günümüze kadar birçok merkezde giderek artan sayılarda organ nakli yapılmaya başlanmış ve son dönem yetmezliği olan hastalar için en önemli tedavi seçeneği olmuştur (2). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2011'de ülkemizde yaklaşık 3000 böbrek, 904 karaciğer, 5 akciğer, 26 pankreas ve 1 ince bağırsak nakli yapılmıştır (3). İki bin on dört yılında bu sayıların ortalama %30 daha da artacağı öngörülmektedir.

Günümüzde yapılan organ nakillerinin çok büyük bir kısmı allograft transplantasyonlardır. Bu tür doku ve organ nakillerinde etkili bir immünyespresyon yapılmazsa konağın sitotoksik cevabı uyarılarak doku reddi sorununu karşımıza çıkarmaktadır (4). Organ nakli yapılan tüm hastalar bir bütün olarak el alınırsa, bu hastaların primer hastalıkları, uygulanan majör cerrahi girişim ve kullanılan immünyespresif ilaçlar nedeniyle savunma sistemleri daha da yetersiz kalarak hastayı infeksiyonlara karşı aşırı duyarlı hale getirmektedir (5). Son zamanlarda kullanıma giren daha güçlü immünyespresif ilaçlarla bir yandan rejeksiyon sıklığını azalırken diğer yandan fırsatçı infeksiyonlar ve malign transformasyona olan yatkınlıkta artışa neden olmaktadır. Bu nedenle, organ reddinin önlenmesinden sonra, solid organ nakli yapılan hastalarda ana hedef gelişebilecek hayatı tehdit edici infeksiyonların önlenmesi ve aynı zamanda oluşacak infeksiyonların etkin bir biçimde tedavi edilmesi olmalıdır (4, 5).

Bu amaçla çeşitli rehberler oluşturulmuş olmasına karşın bu infeksiyonların önlenmesi ile ilgili aşağıda belirtilen bir dizi sorunlar da yaşanmaktadır (6, 7):

- Çok geniş bir yelpazede bulunan farklı türdeki patojenler ve iyi bilinen bu patojenlerin dışında fırsatçı mikroorganizmalarla sık gelişen lokalize ve dissemine infeksiyonlar.
- Baskılanan doğal immün sistem nedeniyle inflamasyon belirtilerinin görülmemesi.
- Baskılanan doğal katil ve sitotoksik hücre aktivitelerinden dolayı kanser hücrelerinin kontrolsüz kalmaları.
- Rejeksiyonu engellemek için kullanılan immünyespresif ilaçların infeksiyonlara bağlı gelişebilecek komplikasyonları artırıcı etki göstermeleri.
- Rejeksiyon esnasında sistemik ateş belirtisinin oluşması.
- Kullanılan immünyespresif ilaçlar ile antimikrobiyal proflekside veya tedavide kullanılan ilaçların etkileşimleri.

Organ nakli yapılan hastalarda infeksiyon gelişme riskini belirleyen faktörler

1. Cerrahi esnasında görülen teknik ve anatomik komplikasyonlar: Nakil sonrası ilk ayda gelişen bu komplikasyonlar infeksiyon gelişiminde önemli predispozan etki oluştururlar ve genellikle hastane kökenli patojenlerin neden olduğu infeksiyonlardır. Cerrahi alanda nekrotik doku artıkları, sıvı koleksiyonu ve invazif alet kullanılması mukokutanöz bariyerlerin fonksiyonlarını bozacaktır. Dolayısı ile karaciğer ve akciğer nakillerinde daha sık oranda olmak üzere böbrek ve kalp nakillerinden sonra da bu tür infeksiyonlar görülebilmektedir. Bu durumda ideal yaklaşım antibiyotik tedavisiyle birlikte sorunun cerrahi olarak düzeltilmesidir (8).

2. Hastaların bulunduğu ortamda maruz kaldığı mikroorganizmanın yoğunluğu (epidemiolojik temas): Kendi içerisinde iç içe geçen dört kategoride ele alınabilir.

Verici kaynaklı infeksiyonlar: Transplantasyon esnasında latent ya da tanımlanmamış aktif infeksiyonlar şeklinde olabilmektedir (9). Nakil öncesi belirlenememiş ya da yetersiz tedavi edilmiş bu infeksiyonlar; *HBV, HCV, HIV, West Nile Virüs, LCMV (lymphocytic choriomeningitis virüs), Kuduz, Tüberküloz gibi latent veya aktif ya da Stafilokok, Pnömonok, Candida spp., Salmonella ve Escherichia coli* gibi etkenlerle gelişen aktif dolaşım yolu infeksiyonları şeklinde olabilmektedir (4).

Alıcı kaynaklı tedavi edilmemiş infeksiyonlar: Tüberküloz, bazı parazitler (*Strongyloides stercoralis*), CMV, EBV, HSV, VZV, HIV ve bazı endemik mikozlar (4, 6, 9).

Sağlık bakımıyla ilgili infeksiyonlar: MRSA, VRE, Candida, Aspergillus, *Clostridium difficile* ve çoklu dirençli gram negatif bakteri kolonizasyon ya da infeksiyonları. Transplantasyon sonrası erken dönemde bu etkenlerle pnömoni, üriner infeksiyon, cerrahi alan infeksiyonları ve kateter infeksiyonları gelişebilir (4).

Toplum kökenli infeksiyonlar: İnfluenzae, Parainfluenzae, RSV, Adenovirus ve Metapneumovirus, *Streptococcus pneumoniae*, Mycoplasma, Legionella, Listeria, Salmonella, *Campylobacter jejuni, Aspergillus spp., Nocardia ve Cryptococcus neoformans* gibi etkenlerle oluşan infeksiyonlar (10, 11).

3. İmmüsupresyonun düzeyi: etkileyen faktörler (12)

- İmmüsupresif tedavinin dozu, uygulama süresi ve ardışık yapılan immüsupresif tedaviler.
- Alttta yatan otoimmün hastalıklar gibi immün sistem yetmezlik durumları.
- Deri ve mukoza bariyerlerinin bozulmasına neden olan kateter ve dren gibi cisimlerin varlığı ve kalma süreleri.
- Lökenopeni varlığı ve süresi.
- Metabolik bozukluklarının (diyabet, malnutrisyon, üremi ve sirozun eşlik ettiği alkolizm gibi) varlığı ve süresi.
- İmmünomodülatör virüslerle (*CMV, EBV, HBV, HCV ve HIV vb.*) oluşan infeksiyonlar

Nakillerde sık kullanılan immüsupresif ilaçlar ve kullanılan ajanlarla ilişkili infeksiyonlar: (12)

Mikofenitalmofetil: Erken dönemde bakteriyel infeksiyonlar, geç dönemde CMV.

Siklosporin/Tacrolimus: Viral replikasyonda artış, invaziv gingival infeksiyonlar, intrasellüler etkenlerle oluşan infeksiyonlar.

Rapamisin: Kombine olarak kullanımda infeksiyon gelişim riskinde artış oluşması, idiyosenkratik pulmoner sendrom gelişimi.

Ritüksimab: Bakteriyel ve viral infeksiyonlara duyarlılık.

Alemtuzumab: CMV, viral ve fungal infeksiyonlar.

Yüksek doz kortikosteroidler: özellikle HBV ve HCV gibi viral aktivitede artış, *Pneumocystis jirovecii* ve bakteriyel infeksiyonlarda artış.

Azathiopirin: Human papilloma virus infeksiyonları.

Organ nakillerinde doku reddinin engellenmesi için donör spesifik immunomodülasyon halen sağlanamamış olduğundan, günümüzde bu amaçla genel immüsupresyon kullanılmaya devam etmektedir. Kullanılan tedavi yöntemleri spesifik olmadığından birçok immünolojik fonksiyonu baskılayarak reddin önüne geçilmeye

çalışılmaktadır. Sonuçta çok sayıda faktörün birbiri ile etkileşim gösterdiği karmaşık bir klinik problem sarmalı karşımıza çıkar (13). Kullanılan ilaçların oluşturduğu istenmeyen etkilerin azaltılabilmesi için sadece yabancı doku antijenlerine karşı oluşabilecek immün yanıtı (red olayını) baskılayacak immüsupresiflerin geliştirilmesi için yeni yaklaşımlara gereksinim artmaktadır (14). Transplantasyondaki büyük ilerlemelere rağmen infeksiyon halen nakil hastasının yaşam süresini ve kalitesini etkileyen en önemli faktördür (15). Fırsatçı infeksiyonlar da dahil olmak üzere infeksiyon riskini belirleyen en önemli iki faktör; hastanın karşılaştığı etkenler ve immüsupresyonun yoğunluğu ve süresidir (16).

Cerrahi Öncesi Değerlendirme

Transplantasyon öncesi donörün ve alıcının sahip olduğu infeksiyon durumlarının belirlenmesi uygun olmayan nakillerin yapılmasının önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Alıcıda ve donörde CMV, HIV, HBV, HCV, EBV, HTLV-1, *Toxoplasma gondii ve Mycobacterium tuberculosis* gibi etkenlerin karar verme sürecinde mutlaka araştırılması gerekmektedir (17). Renal transplantasyon hastaları hemodiyaliz/periton diyaliz kateteri infeksiyonları ve idrar yolu infeksiyonları; karaciğer transplantasyonu yapılacak hastalar üriner infeksiyonlar, aspirasyon pnömonisi, spontan bakteriyel peritonit ve katetere bağlı bakteriyemi veya sepsis; kalp nakli yapılacak kişiler alt solunum yolu infeksiyonları, kateter ve ventriküler yabancı cisim infeksiyonları ve akciğer nakli adayları ise önceden var olan solunum yolu patojen kolonizasyonu ve infeksiyonları açısından yüksek risk taşırlar. Nakil öncesinde saptanan bu tür aktif infeksiyonların hepsi preop dönemde tedavi edilmeli ve tedavi yanıtları klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik olarak doğrulanmalıdır (18, 19). Ayrıca latent bakteriyel infeksiyonlar (tüberküloz, sifiliz vb) uygun tarama teknikleri ile araştırılmalı, saptanmaları durumunda tedavileri nakil öncesi mutlaka yapılmalıdır (18, 20). Ayrıca nakil adayları çeşitli vücut floralarında çoklu dirençli bakteriyel etkenler ve fırsatçı fungal patojenler yönüyle değerlendirilmelidir. Bu etkenlerden en önemlileri vankomisin-dirençli enterokok (VRE), metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus (MRSA)*, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Burkholderia cepacia, Aspergillus spp.*'dir. Bu etkenlere yönelik kültürler her nakil öncesinde yapılması gerektiğinden mikrobiyoloji laboratuvarı ile durum değerlendirmesi yapılmalı ve flora elemanlarının içinde özellikle bu patojenlere yönelik dikkatli olunması sağlanmalıdır. Kolonizasyon saptanan hastalara antimikrobiyal tedavi uygulanması konusunda henüz kesin bir yargı oluşmamıştır. Ancak, tarama kültürleri pozitif çıkan hastaların izolasyonu ve infeksiyon kontrol önlemlerinin bu veri dikkate alınarak uygulanması önem taşıyabilir (20).

Latent virus infeksiyonlarından donörün ve alıcının CMV serolojisinin bilinmesi gereklidir. Ancak, donörde veya alıcıda çıkabilecek CMV pozitifliği nakil için bir engel oluşturmakla birlikte gerektiğinde ne tür CMV profilaksisinin yapılacağı, takibinin ve preemtif girişimlerin nasıl olacağına dair ön planlamalar için yol gösterici olacaktır. Vericinin CMV taşıyıcısı alıcının ise seronegatif olduğu durumlar özellikle şiddetli CMV hastalığı, yüksek viral yük, nüks ve gansiklovir direnci açısından risk oluşturmaktadır (20, 21).

Primer aşılamanın nakilden sonraki ilk altı ay içerisinde yapılması kesinlikle önerilmemektedir. Çünkü, bu dönem, immüsupresif etkinin en yoğun olduğu, greft

disfonksiyonu ve greft reddi riskinin en yüksek olduğu bir süreçtir ve başarılı bir immünizasyonun gelişmesi çok zordur. Organ alıcılarında etkene özel antikor düzeyleri ve total immünglobülin miktarını takip etmek gerekli olabilir. Bu, bize koruyucu antikor titrelerine ulaşana kadar rapel aşı uygulanması olanağını sağlayacaktır (22, 23). Oral polio, kızamık-kabakulak-rubella, BCG, çiçek, canlı attenue Ty21a ve sarıhumma aşılı nakil hastaları için kesinlikle uygun görülmemektedir. *Varisella* aşısı ise risk-yarar durumu gözetilerek yapılabilir. Alıcı adaylarının, ev halkının, yakın temastaki sağlık çalışanlarının aşılama gerektir. İnaktif grip aşısının yıllık olarak yapılması kesinlikle önerilmektedir. HBV, HAV, tetanoz, inaktif polio, pnömokok ve meningokok aşılı nakil yapılacak adaylara önerilen diğer aşılardır (24). HPV aşısı halen tartışmalı olmakla beraber genç kadın kadınlara yapılması önerilmektedir (25).

Cerrahi öncesi dönem, hastanın duyarlı bulunduğu ve nakil sonrası duyarlı olacağı infeksiyon etkenleri ve bu infeksiyonlara karşı uygulanacak önleyici ve tedavi edici

girişimler hakkında eğitim verilmesi için bir fırsat olarak değerlendirilmelidir. Nakil öncesinde yapılan tarama testleri hastanın ailesi ile iyi bir iletişim kurulması ve koopere olunması için uygun bir fırsat olarak kullanılabilir. Nakil yapılacak hastalar nakil sonrası infeksiyon risklerini en aza indirmek için gıda, çevresel maruziyet, evcil hayvanlar ve diğer olası infeksiyon kaynakları hakkında bilgilendirilmelidir (20).

Nakil Sonrası Değerlendirme ve İnfeksiyonların Yönetimi

Organ alıcılarında, nakil sonrası geçen zaman ile gelişen infeksiyonların türleri arasında kesin bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki zaman-infeksiyon tablosu olarak değerlendirilebilir (Tablo 1). Bu tablo hastalarda gelişen infeksiyonların ayırıcı tanısının belirlenmesinde ve infeksiyonların gelişmeden önlenmesi amacıyla maliyet-etkin stratejiler geliştirilmesinde (proflaksi, preemptif tedavi vb.) çok yararlı ve belirleyicidir (8, 10, 16).

Tablo 1. Transplantasyon sonrasında kaynağına göre zaman–infeksiyon ilişkisi (4).

1- Verici (donör) kaynaklı infeksiyonlar:

Temel kaynağı nakil yapılan organ ve dokular ile donör kökenli çeşitli vücut sıvılarıdır.

< 1 ay: Nozokomiyal ya da teknik nedenler

1.-6.ay: Latent infeksiyonun aktivasyonu

> 6. ay: Toplum kökenli infeksiyonlar

1- Alıcı kaynaklı infeksiyonlar:

< 1 ay: MRSA, VRE, non-albicans candidalar, aspirasyon, kateter infeksiyonu, yara infeksiyonu, anastomoz kaçağı ve iskemi, *Clostridium difficile* koliti, alıcı kaynaklı infeksiyonlar (kolonizasyon), *Aspergillus*, *Pseudomonas aeruginosa*

1.-6. Aylar: PCP ve antiviral (CMV, HBV) Proflaksi ile; polyoma virus (BK virüs nefropatisi), *Clostridium difficile*

koliti, HCV, adenovirus, influenzae, *Cryptococcus neoformans*, tüberküloz, anastomoz komplikasyonları

Proflaksi olmadan; pneumocystis, herpes virüs (HSV, VZV, CMV, EBV) infeksiyonları, HBV, listeria, nocardia,

toxoplasma, strongyloides, leishmania, *Trypanosoma cruzi* infeksiyonları

> 6.ay: Toplum kökenli pnömoni, üriner sistem infeksiyonu, aspergillus, atipik küfler/mucor, nocardia ve rhodococcus türleriyle infeksiyonlar, geç viral infeksiyonlar (CMV koliti ve retiniti), HBV/ HCV hepatitleri, HSV ensefaliti, PML, cilt kanseri ve lenfomalar

Organ nakli sonrası alıcı hastalarda görülen donör kökenli infeksiyon kavramı iki ana başlık altında incelenebilir. Birincisi infeksiyon varlığı daha önce bilinen donörden belirli koşullar altında yapılan işlem esnasında görülen infeksiyonlar, ikincisi ise işlem sonrası dönemde daha önce öngörülmeden ve uygun proflaktik tedaviye rağmen ortaya çıkan infeksiyonlardır. Her iki durumda da hastalığın kontrolü; donörler için etkin bir infeksiyon taramasını ve ameliyat sonrası en uygun proflaksi ve eğer gerekli ise tedavi yöntemlerinin kullanılmasını zorunlu kılar. Nakil sonrası görülen infeksiyonlar üç temel zaman diliminde değerlendirilmektedir (4, 10).

Erken post-transplant dönem (ilk bir ay): Hastalar henüz tam anlamıyla immünsupresse olmadığından fırsatçı infeksiyon riski oldukça düşüktür. Gelişen infeksiyonlar genellikle alıcı ya da donör kaynaklı olup infeksiyonların en sık görüldüğü alanlar nakil yapılan organa bağlı olarak değişiklik arz eder. Hastaların sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlar olan cerrahi alan, yara, intravenöz kateter ve pulmoner infeksiyonlar sık gözlenir. Bu dönemde nedeni saptanamayan pnömoni, hepatit, ensefalit, döküntü ve lökopeni ortaya çıkarsa verici kaynaklı bir infeksiyon olabileceği düşünülmelidir (4, 10).

Ara dönem (birinci-altıncı aylar arası): Bu dönemde cerrahi alan infeksiyonları önemini yitirmeye başlar. İmmünsupresyonun en yoğun yaşandığı bu dönemde görülen ateş ataklarının çoğuna viral patojenler ve allogreft

rejeksiyonu neden olmaktadır. Antiviral proflaksi altında HSV infeksiyonları daha nadir görülmele birlikte, *polyomavirus*, *BK virüs*, *adenovirus* ve yineleyen HCV infeksiyonları ciddi sorunlar oluşturmaktadır (4, 10).

Geç post-transplant dönem (altıncı ay sonrası): Yeterli allogreft fonksiyonu sağlanan alıcılarda altıncı aydan sonra immünsupresiflerin dozu azaltıldığından infeksiyon riskinde azalma görülür. Ancak, alıcının toplum kökenli patojenlerle oluşturulan infeksiyonlara karşı riski devam etmektedir. Yine bu dönemde, kronik viral infeksiyonlar (CMV, HCV) ve HPV, HIV, HHV-8 gibi kanserlere yol açabilen bazı virüs infeksiyonları görülebilmektedir (3-7). En sık görülen fırsatçı infeksiyon ise *Cryptococcus neoformans*'ın neden olduğu asemptomatik pulmoner nodüldür (8, 11, 15).

Nakil sonrası erken dönemde (ilk bir ay) en fazla görülen infeksiyonlar bakteriyel infeksiyonlar olup, bu infeksiyonların tipi ve sıklığı nakil yapılan organa göre değişiklik göstermektedir (26). Bununla birlikte, bazen infeksiyon bulguları rejeksiyonu taklit edebilir veya kolonizasyon ile infeksiyon ayırımı güçleşebildiğinden klinik tanının erkenden konulmasında sorunlar oluşmaktadır (4). Nakil sonrası herhangi bir dönemde karaciğer alıcılarında %33-68, böbrek alıcılarında %47, kalp alıcılarında %21-30, pankreas alıcılarında %35 ve akciğer alıcılarında %54 oranında bakteriyel infeksiyon geliştiği

bildirilmiş olmakla birlikte bu oranlar merkezler ve birimler arasında farklılıklar göstermektedir (27).

Karaciğer nakli sonrası ilk yıl içinde en az bir kez safra yolları, periton, kan dolaşımı, cerrahi yara infeksiyonu, karaciğer absesi ve pnömoni atağı olduğu bildirilmektedir (28). Bu infeksiyonlarda saptanan etkenler genellikle enterokoklar, anaerob bakteriler, gram negatif enterik basiller, stafilokoklar, Legionella ve *Nocardia spp.* olarak saptanmıştır (27). Karaciğer ve böbrek nakillerinde bakteriyel infeksiyon için belirlenmiş risk faktörleri; akut CMV infeksiyonu, akut rejeksiyon, uzamış hastanede yatış süresi, sık kan ve kan ürünü transfüzyonu, uzamış cerrahi süresi, reoperasyon, yüksek kreatinin ve bilirübin düzeyleri, böbrek yetmezliği, malnutrisyon, diyaliz, diyabet ve polikistik böbrek hastalığı olarak bildirilmektedir (27).

Solid organ nakillerinin hepsinde perioperatif antibiyotik profilaksisine operasyon odasında başlanmakta ve iki-üç gün devam edilmektedir. Profilaksi kadar uygun cerrahi teknik, kısa operasyon, az kan transfüzyonu, kısa süreli entübasyon ve yoğun bakımda kalış gibi faktörler postoperatif bakteriyel infeksiyonların önlenmesinde önemlidir (29, 30).

Nakil sonrasındaki dönemde transplant hastalarını etkileyen en önemli viral patojen CMV'dir. Bu etkene bağlı ciddi infeksiyonlar genellikle nakil sonrası birinci ila üçüncü aylar arası görülmektedir. Özellikle akut allograft rejeksiyonu ve antilenfositik antikoru (ALA) tedavisi öyküsü olanlarda sistemik CMV infeksiyonları yönünden daha riskli oldukları düşünülmektedir. Dolayısı ile bu dönemlerde ateş şikayeti ile başvuran tüm nakil hastalarında CMV infeksiyonu ayırıcı tanıda her zaman akılda tutulması gereken bir etkidir (31).

Post-operatif dönemde hastalık semptom ve bulguları olmaksızın CMV replikasyonunun görülme sıklığı %50-60; hastalığa ait semptom ve bulgularla birlikte CMV replikasyonunun kanıtlanmış olması koşulu ile CMV infeksiyonu görülme sıklığı ise %10-20 olarak bildirilmektedir ve bu oran nakil öncesi alıcı ve donörün nakil öncesi serolojik durumları ile doğrudan ilişkilidir (4). Aktif infeksiyon başladıktan sonra CMV replikasyonu oldukça dinamik olarak ilerler. Viral yükte hızla artış olur ve viremiyi takiben invazif hastalık riski artar (4). Alıcı için en önemli risk faktörü serolojik olarak donörün pozitif alıcının ise negatif olmasıdır. Aktif CMV infeksiyonu için saptanmış diğer risk faktörleri ileri yaş, komorbidite, nötropeni, ALA kullanımı, nakil tipi, HHV6 ve HHV7 ile koeneksiyondur. Ülkemizde kadavra donörlerden yapılan nakillerde, HBV, HCV ve HIV varlığı araştırılırken, EBV, HTLV ve BK virusun bulunup bulunmadığının araştırılması rutin uygulamada olmamakla birlikte bu etkenlerin de araştırılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir (32).

Solid organ nakli hastalarında invazif fungal infeksiyon oranları düşmüş olmasına rağmen, erken tanı güçlükleri ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle fungal infeksiyonlar halen en önemli infeksiyonların başında gelmektedir. Bu grupta en sık rastlanan infeksiyonlar aspergilloz ve kandidemiler; daha az oranda da kriptokokoz, zigomikoz ve *Pneumocystis jirovecii* infeksiyonlarıdır. En önemli risk faktörleri yoğun immünsupressif tedaviler ve yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatıştır (33, 34). Kandida infeksiyonları en sık rastlanan invazif fungal infeksiyon olup bu grubun yaklaşık %50'sini tek başına oluşturmaktadır. Bu olguların da en az yarısı *C. albicans* tarafından oluşturulmaktadır (35).

Mart 2013'te, Birleşik Devletler Transplantasyon Derneği ve Kanada Transplantasyon Derneği işbirliği ile "Organ Nakilleri için İnfeksiyon Hastalıkları Rehberi'nin" üçüncü revizyonunu yayınladı. Bu rehberde, solid organ nakli yapılan hastalarda gelişen infeksiyonların etkenlere-spesifik tedavileri yaklaşımları ve nakil sürecinin yönetimi konusunda önerilerde bulunuldu (36). Rehberde göre; donör ve alıcının taraması yapılırken derlememizde belirtilen patojenlerin dışında; EBV, HTLV 1/2, Batı Nil Virüsü, SARS, kuduz, lenfotrofik koryomenenjit virüsü ve influenza virüsünün de taranması önerilmektedir (36). Ayrıca, nakil sonrası non-tüberküloz mikobakteriyel etkenlerin (*Mycobacterium avium intracellulare complex*, *M. marinum*, *M. hemophilum*, *M. fortitium*, *M. chelonae* ve *M. abscessus*) saptandığı; pulmoner hastalığa ise *Mycobacterium avium intracellulare complex*, *M. kansasii*, *M. xenopi* ve *M. abscessus*'un en sık gözlenen etkenler olduğu vurgulanmıştır. Alıcının bu etkenler yönünden taranması; pozitif bulunmaları halinde tedavi edilmeleri, olası bulaş durumunda ise profilaktik tedavi özellikleri belirtilmiştir (37).

Derlememizde detaylı olarak belirtilmeyen *Nocardia* infeksiyonları adı geçen rehberde irdelenmiştir. Buna göre, immünsüpresyon süresi uzayan alıcılarda *N. asteroides sensu striata*, *N. farcinica*, *N. nova*, *N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum*, *N. transvalensis complex* gibi etkenlerin önemli sağlık sorunları oluşturabileceğinin altı çizilmiştir. *Nocardia* infeksiyonlarından korunma, profilaksi, bulaş ve infeksiyon kontrol konularında önerilerde bulunulmuştur (38). Nakil alıcılarında, varisella infeksiyonları konusunda aşılama, temas sonrası profilaksi, infeksiyon kontrol önlemleri ve aktif infeksiyonda antiviral tedavi hususları irdelenmiştir (39).

Bu rehberde belirtilen önemli etkenlerden biri de İnsan BK polyama virüsü olup, özellikle böbrek nakil alıcılarında "polyama virüsü ilişkili nefropati'nin" en önemli nedeni olduğu vurgulanmıştır. Bu etkene karşı etkili bir antiviral seçeneğinin olmaması nedeniyle böbrek nakil hastalarında idrarda ve kanda BKV replikasyonunun araştırılmasının immünsüpresif tedavinin kesintiye uğratılmaması açısından önemli olduğu belirtilmiştir (40). Bu rehberde, insan papilloma virüsü, parvovirüs B19, adenovirüs ve solunum yolu infeksiyonlarına neden olan RNA virüsleri göz ardı edilmemesi gereken diğer önemli etkenler olduğu bildirilmiştir (36).

Sonuç olarak, solid organ transplantasyonu uygulanacak hastalarının günlük yaşamda infeksiyondan korunması için öncelikle eğitilmesi gereklidir. Nakil öncesi donör ve alıcının infeksiyon parametreleri detaylı olarak araştırılmalı, olası risk saptamaları yapılmalıdır. Cerrahi esnasında ve cerrahi sonrası kısa dönemde yapılacak koruyucu işlemler iyi planlanmalı ve olası infeksiyonlar yönünden hem hasta ve hem de hastayı takip eden infeksiyon hastalıkları uzmanları gerekli önlemleri almalıdır. Nakil sonrası kısa, orta ve uzun vadede karşılaşılabilecek infeksiyon kaynaklı sorunlara yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Organ nakilleri günümüzde son dönem organ yetmezlikleri için uygulanmakta olan en etkili tedavi yaklaşım olma özelliğini devam ettirmektedir. Doku reddinin engellenmesi için en uygun immünsüpresyonun yapılması cerrahinin başarısını arttıran en önemli unsurdur. Gereksiz ve aşırı düzey immünsupressif kullanımının, bu hastalarda, infeksiyon nedenli yaşam kayıplarına neden olduğunu

unutmamak gerekmektedir. İnfeksiyonsuz kaliteli ve sağlıklı yaşam için uygun immünsupressif ilaç kullanımının, kişisel hijyenin, beslenme ve egzersiz programlarının bir bütünün parçaları olduğunu vurgulanmaktadır.

Kaynaklar

1. Avkan-Oğuz V. Solid organ transplant alıcılarında pulmoner fungal infeksiyonların yönetimi *Klinik Dergisi* 2009; 21 (özel sayı): 23-33.
2. Haberal M. Development of transplantation in Turkey. *Transplant Proc* 2001; 33: 3027-9.
3. İstatistiklerle Türkiye 2012. Türkiye İstatistik Kurumu. <http://www.tuik.gov.tr>
4. Fischman JA. Infection in solid-organ transplant recipients *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-14.
5. Infectious Disease Community of Practice. American Society of Transplantation, Infectious Disease Guidelines for Transplantation, *Am J Transplant* 2004; 4 (suppl 10): 5-166.
6. Sydnman DR. Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl 1): 5-8.
7. Kahan BD, Transcoso P. Introduction to solid organ transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya C (eds). *Transplant Infections*. 2 nd ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins Press. 2003: 17-27.
8. Young LR, Palmer S. Community respiratory viral infections; An overlooked cause of morbidity and mortality in transplant recipients. In: 'Singh N, Aquado JM (eds): *Infection Complications in Transplant Recipients*'. Boston: Kuwer Academic Publ. 2000: 31-57.
9. Wilck M, Fishman JA. The challenges of infection in transplantation: donor-derived infections. *Curr Opin Transplant* 2005; 10: 301-6.
10. Fishman JA, Rubin HR: Infection in organ transplant recipients, *New Engl J Med* 1998; 24: 1741-50.
11. Singh N, Chang FY, Gayowski T. Fever in liver transplant recipients in the invasive care unit. *Clin Transplant* 1999; 13: 504-11.
12. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *Up To Date* (17.2: May, 2009).
13. Schmaldienst S, Hörl WH. Bacterial infections after renal transplantation. *Nephron* 1997; 75: 140-53.
14. Wood KJ, Specific immunosuppression. Morris PJ (ed), Ereğ E (çeviri ed), Böbrek transplantasyonu. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd., 1997: 253-65.
15. Tolloff-Rubin NE, Rubin RH. Infection in the renal transplant patient. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds). *The Principles and Practice of Nephrology*. St Louis: Mosby, 1995: 826-33.
16. Rubin RH, Infectious disease complications of renal transplantation, *Kidney Int* 1993; 44: 221-44.
17. Schaffner A. Pretransplant evaluation for infections in donors and recipients of solid organs. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 9-14.
18. Munskaard B. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4 (Suppl 10): 10-20.
19. Delmonico FL. Cadaver donor screening for infection agents in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31: 781-6.
20. Avery RK. Recipients screening prior to solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1513-9.
21. Kim W, Bradley A, Wiesner R, et al. The economic impact of CMV infection after liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 357-61.
22. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Packros PJ. Vaccinations for adult solid organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microb Rev* 2003; 16: 357-64.
23. Danzinger-Isakov L, Kumar D. AST Infectious Diseases Community of Practice: Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2004; 10 (suppl): 160-3.
24. Avery RK, Ljungman P. Prophylactic measures in the solid organ recipient before transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (suppl 1): 15-21.
25. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931-9.
26. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 835-43.
27. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 86-124.
28. Kalil AC, Dakroub H, Freifeld AG, Sepsis and solid organ transplantation. *Curr Drug Targets* 2007; 8: 533-41.
29. Sydnman DR, Infection in solid organ transplantation. *Transplant Infect Dis* 1999; 1: 21-8.
30. Wade JJ, Rolando N, Haylar K, Philport-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation an analyses of 284 patients. *Hepatology* 1995; 21: 1328-36.
31. Ficher SA. Infections complicating solid organ transplant. *Surg Clin N Am* 2006; 86: 1127-48.
32. Humar A, Sydnman D. AST infectious diseases community of practice CMV in solid organ recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (suppl 4): 78-86.
33. Gabardi S, Kubiak D, Chandraker AK, et al. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients. *Transplant Int* 2007; 20: 993-1015.
34. Singh N, Husain S. AST infectious diseases community of practice. Invasive aspergillosis in solid organ recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (suppl 4): 180-91.
35. Pjaller Mai Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-63.
36. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 3: 3-8.
37. Keating MR, Daly JS, AST Infectious Diseases Community of Practice. Nontuberculous mycobacterial infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 3: 77-82.
38. Clark NM, Reid GE, AST Infectious Diseases Community of Practice. Nocardia infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 3: 83-92.
39. Pergam SA, Limaye AP, AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella zoster virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 3: 138-146.
40. Hirsch HH, Randhawa P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK Polyoma virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 3: 179-188

Sorumlu Yazar:

Adem KÖSE

Manavgat Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, MANAVGAT/ANTALYA.

E-mail: akose0744@hotmail.com

Gsm: 5053911801