

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BÖBREK TRANSPLANTI ALICILARINDA TRANSPLANTASYON SONRASI
DÖNEMDE GÖRÜLEN İNFEKSİYONLARIN SIKLIĞI ve ÖZELLİKLERİ

Dr. Aslı KARADENİZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Haluk ERAKSOY

İSTANBUL

2008

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, katkı ve yardımları ile beni yönlendiren başta tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Haluk ERAKSOY olmak üzere çok değerli hocalarım Prof. Dr. Semra ÇALANGU, Prof. Dr. Halit ÖZSÜT ve Doç. Dr. A.Atahan ÇAĞATAY'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında, bölümlerinde gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı Prof. Dr. Uluğ ELDEGEZ ve Genel Cerrahi AD Transplantasyon Birimi çalışanlarına, ayrıca başta Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVER olmak üzere Nefroloji BD Transplantasyon Birimi uzmanları ve çalışanlarına;

Çalışma dönemimde yardım ve desteklerini esirgemeyen, başta başhemşiremiz Dr. Şehrinaz POLAT olmak üzere tüm servis çalışanlarına, ayrıca uyum içinde çalıştığımız laboratuvar çalışanları ve sekreterlerimize;

Çalışma hayatım boyunca öğrendiklerimle çok şey borçlu olduğum kıdemli uzmanlarıma, tez çalışmam sırasında dosya tarama kısmında yardımlarından dolayı Dr. Esra ÜNAL ve Dr. Sibel AYDIN'a ve beraber çok şey paylaştığım, sevgi ve saygılarını hep hissettiğim diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Yetişmemdeki emekleri için aileme ve sonsuz desteği ve sabrı için eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Aslı KARADENİZ

Aralık, 2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET	I
ABSTRACT	II
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	III
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR	27
TARTIŞMA	45
SONUÇ	53
KAYNAKLAR	54

ÖZET

BÖBREK TRANSPLANTI ALICILARINDA TRANSPLANTASYON SONRASI DÖNEMDE GÖRÜLEN İNFEKSİYONLARIN SIKLIĞI ve ÖZELLİKLERİ

Böbrek transplantasyonu son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde kabul görmüş başarılı bir tedavi seçeneğidir ve böbrek transplantasyonu sonrası infeksiyöz komplikasyonlar önemli morbidite nedenidir (1,16). Çalışmada İstanbul Tıp Fakültesinde, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda transplantasyon sonrası gelişen infeksiyonların özellikleri incelenmiştir. Bu amaçla, Ocak 2005-Aralık 2006 tarihleri arasında hastanemizde transplantasyon yapılan 91 hasta (71' i canlı, 20' si kadavradan) Aralık 2007 tarihine dek (ortalama 23.4 ± 7.4 ay süreyle), retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Böbrek transplantı alıcılarında saptanan infeksiyon oranı % 48.4'dir. Kadavradan organ alan hastalarda yoğun immünoşüpresif tedavi, geniş spektrumlu ve uzun süreli uygulanan perioperatif profilaksi ve idrar sondasının uzun süre kalması gibi infeksiyon riski taşıyan uygulamalar dikkat çekmiş ve bu hastalarda infeksiyon sıklığı (% 70), canlıdan organ alanlara (% 42.25) göre daha yüksek bulunmuştur. İnfeksiyon zaman takvimine göre değerlendirildiğinde, posttransplantasyon dönemde en fazla infeksiyon 1-6 ay arası dönemde (% 43) görülmüştür. Üriner sistem infeksiyonları tüm dönemlerde en sık (% 68.6) saptanan infeksiyon olup bunu pnömoni (% 14) ve cerrahi alan infeksiyonları (% 9.3) izlemiştir. Sitomegalovirus infeksiyonu (n=2), herpes zoster (n=2), kandidemi (n=1) ve tüberküloz epididimoorşit (n=1) diğer nadir infeksiyonlardır. Bakteriyel infeksiyonlar en sık saptanırken, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* en sık etkenlerdir.

Böbrek transplantasyonunda immünoşüpresyon tedavisi ve cerrahi tekniklerde elde edilen tüm gelişmelere rağmen, böbrek transplantı alıcılarında infeksiyonlar hâlâ önemli bir problemdir ve transplantasyon öncesi değerlendirme ve transplantasyon sonrası koruma ve kontrol önlemlerine uymak en iyi yaklaşım olacaktır.

ABSTRACT

CLINICAL FEATURES AND THE FREQUENCY OF POSTTRANSPLANT INFECTIONS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Kidney transplantation has become widely accepted and successful treatment modality of end stage kidney diseases and infectious complications after renal transplantation are associated with significant morbidity (1,16). To determine the clinical features of posttransplant infectious complications at İstanbul Medical Faculty, we evaluated 91 patients (71 living related donors, 20 cadaveric) who were transplanted between January 2005 and December 2006; until December 2007 (mean 23.4 ± 7.4 months), retrospectively.

The overall incidence of infections at renal transplant recipients was 48.4 %. Prolonged urinary bladder catheterization, intense immunosuppressive therapy, prolonged perioperative prophylaxis with broad-spectrum antibiotics were recognized in cadaveric donor transplant recipients and the infection rate among these patients (70 %) was higher than the recipients from living related donor (42.25 %). According to the time period, most of the infections (43 %) were seen at posttransplant 1-6 months period. Urinary tract infections (68.6 %) were the most common infections after renal transplantation for all periods, followed by pneumoniae (14 %) and surgical site infections (9.3 %). Cytomegalovirus infections (n=2), herpes zoster (n=2), candidemia (n=1) and tuberculous epididymo-orchitis (n=1) were other rare infections. As most of the infections were bacterial; *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* were the most frequent causes of these infections.

Although advances have been made in surgical techniques and immunosuppression for renal transplantation, infections continue to be a significant problem and pretransplant evaluation and posttransplant prevention and control measures will be the best management for these patients.

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Transplant alıcılarının donör kaynaklarına göre özellikleri	28
Tablo 2. Transplant alıcılarının viral serolojileri	29
Tablo 3. Canlı donörlerin viral serolojileri	29
Tablo 4. İmmünoşüpresif tedavinin dağılımı	31
Tablo 5. PPD testi sonuçları	31
Tablo 6. Transplant alıcılarında infeksiyon geçirme oranları	31
Tablo 7. Böbrek transplant alıcılarında görülen infeksiyonların donör tipine göre dağılımı.....	34
Tablo 8. Böbrek transplant alıcılarında görülen infeksiyonlar	35
Tablo 9. İnfeksiyon sırasında laboratuvar değerleri	37
Tablo 10. Yoğun bakımı ihtiyacı ve böbrek fonksiyonlarında bozulma oranları.....	37
Tablo 11. ÜSİ etkenlerinin zaman dilimlerine dağılımı	39
Tablo 12. Birden fazla ÜSİ geçiren hastalar ve etkenler	40
Tablo 13. İnfeksiyonlardan sorumlu etkenlerin dağılımı	40
Tablo 14. İnfeksiyonlarda saptanan <i>P.aeruginosa</i> suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları	41
Tablo 15. İnfeksiyonlarda saptanan <i>E.coli</i> suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları	42
Tablo 16. İnfeksiyonlarda saptanan <i>K.pneumoniae</i> suşlarının antibiyotik duyarlılıkları	43
Tablo 17. İnfeksiyonlarda saptanan enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.İnfeksiyonların dağılımı	32
Şekil 2. İnfeksiyonların zamana göre dağılımı	35

GİRİŞ

Böbrek transplantasyonu, son dönem böbrek hastalıklarının tedavisinde kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılan, başarılı bir tedavi modelidir. Organ korunması, cerrahi teknikler, rejeksiyon tedavileri ve postoperatif bakımda kaydedilen gelişmeler, transplantasyon sonrası enfeksiyon profilaksisi ve tedavisi için daha etkili antibiyotiklerin kullanımı bu başarıya katkıda bulunmuştur (1,2). Özellikle yeni immünosüpresif ajanların kullanıma girmesi, organ transplantasyonu sonrası gelişen enfeksiyonların spektrumunda değişikliklere neden olmuştur. Transplantasyon sonrası görülen enfeksiyonun tipi; özgül etyoloji, kolaylaştırıcı faktörler ve transplantasyonun yapıldığı merkeze göre değişiklikler gösterir (1). Tüm gelişmelere rağmen, organ transplantasyonu sonrası görülen enfeksiyöz komplikasyonlar, morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1-5). Organ transplant alıcılarında enfeksiyonlara en uygun yaklaşım, “korunma” şeklindedir; başarısız olduğu durumda kesin ve acil olarak tanı konması ve tedavisi gereklidir (5).

Organ transplantasyonu sonrası gelişen enfeksiyonlar; cerrahi faktörler, immünosüpresyon düzeyi ve çevresel temasın etkisine göre, klasik olarak 3 zaman diliminde incelenir; transplant alıcıları farklı zaman dilimlerinde farklı patojenlerden etkilenmektedir. Transplantasyondan sonraki ilk ayda; transplantasyondan önce var olan ve eradike edilememiş, transplantasyondan sonra immünosüpresyonla alevlenebilen enfeksiyonlar, alıcıya allogreftle taşınabilen enfeksiyonlar ve özellikle benzer cerrahi işlem uygulanan hastalarda görülen enfeksiyonlar sıktır. 1-6 ay arasındaki dönemde immünomodülatör viruslar ile ve kısmen bu virusların da katkısıyla özellikle immünosüpresyon düzeyinin artması sonucu fırsatçı patojenlerin etken olduğu enfeksiyonlar sıktır. Transplant alıcıları, 6 aydan sonraki dönemde en sık toplum kaynaklı enfeksiyonlardan etkilenir (5-7). Merkezler arasında farklılıklar olmakla birlikte, enfeksiyonlar böbrek transplantasyonu sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir (1).

İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi’nde rutin olarak 1983 yılında canlı donörden, 1987 yılında kadavradan böbrek transplantasyonu yapılmaya başlanmış (8,9) ve bu amaçla hazırlanan “İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Programı, Böbrek Transplantasyonu Protokolü” en son 2004 yılında yenilenmiştir (10).

Çalışmamızda, 2005-2006 yıllarında canlı donör ve kadavradan böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda postoperatif dönemde gelişen enfeksiyonların; tipleri, sıklıkları, görüldükleri zaman aralıkları ve etkenleri, eşlik eden laboratuvar değerleri gibi özelliklerini

ve donör kaynağına göre farklılıklarını incelemek amaçlanmıştır. Böylece, kendi birimimizde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda görülen infeksiyonların sıklığı ve özelliklerini literatürdeki verilerle karşılaştırarak, hastanemizdeki durum hakkında fikir sahibi olmanın yanı sıra; hastalarda preoperatif değerlendirme ve postoperatif dönemde gelişen infeksiyonlara yaklaşım açısından transplantasyon protokolü de (varsa eksiklikleri belirtip, gerekliyse yeni öneriler sunarak) değerlendirilecektir.

GENEL BİLGİLER

Solid organ transplantasyonu devri 1954 yılında ilk başarılı böbrek transplantasyonu ile başlamıştır (3). Günümüzde, böbrek transplantasyonu, son dönem böbrek hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan başarılı bir tedavi yöntemidir (5); cerrahi teknikler ve tedavi yaklaşımlarındaki tüm gelişmelere bağlı olarak böbrek transplantasyonunda sonuçların (özellikle canlı donörden yapılan transplantasyonlarda, hasta ve greft için uzun dönem sağkalım oranlarının daha yüksek) daha iyi olduğu bilinmektedir (4).

Tranplantasyonda en önemli adım, güçlü immünosüpresif ajanların geliştirilmesidir (1). 1980'li yılların başlarında siklosporinin uygulamaya girmesi immünosüpresyon stratejilerinde devrim yaratmıştır (3). Yakın zamanda birçok yeni immünosüpresif ajan kullanıma girmiştir; bununla birlikte immünosüpresif tedaviye bağlı infeksiyon ve allogreft rejeksiyonu gibi komplikasyonlar solid organ transplantasyonu sonrası morbidite ve mortalitenin başlıca sebeplerini oluşturmaktadır (5). İnfeksiyondan sorumlu başlıca faktör immünosüpresyondur (1) ve infeksiyon riskini belirlemek için, birçok faktör (immünosüpresif ilaçların dozu, süresi, zaman sırası; nötropeni; edinilmiş anomaliler, vücutta deri-mukoza engellerinin hasarı; hem transplant hem de diyaliz ünitelerinde mortaliteyi artırabilen malnütrisyon, üremi ve hiperglisemi gibi metabolik anomaliler; immünomodülatör virusların etken olduğu infeksiyon varlığı; ileri yaş; ırk gibi) birlikte değerlendirilmelidir (6,7).

İmmünosüpresif Tedavi

Sinerjik etkiden yararlanmak ve dozları düşük tutarak yan etkileri azaltmak amacıyla genellikle birden fazla ilacın kullanıldığı (ikili, üçlü, dörtlü kombinasyonlar ve ardışık tedavi rejimleri) pek çok değişik protokol vardır (10).

Kortikosteroidler; transplantasyonda kullanılan ilk ilaçlardır. T-hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu, dolayısıyla T hücrelerine bağlı immüniteyi önleyerek etki gösterir. İmmünosüpresif etkinin yanı sıra, özellikle interlökin-2 (IL-2)'nin inhibisyonu ile, antiinflamatuvar etkinlik içerirler (6,10). Steroid kullanımı sırasında nötrofilik lökositöz ve lenfopeni görülebilir. Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hipertansiyon, katarakt ve metabolik kemik hastalıkları transplantasyon sonrası takip edilmelidir (11). Düşük dozlarda bile kemik kaybı veya fraktür riski ve infeksiyonlara duyarlılıkta artış gibi ciddi sistemik yan etkiler nedeniyle, kullanılacak steroid dozu sınırlıdır. Bu nedenle kortikosteroidlerin yerine geçecek,

minimal risk ile istenilen düzeyde immünosüpresyonu sağlaması hedeflenen diğer ilaçlara yoğunlaşmıştır (6).

Azatioprin; kortikosteroidli rejimlerde ilave ilaç olarak kullanıma girmiştir; kemik iliğinde promyelosit proliferasyonunu ve kandaki monositlerin sayısını azaltır; metaboliti, purin nükleotid metabolizmasını ve T hücre aktivasyonunu inhibe eder; inflamasyon bölgesine göç eden mononükleer ve granülositik hücrelerin sayısını azaltır. Enfeksiyona duyarlılığı artırır (6,10). Kemik iliği süpresyonu, hepatotoksisite ve deri kanseri gelişmesi gibi istenmeyen etkileri sıktır (11).

Kalsinörin inhibitörleri (KNİ), siklosporin ve takrolimus; immünosüpresif tedavide kullanılan başlıca ilaçlardır. Siklosporin siklofilinlere, takrolimus ise FKBP'ye (FK-binding protein) bağlanır; siklofilin ve FKBP'lerin kalsinörine bağlanmaları ile T hücre proliferasyonu inhibe olur (12,13).

Siklosporin (Sandimmune®); fungal kaynaklı bir peptid olup IL-2'nin selektif inhibitörüdür. Spesifik T hücre sitotik aktivitesini doza bağımlı olarak inhibe eder (6,10,13,14). Serum düzeyi takibi ile doz ayarı gerektirir (6,10,13). Akut rejeksiyondan korumada etkilidir. Nefrotoksisite, nörotoksisite (özellikle tremor), hepatotoksisite, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperkalemi, hipomagnezemi, hipertrikoz ve gingival hiperplazi istenmeyen etkileridir (11).

Takrolimus (FK506) (Prograf®); *Streptomyces tsukubaensis* kaynaklı makrolid antibiyotiktir, siklosporininkilere benzer şekilde T hücre aktivasyonunu inhibe eder ancak etkisi 100 kat daha güçlüdür (6,15). Renal vazokonstriksiyon, interstisyel fibroz, tremor ve hirsutizm gibi siklosporine benzer, ancak sıklığı daha az olan yan etkileri vardır (14).

Mikofenolat mofetil (MMF), (CellCept®); *Penicillium brevicompactum* tarafından üretilen mikofenolik asidin ester formudur (10). İnsan lenfositlerine güçlü antiproliferatif etki gösterir (13); de novo purin sentezinin selektif inhibitörüdür (6). Rejeksiyon ataklarını azaltmada azatioprine üstün olduğu gösterilmiştir (6,11,12). Gastrointestinal sistemle ilişkili şikayetler (bulantı, kusma ve diyare) sıktır. Myelosüpresif yan etkisi tolere edilebilir (6,11,14). Diğer ilaçlarla etkileşimi minimaldir (14). MMF kullanımında, invazif sitomegalovirus (CMV) hastalığı, varisella-zoster virus (VZV) enfeksiyonu, hepatit C virusuna (HCV) bağlı akut kolestatik hepatit oranlarının yüksek; *Pneumocystis jirovecii* (*carini*) enfeksiyonu insidansının düşük olduğu bildirilmiştir (12).

Sirolimus (rapamisin) (Rapamune®); *Streptomyces hygroscopicus*' dan elde edilen makrolid (12) olup; "target of rapamycin", TOR-1 ve TOR-2, adı verilen proteinlere

bağlanarak; lenfosit proliferasyonunu inhibe eder (6,10). Siklosporinle sinerjik etki ettiği gösterilmiştir (12). Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, deri döküntüsü, anemi, trombositopeni gibi yan etkilerinin yanı sıra (10), sirolimus ile aftöz ülser (mukozal herpes simpleks virus - HSV- infeksiyonları) ve *P.jirovecii* pnömonisi görülmesi nispeten sıktır (6,12).

Everolimus; rapamisininden türetilmiş olup; rapamisininden daha kısa yarı ömürlü, plazma kararlı konsantrasyonuna daha hızlı ulaşabilen ve benzer etki mekanizması gösteren ilaçtır. Klinik deneyim kısıtlıdır (12).

Poliklonal ve monoklonal antikorlar; akut, steroide dirençli rejeksiyonun geri döndürülmesinde son derece etkili olan, T-lenfosit tüketen güçlü ajanlardır (6). Poliklonal antikorlar; at, keçi, tavşan gibi hayvanlara injekte edilen insan lenfositleri ile oluşan immünizasyon sonrası, serumdan antikorların ayrılması ile elde edilir. Transplantasyondan sonra immünosüpresyon indüksiyonu ve özellikle rejeksiyon krizlerinin tedavisinde endikedir. Antitimositik globulin (ATG) ve antilenfositik globulin (ALG) olmak üzere 2 ayrı tipi vardır; etkileri benzer olmakla birlikte, ATG’de T lenfositlerine karşı antikorlar fazlayken, ALG’de B lenfositlerine karşı da fazla miktarda antikor, ayrıca antieritrosit ve antitrombosit antikorlar vardır (10).

Monoklonal antikorlar bazı durumlarda (retransplantasyon yapılan veya fazla kan transfüzyonu almış, erken rejeksiyon için yüksek risk taşıyan hastalarda) indüksiyon tedavisinde kullanılmaktadır (14). Monoklonal antikorlardan OKT3, sıçanlarda, insan T hücrelerinin CD3 antijenine karşı geliştirilmiştir; T hücrelerinin bilinen tüm fonksiyonlarını inhibe eder. OKT3 alan hastalarda ateş, baş ağrısı, bulantı ve kusma görülür (14); oldukça toksiktir ve fırsatçı infeksiyonlara neden olabilir (10). Daha spesifik tedaviler geliştirmeye yönelik çabalar, akut rejeksiyon insidansını azaltan, ancak sitokin salınımını tetiklememe gibi potansiyel avantajı olan IL-2 reseptörüne yönelik monoklonal antikorları (daklizumab ve basiliksimab) ortaya çıkarmıştır. Bu ajanlar nonspesifik immüniteyi etkilemeyerek selektif bir immünosüpresyona neden olur; rejeksiyon ataklarını engellerler (6,10). Basiliksimab nispeten daha az yan etkiye sahiptir (14).

Transplantasyon Öncesi İnfeksiyon Hastalıkları Açısından Değerlendirme

Transplantasyon öncesi tüm adaylar, transplantasyona engel olacak veya tedavi gerektirecek aktif infeksiyon, transplantasyon sonrası reaktifte olabilecek latent infeksiyon ve infeksiyona yönelik risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (5,16). Detaylı anamnez (immünosüpresif tedavi şekli ve süresi, antibiyotik alerjisi varlığı, infeksiyon hastalığı

geçirme öyküsü gibi), fizik muayene, laboratuvar incelemeleri (kan sayımı, biyokimyasal inceleme, tüberkülin deri testi, akciğer ve sinüs direkt grafileri, CMV, VZV, Epstein-Barr virus -EBV-, HSV, *Toxoplasma gondii*, sifilis, HBV, HCV, insan immün yetmezlik virusu -HIV- ve gerektiğinde endemik mikozlara yönelik serolojik testler, idrar analizi ve kültürü, dışkı mikroskopisi ve kültürü gibi mikrobiyolojik testler ve bu testlerin aralıklarla tekrarlanmaları), aşılama şeması önemlidir (5). Transplant adayları önceden aşılanmamışlarsa; tetanos, grip, pnömokok, hepatit B ve *Haemophilus influenzae* tip b (pediyatrik hastalar) infeksiyonları için aşılar ve inaktif polio aşısı önerilmektedir. Kızamık ve suçiçeği aşıları gibi canlı aşılar transplantasyondan mümkün olduğunca erken yapılmalıdır. Tüm transplantasyon adaylarına grip aşısı yıllık olarak; pnömokok aşısı (bu hastalarda immün yanıtın azalmış olmasına rağmen) 3-5 yılda bir tekrarlanmalıdır (5,17).

Tüm donör adayları da allogreftin kullanılmasını engelleyecek latent veya aktif infeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir. Donör için HIV, sifilis, HBV, HCV, CMV, *T.gondii* ve EBV serolojileri araştırılmalıdır. HIV taşıyan donörlerden transplantasyon yapılmamalıdır. HBV ve/veya HCV için seropozitif olan donörlerden nakil yapılması tartışmalıdır. CMV, EBV ve *T.gondii* için donör seropozitifliği varlığında, transplantasyondan sonra alıcıda infeksiyon reaktivasyonu riski açısından bilgilendirme gerekir. Donörden bulaşabilecek diğer infeksiyon ajanları (*Treponema pallidum* ve *Histoplasma capsulatum* gibi) vaka bazında değerlendirme gerektirir (5).

Transplantasyon Sonrası Zaman-İnfeksiyon ilişkisi

Tüm gelişmelere rağmen transplant alıcılarında infeksiyon önemli bir problem olmaya devam etmektedir ve standard immünosüpresyon altındaki böbrek transplantı alıcılarının yaklaşık % 80'i transplantasyondan sonraki bir yıl boyunca en az bir infeksiyon atağı geçirmektedir (18,19). Transplantasyondan sonra; transplante edilen organın tipi, immünosüpresyon derecesi, antirejeksiyon tedavisine ihtiyaç duyulması, teknik veya cerrahi komplikasyonların varlığı, çevresel ve epidemiyolojik faktörler gibi infeksiyon insidansını etkileyen birçok faktör vardır (1,5,20).

Böbrek transplantı alıcılarında ateşin en sık nedeni infeksiyondur. İnfeksiyon-zaman tablosu ateşli hastayı değerlendirmede yardımcıdır. Transplantasyon sonrası erken evrede açıklanamayan ateş veya bakteriyemi varlığında allogreft ile ilişkili teknik veya anatomik problemler (hematom, lenfosit ve üriner kaçak) akla getirilmelidir (5,16). Ateşli hasta greft rejeksiyonu, hematom ve pulmoner veya periferik venöz trombüs gibi infeksiyon dışı etkenler

de dikkate alınarak dikkatlice değerlendirilmelidir (16). Rejeksiyon serum kreatinin değerinde ani yükselmenin en yaygın nedeni olsa da; akut pyelonefrit bazen ateş, ağrı, allogreft üzerinde hassasiyet ve pyüri ile akut rejeksiyonu taklit edebilir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma durumunda, polyomavirus BK suşu gibi alışılmadık mikroorganizmalarla infeksiyon da dahil olmak üzere, infeksiyon ayırıcı tanıda yer almalıdır (11).

Organ transplantasyonu sonrası gelişen infeksiyonlar; transplantasyon sonrası ilk ay (erken perioperatif dönem), 1-6. aylar arası dönem, ve 6. aydan sonraki dönem olmak üzere üç zaman diliminde değerlendirilir (21).

Transplantasyon sonrası ilk ay: Bu dönemde görülen infeksiyonlar 3 ana grupta toplanır:

- 1) Önceden var olan ve transplantasyon sonrası uygulanan immünosüpresif tedavi, cerrahi işlem ve anestezi sonucu alevlenen infeksiyonlar,
- 2) Alıcıya kontamine allogreft ile taşınan infeksiyonlar,
- 3) İmmünosüprese olmayıp benzer cerrahi girişim uygulanan hastalarda da görülen, bu dönemde saptanan infeksiyonların %90'ından fazlasını oluşturan ve insidansları büyük ölçüde teknik problemlerle ilişkili olan yara yeri, akciğer, üriner sistem, drenaj kateteri ve vasküler kateter infeksiyonlarıdır (5,6,20-22).

Transplantasyondan sonra ilk ayda karşılaşılan tek viral infeksiyon (transplantasyondan önce seropozitif olan bireylerde) HSV reaktivasyonudur; ancak profilakside asiklovir kullanımıyla insidansı azalmıştır (5).

Transplantasyon sonrası 1-6 ay arasındaki dönem: Klasik olarak transplantasyonla ilişkili infeksiyonların ortaya çıktığı dönemdir. İnfeksiyon iki ana grupta toplanır:

- 1) Primer direkt etkilerini bu dönemde gösteren immünomodülatör viruslar (herpesviruslar; CMV, EBV ve human herpesvirus -HHV-6-, HAV, HBV, HCV ve HIV gibi) transplantasyondan sonra 1-6 ay arasındaki dönemde görülen başlıca infeksiyonları oluşturur.
- 2) Devam eden immünosüpresif tedavi ile immünomodülatör virus infeksiyonlarının birleşerek hastanın immünosüpresyon düzeyini artırması sonucu CMV, *P.jirovecii*, *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp., *T. gondii* ve *Listeria monocytogenes* gibi etkenlere bağlı fırsatçı infeksiyonlar bu dönemde ortaya çıkar (5,6,16,20-22).

Ek olarak, erken ve orta dönemlerde bazen transplantasyon öncesinde alıcıda var olan mikroorganizmalara bağlı infeksiyonların (*Mycobacterium tuberculosis*, hepatit virusları, *H.capsulatum* veya *Coccidioides immitis*' e bağlı) reaktivasyonları ile karşılaşılır. HIV, HBV, HCV veya fungal veya mikobakteriyel infeksiyon gibi donörde var olan kronik veya latent

enfeksiyon, immünosüprese alıcıda erken ve orta dönemlerde klinik olarak belirginleşebilir (5,20).

Transplantasyonu takiben 6.aydan sonraki dönem: Bu dönemde transplant alıcıları nispeten sağlıklıdır (5,20). Bu dönemde hastalar üç gruba ayrılır:

1) Transplantasyondan iyi sonuç alınan (immünosüpresyonun sürdürüldüğü, allogreft fonksiyonu iyi olan) % 80 hasta, toplumdan edinilmiş respiratuar viruslar açısından büyük risk altındadır. Ayrıca, üriner sistem enfeksiyonları ve pnömokok pnömonisi gibi toplumda görülenlerle benzer enfeksiyonlardan etkilenirler.

2) Kronik hepatit enfeksiyonu olan %10 hastada (etkili bir antiviral tedavi uygulanmağı sürece) progresif karaciğer yetmezliğı ve/veya hepatoselüler karsinom gelişmektedir.

3) Transplantasyondan iyi sonuç alınamayan (yüksek derecede akut ve kronik immünosüpresyon, allogreft fonksiyonunda bozulma ve sıklıkla kronik viral enfeksiyon varlığındaki) %10 hasta; CMV, *P.jirovecii*, *L.monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans* ve *Nocardia asteroides* gibi fırsatçı patojenlerle enfeksiyonlar açısından büyük risk altındadır (5,20-22).

Bu dönemde sıkça görülen tek fırsatçı viral enfeksiyon; herpes zoster olarak ortaya çıkan VZV reaktivasyonudur. Nadiren CMV retiniti oluşur. Retransplantasyon yapılan alıcılarda herhangi bir dönem için karakteristik olan enfeksiyonlar aynı zamanda oluşabilir ve genellikle klinik seyir daha şiddetlidir. Retransplantasyonun kendisi (daha kompleks cerrahi girişim ve daha uzun süren immünosüpresyon ile) enfeksiyon gelişmesinde önemli faktördür (5,20) .

Transplant Hastalarında Oluşan Enfeksiyonlar

Böbrek transplant alıcıları; vasküler ve ürolojik işlemlerin olduğu ciddi bir ameliyat geçirmektedirler; yüzeysel savunmaları idrar sondaları, intravenöz kanül ve peritoneal diyaliz kateterleri ile zedelenmektedir. İşlem sırasında transplante organ da kontamine olabilir. Bu hastalar üremiktir ve dolayısıyla immünosüpresedir; genellikle anemiktir ve koagülasyon defektleri vardır. Almakta oldukları immünosüpresif ilaçlar savunma mekanizmalarını etkilemektedir; kortikosteroidler ayrıca antiinflamatuvar etkiyle yara iyileşmesini geciktirmektedir. Tüm bu nedenler bu hastalarda enfeksiyona duyarlılığı artırmaktadır (16).

Cerrahi Alan Enfeksiyonları

Cerrahi teknik önemlidir; yara yerindeki hemostazın yetersizliğine bağlı gelişen hematomlar, üriner sızıntı ve lenfösel cerrahi alan enfeksiyonu gelişmesi için üç önemli

kaynaktır (16). Bu infeksiyonlar kreatinin düzeyi ve diabetes mellitus (DM) ile ilişkilidir ve morbiditenin önemli nedenidir (23).

Üriner Sistem İnfeksiyonları (ÜSİ)

Böbrek transplantı alıcılarında en sık görülen infeksiyonlardır (23-25). Antimikrobik profilaksi almayan hastalarda insidansı % 35-79 arasında değişmektedir (25). Transplantasyon sonrası ilk 3 ayda sık görülür; bu dönemde bakteriyeminin ve sepsisin en sık kaynağı olması nedeniyle önemlidir (16,26). Erken dönemdeki infeksiyonlar, pyelonefrit, bakteriyemi ve relapsla seyrederken (27); geç infeksiyonların daha iyi prognozu olduğunu gösterilmiştir (16).

Bu hastalarda tekrarlayan ÜSİ varlığında fonksiyonel ve anatomik anormallikler (taş, tıkalı üropati, mesane fonksiyonunda bozulma ve üreterovezikal anastomoza bağlı sorunlar) akla gelmelidir. En sık bulgular, üretral reflü, üreterovezikal bileşkede darlık ve nörojenik mesanedir (27). ÜSİ'nin greft ve hastanın sağkalımına etkisi olmadığını; veya rejeksiyon için risk artışına neden olmadığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte (28); sık tekrarlayan ÜSİ'nin kronik rejeksiyona neden olabileceği ve greft ömrünü azaltabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, erken tanı ve tedavi uzun dönem etkiye sahiptir (26).

İnfeksiyon, başlangıçta lenfosellerin % 6'sını komplike edebilir hatta lenfoselin perkütan drenajından sonra oluşabilir. Lenfoselin aspirasyonla kimyasal ve bakteriyel analizi yapılarak, ürinom, apse ve hematoma ile ayırıcı tanısı sağlanır (27).

Böbrek transplantlı hastalarda ÜSİ için risk faktörleri genel popülasyonla aynı olan idrar sondası varlığı, prostat hastalığı, mesane fonksiyonunun bozuk ve hastaneye yatıştan önce hemodiyaliz periyodunun uzun olması, polikistik böbrek hastalığı, DM, allogreft travması ve üretral anastomozla ilişkili teknik komplikasyonlardır (23,25,29). Bu hastalarda, ÜSİ tanısı kolayca atlanabilir; immünoşüpresyon nedeniyle semptomların sıklığı daha azdır. İnfeksiyon varlığında odak belirsiz ise idrar kültürleri her zaman değerlendirilmelidir (14). İnfeksiyona yol açan en sık etkenler *Enterobacteriaceae* ailesine ait bakteriler, enterokok ve stafilokoklar ve *Pseudomonas aeruginosa* olarak belirtilmiştir (23,25,27). Diğer nadir ajanlar arasında *Salmonella* spp., *Candida* spp. veya *Corynebacterium urealyticum* yer alır. *Mycoplasma hominis*, *M.tuberculosis* veya BK ve JC virus gibi alışılmadık patojenlerin neden olduğu infeksiyon olasılığını da hatırlamak gerekir. Başka bir ateş odağı saptanmadıkça, böbrek fonksiyonlarında ani bozulma saptanan febril böbrek transplantı alıcısında, kan ve idrar kültürleri alındıktan sonra *P.aeruginosa*'yı da kapsayan Gram-negatif bakterilere yönelik ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. *Candida* spp.'ye bağlı ÜSİ, asendan infeksiyon ve/veya üreteroveziküler bileşkede tıkalı fungus topuna neden olabileceğinden, böbrek

transplant alıcılarında asemptomatik kandidürinin bile tedavi edilmesini öneren kaynaklar vardır (27).

ÜSİ'yi önlemede genel önlemler içinde, dikkatli cerrahi teknik, idrar sondalarının en kısa sürede ve aseptik koşullarda çıkarılması, profilakside kullanılan ajana duyarlı patojen ile ÜSİ saptandığı durumda üriner sistemde idrar stazına yol açabilecek anatomik ve fonksiyonel problemlerin ve yabancı cisim varlığının değerlendirilmesi yer almaktadır (27). Böbrek transplantasyonunu izleyen dönemde kotrimoksazol ile profilaksi üriner sistemde bakteriyel enfeksiyon ve bakteriyemi insidansını azaltmaktadır (5).

Sistemik Viral Enfeksiyonlar

Özellikle CMV, HHV-6, EBV; hem sistemik etkiler (sıklıkla mononükleoz benzeri sendrom), hem de pnömoni, fokal gastrointestinal enfeksiyon, hepatit, aseptik menenjit ve ensefalit gibi lokal organ disfonksiyonu oluşturabilirler; ancak sistemik etkileri daha baskındır. Allograft bu ajanlarla invazyona özellikle daha duyarlıdır (29).

Solunum Yolu Enfeksiyonları

İmmünoşüpresyon düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak transplantasyondan sonra ilk 3 ayda yüksek oranda görülür, zamanla sıklığı azalır (30). Pnömoni, transplant grubunda morbidite ve ölümün önemli nedenidir (16). Viral enfeksiyonu veya aspirasyon atağını izleyen bakteriyel akciğer enfeksiyonu, ciddi enfeksiyonun en sık formudur. Süperenfeksiyon oranı ve bakteriyemi insidansı, bu hastalarda benzer enfeksiyonu olan genel popülasyondan daha sıktır (29). Diğer organ alıcılarında, yoğun bakım ve orotrakeal entübasyon ihtiyacının daha fazla olması nedeniyle nozokomiyal pnömoni sık görülürken, böbrek transplant alıcılarında toplum kaynaklı pnömoni insidansı daha yüksektir (30).

Böbrek transplant alıcılarında pnömoniyeye bağlı mortalite oranı (ilk ayda daha yüksek olmakla beraber) %11'dir. Bu hastalarda oluşan pnömonide en sık etkenler *Staphylococcus aureus*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ve *H.influenzae* olarak bildirilmiştir; influenza enfeksiyonlarının yaklaşık %80'inde pnömoni gelişmektedir (30). Ayrıca, *Legionella* spp. etyolojik tanısı konmamış toplum kaynaklı pnömoni ve nozokomiyal pnömonilerin önemli bir diğer nedenidir (31). Hücrel immünitedeki bozukluk nedeniyle nadiren fırsatçı enfeksiyonlar da görülebilir (16).

Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Transplant hastalarında; divertikülit, febril gastroenterit, karaciğer ve/veya barsak viral enfeksiyonu şeklinde olabilir (29). Stomatit ve gastritte *Candida* spp. en sık etkindir. *Candida* spp. ve herpesvirusların beraber etken olabileceği özefajit oluşabilir (16). CMV özefagustan

anüse tüm sistemi infekte edebilir, EBV ile ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) da benzer şekilde barsak tutulumu (gastrik motilitede bozulma, kanama, obstruksiyon, perforasyon) gösterebilir (29). Tifo-dışı salmonella infeksiyonları bakteriyemi ile, nadiren ciddi seyredir. *Clostridium difficile* psödomembranöz enterokolite ve antibiyotik ishaline yol açabilir. *Strongyloides stercoralis* taşıyan hastalarda transplantasyondan sonra hiperinfeksiyon gelişebilmektedir (16).

Dermatolojik İnfeksiyonlar

Deri önemli bir infeksiyon bölgesidir. Deri hasarı, daha sonra disemine olacak konvansiyonel veya fırsatçı patojenler için giriş kapısı olabilmektedir. Diğer taraftan fungal veya nokardiya infeksiyonlarında deri lezyonları disemine infeksiyonun ilk bulgusu olabilir. İmmünoşüprese hastalarda inflamatuvar yanıtın bozulması nedeniyle deri lezyonlarının morfolojisi atipik olabilir; erken biyopsi önemlidir (29).

Santral Sinir Sistemi (SSS) İnfeksiyonları

Toplumdan edinilmiş SSS infeksiyonu etkenlerine genel popülasyonla aynı duyarlılığı gösterirler, ancak farklı patojenler (*Listeria* spp., HSV, JC virus ve *C.neoformans*) bu hastalarda daha sık etkindir (17,29). SSS infeksiyonları 1-12 ay içinde görülür; transplante organla VZV bulaştığı durumlarda transplantasyondan birkaç gün sonra da ensefalit görülebilir. SSS infeksiyonu transplant hastalarında subakut başlayabilir ve semptomlar olmayabilir. Baş ağrısı, mental durumda değişiklik, focal nörolojik defisit ve açıklanamayan ateş SSS infeksiyonunu gösterebilecek en güvenilir semptomlardır (32).

Meningoensefalit tablosundaki transplantlı hastada kriptokok infeksiyonu ve tüberküloz düşünülmediğinde *L.monocytogenes* infeksiyonuna yönelik ampirik tedavi değerlendirilmelidir. En sık klinik tablosu menenjit olan; deri, akciğerler, eklem ve kemikleri tutabilen *C.neoformans* infeksiyonu; hafif baş ağrısı ve fotofobi ile subakut başlar. Yüksek mortalite ile menenjit etkeni olabilecek *Aspergillus* spp. çoğunlukla akciğer kaynaklı disemine infeksiyon şeklinde seyredir. Diyabetik ketoasidozlu ve desferoksamin alan hastalarda görülen rinoserebral mukormikoz, ateş, yüzde şişme, proptoz ve kraniyal sinir lezyonları ile; *T.gondii* meningoensefalit veya yer kaplayıcı lezyon şeklinde nadiren infeksiyona yol açabilirler (16). Fokal beyin infeksiyonunda felç ve kraniyal sinir felçleri *Aspergillus fumigatus*, *L.monocytogenes*, *N.asteriodes* ve VZV ile görülebilir. Multifokal lökoensefalopati papova JC virus ve herpesvirus etkenlidir; en sık klinik tablo, progresif demanstır (32). Görüntüleme yöntemleri (tercihen MR), lomber ponksiyon (kriptokok antijeni

ve HSV için PCR tetkiklerini içeren testlerle), kan kültürü ve diğer kültürler sonuçlanana dek ampirik tedavi başlanmalıdır (17).

Transplant Hastalarında Enfeksiyon Etkeni Olan Mikroorganizmalar

Bakteriler

Transplantasyon sonrası bakteri enfeksiyonları böbrek transplantı alıcılarında morbiditenin başlıca nedenidir. Temel enfeksiyon kontrol önlemlerinin sıkı şekilde uygulanması, uygun profilaksi ve hızlı tanı, bu enfeksiyonların oranlarını kontrol altında tutmak için tek şanstır (33).

Transplantasyon sonrası; çoğu bakteriyel enfeksiyona hastada kolonize olan mikroorganizmalar neden olur (1). Bu enfeksiyonlar; operasyon veya operasyonun teknik komplikasyonları, hastanede yatışın uzaması (nozokomiyal enfeksiyonlar) ve immünosüpresif tedavi ile (*L.monocytogenes* menenjit gibi) ilişkili olabilir veya operasyondan aylar sonra görülen enfeksiyonlar (toplumdan edinilmiş pnömoni gibi) şeklindedir. Enfeksiyonun ciddiyeti topluluklar arasında farklılık göstermekle birlikte, böbrek transplantı alıcılarında bakteriyel enfeksiyon insidansı % 47'dir (5) ve enfeksiyonların en sık nedeni konvansiyonel bakterilerdir. Patogenez ile mikrobiyolojik etyoloji genel popülasyonda gözlenenle benzerlik gösterir. Deri ve yara enfeksiyonlarında Gram-pozitif bakteriler; ÜSİ'de *E.coli*, enterokoklar ve *P.aeruginosa* ve pulmoner enfeksiyonlarda *Streptococcus pneumoniae* ve diğer üst solunum yolu florası üyeleri en sık etkenlerdir. Bununla birlikte hastane ortamında temasın sürmesi nedeniyle dirençli Gram-negatif bakteriler, metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokok (VRE) ve *C.difficile* enfeksiyonlarının insidansı genel popülasyonda görüldenden daha fazladır. Transplant hastalarında oluşan fırsatçı bakterilerle enfeksiyonlar; mikobakteri ve nokardiya enfeksiyonları ve listeryozdur (29).

Bakteriyel enfeksiyonlar genelde transplantasyondan sonra ilk 1 ay içinde görülür. Tüm transplantasyon programları; korunmada perioperatif antibiyotik profilaksisi kullanır (1). Transplantasyondan sonra profilakside kotrimoksazolun en az 1 yıl süreyle kullanılması önerilmektedir (5).

Legionella spp.; bu hastalarda nozokomiyal veya toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara neden olabilir; en sık transplantasyondan sonraki birkaç hafta içinde olmak üzere her hangi bir zamanda görülebilir ve klinik tablo sıklıkla rejeksiyon episodları ile aynıdır (1,5). *Legionella pneumophila* serogrup-1 en sık etkindir. *Legionella micdadei* pnömoniyeye neden olan ikinci en sık legionella türüdür; *L.pneumophila*'ya oranla immünosüprese hastalarda daha sık izole

edilir, tanısı daha zordur. Transplantasyon programı olan hastanelerde etyolojik tanısı konmamış pnömoni saptanan immünoşüprese hastalarda *L.micdadei*'den şüphelenilmelidir (31,33). *Legionella* spp. tipik olarak pnömoniyeye neden olur; böbrek transplantı alıcılarında peritonit vakaları da bildirilmiştir (5). Transplant alıcılarında bu enfeksiyonlara bağlı mortalite oranı %25-50'dir (1,5). Tanıda idrarda antijen testi ve salgın durumlarında spesifik kültür yapılmalıdır (31). Serolojik testlerin yeri sınırlıdır. Tanı testleri sonuçlanana kadar ampirik tedaviye başlanmalıdır; en etkin ajanlar eritromisin, rifampisin, tetrasiklin, kotrimoksazol ve florokinolonlardır (1,20). Kontamine su (aspirasyon ve daha sık olarak aerosolizasyonu) ile bulaşır (34). profilaksiste kotrimoksazol koruyucudur (5).

***Nocardia* spp.;** toprakta bulunur, vücuda genelde inhalasyon yoluyla girer (1,35). Nokardiya enfeksiyonları başlıca böbrek ve kalp transplantı alıcılarını etkiler (5); siklosporinin kullanımı ile insidansı azalmıştır (1). *N.asteroides* en sık saptanan türdür. Nokardiyoz için risk faktörleri; rejeksiyon, yüksek doz steroid ve azatioprin tedavisi ve granülositopenidir (5). Enfeksiyon sıklıkla akciğerlerdedir (1,5); yoğun immünoşüpresif tedavi almış ve pulmoner infiltratı olan hastalarda akla gelmelidir (36). Hematojen yolla özellikle SSS'ye yayılım sıktır (35). Septik artrit, miyokardit, adrenalit, allogreft enfeksiyonu, epididimoorşit, kutanöz lezyonlar diğer nadir klinik tablolardır (1,5,38). Gram, modifiye asid-fast boyama ve kültür tanıda gereklidir. Tedavide, tek başına veya trimetoprim ile kombine olarak sulfonamidler kullanılır; eritromisin, amikasin, ampisilin, amoksisilin-klavulanat, siprofloksasin, imipenem, seftriakson, sefuroksim alternatif ajanlardır. Relaps eğilimi nedeniyle, tedavi iyileşmeden sonra uzun dönem (6-12 hafta) sürdürülmelidir. Kotrimoksazol profilaksisinin koruyucu olabileceği belirtilmiştir (5,35).

Tifo-dışı salmonella enfeksiyonları böbrek transplantı alıcılarında, normal yetişkin popülasyondan çok daha sık görülür; rejeksiyon tedavisiyle ilişkilidir, rekürrens sıktır. Bakteriyemi ile birlikte ateş en sık tablodur. Pyelonefrit, orşit, prostatit ve perinefrik apse gibi ÜSİ tabloları; gastroenterit; yumuşak doku ve dış apsesi gibi fokal enfeksiyonlar; septik artrit; pulmoner enfeksiyonlar; vasküler enfeksiyonlar; lenfösel enfeksiyonu ve peritonit diğer klinik tablolardır. Transplant alıcılarında optimal tedavi yaklaşımı net değildir; vasküler protez enfeksiyonu olan hastalarda cerrahi gerekmektedir (5).

L.monocytogenes için giriş kapısı gastrointestinal sistemdir, transplant hastalarında febril gastroenterite ve primer bakteriyemiye neden olabilir (29). Enfeksiyon, transplantasyonu izleyen ilk 2 ayda daha sık olmakla beraber, herhangi bir dönemde oluşabilir. Transplant alıcılarında SSS tutulumu sıktır. Pnömoni, endoftalmit, rektal apse neden olduğu diğer

tablolardır. SSS infeksiyonu tanısı BOS incelemesi ile konur; cerahat veya balgam örneklerinin Gram boyamasında difteroidlerle karışabileceğinden dikkat gerektirir. Tedavide ampisilin ve gentamisin önerilmektedir; Kotrimoksazol de etkilidir (5).

Mikobakteriler; böbrek alıcılarında genel popülasyona oranla çok daha sık gözlenen, önemli infeksiyon etkenleridir (39-44). Bu hastalarda üreminin ve kullanılan immünosüpresif ajanların T-hücre fonksiyonlarını bozması infeksiyon gelişmesine katkı sağlar (45).

M.tuberculosis infeksiyonunun insidansı etnik ve coğrafi farklılıklara göre değişkendir (43,44); Amerika'da transplantasyon sonrası % 0.45, Türkiye'de % 3.5 olarak bildirilmiştir (46). Transplant alıcılarında aktif tüberküloz infeksiyonu çoğunlukla var olan odağın reaktivasyonu ile gelişir; nadiren donör böbrekle bulaş sonucu primer infeksiyon bildirilmiştir (35,45). İnfeksiyon transplantasyon sonrası her hangi bir zamanda meydana gelebilir; mortalite oranı %10-30'dur (5,35). Genel popülasyonda pulmoner tutulum sık iken; böbrek transplantı alıcılarında ekstrapulmoner tutulum da oldukça sıktır (46). İnfeksiyon genellikle ateşle seyreder (5,35); ateşin uzadığı durumda tüberküloz, ayırıcı tanıda her zaman yer almalı (43,44); şüpheli klinik ve radyolojik bulgular varlığında mutlaka dışlanmalıdır (39-42). Transplantasyondan önce diyaliz süresinin uzun olması, infeksiyon geçirme öyküsü, düşük sosyoekonomik düzey tüberküloz gelişmesiyle ilişkilidir (44). Rejeksiyon ilaçları, tüberküloz gelişmesi için en önemli faktördür (44,46); OKT3 kullanımı diseminasyon için önemli risk oluşturur (35). Tüberkülozu olan transplant alıcılarının sadece 1/4 - 1/3'ünde tüberkülin deri testi pozitifdir. Tanı sıklıkla invazif ve agresif araştırmaları gerektirir, uygun örneklerden aside dirençli bakteri boyaması ve mikobakteri kültürleri yapılmalıdır (5). İmmünosüpresyon ve atipik prezentasyon tanının gecikmesine ve daha komplike hale gelmesine neden olur (46).

Tedavi, ilaç etkileşimi ve toksisite nedeniyle zordur (46,47). Aktif tüberkülozlu transplant alıcıları mikroorganizmanın duyarlı olduğu en az 2 bakterisidal ajanla (izoniazid, rifampisin veya pirazinamid) 12 ay tedavi edilmelidir (5). Tüm transplant adaylarından tüberküloz teması/maruziyetinin detaylı öyküsü alınmalı ve transplantasyon öncesi tüberkülin deri testi yapılmalıdır (5).

İmmünosüpresif tedavi alan tüberkülin deri testi pozitif olan hastalar için; tüberküloz geçirip yetersiz tedavi edilme öyküsü, infeksiyonu tedavisiz kalmış hastayla yakın temas gibi risk faktörleri varlığında (cerrahiden birkaç ay önce başlayarak, transplantasyondan sonra 6-12 ay süreyle) profilakside izoniazid etkilidir ve önerilmektedir. Risk faktörü olmayan hastalarda ve donöründe tüberküloz öyküsü veya tüberkülin deri testi pozitif saptanan alıcılarda hepatotoksisite riski nedeniyle profilaksi tartışmalıdır (5,42,44,47).

Tüberküloz dışı mikobakteriler (*M. kansasii*, *M. avium-intracellulare* (MAC), *M. fortuitum*, *M. haemophilum*, *M. marinum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. scrofulaceum*) transplant alıcılarında kolonizasyon veya enfeksiyon oluşturma eğilimleri olan yaygın mikroorganizmalardır. Çoğunlukla ekstremitelerde kutanöz lezyonlara ve eklem enfeksiyonları gibi kronik enfeksiyonlara neden olurlar. Daha az sıklıkla; allogreft, pulmoner veya intestinal tutulum meydana gelir. Enfeksiyonlar genellikle geç dönemde (ortalama 48 ay) meydana gelir, ateş nadirdir. Tanıda lezyonlardan biyopsi gereklidir (5). Böbrek transplantı alıcılarında tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları nispeten daha fazla olup tedavi yaklaşım farklı olduğundan klinik olarak önemlidir; optimal tedavi yaklaşımı net olmamakla birlikte tüberküloz dışı mikobakterilerin çoğu izoniazide dirençlidir. Klaritromisin, rifampisin ve etambutol ile kombine tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir, direnç durumunda tedavide amikasin de kullanılabilir (39,48). Böbrek transplantı alıcılarında; yeni ve güçlü immünosüpresif tedavilerle disemine MAC enfeksiyonu gibi fırsatçı enfeksiyonlarla daha sık karşılaşıldığını bildiren yayınlarda; CD4 lenfosit sayısının azalmasının fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığı artırdığı vurgulanmış; CD4 lenfosit sayısı takibinin, gerektiğinde immünosüpresif tedaviyi azaltmada yardımcı olabileceği belirtilmiştir (48).

Viruslar

Transplant alıcılarında oluşan bakteri enfeksiyonları, antibiyograma göre uygun antibiyotiklerle tedavi edilirken; viral enfeksiyonların tedavisinde sorun devam etmektedir. Polyomavirus, CMV ve adenovirus gibi viruslar ile enfeksiyon (49), immünosüpresif tedavi altındaki böbrek transplantı alıcılarında büyük tehdit oluşturmaktadır; viral hastalıklar transplantasyon sonrası morbidite ve mortalite açısından önemlidir (50).

Bu hastalarda enfeksiyonlardan en sık *Herpesviridae* ailesine ait viruslar sorumludur (1). Bu virusların spontan olarak veya immünosüpresyon etkisiyle reaktifte olabilecek şekilde latent kalabilme; transplantasyonda olduğu gibi infekte hücrelerin duyarlı hücrelerle temas etmesi ve konak savunmasının yetersiz kalması halinde hücreden hücreye direkt temas ile bulaş ve EBV, CMV ve HHV-8'de olduğu gibi potansiyel onkojenite özellikleri vardır (6,29).

HSV toplumda % 90 oranda enfeksiyona neden olup, çoğunluğunda latent olarak kalmıştır. Genel popülasyonun % 10-15'inde olan reaktivasyon, transplant alıcılarında daha sıktır (1). Generalize olmadıkça HSV enfeksiyonu allogreft fonksiyonunu olumsuz etkilemez. Reaktivasyon, genellikle transplantasyon sonrası birinci ayda oral veya genital mukokutanöz lezyonlarla meydana gelir. İç organları tutan disemine enfeksiyon nadirdir; özefagus, rektum,

ileum tutulabilir (16), nadiren yanık ve ekzema gibi önceden hasarlanmış deri bölgelerinde HSV ile disemine kutanöz infeksiyon oluşabilir (5). Hepatit, pnömoni ve ensefalite neden olabilir (5,16). Tanı, genellikle karakteristik lezyonların görülmesi ile konur; direkt immunofloresan testi, Tzanck testi, kültür ve serolojik testler diğer tanı yöntemleridir (1,5). HSV infeksiyonu tedavisinde; lezyonların yayılımını önlemek, hızlı iyileşme ile semptomları hafifletmek, bakteriyel süperinfeksiyonları, sistemik hastlığı engellemek ve kalıcı körlükten korumak amaçlanır (1). Tedavide asiklovir kullanılır. Böbrek transplantı alıcılarında profilaksiste düşük doz asiklovir (günde 3 veya 4 kez; 200 mg, peroral) etkilidir (5).

CMV; tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen solid organ alıcılarında en önemli fırsatçı infeksiyon etkenlerinden biridir. Böbrek transplantı alıcılarında CMV hastalığının sıklığı değişik merkezlerde %8-32 arasındadır (51). Primer (seronegatif bireyin infekte organ veya kan ürünleri alması) (5,52) veya sekonder infeksiyon (seropozitif bireyde transplantasyon sonrası reaktivasyon veya reinfeksiyon) şeklinde gelişebilir. CMV hastalığı için risk; donör ve alıcının CMV immünesi, indüksiyon veya rejeksiyon tedavilerinde antilenfosit preparatlarının kullanılması gibi faktörlere bağlıdır (5,51,53,54). Seropozitif donör-seronegatif alıcı infeksiyon açısından en riskli durumu oluştururken; seronegatif donör-seronegatif alıcı koruyucu eşleştirmesi donör organlarının az olması nedeniyle günümüzde savunulmamaktadır (51).

Bu hastalarda CMV'nin başlıca üç etkisi vardır:

1) İnfeksiyon hastalıkları sendromlarına neden olur (55). Transplantasyondan sonra CMV infeksiyonu çoğunlukla hafif veya orta şiddetli olup; sadece ateşle ortaya çıkabilir (5,52). Böbrek transplantı alıcılarında yaklaşık %2 oranında fatal disemine infeksiyon oluşur (16). Takrolimus ve MMF tedavileri CMV için risk yaratabilir (56). Pnömoni, gastrointestinal sistem tutulumu (kolit) ve retinite (postoperatif dönemde, 6 aydan sonra) neden olabilir (5).

2) CMV'nin immünosüpresyonu arttırdığı gösterilmiştir. Kısmen IL-1 üretiminde azalmanın etken olduğu immünosüpresif etki ve yardımcı/süpresör (CD4/CD8) T lenfosit oranında ters dönme vardır; bu durum diğer fırsatçı infeksiyonlar için riski artırır (16).

3) Bazen endotelial aktivasyonu ve vasküler hasarı tetikleyerek rejeksiyon, ateroskleroz ve trombotik mikroanjiopati ile allogreftte zararlı etkilere neden olabilir (54). Böbrek transplantı alıcılarında rejeksiyona yol açar (5,55).

CMV infeksiyonu tanısında; dokuda sitomegalik inklüzyon cisimciklerinin görülmesi, kanda (lökositlerde) CMV antijeninin saptanması, PCR ile viral yük tayini kullanılır. Serolojik testler transplantasyondan önce donör ve alıcının değerlendirilmesinde yararlıdır.

Tedavide intravenöz gansiklovir kullanılır. Foskarnet ve sifovir ikinci seçenek ilaçlardır; nefrotoksiktir ve ciddi yan etkileri vardır. Tedavi başarısızlığı; yetersiz tedavi, gansiklovir direnci veya süperinfeksiyona bağlı olabilir (57).

Seropozitif alıcılar veya seropozitif donörden organ alan seronegatif hastalarda en önemli profilaksi stratejileri immün globulin ile pasif immünizasyon ve antiviral ajanların kullanımını içerir. Böbrek transplant alıcılarında CMV hiper immün globulin (CMVIG) ile pasif immünizasyon, CMV hastalığından korunmada ve hayatta kalımı uzatmada etkili olabilmektedir (56,58). Profilakside gansiklovirin, özellikle antilenfosit antikor alan yüksek riskli böbrek transplant alıcılarında CMV hastalığının başlamasını geciktirdiği, insidansını azalttığı ve ciddi seyrini engellediği gösterilmiştir (51,54).

VZV; human herpesvirusların en bulaşıcısıdır. İnfeksiyon suçiçeği ile sonuçlanır ve seropozitiflik gelişir (59). Seronegatif transplant alıcısının VZV'ye maruz kalmasıyla primer infeksiyon meydana gelir. Virus infekte bireyle temasla, muhtemelen solunum yoluyla bulaşır. Latent kalan virus reaktif olduğunda herpes zoster gelişir, en sık komplikasyonu postherpetik nevraljidir. Özellikle yüksek doz immünosüpresif ajanların kullanıldığı hastalarda, hemorajik pnömoni, cilt lezyonları, ensefalit, disemine intravasküler koagülasyon ve hepatitle karakterize hayatı tehdit eden disemine infeksiyon riski % 40'a ulaşmaktadır (5,59). Lokalize dermatomal reaktivasyonla oluşan herpes zoster, tipik olarak transplantasyonu takiben 6 aydan sonra; böbrek transplant alıcılarında % 3-10 oranında ortaya çıkar (59). Tek taraflı veziküler lezyonlar genellikle klinik tanı için yeterlidir; hücre kültürü, Tzanck yayması ve/veya direkt immünofloresan yöntemi doğrulama için önerilmektedir. Tedavide asiklovir veya oral famsiklovir ve valasiklovir kullanılabilir. Bu hastalarda, primer VZV infeksiyonuna bağlı mortalite ve herpes zosterin ciddi komplikasyonlarının insidansının yüksek olması nedeniyle, tüm adaylar transplantasyondan önce taranmalıdır (5). Profilaksiste asiklovir kullanılması, VZV reaktivasyonuna ve primer infeksiyona karşı koruyucudur. Böbrek alıcılarının yaklaşık % 3'ü seronegatif; canlı atenüe aşının immünosüprese hastalarda kullanımı onaylı olmasa da, seronegatif olduklarında ciddi risk altında olan bu hastalarda 2 doz aşı (ilki 1500 mg ile inaktif olmuş aşı ve diğeri canlı aşı ile rapel olmak üzere) yapılması önerilebilir (60). Seronegatif adaylarda, transplantasyondan önce aşılama ile çoğu hastada yan etki olmaksızın başarı sağlanabileceği bildirilmektedir (61,62).

EBV; ile primer infeksiyon sık değildir. Latent EBV reaktivasyonunda virus replike olduğu orofaringeal epitelyumdan boğaza salgılanır. Reaktivasyonlar greft fonksiyonunda

bozulma yaratmaz. Seronegatif olan alıcılarda primer infeksiyon (asemptomatik olarak veya nadiren yaygın organ tutulumu) gelişebilir (16). İnfeksiyon, önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan, lezyonların heterojen olduğu ve lenfoma tanı kriterlerine tam uymayan PTLD (böbrek alıcılarında insidansı %1) veya bazı malignitelerle ilişki olabilir (5).

HHV-6; transplantasyon komplikasyonu olarak, yapısal olarak benzerlik gösteren CMV ile benzer infeksiyon tablosu çizer. Patogenezi net anlaşılmamakla birlikte HHV-6 posttransplant dönemde ciddi ve hayatı tehdit eden patojendir (63). HHV-6 proinflamutuar sitokinlerin salınımını uyarak immünomodülatör ve myelosüpresif etki gösterir (6). Genellikle yaşamın ilk yılında geçirilen primer infeksiyon sonrası (16), latent kalan virus immünosüpresyonla reaktif olabilir. Viral infeksiyon ve aktivasyon; ateş, deride raş, pnömoni, kemik iliği süpresyonu, ensefalit, hepatit ve rejeksiyonu içeren klinik semptomlarla sonuçlanır (6,64). HHV-6 infeksiyonu, böbrek alıcıların % 38-55’inde oluşabilir; tablo çoğunlukla asemptomatik veya hafif febril hastalık şeklindedir. CMV infeksiyonu daha geç dönemde görülürken (6-12 hafta sonra); HHV-6 infeksiyonu tipik olarak erken dönemde (2-4 hafta sonra) görülür (63,65). Böbrek transplantı alıcısında HHV-6 ile oluşan kolit bildiren vaka raporunda, CMV patolojisi düşündüren klinik tablodaki tüm hastalarda tanı testi negatif kalmışsa HHV-6 infeksiyonu düşünülmesi ve gansiklovirin, immünosüpresyonun azaltılmasına ek olarak etkili bir tedavi yaklaşımı olduğu vurgulanmıştır (65). HHV-7 ise; sağlıklı yetişkinlerin kanlarından izole edilmiş, genetik ve biyolojik incelemelerde HHV-6’ya benzer özellikler içeren ve benzer klinik tabloya yol açan diğer bir ekzantem subitum etkenidir, bu iki virus antikorları arasında çapraz reaksiyon olması HHV-7’nin serolojik analizini zorlaştırmaktadır (64).

Hepatit virusları; HBV ve HCV, transplant hastalarında yaygındır; infeksiyon immünosüpresyonun etkisi ile alevlenir. Günümüzde HBV infeksiyonları daha kolay önlenabilir ve/veya kontrol edilebilir; etkin aşısı ve tedavisindeki gelişmeler hastalığın kontrolünde önemlidir. Tersine, HCV için aşı yoktur ve tedavisi uzun dönemde çok az transplant hastasında etkilidir. Korunma hala en iyi önleme yöntemidir (29).

HBV taşıyan hastalarda böbrek transplantasyonunun güvenliği ve etkinliği tartışmalıdır. Böbrek transplantı alıcılarıyla yapılan bazı çalışmalarda karaciğer hastalığına veya sepsise bağlı mortalitenin arttığı (en az 10 yıl içinde) saptanmıştır. HBV infeksiyonu, böbrek transplantasyonundan kısa süre sonra edinildiğinde prognoz daha kötüdür. Karaciğer biyopsisinde ciddi kronik aktif hepatiti olan neredeyse tüm böbrek transplantı alıcılarında ve hafif kronik aktif hepatitli hastalarda % 50-60 oranında transplantasyondan sonra, siroza

ilerleme gözlenmektedir. Tanıda serolojik testler kullanılır. Preoperatif dönemde HBV DNA düzeyleri rekürren hastalık riskini belirler; bu nedenle transplantasyon öncesi viral yükü azaltmaya yönelik tedavi etkili olabilir. HBV immünizasyonu olmayan tüm alıcılara aşı transplantasyondan önce uygulanmalıdır (5). HBsAg-pozitif donörlerin greftleri kullanılmamalıdır. HBsAg negatif, hatta anti-HBs pozitif olduğu bilinen, HBV infeksiyonu geçirmiş böbrek transplantı alıcılarının klinik hepatit tablosundan bağımsız olarak HBV reaktivasyonu riski taşıdıkları bilinmektedir. HBV' ye karşı doğal immünite, immün sistemi baskılanmış hastalarda reaktivasyona karşı koruyucu değildir ve HBV infeksiyonu geçirip antikör oluşan böbrek transplantı alıcılarında HBV serolojisinin ve izole anti-HBc pozitifliği olan bireylerde HBV DNA düzeylerinin erken tanı için periyodik olarak izlemi önerilir (66).

HCV; organ veya kan ürünleri ile bulaşabilir (5). Transplant alıcılarında kronik HCV infeksiyonu morbidite ve mortalitenin önemli nedenidir; transplantasyon sonrası ikinci dekada, dekompanse siroz ve sepsise ve hastaların %1-5'inde transplantasyondan sonraki ilk yılda progresif kolestatik hepatite bağlı mortalite bildirilmiştir. HCV ile ilişkili membranöz ve membranoproliferatif glomerülonefrit HCV infeksiyonunun bu hastalarda diğer ekstrahepatik sonuçlarıdır (67,68). Böbrek transplantı alıcılarında doğal seyir immünosüpresyona, HCV'nin edinilme zamanına, HBV koinfeksiyonu ve siroz varlığına bağlı olarak daha agresiftir. Bununla birlikte posttransplant dönemde viremi düzeyi anlamlı olarak artması, hastalığın rekürrensı veya ciddiyetini göstermemektedir. Tanıda altın standard şüpheli hastalarda PCR ile kantitatif HCV RNA ölçümüdür (68). Transplantasyondan sonra devamlı virolojik yanıt için, interferon ve ribavirin tedavisi transplantasyondan önce uygulanmalıdır (67,68).

Toplumdan edinilmiş respiratuar viruslar; özellikle influenza, parainfluenza, respiratuar sinsisyal virus (RSV) transplant hastalarında önemli patojenlerdir (29). Böbrek transplantı alıcılarında influenza infeksiyonu anlamlı morbidite nedenidir ve allogreftin fonksiyonunu etkileyebilir (69). Gerek immünizasyon (influenzada), gerek antiviral tedavi bu viruslara yaklaşımda yeterince etkilidir (29,69).

Papovaviruslar; transplant hastalarında, siğiller ve derinin skuamöz hücreli karsinomu; progresif multifokal lökoensefalopati ve böbreğin tubülointerstisyel infeksiyonuna bağlı renal disfonksiyon gibi birçok klinik tabloya neden olabilir (29). Servikste HPV'e bağlı yüksek dereceli intraepitelyal ve invazif skuamöz tümörlerin insidans ve prevalansı, böbrek transplantı alıcılarında artmıştır (5,62). HPV'ye bağlı malignite açısından riskli transplant alıcılarında, güncel rehberlere göre, transplantasyon öncesi dönemde (9-26 yaş arasında,

hamile olmayan alıcılara) aşı uygulanması tavsiye edilebilir, canlı olmayan aşı postransplant dönemde de güvenle uygulanabilir (62).

Polyomavirus ile primer infeksiyon erken çocukluk çağında geçirilir, yetişkinlerde seroprevalans oranı % 80'dir. İnfeksiyonların çoğu asemptomatiktir; ancak üreter epitel hücrelerinde çoğalan virus, hücrelerde iskemi ve infalamasyon sonucu segmenter daralmaya, idrar çıkışı ve kreatinin klirensinde geçici azalmaya neden olur (16). Polyomavirusa bağlı nefropati 1995'te ilk kez bildirildiğinden bu yana, böbrek alıcılarında allogreft yetersizliğinin önemli bir etkeni olarak önem kazanmıştır (70). İnfeksiyon transplantasyondan ortalama 8-12 ay sonra görülür (70,71). Greft disfonksiyonu genellikle tek bulgudur (72). Böbrek transplant alıcılarında BK virus infeksiyonları prevalansı %1-8 olup, hastaların %45'inde allogreft kaybı gözlenmiştir (50,72). Sıklığın artmasında, takrolimus ve MMF gibi yeni immünosüpresif ajanların kullanımı ve rejeksiyon ataklarına dikkat çekilmiştir (70-72). Üroepitelde latent kalan ve sıklıkla immünosüpresyon sonucu reaktivasyonla oluşan infeksiyonda; epitel hücrelerinden idrara dökülen infekte hücreler ("decoy" hücreleri) oluşur. Nefropati geliştiğinde viral partiküller bazal membrandan dolaşıma katılarak PCR ile saptanabilir hale gelir. Tanıda altın standard biyopsidir ancak invazif bir yöntem olduğunda hastalığın izleminde kullanılamaz. BK virus replikasyon riski cerrahi işlemde sonraki 15 ay boyunca en fazladır, bu nedenle transplantasyondan sonraki ilk yılda tarama ve tanı gayretleri önemlidir (72). Histolojik tanıdan 5-6 ay önce "decoy" hücreleri saptanabilir; grefttektomi veya infeksiyonun geçmesi ile kısa sürede kaybolur. Düşük doz sidofovirin ve antiviral özellikler içeren yeni bir immünosüpresif ajan olan leflunomidin potansiyel tedavi edici yararları vurgulanmakla birlikte, allogreft disfonksiyonu ve greft kaybı gözlenmektedir. Özellikle greft disfonksiyonu olan riskli hastalarda, idrar sitolojisi ve kanda kantitatif viral yük takibi rutin olarak yapılmalıdır. Erken tanı ve immünosüpresif ajanların makul şekilde değiştirilmesi prognozu olumlu etkiler ve polyomavirusa bağlı greft kaybını azaltır (70).

Polyomavirusun insanda patojen olan diğer türü olan JC virusun neden olduğu yavaş ilerleyen SSS infeksiyonu, progresif multifokal lökoensefalit, böbrek transplant alıcılarında nadir saptanan (5); multifokal patolojiyi düşündüren sinsi semptom ve bulgularla başlayan ve kısa sürede ölüme ilerleyen bir tablodur (16).

HIV için 1985'ten bu yana, organ transplantasyonu ile bulaşı önemli ölçüde azaltacak şekilde, organ donörlerinde tarama yapılmaktadır. Transplante organın akıbetine HIV'in kendi başına ters yönde etkisi yok gibi görünmektedir. Aslında HIV infeksiyonu olan organ transplant alıcıları, allogreft fonksiyonlarının korumak için infeksiyonu olmayanlara oranla

daha düşük düzeylerde immünosüpresif tedaviye ihtiyaç duyar. Transplant alıcılarında görülen klinik tablo transplant alıcısı olmayanlarda görülene benzerdir (5).

Adenovirus; genellikle kendini sınırlayan farenjit, gastroenterit, ürosistit veya konjunktivit tablosuyla karşımıza çıkarken böbrek transplantasyonu sonrası hemorajik sistit, ateş, renal disfonksiyon ve nadiren fatal sistemik diseminasyonla seyredebilir. Enfeksiyon fekal-oral yolla veya donör böbrekteki latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile oluşabilir. Adenovirusun renal dokuda uzun süre kalabildiği gösterilmiştir. Bu hastalarda tedaviye ilişkin veri kısıtlıdır; gansiklovir, ribavirin veya vidarabin ile tedavi önerildiği gibi, enfeksiyonun kendini sınırlayan süreci de vurgulanmıştır. Enfeksiyona bağlı renal yetmezlik geliştiğinde immünosüpresif rejimin modifikasyonu gereklidir (49).

Fungal Etkenler

Transplant hastalarında fungal enfeksiyonlar; coğrafi dağılım gösteren sistemik mikozlar ve *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *C.neoformans* ve nadiren *Mucoraceae* ailesindeki fırsatçı patojenlerle oluşanlar olmak üzere iki grupta incelenebilir. Tüm bu enfeksiyonlar diseminedir ve metastatik enfeksiyon kuralıdır. Giriş yolu akciğerler, deri veya kontamine damar yolu olabilir. Eskiden protozoon olarak sınıflanan *P.jirovecii* özel önem arz eder (29).

Sistemik fungal enfeksiyonların insidansı böbrek transplantı alıcılarında (% 2-14) diğer organ transplant alıcılarına oranla daha düşüktür. Erken tanıda zorluk, bazı durumlarda etkili tedavinin eksikliği, toksisite ve/veya ilaç etkileşimi nedeniyle bazı antifungal ilaçların kullanım zorluğu ve organ transplantasyonunda antifungal profilaksinin etkinliğiyle ilgili sınırlı veriler bu popülasyonda fungal enfeksiyonlara yaklaşımda problem oluşturur. Bu hastalarda klinik prezentasyon nonspesifiktir. Tanı konmuş herhangi bir fungal enfeksiyonda, özellikle cilt, kas ve SSS'yi içeren metastatik enfeksiyon için dikkatli bir inceleme; kapsamlı kültür, radyolojik görüntüleme ve histopatolojik tetkik gereklidir (5).

Candida spp.; bu hastalarda mantarlar arasında en sık enfeksiyon etkenidir (24); enfeksiyonların çoğu transplantasyonunu izleyen ilk 2 ay içinde oluşmaktadır. Giriş kapısı gastrointestinal sistem, sonda ve intravasküler kateterlerdir (5). *Candida albicans* en sık etken olmakla birlikte albicans-dışı etkenlerin sıklığının giderek arttığı bilinmektedir (24). İmmünosüpresif tedavi, antibiyotik kullanımı, DM, intravenöz kateterler ve sonda varlığı kandida ile kolonizasyonu artırır (5,24). Böbrek transplantı alıcılarında üriner sistem en sık enfeksiyon bölgesidir; *Candida spp.* sistit, pyelonefrit, üretral obstrüksiyon ve parankimal fungal topları içeren ÜSİ tabloları dışında (24,27); kateterle ilişkili sepsis, intraabdominal

apse, özofajit gibi birçok tabloya yol açabilir (5). Anevrizma dilatasyonu ve renal arterin rüptürüne yol açan kandida arteriti nadir, ancak tehlikeli komplikasyondur; kandidüri ve kandidemiye yönelik hiç kanıt olmayan hastalarda bile düşünülmelidir (73). Tanı fungal boyama ve kültür ile konur (5).

C. neoformans özellikle toprak içeren kuş gübresinde bulunur. İnhalasyon yoluyla edinilen kriptokok enfeksiyonunun böbrek transplant alıcılarında insidansı % 2.5-3.6 olarak bildirilmiştir; transplantasyondan sonra herhangi bir zamanda meydana gelebilir. Transplantasyondan sonra gelişen enfeksiyon; subakut menenjit, pnömoni, kutanöz lezyonlar ve nadiren retinit, artirit, pyelonefrit veya nedeni bilinmeyen ateş gibi diğer alışılmadık şekillerde karşımıza çıkabilir. Serum ve BOS'da kriptokok antijen testi duyarlı ve hızlı bir tanı sağlar. Kültür ve özel fungal boyamalar tanıda yararlıdır (5).

Aspergillus spp. ile enfeksiyonun insidansı, böbrek transplant alıcılarında (% 0.7-4) diğer organ alıcılarına kıyasla en düşüktür; ancak mortalite oranı (%75-80) yüksektir (5). Yüksek doz ve uzun süre kortikosteroid kullanımı, hemodiyaliz gerektiren greft yetersizliği, güçlü immünosüpresif tedavi (74,75) ve CMV enfeksiyonu böbrek transplantasyonu sonrası invazif aspergilloz gelişmesi için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (76). İnvazif aspergilloz vakaları bazen hastane inşaatı ve yenilenmesi ile eş zamanlı olarak görülebilir. Enfeksiyon çoğunlukla transplantasyonunu izleyen ilk 3 ay içinde meydana gelir. *A. fumigatus* en sık etkindir. *Aspergillus* spp. genelde solunum yoluyla, bazen gastrointestinal sistemden veya nadiren intravenöz kateter yoluyla giriş sağlar (5). Aspergillozlu hastalarda pulmoner semptomlar baskındır; en yüksek mortaliteye sahip klinik tabolardan biri pnömoni olduğundan erken ampirik tedavi açısından akılda tutulmalıdır (77). Transplant alıcılarında balgamdan tekrarlayan izolasyonları invazif hastalık için destekleyicidir. İnvazif aspergillozlu hastaların balgam kültürlerinde ise her zaman izole edilmeyebilir; bronkoalveolar lavaj ile hastaların % 75-100 oranında patojenin izolasyonu mümkündür. Biyopsi gerekebilir (5,76). Etken, akciğerlerden hemen hemen tüm organlara yayılabilir. SSS hastalığı olan hastaların nadiren hayatta kaldığı da bildirilmiştir (76).

Zigomikozlar (*Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Absidia* spp. ve *Cunninghamella bertholletiae*) transplantasyon sonrası ortalama 60 gün içinde enfeksiyona neden olabilen diğer mantarlardır. Kortikosteroidler, diyabetik ketoasidoz gibi asidozla sonuçlanan altta yatan metabolik bozukluk ve desferoksamin tedavisi zigomikoz için risk faktörleridir. Enfeksiyon; inhalasyon, beslenme veya fungal sporların travmatik inokülasyonu ve özellikle inşaat sırasında nozokomiyal yayılımla oluşabilir. Zigomikoz rinoserebral (en sık form),

pulmoner, gastrointestinal, kutanöz ve % 56 mortalite oranı olan disemine infeksiyon formunda olabilir. Tanı biyopsi ve histopatolojik incelemesi ile konur (5).

Coğrafi olarak sınırlı endemik mikozlarla (*H.capsulatum*, *C.immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, ve *Paracoccidioides brasiliensis*) infeksiyonlar organ transplantasyonu sonrası her hangi bir zamanda, çeşitli klinik tablolarda oluşabilir. *H.capsulatum* infeksiyonu genellikle diseminedir; ateş en sık semptomdur (ancak olmayabilir), ve gece terlemesi, üşüme-titrete, öksürük, baş ağrısı, artrit, miyalji ve/veya kutanöz, intestinal lezyonlar olabilir (5,78). *C.immitis* ile infeksiyon, endemik infeksiyon bölgelerinde ikamet eden ve bu bölgelere seyahat eden organ alıcılarında (en sık olarak transplantasyon sonrası ilk yılda) oluşabilir. Primer ve reaktif infeksiyon meydana gelebilir; infeksiyon, disemine (en sık) ve izole pulmoner formda olabilir (5). Blastomikozda; akciğer ve deri tutulumu ile seyreden, transplantasyon sonrası oldukça nadir rastlanan bir infeksiyondur (79).

Bu hastalarda fungal infeksiyonlarının tedavisi diğer immünosüprese hastalardan farklı değildir; immünosüpresyon tolere edilebildiği kadar azaltılmalıdır. Tanı ve tedavi amacıyla cerrahi girişim ve debridman gerekebilir. Direnç problemi nedeniyle, bu hastalarda tüm fungal izolatların identifikasyonu gereklidir. Tedavide amfoterisin B ve lipozomal formları, flukonazol ve itraconazol gibi antifungaller kullanılır (5).

P. jirovecii; transplant alıcılarında ciddi pnömونيye neden olabilen fırsatçı bir patojendir; infeksiyon insidansı transplantasyon sonrası ilk 6 ayda %10'a ulaşabilmektedir. Riskin transplantasyondan sonra erken dönemde ve immünosüpresyonun arttırıldığı dönemlerde en fazla olduğu bilinirken; profilaksinin yaygınlaşması ile insidansı azalmıştır. Bununla birlikte, böbrek transplantı alıcılarında *P.jirovecii* pnömonisine (PCP'ye) bağlı mortalite (%29-50) oldukça yüksektir. Böbrek transplantı alıcılarında, CMV infeksiyonu ve rejeksiyon tedavisi, PCP oluşumunda risk faktörleri olarak tanımlanmıştır; tüberküloz, HCV infeksiyonu ve takrolimus kullanımı ile PCP oluşumu arasında ilişki olduğu destekleyen yayınlar vardır (80). Transplant alıcılarında PCP tipik olarak, ateş, dispne, öksürük, interstisyel infiltratların olduğu radyografik bulgular ve hipoksemi ile subakut başlar. Tanı, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve akciğer biyopsisinin incelenmesi ile konur. PCP yüksek doz kotrimoksazol veya alternatif olarak pentamidin ile tedavi edilir. Düşük doz kotrimoksazol ile profilaksi oldukça etkindir (5,29,47). Tüm solid organ transplant alıcılarına transplantasyon sonrası en az 6 ay, birçok rejeksiyon atağı olan, OKT3 monoklonal antikor tedavisi alan veya persiste eden allograft disfonksiyonu olan riskli gruplarda daha uzun süreyle verilmesi

önerilir. İmmünoşüpresyonu arttırılan hastalarda profilaksi kesilmişse tekrar başlatılmalıdır (5).

Parazitler

Solid organ transplant alıcılarında parazit infeksiyonları, *S.stercoralis* ve *T.gondii* hariç, genellikle diğerlerinden ayrı bir prezentasyon göstermezler (5).

S.stercoralis; otoinfeksiyon yoluyla gastrointestinal taşıyıcılığı yıllarca devam edebilen ve transplant alıcılarında disemine infeksiyona neden olabilen bir helminttir (5,29). Semptomlar, çoğunlukla, transplantasyondan sonra ilk 6 ayda gelişir. Disemine infeksiyonda mortalite oranı %71'dir. Transplantasyon öncesi, endemik infeksiyon bölgesinde yaşayan veya seyahat öyküsü olan hastalarda, parazitin varlığı araştırılmalıdır. Tanı birçok dışkı örneğinin incelenmesi veya düodenal aspirat, idrar, asit sıvısı, yara ve balgam incelemesi, jejunal biyopsi, kültür ve serolojik testlerle konur. Tedavide tiabendazol ve ivermektin kullanılır. Transplantasyon öncesi bu paraziti barındıran hastalar, transplantasyon öncesi 3 gün tiabendazol almalıdır. Siklosporin *S.stercoralis*'e karşı kısmen etkinlik gösterir ve bu hastaları disemine infeksiyonun tedavisinden kurtarabilir (5,81).

T.gondii infeksiyonu; seropozitif donörlerden allogreft alan seronegatif böbrek transplant alıcılarında % 1 oranında görülmektedir. Klinik prezentasyonu, meningoensefalit, beyin apsesi, pnömoni, myokardit, perikardit, hepatit ve retinokoroidittir. Klinik olarak infeksiyon başlangıcı; 1 gün ile 7 yıl arasında (çoğu vakada transplantasyondan sonra 2 ay içinde) olabilir. Kesin tanı, sadece dokuda trofozoitlerin gösterilmesiyle konur; serolojiyle pozitif IgM titresi veya IgG titresinde 4 kat artış toksoplazmoz tanısını destekler. Toksoplazmoz tedavisinde, pirimetamin ile sulfadiazin veya klindamisin kombinasyonu etkindir. Profilakside kotrimoksazol koruyucudur (5,81).

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2005- Aralık 2006 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde art arda böbrek transplantasyonu yapılan toplam 91 hasta (71 hasta canlıdan, 20 hasta kadavradan) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu 2 yıllık süre içerisinde transplantasyon yapılan hastaların, transplantasyon gününden 31 Aralık 2007 tarihine dek (ortalama 23.4 ± 7.4 ay) olan izlemlerinde; Üroloji ve Cerrahi Anabilim Dalı kayıtlarından perioperatif dönemi de içeren, yatarak tedavi gördükleri dönemlere ait dosyaları ve Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği kayıtlarından transplantasyon öncesi hazırlık ve transplantasyondan sonraki takip dosyaları; Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kayıtlarından hastaların geçirdikleri enfeksiyonlar sırasında tanı ve tedavi önerilerinin bulunduğu konsültasyon notları incelenmiştir. Hastaların epidemiyolojik verileri (yaş, cinsiyet, viral serolojisi, böbrek yetmezliği etyolojisi, transplantasyon zamanına kadar diyaliz tipi ve süresi), donör kaynakları (canlı veya kadavra), aldıkları immünosüpresif tedavi ve antimikrobik profilaksi rejimleri, operasyon sonrası hastanede yatış süresi ve idrar sondasının kaldığı süre gibi enfeksiyon riski yaratan diğer özellikleri, transplantasyondan sonra Aralık 2007'ye dek geçen sürede erken ve geç dönemde geçirdikleri enfeksiyonlar kaydedilmiştir.

Enfeksiyon tanımları; "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından belirlenen kriterlere uygun olarak sınıflandırılmıştır. Tanımlamalar:

"ÜSİ" tanımı içinde "semptomatik üriner sistem enfeksiyonu", "asemptomatik bakteriüri" ve "üriner sistemin diğer enfeksiyonları" yer almaktadır. "Aseptomatik bakteriüri" tanımı; enfeksiyon semptomları olmadan idrar kültüründe üremenin (10^5 cfu/ml, en çok 2 tür bakteri) olduğu durumdur. "Semptomatik ÜSİ"; ateş, pollaküri, dizüri veya suprapubik hassasiyet bulgularından birine bakteriüri ($>10^5$ cfu/ml) (en çok 2 tür) eşlik etmesi veya semptomlardan ikisine; pyüri, Gram boyamada bakteri görülmesi, miksiyon yoluyla alınmamış idrar kültüründe >100 cfu/ml aynı üropatojenin üremesi, doktor tarafından ÜSİ tanısı konması veya doktorun uygun antimikrobik tedaviyi başlaması kriterlerinden en az birinin eşlik etmesine dayanmaktadır. "Üriner sistemin diğer enfeksiyonları" için; böbrekler, üreter, mesane, üretra veya retroperitoneal veya perinefritik boşluklardaki dokular için şu kriterlerden birinin bulunmasına dayandırılmıştır: İlgili taraftaki sıvı veya doku kültüründe mikroorganizma izole edilmesi; fizik muayenede, ameliyatta veya histopatolojik incelemede apse veya başka bir enfeksiyon bulgusu saptanması; ateş, ilgili tarafta lokalize ağrı veya hassasiyetten ikisi ve ilgili tarafta pürülan drenaj, kan

kültüründe mikroorganizma izole edilmesi, infeksiyonun radyolojik belirtileri, doktorun infeksiyon tanısı koyması, doktorun uygun antimikrobik tedaviyi başlamış olması kriterlerinden birinin eşlik etmesidir.

“Kan dolaşımı infeksiyonu” tanısı, kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesine dayanılarak konmuştur.

“Cerrahi alan infeksiyonu”; cerrahi girişim sonrası 30 gün içinde oluşan; pürülan akıntının, lokal veya klinik semptomların da eşlik ettiği cilt, subkutan doku, derin yumuşak doku veya organ/boşluğu içeren “yüzeyel insizyonel”, “derin insizyonel” ve “organ/boşluk cerrahi alan infeksiyonları”nı kapsar.

“Pnömoni” tanısı, fizik muayene bulgularına balgam çıkarma veya kan/balgam kültüründe üremenin eşlik ettiği durumda veya akciğer grafisinde yeni veya progresif infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral efüzyona, balgam çıkarma veya kültür, patojene yönelik seroloji veya histopatoloji pozitifliğinin eşlik ettiği durumda konmuştur.

Hastaların preoperatif dönemde viral serolojik tetkiklerinin yanı sıra postoperatif dönemde; viral infeksiyonların tanısında serolojik test tiresinde anlamlı artış (4 kat) ve/veya antiviral tedavi gerektiren hastalığın klinik kanıtı ile ilişkili yeni pozitifleşen IgM antikor titres; serokonversiyon; virus izolasyonu veya virusa yönelik histopatolojik kanıtlardan birinin olması esas alınmıştır. CMV infeksiyonu tanımı, periferik kanda CMV antijeninin veya klinik örneklerde PCR ile CMV DNA’ nın saptanmasına dayanılarak yapılmıştır (51-53,82-84). Ayrıca hastalarda BK polyomavirus infeksiyonu; hastalarda “decoy” hücrelerine yönelik tetkikler ile takip edilmiştir (70-72). VZV infeksiyonunda tipik papüloveziküler kutanöz lezyonların görülmesi ile klinik tanı (5); tüberküloza yönelik ise, herhangi bir klinik örneğin kültüründe *M.tuberculosis* üremesiyle tanı konmuştur (40-46).

Transplantasyondan sonra hastalarda saptanan infeksiyonlar görüldükleri zamana göre; ilk 1 aylık (erken perioperatif), 1-6 ay arası ve 6 aydan sonraki (geç) dönemde görülen infeksiyonlar olarak 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. İnfeksiyonların tanısı, zamanı, infeksiyon sırasında hastanın aldığı immünosüpresif tedavi, antimikrobik profilaksi, kullandığı diğer ilaçlar, atak sırasında biyokimyasal değerleri (kan sayımı, BUN, kreatinin, ürik asid, protein, albumin, ESR ve CRP), infeksiyon etkeninin tanısına yönelik kültür-antibiyogram ve serolojik incelemeler, infeksiyon tedavisinde kullanılan ajan, tedavi süresi, hastaların infeksiyon sırasında böbrek fonksiyonları, yoğun bakım ihtiyacının olup olmadığı ve tedaviye yanıtları kaydedilmiştir.

Canlı ve kadavra donörden transplantasyon yapılan hastalardan elde edilen sonuçların karşılaştırılması için, istatistiksel incelemelerde, SPSS 11.5 yöntemi ile, χ^2 testi veya Fisher’ın

kesin testi ve Student t testi kullanılmıştır. Sonuçlar; p değeri <0.05 için anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

İTF' de Üroloji ve Cerrahi Servislerinde 1 Ocak 2005-31 Aralık 2006 tarihleri arasında art arda, toplam 91 hastaya böbrek transplantasyonu uygulanmıştır. Bu hastalardan 71'ine canlı donörden, 20'sine kadavra kaynaklı böbrek transplantasyonu yapılmıştır. Bu dönemde 2 hastaya (öykülerinde ilk transplantasyonu birinde 8 yıl, diğerinde 12 yıl önce olan) ikinci kez transplantasyon yapılmıştır.

Yaşları 17-56 arasında değişen (ortalama yaş 34.3 ± 10.17 yıl) hastaların; 65'i kadın, 26'sı erkektir. Hastalarda, böbrek yetmezliği tanısı konduktan sonra transplantasyona dek geçen süre 1-30 yıl arasında (canlıdan transplantasyon yapılan grupta 5.83 ± 6.51 yıl, kadavradan organ alan hastalarda 7.6 ± 3.91 yıl olarak) değişmektedir. Transplantasyona dek geçen bu sürede, hastaların 68'i (% 74.7) kronik hemodiyaliz (ortalama diyaliz süresi 34.5 ay) ve 11'i (% 12.1) periton diyalizi (ortalama diyaliz süresi 28 ay) tedavisi almıştır; 12 hastada transplantasyon öncesi diyaliz uygulanmamıştır. Hemodiyaliz yolu, 64 hastada AV fistül, 4 hastada (3'ü juguler ve 1'i subklavian olmak üzere) kateterdir. Transplantasyondan önceki diyaliz süresi, canlıdan transplantasyon yapılan grupta ortalama 23.39 ay, kadavradan transplantasyon yapılan grupta ortalama 64.4 ay olarak hesaplanmıştır ($p < 0.0001$).

Postoperatif İzlem

Hastalar, transplantasyondan sonra (31 Aralık 2007 tarihine dek), 5-35 ay (ortalama 23.4 ± 7.4 ay) süreyle takip edilmiştir. Transplantasyondan sonra hastanede yatış sürelerinin; canlıdan transplantasyon yapılan grupta 7-96 gün (ortalama: 25.86 ± 2.07 gün), kadavradan transplantasyon yapılan grupta 12-197 gün (ortalama: 39.65 ± 9.25 gün) olduğu saptanmıştır ($p = 0.021$). İzlemleri sırasında, infeksiyon riski yarattığı bilinen idrar sondasının kalış süresi kaydedilmiş; canlıdan transplantasyon yapılan tüm hastalarda idrar sondasının 7.günde çıkarıldığı; kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda bu sürenin ortalama 16.5 gün olduğu belirlenmiştir ($p < 0.0001$).

İzlem sırasında 91 hastadan ikisi (medikal ve cerrahi komplikasyonlar gelişen bir hasta pnömoni tablosu sonrası, diğeri kardiyak arrest nedeniyle) kaybedilmiştir. Her iki hasta da, kadavradan transplantasyon yapılan hastalardır (Mortalite; canlı donörden organ alanlarda 0/71, kadavradan organ alanlarda 2/20; $p = 0.046$).

Transplant alıcılarının transplant tipine (donör kaynağına) göre, alta yatan hastalıkları da içeren epidemiyolojik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Transplant Alıcılarının Donör Kaynaklarına Göre Özellikleri

	Canlıdan Nakil Yapılanlar	Kadavradan Nakil Yapılanlar
Hasta Sayısı	71	20
Cinsiyet		
Kadın	18	8
Erkek	53	12
Ortalama Yaş* (p=0.002)	32.54 ± 1.15 yıl	40.5 ± 2.12 yıl
Hastanede Yatış Süresi* (p=0.042)	25.86 ± 2.07 gün (7-96 gün)	39.65 ± 9.25 gün (12-197 gün)
Alta Yatan Hastalık		
KGN	16	5
Primeri bilinmeyen SDBY	16	4
IgA nefropatisi	7	1
KPN	5	1
Hipertansif nefropati	6	6
Primer nefroskleroz	2	-
Diyabetik nefroskleroz	2	-
Difüz proliferatif GN	1	-
FSGS	1	-
Polikistik böbrek	2	-
Lupus nefriti	-	1
ÜPJ darlığı	3	-
VUR	5	1
Amiloidoz	4	1
Kresentik GN	1	-
Transplantasyona Dek		
Takip Edilme Süresi	5.83 ± 6.51 yıl	7.6 ± 3.91 yıl
Diyaliz Yolu		
Hemodiyaliz	51	17
Periton diyalizi	8	3
Diyaliz yapılmayan	12	-
Diyaliz Süresi* (p<0.0001)	23.39 ay	64.4 ay
Transplantasyon Sonrası		
İzlem Süresi	22.74 ± 0.81 ay	25.7 ± 2 ay
Transplantasyon Sonrası		
Sonda Kalış Süresi *	7 gün	16.5 gün

(p<0.0001)

KGN: Kronik glomerülonefrit, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, KPN: Kronik pyelonefrit, GN: Glomerülonefrit, FSGS: Fokal sklerozan glomerüloskleroz, FMF: Ailevi akdeniz ateşi. ÜPJ: Üreteropelvik bileşke darlığı, VUR: Veziküloüretal reflü * İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hastaların Viral Serolojileri

Hastaların, transplantasyondan önce kontrol edilen viral serolojileri Tablo 2’ de sunulmuştur. HBsAg pozitifliği olan iki hastaya, anti-HCV pozitifliği olan (canlı donörden nakil yapılan 1 hasta ve kadavradan nakil yapılan 3 hasta olmak üzere) dört hastaya transplantasyon uygulanmıştır. HBsAg ve anti-HBs negatif saptanan 37 hastanın 33’ü aşılanmıştır; bu hastalarda aşı yanıtı (anti-HBs oluşumu) %75.8 oranında (25 hastada) sağlanabilmiştir.

Tablo 2. Transplant Alıcılarının Viral Serolojileri

Seroloji	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HCV	Anti-CMV IgM	Anti-CMV IgG	Anti-EBV IgM	Anti-EBV IgG	Anti-HSV-1 IgM	Anti-HSV-1 IgG	Anti-HSV-2 IgM	Anti-HSV-2 IgG
Negatif	89	39	87	89	0	89	3	88	7	32	27
(%)	(97.8)	(42.9)	(95.6)	(100)	(0)	(100)	(3.4)	(100)	(8)	(100)	(84.4)
Pozitif	2	52	4	0	89	0	86	0	81	0	5
(%)	(2.2)	(57.1)	(4.4)	(0)	(100)	(0)	(96.6)	(0)	(92)	(0)	(15.6)
Bilinmiyor	-	-	-	2	2	2	2	3	3	59	59

Donör Kaynakları

71 olguda donör kaynağı canlı, 20 olguda kadavra idi. Canlıdan nakil yapılan hastalarda donörlerin yakınlık dereceleri 20 olguda anne, 13 olguda baba, 24 olguda kardeş, 6 olguda kuzen (teyze, dayı, amca veya hala çocuğu), 4 olguda eş, 1 olguda amca, 1 olguda teyze, 2 olguda ise akraba dışı (kan bağı olmayan akraba) idi. Canlı donörlerin viral serolojileri Tablo 3’te sunulmuştur.

Tablo 3. Canlı Donörlerin Viral Serolojileri

Canlı Donör-	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HCV	Anti-CMV IgG	Anti-EBV IgG	Anti-HSV-1 IgG	Anti-HSV-2 IgG
--------------	-------	----------	----------	--------------	--------------	----------------	----------------

Seroloji							
Negatif (%)	70 (98.6)	43 (60.6)	70 (98.6)	2 (2.9)	5 (7.1)	4 (5.8)	25 (86.2)
Pozitif (%)	1 (1.4)	28 (39.4)	1 (1.4)	68 (97.1)	65 (92.9)	65 (94.2)	4 (13.8)
Bilinmiyor	-	-	-	1	1	2	42

İmmünosüpresif Tedavi

Hastalara kortikosteroid, mikofenolik asid (MYF), MMF, siklosporin, takrolimus (FK506) veya sirolimus (rapamisin) içeren 3'lü kombine tedavi uygulanmış olup, kadavradan nakil gerçekleştirilen sadece 1 hasta, MYF ve streoid başlangıç tedavisi ile izlenmiştir (Tablo 4). İndüksiyon tedavisi verilen 37 hastanın 8'inde ATG, 17'sinde basiliksimab ve 12'sinde ATG ve basiliksimab birlikte kullanılmıştır. Takip sırasında istenmeyen etkiler nedeniyle, kadavradan transplantasyon yapılan 11, canlı donörden böbrek transplantasyonu yapılan 9 hastada olmak üzere toplam 20 hastada (% 22) immünosüpresif tedavide değişiklik yapılmıştır (11/20, 9/71; $p<0.0001$).

Tüberkülin (PPD) Deri Testi Sonuçları

Transplantasyondan önce 67 hastada PPD deri testi bakılmıştır. PPD deri testi sonuçları, endürasyon çapı ölçülerek; ortalama 7.54 ± 6.59 mm olarak saptanmıştır. Test sonucunda, 23 hastanın (%34.2) anerjik olduğu gözlenmiştir. 6 hastada PPD testi sonucu >15 mm' dir. PPD deri testi değerlerinin dağılımı Tablo 5'te özetlenmiştir.

Profilaksi

Perioperatif antibakteriyel profilakside; canlı donörden transplantasyon yapılan hastalarda (1 hastada penisilin alerjisi nedeniyle siprofloksasin uygulanması hariç) sefuroksim sodyum (ortalama 6 ± 1.5 gün); kadavradan nakil yapılan hastalarda sefoperazon-sulbaktam ve metronidazol (ortalama 7 ± 2.5 gün süreyle) uygulanmıştır; kadavradan transplantasyon yapılan hastaların 3'ünde, donörde (hemokültürde) metisiline dirençli stafilokok üremesi saptanmış olduğundan profilaksiye vankomisin eklenmiştir.

Böbrek transplantasyon protokolüne uygun şekilde, her hastaya 3 ay asiklovir ve flukonazol ve 1 yıla dek kotrimoksazol profilaksisi uygulanmıştır. Flukonazol, antirejeksiyon tedavileri sırasında ve 1 ay sonrasında; kotrimoksazol geç posttransplant akut rejeksiyonları izleyen ilk 3 ay süresinde; asiklovir ve intravenöz gamma globulin ise rejeksiyon atakları poliklonal veya monoklonal antikorla tedavi edilen her hastaya, ek olarak uygulanmıştır.

Ayrıca 7 hastada (PPD deri testi değeri yüksek olduğu için ve tüberküloz geçirme öyküsü nedeniyle) izoniazid profilaksisi; 2 hastada kronik hepatit B enfeksiyonu nedeniyle lamivudin; 1 hastada donörün HBsAg' nin pozitif olması nedeniyle immün globülin ile lamivudin uygulanmıştır.

Tablo 4. İmmünosüpresif Tedavinin Dağılımı

İmmünosüpresif Tedavi	Hasta Sayısı (%)
CsA/MYF/steroid	25 (27.5)
CsA/MMF/steroid	29 (31.9)
FK/MMF/steroid	13 (14.3)
Sirolimus/MMF/steroid	8 (8.8)
FK/MYF/steroid	15 (16.5)
MYF/steroid	1 (1.1)

Tablo 5. PPD Testi Sonuçları

Endürasyon	Hasta Sayısı (%)
Çapı (mm)	
Negatif	23 (34.2)
≤ 5	7 (10.5)
5 - 10	13 (19.4)
10- 15	18 (26.9)
>15	6 (9)

İnfeksiyöz Komplikasyonlar

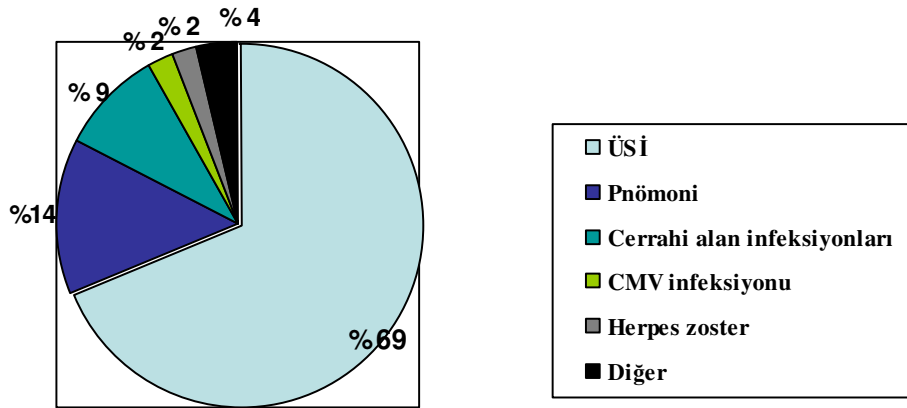
Böbrek transplantasyonu yapılan 91 hasta değerlendirildiğinde, 44 hastada enfeksiyon geçirmiş; enfeksiyon oranı % 48.4 olarak saptanmıştır. Böbrek transplant alıcılarında enfeksiyonlar donör kaynağına göre değerlendirildiğinde; kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda enfeksiyon oranı % 70 (14/20), canlı donörden transplantasyon yapılanlarda %42.25 (30/71) saptanmıştır (p=0.042). Enfeksiyon geçiren hastalarda, birden fazla enfeksiyon geçirme sıklığı, kadavradan transplantasyon yapılan grupta % 85.81 (12/14), canlıdan organ alan hastalarda % 36.7 (11/30) olarak hesaplanmıştır (p=0.003) (Tablo 6).

Tablo 6. Transplant Alıcılarında Enfeksiyon Geçirme Oranları

Takipte İnfeksiyon	Canlıdan Nakil Yapılan		Kadavradan Nakil Yapılan	
	Hasta Sayısı (%)		Hasta Sayısı (%)	
- Bir kez	19	(63.3)	2	(14.29)
- Birden fazla	11	(36.7)	12	(85.81)
Toplam	30	(42.25)	14	(70)

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda en sık saptanan enfeksiyon % 68.6 (59/86) oranla ÜSİ'dir. Donör kaynağına göre değerlendirildiğinde, ÜSİ'nin tüm enfeksiyonlara oranı, kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda % 69.5 (25/36); canlıdan transplantasyon yapılan hastalarda % 68 (34/50)'dir. ÜSİ geçiren hastalarda; tekrarlayan ÜSİ oranı ise % 44.1 (15/34)'dir. Bu hastalarda, donör kaynağına göre tekrarlayan ÜSİ oranları; kadavradan organ alan hastalarda % 66.7 (8/12) ve canlıdan nakil yapılanlarda % 31.8 (7/22) olarak hesaplanmıştır.

Pnömoni % 14 (12/86) oranla en sık ikinci; cerrahi alan enfeksiyonları % 9.3 (8/86) oranla en sık üçüncü enfeksiyon tablosu olmuştur. Bu hastalarda görülen diğer enfeksiyonlar; CMV enfeksiyonu (n=2), herpes zoster (n=2); tüberküloz epididimoorşit (n=1), fistül bölgesinde tromboflebit (n=1), kandidemi (n=1) olarak saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. İnfeksiyonların dağılımı

İnfeksiyonların Zamana Göre Dağılımı

Hastaların operasyon sonrası ortalama 23.4 ± 7.4 aylık izlemlerinde gözlenen infeksiyonlar; ilk 1 ayda (erken dönemde), 1-6 ay arasında ve 6 aydan sonra (geç dönemde) görülen infeksiyonlar olmak üzere 3 zaman diliminde incelenmiştir. Hastalarda görülen infeksiyonların % 34.9'u (30/86) 0-1 aylık dönemde, % 43'ü (37/86) 1-6 aylık dönemde ve % 22.1'i (19/86) 6. aydan sonra meydana gelmiştir (Tablo 7, Şekil 2). Çalışma süresi boyunca hastalarda saptanan 86 infeksiyon atağının görülme zamanlarına göre dağılımı Tablo 8'de özetlenmiştir.

0-1 Ay Arası Dönemde Görülen İnfeksiyonlar

Hastaların % 66' sı (44 hastanın 29'u) ilk kez bu dönemde infeksiyon geçirmiştir.

Bu dönemde saptanan infeksiyonlar değerlendirildiğinde ÜSİ % 83.3 (25/30) oranla en sık infeksiyondur. Hastaların izlemleri boyunca kaydedilen tüm ÜSİ ataklarının % 42.2' si bu dönemde saptanmıştır. Bu dönemde görülen ÜSİ tablolarından ikisi (biri canlıdan, biri kadavradan transplantasyon yapılan hastada) ürosepsis ve diğer tablolar semptomatik ÜSİ olarak kaydedilmiştir.

Bu dönemde cerrahi alan infeksiyonları (%13.3 oranla) en sık görülen ikinci infeksiyon tablosudur, tümü canlıdan transplantasyon yapılan grupta saptanmıştır ve transplantasyon sonrası dönemde kaydedilen tüm cerrahi alan infeksiyonlarının %50'sini oluşturur.

Bu dönemde sadece bir hastada (canlıdan organ transplantasyonu yapılan hastada) pnömoni saptanmıştır; anti-*Pseudomonas* ajanlarla başarıyla tedavi edilen bu hasta ile, pnömoni bu dönemde görülen üçüncü infeksiyon tipi (% 3.3) olarak belirmiştir.

1-6 Ay Arasındaki Dönemde Görülen İnfeksiyonlar

Transplantasyondan sonra 1-6 ay arasındaki dönem; en fazla infeksiyonun kaydedildiği dönem olmuştur. Hastaların %23'ü (10 hasta) ilk kez bu dönemde infeksiyon geçirmiştir. Bu dönemde görülen infeksiyonlar arasında da; ÜSİ, % 59.5 (22/37) oranla en sık görülen infeksiyondur.

Hastaların izlemleri boyunca kaydedilen tüm ÜSİ'lerin % 37.2' si bu dönemde saptanmıştır. Bu dönemde saptanan ÜSİ tablolarının biri (canlıdan transplantasyon yapılan bir hastada) prostat apsesi, diğerleri semptomatik ÜSİ olarak kaydedilmiştir.

Pnömoni % 24.3 (9/37) oranla, bu dönemde saptanan en sık ikinci infeksiyon tablosudur. Transplant alıcılarında saptanan pnömoni tablolarının %75'i bu dönemde gözlenmiştir. Canlıdan transplantasyon yapılan hastalarda oluşan pnömoni ataklarının (n=5), dördü toplum kaynaklı infeksiyon iken; biri, indüksiyon tedavisi alan, izleminde antirejeksiyon tedavisi verilen bir hastada, transplantasyondan sonra 73. günde gelişmiştir;

P.jirovecii' nin etken olarak saptandığı atak kotrimoksazol ile başarıyla tedavi edilmiştir. Kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda görülen diğer pnömoni tablolarının (n=4), sadece biri toplum kaynaklı infeksiyondur; bir hastada MRSA ve iki hastada *P.aeruginosa* etken olarak saptanmıştır. *P.aeruginosa*' nin etken olduğu pnömoni vakalarından biri başarıyla tedavi edilmiş olup, diğer hasta infeksiyonun 5.gününde kaybedilmiştir.

Cerrahi alan infeksiyonları, bu dönemde görülen tüm infeksiyonların % 10.8' ini oluşturur ve en sık üçüncü infeksiyon tablosudur. Tümü kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda kaydedilen bu infeksiyonlar, böbrek transplantı alıcılarında saptanan cerrahi alan infeksiyonlarının % 50 oranındaki diğer kısmını oluşturur.

Bu dönemde kadavradan transplantasyon yapılan bir hastada gelişen kandidemi (*C.krusei* ile); kaspofungin ile tedavi edilmiştir ve fistül bölgesinde tromboflebit tanısı konan bir hastada ampisilin-sulbaktam tedavisiyle başarı sağlanmıştır.

Posttransplant 6. Aydan Sonraki Dönemde Görülen İnfeksiyonlar

Bu dönemdeki infeksiyonlar arasında yine en sık görülen infeksiyon % 63.3 oranla ÜSİ'dir. Tüm ÜSİ tablolarının % 20.3'ü bu dönemde saptanmıştır.

Bu dönemde görülen diğer infeksiyonlar arasında pnömoni (2/19; % 10.5); CMV infeksiyonu (% 10.5); herpes zoster (% 10.5) ve tüberküloz epididimoorşit (1/19; %5.3) yer almaktadır.

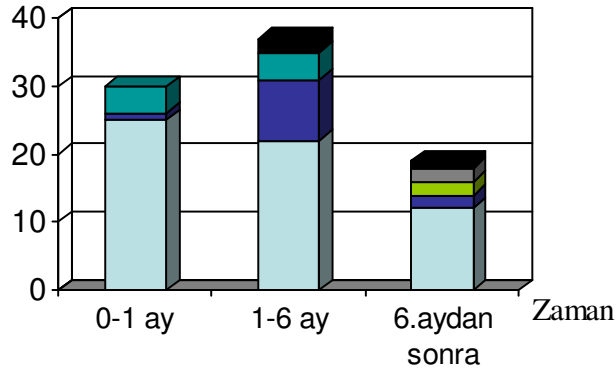
Pnömoni vakalarında; canlıdan transplantasyon yapılan bir hastada etken üretilenmemiş ve kadavradan transplantasyon yapılan bir hastada *S.pneumoniae* etken olarak saptanmış; toplum kaynaklı bu pnömoni atakları başarıyla tedavi edilmiştir.

Canlı donörden organ alan iki hastada; bu dönemde (bir hastada 267. gün, bir hastada 319. günde), bir dermatomla sınırlı herpes zoster gelişmiştir. Hastalar asiklovirle tedavi edilmiştir. Yine canlı donörden organ alan iki hastada (bir hastada 199. gün, diğerinde 293. günde) CMV infeksiyonu saptanmıştır; hasta ve donörlerin seropozitif olduğu bu iki hastada da CMV antijeni ve PCR-DNA (bir hastada 3580, diğer hastada 4500 kopya/ml) sonuçları pozitif saptanmış ve gansiklovir tedavisine yanıt alınmıştır. Bu dönemde canlıdan transplantasyon yapılan bir hastada saptanan *M.tuberculosis* infeksiyonu (tüberküloz epididimoorşit); trasplantasyon sonrası 701. günde kaydedilmiş ve bu hastada dörtlü anti-tüberkülo tedaviye yanıt alınmıştır.

Tablo 7. Böbrek Transplant Alıcılarında Görülen İnfeksiyonların Donör Tipine Göre Dağılımı

Donör Kaynağı	0-1 Ayda Görülen İnfeksiyonlar (%)		1-6 Ayda Görülen İnfeksiyonlar (%)		6 aydan Sonra Görülen İnfeksiyonlar (%)	
Canlı	23	(26.8)	17	(19.7)	10	(11.6)
Kadavra	7	(8.1)	20	(23.3)	9	(10.5)
Toplam	30	(34.9)	37	(43)	19	(22.1)

İnfeksiyon



Şekil 2. İnfeksiyonların zamana göre dağılımı

Tablo 8. Böbrek Transplantı Alıcılarında Görülen İnfeksiyonlar

Zaman	0-1ayda Görülen	1-6 Ayda Görülen	6 aydan Sonra Görülen
İnfeksiyon	İnfeksiyonlar	İnfeksiyonlar	İnfeksiyonlar
ÜSİ	25	22	12
Pnömoni	1	9	2
Cerrahi Alan	4	4	-
Fungemi	-	1	-
Tromboflebit	-	1	-

CMV İnfeksiyonu	-	-	2
Herpes zoster	-	-	2
Tbc epididimoorşit	-	-	1

İnfeksiyon Geçiren Hastaların Özellikleri

Böbrek transplantasyonu sonrası infeksiyon geçiren 44 hastada, infeksiyonlar sırasındaki laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi Tablo 9’da sunulmuştur. Kadavra kaynaklı transplant alıcılarında; trombosit, hemoglobin ve hematokrit, total protein ve albumin değerlerinin daha düşük olması; BUN, kreatinin, AST, ALT ve sedimentasyon değerlerinin daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

İnfeksiyon tablolarında, indüksiyon tedavisinin varlığı değerlendirildiğinde, 51 atakta indüksiyon tedavisinin (10’unda ATG, 15’inde basiliksimab, 26’sında ATG+basiliksimab ile) kaydedilmiştir; infeksiyon geçiren 44 hastanın 21’i indüksiyon tedavisi alan hastalardır (Bu hastalarda canlıdan transplantasyon yapılan 7 hastada sadece basiliksimab; kadavradan transplantasyon yapılan 5 hastada sadece ATG ve 9 hastada ATG+basiliksimab ile indüksiyon tedavisi kaydedilmiştir).

Hastalarda, infeksiyon sırasında, %57’sinde böbrek fonksiyonlarının bozulduğu ve % 14’ünde yoğun bakım ihtiyacı olduğu gözlenmiştir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma; canlıdan organ alan hastalardaki infeksiyonlarda % 46 (50 infeksiyon atağının 23’ünde); kadavradan organ alan hastalardakilerde % 72.2 (36 infeksiyon atağının 26’sında) oranında saptanmıştır (p=0.013). Yoğun bakım ihtiyacı ise, canlıdan organ alan hastalardaki infeksiyonlarda % 6 (3/50); kadavradan organ alan hastalarda %25 (9/36) olarak saptanmıştır (p=0.025) (Tablo 10).

Tablo 9. İnfeksiyon Sırasında Laboratuvar Değerleri

İnfeksiyon Sırasındaki Değer	Donör Kaynağı		İstatistiksel Anlamlılık (p)
	Canlı	Kadavra	
Lökosit (/mm ³)	14736	11752	0.099
Nötrofil (/mm ³)	12068	10511	0.348
Trombosit (/mm ³)	274800	198444	<0.001
Hb(g/dl)	11	9.7	0.006
Hct	32.5	28	0.004
BUN(mg/dl)	25.6	44.7	0.002
Kreatinin (mg/dl)	1.6	2.7	0.003
Ürik asid(mg/dl)	5.3	5.8	0.402
AST (U/L)	17	29	0.036
ALT (U/L)	26	44	0.017
Total protein (g/dl)	6.4	6	0.015
Albumin (g/dl)	3.8	3.4	0.007
Sedim (mm/saat)	46	71	0.001
CRP(mg/L)	80	99	0.720

Tablo 10. Yoğun Bakımı İhtiyacı ve Böbrek Fonksiyonlarında Bozulma Oranları

İnfeksiyonlar	Yoğun Bakım İhtiyacı Olan	Böbrek Fonksiyonlarında Bozulma
	Hastaların Oranı (%)	Olan Hastaların Oranı (%)

Canlıda	3/50	(6)	23/50	(46)
Kadavrada	9/36	(25)	26/36	(72.2)
Toplam	12/86	(14)	49/86	(57)

İnfeksiyonların Etkenlere Göre Değerlendirilmesi

ÜŞİ: En sık saptanan etkenler *P.aeruginosa* (% 40.7) ve *E.coli* (% 39) olmuştur. Diğer infeksiyon etkenleri arasında; enterokoklar (% 10.2), *K.pneumoniae* (% 8.5), *Candida* spp. (% 3.4) ve MRSA (% 1.7) saptanmıştır. ÜŞİ ataklarından ikisinde etken belirlenememiş olup, klinik olarak tanı konduktan sonra antibiyotik tedavisine yanıt alınmıştır. İnfeksiyonların görüldükleri zamanlara göre etkenlerin dağılımı Tablo 11’de sunulmuştur.

0-1 ay arasında gözlenen üç atak ve 1-6 ay arası dönemde oluşan bir atak olmak üzere; toplam dört ÜŞİ atağında, birden fazla etken saptanmıştır. Bu atakların biri canlıdan transplantasyon yapılan hastada (*K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* ile) ve diğer üçü kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda (ikisinde *P.aeruginosa* ve Enterokok; birinde *P.aeruginosa* ve MRSA) oluşmuştur.

Tekrarlayan ÜŞİ atakları (15 hastada) değerlendirildiğinde; 12 hastada ataklardan aynı patojenin (yedi hastada *E.coli*; dört hastada *P.aeruginosa* ve bir hastada *K.pneumoniae*) aynı patojenin sorumlu olduğu gözlenmiştir (Tablo 12). Tekrarlayan infeksiyonlar geçiren hastaların % 66.6’ sı (10/15) ilk ataklarını 0-1 ay arasında, erken dönemde geçirmiştir. Tekrarlayan ÜŞİ ataklarında, üç hastada, etken farklı patojenlerdir. Kadavradan transplantasyon yapılan bir hastada; ilk atakta *E.coli*, ikinci atakta *Candida* spp. ve diğer üç atakta *P.aeruginosa* etkindir; canlıdan transplantasyon yapılan iki hastada ise, birinde, ilk atak *E.coli* ve ikinci atak *K.pneumoniae* ile; diğerinde ilk atak enterokok, ikinci atak *P.aeruginosa*, üçüncü atak *Candida* spp. ve dördüncü atak VRE ile gelişmiştir.

Pnömoni: Atakların % 50’sinde etken saptanamamış olup toplum kaynaklı bu infeksiyonlarda antibiyotik (üç hasta sefuroksim, iki hasta levofloksasin, bir hasta ampicilin-sulbaktam) tedavisine yanıt alınmıştır. İnfeksiyonların %25’inde (3/12) etken olarak

P.aeruginosa saptanmış olup; bu ataklardan ikisi anti-*Pseudomonas* ajanlarla başarıyla tedavi edilmişken, kadavradan transplantasyon yapılan bir hastadada; 1-6 ay arasında oluşan diğer atakta hasta antibiyoterapinin 5. gününde kaybedilmiştir. Pnömoni ataklarında etken olan diğer patojenler bir atakta *P.jirovecii* (1-6 ay arasında, canlıdan transplantasyon yapılan bir hastada); bir atakta MRSA (1-6 ay arasında kadavradan transplantasyon yapılan bir hastada) ve 1 atakta *S.pneumoniae* (6 aydan sonraki dönemde, kadavradan transplantasyon yapılan bir hastada) olarak saptanmış ve bu ataklar uygun antibiyotiklerle başarıyla tedavi edilmiştir.

Cerrahi Alan Enfeksiyonları: Böbrek transplantı alıcılarında en sık saptanan üçüncü enfeksiyon (% 9.3; 8/86) olan bu enfeksiyonların; % 50'si, 0-1 ay arasındaki dönemde; canlıdan transplantasyon yapılan hastalarda gözlenmiştir. Bu dönemdeki saptanan dört atağın üçünde MRKNS, MRSA, *P.aeruginosa* etkindir; bir atakta etken saptanmamıştır. Kadavradan transplantasyon yapılan grupta gözlenen cerrahi alan enfeksiyonları (diğer % 50' lik kısım); 1-6 ay arası dönemde kaydedilmiştir; ve üç atakta *P.aeruginosa* (ikisi aynı zamanda hemokültürde de üremiştir) ve bir atakta *K.pneumoniae* etken olarak saptanmıştır.

Cerrahi alan enfeksiyonlarında *P.aeruginosa* (%50) en sık saptanan etkindir. Kadavradan transplantasyon yapılan bir hastada saptanan bir enfeksiyonda; etkenin o dönem salgın şeklinde karşılaşılan ESBL, OXA-48 üreten *K.pneumoniae* olduğu ve tüm beta-laktam, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları, aminoglikozidler, kinolonlar ve meropeneme dirençli, sadece imipeneme hassas olduğu saptanmıştır (85).

Diğer Enfeksiyonlar: Kadavradan transplantasyon yapılan bir hastada, 1-6 ay arası dönemde kandidemi tanısı, kan kültüründe *C.krusei* üremesi ile konmuş, hasta kaspofungin tedavisi ile edilmiştir. Canlıdan transplantasyon yapılan iki hastada; posttransplant 6. aydan sonraki dönemde, kanda CMV antijeni ve/veya CMV DNA pozitifliği ile CMV enfeksiyonu tanısı konmuş ve gansiklovirle başarıyla tedavi edilmiştir; yine canlıdan transplantasyon yapılan bir hastada görülen tüberküloz epididimoorşitte, aspirat kültüründe *M. tuberculosis* üremiştir. İki hastada gözlenen herpes zoster enfeksiyonlarında tanı klinik olarak konmuş ve bu enfeksiyonlar 6 aydan sonraki dönemlerde kaydedilmiştir.

Tablo 11. ÜSİ Etkenlerinin Zaman Dilimlerine Dağılımı

Etken	0-1 Ay	1-6 Ay	6. Aydan Sonra	Toplam (%)
<i>P.aeruginosa</i>	14	4	6	24 (40.7)
<i>E.coli</i>	8	9	6	23 (39)
Enterokok	5	1	-	6 (10.2)
<i>K.pneumoniae</i>	1	4	-	5 (8.5)
<i>Candida spp.</i>	-	2	-	2 (3.4)
MRSA	-	1	-	1 (1.7)

Tablo 12. Birden Fazla ÜSİ Geçiren Hastalar ve Etkenler

Tekrarlayan ÜSİ atakları	Donör Kaynağına Göre Hasta Sayısı	
	Canlı	Kadavra
Birden fazla atak geçiren	7	8
Sadece <i>P.aeruginosa</i> ile ataklar	3	1
Sadece <i>E.coli</i> ile ataklar	2	5
Sadece <i>K.pneumoniae</i> ile ataklar	-	1

İnfeksiyon Etkenlerinin Dağılımı ve Özellikleri

Böbrek transplantasyonu sonrası 44 hastada oluşan 86 infeksiyon atağı etkenlerine göre değerlendirildiğinde; en sık bakteriyel infeksiyonlar gözlenmiştir (Tablo 13).

Bakteriyel infeksiyonlarda % 47 (31/66) oranla en sık saptanan *P.aeruginosa*; 27 ataktan tek başına sorumlu iken, dört atakta (birden çok etkenli infeksiyonda) etkenlerden biri olarak saptanmıştır. *E.coli* % 34.8 (23/66) en sık ikinci etken olup; *K.pneumoniae* (6/66; % 9.1) ve enterokok (% 9.1), metisiline dirençli stafilokoklar (3/66; % 4.5) ve *S. pneumoniae* (% 1.5) bu infeksiyonlarda saptanan diğer etkenlerdir.

Tablo 13. İnfeksiyonlardan Sorumlu Etkenlerin Dağılımı

Etken	Atak Sayısı	İnfeksiyonlarda Oranı (%)
<i>P.aeruginosa</i>	31	36
<i>E.coli</i>	23	26.7

Enterokok	6	7
<i>K.pneumoniae</i>	6	7
<i>Candida spp.</i>	3	3.5
MRSA	2	2.3
MRKNS	1	1.2
<i>S.pneumoniae</i>	1	1.2
CMV	2	2.3
<i>M.tuberculosis</i>	1	1.2
Klinik Tanı/ Etken Saptanamamış	14	16.3

En sık infeksiyon etkeni olan *P.aeruginosa*; 86 infeksiyon atağının 31'inde sorumlu patojen olarak saptanmıştır. Etken olduğu infeksiyonlar arasında semptomatik ÜSİ (n=24; %77.5) en sık klinik tablo iken; cerrahi alan infeksiyonu (n=4, % 12.9), pnömoni (n=3, % 9.7), ürosepsis (n=1), prostat apsesi (n=1) bu patojenle oluşan diğer infeksiyonlardır. *P.aeruginosa*'nın etken olduğu infeksiyonların; % 48.4'i (15 atak), transplantasyon sonrası 0-1 ay arasındaki dönemde, % 32.3'ü (10 atak) 1-6 ay arasında ve % 19.3'ü (6 atak) 6 aydan sonraki dönemde ortaya çıkmıştır. 31 atağın 16'sı sadece bir infeksiyon atağı geçiren hastalarda meydana gelmiştir.

P.aeruginosa suşlarının antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde; karbapenem duyarlılığı en yüksek (imipenem % 93.5, meropenem % 83.9) oranda; piperasilin-tazobaktam ve sefoperazon-sulbaktam duyarlılıkları sırasıyla % 74.2 ve % 64.5 olarak saptanmıştır. Siprofloksasin duyarlılığı %12.9 iken; en düşük oranda duyarlılık (% 3.2) seftazidim ve aminoglikozidlerden gentamisin ve tobramisinde gözlenmiştir. Canlıdan transplantasyon yapılan hastalarda saptanan suşlarda, antibiyotik duyarlılık oranları daha yüksek iken; sadece meropenem için istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. *P.aeruginosa* suşlarının, donör kaynağına göre farklılıkları da içeren, antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14. İnfeksiyonlarda Saptanan *P.aeruginosa* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlılık Oranı (%)		Duyarlı Suş Sayısı (%)		Duyarlı Suş Sayısı (%)	
			(Canlı Donörden)		(Kadavra Alıcısında)	
Seftazidim	1/31	(3.2)	1/19	(5.3)	0/12	(0)
Sefepim	5/31	(16.1)	4/19	(21)	1/12	(8.3)
Sefoperazon-sulbaktam	20/31	(64.5)	13/19	(68.4)	7/12	(58.3)

Piperasilin-tazobaktam	23/31	(74.2)	16/19	(84.2)	7/12	(58.3)
İmipenem	29/31	(93.5)	19/19	(100)	10/12	(83.3)
Meropenem	26/31	(83.9)	19/19	(100)	7/12	(58.3)
Gentamisin	1/31	(3.2)	1/19	(5.3)	0/12	(0)
Tobramisin	1/31	(3.2)	1/19	(5.3)	0/12	(0)
Netilmisin	3/31	(9.7)	2/19	(10.6)	1/12	(8.3)
Amikasin	5/31	(16.1)	2/19	(10.6)	3/12	(25)
Siprofloksasin	4/31	(12.9)	3/19	(15.8)	1/12	(8.3)

Bakteriyel infeksiyonlarda saptanan en sık ikinci etken; *E.coli* ile oluşan infeksiyon atakları incelendiğinde; 23 atağın tümünün ÜSİ olduğu saptanmıştır. *E.coli*' nin etken olduğu infeksiyon tablolarının % 34.8'i (8 atak), transplantasyon sonrası 0-1 ay arasındaki dönemde, % 39.1'i (9 atak) 1-6 ay arasındaki dönemde, % 26.1'i (6 atak) 6 aydan sonraki dönemde ortaya çıkmıştır.

E.coli suşlarında saptanan antibiyotik duyarlılık oranları; karbapenemler için %100, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, netilmisin ve amikasin için % 87, siprofloksasin için % 47.8, ampisilin ve kotrimoksazol için % 0 olarak saptanmıştır. Canlıdan transplantasyon yapılan hastalarda saptanan suşlarda, antibiyotik duyarlılık oranları genellikle daha yüksek iken; istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. *E.coli* suşlarının infeksiyon etkeni olduğu hastaların donör kaynağına göre farklılıkları da içeren antibiyotik duyarlılıkları Tablo 15'te özetlenmiştir

Tablo 15. İnfeksiyonlarda Saptanan *E.coli* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlılık Oranı (%)		Duyarlı Suş Sayısı (%)		Duyarlı Suş Sayısı (%)	
			(Canlı Donörden)		(Kadavra Alıcısında)	
Ampisilin	0/23	(0)	0/11	(0)	0/12	(0)
Ampisilin-sulbaktam	4/23	(17.4)	2/11	(18.2)	2/12	(16.7)
Sefuroksim	7/23	(30.4)	3/11	(27.3)	4/12	(33.3)
Seftriakson	9/23	(39.1)	3/11	(27.3)	6/12	(50)
Seftazidim	11/23	(47.8)	4/11	(36.4)	7/12	(58.3)
Sefepim	9/23	(39.1)	3/11	(27.3)	6/12	(50)
Sefoperazon-sulbaktam	20/23	(87)	10/11	(91)	10/12	(83.3)
Piperasilin-tazobaktam	20/23	(87)	10/11	(91)	10/12	(83.3)

Karbapenem	23/23	(100)	11/11	(100)	12/12	(100)
Gentamisin	9/23	(39.1)	3/11	(27.3)	6/12	(50)
Tobramisin	10/23	(43.5)	4/11	(36.4)	6/12	(50)
Netilmisin	20/23	(87)	11/11	(100)	9/12	(75)
Amikasin	20/23	(87)	11/11	(100)	9/12	(75)
Siprofloksasin	11/23	(47.8)	5/11	(45.5)	6/12	(50)
Kotrimoksazol	0/23	(0)	0/11	(0)	0/12	(0)

K.pneumoniae'nin etken olarak saptandığı infeksiyonların tüm infeksiyonlara oranı % 7 (6/86)' dir. Bu suşun etken olduğu altı infeksiyon atağının beşi (% 83.3) ÜSİ'dir ve görülme zamanlarına göre değerlendirildiğinde, 0-1 ay arasında bir atak (canlıdan transplantasyon yapılan bir hastada, *P.aeruginosa* ile etken); 1-6 ay arasında dört atak (biri canlıdan transplantasyon yapılan bir hastada; diğer üç infeksiyon kadavra kaynaklı bir alıcıda, tekrarlayan ataklar) şeklindedir. *K.pneumoniae*'nin etken olduğu son infeksiyon tablosu ise kadavradan transplantasyon yapılan bir hastada 1-6 ay arasında görülen cerrahi alan infeksiyonudur; bu hasta, cerrahi komplikasyonlar nedeniyle birçok kez operasyon ve izleminde, o dönemde hastanede salgına neden olan, oldukça dirençli bu suşla (OXA-48 tip ESBL üreten ve tüm beta-laktam, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları, aminoglikozidler, kinolonlar ve meropeneme dirençli; sadece imipeneme hassas) infeksiyon geçirmiştir (85). Tüm *K.pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. İnfeksiyonlarda Saptanan *K.pneumoniae* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlılık Oranı (%)		Duyarlı Suş Sayısı (%)		Duyarlı Suş Sayısı (%)	
			(Canlı Donörden)		(Kadavra Alıcısında)	
Ampisilin	0/6	(0)	0/2	(0)	0/4	(0)
Ampisilin-sulbaktam	1/6	(16.7)	1/2	(50)	0/4	(0)
Sefuroksim	2/6	(33.3)	1/2	(50)	1/4	(25)
Seftriakson	2/6	(33.3)	1/2	(50)	1/4	(25)
Sefepim	3/6	(50)	1/2	(50)	2/4	(50)
Piperasilin-tazobaktam	4/6	(66.6)	2/2	(100)	2/4	(50)

Sefoperazon-sulbaktam	3/6	(50)	1/2	(50)	2/4	(50)
İmipenem	6/6	(100)	2/2	(100)	4/4	(100)
Meropenem	5/6	(83.3)	2/2	(100)	3/4	(75)
Gentamisin	3/6	(50)	1/2	(50)	2/4	(50)
Tobramisin	3/6	(50)	1/2	(50)	2/4	(50)
Netilmisin	4/6	(66.6)	1/2	(50)	3/4	(75)
Amikasin	5/6	(83.3)	2/2	(100)	3/4	(75)
Siprofloksasin	3/6	(50)	2/2	(100)	1/4	(25)
Kotrimoksazol	1/6	(16.7)	1/2	(50)	0/4	(0)

Enterokokların etken olduğu infeksiyonların tüm infeksiyonlara oranı % 7 (6/86)' dir ve tümü ÜSİ'dir. Bu infeksiyon ataklarının beşi (üçü kadavra kaynaklı, ikisi canlıdan transplantasyon yapılan hastada) 0-1 ay arasında saptanmıştır; 1-6 ay arasındaki dönemde görülen tek atak ise etken; ilk atağını 0-1 ay arasındaki dönemde enterokok ile geçiren, canlıdan transplantasyon yapılan hastada VRE' dir. Enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. İnfeksiyonlarda Saptanan Enterokok Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlılık Oranı (%)		Duyarlı Suş Sayısı (%)		Duyarlı Suş Sayısı (%)	
			(Canlı Donörden)		(Kadavra Alıcısında)	
Penisilin	1/6	(16.7)	1/3	(33.3)	0/3	(0)
Eritromisin	2/6	(33.3)	2/3	(66.6)	0/3	(0)
Vankomisin	5/6	(83.3)	2/3	(66.6)	3/3	(100)
Teikoplanin	5/6	(83.3)	2/3	(66.6)	3/3	(100)

TARTIŞMA

Böbrek transplantasyonu son dönem kronik böbrek hastalıklarının tedavisinde yerleşmiş, oldukça başarılı ve önceki yıllara kıyasla günümüzde oldukça yaygın uygulanan (18); diyalize kıyaslandığında hayat kalitesinde ve süresinde anlamlı artışa neden olan bir tedavi seçeneğidir. Tüm gelişmelere rağmen infeksiyonlar böbrek transplantı alıcılarında önemli morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (2).

Fakültemizde, genel cerrahi transplantasyon bölümünde kadavradan ve üroloji kliniklerinde canlı donörden yapılan böbrek transplantasyonları, ilgili branşların katılımıyla hazırlanan ve en son 2004 yılında güncellenen “Böbrek Transplantasyonu Protokolü”ne uygun şekilde yürütülmektedir (10). Fakültemizde 2005-2006 yılları boyunca canlı donörden böbrek transplantasyonu yapılan hasta sayısı 71 ve kadavradan transplantasyon yapılan hasta sayısı 20 olup; bu 91 hastanın özellikleri ve postoperatif dönemdeki ortalama 23.4 ± 7.4 ay süreyle izlemlerinde geçirdikleri infeksiyonlar ve bu infeksiyonların özellikleri irdelenmiştir.

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda infeksiyon (% 48.4 oranla) önemli bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmıştır. Canlı donörden böbrek transplantasyonu yapılan hastaların % 42.25’inde, kadavradan transplantasyon yapılan hastaların % 70’inde infeksiyon gelişmiştir ($p=0.042$); daha sık infeksiyon geçirme (birden fazla infeksiyon atağı) oranları canlı donör kullanılan hastalarla kıyaslandığında kadavradan transplantasyon yapılan grupta anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla % 36.7, % 85.81; $p=0.003$). Kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda, transplantasyondan önce diyaliz süresi daha uzun (64.4 ve 23.39 ay; $p<0.0001$) immünosüpresif tedavinin daha yoğun (indüksiyon tedavisi; 20/20 ve 17/71 hasta; $p<0.0001$), immünosüpresif tedavide değişiklik ihtiyacının daha fazla olduğu (11/20 ve 9/71 hasta; $p<0.0001$) ve postoperatif dönemde hastanede yatış süresinin (38.8 ve 25.86 gün; $p=0.042$) anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmıştır. Hastanemizde perioperatif profilaksi amacıyla canlı donörden böbrek transplantasyonu uygulanan hastalara ikinci kuşak

sefalosporin (sefuroksim; ortalama 6 ± 1.5 gün); kadavradan organ alan hastalara sefoperazon-sulbaktam ve metronidazol (ortalama 7 ± 2.5 gün süreyle) uygulanmaktadır. Ayrıca, kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda postoperatif dönemde idrar sondası çok daha uzun süre kullanılmaktadır (16.5 ve 7 gün; $p<0.0001$). Literatürde donör kaynağına göre transplant alıcılarında komplikasyonların irdelendiği çalışmalar sınırlı olmakla beraber, kadavradan transplantasyon yapılan hastaların nozokomiyal infeksiyonlar açısından daha yüksek risk taşıdıkları (23) ve canlı donörden transplantasyon yapıldığında hem kısa hem de uzun dönem sonuçlarının daha iyi olduğu (4) bilinmektedir. Ayrıca immünosüpresif tedavide yapılan değişikliklerin ÜSİ için bağımsız risk faktörüdür (23). Çalışmamızda kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda infeksiyon oranlarının daha yüksek olması; infeksiyon gelişmesinde risk yaratan bu faktörlerle ilişkilidir. Özellikle bu grupta; uzun süreli ve geniş spektrumlu perioperatif antibiyotik profilaksisi ve idrar sondasının gereğinden çok daha uzun süre tutulması dikkat çeken uygulamalar olmuştur. İnfeksiyon kontrol önlemlerinin katı şekilde uygulandığı, venöz kateterlerin, dren ve sondaların erken çıkarıldığı, gereksiz ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımından kaçınıldığı merkezlerde, infeksiyon oranlarının daha düşüktür (33). İdrar sondalarının erken çıkarılması infeksiyon riskini belirgin olarak azaltmaktadır; merkezler arasında bu süre değişkenlik göstermekle birlikte, Avrupa'daki merkezlerin %84'ünde bir haftadan kısadır. Sondaların kaldığı süre mümkün olduğunca kısa tutulmalı ve transplantasyon sonrası ilk hafta içinde çıkarılmalıdır (87). Böbrek transplantasyonu sonrası infeksiyöz komplikasyonların morbiditede önemli bir problemidir ve temel infeksiyon kontrol önlemlerinin ve uygun profilaksi ajanlarının doğru şekilde uygulanmasının infeksiyon oranlarını kontrol altında tutmak için tek şanstır (33).

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda görülen infeksiyonlar 3 zaman diliminde (0-1 ay, 1-6 ay ve 6 aydan sonraki dönem) incelenmiştir; ilk 1 aylık dönemde infeksiyon geçiren hastaların oranı % 66, 1-6 aylık dönemde ilk kez infeksiyon geçiren hastaların oranı %23'tür ve hastaların %11'inde ilk kez infeksiyon geçirdikleri zaman 6 aydan sonraki dönemdir. Kaydedilen tüm infeksiyonların 3 zaman dilimine dağılımları (sırasıyla, % 30; %43 ve %22.1) incelendiğinde infeksiyonların en fazla, 1-6 aylık dönemde geliştiği belirlenmiştir. Literatürde, transplantasyon sonrası infeksiyon sıklıkları için değişik veriler olmakla beraber, çoğunlukla infeksiyonlar ilk 1 aylık dönemde yoğun olarak gözlenir; 6 aydan sonraki dönemde azalmaktadır (19).

Çalışmamızda böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda ÜSİ, % 68.6 oranla en sık saptadığımız infeksiyondur; zaman dilimleri (ilk 1 ay, 1-6 ay ve 6 aydan sonraki dönemler)

değerlendirildiğinde her 3 dönemde de en sık görülen infeksiyondur. ÜSİ görülme sıklığı, kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda (% 60), canlıdan transplantasyon yapılan hastalara (% 31) oranla daha yüksektir. ÜSİ geçiren hastaların % 44.1'inde tekrarlayan infeksiyonlar saptanmıştır; kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda (% 66.7), canlıdan transplantasyon yapılan hastalara (% 31.8) göre tekrarlayan ÜSİ sıklığı yine daha yüksektir. ÜSİ, böbrek transplantasyonu sonrası en sık karşılaşılan infeksiyon tipidir (18,19,23-28,86) ve böbrek transplantı alıcılarında %35-80 oranında ÜSİ gelişmektedir (19,86). Donör kaynağına göre infeksiyöz komplikasyonların karşılaştığı çok fazla yayın bulunmamaktadır; ancak, özellikle kadavra kaynaklı organ kullanımı ile; greftte iskemik değişiklikler, üreterovezikal anastomoz seviyesinde mesaneden ureterlere reflüyü engelleyen koruyucu mekanizmanın bozulması ve üriner kateterlerin varlığı gibi faktörler transplantasyon sonrası ÜSİ riskini arttırmaktadır (2).

ÜSİ tablolarında saptanan en sık etkenler transplantasyon sonrası tüm dönemlerde *P.aeruginosa* (% 40.7) ve *E.coli* (% 39)' dir; diğer etkenler arasında, *K.pneumoniae*, *Candida* spp. ve enterokoklar yer almaktadır; Gram-pozitif bakterilerle ÜSİ nadir olarak ve çoğunlukla ilk 1 aylık (erken) dönemde saptanmıştır; infeksiyon etkenleri literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (2,22,23,25,27,84). Çalışmamızda *P.aeruginosa*'nın transplantasyon sonrası tüm dönemlerde en sık ÜSİ etkenlerinden biri olduğu birkez daha gösterilmiştir. ÜSİ tanısı konan hastalarda; kan ve idrar kültürleri alındıktan sonra seçilecek ampirik tedavi *P.aeruginosa*'yı da kapsayan, Gram-negatif bakterilere yönelik antibiyotiklerden biri olmalıdır (27). Literatürde böbrek transplantı alıcılarında ÜSİ etkenlerindeki antibiyotik duyarlılıklarına ait çok az veri bulunmaktadır; ampirik antibiyotik seçimi birimdeki antibiyotik duyarlılıkları da göz önüne alınarak yapılmalıdır (25). Çalışmamızda, saptanan etkenlerde *P.aeruginosa* etkinliği de olan Gram-negatif bakterilere yönelik ajanların duyarlılıkları değerlendirildiğinde en uygun ajanların piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, karbapenemler olduğu gözlenmiştir. Ayaktan tedavide yaygın olarak kullanılan siprofloksasin duyarlılıkları (*E.coli* için % 47.8; *K.pneumoniae* için % 50 ve *P.aeruginosa* için % 13) özellikle *P.aeruginosa* suşlarında çok düşük saptanmıştır. Bu hastalara postoperatif profilakside, 1 yıl süreyle, kotrimoksazol kullanılmaktadır. Bu profilaksi altında oluşan ÜSİ' lerde, etkenlerden biri hariç hepsi kotrimoksazole dirençlidir; kotrimoksazole duyarlı olan *K.pneumoniae*' nin, 0-1 ay arasında *P.aeruginosa* ile birlikte etken olduğu ÜSİ tablosunda ise, önce bakterinin kolonize olabileceği düşünülmüş; ancak hastanın sorgulanmasında antibiyotiğini düzenli kullanmadığı anlaşılmıştır. Kotrimoksazol profilaksisi, böbrek

transplantasyonu sonrası hem ÜSİ hem de bakteriyemi insidansını azaltmaktadır (2,5,10,18,25).

Çalışmamızda bakteriyel etkenlerin dışında sadece iki hastada, 1-6 ay arası dönemde *Candida* spp. ile ÜSİ gelişmiştir. *Candida* spp. ile ÜSİ oranı birimimizde diğer çalışmalara kıyasla daha düşüktür (24,84) ve sıklıkla ilk iki ay içinde gözlendiğini belirten diğer yayınlardakine kıyaslandığında daha geç dönemde ortaya çıkmıştır (5). Bu hastalarda profilakside antifungal etkinlik amacıyla, ilk üç ay süreyle ayrıca antirejeksiyon tedavileri sırasında (sonrasında bir ay devam ederek) uygulanan diğer bir ajan (100mg, oral) flukonazoldür (10). İnfeksiyonlar, hastalar flukonazol profilaksisi altındayken gelişmiş olup, canlıdan nakil yapılan bir hastadaki infeksiyonda etken *C.glabrata* olarak saptanmış, infeksiyon kaspofungin ile tedavi edilmiştir; kadavradan organ alan diğer hastada *Candida* spp.'nin (albicans dışı) antibiyogramında flukonazole duyarlı olduğu saptanmış ve hasta yüksek doz flukonazol tedavisine yanıt vermiştir. *Candida* spp.'ye bağlı ÜSİ, böbrek transplantı alıcılarında ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir; bu nedenle bu infeksiyonların tedavisi önemlidir ve asemptomatik kandidürinin bile tedavi edilmesi gerektiği tartışılmaktadır (24,27).

Böbrek transplantı alıcılarında tüm ÜSİ tabloları uygun antibiyotiklerle başarıyla tedavi edilmiş olup retrospektif olarak taranan dosyalarda, asemptomatik ÜSİ endikasyonu ile antibiyoterapi uygulanması saptanmamıştır. Çalışmada; infeksiyon nedeniyle yatırılarak tedavisi düzenlenen veya yatışı sırasında infeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenen hastalarda, tanıların çoğu için infeksiyon hastalıkları bölümü tarafından yazılan konsültasyon raporları dikkate alınmıştır. Bu raporlarda belirtilen tanıların dışında, özellikle, poliklinik takipleri sırasında hastayı ilk değerlendiren doktoru tarafından tanısı konulduktan sonra infeksiyon hastalıkları onayı gerektirmeyen antibiyotiklerle tedavisi sürdürülen veya acil şartlarda değerlendirilen hastalarda bazı klinik ve laboratuvar parametrelerinin tam olarak kaydedilmediği vakalarda az sayıda da olsa asemptomatik bakteriüri veya asemptomatik ÜSİ tabloları söz konusu olduğu ve "ÜSİ" olarak kaydedildiği düşünülmektedir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda asemptomatik bakteriüri tedavisi tartışmalı olmakla birlikte kısa dönemde renal fonksiyonları etkilemediği, sonrasında ÜSİ ataklarının oranını azaltmadığı ve dikkatli bir izleme antibiyoterapiye gerek olmadığının belirtildiği kaynaklar bulunmaktadır (27,88). İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonlarında gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmaya önem verilmekte, asemptomatik bakteriüri nedeniyle istenilen konsültasyonlarda, klinik bulgu ve laboratuvar sonuçlarıyla çok iyi bir değerlendirmeden

sonra hastaya göre karar verilmektedir. Böbrek transplantı alıcılarını takip eden hekimlerin bu konuda dikkatli davranması, hastaların takiplerinde, rutin kontrollerinde alınan idrar kültüründeki her üremeye yönelik antibiyotik tedavisi düzenlemeden önce hastaları çok iyi şekilde değerlendirmeleri, bu hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmaları önemlidir. Tesadüfen saptanan her üremeyi tedavi etmekten kaçınılmalı ve bu konuda sağlanan fikir birliğine transplant protokolünde yer verilmelidir.

Pnömoni; böbrek transplantı alıcılarında ikinci en sık enfeksiyon (% 14) olarak saptanmıştır; sıklık açısından diğer çalışmalardaki oranlarla benzerlik gösterir (18,84). Çalışmada, hastalarda saptanan pnömoni ataklarının %60'ı toplum kaynaklıdır ve sadece birinde etken (*S.pneumoniae*) üretilebilmiştir. Bu ataklar antibakteriyel tedavi ile başarıyla tedavi edilmiştir. Böbrek transplantı alıcılarında, diğer organ alıcılarına kıyasla yoğun bakım ve orotrakeal entübasyon ihtiyacının düşük olması nedeniyle; toplum kaynaklı pnömoni insidansının daha yüksektir (30). Toplum kaynaklı olan ataklarda etkenlerin üretilmemiş olması, tanısı konmamış toplum kaynaklı pnömonilerin önemli bir nedeni olan *Legionella* spp.'nin (31) ve diğer atipik ajanların kültürde üretilmesinin zor olmasına bağlıdır. Çalışmamızda, erken (ilk 1 aylık) dönemde sadece bir hastada pnömoni saptanmış olup, *P.aeruginosa*'nın etken olduğu bu enfeksiyon başarı ile tedavi edilmiştir. *P.aeruginosa*'nın etken olarak saptandığı diğer iki pnömoni tablosu 1-6 aylık dönemde kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda gözlenmiş, bu hastalardan biri enfeksiyonun 5. gününde kaybedilmiştir. Pnömoni transplant grubunda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir (16,30). Böbrek transplant alıcılarında pnömoniye bağlı mortalite oranının, ilk ayda daha yüksek olmakla beraber, %11 olduğunu bildiren yayınlarla kıyaslandığında (30), hastalarımızda bahsedilen oranlar daha düşüktür.

Tüm pnömoni ataklarının %75'i 1-6 ay arasında görülmüştür; ve çoğunluğu toplum kaynaklıdır. Bu dönemde canlıdan transplantasyon yapılan bir hastada saptanan *P.jirovecii* ile pnömoni tablosu transplantasyonun 73. gününde saptanmış, kotrimoksazol ile başarıyla tedavi edilmiştir. Yoğun immünoşüpresif tedavi alan (indüksiyon tedavisi, rejeksiyon tedavisi alan ve immünoşüpresif tedavide sık değişiklik yapılan) bu hastada kotrimoksazol profilaksisi altında enfeksiyon gelişmesi dikkat çekicidir; ancak genel olarak postoperatif dönemde düşük doz kotrimoksazol ile oldukça etkin profilaksi sağlanmaktadır (5,29,47) ve transplant alıcılarında ciddi pnömoniye neden olabilen bu fırsatçı patojenle oluşan enfeksiyon insidansı (ilk 6 ayda %10 iken) profilaksinin yaygın olarak kullanımı ile azalmıştır (80).

Cerrahi alan infeksiyonları, çalışmamızda böbrek transplantı alıcılarında saptanan üçüncü en sık (% 9.3) infeksiyondur; bu infeksiyonlarda en sık *P.aeruginosa* (% 50) ve stafilokoklar (% 25) etken olarak saptanmıştır. Cerrahi alan infeksiyonları, gelişen cerrahi tekniklerle sıklığı azalmış olmakla birlikte hala böbrek transplantasyonu sonrası % 4-11 oranında görülmektedir; sıklık ve etkenler açısından değerlendirildiğinde hastalarımızdaki sonuçlar, literatürde bildirilen oranlarla benzerlik göstermektedir (18,23,86). Kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda görülen cerrahi alan infeksiyonlarının hepsi 1-6 ay arasındaki dönemde gelişmiştir ve tüm cerrahi alan infeksiyonlarının %50'sini oluşturmaktadır; infeksiyonlarda, bir hastada o dönemde hastanede salgın şeklinde karşılaşılan, OXA-48 tip ESBL oluşturan *K.pneumoniae* (85), ve diğerlerinde *P.aeruginosa* etken olarak saptanmıştır. Bu hastalarda cerrahi komplikasyonlar nedeniyle tekrarlayan cerrahi girişimler ve perioperatif profilaksinin uzun süreli ve geniş spektrumlu olarak uygulanması; infeksiyonların daha geç dönemde ortaya çıkmasını açıklamaktadır ve daha dirençli nozokomiyal etkenlerle oluşmasına zemin hazırlamıştır (7).

Çalışmada canlı donörden organ alan 2 hastada; transplantasyondan sonra geç dönemde bir dermatomla sınırlı herpes zoster gelişmiştir. Hastalar asiklovir ile başarıyla tedavi edilmiştir. Lokalize dermatomal reaktivasyonla oluşan herpes zosterin transplantasyon sonrası ilk 6 aydan sonra ortaya çıkar (4), hatta herpes zoster olarak ortaya çıkan VZV reaktivasyonunun bu dönemde sıkça görülen tek fırsatçı viral infeksiyondur (5,20) ve böbrek transplantı alıcılarında insidansı % 3-10' dur (59). Bu hastalarda primer VZV infeksiyonuna bağlı mortalite ve herpes zosterin ciddi komplikasyonlarının insidansının yüksek olması nedeniyle, tüm adayların transplantasyondan önce taranması (5); ve seronegatif olan alıcıların aşılması önerilir (60-62). Böbrek transplantı alıcılarının yaklaşık %3' ü seronegatifdir (60). Birimimizde, transplantasyon protokolünde böbrek transplantı alıcılarında transplant öncesi VZV serolojisine yönelik tarama yapılması yer almaktadır, ancak taradığımız dosyalarda hastalarda VZV serolojisi sonuçları saptanmıştır; serolojik tarama konusundaki eksikliğin giderilerek, seronegatif bireylerde aşılama, protokolde yer verilmesi uygun olacaktır.

CMV infeksiyonu; canlı donörden organ alan iki hastada; geç dönemde saptanmıştır; hasta ve donörlerin seropozitif olduğu bu 2 tabloda, erken dönemde istenen CMV antijeni ve CMV-PCR testi ile tanı konmuş; CMV antijen ve PCR (viral yük bir hastada 3580 kopya/ml, diğerinde 4500 kopya/ml saptanarak) pozitifliği gösterilmiş ve 3 haftalık gansiklovir tedavisi ile başarı sağlanmıştır. Böbrek transplantı alıcılarında CMV hastalığının sıklığı değişik merkezlerde % 8-32 arasındadır ve özellikle 1-6 ay arasında CMV, bu hastalarda en önemli

fırsatçı infeksiyon etkenlerinden biridir. CMV'nin erken tespit edilmesi ile (PCR veya antijenemi testleri) veya CMV için risk faktörleri olan hastalarda antiviral ajanlarla preemptif tedavi umut verici bir yaklaşımdır; ancak transplant alıcılarında bu testler için kesin ve güvenilir bir “cut-off” değeri henüz oluşturulamamıştır (5,18,19,51).

Verilerimizde sadece bir hastada *M.tuberculosis* infeksiyonu (tüberküloz epididimoorşit) saptanmış olup; infeksiyon geç dönemde (transplantasyon sonrası ikinci yılında) saptanmıştır; yoğun immünoşüpresif tedavi aldığı (indüksiyon tedavisi almış ve yan etkiler nedeniyle tedavisi 2 kez değiştirilmiş) saptanan hastanın dosyası incelendiğinde, tüm hastalarda bakılmış olan PPD deri testi değerine (dolayısıyla izoniazid profilaksisi gerekliliğine) ait veri saptanmamıştır. Bu hastada dördü anti-tüberkülo tedaviye yanıt alınmıştır. Böbrek transplantı alıcılarında *M.tuberculosis* infeksiyonu riski, klinik olarak anlamlı oranda yüksektir; bu infeksiyonlar transplantasyon sonrası her hangi bir zamanda oluşabilir (5,35). Genel popülasyonda bu infeksiyonlarda en sık tutulum pulmoner iken böbrek transplantı alıcılarında ekstrapulmoner tutulum daha sıktır (46). Çalışmada; geçirilmiş tüberküloz öyküsü veya yüksek PPD deri testi değeri olan yedi hastaya izoniazid profilaksisi uygulanmıştır. Hastaların takip edildiği nispeten kısa sayılabilecek bu süreçte *M.tuberculosis* infeksiyonunun sadece bir hastada belirmesi, riskli hastalarda profilaksi uygulanmasına bağlanmıştır. Transplant alıcılarında yüksek risk varlığında, cerrahiden önce başlayarak, 6-12 ay süreyle izoniazid profilaksisi uygulanması etkilidir ve önerilir (42,44,47).

Hastalarda saptanan tek kan dolaşımı infeksiyonu; 1-6 ay arası dönemde kadavradan transplantasyon yapılan bir hastada kaydedilen kandidemi tablosudur ve flukonazol profilaksisi altındaki bu hastada saptanan etken *C.krusei*’ dir. Geçirdiği infeksiyonlar nedeniyle uzun süre antibiyotik tedavisi alan hastada gelişen bu infeksiyon kaspofungin ile tedavi edilmiştir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda fungal infeksiyon oranları oldukça düşük olmakla birlikte; immünoşüpresif tedavi, hastanede yatış süresinin uzun olması, yoğun antibiyotik kullanımı gibi (1,6) bu hastada da saptanan faktörler risk yaratır.

Böbrek transplantı alıcılarındaki tüm infeksiyonların klasik infeksiyon-zaman takvimine göre değerlendirilmesinde; bu hastalarda 0-1 ay arasında görülen infeksiyonlar (ÜSİ, cerrahi alan infeksiyonları ve pnömoni) bu dönemdeki infeksiyonların % 90’ından fazlasını oluşturduğu bilinen, immünoşüprese olmayıp benzer cerrahi uygulanan hastalarda görülen infeksiyonlardır (5,6,20-22). Bu dönemde görülen infeksiyonların %10’undan az kısmını oluşturan; önceden var olan latent infeksiyonun immünoşüpresyonla alevlenmesi veya alıcıya alloegreftle taşınan infeksiyonlara hastalarımızda rastlanmamıştır. Yine asiklovir kullanımı ile

insidansının azaldığı bilinen ve bu dönemde karşılaşılan tek viral infeksiyon olan seropozitif bireylerde HSV reaktivasyonu (5) hastalarımızda gözlenmemiştir.

1-6 ay arası dönemde ise, immünosüpresyonun etkisiyle birlikte başlıca infeksiyonlar olarak beliren immünomodülatör virus infeksiyonlarına (herpesviruslar, HAV, HBV, HCV, HIV) hastalarımızda rastlanmamış; yine bu dönemde görülmesi beklenen fırsatçı mikroorganizmalarla infeksiyonlar çok nadir hastada saptanmış ve bazı hastalarda, alıcı veya donörde latent olan *M.tuberculosis* veya hepatit viruslarıyla bu dönemde de oluşabilecek infeksiyonlar (5,6,16,20-22) gözlenmemiştir. Hastalarımızda bu dönemde görülen infeksiyonlar yine ÜSİ, pnömoni (sadece bir vaka *P.jirovecii*; diğerleri toplum kaynaklı veya nozokomiyal etkenlerle oluşmuş infeksiyonlar) ve kadavradan organ alan hastalarda, komplikasyonlar sonrası tekrarlanan cerrahi girişimler veya perioperatif profilaksinin uzun süre uygulanması nedeniyle bu dönemde görülen cerrahi alan infeksiyonları olmuştur. Bu tablo, klasik infeksiyon-zaman takviminden farklılık göstermiştir (20-22); cerrahi tekniklerde ve immünosüpresif tedavideki gelişmelerin yanı sıra, hastalarda ve donörlerde infeksiyonlara yönelik preoperatif değerlendirmenin iyi yapılması, fırsatçı mikroorganizmalara karşı profilaktik ilaçların dikkatli ve uygun şekilde kullanımı gibi faktörler bu durumda etkilidir.

Hastalarımızda, 6 aydan sonra oluşan infeksiyonlar değerlendirildiğinde infeksiyon-zaman takvimine uygun şekilde çoğu hastada ÜSİ, toplum kaynaklı pnömoni gibi toplumda görülene benzer infeksiyonlar saptanmıştır. Bu dönemde oluşan ÜSİ tablolarının yarısında etkenin *P.aeruginosa* olması, bu hastalarda ÜSİ tanısı konduğunda, ampirik tedavi yaklaşımında akılda bulundurulması gereken bir durumdur.

Kronik hepatitli hastalarda 6 aydan sonraki dönemde görülmesi beklenen progresif karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlara hastalarımızda rastlanmamıştır; bu durum antiviral tedavinin yerleşmiş olması ve takip süresinin yeterince uzun olmamasıyla açıklanabilir. Bu dönemde çok az oranda da olsa (transplantasyon iyi sonuç alınamayan; yüksek derecede immünosüpresyon veya greft fonksiyonunda bozulma görülen az sayıda hastada) görülmesi beklenen fırsatçı infeksiyonlardan CMV infeksiyonu, iki hastada saptanmış ve başarıyla tedavi edilmiştir ve yine bu dönemde sık olduğu bilinen tek fırsatçı viral infeksiyon olan; herpes zoster olarak ortaya çıkan VZV reaktivasyonu iki hastamızda saptanmış ve tedavi edilmiştir. Bu dönemde görülebilecek diğer fırsatçı infeksiyon etkenlerinden *M.tuberculosis* sadece bir hastada (tüberküloz epididimoorşit tablosu ile) karşımıza çıkmıştır. Ülkemizde özellikle yaygın olduğu bilinen bu infeksiyonun sıklığının daha iyi saptanması için, bu hastaların çok daha uzun dönem izlemleri uygun olacaktır ancak

hastaların latent infeksiyon yönünden taranması ve profilaksi protokolünün uygulanması oldukça önemlidir.

SONUÇ

Böbrek transplantı alıcılarında, tüm gelişmelere rağmen infeksiyon önemli bir morbidite nedenidir. Bu hastalarda ÜSİ en sık görülen infeksiyon tablosu olup, pnömoni ve cerrahi alan infeksiyonları diğer sık tablolardır. Transplantasyon sonrası oluşan infeksiyonlar; infeksiyon-zaman takvimine göre incelendiğinde, hastalarımızda; 0-1 aylık (erken perioperatif) dönemde, ÜSİ, cerrahi alan infeksiyonu, pnömoni gibi benzer cerrahi uygulanan hastalarda görülen infeksiyonlar sıktır. 1-6 aylık dönemde ise, beklenilenin tersine fırsatçı infeksiyonlar nadir olarak karşımıza çıkmıştır; protokole uygun şekilde preoperatif değerlendirme, aşılama ve profilaktik ajanların kullanımı gibi önlemlerin titizlikle yürütülmesi bu duruma katkıda sağlar. Kadavra kaynaklı donörlerde cerrahi alan infeksiyonlarının bu dönemde görülmesi yine dikkat çekici bir durumdur; cerrahi sorunlara bağlı komplikasyonlar ve profilaksi amacıyla uzun süre antibiyotik kullanımına bağlanmıştır. Hastalarda, 6 aydan sonra (geç dönemde) oluşan infeksiyonlar ÜSİ ve pnömoni gibi toplumda görülenlerle benzerdir.

Hastalarda saptanan infeksiyonların büyük çoğunluğu bakteriyeldir; *P.aeruginosa* ve *E.coli* tüm infeksiyonlarda en sık saptanan etkenlerdir. Özellikle *P.aeruginosa* her üç dönemdeki infeksiyonlarda da sık karşılaşılan bir etken olmuştur; bu hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi değerlendirilirken bu durumu göz önünde tutmak; hatta birimdeki antibiyotik duyarlılıklarını dikkate almak gerekmektedir. Bu amaçlarla; böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda oluşan infeksiyonların özelliklerini, sıklıklarını, etkenlerini hatta risk faktörlerini değerlendiren uzun süreli ve geniş kapsamlı çalışmaların özellikle o transplantasyon birimindeki durumun farkında olmak için önemli ve gerekli olduğu düşünülmektedir.

Donör kaynağına göre infeksiyon sıklıkları değerlendirildiğinde kadavradan organ alan hastalarda infeksiyon oranları ve sıklığı anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Kadavradan organ

alan hastalar birçok nedenle (cerrahi teknik ve komplikasyonların yanı sıra transplantasyondan önce bu hastalarda diyaliz süresinin uzun olması, daha ağır bir immünosüpresif tedavi kullanılması gibi medikal nedenlerle) infeksiyonlara duyarlıdır; çalışmamızda bu hastalarda hastanede yatış süresinin uzun olması, idrar sondasının daha uzun süre tutulması gibi bilinen risk faktörlerinin yanında perop profilakside geniş spektrumlu antibiyotiklerin, uzun süre kullanılması dikkat çekmektedir. İnfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması; venöz kateterlerin, dren ve sondaların mümkün olduğunca erken çıkarılması, gereksiz ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımından kaçınılması ile özellikle bu hasta grubunda infeksiyon oranları büyük ölçüde azaltılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Stitt NL. Infection in the Transplant Recipient. *Organ Transplant* 2003 © 2003 Medscape.
2. Villacian JS, Paya CV. Prevention of infections in solid organ transplant recipients. *Tranpl Infect Dis* 1999; 1: 50-64
3. Bloom RD, Goldberg LR, Wang AY. An overview of solid organ transplantation. *Clin Chest Med* 2005; 26(4): 529-43
4. Matas AJ, Payne WD, Sutherland DE *et al.* 2,500 living donor kidney transplants: a single-center experience. *Ann Surg* 2001; 234(2): 149-64
5. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(1): 86-124
6. Prasad SA, Kasiske BL, Curtis JJ, *et al.* Infectious complications posttransplantation. 2005; <http://www.medscape.com/viewprogram/4392>
7. Rubin RH, Ikonen T, Gummert JF, Morris RE. The therapeutic prescription for the organ transplant recipient: the linkage of immunosuppression and antimicrobial strategies. *Tranpl Infect Dis* 1999; 1: 29-39
8. Sağlık Bakanlığı 2002; Türk Nefroloji Tarihi Kitabı'nın özeti; http://www.anadolubv.org.tr/nefroloji_kitap3.htm.
9. Sever MŞ, Carin M, Eldegez U ve ark. İstanbul tıp fakültesi transplantasyon ünitesi kadavra böbrek havuzu -711 olgunun demografik analizi-. *Türk Nefrol Dial Transplant Derg* 1992 (1); 52-6
10. Sever MŞ. Böbrek transplantasyonu protokolü. İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Programı, 2004
11. Andany MA, Kasiske BL. Care of the kidney transplant recipient. Vigilant monitoring creates the best outcome. *Postgrad Med* 2002; 112: 93-6, 101-2, 105-8

12. Husain S, Singh N. The impact of novel immunosuppressive agents on infections in organ transplant recipients and the interactions of these agents with antimicrobials. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 53-61
13. Kansu E. İmmünosüpresif ajanların genel özellikleri ve etki mekanizmaları. *ANKEM Derg* 2002; 16: 194-8
14. Kolpak S, Mehler P. Medical issues in treating renal transplant patients. *Hosp Pract (Minneap)* 2001; 36: 50-6
15. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-29
16. Cohen J, Hopkin J, Kurtz J. Infections complications after renal transplantation. 4th ed. *Kidney Transplantation, Principles and Practice*, 1994
17. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-14
18. Pourmand G, Salem S, Mehra A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand MR. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Infect Dis* 2007; 9(4): 302-9
19. Charfeddine K, Zaghdien S, Kharrat M, Kamoun K, Jarraya F, Hachicha J. Infectious complications in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2005; 37(6): 2823-5
20. Snyderman DR. Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 5-8
21. Marty FM, Rubin RH. The prevention of infection post-transplant: the role of prophylaxis, preemptive and empiric therapy. *Transpl Int* 2006; 19(1): 2-11
22. Anonymous. Introduction to the guidelines (Editorial). *Am J Transplant* 2004; 4: 6-9
23. Dantas SR, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect* 2006; 63(2): 117-23
24. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, Gangnon RE, Li Z, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1413-21
25. Sharma M, Rani S, Johnson LB. Effect of time after transplantation on microbiology of urinary tract infections among renal transplant recipients. *Transplant Infect Dis* 2008; 10: 145-8

26. Trzeciak S, Sharer R, Piper D, Chan T, Kessler C, *et al.* Infections and severe sepsis in solid-organ transplant patients admitted from a university-based ED. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 530-3
27. Munoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 53-7
28. Takai K, Aoki A, Suga A, Tollemar J, Wilczek HE, *et al.* Urinary tract infections following renal transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 3140-1
29. Rubin RH, Rosenberg E. Infection in solid organ transplant: an introduction. In: Glauser M, Pizzo P eds. Management of infections in immunocompromised patients. United Kingdom, 2000: 247-65
30. Cervera C, Agusti C, Angeles Marcos M, *et al.* Microbiologic features and outcome of pneumonia in transplanted patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55: 47-54
31. Knirsch CA, Jakob K, Scoonmaker D, *et al.* An outbreak of *Legionella micdadei* pneumonia in transplant patients: evaluation, molecular epidemiology, and control. *Am J Med* 2000; 108: 290-5
32. Ponticelli C, Campise MR. Neurological complications in kidney transplant recipients. *J Nephrol* 2005; 18: 521-8
33. Ferraresso M, Berardinelli L. Nosocomial infection in kidney transplant recipients: a retrospective analysis of a single-center experience. *Transplant Proc* 2005; 37(6): 2495-6
34. Muder RR, Stout JE, Yu VL. Nosocomial *Legionella micdadei* infection in transplant patients: fortune favors the prepared mind. *Am J Med* 2000; 108:346-8
35. Gasink LB, Blumberg EA. Bacterial and mycobacterial pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med* 2005; 26(4): 647-59
36. Wiesmayr S, Stelzmueller I, Tabarelli W, *et al.* Nocardiosis following solid organ transplantation: a single-centre experience. *Transpl Int* 2005; 18: 1048-53
37. Azap A, Arslan H, Ergin F, Karakayali H, Haberal M. Disseminated *Nocardia asteroides* and coinfection with *Trichophyton rubrum* in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2002; 4(4): 223-5
38. Agarwal R, Ayyagari A, Prasad KN, Nag VL, Sharma RK. Primary subcutaneous *Nocardia asteroides* infection in a renal allograft recipient. *Mycopathologia* 1999; 148(3): 113-5
39. Lui SL, Cheng KP, Li FK, Lo CY, Choy BY, *et al.* Mycobacterial infection complicating renal transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 3133-4

40. Aslani J, Einollahi B. Prevalence of tuberculosis after renal transplantation in Iran. *Transplant Proc* 2001; 33: 2804-5
41. Oner-Eyuboglu AF, Kalpaklıoglu AF, Moray G, Haberal M. Unusual clinical manifestation of tuberculosis in a renal transplant recipient. *Transplant Proc* 1999; 31:3202-3
42. Dridi A, Kaaroud H, Boubaker K, Abdallah TB, El-Younsi F, *et al.* Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35: 2682-3
43. Arslan H, Ergin F, Oner-Eyuboglu F, Akcay S, Karakayali H, Haberal H. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35: 2680-1
44. Naqvi A, Akhtar F, Naqvi R, *et al.* Problems of diagnosis and treatment of tuberculosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 3051-2
45. Cavusoglu C, Cicek-Saydam C, Karasu Z, *et al.* Mycobacterium tuberculosis infection and laboratory diagnosis in solid-organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2002; 16: 257-61
46. Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, *et al.* Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 1344-5
47. Sinha S, Jha R, Narayan G, *et al.* Pulmonary infections after kidney transplantation: impact of prophylaxis. *Transplant Proc* 2003; 35: 287-8
48. Verbeke F, Vogelaers D, Vanholder R, Lameire N. Disseminated Mycobacterium avium complex infection in a renal transplant patient. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 53-5
49. Friedrichs N, Eis-Hubinger AM, Heim A, Platen E, Zhou H, *et al.* Acute adenoviral infection of a graft by serotype 35 following renal transplantation. *Pathol Res Pract* 2003; 199: 565-70
50. Hwang EA, Kang MJ, Han SY, Park SB, Kim HC. Viral infection following kidney transplantation: long-term follow-up in a single center. *Transplant Proc* 2004; 36: 2118-9
51. Said T, Nampoory MR, Johny KV *et al.* Cytomegalovirus prophylaxis with ganciclovir in kidney transplant recipients receiving induction antilymphocyte antibodies. *Transplant Proc* 2004; 36(6): 1847-9
52. Uknis ME, Dunn DL. Cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation: epidemiology, prevention and therapy. *Transplant Rev* 2000; 14: 199-209
53. Schroeder R, Michelon T, Fagundes I, *et al.* Cytomegalovirus disease latent and active infection rates during the first trimester after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 896-8

- 54.** Keven K, Basu A, Tan HP *et al.* Cytomegalovirus prophylaxis using oral ganciclovir or valganciclovir in kidney and pancreas-kidney transplantation under antibody preconditioning. *Transplant Proc* 2004; 36(10): 3107-12
- 55.** Kusne S, Shapiro R, Fung J. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 187-203
- 56.** Ison MG, Fishman JA. Cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med* 2005; 26: 691-705
- 57.** Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. CMV disease and kidney transplant: treatment of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Nephrology* 2004; 9 : 37-40
- 58.** Bonaros N, Mayer B, Schachner T, Laufer G, Kocher A. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis. *Clin Transplant* 2008; 22(1): 89-97
- 59.** Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS, Preiksaitis JK. Herpes zoster infection following solid organ transplantation: incidence, risk factors and outcomes in the current immunosuppressive era. *Am J Transplant* 2004; 4(1): 108-15
- 60.** Geel A, Zuidema W, van Gelder T, van Doornum G, Weimar W. Successful vaccination against varicella zoster virus prior to kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 952-3
- 61.** Crespo JF, Gorriz JL, Avila A, *et al.* Prevalence of past varicella zoster virus infection in candidates for kidney transplantation: vaccination in seronegative patients. *Transplant Proc* 2002; 34(1): 77
- 62.** Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant* 2008; 8(1): 9-14
- 63.** Yoshikawa T. Human herpesvirus 6 causes hepatitis in transplant recipients. *Intern Med* 2006; 45: 417-8
- 64.** Yoshikawa T. Human herpesvirus-6 and -7 infections in transplantation. *Pediatr Transplant* 2003 ; 7: 11-7
- 65.** Delbridge MS, Karim MS, Shrestha BM, McKane W. Colitis in a renal transplant patient with human herpesvirus-6 infection. *Transpl Infect Dis* 2006; 8: 226-8
- 66.** Berger A, Preiser W, Kachel HG, Stürmer M, Doerr HW. HBV reactivation after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2005; 32: 162-5
- 67.** Morales JM. Hepatitis C virus infection and renal disease after renal transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 760-2

- 68.** Botero RC. Should patients with chronic hepatitis C infection be transplanted? *Transplant Proc* 2004; 36: 1449-54
- 69.** Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, *et al.* Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2002;2:287-91.
- 70.** Kim HC, Hwang EA, Han SY, Park SB, Park KK. Polyomavirus nephropathy after renal transplantation: a single centre experience. *Nephrology* 2005; 10: 198-203
- 71.** Munoz P, Fogeda M, Bouza E, *et al.* Prevalence of BK virus replication among recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 41(12): 1720-5
- 72.** Matlosz B, Durlík M, Wesolowska A *et al.* Polyoma BK virus reactivation in kidney and pancreas-kidney recipients. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 947-8
- 73.** Laouad I, Buchler M, Noel C, Sadek T, Maazouz H, *et al.* Renal artery aneurysm secondary to *Candida albicans* in four kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 2834-6
- 74.** White DA. Aspergillus pulmonary infections in transplant recipients. *Clin Chest Med* 2005; 26: 661-74
- 75.** Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 44-69
- 76.** Weiland D, Ferguson RM, Peterson PK, Snover DC, Simmons RL, Najarian JS. Aspergillosis in 25 renal transplant patients. Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *Ann Surg* 1983; 198(5): 622-9
- 77.** Usta M, Kahvecioglu S, Akdag I, *et al.* Aspergillus pneumonia in renal transplant recipients at a medical center in Turkey. *Transplant Proc* 2004; 36(9): 2703-7
- 78.** McGuinn ML, Lawrence ME, Proia L, Segreti J. Progressive disseminated histoplasmosis presenting as cellulitis in a renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2005; 37(10): 4313-4
- 79.** Gauthier GM, Safdar N, Klein BS, Andes DR. Blastomycosis in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007; 9(4): 310-7
- 80.** Radisic M, Lattes R, Chapman JF, Carmen Rial M, Guardia O, *et al.* Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis* 2003; 5: 84-93
- 81.** Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15(2): 521-49
- 82.** Garner JS, Jarvis WR, Emori TG *et al.* CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16(3):128-40

- 83.** Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 1992;20(5):271-4
- 84.** Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34(8):1094-7
- 85.** Carrër A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(8): 2950-4
- 86.** Veroux M, Giuffrida G, Corona D et al. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc* 2008; 40(6):1873-6
- 87.** Maraha , Bonten H, van Hooff H et al. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(11): 619-25
- 88.** Moradi M, Abbasi M, Moradi A, Boskabadi A, Jalali A. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urol J* 2005; 2(1): 32-5

EK- Hasta Takip Formu

BÖBREK TRANSPLANTI ALICILARINDA İNFEKSİYONLAR

Hasta Bilgileri:	Donör Bilgileri:	
Hastanın Adı-Soyadı:	Yaş:	
Protokol no:	Cinsiyet:	
Cinsiyet:	Hasta ile yakınlığı:	
Yaş:	Kan grubu:	
Kan grubu:	Doku uyumu:	
Transplante organ:	PPD:	
Primer hastalık:	Viral Seroloji:	
Kororbid durumlar:	HBsAg:	Anti-HIV:
	AntiHBs:	Anti-CMV IgG:
	Anti-HCV:	Anti-Toxoplasma IgG:
	VDRL:	Anti-EBV IgG:
Transplantasyon tarihi:	Viral Seroloji:	
Transplantasyon Tipi:	HBsAg:	
Canlı [] Akraba [] Akraba dışı [] Kadavra []	AntiHBs:	
Transplantasyon sayısı:	Anti-HCV:	
Transplantasyon merkezi:	VDRL:	
Hastanede yatış süresi:	Anti-HIV:	
Yoğun bakım ihtiyacı/süresi:	Anti-CMV IgM, IgG:	
Postop dönemde idrar sondasının kaldığı süre:	Anti-Toxoplasma IgM, IgG:	
İmmünoşüpresif tedavi: (bakınız:sayfa2)	Anti-EBV IgM, IgG:	

Transplantasyon Öncesi Değerlendirme:

Hastanede yatış süresi:	Aşılama:	Aşı yanıtı-antikor titresi:
Transplantasyon öncesi geçirilmiş infeksiyon:	Hepatit B aşısı:	
Aktif:	Hepatit A aşısı:	
Latent:	Grip aşısı:	
Tanı yöntemi:	Suçiçeği aşısı:	
Antibiyotik alerjisi:	Poliovirus aşısı:	
Antibiyotik kullanımı (son 3 ayda):	Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşısı:	
	Tetanos-difteri aşıları:	
	Hib aşısı:	
Diyaliz türü-süresi:	Pnömonokok polisakkarid aşısı:	
Vasküler giriş yolu:	Meningokok aşısı:	
AV fistül [] Sentetik greft []	Geçirilmiş peritonit atakları:	
Geçici kateter [] Tüneli kateter []	En son peritonit atağı:	
PPD:	Etken-tedavi-ted. süresi:	

Transplantasyon Sonrası Komplikasyonlar (0-6 ay):

Erken dönem cerrahi komplikasyonlar:	Erken dönem medikal komplikasyonlar:
Yara infeksiyonu:	Rejeksiyon:
Diğer:	İnfeksiyon: (bakınız:sayfa3)
	Diğer:

BÖBREK TRANSPLANTI ALICILARINDA İNFEKSİYONLAR

Geç Dönem Komplikasyonlar (>6 ay):

İnfeksiyon: (bakınız:sayfa3)

Diğer:

Profilaktik tedavi	Doz	Süre

İmmünosüpresif Tedavi:

Başlangıç tedavisi:	Doz	Süre
İndüksiyon tedavisi:	Doz	Süre
Rejeksiyon tedavisi:	Doz	Süre

BÖBREK TRANSPLANTI ALICILARINDA İNFEKSİYONLAR

İNFEKSİYON ATAKLARI

Posttransplant zamanlama:				
Tanı:				
Tanı anında immünosüpresif tedavi:				
Tanı anında profilaktik tedavi:				
Tanı anında kullanıldığı				
statin:				
antihipertansif(ler):				
D vitamini:				
Diğer ilaçlar:				
Kan sayımı:				
Lökosit:				
Formül:				
Trombosit:				
Hb:				
Hct:				
Biyokimya:				
BUN:				
Kr:				
Ürik asit:				
AST/ALT:				
Total protein:				
Albumin:				
Sedim:				
CRP:				
İnfeksiyon etkeni-duyarlılığı:				
Tedavi:				
Tedavi sırasında immünosüpresyon:				
Yoğun bakım ihtiyacı:				
Tedavi süresi:				
Tedavi sırasında böbrek fonksiyonları:				
Sonuç:				