

Böbrek Nakli Sonrası İnfeksiyon Gelişimi

Dr. Yusuf OĞUZ*, **Dr. Fatih BULUCU***,
Dr. Kayser ÇAĞLAR*, **Dr. Müjdat YENİCESU***,
Dr. Levent DOĞANCI**, **Dr. Abdülgaffar VURAL***

* *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji Bilim Dalı,*
** *Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.*

ÖZET

Böbrek nakilli hastalarda infeksiyon hala önemli bir klinik sorun olarak durmaktadır. Yaşam boyu süren immüno-süpresyona bağlı gelişen infeksiyonlar, bu hastalarda başta gelen ölüm nedenidir. Bu çalışmada 1980-1998 yılları arasında merkezimizde izlenen 135 böbrek nakilli hastanın infeksiyöz komplikasyonları retrospektif olarak irdelenmiştir. Bu olguların 83'üne (%61.4) canlı akraba donörden, 18'ine (%13.3) akraba olmayan canlı donörden ve 34'üne (%25.1) de kadavradan böbrek nakli uygulanmıştır. İmmüno-süpresyon, 42 hastada azatioprin (AZA) + kortikosteroid (KS) ve 93 hastada AZA+KS+Siklosporin A (CsA) ile sağlanmıştır. Bulgular, nakil sonrası erken, orta ve geç dönem şeklinde üç farklı döneme göre sınıflandırılarak, her üç dönemde de bakteriyel infeksiyonların en sık infeksiyonlar olduğu ve çoğunluğunun üriner bakteriyel infeksiyon şeklinde görüldüğü saptanmıştır. Bu periyodlar içerisinde alıcıların tümünün en az bir kere üriner infeksiyon atağı geçirdiği ve *E. coli*'nin başlıca infeksiyon ajanı olduğu belirlenmiştir. HCV önde gelen viral patojen iken (%14.3), HBV'ye karşı yapılan aşılamanın, HBV infeksiyonu sıklığını azalttığı (%2.2), olguların hiçbirinde HIV'e bağlı infeksiyonun gelişmediği; izlenen tüm grup için mortalite oranının %7.4 olarak saptandığı ve sepsisin en yaygın mortalite nedeni olduğu (%80) gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, İmmüno-süpresyon, İnfeksiyon.

SUMMARY

Infectious Complications in Renal Transplant Patients

Infection still remains as a major clinical problem in the renal transplant patients. It is the leading cause of mortality in these patients due to lifelong immunosuppressive therapy. In this study, we investigated infectious complications of 135 renal transplant patients who were followed between the period of 1980-1998 in our centre. Among them, 83 (61.4%) had a transplant from living related donors, 18 (13.3%) from living nonrelated donors and 34 (25.1%) from cadaveric donors. Immunosuppression was achieved in 42 recipients by azathioprine plus corticosteroids (AZA+CS) and in 93 by AZA+CS+cyclosporin A (CsA). Findings were classified according to three different periods of the transplantation procedure, i.e. early, intermediate and late. Bacterial infections were the leading infections in all three periods and most of them were urinary infections. All of the recipients had at least one episode of urinary infection and *E. coli* was the most common urinary pathogen. Routine vaccination against HBV in pretransplant period seems to reduce incidence of HBV infection (2.2%), while HCV was the leading viral pathogen (14.3%). There was no HIV-related infection in these patients. The rate of mortality was (7.4%); and most of these (80%) were caused by sepsis.

Key Words: Transplantation, Immunosuppression, Infection.

GİRİŞ

Böbrek nakli alanında büyük gelişmeler olmasına rağmen, infeksiyonların hala sık görüldüğü ve nakil sonrası yaşamın her döneminde en önemli morbitide ve mortalite nedeni olduğu bildirilmiştir (1-3). Böbrek nakli sonrası gelişen infeksiyonların primer infeksiyon, reaktivasyon

ve süperinfeksiyon şeklinde ortaya çıkabileceği saptanmıştır. Bu olgularda sık infeksiyon oluşumu esas olarak immünsüpresif ajanların kullanılması, allogreftin bulunması, rejeksiyon ve immün modüle edici viral infeksiyon gelişmesi sonucu meydana gelen immünsüpresyona bağlanmaktadır (2-4). Olguların çevresel ve endojen organizmalarla sık karşılaşması, tedaviye bağlı nötropeni ve sık kateterizasyona bağlı mukokütanöz bariyerin bozulması infeksiyon sıklığını artırmaktadır (4-6). Çeşitli faktörlere bağlı olarak oluşan immünsüpresyon, infeksiyonlara karşı vücudun verdiği inflamatuvar yanıtı da bozarak ateş ve lökositoz gibi klinik ve laboratuvar bulguların ortaya çıkışını engellemekte ve tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle nakil sonrası oluşabilecek infeksiyonların zamanında saptanabilmesinde tanısal mikrobiyolojik girişimlerin önemi artmaktadır (1,5).

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada 1980-1998 yılları arasında böbrek nakli uygulanan 135 olguda gelişen infeksiyonlar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme, nakil sonrası 1. ay, 1-6. ay ve 6. ay sonrası şeklinde 3 ayrı dönem için yapıldı. Böbrek nakli uygulanmadan önce, olguların üriner ve solunum sistemleri, oral ve anal bölgeleri infeksiyon odağı yönünden araştırıldı. Bunun için nakil öncesi her olgunun akciğer, ön sinüs radyografileri, abdominal ultrasonografileri ve postvoiding sistogramları çekildi, üçer kez idrar, balgam ve boğaz kültürü, üçer kez idrarda ve balgamda tüberküloz basili incelemesi yapıldı. Viral infeksiyon yönünden başlangıçtan beri hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve 1992 yılından itibaren de HCV, CMV, HSV1, HSV2, EBV, VZV ve HIV'a yönelik antikor incelemeleri yapılmaya başlanmıştır. Bu tetkikler sonucunda fokal infeksiyon odağı saptanan olgular tedavi edilmiş, nefrolitiazis ve veziko-üreteral reflüsü bulunan olgulara da nefrektomi uygulanmıştır.

İzlenen hasta grubumuzun ülke içindeki nakil uygulamaları sırasında, böbrek alıcısı her olguya intraoperatif ve postoperatif l'er gram seftriaksonun profilaktik olarak uygulandığı ve idrar çıkışını takip etmek için 5 gün mesane kateteri takıldığı gözlemlendi. Bu olgulara ayrıca nakil sonrası ilk 1 ayda oral nistatin şeklinde antifungal profilaksi uygulandığı saptandı. Türkiye dışında böbrek nakli uygulanan olgulara nakil öncesi ve sonrası profilaktik antibiyotik uygulanıp uygulanmadığı

ve mesane kateteri takılıp takılmadığı konusunda bilgi elde edilemedi. Nakil öncesi ve sonrası anti-HBc antikorları negatif her olguya hepatit B aşısı uygulanırken, nakil sonrası sık üriner infeksiyon geçiren ve belirgin infeksiyon kaynağı saptanamayan iki olguya da düşük dozda trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMX) şeklinde uzun süreli profilaktik antibiyotik tedavisi verildi. Olgular nakil sonrası ilk 1 ayda haftada bir, 1-6. ayda ayda bir, 6-12. ayda iki ayda bir ve bir yıldan sonra 6 ayda bir tam kan, tam idrar, idrar kültürü, üre, kreatinin, glukoz, ürik asit, ALT, AST, siklosporin kan düzeyi gibi tetkiklerle takip edildi.

BULGULAR

Olguların 83'üne (%61.4) canlı akraba donörden (Türkiye), 18'ine (%13.3) akraba olmayan canlı donörden (Hindistan, Türkiye, Rusya) ve 34'üne (%25) kadavradan (ABD ve Türkiye) böbrek nakli yapılmıştır. Bu olguların 42'sine (%31.1) AZA + KS şeklinde ikili ve 93'üne (%68.8) AZA + KS + CsA şeklinde üçlü immünsüpresif tedavi uygulanmıştır. Olguların ortalama izlenme süresi 50 (12-131) ay olup bunların 35'i 12 ay, 42'si 12-60 ay, 46'sı 60-120 ay ve 9'u 120 ayın üzerinde takip edilmiştir. Bu çalışmada, nakil sonrası gelişen infeksiyonların sıklık sırasına göre bakteriyel, viral, fungal ve paraziter infeksiyonlar şeklinde sıralandığı gözlenmiştir (Tablo 1). Akciğer infiltrasyonu gözlenen 9 olgu dışında kalan bütün olgularda saptanan infeksiyonların tanıları, laboratuvar bulgularına dayanılarak konulmuştur. Bu çalışmada 10 olguda (%7.4) saptanan mortalitenin 8 olguda septik şok ve 2 olguda da HCV ve HBV'ye bağlı gelişen siroz sonucunda meydana geldiği saptandı. Siroz nedeniyle oluşan ölümlerin geç dönemde meydana geldiği gözlenirken, septik şoka bağlı ölümlerin 2'sinin erken, 3'ünün orta ve diğer 3'ünün de geç dönemde olduğu saptandı (Tablo 2). Klasik immünsüpresif tedavi protokolleri ve nakil yapılan donör kaynakları yönünden, infeksiyon riskinde anlamlı bir artış gözlenmezken, sadece ATG ve OKT3 ile yapılan akut rejeksiyon tedavisinden sonra sepsis ve herpetik viral infeksiyonlarda artış saptanmıştır.

Bakteriyel infeksiyonlardan üriner infeksiyonlar, her üç dönemde de en sık rastlanan infeksiyon türü olmuştur (Tablo 1). Bu infeksiyonlar genelde bakteriyüri ve alt üriner sistem infeksiyonu şeklinde rutin tetkikler sırasında saptanırken, nakil sonrası tüm olguların, en az bir kez

üriner infeksiyon atağı geçirdiği ve başlıca etyolojik ajanın üç dönemde de *E. coli* olduğu belirlenmiştir.

Sepsis toplam 22 olguda (%16.2) saptanmış ve tüm mortalitenin %80'ini oluşturduğu gözlenmiştir (Tablo 1). Bu olgularda *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *E. coli* en sık rastlanan ajanlar olmuştur. *E. coli*ye bağlı 4 ürosepsisli (%18.1) olgunun 3'ünde sepsise bağlı akut greft yetersizliği gelişmiş, sepsisin tedavi edilmesi ile greft yetersizliği de düzelmiştir. Yara yeri infeksiyonu 1. ve 2. dönemde 14 olguda (%10.4) gözlenirken, 3. dönemde hiç gözlenmemiştir (Tablo 1). Bu infeksiyonun genelde veziko-üreteral anastomoz kaçağı ve lenfösel gibi cerrahi komplikasyonlar sonucu geliştiği, *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilkokların (KNS) en sık rastlanan infeksiyon ajanları olduğu saptanmıştır. Bir olgu yara yeri infeksiyonu sonucu gelişen sepsis nedeniyle kaybedilmiştir.

Akciğer infeksiyonları 9 olguda (%9.6) gözlenmiştir (Tablo 1). ATG tedavisi sonrası oluşan ve antibiyotik tedavisine cevap vermeyen iki olgunun birinde transtrakeal aspirasyonla lejonella pnömonisi ve diğerinde bronkoalveoler lavajla *Nocardia asteroides* saptanmıştır. Tbc infeksiyonu, bir olguda Tbc lenfadenit + plörezi ve böbrek-pankreas nakilli diğer bir olguda da postmortem çok sayıda organda bulunan granülomlardan *M. tuberculosis* saptanmasıyla dissemine tüberküloz şeklinde olmak üzere toplam 2 (%1.4) olguda gözlenmiştir (Tablo 1).

Bakteriyel infeksiyonlardan sonra ikinci sıklıkta (%31) görülen viral infeksiyonların, ilk dönemlerde tamamen herpetik virüslerle, geç dönemde ise çoğunlukla HCV ve HBV gibi hepatit virüsleri ile olduğu gözlemlendi (Tablo 1). Herpetik virüslerin genelde akut rejeksiyon tedavisini takiben ortaya çıktığı, deri ve mukozalarda sınırlı kaldığı saptanırken, HCV ve HBV'li olguların tümünde ALT ve AST yüksekliği şeklinde karaciğer fonksiyon bozukluğu gözlemlendi. Bu arada 14 HCV'li olgunun 2'sine ve 3 olgunun 1'ine karaciğer biyopsisi uygulandığı saptandı. Bu uygulamanın sonucunda HCV'li 2 olgunun 1'inde siroz ve diğerinde de kronik aktif hepatit, HBV'li olguda da siroz geliştiği gözlemlendi. Olguların hiçbirinde HIV infeksiyonu saptanmadı.

Fungal infeksiyonlar, üriner ve oral kandidiyazis şeklinde %7.4 oranında saptanırken, yapılan özefago-gastroskopik incelemede oral kandidiyazisli 2 olgunun kandidiyal özefajit ile birlikte olduğu gözlemlendi.

Paraziter infeksiyon ilk dönemde hiç gözlenmezken, ikinci ve üçüncü dönemde toplam 4 olguda (%2.9) saptandı.

TARTIŞMA

Böbrek nakilli olgularda immünsüpresyona bağlı olarak infeksiyonların sıklığında artış olduğu ve yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da nakil sonrası gelişen infeksiyonların sıklık sırasına göre bakteriyel, viral, fungal ve paraziter infeksiyonlar şeklinde olduğu belirlenmiştir (1-3). Nakil sonrası gelişen bakteriyel infeksiyonların çoğunluğunu üriner infeksiyonlar oluşturmakta, ardından sıklık sırasına göre yara yeri infeksiyonları ve pulmoner infeksiyonlar gelmektedir (7,8). Bu çalışmada da bakteriyel infeksiyon olarak en sık üriner infeksiyon görülmüş ve başlıca etyolojik ajanın *E. coli* olduğu saptanmıştır.

Üriner infeksiyonların etyolojisinde, uygulanan immünsüpresyonun yanında, ayrıca transplante edilen böbrekte ve alıcının üriner sisteminde potansiyel bir infeksiyon kaynağı bulunması, idrar çıkışını takip etmek için mesaneyeye kateter takılması şeklinde başka faktörlerin de rol oynayabileceği bildirilmiştir (7). Segolowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nakil sonrası mesane kateteri takılma süresinin kısaltılmasıyla, üriner infeksiyonların sıklığında anlamlı azalma meydana geldiği saptanmıştır (7). Bu çalışmada da üriner infeksiyonların mesane kateterinin takıldığı ilk 1 ay içinde yoğunlaşması, kateterizasyonun üriner infeksiyonların etyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Böbrek nakilli olgularda, nadir olarak piyelonefrit şeklinde üst üriner sistem infeksiyonu gözlenirken, sık görülen alt üriner sistem infeksiyonlarında da, bakteri konsantrasyonu ve diürez arasında yakın bir korelasyonun varlığı bildirilmiştir. Diürez arttığında bakteri sayısı rölatif olarak azalacağından, bakteriler patojen olsalar bile nadir olarak 10^5 CFU/mL üzerinde saptanabilmektedir (2,7,8). Ayrıca *S. saprophyticus* gibi bazı bakterilerin in vitro üreme zamanı uzun olduğundan, idrar kültüründe hemen üremeyebilecekleri, bunun da mikrobiyolojik yorumlarda yanıltıcı olabileceği gözlenmiştir. Bu nedenle nakil olgularında bakteriüri değerlendirilirken diürez miktarı, patojenin cinsi ve jenerasyon zama-

Tablo 1. Böbrek Nakli Sonrası Gelişen İnfeksiyonlar.

Bakteriyel infeksiyonlar	1. ay	1-6 ay	6 ay sonrası
Üriner	58 (%43)	38 (%28)	53 (%39)
Sepsis	6 (%4)	5 (%3.7)	11 (%8)
Yara yeri	10 (%7.4)	4 (%3)	-
Pnömoni	4 (%3)	3 (%2)	6 (%4)
Tüberküloz	-	-	2 (%1.4)
Viral infeksiyonlar			
Herpes simpleks (HSV)	4 (%3)	7 (%5)	3 (%2)
Varisella zoster (VZV)	-	2 (%1.4)	3 (%2)
Epstein Barr (EBV)	-	-	3 (%2)
Sitomegalovirüs (CMV)	1 (%0.7)	2 (%1.4)	-
Hepatit C (HCV)	-	-	14 (%10)
Hepatit B (HBV)	-	-	3 (%2)
Fungal infeksiyonlar			
Oral kandidiyazis	1 (%0.7)	1 (%0.7)	1 (%0.7)
Üriner kandidiyazis	4 (%3)	2 (%1.4)	1 (%0.7)
Paraziter infeksiyonlar			
Giardiazis	-	1 (%0.7)	1 (%0.7)
Malarya	-	1 (%0.7)	-
Askariasis	-	-	1 (%0.7)

Tablo 2. Dönemlere Göre Mortalite Nedenleri ve Dağılımları.

Mortalite nedeni	Dönemler		
	1. ay	1-6 ay	6 ay sonrası
Septik şok	2	3	3
Hepatit virüslerine bağlı siroz	-	-	2

nının gözönüne alınması gerektiği bildirilmiştir (7).

Üriner infeksiyonların nakil olgularındaki önemi, bu olgularda %40-60 oranında gözlenen sepsisin kaynağını oluşturması ve greft rejeksiyonuna neden olmasından kaynaklanmaktadır. Meydana gelen sepsis, mortaliteyi artırması yanında, nakledilen böbreğin fonksiyonunu da bozarak greft yetersizliğine yol açabilmektedir (7,8). Bu çalışmada da genelde rutin tetkikler sırasında saptanan üriner infeksiyonların %18.1 oranında sepsis kaynağı teşkil etmesi ve üç olgu-

da sepsise bağlı akut greft yetersizliği gelişmesi, üriner infeksiyonların asemptomatik olsa bile morbidite ve mortalite ile sonuçlanabileceğini göstermektedir.

Böbrek nakilli olgularda, nakil öncesi üriner sistemdeki lokal infeksiyon odaklarının ortadan kaldırılması, profilaktik antibiyotik uygulanması ve mesane kateterizasyonundan kaçınılması veya süresinin kısa tutulması ile, üriner infeksiyon sıklığında azalma olabileceği gösterilmiştir (1,7,9). Düşük doz TMP/SMX veya siprofloksasin ile yapılan profilaktik antibiyotik tedavisinde,

her iki antibiyotik de etkili olduğu saptanmışsa da, *L. monocytogenes*, *N. asteroides*, *P. carinii* için de ilave koruma sağladığından TMP/SMX'in, siprofloksasine tercih edildiği ve 6-12 aylık düşük doz TMP/SMX profilaksisinin üriner infeksiyonları anlamlı düzeylerde önleyebileceği bildirilmiştir (1,7). Olgularımızda üriner infeksiyonları önlemek için antibiyotik profilaksisi rutin olarak uygulanmazken, sık üriner infeksiyon geçiren ve infeksiyon kaynağı belirlenemeyen 2 olguya 12-16 aylık düşük doz TMP/SMX profilaksisi uygulanmış ve üriner infeksiyonların tekrarlamadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak, böbrek nakilli olgulara üriner infeksiyonları önlemek için rutin antibiyotik profilaksisi uygulamanın yararlı olduğu gözlendiyse de, antibiyotiklerin maliyeti ve yan etkileri gözönüne alındığında, bu uygulamanın sadece sık üriner infeksiyon geçiren ve belirgin infeksiyon kaynağı saptanamayan olgularda sınırlı kalması gerektiğine inanılmaktadır (1,2,7,8).

İmmün sistemi baskı altında olan böbrek nakilli olgularda lokal bakteriyel kontaminasyonun %29 oranında bakteriyemi ve sepsis ile sonuçlanabileceği ve sepsisin de fonksiyonel grefti bulunanlarda en yaygın ölüm nedeni olduğu gösterilmiştir (1,7,8). Böbrek nakillilerde sepsisin en önemli kaynağı üriner sistem infeksiyonları (%40-60) olmakla birlikte, gastrointestinal sistemden (GIS), kontamine perfüzyon sıvısından, infekte lenfoselden ve oral-dental infeksiyonlardan da kaynaklanabileceği bildirilmiştir (7). Bu çalışmada mortalitenin %80'ini oluşturan sepsisin 4 olguda (%18.1) üriner sistem, 1 olguda yara yeri ve 1 olguda da taşlı kolesistitten kaynaklandığı gözlenirken, diğer olgularda belirgin sepsis kaynağı saptanamamıştır. Bazı çalışmalarda azatioprinin lökopenik etkisi nedeniyle diğer immünsüpresiflerden daha fazla sepsise neden olduğu belirtilirken, benzer şekilde ATG ve OKT3 ile yapılan antirejeksiyon tedavisi sonrasında, hücrel immünitenin daha fazla baskılanması sonucu sepsis sıklığında artış meydana geldiği saptanmıştır(6,10). Bu çalışmada da sepsis olgularının çoğunlukla ATG ve OKT3 tedavisinden sonra gelişmesi, bu ilaçların kullanımıyla sepsis sıklığında artış oluşabileceğini göstermektedir.

Böbrek nakillilerde, viral ve fungal pulmoner infeksiyonların yanında, %8.4-%23.2 bakteriyel pulmoner infeksiyonların da gelişebileceği gözlenmiştir (1,11,12). Olgu grubumuzda viral ve fungal pulmoner infeksiyonlar gözlenmezken, bakteriyel pulmoner infeksiyonlar %8.1 oranında

saptanmıştır. Pnömonili 9 olgu antibiyotik tedavisine iyi yanıt verirken, ATG uygulaması sonrası pnömoni gelişen ve antibiyotik tedavisine cevap vermeyen iki olgunun birinde lejyonella ve diğerinde ise *N. asteroides* gibi fırsatçı patojenler saptanmıştır. Bu bulgular, ATG veya OKT3 ile yapılan akut rejeksiyon tedavisinden sonra fırsatçı pulmoner infeksiyonların gelişebileceğini ve nonspesifik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen pulmoner infeksiyonlarda bronkoalveoler lavaj veya transtrakeal aspirasyonla tanıya gidilmesi gerektiğini göstermektedir (1,7,10,11).

Böbrek nakilli olgularda, tbc sıklığının %0.65-2.50 şeklinde toplumun genelinde görülenden birkaç kat daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (1,7,12,13). Bu olgularda tbc infeksiyonu genelde reaktivasyon sonucu gelişirken, nadir olarak primer infeksiyon şeklinde de ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (12). İmmünsüpresyon altında olan bu olgularda balgam kültüründe üreme ve cilt testlerinde pozitiflik her zaman görülmeyebileceğinden, kesin tanı transbronşiyal biyopsi ile konabilmektedir (13). Bu çalışmada bir olguda Tbc lenfadenit + Tbc plörezi ve böbrek-pankreas nakilli başka bir olguda da post mortem miliyer tbc yayılımı şeklinde sadece 2 olguda (%1.4) saptanması, nakil öncesi olguların tbc yönünden ayrıntılı tetkik edilmesine bağlanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda yara yeri infeksiyonu %0.2-56 oranında gözlenmiş ve bu infeksiyonun genelde hematoma, lenfosit ve veziko-üretoral anastomoz kaçağı şeklindeki cerrahi komplikasyonlardan kaynaklandığı bildirilmiştir. Yara yeri infeksiyonu sıklığı ayrıca immünsüpresif tedavi protokolüne ve profilaktik antibiyotik uygulamasına bağlı olarak da değişebilmektedir (1,7,9). Bu çalışmada da nakil sonrası 7 olguda (%5.2) gelişen yara yeri infeksiyonlarının tümünün veziko-üretoral anastomoz kaçağı ve lenfosit gibi cerrahi komplikasyonlar sonucu geliştiğinin gözlenmesi, cerrahi komplikasyonların yara yeri infeksiyonlarının gelişmesindeki önemini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda perioperatif, intraoperatif ve postoperatif antibiyotik profilaksisinin yara yeri infeksiyonunun önlenmesinde etkili olduğu saptanmıştır (1,7). Tillegrad ve arkadaşlarının çalışmasında, profilaktik antibiyotik uygulanmayan nakil olgularında yara yeri infeksiyonu sıklığı %25.6 oranında iken, profilaktik antibiyotik uygulanan olgularda ise bu oranın %7.8'e düştüğü gözlenmiştir (7). Capocasale ve arka-

daşlarının çalışmasında ise seftriakson profilaksisi uygulanan 170 olguda yara yeri enfeksiyonu hiç gözlenmezken, üriner enfeksiyonların da %7.5 şeklinde düşük bir düzeyde kaldığı saptanmıştır (9). Bizim olgularımızda da merkezimizde uygulanan intra ve postoperatif seftriaksonun yara yeri enfeksiyonu sıklığını azalttığı tahmin edilirken, üriner enfeksiyonun sıklığı üzerindeki etkisi konusunda bir fikir edinilememiştir. Sonuç olarak, ameliyat tekniklerinin geliştirilerek cerrahi komplikasyonların önlenmesi ve profilaktik antibiyotik uygulaması ile yara yeri enfeksiyonu sıklığında azalma olabileceği düşünülmektedir.

İzlenen serilerde, böbrek nakilli olgularda viral enfeksiyon sıklığının arttığı ve bu olgularda, nakil olmayanlara göre daha ağır klinik koşullar yarattığı saptanmıştır (1,2,4,14,15). Bu çalışmalar sırasında, özellikle CMV, EBV, HSV1, HSV2 ve HHV6 gibi virüslerin belirgin bir latensinin yanında, immün modüle edici ve onkojenik özelliklere sahip oldukları gözlenmiştir (1,4,5). Herpetik virüslerin replikasyon yapmadan uzun süreli bir taşıyıcılığa neden olabileceği ve immünsüpresif tedavi ile bu virüslerin reaktivasyon kazanabileceği saptanmıştır (1,4). Yapılan çalışmalarda, bu özelliğe en fazla ATG'nin, ardından AZA ve CsA'nın, en az da rapamisin, KS ve FK-506'nın sahip olduğu bildirilmiştir (5). Başta CMV olmak üzere, bütün herpetik virüslerin kendileri klinik enfeksiyon yaratabilecekleri gibi, immün modüle edici etkileriyle de fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olabildikleri gözlenmiştir (1,4,5). Bu virüslerden EBV'nin B-lenfositleri transformasyona uğratarak malign lenfoproliferatif hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. İmmünsüpresiflerden özellikle CsA'nın malign transformasyona uğramış hücreleri ortadan kaldıran sitotoksik T lenfositleri doza bağımlı olarak bloke ettiği ve lenfoproliferatif malignitelerin ortaya çıkma ihtimalini arttırdığı saptanmıştır (5). Bu çalışmada CMV ve HSV gibi herpetik virüslerin genelde ATG ve OKT3 ile yapılan akut rejeksiyon tedavisini takiben ortaya çıktığının gözlenmesi, ağır immünsüpresyon sonucunda latent durumda bulunan bu virüslerin reaktivasyon kazanabileceğini göstermektedir. Herpetik virüslerin bu niteliğinden dolayı, özellikle CMV yönünden seropozitif olan nakil olgularında reaktivasyonu önlemek için, ATG ve OKT3 tedavisi öncesi gansiklovir ile yapılan antiviral tedavi önerilmektedir (16).

Herpetik virüslerin, böbrek nakillilerde karaciğer hastalığı yapabileceği bildirilmişse de, bu olgularda gözlenen akut ve kronik karaciğer hastalığının en önemli nedeninin hepatit virüsleri olduğu saptanmıştır (14,15). Birçok merkezde böbrek nakilli olgularda karaciğer hastalığına en sık HCV'nin, ardından HBV'nin neden olduğu bildirilmiştir (14,15,17). Günümüzde böbrek nakilli olguların uzun yaşama şansına sahip olmaları sonucu, hepatit virüslere bağlı olarak gelişen karaciğer hastalığının, nakil sonrası 5-10. yılda kronik aktif hepatite, siroza ve hepatoselüler karsinomaya kadar ilerleyebileceği gözlenebilmektedir (6,14,15). Bu olgularda hepatit virüslerinin ağır karaciğer hastalığıyla birlikte olması, virüslerin olgularda bulunma sürelerine, nakil öncesi karaciğer hastalığının bulunmasına ve immünsüpresyon derecesine bağlanmaktadır (14,15). İmmünsüpresif ilaçlar ayrıca hepatotoksik etki yaparak ve hepatik virüslerin virülansını artırarak karaciğer hastalığının oluşmasında ve ilerlemesinde önemli rol oynayabilmektedir (1,14,15). Bu virüslerin nakil olgularına geçişi allograftla veya kan transfüzyonuyla meydana gelmektedir (14,15). İmmünsüpresif tedavi altında bulunan böbrek nakilli olgularda antikor yanıtının zayıf olması nedeniyle, anti-HCV antikor saptama esasına dayanan ELISA yöntemlerinin HCV enfeksiyonunu saptamada %100 duyarlı olmadığı ve daha doğru tanı için PCR ile HCV RNA'nın tespit edilmesi gerektiği bildirilmiştir (17,19). Bu nedenle HCV tespiti için sadece ELISA yöntemi kullanıldığı dönemlerde, HCV pozitif organ naklinin ve kan transfüzyonunun yapıldığı düşünülmektedir (17-19). Birçok çalışmada nakil sonrası HCV sıklığı %10-50 oranında saptanırken, olgularımızda %10.7 gibi düşük bir oranda gözlenmesi, bu tetkikin sadece karaciğer fonksiyonu bozuk olan olgularda yapılmasına ve bazı olguların uzun süre takip edilememesine bağlanmaktadır. Ayrıca bir kısım olguların takip edildiği yıllarda bu tetkikin henüz rutin olarak yapılamaması ve başlangıçta çok duyarlı olmayan ELISA yöntemlerinin kullanılmasının (1. ve 2. jenerasyon ELISA), HCV sıklığının düşük tespit edilmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda HCV RNA (+) olguların %45-80'inde ALT ve AST yüksekliği gözlenirken, histopatolojik çalışmalarda da %15 minimal değişiklik, %37 kronik persistan hepatit, %34 kronik aktif hepatit ve %7 siroz saptanmıştır (14,17,19). Bu çalışmada ise ALT ve AST yüksekliğinin tüm olgularda saptan-

ması (%100) daha önce belirtildiği gibi HCV tetkikin sadece karaciğer fonksiyonu bozuk olanlara yapılmasına bağlanmaktadır. HCV'li olguların birinde karaciğer sirozu ve diğerinde de kronik aktif hepatit saptanması, HCV enfeksiyonunun böbrek nakilli olgularda çok ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabileceğini göstermektedir. Eğer karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan bütün HCV ve HBV'li olgulara karaciğer iğne biyopsisi uygulanabilseydi bu komplikasyonların daha yüksek oranda saptanabileceğine inanılmaktadır.

Son yıllarda tartışılan bir konu da HCV(+) olgulara böbrek naklinin uygulanıp uygulanamayacağıdır. Yapılan çalışmalarda HCV(+) nakil olgularının HCV(+) hemodiyaliz olgularından daha çok hayatta kalabilme şansına sahip olduklarının belirlenmesiyle bu konu güncelleşmiştir (14,19). Bu çalışmada HCV'si pozitif, karaciğer biyopsisi ve fonksiyonları normal olan iki olguya, HCV(-) donörden nakil uygulandığı, nakil sonrası 3'ncü yılda karaciğer fonksiyonlarının normal olduğu saptanmıştır. HCV RNA'sı pozitif ve karaciğer fonksiyonları bozuk olan bir başka olguya birbuçuk yıl alfa interferon tedavisi uygulanıp, HCV RNA'sı negatifleştikten ve karaciğer fonksiyonları normal hale geldikten sonra böbrek nakli yapılan bu olgunun nakil sonrası ikinci yılda karaciğer fonksiyonlarının normal olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar istatistiksel bir anlam taşımıyorsa da, diğer literatür çalışmalarıyla birleştirildiğinde HCV'li olgulara böbrek nakli uygulanması konusunda cesaret vericidir (14,18,19). Kadavra donör kaynaklarının az olması nedeniyle son yıllarda HCV(+) donörlerden böbrek nakli yapılması gündeme gelmiştir (14,17). Fakat HCV(+) donörlerden organ alan olgularda, %62-100 oranında HCV pozitifliği gözlenmesi ve %52'sinde karaciğer hastalığı gelişmesi üzerine, HCV(+) donörlerden HCV(-) alıcılara nakil uygulanmasından kaçınılması ve bu donörlerden sadece HCV(+) alıcılara nakil yapılması gerektiği şeklinde yeni yaklaşımlar ortaya atılmıştır (14,17). Ancak HCV(+) donörden HCV(+) alıcıya böbrek nakli yapılmadan önce süperenfeksiyondan kaçınmak için donör ve alıcının HCV genotipinin saptanması ve karşılaştırılması gerektiği bildirilmiştir (14).

HBV enfeksiyonunun uzun süreden beri bilmesi ve yüksek doz aşı uygulanması sonucu böbrek nakilli olgularda HCV'den daha az sıklıkta görüldüğü, ancak daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır (14,15,20). Böbrek nakilliler-

de saptanan HBV sıklığının toplum genelinde görülmele aynı (%8) oranda olduğu, hatta daha düşük oranda da görülebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmalar sırasında HBV'li olmayan olgularda karaciğer fonksiyon bozukluğu %18 oranında gözlenirken, HBV'li böbrek nakilli olgularda bu oranın %78'e çıktığı bildirilmiştir (15). Yapılan histopatolojik çalışmalarda, kronik karaciğer hastalığına ilerleyen HBV'li nakil olgularının %38'inde kronik aktif hepatit ve %42'sinde siroz geliştiği saptanmıştır (6,15). Bu çalışmada, HBV sıklığının düşük oranda (%2.2) saptanması, olguların nakil öncesi HBV yönünden taranmasına ve programlı aşı uygulanmasına bağlanmaktadır. Ancak HBV'li 3 olgunun 1'inde siroz gelişmesi, HBV'nin bu olgularda, HCV'den daha sık ciddi karaciğer hastalığı ile sonuçlanabileceğini göstermektedir. HBV'li böbrek nakilli olgularda, ağır karaciğer hastalığı gelişme riski bulunması ve hemodiyalizle daha iyi yaşama süresine sahip olmaları nedeniyle şimdiye kadar bu olgulara böbrek nakli uygulanmasından kaçınıldığı gözlenmektedir (15). Günümüzde ise ağır karaciğer hastalığı gelişme riski taşıyorsa da, bu komplikasyonun genelde nakil sonrası 7-8 yıldan önce gözlenmemesi nedeniyle karaciğer fonksiyonu ve karaciğer biyopsisi normal olan olgulara böbrek nakli uygulanabileceği görüşü mevcuttur (15). Bu olgulara HBsAg (+) donörlerden de böbrek nakli yapılabileceği, ancak HDV ile oluşabilecek süperenfeksiyonu önlemek için hepatit deltanın (HDV) (-) olması gerektiği ifade edilmiştir (15).

Böbrek nakillilerde fungal enfeksiyonlarla ilgili yapılan çalışmalarda fungal enfeksiyon sıklığının %5 şeklinde toplum genelinde görülen sıklıktan farklılık göstermediği ve kandidanın başlıca fungal enfeksiyon ajanı olduğu saptanmıştır (5,21). Bu çalışmada da nakil sonrası fungal enfeksiyon sıklığının %7 oranında olduğu, tümünün oral ve üriner kandidiyazisin şeklinde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Üriner kandidiyazisin, genelde mesane kateterizasyonundan, oral kandidiyazisin ise akut rejeksiyon tedavisinden sonra geliştiğinin saptanması mesane kateterizasyonunun ve akut rejeksiyon tedavisinin oral ve üriner fungal enfeksiyonların etyolojisinde de önemli rol oynadığını göstermektedir (5,21). Bu iyimser sonuçlara karşılık, üçüncü dünya ülkelerinde yapılan bir çalışmada, böbrek nakli sonrası oluşan fungal enfeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu ve *Cryptococcus*, *Aspergillus* ve *Rhizopus*

spp gibi ajanların neden olduğu ciddi fungal infeksiyonların da gelişebileceği gözlenmiştir (5). Bu ülkelerde gözlenen artmış fungal infeksiyon sıklığı ve çeşitliliği sadece immünsüpresif tedavi ile değil, aynı zamanda hijyenik ve sanitasyon koşullarının iyi olmamasıyla açıklanabilir.

Diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da böbrek nakli sonrası paraziter infeksiyonların sıklığında anlamlı bir artış saptanmamakla birlikte, *S. stercoralis* gibi bazı parazitlerin immünsüpresyon sonrası dokulara invazyon yapabileceği ve ağır klinik koşullar yaratabileceğinin gözlenmesi, nakil öncesi olguların bu tür paraziter infeksiyonlar yönünden de araştırılması gerektiğini göstermektedir (1,6).

Sonuç olarak, böbrek nakilli olgularda, bakterilerin oluşturduğu sepsis ile birlikte HCV ve HBV hepatiti sonucu gelişen kronik karaciğer hastalıkları, nakil sonrası hayatın en önemli morbitide ve mortalite nedeni olmaktadır. Bu infeksiyonların önlenmesinde; mikrobiyolojik tanı imkanlarının artırılması, cerrahi tekniklerin geliştirilmesi, profilaktik antimikrobiyal tedavi uygulanması, sık kateterizasyondan ve optimal düzeyde doku tipi karşılaştırması yapılarak ağır immünsüpresif tedaviden kaçınılması şeklindeki yaklaşımların önemli rol oynadığı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Hibberd-PI, Rubin RH. Renal Transplantation and related infections. *Semin Respir Infect* 1993;8: 216-24.
- Smets YFC, van der Pijl JW, van Dissel JT. Infectious disease complications of simultaneous pancreas kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:764-71.
- Garcia VD, Keitel F, Almeida P. Morbidity after renal transplantation: Role of bacterial infection. *Transplant Proc* 1995;27:1825-6.
- Rubin RH, Rubin NET. Antimicrobial strategies in the care of organ transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:619-29.
- LaRocco MT, Burgert SJ. Infection in the bone marrow transplant recipient and role of the microbiology laboratory in clinical transplantation. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:277-97.
- Braun WE. Long-term complications of renal transplantation. *Kidney International* 1990;37: 1363-78.
- Schmaldients S, Hörl WH. Bacterial infections after renal transplantation. *Nephron* 1997;75:140-53.
- Yang CW, Kim YS, Yang KH. Acute focal bacterial nephritis presented as acute renal failure and hepatic dysfunction in a renal transplant recipient. *Am J Nephrol* 1994;14:72-5.

- Capocasale E, Mazzoni MP, Tondos S. Antimicrobial prophylaxis with ceftriaxone in renal transplantation prospective study of 170 patients. *Chemotherapy* 1994;40:435-40.
- Barry JM. Immunosuppressive drugs in renal transplantation a review of the regiments. *Drugs* 1992;44:554-66.
- Ramsey PG, Rubin RH, Cosimi AB. The renal transplant patient with fever on pulmoner infiltrates: Etiology, clinical manifestations and management. *Medicine* 1980;59:206-22.
- Riska H, Gronhagen-Riska C, Ahonens J. Tuberculosis and renal allograft transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:4096-7.
- Spenc RK, Dafoe DC, Robin G. Mycobacterial infections in allograft recipient. *Arch Surg* 1983;118:356-9.
- Morales JM, Campistol JM, Andreas A. Hepatitis C virus and renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:177-83.
- Yagisava T, Toma H, Tanabe K. Long-term Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients in cyclosporine era. *Am J Nephrol* 1997;17:440-4
- Peddi VR, Harihoren S, Schroeder TJ. Impact of ganciclovir prophylaxis on cytomegalovirus infection in recipients of cadaveric renal allograft. *Nephron* 1997;76:49-55.
- Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL. Prevalance of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992;327:910-5.
- Druwe PM, Michielsen PP, Ramon AM. Hepatitis C and Nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:230-7.
- Rostaing L, Izopet J, Cisterne MJ. Prevalance of antibodies to hepatitis C virus and correlation with liver disease in renal transplant patients. *Am J Nephrol* 1997;17:46-52.
- Grotz W, Rasenack J, Benzing T. Occurrence and management of hepatitis B virus reactivation following kidney transplantation. *Clin Nephrol* 1998; 49:385-8.
- Chuch KS, Sakhusa V, Talwor P. High mortality in systemic fungal infectious following renal transplantation in third-world countries. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:168-72.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Yusuf OĞUZ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Nefroloji Bilim Dalı

Etilik - ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 22.03.1999 Kabul Tarihi: 18.10.1999