

# Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Karşılaşılan İnfeksiyonlar#

**Dr. Tansu YAMAZHAN\***, **Dr. Bilgin ARDA\***,  
**Dr. Sercan ULUSOY\***, **Dr. Yaman TOKAT\*\***,  
**Dr. Abdullahi HASSAN\***, **Dr. Mahmut SERTPOLAT\***,  
**Dr. Deniz GÖKENGİN\***

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Organ Nakli Merkezi, İzmir.

## ÖZET

1994-1999 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi tarafından karaciğer transplantasyonu uygulanan 52 hasta, bu çalışmaya alınmıştır. Hastalar, cinsiyet ve yaş dağılımları, uygulanan immünsüpresif tedavi rejimleri, infeksiyon tipleri ve ortaya çıkış zamanları, etken dağılımları ile transplantasyon sonrası ilk 1 yıl içindeki yaşam oranları açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Onüçü kadın, 39'u erkek, toplam 52 hastanın ortalama yaşı 20.96 (7-62) olarak belirlenmiştir. İmmünsüpresif tedavi protokolü olarak standart düşük doz üçlü ilaç tedavisi (azatioprin, siklosporin A, prednizolon) uygulanan 52 hastanın 43'ünde, transplantasyon sonrası 1 yıl içinde toplam 48 infeksiyon atığı saptanmıştır. Bunların 31 (%64.5)'i transplantasyon sonrası ilk 1 ay içinde ortaya çıkmıştır. İnfeksiyonların tümü incelendiğinde, bakteriyel infeksiyonların ilk sırada yer aldığı (%75), bunu viral (%12.5) ve fungal (%12.5) infeksiyonların takip ettiği saptanmıştır. İnfeksiyon tipleri sıklık sırasına göre batın, idrar yolu, yara, kateter, akciğer ve santral sinir sistemi infeksiyonları olarak belirlenmiştir. Bakteriyel infeksiyonlarda *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp.

en sık karşılaşılan etkenleri oluşturmuştur. Viral infeksiyonlar incelendiğinde, 4 hastada semptomatik sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu, 2 hastada ise herpes simpleks virüs (HSV) infeksiyonu saptanırken, fungal infeksiyonların büyük çoğunluğu *Candida* türlerine bağlı idrar ve batın infeksiyonu olarak karşımıza çıkmıştır. Bir hastada *Cryptococcus neoformans*'in etken olduğu menenjit saptanmıştır. Transplantasyon sonrası 1 yıl içinde infeksiyon komplikasyonlarına bağlı 2 (%3.84) hasta kaybedilmiştir. Transplantasyon sonrası 0-6 aylık dönem infeksiyon gelişimi açısından en riskli dönemdir. Bu dönem içinde karşılaşılabilecek infeksiyon etkenlerinin bilinmesi, hızlı tanı ve tedavinin yapılması, transplantasyon uygulanan hastalarda infeksiyöz komplikasyonlara bağlı ölüm oranını düşürmede etkili olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer Transplantasyonu, İnfeksiyonlar.

## SUMMARY

### Evaluation of Infections Following Liver Transplantation

A total of 52 patients with a history of liver transplantation during the period 1994-1999 in the Center for Organ Transplantation, Ege University, School of Medicine were included in the study. The patients were analyzed retrospectively according to sex, age, immunosuppressive therapy regimen used, site of infection, causative agents, time of onset and the survival rate during the first year of transplantation. Of the 52 patients 13 were women and 39 were men. The mean age of the patients was 20.96 (7-62). A standard immunosuppressive therapy regimen consisting of low dose azathioprine,

cyclosporin A, and prednisolone was administered to all the patients. Thirty-one out of 48 infections (64.5%) appeared in the posttransplant first month. The most common type of infection by 75% was bacterial, followed by viral (12.5%) and fungal (12.5%) infections. The most common sites of infection were the abdomen, urinary tract, surgical wounds, catheter, lung and central nervous system, respectively. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp. were most frequently isolated bacterial pathogens. Overall there were 6 patients with viral infections, 4 symptomatic cytomegalovirus (CMV) and 2 herpes simplex virus (HSV). The vast majority of fungal infections occurred as urinary and intraabdominal infections caused by *Candida* species. There was only one patient with cryptococcal meningitis. Two patients (3.84%) died in the posttransplant first year due to complications related to infections. The highest risk of infection is in the first 6 months following transplantation. Being aware of possible infections in this period, rapid diagnosis and treatment are of utmost importance in decreasing the mortality rate.

**Key Words:** Liver Transplantation, Infections.

# Bu çalışma, "11<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases" Kongresi (1-4 Nisan 2001 İstanbul)'nde poster olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Klinik transplantasyonda gözlenen ilerlemelere rağmen infeksiyon, transplantasyon hastasının yaşam süresini ve kalitesini etkileyen önemli komplikasyonların başında gelmektedir. Transplantasyon hastalarının toplumdaki ya da hastaneden kazandığı etkenler ile karşılaşması, uygulanan immünsüpresyonun dozu ve süresi, hastalarda infeksiyon riskini belirleyen temel faktörleri oluşturmaktadır (1).

Bu çalışmada, hastanemiz organ nakil merkezinde karaciğer transplantasyonu uygulanan hastalarda transplantasyon sonrası gelişen infeksiyonların değişik yönlerden irdelenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

1994-1999 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi tarafından karaciğer transplantasyonu uygulanan 52 hastada transplantasyon sonrası ilk 1 yıl içinde gelişen infeksiyonlar, ortaya çıkış zamanı, infeksiyon tipi ve odağı ile etken dağılımları açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Elliiki hastanın 13'ü kadın, 39'u erkek olup; yaş dağılımı 7-62 arasında değişmekteydi (ortalama 20.96). Hastaların transplantasyon endikasyonları sırasıyla; posthepatit siroz [hepatit B virüsü (HBV) %42.5, hepatit C virüsü (HCV) %15, HBV + hepatit D virüsü (HDV) %10], kriptojenik siroz (%7.5), biliyer siroz (%5), alkolik siroz (%5), otoimmün siroz (%5), akut karaciğer yetmezliği (%5), sklerozan kolanjit (%2.5) ve glikojen depo hastalığı (%2.5) olarak belirlenmiştir. İmmünsüpresif tedavi protokolü standart düşük doz üçlü ilaç tedavisi (azatioprin, siklosporin A ve prednizolon) şeklinde uygulanmıştır. Akut rejeksiyon saptanan 17 (%32.7) olguda metil prednizolon 10-15 mg/kg/G intravenöz (IV) bolus tarzında 3 gün süre ile kullanılmıştır. Steroid tedavisine yanıt vermeyen bir olguda transplantasyon sonrası 1. haftada OKT3 monoklonal antikor tedavisi, diğer olguda ise transplantasyon sonrası 1. ayda antihuman T-lenfosit globulin (ATG) tedavisi uygulanmıştır. Ancak rejeksiyon tedavisine yanıt alınamayan bu 2 hastaya, tekrar karaciğer transplantasyonu uygulanmıştır. Olgulara preoperatif profilaksi amacıyla imipenem (4 x 500 mg/IV/G) 2 gün süre ile kullanılmıştır. Transplantasyon sonrası profilakside, asiklovir (5 x 100 mg/PO/G) 6 ay ve ko-trimoksazol (160/800 mg x 2) 1 yıl süre ile uygulanmıştır.

Elliiki hastanın 43'ünde transplantasyon sonrası 1 yıl içinde toplam 48 infeksiyon atağı saptanmıştır. Bunların 31 (%64.5)'i transplantasyon sonrası ilk 1 ay içinde gözlenmiş olup, çoğunluğunu batın (%31.2) ve kateter (%12.5) infeksiyonları oluşturmuştur. Etiyolojik açıdan incelendiğinde bakteriyel infeksiyonların ilk sırada yer aldığı (%75), bunu viral (%12.5) ve fungal infeksiyonların (%12.5) takip ettiği belirlenmiştir (Tablo 1).

İnfeksiyon tipleri sıklık sırasına göre batın, idrar yolu, yara-yumuşak doku, kateter, akciğer ve santral sinir sistemi infeksiyonları olarak saptanmıştır (Tablo 2). Batın infeksiyonlarının 9'u lokalize apse, 4'ü cerrahi yara infeksiyonu, 2'si ise peritonit tabloları şeklinde seyretmiştir.

*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp. en sık karşılaşılan bakteriyel etkenlerdir. Bu etkenler sıklık sırasına göre batın, idrar yolu ve kateter infeksiyonlarından soyutlanmıştır. Transplantasyon sonrası 6 viral infeksiyon saptanmıştır. Bu infeksiyonların 4'ünde sitomegalovirüs (CMV), 2'sinde ise her-

**Tablo 1. Transplantasyon Sonrası Dönem ve İnfeksiyon İlişkisi.**

	0-30 gün	31-180 gün	> 180 gün	Toplam
Bakteriyel	29	5	2	36
Viral	-	5	1	6
Fungal	2	3	1	6
Toplam	31	13	4	48

**Tablo 2. Olgulardaki İnfeksiyon Odaklarının Dağılımı.**

İnfeksiyon odağı	Sayı
Batın	15
İdrar yolu	13
Yara-yumuşak doku	8
Kateter	6
Akciğer	5
Santral sinir sistemi	1
Toplam	48

pes simpleks virüs (HSV) etken olarak saptanmıştır. CMV enfeksiyonu saptanan 4 olgunun 1'inde pnömoni, 3'ünde ise hepatit ve pnömoni tabloları bir arada gözlenmiştir. CMV tanısı, periferik lökositlerden CMV antijeninin (CMV pp65) saptanması ile konmuştur. Olguların tedavisinde gansiklovir 5 mg/kg IV 20 gün süre ile uygulanmıştır. Tedavi sonrası klinik bulgular düzelmiş ve CMV antijenemi testi negatifleşmiştir. İki olguda HSV enfeksiyonuna bağlı zona zoster enfeksiyonu gözlenmiştir. HSV tanısı, lezyon tabanından alınan sürüntü materyalinde, direkt floresan antikor yöntemi ile HSV antijenlerinin gösterilmesi ile konulmuştur. Bu olgularda asiklovir, 8 saatte bir 5 mg/kg/IV 7 gün ve sonrasında günde 5 kez 400 mg oral formda olmak üzere 14 gün süreyle uygulanmıştır. Fungal enfeksiyonlar çoğunlukla *Candida* türlerinin neden olduğu idrar yolu veya kateter enfeksiyonu şeklinde ortaya çıkmıştır. Transplantasyon sonrası 18. günde ateş yüksekliği, bulantı-kusma yakınmaları olan ve fizik muayenede ense sertliği saptanan bir olguya, menenjit tanısı konmuş, beyin omurilik sıvısının direkt mikroskopik incelemesinde maya hücreleri saptanmış ve mikolojik kültüründe *Cryptococcus neoformans* izole edilmiştir. Lipozomal

amfoterisin B (3 mg/kg/G) ile 3 hafta süre ile tedavi edilen olguda, klinik olarak iyileşme saptanmıştır. Transplantasyon sonrası erken dönemde 2 olgu, *P. aeruginosa*'ya bağlı yaygın batın içi enfeksiyonunun neden olduğu sepsis ve ardından gelişen multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

### TARTIŞMA

Transplantasyon sonrası karşılaşılan enfeksiyonlar, bu uygulamanın yapıldığı her merkez için ciddi bir sorundur. Erişkin ve çocuk yaş gruplarını içeren geniş serili çalışmalarda transplantasyon sonrası enfeksiyon gelişimi, %53-83 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (2,3). Bu enfeksiyonların önemli bir bölümü uygulanan cerrahi tekniğe, operasyon komplikasyonlarına, nozokomiyal etkenlere ve immünsüpresyona bağlı olarak en sık transplantasyon sonrası 0-30. günler arasında ortaya çıkmaktadır (4,5). Bu dönemde farklı çalışmalarda bakteriyel enfeksiyonların oranı %40-70, fungal enfeksiyonların oranı ise %63 olarak bildirilmektedir (6-8). Transplantasyon sonrası dönemde, santral venöz kateter uygulanan hastalarda kateter enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar ya da bir odak saptanmadan ortaya çıkan bakteremiler en önemli enfeksiyon odaklarını oluşturmaktadır (9). Çeşitli kaynaklarda enterik gram-negatif mikroorganizmaların bakteremi epizodlarının %50'den fazlasından sorumlu olduğu bildirilmektedir (4,10). İnfeksiyon etkenleri, her hastanenin nozokomiyal etken profillerine göre değişmekle birlikte *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. ilk sırada yer alan mikroorganizmaları oluşturmaktadır (6). Bu çalışmada, transplantasyon sonrası enfeksiyonların en sık 0-30. günler arasında (%64.5) ortaya çıktığı ve bunların çoğunlukla bakteriyel etkenler ile oluşan batın, idrar yolu ve kateter enfeksiyonları olduğu belirlenmiştir. Batın enfeksiyonları çoğunlukla hepatik arter veya portal ven trombozunun eşlik ettiği intrahepatik apse ve kolanjit

tabloları şeklinde ortaya çıkmıştır. Bakteriyel etkenlerin büyük bölümünü, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. gibi enterik gram-negatif mikroorganizmalar oluşturmuştur. Gram-pozitif bakteriler içinde ise enterokoklar ilk sırada yer almıştır (Tablo 3). Diğer yayınlarda, gram-negatif bakterilerin ve enterokokların özellikle enterik bir odaktan kaynaklandığı ve transplantasyon öncesi bağırsak dekontaminasyonu uygulanan hastalarda daha yüksek oranlarda ortaya çıktığı belirtilmektedir (6). Dört olgumuzda *Enterococcus faecalis*'in neden olduğu kateter infeksiyonu saptanmıştır. Olgulara cerrahi işlem öncesinde bağırsak dekontaminasyonu uygulanmamıştır.

Viral infeksiyonlar sıklıkla herpes virüsler tarafından, transplantasyon sonrası net immünsüpresyonun sağlandığı 31-180. günler arasında ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde semptomatik CMV infeksiyonuna çocuklarda %40, erişkinlerde ise %22 oranında rastlandığı bildirilmektedir (4,11). Özellikle son yıllarda profilaktik olarak gansiklovir uygulanan hastalarda CMV infeksiyonu oranının oldukça düştüğü bildirilmektedir (12). Karaciğer transplantasyonlu olgularda CMV infeksiyonu, çoğunlukla reinfeksiyon olarak, lökopeni ve trombositopeninin eşlik ettiği ateş ve halsizlik gibi nonspesifik yakınmalar yanında, hepatit ve pnömoninin birlikte görüldüğü daha ciddi klinik tablolar şeklinde de karşımıza çıka-

bilmektedir (13). Bu çalışmada, semptomatik CMV infeksiyonu oranı %12.5 olarak saptanmış olup, 4 olgunun 3'ünde hepatit ve pnömoni tabloları birlikte görülmüştür. Fizik muayene ve klinik olarak pnömoni tanısı konulan olgulardan sadece 1 olgunun radyolojik incelemesinde yaygın interstisyel tutulumu rastlanmıştır. Bu olgularda CMV antijenemi testi pozitif olarak saptanmıştır. Transplantasyon sonrası erken ve geç dönem olmak üzere 2 olguda HSV'nin neden olduğu zona zoster infeksiyonuna rastlanmıştır. Genel olarak viral infeksiyon oranının düşüklüğünün, olgularımızın çoğunlukla erişkin yaş grubunda olması, herpes virüs infeksiyonlarının bu yaş grubunda subklinik seyretmesi ve viral infeksiyonların tanısında yaşanan güçlüklerle bağlı olduğu düşünülebilir.

Transplantasyon sonrası dönemde karşılaşılan bir diğer infeksiyon tipi ise fungal infeksiyonlardır. Sıklıkla *Candida*, daha nadir olarak *Aspergillus* türlerinin neden olduğu batın, idrar ve kateter infeksiyonları, özellikle erken transplantasyon dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (14). Mesane kateterizasyonu ve akut rejeksiyon tedavisi sonrasında bu infeksiyonların oranlarında artış olduğu belirtilmektedir (15,16). Cryptococcosis, Coccidioidomycosis ve Histoplasmosis gibi daha ciddi fungal infeksiyonlara, endemik bölgelerde ve sanitasyon koşullarının iyi olmadığı ülkelerde rastlandığı ve bu ülkelerde transplantasyon sonrası fungal infeksiyonlara bağlı mortalite oranının çok daha yüksek olduğu bildirilmektedir (16). Olgularımızda fungal infeksiyon oranı, nistatin profilaksisi rutin olarak kullanılmamasına rağmen oldukça düşük (%12.5) olarak saptanmıştır. Fungal menenjitli bir olgumuz da uygun antifungal tedavi ile iyileşmiştir.

Transplantasyon sonrası gelişen infeksiyonlar, mortaliteyi etkileyen en önemli sebeplerden biridir. Cerrahi tekniklerin geliştirilmesinin yanı sıra mikrobiyolojik tanı sistemlerinin iyileştirilmesi, transplantasyon sonrası infeksiyonların hem profilaksisi hem de tedavisinde etkili olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Brayman KL, Stephanian E, Matas AJ, et al. Analysis of infectious complications occurring after solid-organ transplantation. Arch Surg 1992;127:38-48.
2. Colonna JO, Winston DJ, Brill JE, et al. Infectious complications in liver transplantation. Arch Surg 1988;123:360-4.

**Tablo 3. İnfeksiyon Etkenlerinin Dağılımları.**

	Sayı (toplam= 48)	%
<b>Bakteriyel</b>		
<i>Escherichia coli</i>	14	29.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	18.7
<i>Acinetobacter</i> spp.	5	10.4
<i>Enterococcus</i> spp.	4	8.3
<i>Enterobacter</i> spp.	4	8.3
<b>Viral</b>		
Sitomegalovirüs	4	8.3
Herpes simpleks virüs	2	4.16
<b>Fungal</b>		
<i>Candida</i> spp.	5	10.4
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	2

3. Paya CV, Hermans PE, Washington JA, et al. Incidence, distribution and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantations. *Mayo Clin Proc* 1989;64:555-64.
4. Kusne S, Dummer JS, Singh N, et al. Infection after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine* 1988;67:132-43.
5. Green M, Michaels M. Infectious complications after solid-organ transplantation. *Adv Pediatr Infect Dis* 1992;7:181-205.
6. George DL, Arnow WS, Fox AS, et al. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: Epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis* 1991;13:387-96.
7. Zitelli BJ, Gartner JC, Malatac JJ, et al. Pediatric liver transplantation: Patient evaluation and selection infectious complications, and life-style after transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:3309-16.
8. Andrews W, Fyock B, Gray S, et al. Pediatric liver transplantation: The Dallas experience. *Transplant Proc* 1987;19:3267-76.
9. Markin RS, Stratta RJ, Woods GL. Infection after liver transplantation. *Am J Surg Pathol* 1990;14:64-78.
10. Breinig MK, Zitelli B, Starzl TE, et al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and other viral infections in children after liver transplantation. *J Infect Dis* 1987;156:273-9.
11. Bowman JS, Green M, Scantlebury VP, et al. OKT3 and viral disease in pediatric liver transplant recipients. *Clin Transplantation* 1991;5:284-300.
12. Green M, Tzakis A, Reyes J, et al. Infectious complications of pediatric liver transplantation under FK 506. *Transplant Proc* 1991;23:3038-9.
13. Stratta RJ, Shaefer MS, Markin RS, et al. Clinical patterns of cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Arch Surg* 1989;124:1443-50.
14. Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1985;40:347-53.
15. 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.
16. Chuch KS, Sakhusa V, Talwor P. High mortality in systemic fungal infections following renal transplantation in third-world countries. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:168-72.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Tansu YAMAZHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

35100 İZMİR

Makalenin Geliş Tarihi: 26.07.2001 Kabul Tarihi: 01.04.2002

## 1. ULUSAL VİROLOJİ KONGRESİ

21-25 Eylül 2003

*Pine Bay Holiday Resort*

*Kuşadası - İZMİR*

#### **Bilimsel Sekreteryası**

Prof. Dr. Selim BADUR

İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı

34390 Çapa - İSTANBUL

Tel-Faks: (0212) 635 25 82

e-mail: selimbadur@hotmail.com