

Transplantasyon ve İnfeksiyonlar

Dr. M. Servet Alan

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniđi

Organ transplantasyonu

- 1902
 - Hayvanlarda ilk deneysel böbrek nakli
- 1910
 - Otogreft ile allogreft farkına dikkat çekildi
- 1945
 - Sepsisteki akut renal yetmezlikteki hastanın kol damarlarına kadavradan böbrek anastomozu
 - Kendi böbrekleri düzelince çıkarıldı

Organ transplantasyonu

- 1954
 - tek yumurta ikizleri arasında böbrek nakli
- Lenfoid ışınlama ile böbrek nakli
 - Seyrek olarak başarılı
- 1960'lar azatiyoprin ve kortikosteroidler
 - Standard immünosüpresif uygulama
 - Canlı ve kadavradan böbrek nakli düzenli
 - 1967 kalp ve karaciğer sınırlı
 - 1968 pankreas nakli
- 1970'ler
 - Beyin ölümü kavramı gelişti
- 1980'lerin başı siklosporin
 - Karaciğer ve kalp nakilleri
 - Akciğer nakli başladı
 - Beyin ölümü kavramı yerleşti

Solid Organ Transplantasyonu

Böbrek

Birden fazla organ

Karaciğer

Böbrek-pankreas

Kalp

Böbrek-karaciğer

Akciğer

Kalp-akciğer

Pankreas

İncebarsak

Solid Organ Transplantasyonu Türkiye (1975-2001)

Organ	Kadavra	Canlı Verici	Toplam
Böbrek	1091	3622	4709
Karaciğer	249	62	311
Kalp	74	0	74
Pankreas	1	0	1

Transplant Proc 2001;33:3027-9

Organ transplantasyonu

Transplantasyon başarısında artış

- Cerrahi teknikteki gelişmeler
- İmmünolojideki gelişmeler

Tx sonrası dönemde riskler

- Organ fonksiyonu
- Organ reddi
- Graft versus host hastalığı
- İnfeksiyonlar

Transplantasyon Sonrası İnfeksiyonlar

- İnfeksiyon etkeni,
- Konağın önceki bağışıklık durumu,
- Transplantasyondan sonra geçen süre,
- Tedaviye bağlı immunosupresyon düzeyi
- ...

Transplantasyon Sonrası İnfeksiyonlar

- Tüm infeksiyon etkenlerine karşı duyarlık aynı değil
- Etkenle karşılaşma
 - Tüberküloz
 - CMV
 - Daha önce CMV ile karşılaşmamış ve CMV seronegatif vericilerden organ alan hastalarda CMV infeksiyonu riski düşük
- Her hasta için ayrı ayrı değerlendirmeli
- Önemli patojenlere duyarlık belirlenmeli

Transplantasyon Sonrası İnfeksiyonlar

- Tx sonrası 2-6 ay
 - İnfeksiyonlar en sık ve en çeşitli
 - Tx hastalarında infeksiyon riskine yol açan etkenlerin tümü mevcut ve tam olarak etkin
- Altta yatan hastalıklar
- Cerrahi operasyon
- Yoğun bakım
 - Yara ve diğer hastane infeksiyonları
- Bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar
- Allograftın düzgün çalışmaması
 - rejeksiyon veya başka faktörlere bağlı

Transplantasyon Sonrası İnfeksiyonlar

- Tx sonrasındaki 2-6 aylar
 - Herpesvirüsler
 - CMV, herpes simpleks virus (HSV) ve Epstein-Barr virus (EBV), HHV-6,
 - *Pneumocystis* ve
 - *Toxoplasma* için en riskli dönem
 - *Listeria*
 - *Aspergillus*
 - *Nocardia*

Transplantasyon Sonrası İnfeksiyonlar

- Tx sonrası ilk birkaç aydan sonra risk azalır
 - Cerrahiye bağlı infeksiyonlar
 - latent infeksiyonların reaktivasyon
 - Allograft reaksiyonları
 - İdame düzeyinde immunosupresyon
- Ciddi infeksiyon riski tamamen kaybolmaz



Transplantasyon Sonrası İnfeksiyonlar

>6 Ay

- İnfeksiyona bağlı mortalite azalır ↓
- Daha düşük yoğunlukta bir izlem
- Allograftı iyi çalışan, yalnız idame immünosüpresif tedavisi alan ve kronik viral infeksiyonu olmayan alıcılar:
 - Grip,
 - pnömokok pnömonisi,
 - üriner sistem infeksiyonu...

Transplantasyon Sonrası İnfeksiyonlar >6 Ay

- Kronik viral infeksiyonu olan alıcılar:
 - *Hedef organda ilerleyici yıkım:*
 - Karaciğer HBV ve HCV;
 - Retina CMV
- *Malignite:*
 - HBV ya da HCV infeksiyonuna bağlı hepatoselüler karsinom

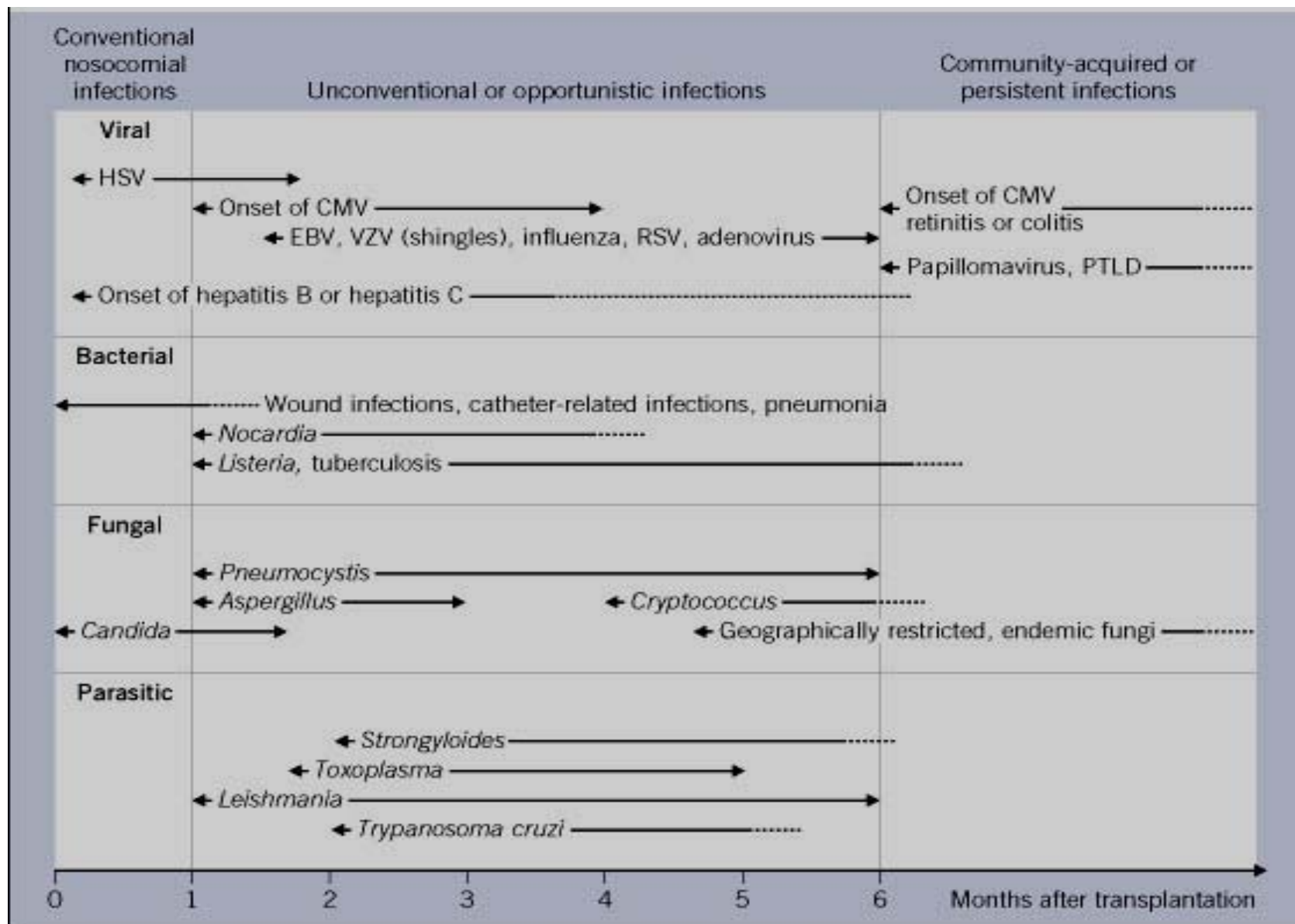
Transplantasyon Sonrası İnfeksiyonlar >6 Ay

- *AIDS*: HIV
- Allogreft işlevi iyi olmayan, aşırı immünosüpresif tedavi öyküsü olan, kronik viral infeksiyonların da sık görüldüğü alıcılar:
 - *P. carinii*, *L. monocytogenes* ve *N. asteroides*

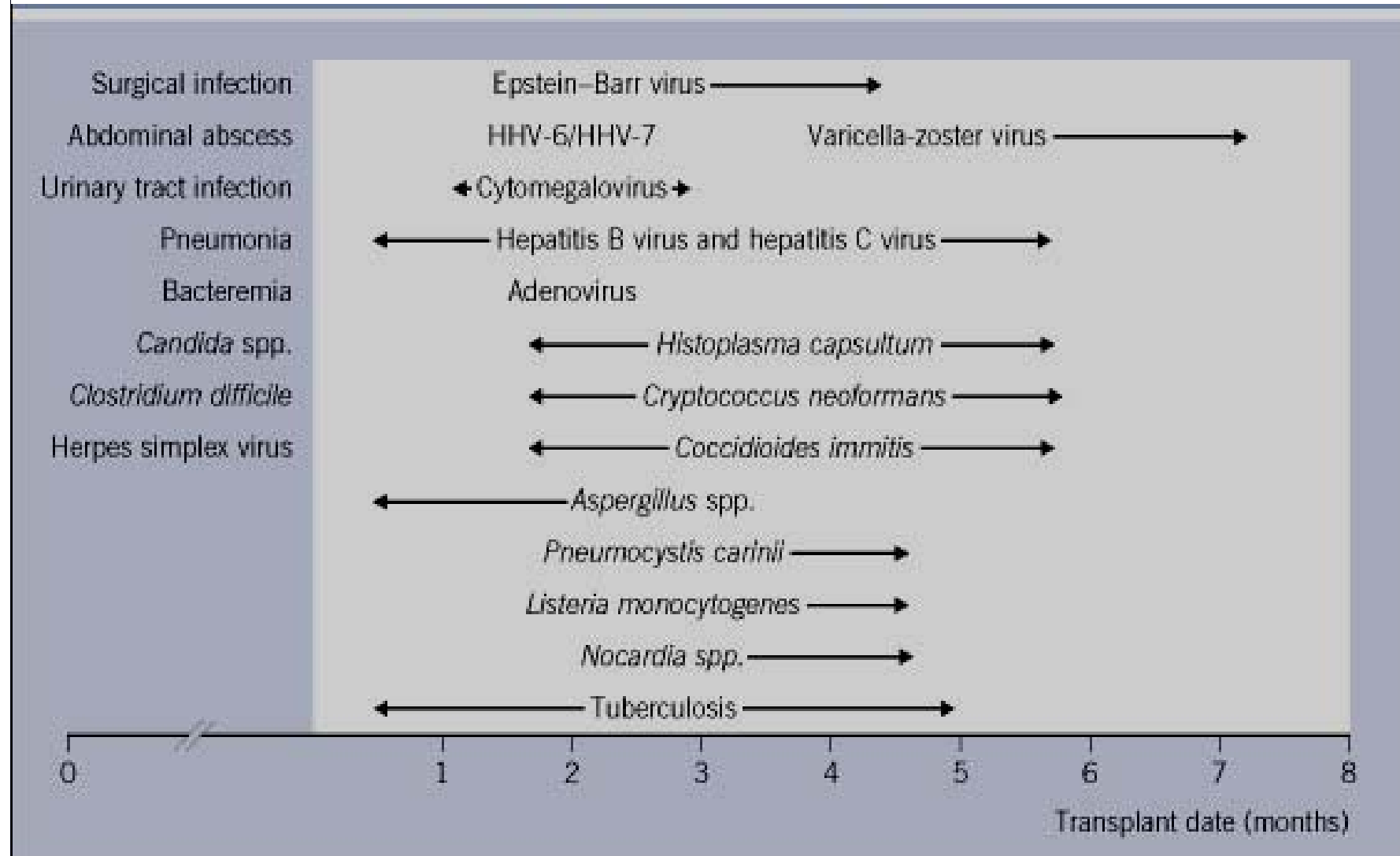
Transplantasyon sonrası infeksiyonların ortaya çıkış zamanları

- İmmunosupresyonda belirli bir standardizasyon var
- Postoperatif infeksiyonların ne zaman ortaya çıktığını gösteren takvimler
 - Ayırıcı tanı,
 - İnfeksiyon monitorizasyonu
 - Farmakoekonomik olarak etkin stratejiler
- 0-1 ay, 1-6 ay, >6 ay
- Çoğu infeksiyon ilk iki ayda
 - Rejeksiyonların çoğu bu dönemde
 - İmmunosupresyonun en yoğun dönemi

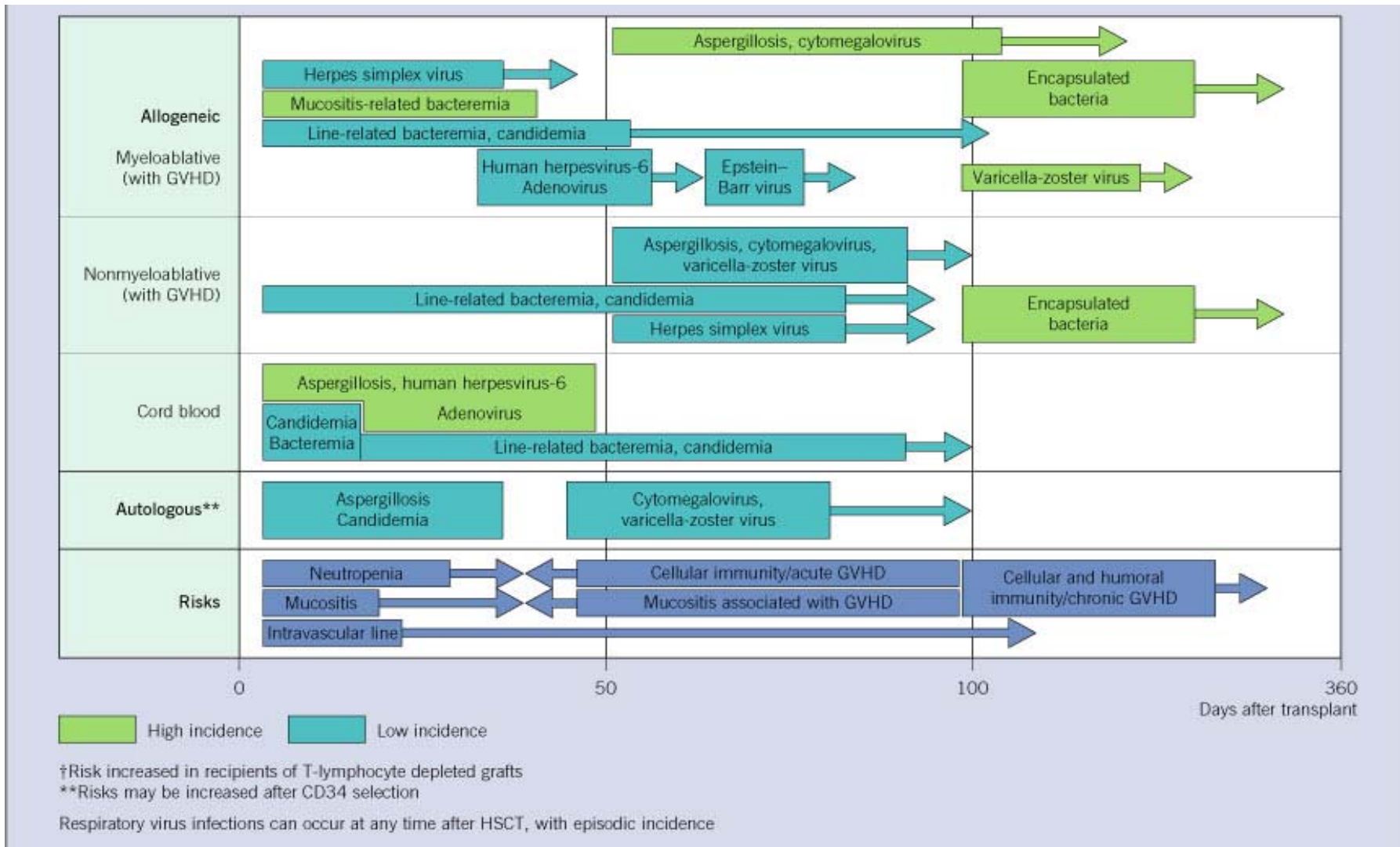
Organ Transplant Alıcısında İnfeksiyon Takvimi



Karaciğer Transplantı Alıcılarında İnfeksiyon Takvimi



HSCT Alıcısında İnfeksiyon Takvimi



Organ Transplantı Alıcılarında Antimikrobiyal İlaçların Kullanımı

- **Terapötik:**
 - Tedavi amacıyla klinik infeksiyonu olan bir hastaya
- **Profilaktik:**
 - İnfeksiyonu önlemek için tüm popülasyona
- **Preemptif:**
 - Klinik infeksiyon ortaya çıkmadan önce yaşamı tehdit eden infeksiyon yönünden yüksek risk altındaki bir subgruba
 - ✓ Klinik/epidemiyolojik ya da laboratuvar bir göstergeye dayanarak

İnfeksiyona eğilimi artıran konak faktörleri

Altta yatan hastalıklar

- Transplantasyona neden olan hastalık
 - bazen Tx ile tedavi olmuştur
 - bazen sürmektedir
- Fulminan hepatit B
 - HBV genellikle temizlenir.
- Kronik hepatit B veya C
 - Tx sonrasında çoğu hastada devam eder.

İnfeksiyona eğilimi artıran konak faktörleri

- **Diabetes mellitus**
 - damarlar ve sinirlerde uç organ etkileri
 - transplant alıcısında da önemli bir sorun
 - yumuşak doku infeksiyonu ve üriner infeksiyona eğilim
- **Tek akciğer alıcıları**
 - hastanın kendi akciğerinde mevcut sorunlar nedeniyle infeksiyon
 - Kronik bronşit

İnfeksiyona eğilimi artıran konak faktörleri

- İmmunosupresyon
- Tx öncesi sessiz olan hastalıklar Tx sonrası ortaya çıkabilir
 - Safra kesesi hastalığı,
 - Divertiküloz
- Alıcıda spontan bakteriyel peritonit, kolanjit, solunum yolu infeksiyonları,
 - Uygun tedavi
 - Tx öncesi klinik düzelme
 - Başarılı Tx'a engel değil

İnfeksiyona eğilimi artıran konak faktörleri

- Antibiyotikler ve immünosupresifler
 - Tx öncesi antibiyotik ve kortikosteroid
 - Tx sonrası *Candida* infeksiyonu
 - Kortikosteroidler ve bağışıklık sistemini baskılayan diğer ilaçlar
 - CMV
 - Reaktivasyon/yeni bir infeksiyon
 - Yeni infeksiyon reaktivasyondan daha ağır seyreder

Transplantasyon türünün etkileri

- Tx türü>>>Tx sonrası infeksiyonların türü
- Büyük cerrahi uygulanan alanlar
 - cerrahi sırasında ve sonrasında bakteri ve mantar infeksiyonları
- Transplantın damar desteği ve fonksiyonel bütünlüğü
 - İskemi ve fonksiyonel yetersizlikler infeksiyona eğilimi artırır.
 - Host-versus-graft veya graft-versus-host
 - Viral infeksiyonlara direnci azaltır
 - Graft >> *locus minoris resistentiae*
 - Transplante edilen organ solid organ alıcılarında en sık infeksiyon gelişen alan

Transplantasyon türünün etkileri

- Kemik iliği alıcıları
 - cerrahi insizyon yok
 - baskılanmış T-lenfosit aktivitesi (tüm Tx)
 - + lökopeni
 - +humoral immünite baskılanması
 - >>> Pek çok infeksiyona karşı duyarlıkta artış

Transplantasyon türünün etkileri

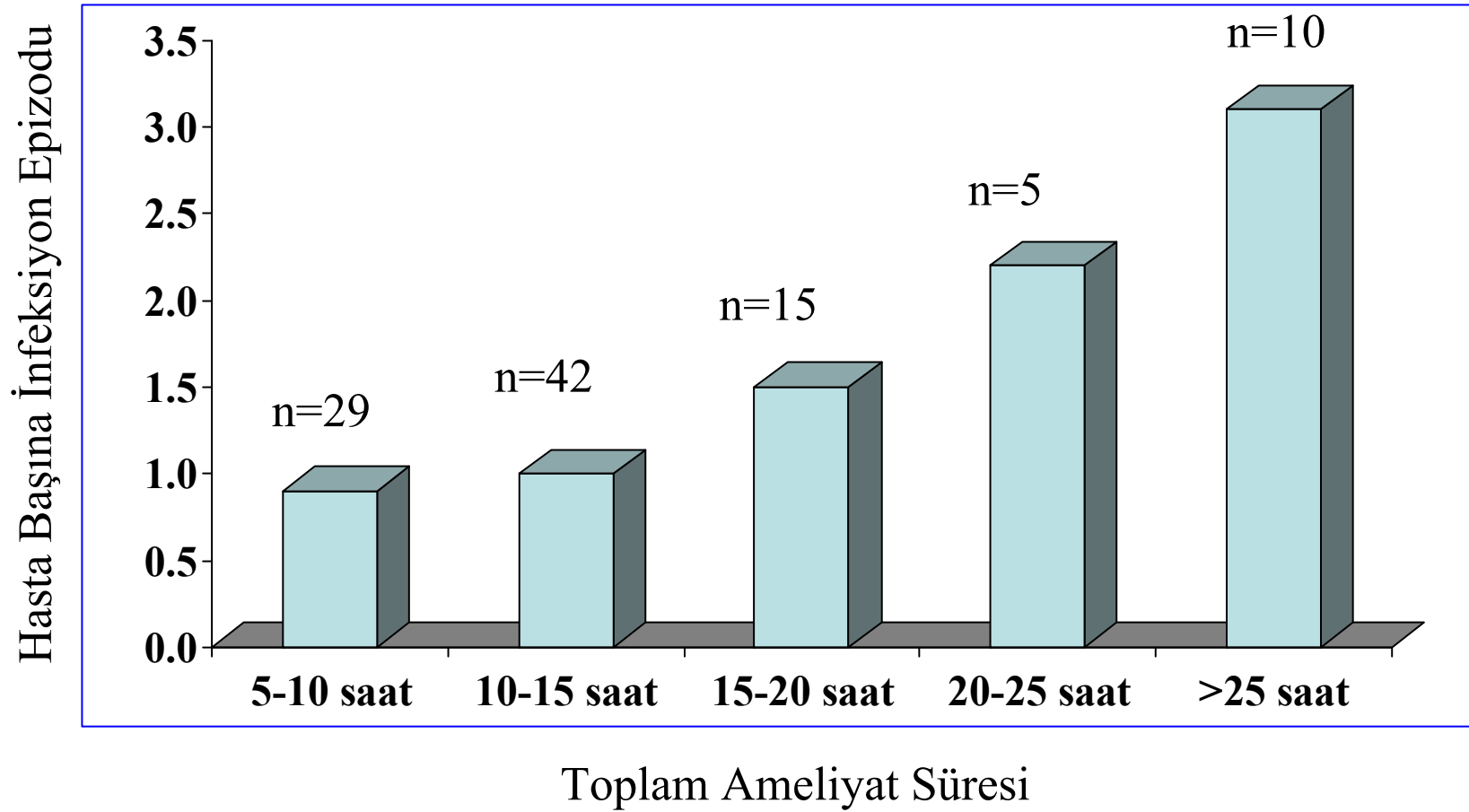
Cerrahiye bağlı faktörler

- Karaciğer Tx
 - En zayıf yer porta hepatis'te yapılan safra yolu ve damar anastomozları
 - Karaciğer Tx alıcılarında apseler
 - hepatik ven trombozuna bağlı iskemi
 - safra yollarında gelişen striktürlere bağlı olarak safra akımının tıkanması

Transplantasyon türünün etkileri

- Ameliyatta 25 saat geçiren hastalarda infeksiyon sıklığı ameliyatı 5-10 saat sürenlere göre X 3 kat fazla
- Ameliyat süresinin uzunluğu
 - cerrahi stres,
 - kan ve vücut sıvısı kayıpları,
 - direkt doku hasarı
 - metabolik bozukluklar

Karaciğer Transplantasyonunda Ameliyat Süresine Göre İnfeksiyon Sıklığı



Medicine (Baltimore) 1988;67:132.

Transplantasyon türünün etkileri

Aktarılan organın CMV ve diğer virus infeksiyonlarına duyarlılığı

- CMV'ye bağlı akciğer infeksiyonları
 - akciğer ve kalp-akciğer Tx alıcılarında daha sık
 - kalp-akciğer Tx X 4-16
 - daha ağır

Transplantasyon türünün etkileri

Aktarılan organın CMV ve diğer virus infeksiyonlarına duyarlılığı

- Akciğer transplant alıcıları
 - ciddi adenovirus infeksiyonları
 - respiratuar sinsisyel virus (RSV) gibi paramiksovirus infeksiyonları
- Transplante karaciğer CMV, HBV, HCV, HSV ve gibi virüslere nativ karaciğerden daha duyarlıdır.

İmmunosupresyon

- Yatrojenik immunosupresyon
 - Tx alıcısında infeksiyona yol açan etkenlerin en belirgin ve muhtemelen en önemlisi.
- 1983 siklosporin,
- 1994 takrolimus,
- 1995 mikofenolat motefil
- 1999 rapamisin

Rejeksiyonu Önlemek İçin Kullanılan İmmünosüpresif Ajanlar

- **Kortikosteroidler**
- **Pürin antagonistleri**
(azatioprin ve mikofenolat mofetil)
- **Kalsinörin inhibitörleri**
(siklosporin ve takrolimus)
- **Rapamisin (sirolimus)**
- **Antilenfosit antikorlar**
(poliklonal: ALG, ATG / monoklonal: OKT3)

İmmünosüpresif Ajanlar

- Siklosporin (Sandimmun[®])
- Takrolimus (Prograf[®])
- Azatioprin (Imuran[®])
- Mikofenolat mefotil (Cellcept[®])
- Prednizolon (Prednisolon[®])
- Metilprednizolon (Prednol[®])

Günümüzdeki Standard İmmunosupresyon

- **Bir kalsinörin inhibitörü
(siklosporin ya da takrolimus)**
- +**
- **Bir pürin antagonisti
(azatioprin ya da mikofenolat mofetil)**
- +**
- **Düşük doz prednizolon**

İmmunosupresyon

İdeal immunosupresif

- Rejeksiyonu engelleyen
- Antimikrobiyal bağıışıklığı koruyan



Transplant Alıcılarında İmmunosupresyonun Derecesi

- İmmunosupresif tedavi
- Altta yatan immün disfonksiyon
 - immün yetmezlik,
 - sitopeniler,
 - malnütrisyon,
 - üremi,
 - hiperglisemi
- Normal bariyerlerin kalkması
 - İV kateterler, idrar sondaları, cerrahi drenler, uzun süren intübasyon, dekübitus ülserleri...

Transplant Alıcılarında İmmunosupresyonun Derecesi

- Anatomik faktörler
 - doku perfüzyon bozukluğu,
 - devitalize dokular,
 - sıvı koleksiyonları,
 - idrar retansiyonu
- İmmünomodülatör infeksiyonlar:
 - CMV, EBV, HHV-6, HBV, HCV, HIV

İmmunosupresyon

Kortikosteroidler

- Bağışık yanıtı geniş bir şekilde baskılar.
 - Doğal inflamatuvar yanıtlar,
 - hücresele bağışıklık
 - daha az olmak üzere antikor yapımı
- Tek başına transplant reddini önlemekte yetersiz
- Çoğu bağışıklığı baskılayan tedavide yer alır.
- Böbrek Tx yüksek doz prednizolon ve hiperglisemi
 - infeksiyon ve infeksiyona bağılı ölümlerin sıklığı
 - >1.25 mg/kg/gün prednizolon invaziv aspergillozla ilişkili
 - 1966'dan sonra prednizolon dozu ↓ ciddi infeksiyonlar ↓

İmmunosupresyon

Sitotoksik ilaçlar.

Metotreksat, siklofosfamid ve azatiyoprin

- Tüm kemikliğini baskılar
- Yüksek dozlarda eritrosit sayısını ciddi şekilde azaltabilir

İmmunosupresyon

Sitotoksik ilaçlar.

- Azatiyoprin önde gelen ilaçlardan
 - 2 mg/kg/gün çoğu zaman lökopeniye neden olmadan etkili
 - Daha yüksek dozlar lökopeni ($<3000/\text{mm}^3$), daha sık bakteri ve mantar infeksiyonları
 - Pankreatit, kendiliğinden düzelebilen hepatit, döküntü ve gastrointestinal yakınmalar

İmmunosupresyon

Siklosporin

- 1983te onaylandı
- İmmünosupresyonda yeni bir çağ
- Yardımcı T hücreleri yabancı antijenlerle karşılaştığında sitokinlerin açığa çıkmasını önler.
- İnhibe olan temel sitokin interlökin 2
- Supresor hücreler ve B hücreleri nispeten daha az etkilenir

İmmunosupresyon

Siklosporin

- 100 ng/ml gibi düşük ilaç konsantrasyonları bile mikst lenfosit reaksiyonlarını etkin bir şekilde baskılar.
- Yalnızca siklosporinle tedavi edilen otoimmün hastalıklarda klinik infeksiyonlar çok seyrek
 - kortikosteroidler ve diğer ek faktörlerin etkisi
- Siklosporin tedavisi alan transplant hastalarında infeksiyon oranları daha düşük

İmmunosupresyon

Hofflin ve ark. çalışmasında

- kalp Tx alıcılarında azatiyoprin vs siklosporin
- siklosporin alanlarda infeksiyon oranları daha düşük (%71 vs %89).
- İnfeksiyona bağlı mortalite siklosporin alanlarda %11, azatiyoprin alanlarda %39
- Karaciğer transplant alıcılarında erken ölümlerin çoğu infeksiyonlara bağlı
- Siklosporinin sonrası karaciğer Tx mortalitesinin azalması infeksiyonlara bağlı mortalitede bir azalmayı da düşündürmektedir.

İmmunosupresyon

Takrolimus

- Streptomyces tsukubaensis'in yaptığı bir makrolid
- Kullanımı 1994'de onaylanmıştır.
- Siklosporin gibi CD 4 pozitif T hücrelerinden IL-2 ve diğer bazı sitokinlerin salgılanmasını inhibe eder.
- Siklosporinden 10-100 kat daha etkilidir.

İmmunosupresyon

Takrolimus

- 539 karaciğer transplant alıcısında takrolimus ve siklosporinin etkinliklerini karşılaştıran bir çalışmada her iki ilacın kullanıldığı gruplarda sağ kalım ve infeksiyon sıklığı eşit (FK 506).
- Takrolimus alanlar
- genel organ rejeksiyonu daha az
- kortikosteroide dirençli organ rejeksiyonu daha az,
- yan etkilere bağlı tedavinin bırakılması ise daha sık (%14 vs %5).
- Nefrotoksisite ve nörotoksisite
- Primer immunosupresan olarak kullanıldığında infeksiyon riskinde artma veya azalma gösterilememiştir.

İmmunosupresyon

Mikofenolat mofetil (MMF)

- 1995'te böbrek, 1997'de kalp Tx için onay
- Yeni bir immunosupresan
- Sitotoksik bir ilaç
- B ve T lenfositleri üzerinde antiproliferatif etki
- Primer immunsupresan olarak siklosporin veya takrolimusun yerini almak değil, üçlü tedavilerde azatiyoprinin yerini almak için kullanılmaktadır.

İmmunosupresyon

Rapamisin (sirolimus)

- 1999'da kullanıma girmiştir.
- Farklı etki mekanizması
- İnterlökin 2 ve diğer sitokinlerin hücre içi sinyal mekanizmalarını bozar
- Direkt nefrotoksik etkisi yok.
- Sıklıkla hiperlipidemi, bazen myelosupresyon
- Yara iyileşmesinde gecikme
- Oral ülserasyonlar,
- Nadiren ilaca bağlı interstisyel pnömoni

İmmunosupresyon

Poliklonal antilenfosit serumlar (ALS) ve antitimosit globulinler(ATG)

- Rejeksiyon profilaksisi ve tedavisi
- Tavşan, at veya diğer hayvanları insan lenfosit veya timositlerine duyarlılaştırarak elde edilir.
- Güçlü immunosupresanlar
- Rejeksiyon profilaksisi ve tedavisi
- Kalp rejeksiyonunu önlemek için ATG kullanıldığında ilk 3 ayda infeksiyon sıklığının arttığı görülmüştür.
- Renal Tx alıcılarında ALS ve ATG CMV infeksiyonuna eğilimi artırır
- Yabancı proteinler
 - ilk uygulamayı takiben 10 gün kadar sonra serum hastalığı ortaya çıkabilir.

İmmunosupresyon

Monoklonal anti-T-hücre globulinleri

- infeksiyonlara etkisi benzer
- Muromonab CD3
- Fare kökenli, CD3 antijenini hedef alan bir monoklonal antikor
- Ciddi veya refrakter rejeksiyon tedavisinde en etkin ajanlar
- Monoklonal ve poliklonal anti-T-hücre globulinlerin infeksiyonlar açısından birbirine üstünlüğü gösterilememiştir.

İmmunosupresyon

Monoklonal anti-T-hücre globulinleri

- OKT3 tedavisi alan karaciğer transplant rejeksiyonu hastaları
 - HSV süperinfeksiyonu
 - dissemine CMV hastalığı
 - Pneumocystis infeksiyonu
 - lenfoproliferatif hastalık daha sık

İmmunosupresyon

Monoklonal anti-T-hücre globulinleri (OKT3)

- İlaça bağılı menenjit
 - Uygulama sırasında veya sonrasında
 - Erken dönemde bakteriyel menenjiti taklit edebilir
 - Mekanizması bilinmiyor
- Sepsis benzeri bir tablo
 - İlk üç günde sitokin salınımına bağılı
- Yan etkileri ve eşlik eden infeksiyon hastalıklarına rağmen poliklonal veya monoklonal ALS'ların terk edilmesi mümkün görünmüyor.
- Diğer immunosupresan ilaçların dozlarının, dolayısıyla toksisitelerinin azaltılmasına yardımcı olurlar.

İmmunosupresyon

Daklizumab ve basilixsimab

- 1998'den itibaren
- Monoklonal antikolar
- Erken Tx sonrası indüksiyon
- T-hücreler üzerindeki İnterlökin-2 reseptörü ile etkileşirler.
- Her ikisi de böbrek transplantının reddini önlemede orta düzeyde etkilidir.
- Aktif rejeksiyonun tedavisinde kullanılmamıştır.
- İnfeksiyon sıklığında artışla ilişkilendirilmemişlerdir

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

- Transplant alıcılarında infeksiyona yol açan iki tip endojen mikroorganizma
 1. Gastrointestinal sistem mukozasını, orofarinks, burun delikleri ve oral ve anal bölgelere yakın cildi kolonize eden mikroorganizmalar
 2. Latent doku infeksiyonları

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

- GİS mukozasını, orofarinks, burun delikleri ve oral ve anal bölgelere yakın cildi kolonize eden mikroorganizmalar
 - Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler
 - Enterik bakteriler (*E. coli*, vd. Enterobacteriaceae)
 - *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Serratia*, *Bacteroides* vd. anaeroblar
 - *S. aureus*, *S. epidermidis*, streptokoklar, enterokoklar, pnömokoklar, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia*...

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

- GİS mukozasını, orofarinks, burun delikleri ve oral ve anal bölgelere yakın cildi kolonize eden mikroorganizmalar
 - En önemli potansiyel patojenler
 - Yara infeksiyonu
 - Kan ve lenfatikler yoluyla sistemik infeksiyon
 - Aynı hastada bir bölgeden diğerine taşınabilir
 - cerrahi girişim
 - kontamine aletler veya eller

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Candida spp.

- Gastrointestinal flora
- En önemli fungal patojenler
- Oral kandidiyaz ve *Candida* vajiniti
 - tüm Tx tiplerinde
- Kandidemi ve viseral *Candida* infeksiyonları
 - karaciğer Tx sık,
 - diğer Tx hastalarında bazen yoğun bakıma yatışla ilişkili
 - Renal transplant alıcısında asemptomatik kandidüri
 - Tıkayıcı mantar topları ve asendan *Candida* pyelonefriti

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)

- 90'lı yıllarda ortaya çıktı
- Karaciğer Tx için önemli bir risk kaynağı
- Uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik VRE riskini artırır.

İzolasyon önlemleri

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Latent doku infeksiyonları

- Tx sırasında saptanamaz
- İmmunosupresyonla birlikte latent mikroorganizmalar aktif hale geçer.
 - Herpesvirusler,
 - *Toxoplasma* ve
 - Tüberküloz basili...
- Latent varlıkları serolojik testlerle gösterilebilir.
- *P. jirovecii* için latent infeksiyonu gösterecek bir mikrobiyolojik veya serolojik test yok
 - AIDS hastalarında bir kaynak olmaksızın *P. jirovecii* infeksiyonu sık
 - latent infeksiyonun yaygın olduğunu düşündürmektedir.

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Çevreden hava yolu ile bulaş

- *Aspergillus, Coccidioides, Histoplasma ve Cryptococcus*
- Aspergillus, kriptokok ve nokardiya
 - tüm coğrafi bölgelerde
- Coccidioidomycosis
 - SW Amerika Birleşik Devletleri'nin kuru çölleri,
- Histoplazmoz
 - çoğu endemik alanlarda

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Diğer hastalar ??????????????

- Çevre kökenli en sık infeksiyon kaynağı.
- Postoperatif dönemde hastane personelinin elleri ile veya dokunduğu solunum ekipmanı, endoskoplar, damar yolu kateterleri, üriner kateterler
 - Solunum yolu virusları,
 - Sık rastlanan Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalar.
- Su banyoları ve nemlendiriciler gibi ortamlarda mikroorganizmalar çoğalabilir

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Ortamdan kaynaklanabilen bakteriler.

- *Pseudomonas*
 - çevredeki nemli, su barındıran ortamlarda
 - Duş başlıkları
 - yeşil sebzeler
- *Listeria*
 - kontamine gıdalar,
 - transplant hastalarında sporadik menenjit
 - Kaynak nadiren gösterilebilir

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Ortamdan kaynaklanabilen bakteriler.

- *Legionella pneumophila* ve *L. micdadei*
 - Tx hastalarında pnömoni.
 - Tx hastaları diğer hastalardan çok daha duyarlı
 - Hastanedeki su kaynakları, özellikle sıcak su rezervuarları
 - Endemik *Legionella* infeksiyonu olan hastanelerde kontamine su kaynakları saptanmalı ve temizlenmeli
 - Hiperklorinasyon, sıcak su...

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Kan transfüzyonları ve aktarılan organ

- HCV ve CMV bulaşma sıklığı azalmıştır.
- ABD'de Batı Nil Humması
 - virusunun kan transfüzyonu ve organ nakli ile
- HHV-8
 - Avrupa'da bazı olgularda HHV-8 bulaşması ve buna bağlı olarak Kaposi sarkomu

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Allograflarla bulaşma
riski yüksek

- HIV,
- CMV,
- HBV,
- HCV

Allograflarla bulaşma
olası

- HSV
- Aerobik Gram-negatif
çomaklar
- Aerobik Gram-pozitif
koklar
- Anaeroblar
- Atipik mikobakteriler
- EBV

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Bu bulaşmalar sonucunda

- Damar anastamozlarının bozulması
- Mikotik anevrizmalar
- Sepsis

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

CMV

- Organlarla aktarılma açısından en önemli etken
- CMV seronegatif alıcılara yalnızca CMV seronegatif vericilerden Tx tercih edilir.
 - Verici bulma sıkıntısı ve lojistik nedenlerle güç
 - Bazı merkezlerde kemik iliği alıcıları, akciğer alıcıları veya pediatrik böbrek transplantasyonu alıcıları gibi yüksek riskli gruplarda
- Kan nakli ile CMV bulaşmasını önlemek için
 - CMV seronegatif Tx alıcısına CMV seronegatif vericiden kan nakli
 - lökosit filtreleri

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Allograftlarla bulaşabilen infeksiyonlar

- Seropozitif vericiden Toxoplasma bulaşması
 - kalp vericilerinden bulaşma bildirilmiştir,
 - diğer organ nakilleri ile nadir
- HSV infeksiyonu
 - seropozitif vericilerden seronegatif alıcılara bulaşabilir.
- EBV seropozitif vericiler seronegatif alıcılar için önemli bir infeksiyon kaynağıdır.

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Allograflarla bulaşabilen infeksiyonlar

- HCV viremisi olan vericiler
 - Alıcıların neredeyse tümüne bulaşır
 - Önleyici tedavi yok
 - Sürvi daha kısa

 - Ancak acil transplantasyon ihtiyacı olan hastalar için HCV pozitif vericiden organ alınması veya HCV pozitif kişiye nakil yapılması mümkündür.

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Organ nakli ile HBV bulaşma riski

- Verici ve alıcının serolojik durumu ve aktarılan organa bağlı
- HBsAg + vericiden nakledilen organ HBV bulaştırabilir.
- HBsAg negatif, anti-HBc total pozitif olan vericilerin organları ile de HBV bulaşabilir.
 - Karaciğer Tx bulaşma olasılığı yüksek (%25-83),
 - diğer organlar için ise düşüktür (<%2).

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

Organ nakli ile HBV bulaşma riski

- İzole anti-HBs + verici
 - seyrek de olsa DNA + olabilir
 - Aşılama sonucunda değil ise
- Verici veya alıcıda anti-HBs +
 - riski azaltır ortadan kaldırmaz.
- Anti-HBc pozitif vericinin organı antiviral profilaksi ile birlikte kullanılır
- Vericiden HBV geçişi alıcının lamivudin ve hepatit B immunglobulini ile tedavisi ile başarılı bir şekilde önlenmiştir.

İnfeksiyona yol açan mikrobiyal etkenler

İnsan immün yetmezlik virusu (HIV)

- Verici organ, doku ve kan ürünleri ile bulaşır.
- HIV + vericilerden alınan organlar aktarılmaz
- Organ vericilerinde anti-HIV saptanmasa bile HIV-1 enfeksiyonu riskine işaret eden anamnez sorgulanmalı (CDC)
 - Çoğu merkez pencere döneminde olabilecek vericileri reddediyor

Transplantasyon öncesi değerlendirme

- İlk hedef mevcut infeksiyonlar
 - İmmunosupresyonla aktive olabilecek latent infeksiyonlar veya aktif infeksiyonlar
 - Gizli kalmış pnömoni, kronik bronşit, intraabdominal, hepatobiliyer, genitoüriner veya aktif bir dış infeksiyonu...
- İkinci basamak temas öyküsü
- Üçüncü basamak tarama testleri

Transplantasyon öncesi değerlendirme

- İlk hedef mevcut infeksiyonlar
- İkinci basamak temas öyküsü
 - işe bağlı temaslar, hobiler,
 - seyahatler ve yaşadığı yerle ilgili olarak sorgulama
 - tropikal hastalıklar veya endemik mikozlarla temas
 - tüberküloz anamnezi, tüberkülin testi sonuçları ve hastayı tüberküloz temasına maruz bırakmış olabilecek durumlar, cezaevinde bulunmak...
 - İlaç alerjileri
- Üçüncü basamak tarama testleri

Transplantasyon öncesi değerlendirme

Transplantasyondan önce ve sonra yapılacak rutin laboratuvar testleri	
Transplantasyondan önce	Transplantasyondan sonra
CMV <u>IgG</u>	Viral <u>sürveyans</u> kültürleri
EBV <u>IgG</u>	Antikor testleri
HSV tip I ve 2 antikorları	
<u>Varicella zoster IgG</u>	
Toxoplasma <u>IgG</u> (kalp alıcısı için)	
Hepatit B taraması (en az <u>HBsAg</u> , <u>anti-HBcIgG</u> , <u>anti-HBs</u>)	
Anti-HIV	
Tüberkülin deri testi	
Dışkıda yumurta ve parazit	
Anti-HCV, gerekirse HCV RNA	

Transplantasyon öncesi değerlendirme

- Serolojik testler için serum transplantasyondan önce alınmalı
 - Çalışmalar daha sonra indikasyona göre yapılabilir.
 - Her test tüm hastalarda yapılmaz.
- Gaitada parazit araştırması
 - özellikle tropikal ve subtropikal bölgelere gidenlerde
- Kronik viral patojenler (HBV, HCV ve HIV)
- Herpesvirus ve *Toxoplasma gondii* gibi reaktif olabilecek önemli patojenler
- Negatif testler bazal referans değerleri oluşturur.

Transplantasyon öncesi değerlendirme

- Tüberkülin deri testi
 - *Candida* antijeni gibi bir kontrolle birlikte
 - Son dönem adaylarda reaksiyon zayıf olabilir
- Bulunulan bölgeye göre *Trypanasoma cruzi*, *Plasmodium*, *Strongyloides* gibi parazitler
- HHV-8

Transplantasyon öncesi değerlendirme

Herpesvirus serolojisi

- Reaktivasyon veya primer infeksiyon riskini gösterir
- Az sayıda hasta VZV Ab negatif
 - *Varicella* infeksiyonu riski
 - Danışmanlık ve aşılama ile korunma
- VZV seropozitif olanlar
 - Tx sonrasında da suçiçeği / zona açısından risk yok

Transplantasyon öncesi değerlendirme

Tx öncesi CMV testi

- CMV açısından riskin saptanması
- CMV seropozitif vericisi olan CMV seronegatif alıcılar
 - daha yakından izlem veya
 - daha agresif antiviral profilaksi

Transplantasyon öncesi değerlendirme

Tüberküloz

- Transplant alıcılarında TB riski X 30–50
- Tüberkülin testi pozitif olan Tx alıcıları
 - Çoğunda INH profilaksisi verilmeli
 - (Amerikan Toraks Derneği),
 - Bazı merkezler yeni pozitifleşmiş PPD veya akciğerde geçirilmiş TB bulgusu varsa veriyor
 - UCLA
 - Hepatotoksisite, greft reddi / disfonksiyonu ile karışabiliyor ...
 - Karaciğer hastalığı yoksa INH toksisitesi riski düşük

Transplantasyon öncesi değerlendirme

Tüberküloz

- Dekompense karaciğer hastalığı olan KC Tx adayı
 - INH profilaksisi transplantasyon sonrası döneme kadar bekletilebilir
 - TB riski daha yüksek
 - Hasta daha stabil
- Daha önce tam tedavi görmüş TB hastası
 - genellikle INH gerekmez
- Erken tanı ve tedavi !!!

Transplantasyon öncesi değerlendirme

HIV + organ alıcısı

HAART ile HIV-1 viral yükün azaltılabiliyor

- ARV ve Tx immunosupresif ilaçları arasında zor ilaç etkileşimleri
- Seçilmiş HIV + karaciğer ve böbrek alıcılarında kabul edilebilir graft ve hasta sağkalımına ulaşmak mümkün
- Bazı merkezlerde yapılıyor
- Uzun dönemdeki sonuçlar görülmeli
- Yaygın olarak önerilmesi mümkün değil

İnfeksiyon taraması

- Solid organ alıcısında bakteriyel infeksiyonlar için rutin sürveyans yapılmasının yararları sınırlı
- Yoğun bakımda ve entübe olan kalp-akciğer veya akciğer transplant alıcılarında yapılan rutin balgam sürveyansı yararlı

İnfeksiyon taraması

CMV infeksiyonu araştırması

- Çoğu Tx programında Tx sonrası ilk 3–4 ayda
- Kanda antijenemi ve kantitatif PCR ilk tercih
 - Daha duyarlı
 - Kültürden 1-2 hafta daha önce pozitif sonuç
 - Kemik iliği Tx rutin CMV virolojik testleri
 - preemptif antiviral tedavi
 - semptomatik CMV hastalığının önlenmesi
 - Solid organ alıcılarında da başarılı

İnfeksiyon taraması

Viral yük ölçümü

- Kantitatif EBV viral yükü
 - Posttransplant lenfoproliferatif hastalık gelişimi ile ilişkili
- karaciğer Tx alıcılarında Hepatit B viral yükü ölçümü
 - Antiviral tedavinin izlenmesine yardımcı
- Karaciğer Tx erken dönemde serum HCV-RNA düzeyi
 - infeksiyonun histolojik ve klinik gidişi konusunda fikir

Transplantasyonda infeksiyon profilaksisi

Bağışıklama

- İnfeksiyonları önlemenin en maliyet etkin yöntemi
- Böbrek Tx hastalarında tetanus ve difteri aşıları
 - yanıt bağışıklığı normal popülasyona göre düşük fakat yeterli
- Tx hastalarında pnömokok aşısı
 - Yanıt veriyor
 - Tepe antikor titreleri sağlıklı kontrollerden daha düşük
- İnfluenza aşısı
 - serokonversiyon oranları kontrol popülasyonundan daha düşük

Transplantasyonda infeksiyon profilaksisi

Transplant alıcılarında canlı aşılar

- Negatif olan Tx alıcı adayları serolojik olarak test edilmeli ve seronegatifseler aşı önerilmeli
- Bu yaklaşım kısmen etkili ve güvenli

Transplantasyonda infeksiyon profilaksisi

Tx alıcılarında canlı etken içermeyen aşılar

- Genel toplumda kronik hastalıkları olanlarla aynı,
- pnömokok,
- influenza ve
- HBV aşıları

Rutin aşılar

- Tx öncesinde güncellenmelidir.

Transplantasyonda aşı uygulaması

Aşı tipi	Öneriler
Pnömonokok	Transplantasyondan önce ve sonra
Influenza	Hastalar ve aynı evde yaşayanlara transplantasyondan önce ve sonra
Tetanus	Transplantasyondan önce ve sonra
Difteri	Transplantasyondan önce ve sonra
Haemophilus	Transplantasyondan önce ve sonra
Hepatitis A	Endemik bölgelere gidenlere transplantasyondan önce ve sonra
Hepatitis B	Transplantasyondan önce ve sonra
Rubella	Tartışmalı
Varicella	Tartışmalı
Oral Polio Vaccine	Hastalar ve aynı evde yaşayanlara kontrindike
Vaccinia	Hastalar, aynı evde yaşayanlar, transplant merkezinde çalışanlarda kontrindike
Sarı humma	Kontrindike
BCG	Kontrindike

Transplantasyonda infeksiyon profilaksisi

İntraoperatif sepsis ve yara infeksiyonu
profilaksisi

- 12-72 saat

Transplantasyonda enfeksiyon profilaksisi

TMP-SMX profilaksisi

- Standard bakımın bir parçası
- *P. jirovecii* enfeksiyonundan korunma
 - Haftada iki veya üç çift doz tablet
- Böbrek Tx
 - ilk birkaç ay her gün TMP-SMX
 - üriner ve diğer bakteriyel enfeksiyon sıklığını azaltır
- *Legionella*, *Nocardia* ve *Listeria* gibi bazı enfeksiyonları da önlediği öne sürülüyor

Transplantasyonda infeksiyon profilaksisi

Profilaktik kinolon

- Bazı kemik iliği transplantasyon merkezlerinde
- Kemoterapinin nütropenik döneminde Gram- negatif bakteri infeksiyonlarını azaltmakta
- Mortalite üzerine bir etki gösterilmemiştir.
- Direnç gelişimi ?

Transplantasyonda infeksiyon profilaksisi

Asiklovir

- Tx alıcılarında herpesvirus infeksiyonları önemli
- Antiviral profilaksi yapılması tercih edilir.
- Erken Tx sonrası dönemde HSV infeksiyonlarını önlemede etkili
- Seropozitif kemik iliği ve akciğer Tx alıcıları
 - HSV infeksiyonu riski artmıştır
 - Asiklovir profilaksisi indike
- Diğer solid organ alıcıları
 - mukokutanöz HSV infeksiyonlarını önlemek için sıklıkla kullanılır.

Transplantasyonda infeksiyon profilaksisi

Asiklovir

- CMV infeksiyonunun tedavisinde düşük etkinlik
- Yüksek dozda profilaktik asiklovir CMV infeksiyonuna karşı bir derece de olsa koruyucu

Transplantasyonda infeksiyon profilaksisi

Gansiklovir

- CMV tedavi ve profilaksisinde daha etkili
- Kemik iliği transplantasyonunda kültür pozitif veya seropozitif hastalarda engraftman sonrasında uygulandığında CMV hastalığını önleyici etki
- Alıcının CMV infeksiyonu riski

Transplantasyonda infeksiyon profilaksisi

- CMV için çoğu merkezde profilaksi yerine preemptif yaklaşım
 - Antiviral tedavi kararı için seri virolojik testler
 - Kemik iliği ve kök hücre alıcılarında yaygın
 - Solid organ alıcılarında da yaygınlaşıyor
 - En iyi tanınan ve en yaygın kullanılan testler kanda antijenemi ve kantitatif PCR

Transplantasyonda infeksiyon profilaksisi

Antifungal profilaksi

- Oral vd mukokutanöz kandidiyaz
 - Nistatin ve klotrimazol
 - Oral sistemik azoller
 - Entübe hastalarda
 - Profilaksi prednizolon dozu 20 mg/gün veya altına düştüğünde sonlandırılabilir.
 - Rejeksiyon nedeniyle yüksek doz kortikosteroid tedavisi başladığında veya antibiyotik tedavisi araya girdiğinde yeniden başlanabilir

Transplantasyonda infeksiyon profilaksisi

Antifungal profilaksi

Kemik iliği, karaciğer ve akciğer alıcıları

- Yüksek riskli hastalar
- Sistemik fungal infeksiyon için antifungal profilaksi
 - Pek çok merkezde uygulanmakta
 - IV /PO azoller en yaygın kullanılan ilaçlar
 - Flukonazol derin *Candida* infeksiyonu riskini önemli oranda azaltır
- Nötropenik hastalarda aspergilloz tedavisinde vorikonazol lipozomal amfoterisin B kadar etkili

Sonuç

- Değişik medikal ve cerrahi işlemler
- Farklı bağışıklık defektleri



- Rehberler ve koşullar gözönünde bulundurulmalı
- Her hasta kendi şartları içinde değerlendirilmeli