Olgular Eşliğinde Transplantasyon ve İnfeksiyonlar

Prof. Dr. Halis Akalın
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Böbrek Alıcısında Ateş

- Ateş en sık klinik belirti ve bulgulardan biridir
- Ateş nedenleri

  -Altta yatan hastalık (SLE, Hemofagositik sendrom)

  -Cerrahi girişim

  -Rejeksiyon (Her zaman ateşle seyretmez)

  -İlaçlar (Mikofenolat , sirolimus)

  -Enfeksiyonlar

  -Otoimmün bozukluklar

Bouza E et al. Infect Dis Clin N Am 2007
Fishman JA, Issa NC. Infect Dis Clin N Am 2010

Karaciğer Transplant Hastaları

- Ateş nedeni - %78 Enfeksiyon
  - -%62 Bakteriyel
  - -%6 Viral
- %4 Rejeksiyon
- Enfeksiyonların %40'ında ateş yok (Özellikle fungal enfeksiyonlarda)

Chang FY et al. Clin Infect Dis 1998

Allograft Rejeksiyonu

- Ateşi olan bir renal transplant hastasında enfeksiyon-rejeksiyon ayırımı yapılmalıdır
- Rejeksiyon

  -Kreatinin yüksekliği
  -Oligüri
  -Proteinüri
  -Allograft bölgesinde hassasiyet
- Rejeksiyonu taklit eden tablolar

  -Perirenal hematom
  -Piyelonefrit
  -Lenfosel
  -Üriner fistül veya stenoz

Dilek K. Türkiye Klinikleri 2006

Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA)

- Klasik, nozokomiyal, nötropenik , HIV/AIDS
  - -Ateş süresi
  - -38.3 ^{0}C

- SOT için önerilen
  - -Oral ateş ≥ 37.8 ^{0}C (24 saatte en az 2 kez)
  - -Birbirini takip eden 3 poliklinik değerlendirmesi veya 3 günlük hastanede yatış süresinde radyolojik ve mikrobiyolojik tetkiklerle ateş nedeninin ortaya konulamaması

Bouza E et al. Infect Dis Clin N Am 2007

Renal Transplant Hastası ve NBA

- HSV enfeksiyonu (özefajit ile birlikte olabilir)
- CMV (İskemik kolitli hastalarda)
- Basiller anjiyomatöz
- Nokardiyoz
- Tüberküloz
- Kala-azar
- Aspergillus tiroiditi
- Dissemine Mikrosporidiyoz
- Dissemine Strongiloidoz

Bouza E et al. Infect Dis Clin N Am 2007

Transplantasyon Sonrası Enfeksiyon

- Ciddi morbidite ve mortalite nedeni
- Antimikrobik toksisitesi
- İlaç etkileşimleri
- Erken ve özgül tanı çok önemli
- Tanıyı zorlaştıran faktörler

  -Enflamasyonun belirti ve bulgularının nisbeten azalması

  -Anatominin değişmesi

  -Graftın denervasyonu

  -DM veya siroz gibi yandaş hastalıklar

Enfeksiyon Riskini Belirleyen Faktörler

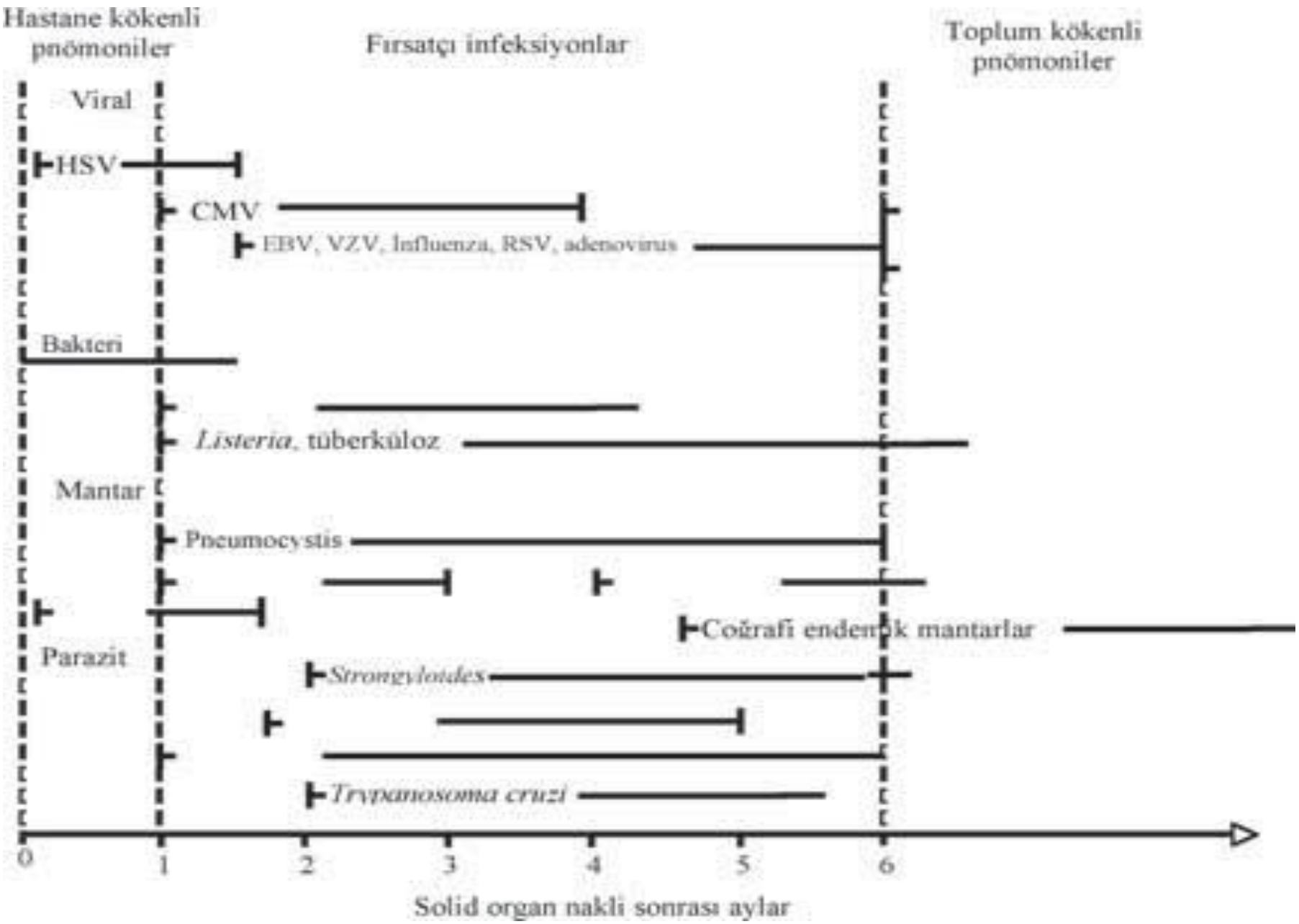
- Epidemiyolojik maruziyet
- İmmünsüpresyon
- Antimikrobik profilaksi

Solid Organ Transplantasyonu

- Epidemiyolojik maruziyet
  - -Vericiden kaynaklanan enfeksiyonlar
  - -Alıcıdaki enfeksiyonlar
  - -Nozokomiyal enfeksiyonlar
  - -Toplum kökenli enfeksiyonlar

Snydman DR. Clin Infect Dis 2001

Fishman JA. N Eng J Med 2007



Toraks Derneği Pnömoni Klavuzu

Transplantasyon Sonrası 1. Dönem

- Erken perioperatif-postoperatif dönem, ilk 1 ay
- Cerrahi komplikasyonlar ile ilişkili enfeksiyonlar
- Bakteriler , *Candida* spp.
  - Cerrahi alan enfeksiyonları
  - Pnömoni
  - Üriner sistem enfeksiyonları
  - Kateterle ilişkili sepsis
  - HSV enfeksiyonları

HITIT-II-2007 Duyarlılık

- *Escherichia coli* - ESBL(+)-%42
- *Klebsiella pneumoniae* - ESBL(+)-%41
- *Pseudomonas aeruginosa*
  - -İmipenem %70
  - -Piperasilin/tazobaktam %82
- *Acinetobacter baumannii*
  - -İmipenem %45
  - -CFP/Sulb %48

Gür D et al. J Chemother 2009

Transplantasyon Sonrası 2. Dönem

- İmmünsüpresif dönem, 2.-6.ay
- CMV
- *Pneumocytis jiroveci*
- *Aspergillus* spp.
- *Nocardia* spp.
- *Toxoplasma gondii*
- *Listeria monocytogenes*
- TBC, hepatit, gizli bakteriyel enfeksiyon odağının alevlenmesi

Transplantasyon Sonrası 3. Dönem

- Geç dönem, 6.aydan sonra
- Toplum kökenli enfeksiyonlar
- Rejeksiyon ve tedavisi fırsatçı enfeksiyonlara eğilim yaratır

Üriner Sistem Enfeksiyonları

- Renal transplant hastalarında en sık görülen bakteriyel enfeksiyon
- Sıklık %6-86
- Enfeksiyonların %40-50'si
- Genel popülasyondan daha sık
- Önemli bir morbidite ve graft yetersizliği nedeni
- İlk 3 ayda çok sık
- %74'ü ilk 1 yılda

Saemann M, Hörl WH. Eur J Clin Invest 2008

Üriner Sistem Enfeksiyonları

- 2006-2011, 213 ardışık renal transplant
- 106 ÜSE(%49.2)
- *Escherichia coli* (%33.9) - %44.4 GSBL(+)
- Bağımsız risk faktörleri
  - -Kadın cinsiyet 6.8 kat
  - -Eşlik eden hastalık 2.3 kat
  - -DJ kateter 2.8 kat
- 38(%35.8) birden fazla atak
- Çoklu atak için risk faktörü: DM 4.2 kat

Ersoy A ve ark. 13. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi 2011

Üriner Sistem Enfeksiyonları

- Klinik olarak asemptomatik fakat sıklıkla akut piyelonefrit ve ürosepsis gelişir
- Bakteriyeminin en sık nedenidir
- Acil servise en sık başvuru nedenleri ÜSE ve pnömonidir

ÜSE - Etiyoloji

- *Escherichia coli* – ESBL(+)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- KNS
- *Enterobacter cloacae*
- *Enterococcus* spp.
- *Corynebacterium urealyticum* (grup D2)

Üriner Sistem Enfeksiyonları

- Ampirik tedavi gram pozitif ve negatifleri kapsamalı
- Tedavi süresi 10-14 gün
- Üreter stenti çıkarılmalı ve kültürü yapılmalı
- Relaps veya rekürrens
  - -BT, BT-PET, Sistoskopi, Voiding sistografi
- Fungal ÜSE
  - -Kateter çıkarılmalı
  - -Flukonazol(200 mg – 100 mg)

Asemptomatik Bakteriüri

- Asemptomatik bakteriürisi olanlarda, olmayanlara göre piyelonefrit daha sık

Fiorante S et al. Kidney Int 2010

- Asemtomatik bakteriüri tedavisinin yararı yok

Green H et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012

Asemptomatik Bakteriüri

- Transplantasyon sonrası ilk 6 ayda tedavi edilmesi yararlı
- İdrar kültürü negatif oluncaya kadar
- Daha sonraki dönemde tedavi edilmesi tartışmalı
- Asemptomatik kandidüri tedavi edilmeli
- Asemptomatik kateterle ilişkili bakteriüri – kateterin çekilmesi ya da değiştirilmesi

Yacoub R, Akl NK. J Global Infect Dis 2011
Up To Date, 2012

ÜSE - Profilaksi

- TMP-SMX 480 mg, 6-12 ay profilaksi
- TMP-SMX direnci yüksek

KDIGO Guidelines Am J Trasplant 2009

- 6 çalışma, 545 hasta, meta-analiz
- Profilaksi bakteriüri ve sepsisi azaltıyor fakat graft ömrü üzerine etkisi gösterilememiş

Green H et al Transplant Infect Dis 2011

Tablo 3. İdrar Kültüründe Üreyen *E. coli*'lerin Duyarlılıkları (n=78)

Antibiyotik	Sayı	(%)
Trimetoprim-sülfametoksazol	41	(53)
Siprofloksasin	47	(62)
Nitrofurantoin*	75	(98.6)
Fosfomisin [1]	52	(100)

*76 suş çalışılmıştır.

[1]52 suş çalışılmıştır.

Tablo 5. 2004-2008 Döneminde İzole Edilen *E.coli*'lerin Duyarlılıkları (n=60)

Antibiyotik	ESBL-Negatif (n=44) Sayı (%)	ESBL-Pozitif (n=16) Sayı (%)	Toplam (n=60) Sayı (%)
Trimetoprim-sülfametoksazol	29 (66)	4 (25)	33 (55)
Siprofloksasin	30 (68)	2 (13)	32 (53)

Tablo 6. Ülkemizde Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen *E. coli* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Çalışma	Yer	Yıl	Sayı	TMP-SMX Duyarlılığı (%)	Siprofloksasin Duyarlılığı (%)
Doyuk-Kartal *et al.* (8)	Eskişehir	2003-2006	75	(46)	(73)
Erden ve Çalangu (10)	İstanbul	2001	115	(58.5)	(84.9)
Akan *et al.* (11)	Ankara	2001-2002	1380	(49)	(73.9)
Taşbakan *et al.* (12)	İzmir	2004		(57)	(61)
Güneysel *et al.* (13)	İstanbul	2004-2005		(66)	(84)
Özyurt *et al.* (14)	Ankara	2004-2006	1664	(66)	(82)
Arslan *et al.* (15)	Çok merkezli	2004		(58)	(62)
Sümer *et al.* (16)	Çok merkezli	2005	480	(72)	(92)

Karakeçili F ve ark. Klimik Dergisi 2010

Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

- HSV: Uçuk veya gingivostomatit
- Oral kandidiyazis
- Kandida özefajiti
- CMV veya HSV özefajiti
- Transplantasyon sonrası diyare nedenleri
  - -Enfeksiyöz
  - -İmmünsüpresifler
  - -Antibiyotikler

SOT - Diyare

- Başkent Üniversitesi, 2002-2003
- 43 hastada 52 diyare epizodu
- 43(%82.69) hastada neden ortaya konulmuş
- 33(%76.7) epizod enfeksiyöz
  - -*Giardia lamblia*(9)
  - -*Cryptosporidium parvum*(7)
  - -CMV(6)
  - -*C. difficile*(3)
- 10(%23.3) epizod enfeksiyon dışı neden
  - -Mikofenolat mofetil(5)
  - -Kolşisin(2)
  - -Antibiyotik(2)

Arslan H ve ark. Transpl Infect Dis 2007

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

- Hastane kökenli pnömoniler
- Toplum kökenli pnömoniler

  Haemophilus influenzae
  Streptococcus pneumoniae
  Legionella pneumophila
- *Nocardia* spp.

  En sık 1.aydan sonra
  Beyin tutulumu

Ülkemizde Durum-Renal Transplantasyon

- 1986-1998
- 274 renal transplant hastası
- 40 hastada(%15) fırsatçı etkenlerle alt solunum yolu enfeksiyonu

  -17 hastada TBC
  -8 hastada IPA
  -5 hastada CMV
  -3 hastada Nokardiyoz
  -1 hastada Mukormikoz
  -6 hastada etken belirlenememiş

Kalender B et al. Transplant Proc 2000

Sitomegalovirüs(CMV) Enfeksiyonları

- En önemli viral etken
- Profilaksi yapılmazsa enfeksiyon %40-100 ve CMV hastalığı %67
- Profilaksi ile enfeksiyon %17-92 ve hastalık %0-37
- Genellikle ilk 100 günde ortaya çıkar
- İndirekt etkiler

  -İmmünsüpresyon
  -EBV-PTLD
  -Allograft hasarı

De Keyzer K et al. Am J Kidney Dis 2011
Baron C et al. Curr Opin Organ Transplant 2010

CMV Enfeksiyonu – Risk Faktörleri

- D+/R- ise risk yüksek
- D+/R+ veya D-/R+ ise orta risk
- İmmünsüpresif tedavi

  -Siklosporin riski artırıyor
  -Sirolimus koruyucu
  -Mikofenolat mofetil tartışmalı
  -Antilenfosit Ab artırıyor
  -Basiliximab ve Daclizumab artırmıyor
- Yaşlı donör
- Böbrek-pankreas transplantasyonu
- Akut rejeksiyon atağı
- Graft fonksiyon bozukluğu

De Keyzer K et al. Am J Kidney Dis 2011

CMV Enfeksiyonu ve Hastalığı

- Enfeksiyon: Herhangi bir vücut sıvısında veya dokusunda CMV izolasyonu veya viral protein veya DNA saptanması
- Viremi – Antijenemi - DNAemi
- Primer enfeksiyon
- Rekürren enfeksiyon
- Reenfeksiyon
- Reaktivasyon
- CMV Hastalığı

Ljungman P et al. Clin Infect Dis 2002

Kanada Transplantasyon Cemiyeti - CMV

- SOT için CMV sendromu
- CMV sendromu(yüksek olasılıklı)

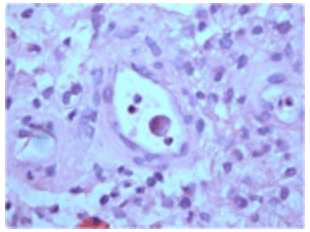
CMV enfeksiyonuna(virüsün izolasyonu veya antijenemi veya DNA pozitifliği) ek olarak aşağıdakilerden en az biri:

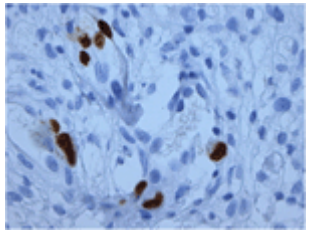
-Ateş>38 ^{0}C
-Yeni gelişen veya artmış halsizlik
-Lökopeni
-%5 veya üzerinde atipik lenfosit
-Trombositopeni
-ALT veya AST'nin normalin 2 kat artışı

Preiksaitis JK et al. Am J Transplantation 2005

Kanada Transplantasyon Cemiyeti-CMV

- Yüksek olasılıklı CMV sendromu olan bir hastada, bu klinik tabloyu açıklayacak başka hastalık olmaması durumunda tanı kesinleşir
- CMV'ye bağlı pnömoni, gastrointestinal hastalık, hepatit, santral sinir sistemi tutulumu, retinit, nefrit, sistit, miyokardit veya pankreatitgelişebilir





CMV Hastalığının Önlenmesi

- Profilaksi
  - -İlk 10 gün içinde başlanır ve 3 ay devam eder
  - -Valgansiklovir
  - -Valasiklovir
  - -Gansiklovir(oral veya IV)
- Preemptif tedavi
  - -CMV PZR veya pp65 antijeni
  - -İlk 3 ayda haftada bir izlem
  - -Valgansiklovir(tedavi dozunda)
  - -Gansiklovir(IV ve tedavi dozunda)
  - -CMV negatifleşinceye kadar(en az 2 hafta)

De Keyzer K et al. Am J Kidney Dis 2011

Profilaksi

- D+/R- ise 6 aylık profilaksi maliyet-yarar açısından 3 aylık süreye üstün
- Anti lenfosit tedavi sonrası profilaksi yapılmalı(6 hafta)
- KDIGO: Valgansiklovir veya oral gansiklovir

Pilmore H et al. Nephrology 2011
KDIGO Guideline Am J Transplant 2009

Tedavi

- Orta – Ağır CMV Hastalığı: IV Gansiklovir
- Hafif CMV Hastalığı: Oral Valgansiklovir veya IV Gansiklovir
- Tedavi süresi: CMV negatifleştikten sonra 1 hafta – Genellikle 2-3 hafta
- Tedavi başarısızlığı
  - -Yetersiz tedavi
  - -Gansiklovir direnci
- Foskarnet ve sidofovir(pol mutasyonu yoksa): İkinci seçenek

Pilmore H et al. KHA-CARI Guideline. Nephrology 2011

Gansiklovir Direnci – Risk Faktörleri

- 2 haftalık gansiklovir tedavisine rağmen yüksek veya yükselen CMV düzeyleri – CMV düzeylerinin plato çizmesi - Gansiklovir direnci?
- D+/R-
- Uzun süre gansiklovir kullanımı
- Ciddi immünsüpresyon
- Suboptimal gansiklovir konsantrasyonları
- Yüksek viral yük

De Keyzer K et al. Am J Kidney Dis 2011

CMV Hastalığı

- 120 renal transplant hastası, retrospektif
- 29(%24.1) hastada CMV hastalığı
- Ortanca süre 2.8 ± 2.6 ay
- Basiliximab alanların %36.8'inde
- ATG alanların %21.4'ünde
- Halsizlik, ateş ve diyare en sık semptom
- Gastrit, pnömoni ve transaminit
- Lökopeni(%34.5), kreatinin yükselmesi(%34.5) ve lökositoz(%20.7)
- 7 hastaya renal biyopsi: 4 hastada akut rejeksiyon
- 7 hastada relaps

Çavdar C et al. Ren Fail 2008

Viral Solunum Yolu Enfeksiyonları

- İnfluenza
- Parainfluenza
- RSV
- Metapneumovirus
- Adenovirus
- Coronavirus
- Bocavirus

Lee I, Barton TD. Drugs 2007
Weight SS et al. Semin Respir Crit Care Med 2011

Herpes Virüsler

- HSV
- VZV
- EBV(PTLD)
- HHV-6
- HHV-7
- HHV-8

Carratala J et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012

BKVN

- BKVN %4.6-%5.38
- Virüri %18-50
- Viremi %5-16
- BKVN için altın standart böbrek biyopsisi
- KDIGO Klavuzu

-Plazma BK NAT: İlk 3-6 ay aylık tarama ve daha sonra 12. aya kadar 3 ayda bir veya kreatinin artışı veya akut rejeksiyon tedavisi sonrası

-Eğer VL > 10000 kopya/ml ise immünsüpresyonun azaltılması

Dharnidharka V et al. Pediatr Nephrol 2011

KDIGO Guideline Am J Transplant 2009

BKVN

- İstanbul Tıp Fakültesi
- 2000-2008, 412 renal transplant
- BKVN 11(%2.6) hastada gelişmiş
- İmmünsüpresyon azaltılmış
- Sidofovir tedavisi(8 hastada ek olarak IVIG)
- 3 hasta diyalize dönmüş

Yelken BN ve ark. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2009

Fungal Enfeksiyonlar

- Renal transplant hastalarında %1-14
- Bakteriyel ve viral enfeksiyonlara göre mortalitesi yüksek
- En sık görülen etkenler
  - -*Candida* spp.
  - -*Aspergillus* spp.
  - -*Cryptococcus neoformans*
- İlk ay içinda *Candida* spp.

Singh N et al. Clin Infect Dis 2000
Ersoy A, Yıldız A. Türkiye Klinikleri 2010
Vilchez RA et al. Curr Opin Organ Transpl 2002

TRANSNET

- ABD'de 15 transplant merkezi
- 2001-2006, prospektif
- 1063 hastada 1208 IFI

  -İnvazif Kandidiyazis(%53) - 103 gün
  -İnvazif Aspergilloz(%19) - 184 gün
  -Kriptokokkoz(%8) – 575 gün

- 1 yıllık kümülatif insidans

  -KC transplant %4.7
  -Renal transplant %1.3

- Enfeksiyon sonrası 12 aylık sürvi

  -İnvazif Aspergilloz %59
  -İnvazif Kandidiyazis %66

Pappas PG et al. Clin Infect Dis 2010

İnvazif Pulmoner Aspergilloz

- Karaciğer, kalp ve akciğer transplant hastalarında %5, renal transplant hastalarında daha düşük oranda
- Sıklıkla ilk 6 ay içinde
- Mortalite yüksek
- Kolonizasyon-Enfeksiyon ayırımı
- Semptomlar özgül değil
- Radyolojik olarak nodüller, kaviteler veya alveolar konsolidasyon
- Halo belirtisi oldukça nadir
- Nodüler infiltrasyon %27-30

İPA-Tanı

- Galaktomannan antijeni
- 1,3-Beta-D-Glukan
- PCR(BAL veya serum)

- AC – Kalp transplant hastalarında
  -BAL GM > Serum GM

Tabarsi P et al. Exp Clin Transplant 2012

UÜ-SK Deneyimi

- 1988-2010
- 344 erişkin renal transplant
- 63 hastada 77 fungal enfeksiyon
- 30 hastada İPA – Mortalite %66
- Fungal enfeksiyon – Mortalite %38.1
- Fungal enfeksiyon yok – Mortalite %17.8, p=0.001

Zorlu S ve Akalın H. Tez Çalışması, 2012

Pnömoni-Pulmoner Kandidiyazis

- Bağışıklığı baskılanmış hastalarda bile nadir-immün sistemde ciddi baskılanma
- Uzun süreli steroid kullanımı
- Primer pnömoni
- Hematojen yol(İnvazif pulmoner kandidiyazis)
- Solunum yollarının kolonizasyonu sık
- Histopatolojik tanı

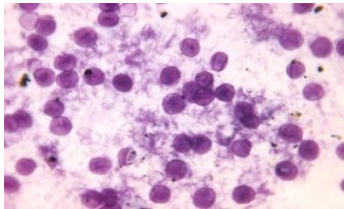
Pnömoni-Pulmoner Kandidiyazis

- Pulmoner kandidiyazis
  Fokal infiltrasyon, diffüz bilateral miliyer yayılım, mantar topu
- Öksürük, ateş, solunum sıkıntısı ve hemoptizi
- Primer pnömoni: Ateş ve taşipne
- Plevra tutulumuna bağlı göğüs ağrısı
- Bilgisayarlı tomografi
- Pnömoni tanısında BAL?-PBS?

Pneumocytis jiroveci pnömonisi(PJP)

- PJP için en riskli dönem 2.-6. aylar arasında
- İlerleyici nefes darlığı, subfebril ateş
- Homojen ve diffüz hale gelen bilateral perihiler intersitisyel infiltrasyon
- İndüklenmiş balgam, BAL
- Trofozoitler Modifiye Papanicolaou, Wright-Giemsa
- Kistler Gomori, Toluidine mavisi

Kotloff RM et al. Am J Respir Crit Care Med 2004



Olgu-1

- İD, 56 yaşında erkek hasta
- 13.04.2012'de renal transplant(post-op 13 gün ATG)
- 17.06.2012'de piyelonefrit tanısı ile meropenem başlandı
- 21.06.2012'de Batın USG: Transplante böbrek komşuluğunda abse? hematom?
- 17.6.2012'de alınan kan kültürü: MSSE
- 22.06.2012'de teikoplanin
- 01.07.2012'de ateşi devam ettiği için flukonazol eklendi

- 02.07.2012’de insizyon hattı altındaki lezyona girişim yapıldı fakat örnek alınamadı (hematom ?)
- 09.07.2012’de ateşi devam ediyor(39.4 ^{0}C)
- Nadir öksürük, balgam yok, solunum sesleri doğal
- Yeni çekilen PA göğüs grafisi: Bilateral yaygın retikülonodüler görünüm
- 09.07.2012 Toraks BT: Her iki akciğerde dağınık yerleşimli, çok sayıda, çapları 1cm’nin altında fokal buzlu cam alanları

Tanınız nedir?

- İPA
- Kandida pnömonisi
- CMV pnömonisi
- Tüberküloz
- Nokardiyoz
- Mukormikoz

- 10.07.2012'de flukonazol kesilerek kaspofungin başlandı(invazif pulmoner kandidiyazis?)
- Tedaviye TMP/SMX eklendi, CMV-DNA istendi
- 13.07.2012'de bronkoskopi yapıldı
- 16.07.2012 BAL PJ DFA negatif
- 20.07.2012 BAL *C. glabrata*
- Tüm antibiyotikleri kesildi. Sadece kaspofungin alıyor, profilaktik dozda TMP/SMX devam ediyor
- 24.07.2012 PA göğüs grafisi: Eski grafi ile çok değişiklik yok
- 24.07.2012 Lökosit 500/mm^3, trombosit 73.000/mm^3
- Sandimmün ve TMP/SMX kesildi
- 25.07.2012'de ateşi tekrar yükseldi
- 25.07.2012'de CMV-DNA 391 kopya/ml(gansiklovir başlandı)

- 30.07.2012 Toraks BT: Önceki BT ile aynı, regresyon yok

Tanınız nedir?

- Nokardiyoz
- CMV pnömonisi
- Kandida pnömonisi
- Fusariyoz
- Tüberküloz
- İPA
- Mukormikoz

- 6.08.2012(13.07.2012 tarihli) sol bronş lavajında *M. tuberculosis complex*

SOT ve Tüberküloz

- 20-74 kez daha fazla
- Mortalite %30

Kotloff RM et al. Am J Respir Crit Care Med 2004

SOT ve Tüberküloz

- Transplant hastalarında atipik ve sinsi seyreder
- Akut veya kronik graft disfonksiyonu
- Allograft ile geçebilir
- Olguların yarısı dissemine veya ekstrapulmoner
- Klinik şüphe tanıda ilk adım
- PPD (≥5 mm pozitif)
- Gama interferon salınımına dayanan testler

Subramanian A and Dorman S. Am J Transplant 2009

Field A et al. Transpl Infect Dis 2012

SOT - Tüberküloz

- 1967-1997, SOT, 511 TBC olgusu
- Transplantasyon-TBC ortanca süre 9 ay
- Olguların 2/3'si ilk 1 yıl içinde
- %51 Akciğer TBC, %16 akciğer dışı , %33 dissemine
- En yaygın semptom ateş
- Radyoloji: %40 fokal infiltrasyon, %22 miliyer, %13 plevral sıvı, %5 difüz intersitisyel infiltrasyon, %4 kaviter

Singh N et al. Clin Infect Dis 1998

Ülkemizde Tüberküloz

- 880 renal transplant hastası-36(%4.1) TBC

  Sayıner A ve ark. Transplantation 1999
- 274 renal transplant hastası-16(%5.8) TBC

  Apaydın S ve ark. Scand J Infect Dis 2000
- 380 SOT hastası-10(%2.63) TBC

  Çavuşoğlu C ve ark. Clin Transplant 2002
- 283 renal transplant hastası-10(%3.1) TBC

  Ergün I ve ark. Transplant Proc 2006
- 443 renal transplant hastası-20(%4.5) TBC

  Atasever A ve ark. Nephrol Dial Transplant 2005
- 320 renal transplant hastası-%2.8 TBC

  Ersan S ve ark. Ren Fail 2011

TBC Tanısı – Latent Enfeksiyon

- İran, 2009-2010, 64 renal transplant adayı
- TST ve QFT
- TST pozitifliği %21.9
- QFT pozitifliği %21.9
- Testler arasındaki uyum %75(k=0.28, p=0.028)
- BCG ve geçmişte yapılan TST, QFT pozitifliğine neden olmuyor

Ahmadinejad Z et al. Acta Med Iran 2012

TBC Tanısı – Latent Enfeksiyon

- Güney Kore, 2010-2012
- 126 renal transplant adayı
- TST pozitifliği 23(%19.3)
- QFT pozitifliği 53(%42.1)
- Testler arasındaki uyum açık (k=0.26, p<0.001)

Kim SY et al. Infection 2012

- ELISPOT TST'den daha yararlı
- TST negatif veya klinik risk faktörü negatif hastaları değerlendirmede yararlı

Kim SH et al. Am J Transplant 2011

Ülkemizde PPD Pozitifliği

- 187 Hemodiyaliz hastası, aktif TBC yok
- 2 basamaklı TST
- İlk test %55(+), ikinci test sonucu %68(+)

Habeşoğlu MA ve ark. Transplant Proc 2007

- 164 Renal transplant adayı KRY'li hasta
- %42.1 TST(+), %43.3 anerji

Kantarcı G ve ark. Transplant Proc 2006

Tüberküloz Tedavisi

- Eğer yaygın hastalık yoksa veya çoklu ilaç direnci düşünülmüyorsa
  -INH + Etambutol + Pirazinamid
- Ciddi hastalar için 4.ilaç: Levofloksasin
- Akciğer dışı tutulum yoksa
  -INH + Etambutol 18 aya kadar kullanılabilir

Munoz P et al. Clin Infect Dis 2005

Tüberküloz Profilaksisi

- SOT – profilaksinin yararı tartışmalı

Sayıner A. Transplantation 1999

- Allojeneik KİT: INH profilaksisini destekleyen yeterince kanıt yok

Akan H ve ark. J Hosp Infect 2006

- 11 çalışma, TBC profilaksisi ve Renal Transplant
- 5 çalışma randomize: azalma(2), fark yok(2)
- 6 çalışma randomize değil: azalma
- Metaanaliz(4 çalışma-709 hasta): azalma(RR, 0.31)
- Çok merkezli çalışmalara ihtiyaç var

Currie AC et al. Transplantation 2010

Tüberküloz Profilaksisi

- Transplantasyon öncesi TST ve pozitif hastalara INH profilaksisi

  Milburn H et al. British Thoracic Society Thorax 2010
  KDIGO Guidelines. Am J Transplant 2009

- Aktif TBC olgularının sadece %20-25'i TST pozitif hastalarda gelişiyor
- TST negatifliğinde profilaksi önerileri

  -Radyolojik bulgu(daha önce geçirilmiş) ve yetersiz tedavi
  -Donörün TST pozitif olması
  -Aktif TBC olan hasta ile yakın ve uzun süreli temas

  Subramanian A et al. Am J Transplant 2009

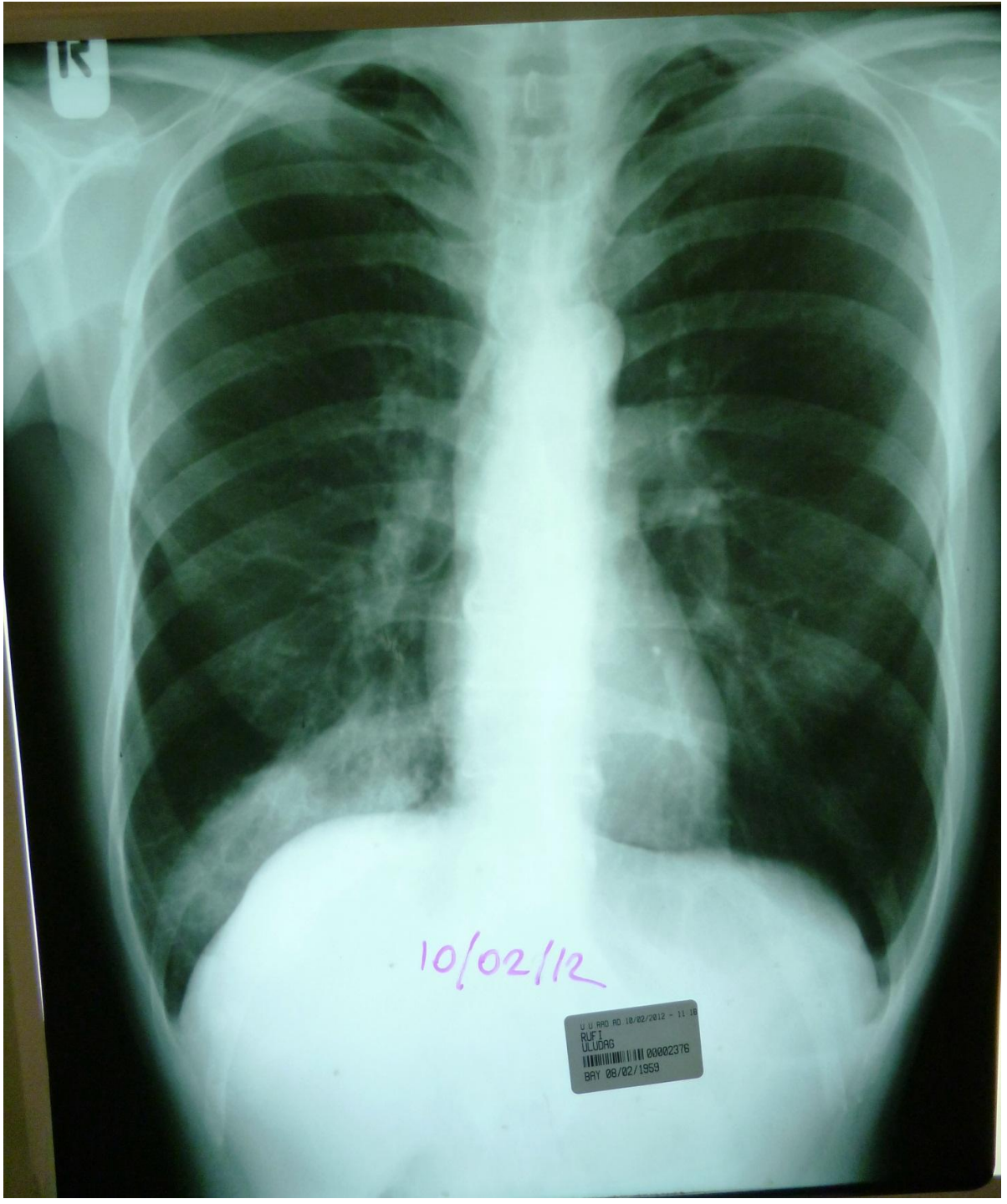
Tüberküloz Dışı Mikobakteriler

- *M.fortuitum* ve *M.kansasii*
- Genellikle deri, yumuşak doku, kemik ve eklemleri tutarlar
- Lokal veya disemine kutanöz hastalık en sık karşılaşılan klinik tablo
- Dissemine hastalık ikinci sırada

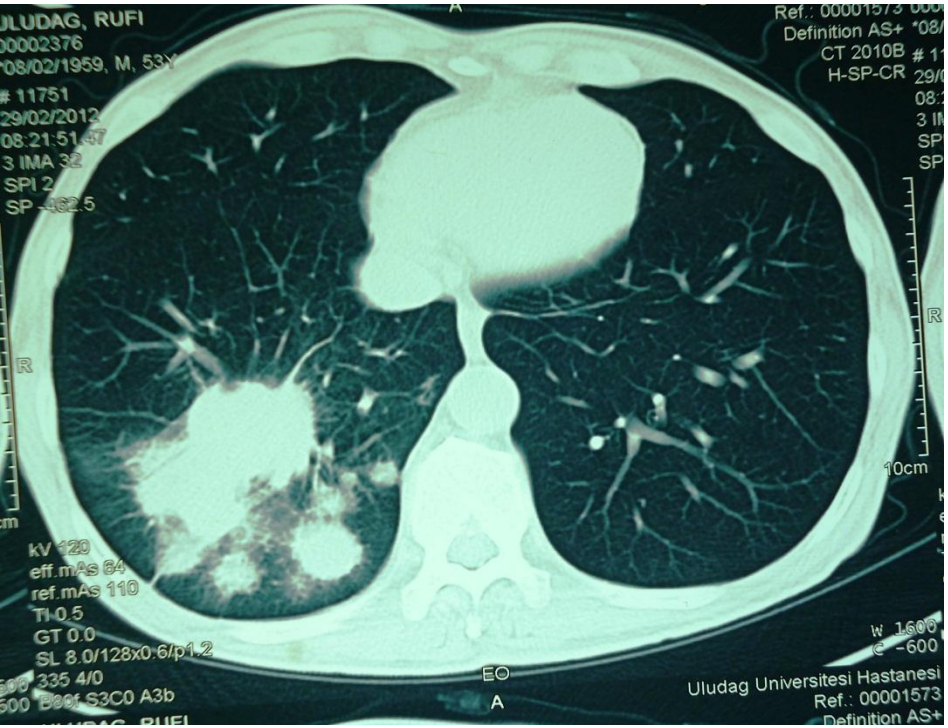
Olgu-2

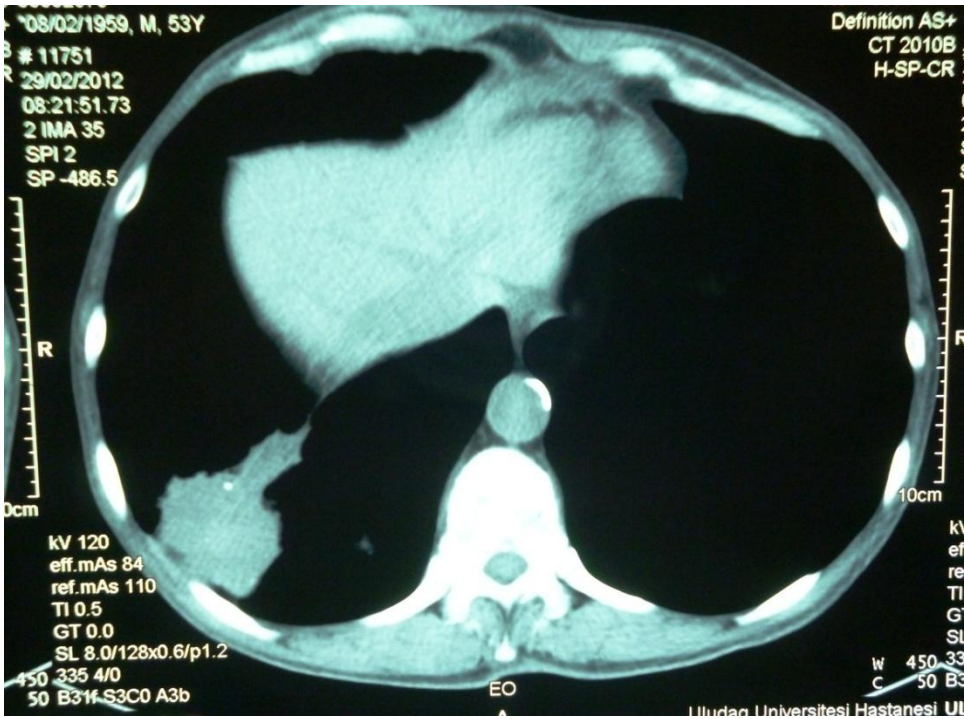
- RU, 54 yaşında erkek hasta
- 2008 yılında kadaverik renal transplant
- Primer hastalık bilinmiyor
- Basiliksimab indüksiyonu almış (9 ay TMP/SMX ve 4 ay asiklovir proflaksisi ile)
- Ardından Tacrolimus + MMF + Prednizolon ile takipte
- Serum kreatinin 0.8 mg/dL

- Şubat 2012’ de ateş, öksürük ve balgam şikayetleri ile başvurdu



- Pnömöni düşünülerek Sefepim + Klacid başlandı
- Klinik yanıt alınınca 14 gün sonra taburcu edildi
- Poliklinik kontrolünde radyolojik regresyon gözlenmeyince malignite ön tanısıyla toraks BT istendi
- Sağ akciğer alt lob postero-bazal segmentte 7X5 cm kitle (malignite ekarte edilemez)


ULUDAG, RUFI
00002376
*08/02/1959, M, 53Y
11751
29/02/2012
08:21:51.47
3 IMA 32
SPI 2
SP -462.5
Ref.: 00001573
Definition AS+
CT 2010B
H-SP-CR
10cm
kV 120
eff.mAs 64
ref.mAs 110
TI 0.5
GT 0.0
SL 8.0/128x0.6/p1.2
335 4/0
B30f S3C0 A3b
W 1600
C -600
EO
A
Uludag Universitesi Hastanesi
Ref.: 00001573
Definition AS+


*08/02/1959, M, 53Y
11751
29/02/2012
08:21:51.73
2 IMA 35
SPI 2
SP -486.5
Definition AS+
CT 2010B
H-SP-CR
R
10cm
kV 120
eff.mAs 84
ref.mAs 110
TI 0.5
GT 0.0
SL 8.0/128x0.6/p1.2
335 4/0
B31f S3C0 A3b
W 450
C 50
EO
Uludag Universitesi Hastanesi

Tanınız nedir?

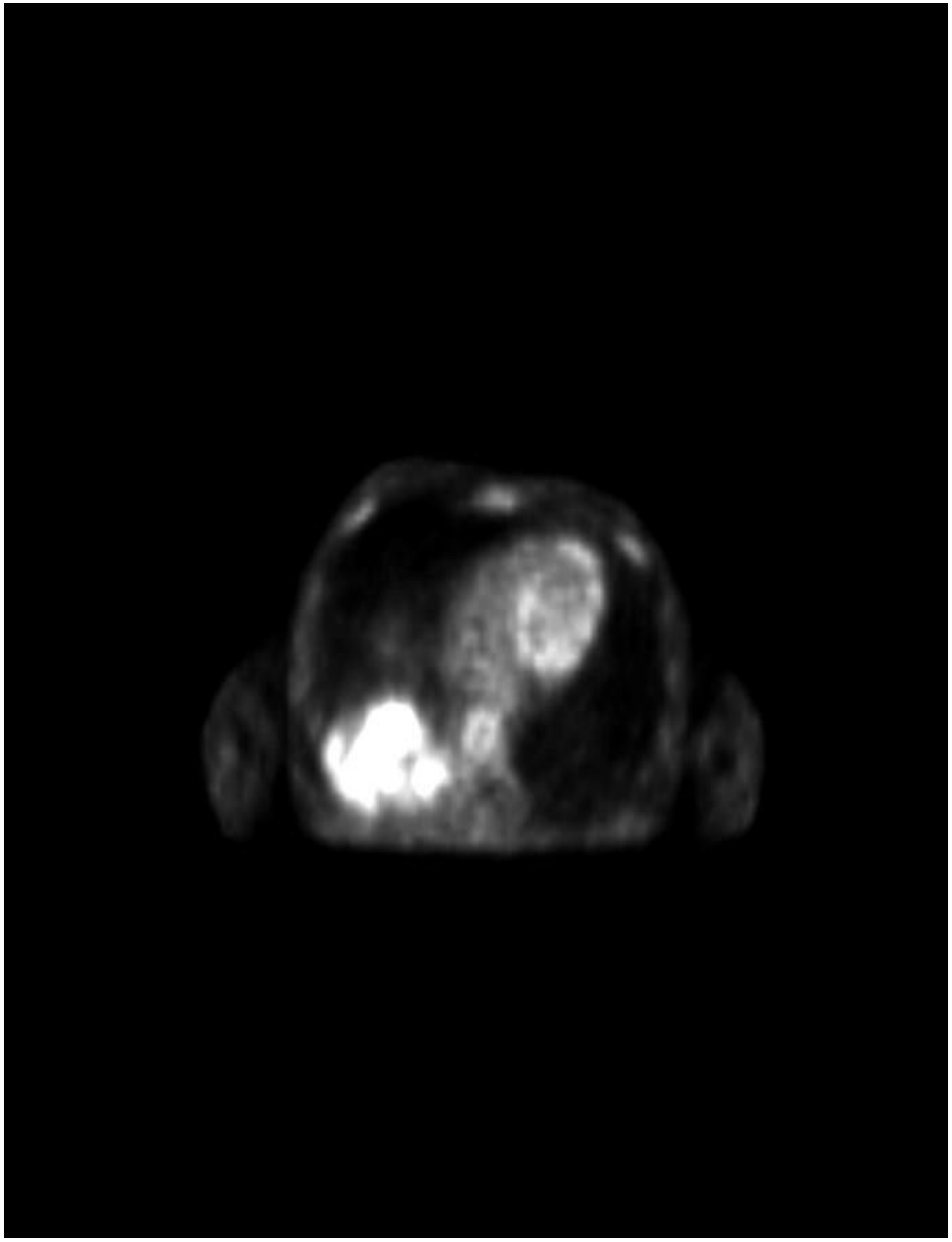
- Lenfoma
- AC Ca.
- Tüberküloz
- Abse
- Nokardiyoz

Tanı için başka neler yapılmalı?

- Bronkoskopi
- BAL
- BAL-GM
- PET-BT
- Transtorasik biyopsi
- Serum-GM
- CMV-DNA

- Bronkoskopi yapılıyor
  - Tüm lob ve segment ağızları doğal
  - Alınan bronş lavajının sitolojisi normal ve kültürlerinde üreme yok

- PET-BT
  - Sağ alt lob posterobazal segmentte 7X6 cm düzensiz sınırlı lezyon ve çevresindeki nodüllerde malignite derecesinde metabolik aktivite artışı (SUV_{max} :13.14)



- Transtorasik biyopsi (BT eşliğinde)
  - Akciğer parenkimine ait kronik iltihabi hücreler içeren bağ dokusu alanı

- Hastanın transtorasik iğne biyopsisi tanı koydurucu değil
- Malignite ön tanısıyla VATS (video yardımlı toraks cerrahisi) planlanmış
- Hasta kabul etmemiş
- Tekrar transtorasik iğne biyopsisi yapılmış (dış merkez)

- Patoloji
  - Bronşiyolitis obliterans organize pnömöni
  - Göğüs Hastalıkları tarafından hastaya 1 mg/kg/gün steroid başlanmış

Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni

- Bronşiyolitis obliterans organize pnömoni (BOOP); küçük hava yolları lümeninde, alveoler duktuslarda fibrotik granülasyon doku tıkaçları, alveollerde köpüksü makrofaj hücreleri ve interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterli bir klinikopatolojik sendromdur

Çildağ Orhan ve ark. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002

Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni

- Hastalığın en sık semptomları kuru öksürük ve egzersizle artan nefes darlığıdır. Klinik grip benzeri semptomlar öksürük ve nefes darlığı ile başlar, ilerleyen dönemlerde halsizlik, yorgunluk ve kilo kaybı eklenir.
- Fizik bakıda hastaların 2/3'ünde raller duyulur

Çildağ Orhan ve ark. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002

BOOP Etiyolojisi

- İlaçlar
  -Antibiyotikler(nitrofurantoin)
  -Antiepileptikler(karbamazepin)
  -Antiaritmikler(Amiyodaron)
  -İmmünmodülatörler(İnterferon)
- Enfeksiyonlar
  -Bakteriyel
  -Viral
  -Paraziter
  -Fungal

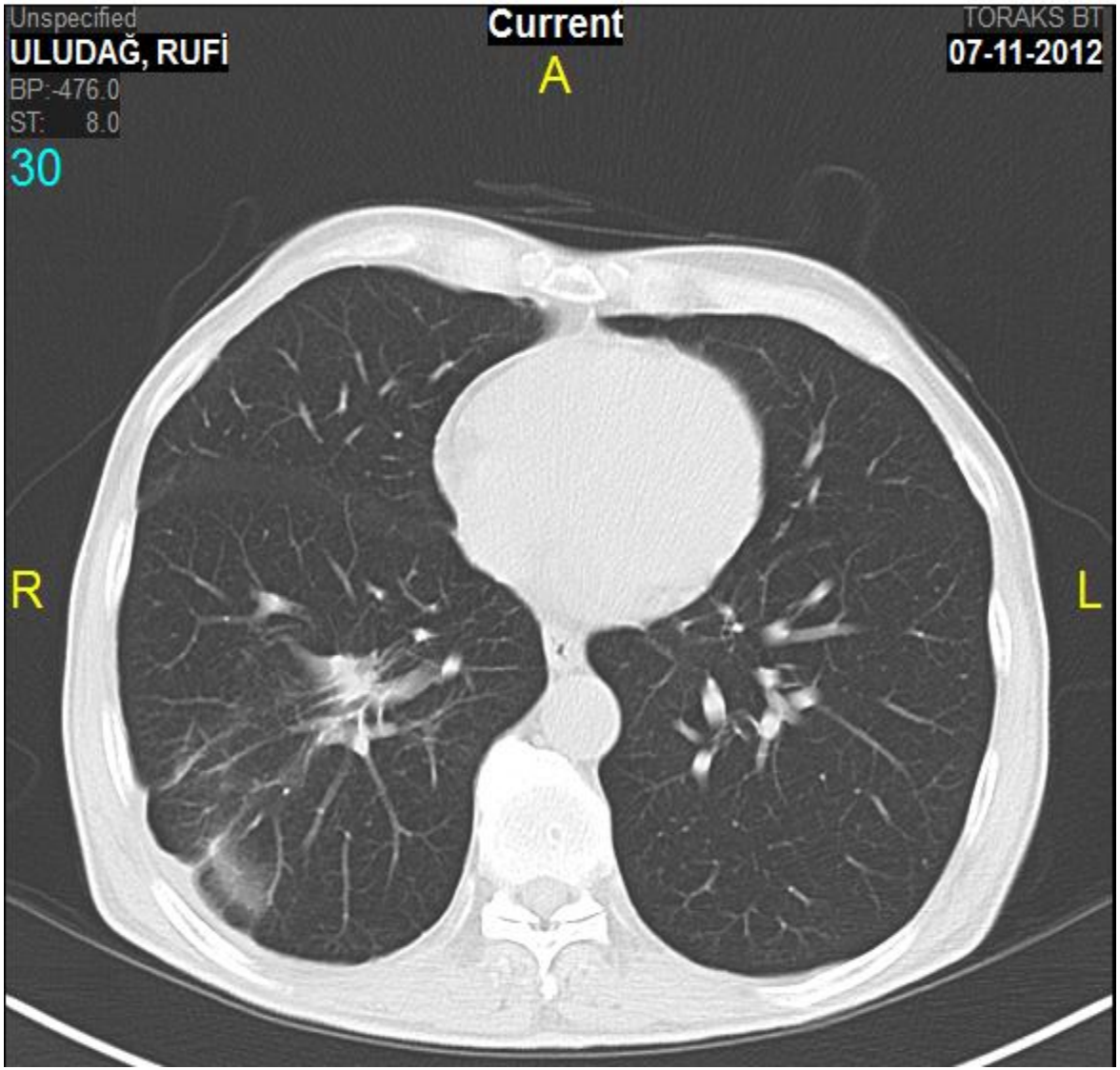
Roberton BJ, Hansell DM. Eur Radiol 2011

BOOP Etiyolojisi

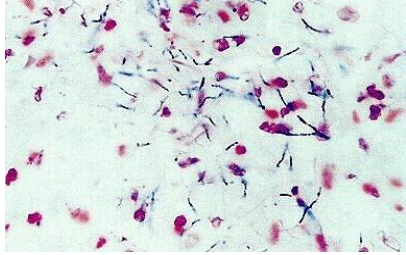
- İnflamatuvar
  -Dermatomyozit
  -Wegener Hastalığı
- Malignite(Akciğer kanseri)
- Transplantasyon(HKHT)
- İnterstisyel akciğer hastalığı
- Sınıflandırılamayan(RT)

Roberton BJ, Hansell DM. Eur Radiol 2011

- Hasta steroid tedavisinin 4. günündeyken alınan doku kültüründe *Nocardia* spp. üremesi olduğu bildirildi
- Steroid tedavisi sonlandırıldı ve İmipenem + TMP/SMX başlandı


Unspecified
ULUDAĞ, RUFİ
BP:-476.0
ST: 8.0
30
Current
A
TORAKS BT
07-11-2012
R
L

Nokardiyoz - SOT



- 5126 transplant hastası
- 35(%0.6) hastada nokardiyoz
- Hastaların %77'sinde sadece akciğer tutulumu
- Risk faktörleri
  - -Yüksek doz steroid kullanımı
  - -Son 6 ay içinde CMV hastalığı
  - -Son 30 gün yüksek kalsinörin inhibitör düzeyi
- 24(%69) hasta TMP/SMX profilaksisi altında

Peleg A et al. Clin Infect Dis 2007

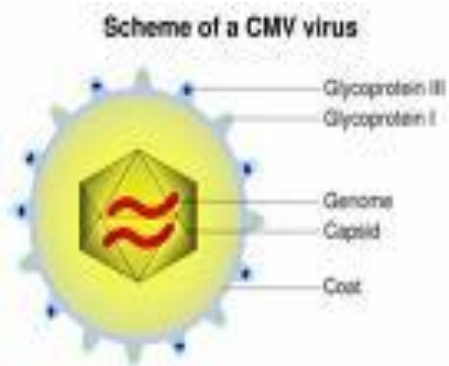
Transplant Hastasında Ateş

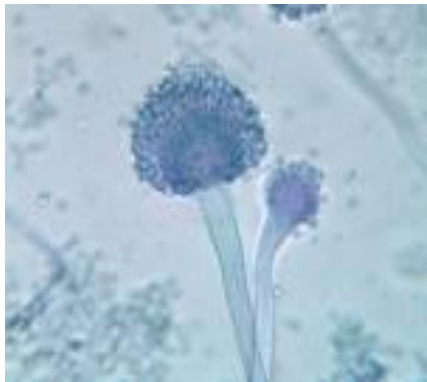
- Enfeksiyonlar ateş ile seyretmeyebilir
- Enfeksiyonun en sık belirtisi ateş
- Enfeksiyon-rejeksiyon ayırıcı tanısı

Transplant Hastalarında Tanı Güçlüğü

- Klinik bulgular silik ve atipik
- Enfeksiyon dışı nedenler
- Birden fazla enfeksiyon etkeni
- Tanı girişim zorluğu

- 55 yaşında erkek hasta
- 16 yıl KRY, 2008'de renal transplantasyon
- Halsizlik, ateş, göğüs ağrısı, baş ağrısı
- Sefepim IV
- CMV DNA 429.878 kopya/ml + hepatit
- Gansiklovir
- Ateş yüksekliği devam ediyor
- Balgam: *A. fumigatus* ve GM(+)





Transplant Hastasında Ateş

- Ateş acil durum olarak ele alınmalıdır
- Transplantasyon sonrası geçen süre
- Enfeksiyon için risk faktörleri aranmalıdır
  - -Transplantasyon öncesi dönem(CMV serolojisi, profilaksiler, Toksoplazma, Hepatitler)
  - -Önceden geçirilmiş enfeksiyonlar
  - -Önceden antibiyotik kullanımı
  - -Dirençli bakterilerle kolonizasyon
- Aşılar
- Hayvan teması
- Çevre ve seyahatler
- Çiğ meyve ve sebze

Bouza E et al. Infect Dis Clin N Am 2007

Transplant Hastasında Ateş

- Fizik muayene: Bilgiler ikinci elden olmamalı
  - -Cilt muayenesi
  - -Oral kavite
  - -Tüm sistemler
  - -Gözdibi
- Sendromik yaklaşım ve ayırıcı tanıdaki olası etkenlerin azaltılması
  - -Spesifik olmayan ateşli hastalık
  - -Pnömoni
  - -ÜSE
  - -MSS vd.

Bouza E et al. Infect Dis Clin N Am 2007
Jani A et al. Emedicine Medscape 2012

Transplant Hastasında Ateş

- Ateş dışında bulgu yok

  -Hemogram, idrar analizi ve kültürü
  -Göğüs grafisi - BT
  -Kan kültürü alınması
  -CMV PCR
  -PPD
  -Solunum yolu virüsleri için antijen arama veya PCR

- Pulmoner infiltrasyon

  -Alveolar : Tedaviye rağmen ateş devam ederse bronkoskopi ve BAL
  -İntersitisyel : BAL

- Tedavi ampirik olarak başlanmalıdır

Jani A et al. Emedicine Medscape 2012

Uludağ’da İki Çiçekli Safran