

## Böbrek Transplant Alıcılarında Akciğer İnfeksiyonları

Alpaslan Ersoy\*, Mahmut Yavuz\*, Mustafa Güllülü\*, Kamil Dilek\*, Mustafa Yurtkuran\*

### ÖZET

Bu derlemede, böbrek transpalnt alıcılarında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan akciğer infeksiyonlarında tanı ve tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek transplantasyonu, akciğer, infeksiyon

### SUMMARY

#### Pulmonary Infections in Renal Transplant Recipients

In this article, the diagnostic and treatment approaches of pulmonary infections in renal transplant recipients, which is an important cause of morbidity and mortality, had been reviewed.

**Key words:** Renal transplantation, lung, infection.

### GİRİŞ

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda yeni oluşan pulmoner infiltratların tanısı ve tedavisi genellikle güçlük yaratır. Pulmoner komplikasyonların % 75 gibi büyük bir kısmını infeksiyonlar oluşturur. Hastaların yaklaşık yarısında birden fazla infeksiyon ajanı ya da infeksiyon ve infeksiyon dışı patolojiler birlikte görülür (1,2).

Renal transplantasyonun başarısı, greftin reddini engelleyecek yeterli immunosupresyon ile alıcıyı infeksiyondan koruyacak yeterli düzeyde bağışıklığın sağlanması arasındaki dengeye bağlıdır (3). Cerrahi teknikte ve immunosupresif tedavide kaydedilen tüm gelişmelere rağmen, transplantasyon sonrası gelişen infeksiyöz komplikasyonlar morbidite ve mortaliteyi hala ciddi bir şekilde etkilemektedir (4). Bu hastalarda hücresel bağışıklık bozulmuş olduğundan, solunum yolları infeksiyonları normal kişilere ve genel hastane hastalarına göre daha sık görülmektedir (3). Hastaların yaşının 40'ın üzerinde olması, hiperglisemi, lökopeni, azotemi gibi faktörler infeksiyona zemin hazırlamaktadır (4). Nötropeni, bakteri ve mantar organizmalarının yaptığı infeksiyonlar için önemli bir risk faktörüdür (5). Ülkemizde 1975'ten 1998 yılı sonuna kadar yapılan böbrek transplantasyonu sayısı 3954'tür. 2651'i halen yaşamaktadır ve 1998 yılı mortalite analizinde infeksiyonlar en önemli ölüm nedenidir (% 53.3) (6). Böbrek alıcısında ölümlerle sonuçlanma olasılığı en yüksek infeksiyöz durumun pnömoni olması nedeniyle bu hastalara yaklaşımın iyi bilinmesi gerekmektedir.

Hastalar ilk ay içinde genel olarak hastanede izlendikleri için, bu dönemde hastane kökenli infeksiyonlar sık görülür. Nakil sonrası 1-6. aylar bağışıklığın en yoğun baskılandığı dönemlerdir ve fırsatçı infeksiyonlar daha sıktır. 6. aydan sonra ise olgularda rejeksiyon olup olmamasına ve dolayısıyla uygulanan immunosupresiflerin yoğunluğuna paralel olarak, toplum kökenli infeksiyon etkenlerinin yanısıra, fırsatçı patojenlere de rastlanmaktadır (Şekil 1). En sık sorumlu organizmalar; bakteriler (S.aureus, enterik gram negatif basiller, Str.pneumoniae, legionella pneumophila, mycobacterium tuberculosis ve nocardia asteroides), virüsler (cytomegalovirus, herpes simplex, varicella zoster, adenovirus, respiratory syncytial virus ve influenza), mantarları (cryptococcus, aspergillus, coccidioidomycosis, histoplasmosis, mucormycosis ve candida) ve parazitlerdir (pneumocystis carinii ve strongyloides stercoralis) 3,5,7. Ortalama olarak infeksiyonların % 50'si vuraslardan % 30'u bakterilerden ve % 5'i mantarlardan kaynaklanır. % 15'i ise birçok mikroorganizmaya bağlıdır (3).

## KLİNİK BULGULAR

Hastalar genellikle astımlı, sigara alışkanlığı olan ve akut bronşit atakların amaruş kalmış kişilerdir. Pnömoni; genellikle soğuk algınlığını takiben belirgin klinik ve radyolojik bulgu olmadan, öksürük ve pürülan balgam şikayetleriyle başlar (3).

## BAKTERİYEL PNÖMONİLER

Prodüktif bir öksürük ve pürülan balgamın eşlik ettiği kısa bir hastalık süresinden sonra lokalize pulmoner infiltrat bakteriyel etiyojolojiyi düşündürür (3). Balgamın gram boyaması polimorfonüveli granülositleri ve etken organizmayı gösterebilir. Erken dönemde gram negatif enterik basiller ve S.aureus sık görülür. Primer viral solunum yolu infeksiyonlarında komplikasyon olarak Str. Pneumoniae, H.influenzae, S.aureus veya grup A streptokoklara bağlı pyojenik pnömoni oluşabilir (7).

Legionella çoğu merkezde rastlanan nozokomiyal bir patojendir. L.micdadei sıklıkla nakli izleyen ilk 60 gün içinde oluşur ve daha hafif bir klinik tablo il eseyreder. L.pneumophilia lobar pnömoni, interstisyel infiltratlar, kavitasyon ve efüzyonu kapsayan radyografik anormallikler ve akciğer dışı tutulum (deri, böbrek, santral sinir sistemi ve karaciğer) bulguları gösterir (3,7). Ateş, kuru öksürük, plevral ağrı, gastrointestinal semptomlar, ajitasyon ve küfüzyon ile kendini gösteren ciddi pnömonidoe legionella düşünülmelidir (8). Ayrıca nakil sonrası birkaç yıldır ılımlı dozda immunosupresif ilaç kullanan iki böbrek transplant alıcısında, hafif semptomlarla başlayıp multisistem organ yetmezliğiyle kaybedilen L.cincinnatiensis'e bağlı pnömoni bildirilmiştir (9).

Nocardia pnömonisinde etken N. Asteroides ve daha az sıklıkla N.brasillensis'dir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pulmoner veya sistemik nocardia infeksiyonu mortalitesi birkaç dekad önce % 50 iken, hızlı tanı ve sulfonamid uygulanımı ile artık azalmıştır (3). Renal allograft alıcılarında nocardiosis insidensi, böbrek nakli yapılan hastanelerde % 20'ye ulaşırken diğer merkezlerde % 3-4'den azdır (10,11). Bir seride 23 yıllık izlemde 500 böbrek transplant alıcısında nakilden sonra iki ay ile iki yılın üzerinde sürede ortaya çıkan pulmoner tutulumlu sadece 9 nocardiosis olgusu (% 1.8) bildirilmiştir. Major klinik tablo pulmoner infeksiyondur. Kan yoluyla invazyon mümkündür. Klinik başlangıç genellikle ateş, nonprodüktif öksürük ve plöritik ağrı ile subakuttur. Fakat hastaların % 40'ı asemptomatiktir. Deri ve santral sinir sistemini kapsayan diğer organlara yayılım hastaların yaklaşık % 50'sinde olur (3,7,10). Tipik radyolojik bulgular kaviteli soliter nodüller, konsolidasyon ve daha az sıklıkla multipl nodüllerdir (10,12).

## VİRAL PNÖMONİLER

CMV infeksiyonu insidensi renal transplant alıcılarında % 75 olarak bildirilmiştir (3,7). Ülkemizde alıcı ve vericilerdeki yüksek seroprevalans (% 90) nedeniyle, sıklıkla reaktivasyon veya reinfeksiyon (% 33-81) görülmektedir (13,14). Tipik olarak nakilden sonra 4 ile 10 hafta arasında, pik yapan veya sürekli ateşle başlar. Lökopeni, trombositopeni ve atipik lenfositler bu dönemde siktir. Serum AST düzeyi artar ve solunum belirtileri (nonprodüktif öksürük, nefes darlığı, anormal kan gazları analizi), birkaç gün sonra oluşur. İnterstisyel pnömoni CMV infeksiyonunun en ciddi komplikasyonudur. Bilateral alt loblarda interstisyel infiltratlar tipiktir. Nadiren nodüler veya kaviter lezyonlar görülür. Genellikle benign başlamasına rağmen tanı karışıklığı yaratacak ölçüde pneumocystis ve mantarın da yer aldığı ikincil infeksiyonlar için öncül rol oynar. Subklinik formdan endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliğine kadar değişken seyir gösterir. Bazı serilerdey, asiste solunum gerektiren hastalarda % 90'a kadar yüksek mortalite oranı bildirilmiştir (3,7). Böbrek transplant hastalarında influenzanın ağırlığı ve sıklığı toplumla eşitir. İnfluenza A kış veya bahar aylarında bulaşır (3). Hafif üst solunum yolu infeksiyonundan, süperempoze pyojenik bakteriyel infeksiyon riskli hemorajik trakeobronşite kadar semptomlar oluşturabilir (7).

Varicella zoster böbrek transplantlı hastaların yılda yaklaşık % 3'ünde, yani normal toplumdakinin on katı oranında meydana gelir. Pnömoni, ensefalit veya menenjit sonunda oluşabilir ve öldürücüdür (3). İmmunosupresif tedavi protokolüne mycophenolate mofetil eklenerek immunosupresyonun arttırılmasının varicella infeksiyonuna duyarlılığı çoğalttığı bildirilmiştir (3).

Böbrek allogreft alıcılarında normal toplumdan çok daha ağır seyreden adenovirus infeksiyonları olduğuna dair çok az delil vardır. Nadiren önceden tanımlanmamış tipleri de dahil interstisyel pnömoniye neden olabilirler (3).

## **TÜBERKÜLOZ**

Pulmoner tüberküloz, özellikle ülkemizde transplant hastalarında atlanmaması gereken önemli bir infeksiyondur (8). Renal transplant alıcılarında tüberküloz prevalansı dünyada Kuzey Amerika'da % 0.5-1'den Hindistan'da % 11.5'a kadar farklı oranlarda değişir (16,17). Ülkemizde ise bir çalışmada % 2-4 olarak bulunmuştur (18). Literatürde dissemine hastalık prevalansı % 38.7 iken, bir seride % 64.3 olarak bildirilmiştir (19).

Uzun süreli diabetes mellitusu olan transplant hastalarında 1. aydan sonraki pulmoner infiltrasyonda ilk akla gelmelidir (8). Latent pulmoner veya ekstrapulmoner infeksiyonlar reaktive olur. Nadir durumlarda, tüberküloz infeksiyonu gizli genitorüner tüberkülozu olan bir vericiden alınan infekte allogreftten direkt olarak geçebilir (3,7).

Ülkemizde bir merkezde 13 yıllık sürede izlenen 520 böbrek transplant alıcısının 22'sinde (%: 4.2) nakilden ortalama 44 ay sonra (oran, 3-111 ay), çeşitli organ tüberkülozları saptanmıştır. Plevral veya pulmoner tüberküloz oranı ise % 54 olarak bildirilmiştir (20). Güney Afrika'da Cape Town bölgesinde izlenen 487 böbrek transplant alıcısının 21'inde ise nakilden ortalama 14 ay sonra (oran, 2-74 ay) M.tuberculosis tespit edilmiştir (% 4.3). Hayatta kalan 12 hastanın 10'unda greft fonksiyonunun iyi olduğu, 2'sinin diyalize döndüğü, ayrıca 2 olguda birlikte pulmoner nodüla, 1 olguda CMV pnömonisi, 1'inde ise exitus ile sonuçlanan cryptococcus menenjitisi ve E.coli bakteriyemisi saptandığı bildirilmiştir (19).

## **PARAZİTER PNÖMONİLER**

P.Carinii pulmoner infeksiyonu TMP-SMX profilaksisi almayan renal transplant alıcılarının % 10'unda oluşur (21). Nadiren grafi temizdir. Bu hastalarda muhtemelen yeni bir infeksiyon olarak gelişmektedir (3). Çoğu AIDS'li hastada kısmen hafif seyretmesine karşın, bağışıklığı baskılanmış kişilerde pnömoni hızlı seyrederek (22). P.corinii infeksiyonunda fizik muayenede bulgu olmaksızın ateş, nonprodüktif öksürük ve nefes darlığının diffüz ve bilateral radyolojik değişikliklerle beraber olması tipiktir. Progresif taşipne, dispne ve arteriyel kan gazlarında bozulma gözlenir. Tipik grafi bulgusu alveoler konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz akciğerin periferlerine ilerleyen bilateral perihiler infiltratlardır (3,7,21).

Strongyloides stercoralis küçük bir intestinal nematodur. Yaygın strongyloidosis, tropikal bölgelerden gelen (Hindistan ve Uzakdoğu) hastalarda görülebilir. Endemik alanlardaki hastaların dışkıında nakil öncesi rhabditiform larva aranmalıdır. Kortikosteroidler veya immunsupresifler verilirse doğal helmintik yaşam siklusunda hızlanma oluşur. Bu hiperinfeksiyon sendromu sıklıkla pulmoner infiltratlar, gram negatif bakteriyemi ve septik şok ile seyrederek (7).

## **FUNGAL PNÖMONİLER**

Retrospektif bir analizde 512 böbrek transplant alıcısında 18 invazif fungal infeksiyon (% 3.5) bildirilmiştir. Bunların 4'ü aspergillusla bağlı pnömoni idi (23). A.fumigatus, A.niger ve A.flavus pulmoner hastalık yapabilir (7). İnfeksiyonun primer odağı akciğerlerdir. Yüksek ateş, yan ağrısı, nefes darlığı, öksürük, hemoptizi ile seyreden nekrotizan hızlı seyirli bir bronkopnömoni gelişir. Kaviteasyon, vasküler invazyon ve hemorajik infarkt yapabilir (3,7). Resim 1'de nakil sonrası aspergillus pnömonisi gelişen ve amfoterisin ile başarıyla tedavi edilen böbrek transplant olgumuzun radyolojik bulgular sunulmuştur.

Candida pnömonisi, ancak kandidemi seyrinde ya da yaygın oral candidiazisi olan bir olguda aspirasyonla gelişebilir (7). Cryptococcus neoformans, coğrafik yaygın dağılım gösterir. Kuş feçesinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Akut ya da reaktivasyon infeksiyonu sonrası görülen pulmoner

infiltratlar, interstisyel veya nodüler olabilir. Sıklıkla hiler veya mediastinal lenfadenopati eşlik eder. Santral sinir sistemine öncelikle yerleşir ve menenjit, intrakranial kitle lezyonlarına neden olur (7). Endemik alanlardaki tipik konakların aksine, böbrek transplant hastalarında disseminasyonun bulgusu olan mukozal ülserasyonlar nadirdir (3,7).

Bazı ülkelerde coccidioidomycosis veya histoplasmosis gibi endemik mantar hastalıklarının reaktivasyonu veya enfeksiyonu görülebilir (3). Dünya literatüründe bugüne kadar böbrek transplant alıcılarında 45 histoplasmosis bildirilmiştir. Bunların 14'ünde (% 13.1) pulmoner tutulum vardı. Enfeksiyon, en erken nakil sonrası 5. günde en geç 20. yılda ortaya çıkmıştır. Vakaların % 65'inde 1. yıldan sonra gözlenmiştir. Yoğun immunsupresif tedavi (antilenfosit globulinler veya metilprednisolon) ve CMV enfeksiyonu risk faktörleridir. Primer pulmoner tutulum en yaygın formudur. % 90 olguda asemptomatiktir. Kalanında sınırlı ateş, nonproduktif öksürük ve nefes darlığı görülür. Patolojik olarak akciğerlerde nekrotizan granulomalar yapar. Kaviter lezyonlar ve bronşiektazi görülebilir (24). Histoplasmosis ile hastaların yaklaşık % 10'unda dissemine hastalık görülebilir. Bir seride ise 25 yıl süreyle izlenen 1074 böbrek transplantı alıcısında sadece 5 dissemine histoplasmosis (pulmoner tutulumlu) tespit edilmiştir (% 0.4) (25). Coccidioides immitis endemiktir. Yenidoğan artrosporlarının inhalasyonu ile enfeksiyon oluşur. Primer ve reaktivasyon pulmoner hastalıkları derin immunsupresyonun ilk periyotlarında oluşur. Ayrıca, % 75 olguda kemik, eklem ve santral sinir sistemine yayılır. Mortalite oranı % 63'tür (7). Mucormycosis yaşamı tehdit edebilen nadir bir fırsatçı enfeksiyondur. Bu hastalık için risk faktörleri, uzun süren nötropeni, aşırı doz demir ve alüminyum nedeniyle =elasyon tedavisi diabetes ve immunosupresyonudur. Son 30 yılı kapsayan bir derlemede, çeşitli hastalıklarda tespit edilen 87 pulmoner mucormycosis olgusunun 6'sının böbrek transplant alıcılarında olduğu bildirilmiştir (% 6.9). En sık görülen semptom bulgular; ateş, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, taşipne, hemoptizi v ebalgam, en sık görülen radyolojik bulgular ise özellikle üst kısımda görülen infiltrasyon, kavite ve konsolidasyonlar olmuştur (26).

## **AYIRICI TANI**

Ateş ve radyolojik bulgu olan hastalarda problem enfeksiyon dışı hastalıkların da ayırıcı tanıda yer almasıdır. Transplant hastalarında enfeksiyonlar dışında sepsis, masif transfüzyon, aspirasyon, volüm yüklenmesi (kristalloid, kan), kalp yetmezliği, ilaüç pnömonisi, tümör ve akciğer vaskülitide de diffüz pulmoner infiltrasyon yapabilirler (3,27). Ayrıca, hipervolemi, kalp yetmezliği, üremi ve pulmoner embolide plevral effüzyon görülebilir. Bu durumda diğer klinik bulgularda değerlendirilmelidir (27). Klinikte soğuk algınlığı ve titremenin bulunması, enfeksiyonu telkin eder. Plöral ağrı ile plörezi ve plöral sürtünme, pneumocystis enfeksiyonu, akciğer ödemi ve alveol kanaması kliniğinde yoktur. Aşikar ortopne, gallop ritminin bulunması, boyun ve ven basıncının artması, çevresel ödem ve günlük ağırlık artışından sıvı birikiminin anlaşılması ve nihayet akciğer filminde büyümüş kalb gösgesi ve genişlemiş pulmoner venler veya septalar, kardiyovasküler kaynaklı akciğer ödemi düşündürür. Bazen karar için wedge basıncının ölçümü gerekebilir. Kanlı balgami nfeksiyon sendromlarına ait olabileceği gibi, özellikle glomerulonefrit geçmişi olanlarda ve düşük hemoglobin düzeyi olanlarda akciğer embolisi ve akciğer kanaması olasılığını düşündürebilir. Rastlantisal epilepsi v ediyabeti olan, şuuru kapalı hastalarda ya sıklıkla üst lobda iki taraflı yaygın gölgelenme gösteren basit bir pnömoni ya da anaerobik enfeksiyona bağlı aspirasyon pnömonisi gelişebilir (3).

Pnömonide fizik muayene, tanı açısından yanıltıcı olabilir. Ciddi nefes darlığı ve hipoksemisi bulunan radyolojik olarak diffüz infiltrasyon gözlenen hastalarda bile normal oskültasyon bulguları saptanabilir. Aksine bazen grafide infiltrasyon görülmeden önceki dönemde oskültasyon bulguları saptanabilir. Bazı etkenler (virüs, mantar, legionella, mycobacterium) akciğer dışı tutulumda yapabileceğinden bu bulguların saptanması ayırıcı tanıda oldukça değerlidir. Akciğer infiltrasyonunun tipi ayırıcı tanıda yararlı olmasına rağmen patognomonik değildir (28). Genelde, hastalığın basamakları ve radyolojik değişikliklerin karakteri önemli ipuçları sağlayabilir (27) (Tablo 1).

## **LABORATUVAR**

### **Non-invazif işlemler**

Solunum yolları örneklerinin mikrobiyolojik ve patolojik açıdan incelenmesi önem taşır. Direkt preparatlar incelenir. Bakteriyel, mikobakteriyel, viral ve fungal kültürler ve serolojik yöntemler kullanılabilir (5).

CMV, legionella, pneumocystis gibi bazı infeksiyonlarda örneklerden doğrudan antijen tanımlanması mümkün olabilir. İdrarda legionella antijeni gösterilebilir (5). Birkaç çalışmada serumda aspergillus antijeni araştırılmış ve % 75 duyarlılık ve % 100 özgüllük bildirilmiştir. Cryptococcus için kanda antijen baskısında duyarlılık % 67, özgüllük % 100 olarak bildirilmiştir. BAL sıvısında da 1.8 ve üzerindeki bir titre anlamlı bulunmuştur. Cryptococcus antijenleri % 90'dan fazla olguda BOS'nda saptanır (18).

Dissemine infeksiyonda mantar, idrar veya prostat sekresyonundan elde edilebilir. Histoplasmosis pulmoner sekresyon, kemik iliği veya karaciğer biyopsi örneğinde gösterilebilir. Kompleman fiksasyon titresi aktif hastalıkta 1:32'yi aşar. Serum ve BOS'nda latex aglutinasyonu ile C.İmmittis'e karşı antikor testi yapılır. Kompleman fiksasyonu aktif hastalığın bir göstergesidir (7). Bunların yanısıra, özellikle primer viral infeksiyonlarda etkene yönelik antikorların serolojik yöntemlerle gösterilmesi tanıya yardımcı olmaktadır (5).

CMV infeksiyonunda dokuda virusun oluşturduğu tipik intranükleer ve/veya intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi ve histolojik tanı konmuş olur. Fakat duyarlılığı % 8-29'dur. BAL sıvısının sistolojik incelenmesinde daha yüksek olasılıkla sitopatik etkinin gösterilebileceği düşünülmektedir. Hücre kültüründe ise sonucun alınması için 10-14 günlük uzun bir süreye gerek vardır. Antijene karşı antikor yanıt gücü nispeten korunmuş olgularda IgG titresinde dört katlık bir artış olmasının akut CMV infeksiyonu tanısı koydurabileceği bildirilmektedir. Önceden CMV serolojisini bilmek yardımcı olacaktır. BAL sıvısından elde edilen hücrelerde antijen aranmasının duyarlılığı % 80-86, özgüllüğü ise % 84'tür (5,18).

Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) giderek yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. CMV infeksiyonunda BAL sıvısında ve plazmada PCR yöntemi kullanılmasının tanıda duyarlılığı sırasıyla % 100 ve % 97, özgüllüğü ise % 50-60 ve % 59'dur. P.Carinii infeksiyonunda ise balgam ve ağız çalkalama sıvısında duyarlılığı sırasıyla % 100 ve % 78, özgüllüğü % 93 ve % 100'dür. Fakat PCR, BAL sıvısında zaten rutin boyama ve ebakı yöntemleri ile çok yüksek olan pneumocystis duyarlılık oranlarına pek katkı sağlamamıştır (18).

Strongyloidosis'te nadiren eozinofili görülebilir (3). Ayrıca, pnömoniler sıklıkla bakteriyemi ya da ungemi ile birlikte olduğu için, bu olgulardan hemokültür gönderilmesi gerekir (5).

## **BALGAM ANALİZİ**

Gram boyama ve kültür için yeterli balgam örneği (şayet nötropenik değilse, 100x büyütmede > 25 nötrofil ve <25 epitel hücresi) elde edilmesi, genellikle pulmoner infeksiyon riski olan bir hastanın değerlendirilmesinde özellikle akut bakteriyel, pneumocystis ve myobacterial pnömoniler de ilk tanısıl adımdır (29,30).

Non-HIV bağışıklığı baskılanmış hastalarda pneumocystis ve diğer patojenlerin (legionella, nocardia, histoplasmosis, cryptococcus, coccidioidomycosis) tanısında balgam analizinin duyarlılığı ve özgüllüğü hakkında sınırlı bilgi vardır. Spesifik boyamalar bu etkenlerin her birine ait karakteristik morfolojik özellikler gösterir (29,30). Ama bazı viral (cytomegalovirus) veya fungal (aspergillus, candida) pnömonilerde tanıda yetersizdir. Bazı fungus veya bakteri formlarında kolonizasyon ve gerçek infeksiyon arasındaki fark kolay olmayabilir (30). Ayrıca özellikle kronik solunum yolu hastalarında olmak üzere, kolonizasyonu invazif aspergillustan ayırt etmede genellikle yetersiz kalır. Aspergillus normal florada bulunabilir. İki ardışık balgam örneğinden mantarın elde edilmesi pulmoner infiltratın kesin tanısı için değerlidir (5,18).

## **İNVAZİF İŞLEMLER**

**Bronkoalveolar lajaj (BAL), Bronşial Fırçalama ve Transbronşial Biopsi (TBB)**

Bu yöntemler, fiberoptik bronkoskopi ile yapırlar ve mikrobiyolojik, histolojik ve sitolojik değerlendirmede yararlıdır. Diffüz infiltrasyonlarda pneumocytis pnömonisini ve pulmoner hemorajiyi % 80-95 oranında ayırt ettirirler. Invazif fungal hastalıklarda BAL'ın özgüllüğü balgam kültürleri gibi değişkendir. Tanı, TBB veya açık akciğer biyopsisi ile histolojik değerlendirmeyi gerektirir. Büyük doku örnekleri gerektiren ilaç toksisitesi, metastatik hastalık ve ARDS'de de bulgular nonspesifiktir (30).

Bu yöntemlerle bakteriyel etyoloji olasılığı yüksek lokalize infiltrasyonlarda, kontaminasyon olmaksızın materyal elde edilmesi için çift lümenli özel steril kateter sistemleri ile fırçalama teknikleri kullanılması ve alınan materyalin kantitatif kültürlerinin yapılması sonucu % 60-100 arasında pozitif tanı elde edilmektedir (28). Kanama, pnömotoraks ve anesteziye bağlı komplikasyonlar görülebilir (30). Retrospektif bir çalışmada 5 yıl boyunca 142 bağışıklığı baskılanmış hastaya yapılan 157 işlemde TBB'nin tanısız yararı değerlendirilmiş ve TBB ve BAL'ın tanısız değeri ve emniyeti karşılaştırılmıştır. Bu çalışmadaki 27 böbrek transplant alıcısına yapılan 33 bronkoskopik inceleme % 60.6 oranında tanı koydurmuştur (20 olgu). TBB 19 olguda tanısız bulunmuş (% 57.5) ve BAL ile karşılaştırıldığında ek olarak 11 olguda (% 33.3) daha tanısız katkı sağlanmış (p<0.01). BAL ise 9 olguda yardımcı olmuştur (% 27.2). TBB'nin tanısız değeri 19'dan 20 olguya yükselmiştir (% 3). İşlemlerde konulan tanılar, 4'ünde pneumocystis, 3'ünde tuberculosis, 2'sinde piyojenik infeksiyonlar, 5'inde fungal infeksiyonlar, 4'ünde CMV ve 2'sinde kaposi sarkoma olmuştur (31). Bu çalışmanın aksine birkaç araştırmacı ise BAL'ın TBB kadar tanısız yaklaşım oranı sağladığını bildirmişlerdir (32).

### **Açık akciğer biyopsisi veya torakoskopik akciğer biyopsisi (VATS)**

Spesifik etiyolojik tanı oranı yaklaşık % 60,70'dir. Nodül, kitle ve kaviteli lezyonlarda yüksek sonuç verir. Diffüz lezyonlarda ise transbronşiyal biyopsi tercih edilir. Bir çalışmada, organ transplant hastalarının % 87'sinde açık akciğer biopsisi ile pozitif tanı elde edilmiştir (28).

8 araştırmadan yapılan 437 hastalık bir derlemede yalancı negatif tanı insidensi % 6 bulunmuştur. Yanlış tanıları maligniteler, pulmoner aspergillus veya invazif candida pnömonisi cytomegalovirus ve nocardia'yı kapsayan bakteriyel infeksiyonlar olmuştur (33). Hastaların % 1'inde işleme bağlı mortalite bildirilmiştir (30).

Ayrıca periferik fokal ve özellikle kaviteli lezyonlarda perkütan ince iğne aspirasyonu iyi sonuç verebilmektedir (28).

### **TANISAL YAKLAŞIM**

Hikaye, fizik muayene, radyolojik ve başlangıç laboratuvar bulguları ile spesifik tanı konulamadığında ya invazif tanı yöntemlerine başvurulmalı ya da ampirik tedavi yapılmalıdır. Ampirik tedavide birden fazla ilaç kullanımının yarattığı olumsuzluklar ve tedavide başarısız olma riski, invazif tanı yöntemlerinin morbidite ve mortalite riskleri ile karşılaştırılarak her hasta için ayrı ayrı karar verilmelidir (28).

Lokalize infiltratlar sıklıkla bakteriyel kaynaklıdır. Klinik ve radyolojik düzelmelerinin yavaş olacağı da bilinerek hemen ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Non-invazif tanı yöntemleri il ebakteri dışı etkenler saptanırsa veya spesifik tanı elde edilemez ise, özellikle hastanın kliniği de hızla ilerliyorsa invazif işlemlere gerek vardır (28). Şekil 2'de bu hastalara tanısız yaklaşım şematize edilmiştir (3,8,30).

### **TEDAVİ**

Postoperatif komplikasyonlardan hastaların korunması gerekir. Sitotastik dozlarının ayarlanmasında alökosit sayımı yakından izlenmelidir. Özellikle akut rejeksiyon atakları sırasında uygulanan yüksek doz steroid ve poliklonal veya monoklonal immunglobulinler fatal olabilecek infeksiyon insidensini artırır. Bu devrelerde profilaktik antibakteriyel, antifungal ve antiviral uygulamalar birçok merkezde yapılmaktadır. Bu önlemlere ek olarak kliniğimizde, infeksiyon dönemlerinde ve ilk 3 ay içinde profilaktik olarak yüksek doz human immunglobulin uygulaması yapılmaktadır. Ciddi rejeksiyon ve infeksiyonun birlikte olduğu hastalarda prensip önce infeksiyonun tedavisidir. Gerekirse bu devrede

idame dozda steroid dışında tüm immunosupresyon durdurulmalıdır. Hastaların infeksiyondan kaybına izin verilmemelidir (8). Birçok araştırmacı siklosporin ve prednisolon rejimi alanlarda, azathiopirin ve prednisolon tedavisi alanlara kıyasla fırsatçı infeksiyonların sıklığının arttığını bulmuşlardır (1). Tacrolimus, mycophenolate mofetil ve mycophenolate + siklosporin kullanan hastalar arasında infeksiyon oranlarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (34). Sirolimus (rapamycin), siklosporin veya tacrolimus'tan farklı etki mekanizması olan bir immunosupresiftir. Siklosporin ile karşılaştırıldığında sirolimus kullanan hastalarda daha sık pnömoni olduğu bildirilmiştir (% 2'ye karşı % 17) (35).

Siklosporin kullanıma girince başlangıçta P. Carinii nedeniyle posttransplant pnömoni artmasına rağmen, birçok merkezde rutin tedavide profilaktik TMP/SMX kullanımı bu eğilimi artık geri döndürmüştür (36). Pneumocystis carinii, iv veya oral trimetoprim (15-20 mg/kg/gün) ve sulfametoksazol co-trimoksazol (75-100 mg/kg/gün) ile 2 hafta süreyle tedavi edilir. Uzun dönemde, immunosupressif ilaç dozları azaltılınca kadar ayda iki gün 480 mg co-trimoksazol ile profilaksi önerilmektedir. Tedaviye cevap erken tanı konduğunda % 80'in üzerindedir (3). Co-trimoksazole karşı döküntü ve ateşle ortaya çıkan alerji tedavinin değiştirilmesinde en önemli endikasyon olmasına rağmen, 4-5 günde tedaviye cevap vermez ise, Pentamidine değiştirmek avantaj sağlayabilir. Pentamidin inhaler preparat (ayda 300 mg olarak uygun bir nebulizatörle) kemoprofilaksi için etkili olabilir. Parenteral pentamidin disglisemi, steril kutanöz abse, pankreatit, hiperkalemi, böbrek yetmezliği, rabdomyolizis veya kardiyak aritmilere yol açabilir. Alternatif tedaviler tek başına dapson, dapson-trimetoprim veya primakin-klindamisinidir (7).

Legionella şüphesi olan vakalara parenteral eritromisin ampirik olarak başlanmalıdır. Hızlı seyirli veya iyi yanıt vermeyen hastalarda rifampisin eklenmelidir. Siklosporin seviyeleri düşebilir. 3 hafta süre ile tedavi nüksü önlemek için tavsiye edilir (7,21).

Nocardia en iyi sulfadiazin gibi bir sulfanomidle tedavi edilir ve klinik iyileşmeden sonra nüksten korunmak için en azından 6 aylık tedavi tavsiye edilmektedir (10,21). Amikasin, imipenem, seftriakson ve sefotaksim parenteral uygulanan alternatif yollardır (invitro etkili olmaları klinik etkinliklerini yansıtmayabilir). Oral yolla minosiklin, ampisilin ve klavulanik asid ve amoksisilin verilebilir. Kinolonların nocardia'ya karşı belirgin etkisi yoktur (21).

Potansiyel morbidite ve mortalitesi nedeniyle nakil öncesi deri testi (PPD) ve akciğer röntgeni değerlendirilmelidir. Nakil öncesi granülomatöz hastalığı düşündüren pozitif tüberkülin deri testi veya röntgeni olan hastalara minimum 6 aylık izoniazid veya alternatif profilaksi genellikle tavsiye edilir (5). Transplantasyonu takiben profilaktik izoniazid, önceden aktif tüberküloz nedeniyle tam bir küratif multipl ilaç tedavisi görenlere gerekmez. 6 ay izoniazid, rifampisin ve etambutol (veya pirazinamid) üçlü tedavisi uygulanmalı sonunda 6 ay daha izoniazid ile idame tedavisi yapılmalıdır (8). Özellikle izoniazidin hepatotoksisite riski vardır. Birlikte rifampisin kullanımı riski artırabilir. Azothioprin ve siklosporin hepatotoksisitesi bu komplikasyona eklenebilir. Ayrıca, rifampisin siklosporinin düzeyini azaltabilir (20).

Seropozitif donörden organ alımı, poli/monoklonal antikor uygulaması CMV için risk faktördür. Klinik olarak semptomatik aktif CMV infeksiyonu ile karşılaşıldığında, monoklonal ve poliklonal antikorlar kesilmeli ve diğer tüm immunosupresif medikasyonlar azaltılmalıdır. Ganciclovir ile antiviral tedavi yapılmalıdır. Birlikte CMV globulini verilebilir. Ganciclovire direnç ve ilaca bağlı kemik iliği inhibisyonu gelişmesi nedeniyle, yaşamı veya görmeyi tehdit eder. Seçilmiş hastalarda immunosupresyonun devamına müsaade edilebilir (3,5,7).

İnfluenza ve diğer respiratuvar virüslerin seyrinde erken verilirse amantadin palyatif olabilir (7). Aspergillus, cryptococcus ve histoplasmosis pnömonisinde amphotericin B asil ilaçtır. Fungal yumak saptanıyor veya kesin olarak lokalize edilebiliyorsa cerrahi girişim (rezeksiyon) yapılması önerilmektedir (18). Aspergillus pnömonisinin optimum tedavisi hem cerrahi rezeksiyonu hem de amfoterisin B tedavisini kapsayabilir (8). 2 diabetik renal allograft alıcısında pulmoner mucormycosisin amfoterisin B ve lezyonların cerrahi rezeksiyonu ile başarıyla tedavi edildiği bildirilmiştir (37). Cryptococcus için fluconazole, amfoterisine alternatif uygun bir tedavi olabilir. Strongiloidoside ise thiabendazol verilir (5-7 gün) (7).

Solunum yetersizliği (arter oksijen basıncı < 8 kPa veya 60 mmHg) basit oksijen desteği (% 30-40) ile tedavi edilir. Aşırı efor veya kan gazının kötüleşmesi sıklıkla ventilasyona ihtiyaç gösterir. Bundan dolayı çok akut sendromlu hastalar entübe edilebilir ve tanisal bronkoskopiden önce ventilasyon tedavisi yapılabilir. Geçici ventilasyona ihtiyaç göstermesine rağmen birçok hasta iyileşir. Ayrıca, sekonder enfeksiyon riskini azaltmak için hasta ventilasyonda mümkün olduğu kadar az süre tutulmalıdır (8).

Tablo 2'de böbrek transplantasyonlu hastalarda sık kullanılan antibiyotiklerin dozları ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması sunulmuştur (7).

## KAYNAKLAR

1. Rosenow EC III, Wilson WR, Cockerill FR III. Pulmonary disease in the immunocompromised host. Mayo Clin Proc 1985; 60: 473-87.
2. Uçan ES. Immünyüprese hastalarda enfeksiyon dışı akciğer patolojileri. Uçan ES (ed). Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı, İzmir: Saray Tıp Kitabevi, 1996: 207-24.
3. Cohen J, Hopkin J, Kurtz J. Infectious complications after renal trasplantation. In: Morris PJ (ed). Kidney Transplantation: Principles and Practise. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988: 533-573.
4. Sever MŞ. Posttransplant dönemde gözlenen medikal komplikasyonlar. Aktüel Tıp Dergisi 1996; 1 (1): 57-61.
5. Uçan ES, Sayiner A, Akan H ve ark. (Toraks Derneği, Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni: Tanı ve tedavi rehberi. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1998; 4: 158-72.
6. Böbrek Transplantasyonu. Erez E, Süleymanlar G, Serdengeçti K (ed). Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon (Registry-1998). İstanbul: Tayf Ofset, 1999: 44-53.
7. Kennedy CA, Panosian CB. Infectious complications of kidney transplantation. In: Gabriel D (ed). Handbook of Kidney Transplantation. Boston: Little, Brown and Company, 1992: 209-38.
8. Erbay B. Transplantasyon hastalarının enfeksiyon korunması. Aktüel Tıp Dergisi 1996; 1 (1): 38-41.
9. Jernigan DB, Sanders LI, Waites KB et al. Pulmonary infections due to legionella cincinnatiensis in renal transplant recipients: two cases and implications for laboratory diagnosis. Clin Infect Dis 1994; 18 (3): 385-9.
10. Wilson JP, Turner HR, Kirchner KA et al. Nocardial infections in renal transplant recipients. Medicine 1989; 68: 38-57.
11. Simpson GL, Stinson EB, Egger MJ et al. Nocardial infections in the immunocompromised host. A detailed study in a defined population. Rev Infect Dis 1981; 3: 492-507.
12. Curry WA. Human nocardiosis. A clinical review with selected case reports. Arch Intern Med 1980; 140: 818-26.
13. Zeytinöglü A, Erensoy S, Çoker A ve ark. Böbrek transplantasyon alıcılarında sitomegalovirus enfeksiyonu. Mikrobiyoloji Bülteni 1994; 28: 160-5.
14. Gülay Z, Gülay H, Erkan N ve ark. Infections in kidney recipients: Analysis of 48 consecutive transplantations performed at a center. Türkiye Organ Nakli Derneği. IV. Bilimsel Kongresi Özet Kitapçığı, 5-7 Kasım 1997, Ankara, 80.
15. Rothwell WJS, Gloor JM, Morgenstern BZ et al. Disseminated varicella infection in pediatric renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. Transplantation 1999; 68 (1): 158-61.
16. Lloveras J, Peterson Pk, Simmons RL et al. Mycobacterial infections in renal transplant patients. Arch Intern Med 1982; 142: 888-92.
17. Malhotra KK, Dash SC, Dhawan Ik et al. Tuberculosis and renal transplantation-observations from endemic area of tuberculosis. Postgrad Med J 1986; 62: 359-62.
18. Sayiner A. Transplantasyon ve Akciğer. Uçan ES (ed). Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı, İzmir: Saray Tıp Kitabevi, 1996; 179-205.
19. Hall CM, Willcox PA, Swanepoel CR et al. Mycobacterial infection in renal transpalnt recipients. Chest 1994; 106: 435-39.
20. Yıldız A, Sever MS, Türkmen A et al. Tuberculosis after renal transplantation: Experience of one Turkish center. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1872-5.
21. Ruiz LM, Montejó M, Benito JR et al. Simutaneous pulmonary infection by Nocardia asteroides and Pneumocystis carinii in a renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 711-4.
22. De Lorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP et al. Roentgenographic patterns of Pneumocystis carinii pneumonia in 104 patients with AIDS. Chest 1987; 91: 323-7.
23. Nompoooy MR, Khan ZU, Johny KV et al. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. J Infect 1996; 33 (2): 95-101.
24. Jha V, Krishna VS, Varma N et al. Disseminated histoplasmosis 19 years after renal transplantation. Clin Nephrol 1999; 51 (6): 373-8.
25. Peddi VR, Harriharan S, First MR. Disseminated histoplasmosis in renal allograft recipients. Clin Transplant 1996; 10 (2): 160-5.
26. Lee FYW, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucomycosis the last 30 years. Arch Intern Med 1999; 159: 1301-9.
27. Bernard GR, Watts FL, Brigham KL. The lung in renal transplant recipients. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds). Textbook of Nephrology. Volume 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 1700-3.
28. Arseven O. Tanisal algoritim: Ne, ne zaman? Uçan ES (ed). Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı, İzmir: Saray Tıp Kitabevi, 1996: 225-42.
29. Yüce A. Pnömonilerde mikrobiyolojik tanı. Uçan ES (ed). Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı, İzmir: Saray Tıp Kitabevi, 1996; 267-86.
30. NIH Conference. Respiratory disease in the immunosuppressed patients. Ann Intern Med 1992; 117 (5): 415-31.
31. Cazzadori A, Perri GD, Todeschini G et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. Chest 1995; 107: 101-6.
32. Stover DE, Zanan MB, Hajdu SI et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. Ann Intern Med 1984; 101: 1-7.
33. McCabe RE, Remington JS. Open lung biopsy. In: Shelhamer J, Pizzo P, Parillo JE, Masur H (eds). Respiratory Disease in the immunosuppressed Host. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1991: 105-17.
34. Stegall MD, Simon M, Wchs ME et al. Mycophenolate mofetil decreases rejection in simultaneous pancreas-kidney transplantation when combined with tacrolimus or cyclosporine. Transplantation 1997; 64 (12): 1695-1700.
35. Groth CG, Backman L, Morales JM et al. Sirolimus (rapamycin)-based therpay in human renal transplantation: similar efficacy and diferent toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Transplantation 1999; 67 (7): 1036-42.
36. Hardy AM, Wajszczuk CP, Suffredimi AF et al. Pneumocystis carinii pneumonia in renal-transplant recipients treated with cyclosporine and steroids. J Infect Dis 1984; 149: 143-8.
37. Latif S, Saffarian N, Bellovich K et al. Pulmonary mucormycosis in diabetic renal allograft recipients. Am J Kidney Dis 1997; 29 (3): 461-4.



