



Solid Organ Transplantasyonu ve İnfeksiyonlar

Dr. Hande Arslan
Başkent ÜTF

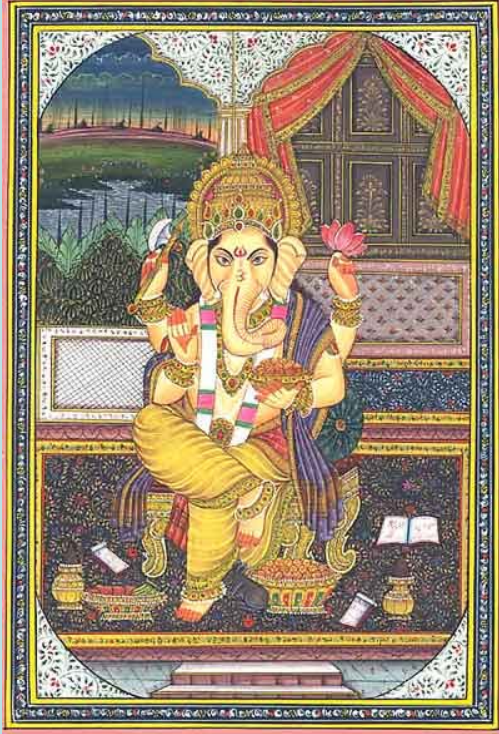
08.10.2010/Girne



1. Tarihçe
2. SOT -İnfeksiyon ilişkisi
3. SOT 'da infeksiyon yönetimi

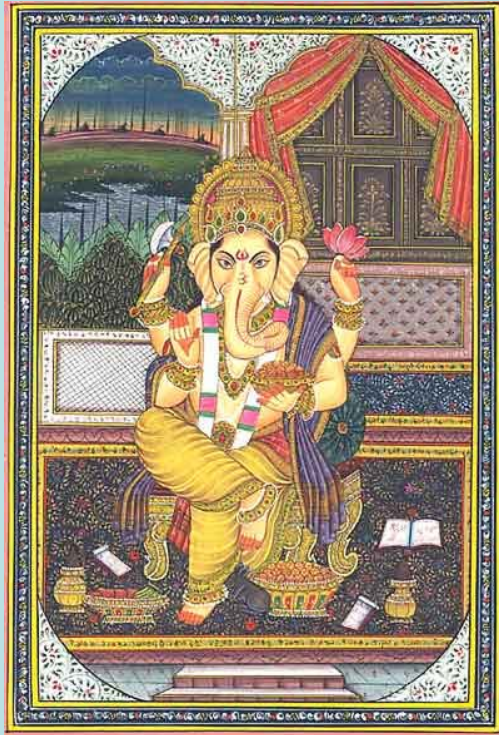


MITOLOJI



Hint masalı
İÖ.X-XII.YY

MITOLOJİ



Hint masalı
İÖ.X-XII.yy

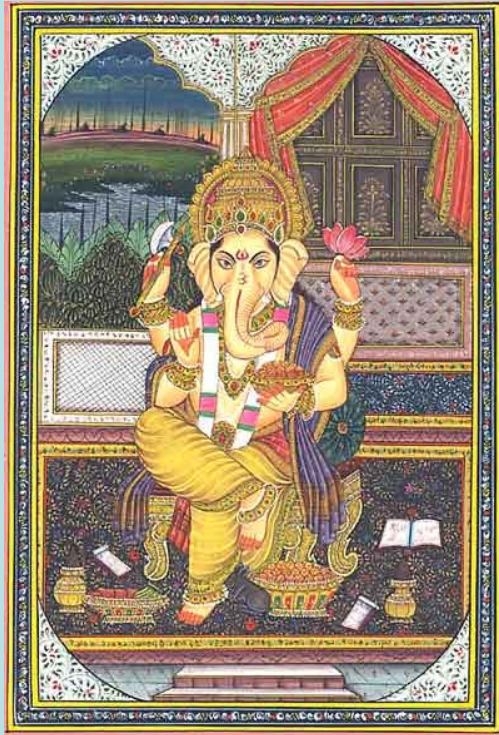
TARİH



Pien Ch'iao, legendary doctor sometimes described as the Chinese God of medicine, c. 255BC, Major, 87-89, KU History of Med. Dept. Also shows two smaller figures

İÖ III.yy
Pien Ch'iao

MITOLOJİ



Hint masalı
İÖ.X-XII.yy

TARİH



Pien Ch'iao, legendary doctor sometimes described as the Chinese God of medicine, c. 255BC, Major, 87-89, KU History of Med. Dept. Also shows two smaller figures

İÖ III.yy
Pien Ch'iao

SANAT



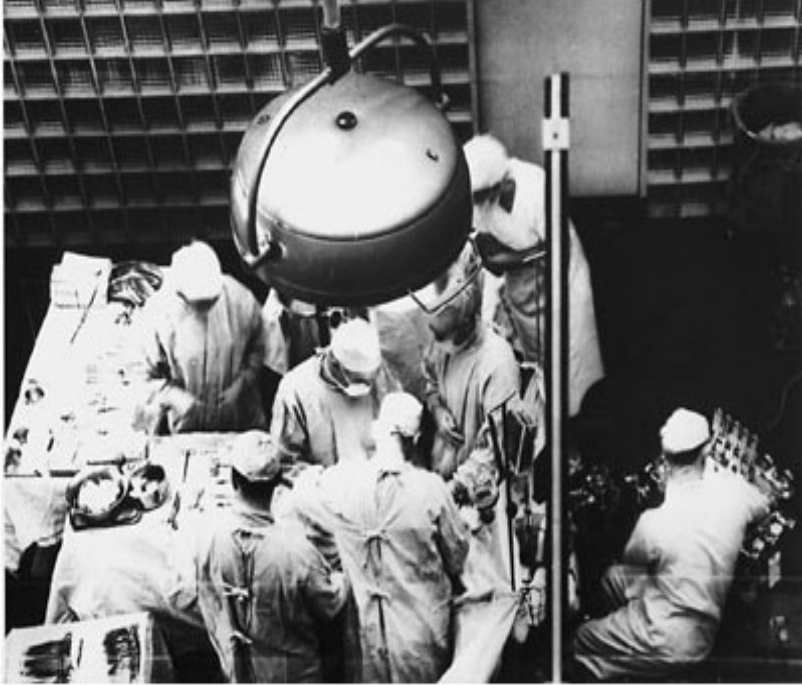
İ.S.III.yy
Leggenda Aurea
Jacopo de
Varagine

Biyomedikal alandaki gelişmeler;



- Kantitatif fizyoloji
- Rekombinant teknoloji ve diğer moleküler farmakolojik yöntemler
- Yeni tanı yöntemleri

Tarihçe



Dünya: (ABD)
Böbrek transplantasyonu
İdentik-ikizler
23 Aralık 1954.



Ülkemizdeki ilk böbrek naklini 3 Kasım 1975 tarihinde Dr Haberal ve arkadaşları gerçekleştirdi. Bir annenin böbreği oğluna nakledildi.

Türkiye;
Böbrek transplantasyonu
Anneden -oğluna
3 Kasım 1975

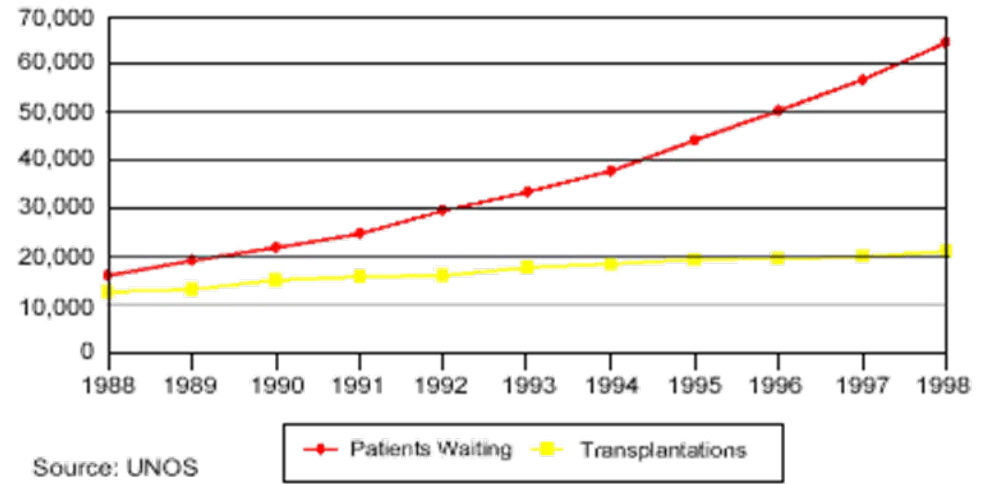
Günümüzde transplantasyon

- Son dönem

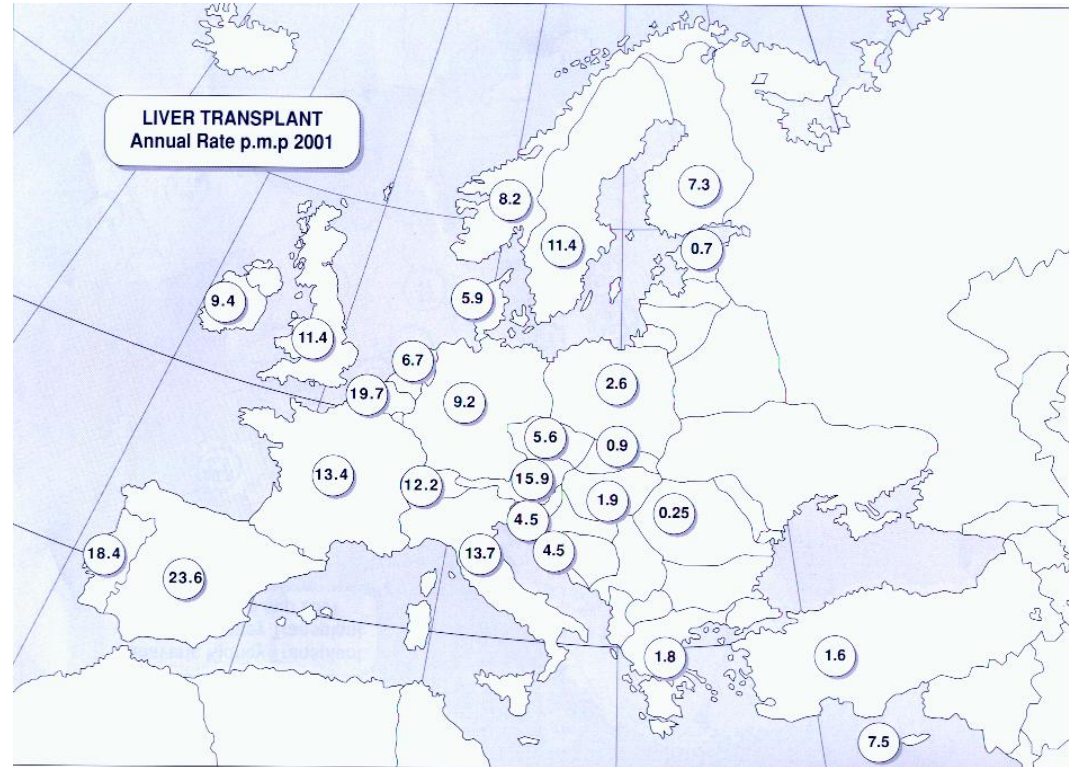
- kalp ,
- böbrek , karaciğer,
- akciğer hastalıkları,
- pankreas
- ince barsak
- aplastik anemi,
- lösemi,
- lenfoma
- bazı solid tümörlerde pratik bir tedavi yöntemidir.



"I don't know who I am. I have a donor heart, a donor kidney, a donor liver, a donor cornea, a donor lung..."



Çoğu merkezde bir yıllık sağ kalım oranı >%90





Türkiye'de Organ Nakli 1975-2004

Transplantation Activities in Turkey From November 1975 - January 2004

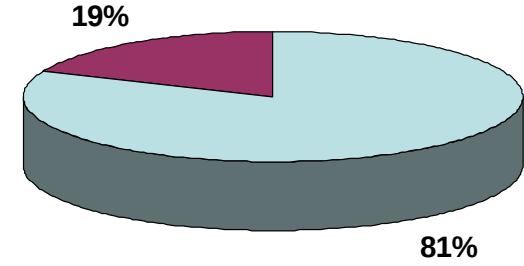
Organ/Tissue Donor	Cadaveric Donor	Living Donor	Total
Kidney	1624 (24.3%)	5062 (75.7%)	6686
Liver	433 (62.3%)	263 (35.7%)	696
Heart	132	0	132
Heart valve	185	0	185
Pancreas	15	0	15
Cornea	13278	0	13278
Bone marrow	0	2883	2883

Türkiye Organ Nakli 2007-2009

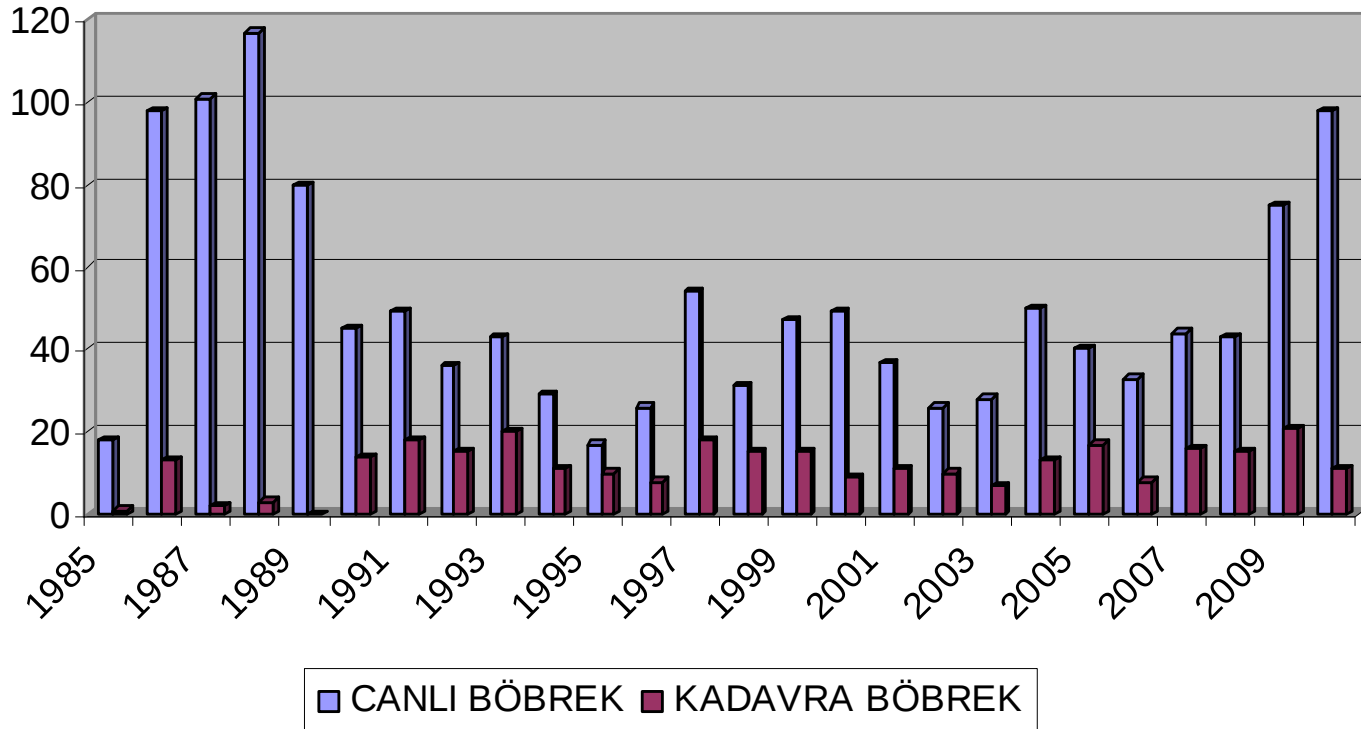
		2007	2008	2009
Böbrek	Canlı	931	1248	1931
	Kadavra	394	417	431
Karaciğer	Canlı	192	390	364
	Kadavra	259	602	593
Kalp		58	50	55
Kalp Kapağı			29	38
Akciğer			0	7
Kalp-Akciğer			3	0
Pankreas		12	10	18
İnce Barsak			3	1
Kadavradan Organ Nakli			724	779
Canlıdan Organ Nakli			1638	2295

Başkent Üniversitesi Böbrek Transplantasyonu Deneyimi (1615)

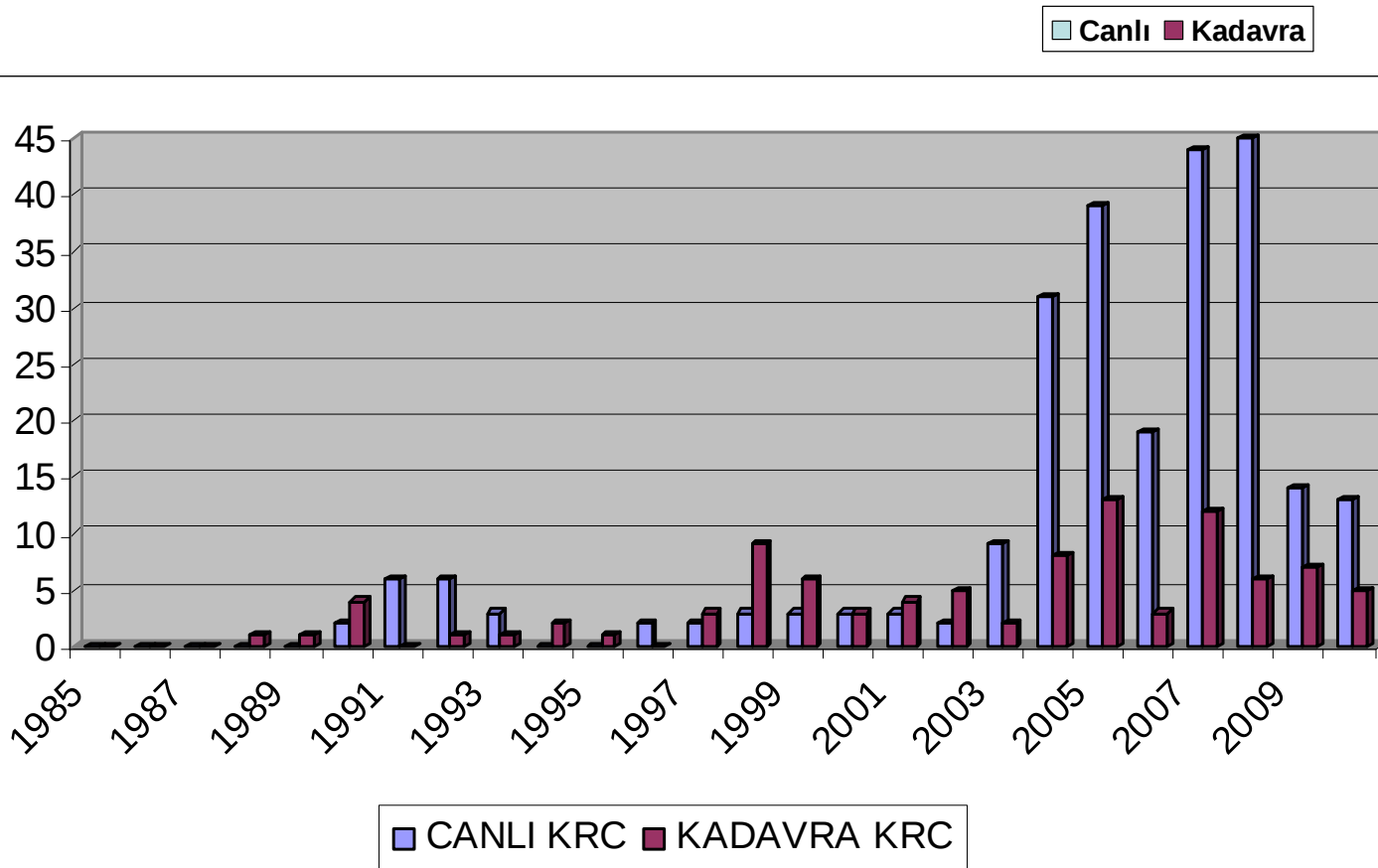
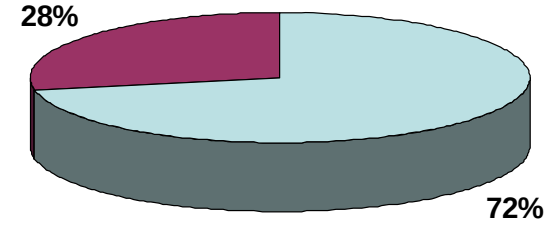
2010 Yılında Adana ve İstanbul UAM'de de Böbrek Transplantasyonuna Başlandı



Canlı Kadavra

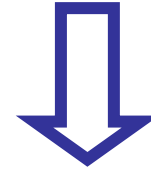


Başkent Üniversitesi Karaciğer Transplantasyonu Deneyimi (346)



Transplantasyonun başarısını etkileyen faktörler:

- Uygun organ sağlanması
- Başarılı cerrahi teknik
- Başarılı selektif immünosüpresyon
- Transplantasyon sonrası bakım



Cerrahi-infeksiyon
hastalıkları-mikrobiyoloji lab.
işbirliği

İnfeksiyon riskini belirleyen faktörler;

Transplantasyon

- **öncesinde;**

Maruziyet:

- Alıcının latent infeksiyonları
- Donör organdan bulaşan infeksiyonlar

- **sırasında;**

Cerrahi teknik ve anatomik komplikasyonlar

- **sonrasında;**

İmmünsüpresyonun net durumu

İnfeksiyon riskini belirleyen faktörler;

Transplantasyon

- öncesinde;
Maruziyet:
 - Alıcının latent infeksiyonları
 - Donör organdan bulaşan infeksiyonlar
- sırasında;
Cerrahi teknik ve anatomik komplikasyonlar
- sonrasında;
İmmünsüpresyonun net durumu

ALICININ LATENT İNFEKSİYONLARI

Alicının infeksiyonları

Renal TX adayı;

HD veya CAPD infeksiyonları
Üst üriner sistem infeksiyonları

Yetmezlikli organa
göre değişen
infeksiyonlar

KC TX adayı

Spontan bakteriyel peritonit
Aspirasyon pnömonisi

Kalp TX adayı;

Pnömoni,
İntravasküler/intrakardiyak
yabancı cisim infeksiyonları

AC TX adayı;
Pnömoniler

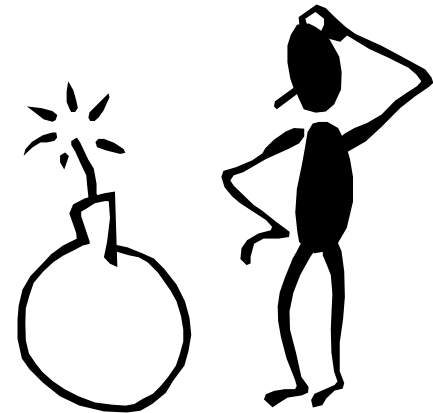
- Bu infeksiyonlar tedavi edilmezse;

- TX sonrası sepsis gelişebilir.
- Anastomotik sütürlerde mikotik anevrizmalar gelişebilir.

SORULAR:

1. Tam tedavi mümkün mü?

- Böbrek  
- Karaciğer, kalp, akciğer  



Alıcının enfeksiyonları

TX için kontrendikasyon oluşturan durumlar;

- Aktif
 - Tüberküloz
 - Non-TB mikobakteri enfeksiyonları
 - Histoplazmoz
 - Kriptokokkoz

DONÖR ORGANDAN BULAŞAN İNFEKSİYONLAR



- Nozokomiyal (YBÜ kökenli donörler)
 - Bakteriyel
 - Fungal
- Toplum kökenli (Latent infeksiyonlar)
 - HIV
 - KUDUZ
 - HBV

- Tüm infeksiyonlar TX için kontrendikasyon kabul edilebilir mi?



En güvenli ve risksiz uygulama



Çok sayıda organ ihtiyacı / organ sırasında bekleyen kişilerin ölüm oranındaki artış

- Günümüzde organ sağlayan organizasyonlar, donörleri;
 - Kan kültürü sonuçlarını
 - Kataterlerin ve/veya mekanik ventilasyonun varlığı ve süresini
 - Enfeksiyon tipini dikkate alarak

bireysel bazda değerlendirmektedir.

Kesin kontrendikasyonlar

- Donör iki büyük grup infeksiyon açısından irdelenmelidir.
 - Akut infeksiyonlar
 - Kronik veya latent infeksiyonlar

Akut infeksiyonlar;

Sistemik nedenler

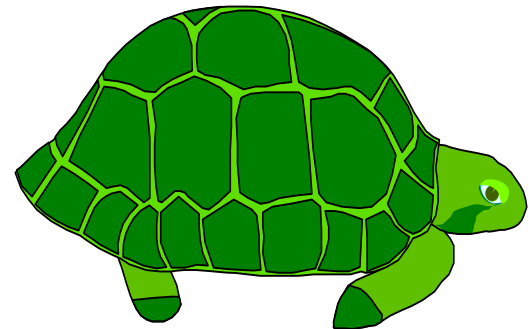
- Ölüme neden olan yaygın infeksiyonlar (viral, fungal,tbc)
- Bakteriyel sepsis (şok ve/veya organ yetmezliğine)
- Bazı menenjitler
 - L.monocytogenez,*
 - M.tuberculosis,*
 - Fungal
 - Protozoal
- HSV ensefaliti
- Lokal veya tedavi altındaki tüberküloz

Lokal nedenler

- Transplantasyonu yapılmak istenen organın tanımlanmış infeksiyonu

Kronik veya Latent infeksiyonlar

- HIV 1-2
 - Creutzfeldt-Jakob
 - Diğer prion hastalıkları
 - Akciğer TX; rezidüel pulmoner tüberküloz lezyonları
 - Yaygın hidatik kist infeksiyonları
-
- HBV, HCV



İnfeksiyon riskini belirleyen faktörler;

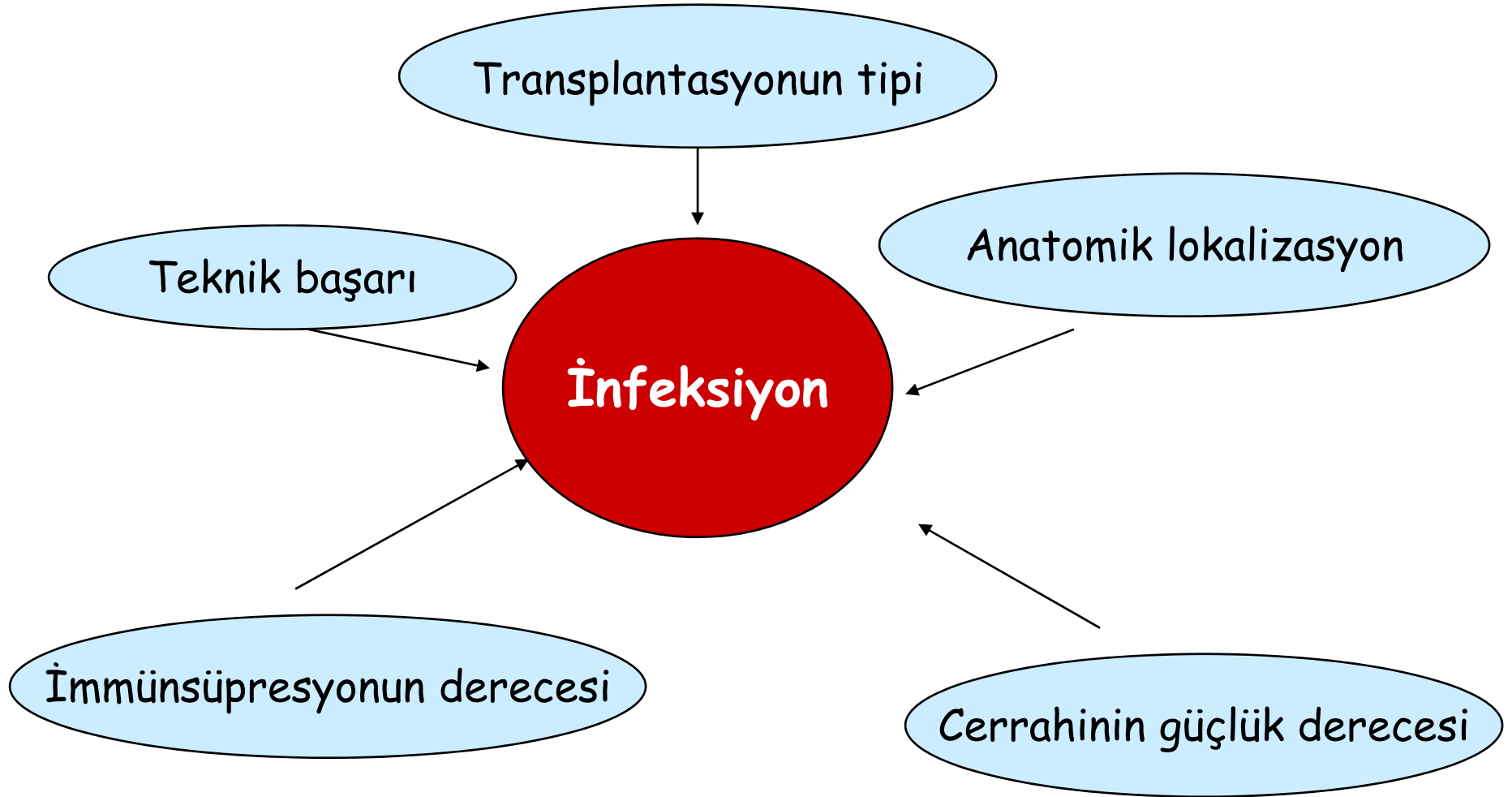
Transplantasyon

- **öncesinde;**
Maruziyet:
 - Alıcının latent infeksiyonları
 - Donör organdan bulaşan infeksiyonlar
- **sırasında;**
Cerrahi teknik ve anatomik komplikasyonlar
- **sonrasında;**
İmmünsüpresyonun net durumu

CERRAHİ İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

Fungal ve bakteriyel infeksiyon gelişiminde risk faktörleridir.





- **KC tx ve pankreas tx sonrası**
 - intraabdominal infeksiyonlar
 - invazif mantar infeksiyonları
- **Akciğer ve/veya kalp tx sonrası**
 - Torasik infeksiyonlar
 - *P.jiroveci* infeksiyonları
- **Böbrek ve kalp tx sonrası**
 - cerrahi ilişkili infeksiyon riski düşüktür.

İnfeksiyon riskini belirleyen faktörler;

Transplantasyon

- **öncesinde;**
Maruziyet:
 - Alıcının latent infeksiyonları
 - Donör organdan bulaşan infeksiyonlar
- **sırasında;**
Cerrahi teknik ve anatomik komplikasyonlar
- **sonrasında;**
İmmünsüpresyonun net durumu

Transplantasyon sonrası başarıda karşımıza çıkan en önemli belirleyiciler rejeksiyon ve infeksiyon ilişkisidir.

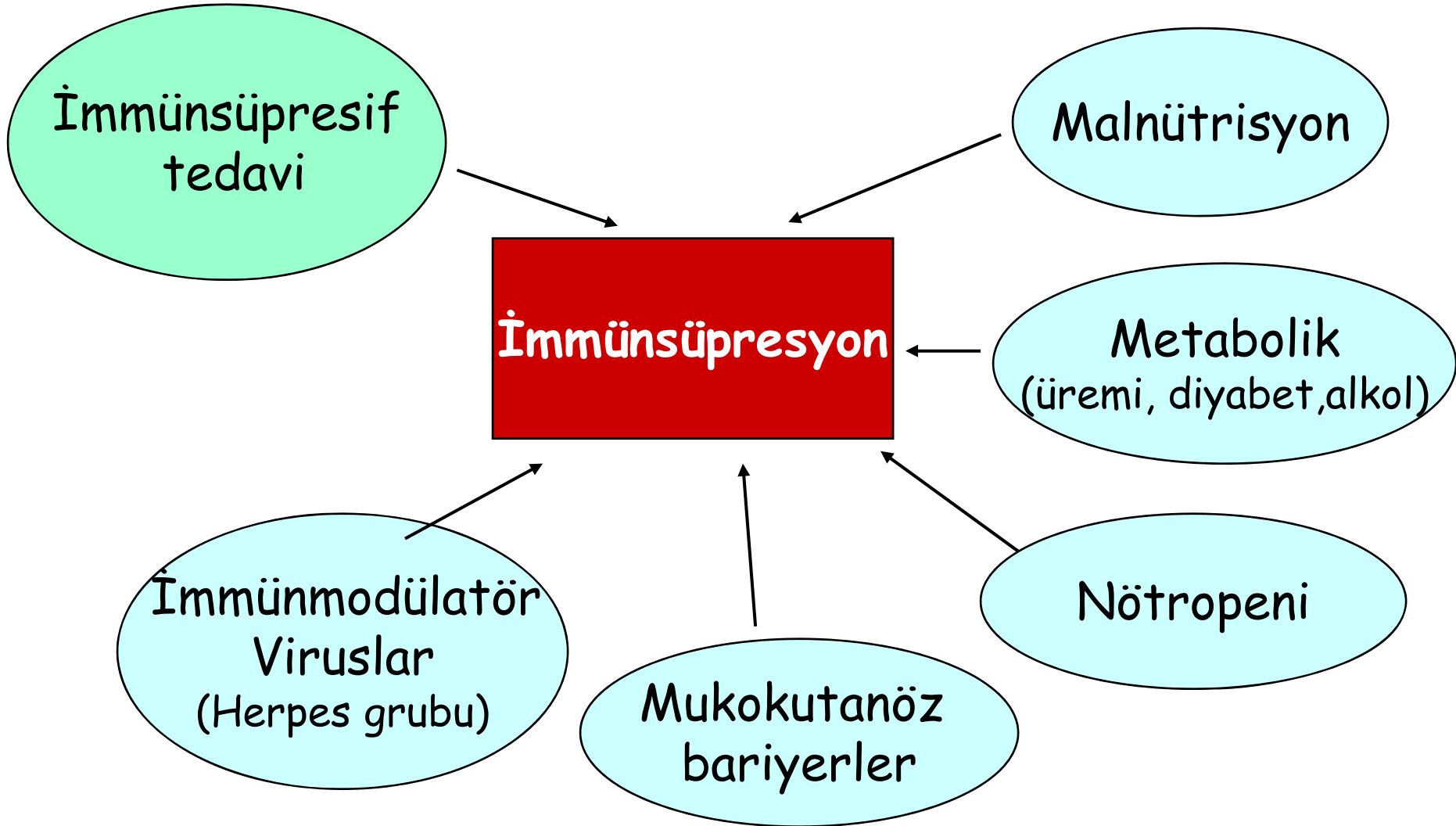
immünosüpresyon



rejeksiyon

infeksiyon

İmmünsüpresyonun net durumu



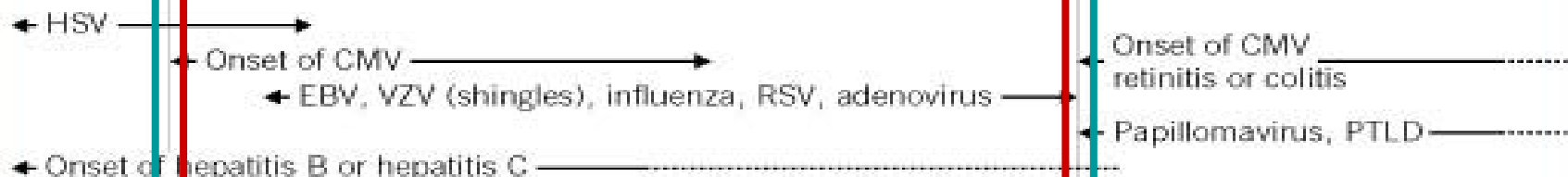
TIMETABLE OF INFECTION IN THE ORGAN TRANSPLANT RECIPIENT

Conventional
nosocomial
infections

Unconventional or opportunistic infections

Community-acquired or
persistent infections

Viral



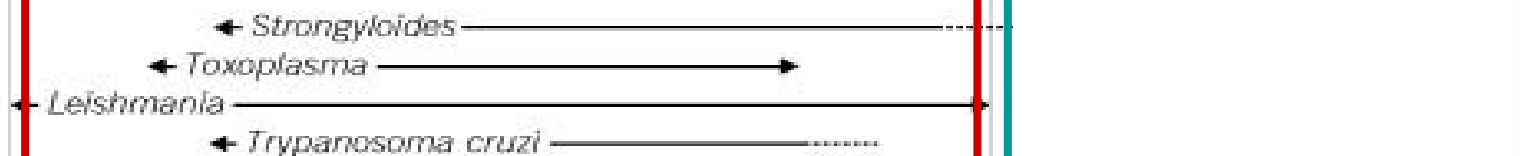
Bacterial



Fungal



Parasitic



0 1 2 3 4 5 6 Months after transplantation

İNFEKSİYON YÖNETİMİ

Transplantasyon öncesinde;

- Alıcının değerlendirilmesi
 - Alıcıda var olan infeksiyonlar
 - Tx sonrası önlenebilecek infeksiyonlar (proflaksi)
- Donör organdan bulaşabilecek infeksiyonlar

Transplantasyon sırasında; Uygun kemoproflaksi

Transplantasyon sonrasında

İnfeksiyon gelişiminin önlemesi
Epidemiyolojik temastan kaçınma
Kemoproflaksi
Gelişen infeksiyonların tanısı
Gelişen infeksiyonların tedavileri

Transplantasyon öncesi-Alıcı

Alicı adayı hazırlıkları

1. Sorgulama, fizik muayene , tarama testleri
2. Aşılama

1.Tarama testleri

- HBsAg ,Anti HBs, Anti HBc IgG
- Anti HCV
- Anti HAV IgG
- Anti Toksoplazma IgG
- RPR
- Anti CMV IgG
- Anti EBV IgG
- Anti VZV IgG
- Anti HSV tip1 IgG
- Anti HIV

- Tüberkülin deri testi
- İki yönlü AC grafisi
- Dışkıda parazit incelemesi (3 gün)
- Dışkı kültürü (VRE)
- Burun/koltukaltı kültürü (MRSA)

2. Aşılama

- Primer immünizasyon transplantasyondan mümkün olduğu kadar önce verilmelidir.
 - Son dönem organ yetmezliği gelişen hastalarda aşı yanıtı oldukça düşüktür.
- Primer immünizasyon transplantasyondan sonraki ilk 6 ay içinde verilmemelidir
 - İmmünsüpresif etki ➤
 - Graft disfonksyonu ve reddi için risk ➤

Canlı Aşılar

- Canlı attenuue aşıların güvenirliliği ile ilgili bilgi az
- Kesinlikle kontrendike aşılar;
 - Oral polio
 - BCG
 - Çiçek
 - Canlı attenuue Ty21a
 - Sarı humma
- Dikkatle kullanılabilecek aşılar
 - Varicella ?
 - Gerekirse Rubella

Blackwell Munksgaard 2004

It is recommended that vaccination status be reviewed at the time of the first clinic visit, that a vaccine strategy be

Table 1a: Recommended vaccinations for pediatric transplant candidates and recipients

		Recommended before transplant ^a /	Recommended after transplant/	Monitor
--	--	--	-------------------------------------	---------

Erişkin organ tx hastaları için bağışıklama önerileri

Tx adaylarının

Ev halkının

Sağlık çalışanlarının

aşılması gerekir

Hastanın aşı şeması transplantasyona aday olduğu **ilk görüşmede** dikkate alınarak **en kısa dönemde** tamamlanmalıdır

Erişkin transplant adayları için önerilen aşılar

AŞI	İnaktive/ Canlı İ/C	Tx öncesi/ Öneri düzeyi	Tx sonrası/ Öneri düzeyi	Titre takibi?	Delil niceliği
İnfluenza (injeks.)	İ	EVET/A	EVET/A	HAYIR	II
Hepatit B	İ	EVET/A	EVET/B	EVET	II
Hepatit A	İ	EVET/A	EVET/A	EVET	II
Tetanoz	İ	EVET/A	EVET/B	HAYIR	II
Polio İnaktive	İ	EVET/A	EVET/B	HAYIR	III
<i>S.pneumonia p.</i>	İ	EVET/A	EVET	EVET	
N.meningitidis	İ	EVET/A	EVET/B	HAYIR	III
Kuduz	İ	EVET/A	EVET/B	HAYIR	III
Varicella	C	EVET/A	HAYIR/D	EVET	II
BCG	C	EVET/A	HAYIR/D	HAYIR	III

Transplantasyon öncesi bağışıklama

- Primer aşı şeması tamamlanması gereken aşılar
 - Kızamık-kabakulak-kızamıkçık
 - Çocuk felci
 - Haemophilus influenzae tip B
 - Meningokok

Sağlık personeli ve ev halkının aşılama

- Kesinlikle önerilmektedir
- Ev halkı hastaya risk oluşturmayacak tüm aşılarla aşılanmalıdır
- Grip aşısı yıllık olarak kuvvetle önerilmektedir.
- Ev halkına uygulanmayacak aşılar
 - Oral polio
 - Vaccinia
 - Varicella?

Transplantasyon öncesi- Donör

Donör değerlendirme

Epidemiyolojik hikaye

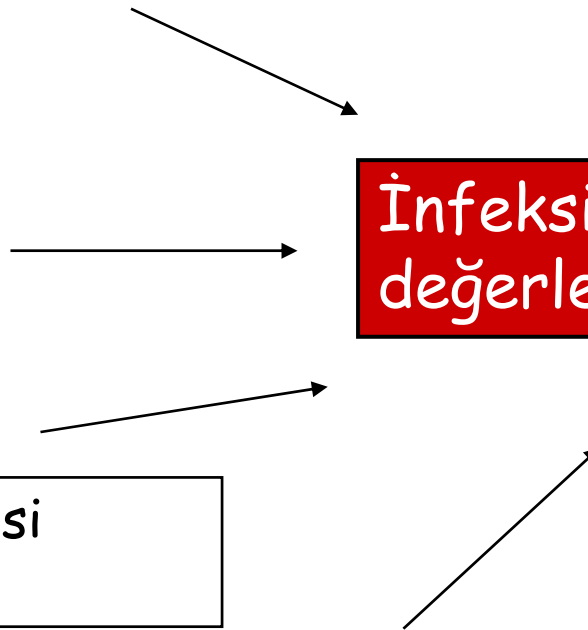
Serolojik testler

VDRL	HIV
EBV	HSV
VZV	HBV
HCV	Toxo

İnfeksiyon durumunun değerlendirilmesi

AC grafisi

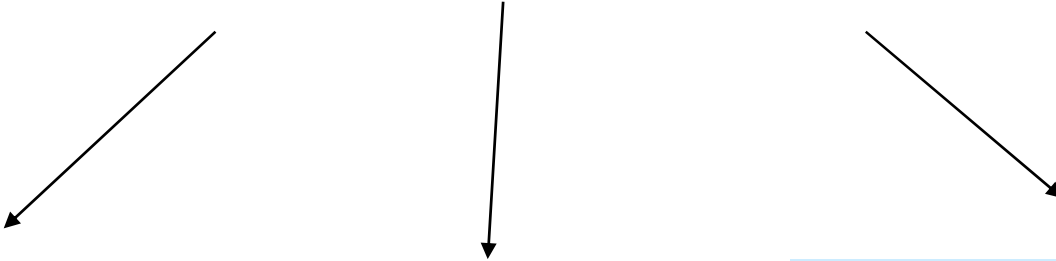
Kan ve idrar kültürleri



Transplantasyon sırasında

Rutin Cerrahi profilaksi

1. Transplante edilen organ tipi



Karaciğer TX

Cilt bakterileri
Enterokoklar
Anaeroblar
Enterik bakteriler

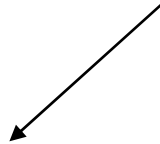
Böbrek TX

Cilt bakterileri

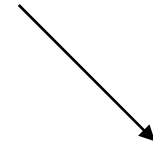
Akciğer TX.

Gram negatif bakteriler
Küfler
Coğrafi mantarlar

2. Epidemiyolojik veriler



Hastane florası



Kolonizasyon

Pseudomonas
MRSA
VRE
Fungal

Transplantasyon sonrası

- TX sonrası ilk 3 ay fırsatçı infeksiyonların gelişimi açısından son derece önemli
- Bakteriyel infeksiyonlar
- Fungal infeksiyonlar
- Viral infeksiyonlar

İnfeksiyon gelişiminin önlenmesi

KOLONİZASYON



İNFEKSİYON



proflaktik



preemptiv



ampirik



etkene yönelik

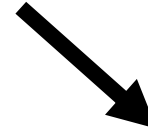
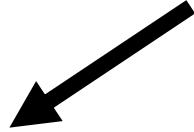
Korunma-Bakteriyel

TMP-SMZ profilaksisi

- Tüm transplantasyon merkezleri uyguluyor
- Kanıtlanmış en yararlı yaklaşım
 - *P.jiroveci*
 - *T.gondii*
 - *Isospora belli*,
 - *Cyclospora cayetanensis*
 - *Nocardia* spp.
 - *Listeria* spp
 - Toplum kökenli üriner, GIS infeksiyonları

Korunma-Viral

CMV infeksiyonları



Doğrudan etkileri

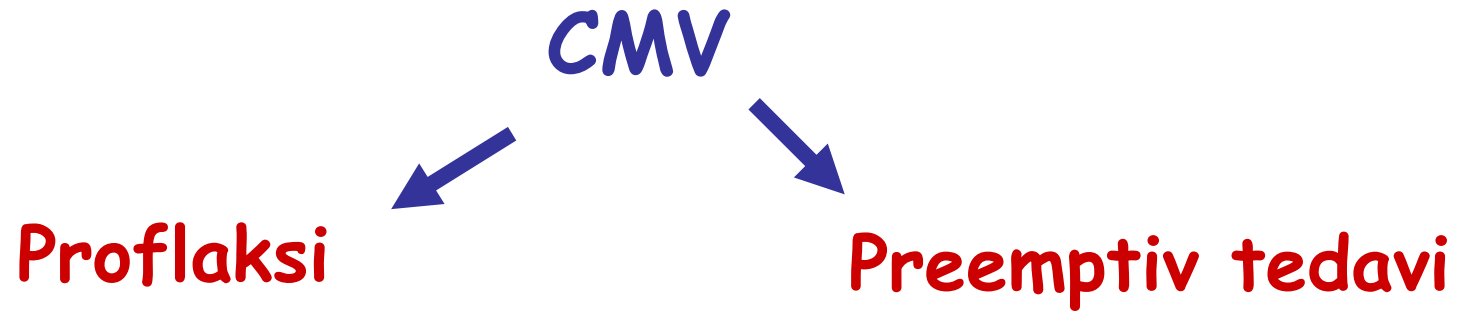
Kemik iliği süpresyonu
Pnömoni
Miyokardit
Ensefalit
Nefrit, sistit
Enterit, pankreatit
Retinit

Dolaylı etkileri

Akut-kronik greft rejeksiyonu
Sekonder fungal veya bakteriyel
infeksiyonlar
EBV-iliskili TSLH
Aterosklerozda hızlanma

Graft ya da hasta kaybı

Korunma-Viral



Dezavantajları

- İlaç yan etkileri
- Yüksek maliyet
- Potensiyel antiviral direnç
- Gecikmiş CMV T hücre cevabı
- Geç dönem gelişen CMV hastalığı

Dezavantajları

- Organ tutulumlu CMV hastalığı gelişim riski yüksek
- Greft rejeksiyonu daha fazla
- Fırsatçı infeksiyon gelişme riski daha yüksek
- Sürviy daha kötü

Korunma-Fungal



Table 9. Summary of prophylaxis recommendations [1].

Type of transplant	Fungal pathogen targeted	High-risk characteristic(s)	Antifungal agent(s)	Suggested duration
Heart	<i>Aspergillus</i> or <i>Candida</i>	Reoperation, post-transplant renal failure or CMV disease (<i>Aspergillus</i>); VAD (<i>Candida</i>)	Routine prophylaxis not recommended	N/A
Liver	<i>Aspergillus</i>	Post-transplant renal failure, retransplantation, fulminant hepatic failure prior to transplantation and post-transplant infection by CMV or HHV-6	Lipid-AmB 2.5-5 mg/kg/day	≥4 weeks
Liver	<i>Candida</i>	Repeated operation, higher intraoperative transfusion requirement, longer operation time and renal failure	Fluconazole 400 mg/day	≥4 weeks
Lung	<i>Aspergillus</i>	Airway specimen cultures positive for <i>Aspergillus</i> , increased immunosuppression, CMV infection and obliterative bronchiolitis	Voriconazole 6 mg/kg IV × 2 doses, then 200 mg po bid, [89] itraconazole or echinocandins ± nebulized CAB or lipid-AmB	4-6 months
Lung	<i>Candida</i>	Airway specimen cultures positive for <i>Candida</i> , increased immunosuppression, CMV infection and obliterative bronchiolitis	Fluconazole 400 mg/day	4-6 months
Pancreas	<i>Candida</i>	Enteric drainage procedure, pancreas transplantation after kidney transplantation, preoperative peritoneal dialysis, pancreatitis after reperfusion and retransplantation	Fluconazole 400 mg/day	≥4 weeks
Renal	<i>Candida</i>	CMV disease, excessive immunosuppression and candiduria	Routine prophylaxis not recommended	N/A
All organs	<i>Coccidioides immitis</i>	History of coccidioidal pulmonary infection or reactive coccidioidal serology before transplantation	Triazole antifungal	Prolonged or perhaps indefinite

AST ve ASTS önerileri Am J Transplant 2010

TEDAVİ

- Etkene yönelik tedavi
 - Tedavi süresi?
 - İlaç etkileşimleri?

**Antiinfektif - immünsüpresif
etkileşimi**

Antimikrobiyal ajan	Siklosporin	Takrolimus	Sirolimus
Siprofloksasin	Düzeyi yükselir		
Ofloksasin	Düzeyi yükselir		
Nalidiksik asit	Düzeyi yükselir		
Eritromisin	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir
Klaritromisin	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir
Azitromisin	Düzeyi yükselir		
Telitromisin	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir
Klindamisin	Düzeyi düşer		
İmipenem	Düzeyi yükselir		
Quinopristin- dalfopristin	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	
Metronidazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	
Rifampisin	Düzeyi düşer	Düzeyi düşer	Düzeyi düşer
Sulfadiazin	Düzeyi düşer		
Pirazinamid	Düzeyi düşer		

Antimikrobiyal ajan	Siklosporin	Takrolimus	Sirolimus
Kaspofungin	*	Düzeyi düşer	
Mikafungin			Düzeyi yükselir
Flukonazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir
Ketokonazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir
İtrakonazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Kontrendike
Vorikonazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Kontrendike

off the mark

by Mark Parisi

www.offthemark.com



© Mark Parisi, Permission required for use.