T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ABO KAN GRUBU UYUMLU VE UYUMSUZ KARACİĞER NAKLİ SONRASI GÖRÜLEN ENFEKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Filiz SÜRÜCÜ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI

VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR

MALATYA - 2012

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ABO KAN GRUBU UYUMLU VE UYUMSUZ KARACİĞER NAKLİ SONRASI GÖRÜLEN ENFEKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Filiz SÜRÜCÜ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI

VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR

MALATYA – 2012

TEŞEKKÜR

Birlikte geçirdiğimiz uzmanlık eğitim süresi boyunca, kişiliği ve mesleki deneyimi ile bana her zaman örnek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, tez konumu belirleyerek çalışmamın yürütülmesi ve bu alanda yetişmemde daima desteğini gördüğüm başta tez danışmanım Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR olmak üzere, çok değerli hocalarım Prof. Dr. Yasemin ERSOY, Doç. Dr. Üner KAYABAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Funda YETKİN' e;

Tez çalışmalarım sırasında desteklerinden dolayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve Karaciğer Nakli Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Sezai YILMAZ başta olmak üzere, Doç. Dr. Burak IŞIK'a ve diğer öğretim üyelerine, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Organ Nakli Kliniği asistanları ve sekreteri Eyüp Bey'e; istatistik alanında yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilimdalı Başkanı Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na;

Asistanlığım süresince her konuda yardımlaştığım, dostça dayanışmanın en iyi örneğini gösteren sevgili çalışma arkadaşlarıma;

Yetişmemdeki emekleri ve her zaman gösterdikleri destekleri için aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Filiz SÜRÜCÜ

İÇİNDEKİLER

SAYFA

İÇİNDEKİLER……..... ii

TABLOLAR DİZİNİ……. v

KISALTMALAR DİZİNİ……. vii

1. GİRİŞ VE AMAÇ……..... 1

2.GENEL BİLGİLER…… 3

2.1. Karaciğer Nakli ve Enfeksiyonlar…… 3

2.2. ABO uyumsuz Karaciğer Nakli……... 4

2.3. Karaciğer Nakli Alıcılarında Görülen Enfeksiyonların Genel Özellikleri..... 4

2.4. Enfeksiyonlar İçin Risk Değerlendirmesi…… 5

2.4.1. Epidemiyolojik Maruziyet…… 5

2.4.1.1.Verici Kaynaklı Enfeksiyonlar…….. 6

2.4.1.2. Alıcı Kaynaklı Enfeksiyonlar……... 7

2.4.1.3. Nozokomiyal Enfeksiyonlar……..... 8

2.4.1.4. Toplum Kökenli Enfeksiyonlar…… 8

2.4.2. İmmünsüpresyonun Net Durumu……. 8

2.5. Nakil Sonrası Enfeksiyon Gelişimi ve Zaman İlişkisi……. 9

2.5.1. Nakil Sonrası İlk Bir Ay (Erken Dönem)……. 10

2.5.2. Nakil Sonrası 1-6 Ay (Ara Dönem)……..... 11

2.5.3. Altı Aydan Sonraki Dönem (Geç Dönem)……... 12

2.6. Nakil Hastalarında Sık Görülen Enfeksiyonlar…… 13

2.6.1. İntraabdominal Enfeksiyonlar…….. 13

2.6.2. Yara Yeri Enfeksiyonları……..... 14

2.6.3. Kan dolaşımı Enfeksiyonları…… 14

2.7. Patojenlere Göre Bakteriyel Enfeksiyonlar…….. 15

2.7.1. Gram Pozitif Bakteri Enfeksiyonları…… 15

2.7.1.1. Enterokok Enfeksiyonları……..... 16

2.7.1.2. *Staphylococcus aureus* Enfeksiyonları……..... 17

2.7.1.3. Koagülaz Negatif Stafilokok Enfeksiyonları……... 18

2.7.2. Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları…….. 18

2.7.3. Nadir Görülen Bakteriyel Etkenler…….. 20

2.7.3.1. *Legionella* spp…….. 20

2.7.3.2. *Listeria monositogenes*……..... 20

2.7.3.3. *Nocardia* spp……..... 20

2.7.3.4. *Clostridium difficile*……..... 21

2.7.3.5. *Mycobacterium tuberculosis*……..... 20

2.7.4. Viral Enfeksiyonlar…….. 22

2.7.4.1. Hepatit Virüsleri…….. 22

2.7.4.2. Herpes Virüsler……..... 23

2.7.4.3. Epstein Barr Virüs……..... 23

2.7.4.4. Sitomegalovirüs…… 23

2.7.5. Fungal Enfeksiyonlar……... 24

3. GEREÇ VE YÖNTEM…….. 25

3.1. İstatistiksel Analiz…… 28

4. BULGULAR…… 30

4.1. Enfeksiyöz Komplikasyonlar…….. 35

4.1.1. Erken (0-1 Aylık) Dönemde Saptanan Enfeksiyonlar……..... 36

4.1.2. Ara (1-6 Aylık) Dönemde Saptanan Enfeksiyonlar……..... 37

4.1.3. Altı aydan sonraki dönemde Saptanan Enfeksiyonlar……..... 38

4.2. Enfeksiyon Etkenleri…… 39

5. TARTIŞMA……. 42

6. SONUÇ…… 51

7. ÖZET……..... 54

8. SUMMARY……. 56

9. KAYNAKLAR…… 58

10. EKLER……..... 69

TABLOLAR DİZİNİ

SAYFA

Tablo 1. : Karaciğer nakli yapılan ABO kan grubu uyumsuz ve uyumlu alıcı hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı…….. 30

Tablo 2. : ABO kan grubu uyumsuz ve uyumlu alıcılara uygulanan nakil türleri…… 31

Tablo 3. : ABO uyumsuz karaciğer nakli alıcıları ve vericilerinin kan grupları……. 31

Tablo 4. : Karaciğer nakli alıcılarında karaciğer yetmezliği nedenleri…… 32

Tablo 5. : Gruplara göre relaparotomi sayıları……. 32

Tablo 6. : Gruplara göre relaparotomi sebepleri…….. 33

Tablo 7. : Enfeksiyon atağı ve relaparotomi ilişkisi……. 33

Tablo 8. : Hastaların bir yıllık sağ kalım oranları……. 34

Tablo 9. : Nakil sonrası ölümlerin dönemlere göre dağılımı…… 34

Tablo 10.: Karaciğer nakli sonrası ABO uyumsuz ve uyumlu alıcılarda enfeksiyon atak sayıları ve hızları…… 35

Tablo 11.: Karaciğer nakli sonrası ABO uyumsuz ve uyumlu alıcılarda gelişen enfeksiyon ataklarının dağılımı…… 35

Tablo 12.: Erken dönem (0-1 ay) enfeksiyon atakları……..... 35

Tablo 13.: Erken dönem (0-1 ay)'de görülen sistem enfeksiyonların karşılaştırılması…… 37

Tablo 14.: Ara dönem (1-6 ay) enfeksiyon atakları……... 37

Tablo 15.: Ara dönem (1-6 ay)'de görülen sistem enfeksiyonlarının karşılaştırılması…… 38

Tablo 16.: Geç dönem (>6 ay) enfeksiyon atakları……..... 38

Tablo 17.: Geç dönemde (>6 ay) görülen sistem enfeksiyonlarının karşılaştırılması…… 39

Tablo 18.: ABO uyumsuz ve uyumlu alıcılardan izole edilen etkenlerin dağılımı…… 39

Tablo 19.: ABO uyumsuz ve uyumlu alıcılarda cerrahi alan enfeksiyonlardan izole edilen etkenlerin karşılaştırılması…… 40

Tablo 20.: ABO uyumsuz ve uyumlu alıcılarda kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen etkenlerin karşılaştırılması…… 41

Tablo 21.: ABO uyumsuz ve uyumlu alıcılarda pnömoni ataklarından izole edilen etkenlerin karşılaştırılması…… 41

Tablo 22.: ABO uyumsuz ve uyumlu alıcılarda üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen etkenlerin karşılaştırılması…… 41

KISALTMALAR DİZİNİ

ALA : Anti-lenfosit antikor

BNV : Batı Nil virüsü

CDC : "Centers for Diseases Control and Prevention" (Hastalıklar Kontrol ve Önleme Merkezleri)

CMV : "Cytomegalovirus" (Sitomegalovirüs)

EBV : Epstein Barr virüs

HBV : Hepatit B virüsü

HCC : "Hepatocellular carsinoma" (Hepatosellüler karsinom)

HCV : Hepatit C virüsü

HDV : Hepatit D virüsü

HHV-6 : "Human Herpes Virus-6" (İnsan Herpes virüs-6)

HHV-7 : "Human Herpes Virus-7" (İnsan Herpes virüs-7)

HHV-8 : "Human Herpes Virus-8" (İnsan Herpes virüs-8)

HIV : "Human Immundeficiency Virus" (İnsan İmmünyetmezlik virüsü)

HSV : Herpes Simpleks virüs

INR : "International Normalized Ratio"

KNS : Koagülaz negatif Stafilokok

MELD : "Model for End-Stage Liver Dissease"

MRKNS : Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok

MRSA : Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

MSSA : Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*

PTLD **:** "Posttransplant lenfoproliferative disease" (Posttransplant lenfoproliferatif hastalık)

RSV **:** Respiratuar sinsityal virüs

VRE **:** Vankomisin dirençli enterokok

VZV **:** Varisella Zoster virüs

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer nakli son dönem karaciğer hastalıkları için en etkili tedavi yöntemidir (1). Son evre organ hastalığı olup nakil gerektiren kişi sayısı her yıl artsa da solid organ nakli, bağışlanan organların mevcudiyeti ile sınırlıdır. Her geçen gün bekleme listesinde bulunan hasta sayısında artış olmakla birlikte, organ bulmadaki zorluk pek çok hastanın nakil yapılamadan kaybı ile sonuçlanmaktadır (2). Uygun verici eksikliği ve yaşamak için acil organ gereksinimi, ABO uyumsuz vericilerden nakil yapılmasına neden olmuştur (3). ABO uyumsuz karaciğer nakli, ABO uyumlu nakillere göre daha fazla olan komplikasyonları sebebiyle tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir (4). Bu hastalarda yüksek doz immünsüpresyona veya antikor aracılı rejeksiyona ikincil enfeksiyonlar, hepatik nekroz ve intrahepatik biliyer komplikasyonlar ölüm sebebi olarak görülmektedir (4, 5).

Cerrahi tekniklerde gelişmelere, immünsüpresyon ve etkili antimikrobiyal profilaksi stratejilerindeki ilerlemelere rağmen enfeksiyonlar nakillerin önemli bir komplikasyonu olarak kalmakta ve ölümlerin başlıca sebebi olmaya devam etmektedir (6, 7). Karaciğer nakli sonrası enfeksiyonlar; nakil sonrası ilk bir ay (erken dönem), nakil sonrası 1-6 ay arası (ara dönem), 6 aydan sonraki dönem (geç dönem) olarak üç dönem halinde incelenmektedir. Erken dönemde meydana gelen enfeksiyonlar en sık cerrahi veya teknik sorunlara bağlı olarak meydana gelmektedir. Ara dönemde

immünsüpresyonun etkileri ortaya çıkmakta ve buna bağlı olarak fırsatçı enfeksiyonlar gelişmekte, geç dönemde ise toplum kökenli bakteriyel enfeksiyonlar ve nadir görülen enfeksiyonlar gelişebilmektedir (7).

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Organ Nakli ekibi tarafından 06 Mart 2002 tarihinde ilk karaciğer nakli yapılmış olup Eylül 2005'te ise ilk canlı vericili karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir. Günümüzde organ nakillerindeki en büyük sorunlardan biri olan organ bağışındaki yetersizlik hastanemiz için de önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bununla beraber karaciğer nakli ihtiyacı olan hasta sayındaki artış, önceden 'marjinal donör' olarak kabul edilen organların kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir.

Çalışmamızda Mart 2002 ve Ocak 2011 yılları arasında ABO uyumsuz 16 karaciğer nakli alıcısı ve ABO uyumlu 32 karaciğer nakli alıcısının enfeksiyöz komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Operasyon sonrası bir yıllık süre boyunca gelişen enfeksiyonlar irdelenmiş; enfeksiyon türleri, sıklıkları, ortaya çıkma zamanları, izole edilen etkenler açısından ABO uyumlu ve uyumsuz alıcılar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Cerrahi tekniklerin gelişmesi ve allogreft rejeksiyonundaki gelişmelerle birlikte, karaciğer nakil alıcısının kötü prognozunda etkili olan birçok önlenebilir durumdan biri olan enfeksiyoz komplikasyonların erken tanı ve tedavisi yaşam kalitesini ve yaşam süresini arttırmak için gerekmektedir. Bu amaçla ABO uyumsuz karaciğer nakli yapılan hastalarda gelişen enfeksiyonların, ABO uyumlulara göre farklı olup olmadığını belirleyerek hastaların operasyon sonrası dönemde yönetim stratejilerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Nakli ve Enfeksiyonlar

Solid organ nakli birçok son dönem organ yetmezliği için tartışmasız tek tedavi seçeneğidir (8). Karaciğer nakli, 1963 yılındaki ilk başarılı operasyondan itibaren, son dönem karaciğer yetmezliği ve akut karaciğer yetmezliğinin tek tedavi yöntemi olmuştur. Bununla birlikte primer ve sekonder karaciğer tümörleri, alveolar kist hidatik, bazı koagülasyon bozuklukları, metabolik hastalıklar ve masif karaciğer travmalarında da karaciğer nakli önemli bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (9).

Son 10 yılda, karaciğer nakli sonrası sağkalım oranlarında gittikçe iyileşme kaydedilmiştir. Sağkalım oranlarındaki bu artış; yeni immünsüpresif ajanlar, enfeksiyonların erken ve kesin tanısı için gelişmiş tanı yöntemleri, çağdaş önleme stratejileri, daha iyi cerrahi teknikler ve operasyon sonrası bakım gibi bir dizi faktöre bağlıdır (9. 10). Bir ve beş yıllık sağkalım oranı sırasıyla, %86 ve %72; canlı vericili karaciğer naklinde ise %90 ve %78'e ulaşmıştır (11). Buna rağmen hasta grupları ve merkezlere göre farklılıklar görülebilmektedir.

Enfeksiyon kontrol önlemleri, antimikrobiyal profilaksi ve aşılama gibi uygulamalara rağmen, karaciğer nakli sonrası enfeksiyonlar hala morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (12). Nakil sonrası ilk bir yıl içinde, karaciğer alıcılarının %80 kadarında en az bir enfeksiyon atağı gelişir ve başarılı tedavilere rağmen bazıları ölümle sonuçlanır (13). Fırsatçı enfeksiyonlar birçok

merkezde karaciğer nakli sonrasında ilk üç yıl içindeki ölümlerin önde gelen nedenidir (12).

Çoğu zaman bu enfeksiyonların tanısı gecikebilmektedir. Çünkü allogreft koruyucu stratejilerinin bir parçası olarak immünsüpresif tedavi inflamatuvar yanıtları azaltmaktadır. Böylece enfeksiyon belirtileri olmayabilir veya silik olabilir. Bu durum enfeksiyonların tanı ve tedavisinde gecikmelere yol açabilmektedir (14).

En sık görülen ve en önemli sorunlardan biri olan enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesi, tanı ve tedavisi karaciğer nakli sonrası yaşam kalitesi ve süresinin arttırılması açısından önemlidir. Bu amaçla nakil alıcılarında enfeksiyonların tanı ve tedavisi ile ilgili klavuzlar da geliştirilmiştir (15).

2.2. ABO Uyumsuz Karaciğer Nakli

Karaciğer naklinde ideal olan, kan grubu spesifik antijenlerin etkisini en aza indirmek amacıyla donör ve alıcının aynı kan grubundan olmasıdır (16). Acil durumlarda uygun verici olmadığında yapılan ABO uyumsuz nakiller; akut rejeksiyon, greft kaybı, yüksek doz immünsüpresyon ihtiyacı ve antikor aracılı rejeksiyonlara neden olması ve sekonder enfeksiyon riskini arttırması nedeniyle tartışmalı bir uygulamadır (4, 5, 17). İlk deneyimler, ABO uyumsuz canlı vericili karaciğer nakillerinin bir yaşın altındaki infantlarda göreceli olarak güvenli olduğunu, erişkin hastalarda ise erken mortalite için önemli bir risk olmaya devam ettiğini göstermiştir (18). Bir yıllık greft yaşam oranlarının %25-75 arası olduğu raporlanmıştır (19).

2.3. Karaciğer Nakli Alıcılarında Görülen Enfeksiyonların Genel Özellikleri

Solid organ nakli alıcılarında bazı özellikler, enfeksiyonların tanısı ve yönetimi için önemlidir (20):

- İmmünsüpresyon durumunda, enfeksiyon belirti ve semptomları genellikle zayıf kalır.
- Olası patojenlerin çeşitliliği oldukça fazladır. Enfeksiyon etkenleri, nakil sonrası geçen süreye göre değişebilir.
- Enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanların immünsüpresif ilaçlarla önemli ilaç etkileşimleri olabilir.

- İmmünsüprese konakta enfeksiyon daha şiddetli ve progresif bir şekilde ilerleyebilir.

Tüm bu sebeplerden dolayı, profilaksi ve aşı da dahil olmak üzere hastalık önleme stratejileri ana hedef olmalıdır. Bu yaklaşım çeşitli enfeksiyonlar için risk sınıflandırmasını gerektirir (21).

2.4. Enfeksiyonlar İçin Risk Değerlendirmesi

Allogreft koruyucu stratejiler, immünsüpresif tedaviye bağlı inflamatuvar cevabın azlığı ve klinik enfeksiyon belirtilerinin azalması ya da olmaması nedeni ile tanının gecikmesi tedaviyi de geciktirmektedir (14). Nakilden önce enfeksiyon için risk faktörlerinin belirlenmesi, nakil sonrasında enfeksiyonların önlenmesi için stratejilerin en uygun şekilde kullanılmasını sağlar. Nakil sonrası hastaların enfeksiyon riskini önceden doğru olarak tahmin etmek zor olmakla birlikte, tespit edildiği takdirde değiştirilebilir bazı risk faktörlerinin kontrolü mümkün olabilmektedir (20).

Nakil sonrası enfeksiyon riski özellikle immünsüpresyonun modifikasyonuyla değişmiştir. Malesef hastalarda enfeksiyon riskini belirlemede kesin bir kriter yoktur. Bununla birlikte organ nakli hastasının enfeksiyon riski, bireyin 'epidemiyolojik maruziyeti' ve 'immünsüpresyonun net durumu' olarak iki faktör arasındaki semi-kantitatif ilişki tarafından belirlenir (21).

2.4.1. Epidemiyolojik Maruziyet

Klinisyen, epidemiyolojik maruziyeti değerlendirmek amacıyla, maruziyet oldukça zayıf bir ihtimal bile olsa, çeşitli patojenlerle olası karşılaşma öyküsünü detaylı olarak almak zorundadır. İmmünsüpresyon durumunda sıklıkla latent patojenler aktive olur. Bir bireyde epidemiyolojik maruziyetin önemi immünsüpresyonun niteliğine göre değişir. Bakteriyel ve fungal patojenler nötropeni durumunda daha önemli iken, viral enfeksiyonlar [örneğin Sitomegalovirüs (CMV)] ve hücre içi bakteriyel enfeksiyonlar (örneğin *Mycobacterium tuberculosis*) T hücre fonksiyon bozukluğunda daha sıktır. *Strongyloides stercoralis* organ naklini izleyen uzun yıllar içinde reaktive olabilir (21, 22).

Epidemiyolojik maruziyete bağlı enfeksiyonlar dört ayrı kategoride incelenir (23).

- Verici kaynaklı enfeksiyonlar
- Alıcı kaynaklı enfeksiyonlar
- Nozokomiyal enfeksiyonlar
- Toplum kökenli enfeksiyonlar

2.4.1.1. Verici Kaynaklı Enfeksiyonlar

Verici organ dokusundan kaynaklanan ve alıcıda aktive olan enfeksiyonlar nakillerde en önemli maruziyet sebebidir (24). Bu enfeksiyonların bir kısmı nakil edilen dokuda latent kalan enfeksiyonlardan kaynaklanırken, bir kısmının geçişi organ temini esnasında, viremi veya bakteriyemi gibi gözden kaçan aktif verici enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır (25). Yapılan bir çalışmada enfekte vericiden alıcıya bakteriyel enfeksiyon geçiş oranı % 1,7 olarak bildirilmiştir (26).

Organ vericileri, organ nakil alıcılarına bazı enfeksiyonların bulaşmasını önlemek için enfeksiyonlar açısından değerlendirilmektedir. Buna rağmen, vericiden alıcıya enfeksiyon bulaşı olabilmektedir ve bu bulaşı önlemede %100 başarı sağlanamamıştır (25). Nadiren de olsa, greft ile ilişkili viral enfeksiyonların [CMV, Batı Nil virüsü (BNV), kuduz, insan immünyetmezlik virüsü "Human Immundeficiency Virus" (HIV), hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV)] ve paraziter enfeksiyonların (Toksoplazmoz, Chagas hastalığı, *Balamuthia mandrillaris*) bağışıklığı baskılanmış olan alıcılara geçişi gösterilmiştir. Nakil sonrası enfeksiyonların ayırıcı tanısında endemik enfeksiyonlar (örneğin histoplazmoz veya tüberküloz) veya nadir görülen klinik sendromlar da (örneğin, ensefalit, hepatit) dikkate alınmalıdır (21, 25). Tanımlanamayan patojenlerin bulunduğu organlarla da nakil yapılabilir. Verici taramasını geliştirmek için daha duyarlı (örneğin moleküler) ve hızlı yöntemlerin kullanımı gerekmektedir. BNV enfeksiyonları, *Strongyloides stercoralis* enfestasyonu, Chagas gibi endemik ve epidemik enfeksiyonlar için endemik bölgelerde tarama yapmak gerekir (27). Verici adayındaki HIV enfeksiyonu, menenjit ve sepsis gibi bazı enfeksiyonlar organ nakli için engel olarak değerlendirilmektedir. Uygun kadaverik organların veya organ bağışının az olması, nakil için önemli bir problem olup, bu problem hekimleri marjinal vericilerden nakil yapmaya yönlendirmiştir. Bu durumda ileri yaş, ciddi hemodinamik bozukluk, uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalma ve enfeksiyon gibi risk faktörü olan vericilerden nakil söz konusu olmaktadır (26).

Spesifik enfeksiyonu olduğu bilinen vericilerin organları, acil cerrahi ihtiyaç varlığında, izin alınarak ve etkin antimikrobiyal tedavi uygulanarak kullanılabilmektedir. Örneğin; endemik bölgelerde Chagas hastalığı seropozitif olan bazı karaciğer vericilerinden yapılan nakillerde benznidazol profilaksisi ile başarı elde edilebilmektedir (28). Aynı şekilde; kronik hepatit B'li karaciğer alıcılarına antiviral ve hepatit B immünglobulin uygulanarak organ kayıpları ya da nüksler engellenebilmektedir (29).

HCV ile enfekte alıcılarda, HCV ile enfekte verici organlarının kullanımı ve viral sendromu olan kadavra vericiden organ nakli tartışmalıdır. Rölatif olarak aciliyeti daha az olan vakalarda nedeni bilinmeyen ateş, raş, ensefalit veya tedavisiz enfeksiyöz sendromları olan vericilerin organlarının kullanımından kaçınılması ise daha mantıklıdır (23).

2.4.1.2. Alıcı Kaynaklı Enfeksiyonlar

İmmünsüpresyon, enfeksiyonu şiddetlendireceği için, nakil alıcılarında aktif enfeksiyon eradike edilmelidir. Ayrıca, bireyselleştirilmiş epidemiyolojik öyküler, koruyucu stratejiler için yol göstericidir (23, 27).

Alıcı ilişkili patojenler *M. tuberculosis*, bazı parazitler (*S. stercoralis*, *Tripanasoma cruzii*), virüsler [CMV, Epstein-Barr virüs (EBV), Herpes Simpleks virüs (HSV); HBV, HCV, HIV], endemik mantarlar (*Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasilensis*) ve diğer birçok etkeni içerebilir (30). Mümkün olduğunca nakil öncesi bu tür enfeksiyonları tanımak ve tedavi etmek, nakil öncesi değerlendirmenin önemli bir bileşenidir (21).

Alıcı kaynaklı tüberküloz veya toksoplazmoz nakil sonrası bir ayı aşkın dönemde reaktivasyon eğilimi gösterir. *S. stercoralis* reaktivasyonuna gram negatif bakteriyel sepsis, menenjit, pnömoni de eşlik edebilir (22). *S. stercoralis* seropozitif alıcılarda nakil öncesi ivermektinle preemptif tedavi enfeksiyonu önlemektedir (31).

Özelikle endemik bölgelerde, verici veya alıcı kaynaklı *H. capsulatum* veya tüberküloz genel popülasyona göre nakil alıcılarında 50 kat fazla oranda aktivasyon hızı göstermektedir (27).

2.4.1.3. Nozokomiyal Enfeksiyonlar

Mekanik ventilasyon ihtiyacı ve uzun süreli hastanede yatış sebebiyle, nakil alıcıları, özellikle nakil sonrası erken dönemde hastane enfeksiyonlarına daha yatkındır (21).

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) veya vankomisine dirençli *Enterococcus spp.* (VRE) ile nakil öncesi kolonizasyon, nakil sonrası dönemde bu organizmalarla enfeksiyona yol açabilir. MRSA ve VRE kolonizasyonu nakil için kontrendikasyon oluşturmaz. Ancak nakilden sonra bu patojenler enfeksiyona sebep olabilir (32-34). *Legionella* spp*,* ile *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. gibi dirençli gram negatif bakteriler, *Aspergillus* spp. ve non-albicans veya azollere dirençli *Candida spp*. gibi mantarlar ve *Clostridium difficile* nakil sonrası en sık enfeksiyona yol açan diğer patojenlerdir (21, 23).

2.4.1.4. Toplum Kökenli Enfeksiyonlar

Nakil hastaları toplum içinde çok sayıda potansiyel patojenle karşılaşabilir. Bu mikroorganizmalar sık görülen solunum yolu virüsleri [influenza, parainfluenza, solunum sinsitiyal virüs (RSV), adenovirüs, ve insan metapnömovirus] ve sık rastlanan *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma* spp*, Legionella* spp*., Listeria monocytogenes* ve *Salmonella* spp. gibi bakteriyel patojenlerdir. Normal konağın her zaman maruz kaldığı bu patojenler nakil alıcılarında şiddetli enfeksiyonlara sebep olabilmektedir (21).

2.4.2. İmmünsüpresyonun Net Durumu

Enfeksiyon riski, hastanın immünsüpresyonun net durumu ile doğrudan ilişkilidir ve çeşitli faktörlerin etkileşimi ile belirlenen karmaşık bir durumdur (23, 35). Bu dengeyi immünsüpresif tedavinin dozu, tipi ve süresi, kalıcı cihazlar, kateterler, beslenme durumu, metabolik koşullar ve altta yatan hastalıklar (üremi, diyabet, alkolizm, siroz gibi), bazı immünmodülatör viral enfeksiyonlar [CMV, EBV, HBV, HCV, insan herpes virüsü- 6 (HHV-6) ve HHV-7 gibi], greft fonksiyonu gibi birçok faktör etkiler. Birden fazla faktör genellikle bir aradadır (21, 36).

Bir organ naklinin başarısı ancak yeterli immünsüpresyonla sağlanabilir. Bu sebepten dolayı, hastalarda enfeksiyonlar en önemli mortalite ve morbidite nedeni

olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir (37). İmmün sistemin selektif süpresyonu henüz mümkün olmadığı için, karaciğer nakli alıcılarında yüksek enfeksiyon insidansı beklenmedik bir sonuç değildir. Ayrıca, karaciğer nakli operasyonları teknik olarak en zor olan operasyonlar olup, beraberinde enfeksiyon riskini de getirmektedir (23, 37).

Nakillerde, enfeksiyon ve rejeksiyon arasında kesin bir ilişki bulunmakta ve böylece rejeksiyon tedavisi enfeksiyon oluşumunu arttırmakta, aynı şekilde enfeksiyonların neden olduğu immünmodulatuvar etkiler de rejeksiyon oluşumuna sebep olabilmektedir. İmmünsüpresif tedaviler, immünolojik fonksiyonların çoğunu değiştirebilir veya baskılayabilir. Kortikosteroid kullanımının lenfosit aktivasyonunu bloke etmesi, granulosit ve makrofaj fonksiyonlarını bozması buna örnek olarak gösterilebilir (38). Başlangıç ve indüksiyon tedavisinde kullanılan T lenfosit tüketen antikorlar CMV, EBV, HIV gibi viral etkenlerin aktivasyonuna yol açar (39). İmmünmodülatör viruslarla oluşan viral enfeksiyonlar fırsatçı enfeksiyonların oluşma riskini arttırır. Ayrıca trombositopeni, organ nakli hastalarında mantar enfeksiyonu riskini arttırır. Sonuç olarak, herhangibir modifiye edilebilir risk faktörünün belirlenmesi ve düzeltilmesi enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisi için gereklidir (37, 40).

2.5. Nakil Sonrası Enfeksiyon Gelişimi ve Zaman İlişkisi:

Enfeksiyöz komplikasyonların insidansı, diğer solid organ nakil alıcıları ile karşılaştırıldığında, karaciğer nakli alıcılarında daha yüksektir. Hastaların genel durumlarının kötü olması (kötü beslenme, ko-morbidite, risk faktörlerine maruziyet) cerrahi prosedürün kompleks olması, immünsüpresyon kullanımı fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığı arttırır (23, 37).

Enfeksiyon etkenleri nakil sonrası geçen süreye bağlı olarak farklılık göstermektedir. Zaman içinde immünsüpresif ajanlardaki değişiklikler ve çeşitli enfeksiyonların profilaksisi ile birlikte, enfeksiyonun zaman çizelgesi değişmiştir (23). Zamanlama ayrımının başlıca üç nedeni ve/veya yararı vardır:

- Enfeksiyonun klinik bulgularına göre nakil alıcısı için ayırıcı tanı geliştirilmesi,
- Çevresel faktörlerin (hastane, toplum ya da bireysel) etkisinin değerlendirilmesi,
- Koruyucu antimikrobiyal stratejilerinin belirlenmesi.

Cerrahi faktörler, immünsüpresyon seviyesi ve çevresel temasa göre nakilden sonra görülen enfeksiyonlar üç döneme ayrılmaktadır (15).

- Nakil sonrası ilk bir ay (erken dönem)
- Nakil sonrası 1-6 ay (ara dönem)
- Altı aydan sonraki dönem (geç dönem)

2.5.1. Nakil Sonrası İlk Bir Ay (Erken Dönem)

Nakilden hemen sonra meydana gelen enfeksiyonlar, cerrahi sonrası immünkompetan konakta görülen enfeksiyonlara benzemektedir (20). Nakil sonrası erken dönemde görülen enfeksiyonların % 95'i benzer cerrahi uygulanan hastalarda görülebilen; cerrahi alan, solunum sistemi, üriner sistem, vasküler kateter, drenaj kateter enfeksiyonlarıdır (36). Nakil sonrası ilk ay fırsatçı enfeksiyonlar genelde görülmez çünkü immünsüpresyonun etkisi tam olarak ortaya çıkmamıştır (23). Erken dönemde meydana gelen enfeksiyonlar cerrahi veya teknik sorunlara bağlı olarak sıklıkla hasta bakımı ilişkilidir (7). Bu hastalar azalmış akciğer fonksiyonuyla birlikte uzun süreli mekanik ventilasyon desteği, damar içi tromboz veya greft dokusunda iskemi, persistan asit, idrar yolu veya safra yollarında stentler sebebiyle nozokomiyal enfeksiyonlar için risk altındadırlar (37, 41).

Enfeksiyonlar çoğunlukla bu dönemde meydana gelir ve çoğunlukla bakteriyeldir. Bakteriyel enfeksiyonlar; bu hastaların enfeksiyon gelişimi riskini azaltmak amacıyla son derece gelişmiş medikal bakım almalarına ve modern yönetim protokollerine rağmen, hala ciddi bir komplikasyon olmaya devam etmektedir (42).

Bu dönemde bakteriyemi, özellikle akciğer ve abdomenden kaynaklanabilir (6). Operasyon sonrası enfeksiyonlardan sorumlu olan mikroorganizmalar genellikle, nakil öncesi alıcı ve vericide kolonize olan (örneğin, kistik fibroziste akciğer ve / veya sinüsler) veya hastanenin lokal florasında bulunan bakteri ve mantarlardır (21). Bu yüzden, enfeksiyon etkenleri ve direnç paternleri; yapılan nakilin tipine, hastaneye ve hastaya göre değişiklik göstermektedir (23, 42).

Erken greft hasarları (safra kanallarının iskemisi, pulmoner reperfüzyon hasarı gibi) daha sonra karaciğer ve akciğer apseleri için odak haline gelebilir (23). Abdominal apseler ve periton enfeksiyonlarında baskın patojenler enterik mikroorganizmalar olup, sıklıkla safra kaçağı gibi cerrahi komplikasyonlar sonucu

olabilir. Yara yeri enfeksiyonları da sık görülmektedir (44). Özellikle gecikmiş greft fonksiyonu olan veya erken re-eksplorasyon veya re-transplantasyon gerektiren bireylerde antibiyotik dirençli bakteri veya mantar enfeksiyon riski artmıştır (21). *Clostridium difficile* koliti özellikle nakil sonrası erken dönemde ve uzun süre hospitalizasyon gerektiren hastalarda oluşabilir. Aslında, karaciğer nakli hastanede *C. difficile* enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Ancak, organ nakil alıcılarında *C.difficile*'nin ciddi veya ölümcül yüksek risk oluşturduğu gösterilememiştir (45).

Bu dönemde viremi ve kandidemi gibi enfeksiyonlar genelde verici veya alıcı kaynaklı olabilir. Ayrıca cerrahi teknik de komplikasyonlarla ilişkilidir (23). *Candida* spp., nakil sonrası ilk ay içinde önemli bir patojen olarak görülür. Kan dolaşımı, cerrahi yara ve üriner sistem enfeksiyonu sıklıkla görülebilir. Kandida enfeksiyonları özofajit, oral kavite veya derinin yüzeyel enfeksiyonları (folikül iltihabı gibi) şeklinde de ortaya çıkabilir (46).

Viral enfeksiyonlar nakil sonrası ilk ay içinde nadir görülmektedir. Antiviral profilaksi uygulanmayanlarda, HSV reaktivasyonu nakilden önce seropozitif olan hastaların yaklaşık %50'sinde ve genellikle genital veya oral lezyonlar şeklinde ortaya çıkar (47).

Erken dönemde görülen açıklanamayan enfekiyon bulguları, alıcı kaynaklı hepatit, pnömoni ya da ensefalit gibi enfeksiyonlara bağlı olabileceği de akılda tutulmalıdır (23).

2.5.2. Nakil Sonrası 1-6 ay (Ara Dönem)

Nakil sonrası 1-6 aylık dönemde yaygın görülen enfeksiyonların niteliği değişmiştir. Perioperatif dönemden kalan sorunlar devam etmektedir. Bununla birlikte bu dönem, hastalarda fırsatçı enfeksiyonların gelişme riskinin en fazla olduğu dönemdir. Göreceli olarak yüksek doz immünsüpresyonun toplam etkisi nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar nakilden sonra bir ile altı ay arasında görülmektedir (20, 21). Ayrıca, bu dönemde meydana gelen ateşlerin çoğundan viral patojenler ve allograft rejeksiyonu sorumludur. Ko-trimoksazol profilaksisi genel olarak çoğu idrar yolu enfeksiyonlarından ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, *L. monositogenes, Toxoplasma gondi* ve duyarlı *Nocardia* spp. ile oluşan enfeksiyonlardan korur (23).

Bu dönemde sık görülen fırsatçı patojenlere bağlı enfeksiyonlar aşağıda sırlanmıştır (21):

- *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi
- Toksoplazmoz, layşmanyaz ve Chagas hastalığını içeren latent enfeksiyonlar (48).
- Coğrafik veya endemik fungal enfeksiyonlara sebep olan *H. capsulatum*, *Coccidioides* spp, *Cryptococcus gattii* ve nadiren *Blastomyces dermatitidis* gibi mantarların sebep olduğu enfeksiyonlar.
- Özellikle herpes grubu virüsler başta olmak üzere HBV ve HCV'ye bağlı enfeksiyonlar. Daha hassas moleküler testlerin kullanımı ile fırsatçı patojenler listesine yeni virüsler eklenmektedir. [örneğin; BK virüs, polyomavirüs, HHV-6, HHV-7 ve insan herpes virüs-8 (HHV-8)]. Ayrıca, solunum yolu virüsleri bu popülasyonda giderek önem kazanmaktadır. (İnfluenza, parainfluenza, RSV, adenovirüs, metapnömovirus)
- Tüberküloz ve giderek artan tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları.
- İshal ile ilişkili olabilen gastrointestinal parazitlere (*Cryptosporidium* ve *Microsporidium*) ve virüslere (CMV, rotavirüs) bağlı enfeksiyonlar.

2.5.3. Altı Aydan Sonraki Dönem (Geç Dönem)

Greft fonksiyonu iyi olup rutin dozlarda immünsüpresif alan nakil alıcılarında, altıncı aydan sonra fırsatçı enfeksiyonlar nadirdir. Çünkü yeterli allogreft fonksiyonu olan hastalarda immünsüpresyonun dozu azaltılmıştır. Görülme olasılığı artmış olsa da, bu hastalarda görülen enfeksiyonlar, genel popülasyonda görülen toplum kökenli patojenlerin oluşturduğu enfeksiyonlarla benzerdir (20). Özellikle toplum kökenli solunum sistemi ve üriner sistem enfeksiyonlarına daha sık rastlanmaktadır (23).

Bazı nakil alıcılarında kronik viral enfeksiyonlar allogreft hasarına (karaciğer alıcılarında HCV enfeksiyonuna bağlı siroz; CMV'ye bağlı olarak, akciğer alıcılarında bronşiolitis obliterans ve kalp alıcılarında hızlanmış vaskülopati) ve malign durumlara [post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD), cilt ve anogenital kanserler] yol açabilir (49). Greft fonksiyonu yetersiz olan hastalar daha yoğun bir immünsüpresif tedavi ihtiyacı gösterirler. Sonuçta bu grupta yer alan nakil hastaları *P. jirovecii* pnömonisi, kriptokokkoz, nokardiyoz dahil fırsatçı enfeksiyonlar için yüksek risk

altında olup bu hastalar için uzun süreli antimikrobiyal profilaksi endike olabilir (21). Bu hastalar ömür boyu trimetoprim-sulfometoksazol veya anti-fungal profilaksiden fayda görebilir. Bu şekilde uzun profilaksi kullanımı, ilaca mikrobiyal direnç gelişimi ve ilaç etkileşimi gibi riskleri de beraberinde getirebilir (23).

2.6. Nakil Hastalarında Sık Görülen Enfeksiyonlar

Operasyon süresinin uzunluğu, operasyonun teknik olarak zor olması, biliyer ve enterik kontaminasyon riski, uzun süreli yoğun bakımda kalma, acil cerrahi ihtiyacı nakil alıcılarında enfeksiyon riskini arttırmaktadır (50). Mikrobiyal invazyonla ilişkili inflamatuvar yanıt immünsüpresif tedavi ile azaldığı için bunun sonucunda azalmış semptomlar, sessiz klinik ve radyolojik bulgular görülür. Sonuç olarak klinik olarak belirti verdiği zaman enfeksiyon sıklıkla ilerlemiştir (21). Hastalarda ateş olduğunda çoğunlukla enfeksiyondan şüphelenilir. Ancak ateş her zaman mevcut değildir. Ayrıca malignite, rejeksiyon, transfüzyon reaksiyonları, ilaçlar veya adrenal yetmezlik gibi enfeksiyöz olmayan nedenler sebebiyle ateş olabileceği de unutulmamalıdır (20).

2.6.1. İntraabdominal Enfeksiyonlar

İntraabdominal enfeksiyonlar, karaciğer nakli sonrası erken dönemde görülen enfeksiyonların %27-47'sini oluşturmaktadır (51). Karaciğer naklinden sonraki ilk haftalar ateş, lökositoz, karın ağrısı ile birlikte; sıklıkla intraabdominal apse, peritonit ve kolanjit olarak kendini göstermektedir. Bu enfeksiyonların sadece karaciğer enzimlerinde yükselme ile ortaya çıkması hiç de az değildir. Genellikle operasyon sonrası 1-2 ay içinde, safra kaçağı ve tıkanıklık gibi cerrahi komplikasyonlardan dolayı oluşmaktadır. İntrahepatik apse genellikle hepatik arter trombozu ile ilişkilidir (20, 44, 49). Kolanjit, safra yolu veya T-tüp obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkabilir. Karaciğer naklinde biliyer ve intestinal kanallara girilmesi bakteriyel kontaminasyon için yüksek risk oluşturmaktadır (52). İntraabdominal enfeksiyonlar genellikle polimikrobiyaldir ve çoklu ilaç direnci gösteren bakteriler izole edilir. Bazı önemli intraabdominal enfeksiyon etkenleri VRE dahil enterekoklar, MRSA dahil *S. aureus, Candida* spp. ve *Pseudomonas* spp, *Klebsiella* spp, *Acinetobacter* spp, *Enterobacter* spp. gibi gram negatif bakterilerdir (51, 52).

İntraabdominal enfeksiyonlar, re-transplantasyon ve greft kaybı (%7-9) gibi mortaliteyi arttıran durumlara neden olabilir (51). Başlıca predispozan faktörler "Roux-en-Y" koledoko-jejunostomi, hepatik arter trombozu ve arterial stenozdur (12).

2.6.2. Yara Yeri Enfeksiyonları

Yara yeri enfeksiyonları karaciğer nakillerinden sonra sık görülür (44). Karaciğer nakli sonrası erken dönemde görülme oranı yaklaşık %10'dur. Eritem, endürasyon, kızarıklık, hassasiyet ve yara yerinden drenaj şeklinde kendini gösterir. Bazı vakalarda lökositoz ve ateş olabilir. Yara yeri enfeksiyonu kan transfüzyonunun çok yapıldığı, cerrahinin uzun sürdüğü ve operasyonun zor olduğu alıcılarda daha sık görülmektedir (53-55).

Yara yeri enfeksiyonu genellikle *S. aureus* ve enterekok gibi gram pozitif bakterilere bağlı olmasına rağmen, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumanii* ve *P. aeruginosa* gibi bir gram negatif bakteri ya da kandida gibi bir mantara bağlı olarak da gelişebilir (13, 56).

Lokalize enfeksiyonların tedavisinde tek başına antimikrobiyal ajanlar yetersiz olup, debridman, apse drenajı ya da eksplorasyon gibi cerrahi girişimler sıkça gerekebilir. Yara yeri enfeksiyonları karaciğer nakli sonrası erken dönemde morbiditeyi arttırsa da genel mortaliteyi arttırmamaktadır (21, 56).

2.6.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

Kan dolaşımı enfeksiyonları özellikle nakil sonrası birinci ayda görülmekle birlikte, herhangibir zaman diliminde de görülebilir. Klinik bulgular genellikle ateş, titreme, lökositoz, organa ve lokalizasyona spesifik semptomlar şeklindedir. Enfeksiyon kaynağına bağlı olarak kateter enfeksiyonu ise vasküler katater etrafında kızarıklık, pnömoni ise öksürük ve nefes darlığı, ürosepsis ise dizüri ve suprapubik hassasiyet görülebilir. Başlıca risk faktörleri ise re-operasyon gerektiren intraabdominal enfeksiyonlar, vasküler kataterlerin uzun süreli kullanımı ve akut allogreft rejeksiyonudur (57, 58).

Mortalite oranları bakteriyemi için %24-52, kandidemi için %82 gibi yüksek bir oranda rapor edilmiştir (59). Karaciğer naklinde, kan dolaşımı enfeksiyonlarında sık

görülen etkenler enterekoklar, viridans streptekoklar ve stafilokoklar gibi gram pozitif koklar iken, kaynak gastrointestinal sistem ise gram negatif bakterilerdir (45, 57).

2.7. Patojenlere Göre Bakteriyel Enfeksiyonlar

Karaciğer nakli sonrası enfeksiyona neden olan en sık patojenler bakterilerdir. Yara yeri enfeksiyonları, abdominal boşluk enfeksiyonları, üriner sistem, respiratuvar sistem ve kan dolaşım enfeksiyonları şeklinde görülmektedir (7, 13, 57). Çoğu bakteriyel enfeksiyonlar karaciğer nakli alıcılarında nakil sonrası ilk bir ayda meydana gelmektedir. Bu hastalarda bakteriyemi insidansı %21-33 arasında değişmektedir (6). Karaciğer nakli alıcılarında bakteriyemi mortalitenin ana nedeni olarak rapor edilmiştir (37).

Karaciğer alıcılarında meydana gelen ateş ataklarının %82'si nozokomiyal etkenlere bağlı olup bunların %62'si bakteriyeldir (60). Karaciğer nakli sonrasında herhangi bir dönemde bakteriyel enfeksiyon görülme olasılığı %33-68 olup bu enfeksiyonların ciddiyeti, görülme sıklığı ve sebep olan etkenler merkezlere göre değişmektedir (49). Operasyon esnasında rutin antibiyotik kullanımı sebebiyle ki sıklıkla 1. veya 2. Kuşak sefalosporin kullanımı ön plandadır, çoklu ilaç dirençli gram pozitif kok ve gram negatif basillere bağlı enfeksiyonlarda son 20 yılda artma eğilimi olduğu görülmüştür (61). Rutin antibiyotik kullanımı dışında bakteriyel enfeksiyonlar için diğer risk faktörleri biliyer sisteme uygulanan girişimler, hastanede yatışın uzaması ve diğer invaziv girişimlerin olmasıdır (56, 58, 62).

Bakteriyel enfeksiyon türlerinin oranları 1990'ların başlarından beri değişmiş ve hastaneler arasındaki oranlarda farklılıklar bildirilmiştir (62). Bazı merkezlerde intraabdominal ve safra yollarından kaynaklanan tüm bakteriyel enfeksiyon türlerinin % 65'ini gram negatiflere bağlı enfeksiyonların oluşturduğu rapor edilmiştir (43). Buna karşılık bazı merkezlerde stafilokoklar ve enterokoklar gibi gram pozitif bakterilere bağlı enfeksiyonların gram negatif bakterilere bağlı enfeksiyonlara göre fazla olduğu rapor edilmiştir (13).

2.7.1. Gram Pozitif Bakteri Enfeksiyonları

Birçok merkezde, özellikle stafilokoklar ve enterokoklar olmak üzere gram pozitif koklar baskındır. Bu mikroorganizmalarda sıklıkla ilaç direnci görülür. MRSA

ve VRE' nin birçok hastanede bakteriyel enfeksiyonların önde gelen sebebi olduğu bildirilmektedir (61).

2.7.1.1. Enterokok Enfeksiyonları

Enterokoklar, normal gastrointestinal sistem florasında bulunan, nakil hastalarında, özellikle de karaciğer ve böbrek nakli sonrasında, sıklıkla izole edilen mikroorganizmalardır (63). Vankomisin direncinin yaygınlaşmasıyla, hastane enfeksiyonları arasında önemli bir etken olmaya devam etmektedir (41). Enterokoklar hastane enfeksiyonu olan gram pozitif mikroorganizmalar arasında yaygınlık yönünden ikinci sıradadır. Birçok araştırmada karaciğer ve böbrek alıcıları arasında kolonizasyon prevalansı %3,4 ve %55 arasında, enfeksiyon prevalansı ise %4-11 arasında bildirilmiştir (63, 64). VRE enfeksiyonlarının çoğu nakli takip eden ilk bir ayda meydana gelir. Ancak geç enfeksiyonlarda da tanımlanmıştır.

Enterokokların virülansı düşük olmakla birlikte, VRE enfeksiyonları nakil sonrası dönemde ciddi seyredebilir (61). Bu bakteriler hastadan hastaya direkt ve indirekt temasla yayılmakta olup, sağlık personelinin elleri, kontamine ekipman ve çevre yüzeyleri bulaşın en önemli sebepleridir (23, 65).

Solid organ nakli hastalarında VRE sebebiyle oluşan enfeksiyonlar sıklıkla kan dolaşımı enfeksiyonları (özellikle intravenöz kateter ile ilişkili), abdominal/safra yolları ve yara enfeksiyonları şeklindedir (56). Ancak mediastinit, endokardit ve diğer enfeksiyonlar da tanımlanmıştır (66). Organ nakli alıcılarında VRE enfeksiyonları sıklıkla ciddi, persistan ve rekürren bakteriyemi, uzun süreli hastanede yatış ve yüksek ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (64).

Vankomisin dirençli enterokok enfeksiyonu ve kolonizasyonu için risk faktörleri; uzun süreli hastanede kalış, kalıcı-invaziv bir cihazın varlığı, özellikle ishali olan veya gaita inkontinansı olan enfekte veya kolonize hasta ile yakın temas, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve VRE ile kontamine olmuş odada kalmak şeklinde bildirilmektedir (67). Diğer risk faktörleri ise, yoğun bakımda yatmak, renal yetmezlik ve hemodiyaliz, CMV seropozitif donörden organ nakli, operasyon süresinin uzunluğu, reoperasyon, koledokojejunostomi, biliyer darlık veya kaçak olarak sayılabilir (56).

2.7.1.2. *Staphylococcus aureus* Enfeksiyonları

Başlıca nazofarinks ve deride kolonize olan *S. aureus*, karaciğer nakil hastalarında bakteriyel enfeksiyonların önde gelen sebeplerinden biri olarak ortaya çıkmaktadır (68, 69). Bu enfeksiyonlarda sıklıkla sebep metisilin dirençli suşlar olup, sıklıkla operasyon sonrası erken dönemde ortaya çıkar ve yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilendirilmektedir (68). Özellikle 1990 yılından itibaren MRSA enfeksiyonlarında bir artış görülmektedir. MRSA deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında %50'nin üzerinde izole edilmektedir (69, 70).

Karaciğer naklinden sonra, S. *aureus* enfeksiyonları genellikle ilk üç ay içinde meydana gelir. Kan dolaşımı (genellikle kateter ile ilişkili), yara, intraabdominal ve alt solunum yolları enfeksiyonun en sık görüldüğü bölgelerdir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarının en önemli sebeplerinden biri olan MRSA'nın görülme insidansı giderek artmaktadır. *S. aureus*'a bağlı pnömoni, intraabdominal enfeksiyonlar ve bakteriyemiler karaciğer nakli alıcılarında ölümcül seyredebilir (70).

Yapılan çalışmalarda operasyon öncesi nazal MRSA taşıyıcılığının, ortotopik karaciğer nakillerinden sonra *S. aureus* enfeksiyonları için yüksek risk oluşturduğu gösterilmiştir. Enfeksiyona genellikle kolonize olan suş sebep olmaktadır (34, 71). Bu sebeple, MRSA nazal taşıyıcılık ve enfeksiyon arasındaki ilişkide, *S. aureus* nazal kolonizasyonunun *S. aureus* enfeksiyonu patogenezinde doğrudan rol oynadığı veya nazal taşıyıcılıkla birlikte konak özelliklerinin de enfeksiyona yatkınlığa neden olabileceği söylenebilir (34). Burun taşıyıcılığının hemodiyalize giren, yoğun bakım ünitesinde yatan cerrahi hastaları, karaciğer nakil alıcıları, HIV pozitif hastalarda artmış enfeksiyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (71).

MRSA ile kolonize hastalarda enfeksiyon riski metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) ile kolonize olanlara göre daha fazla olabilir (71). Bununla birlikte MRSA taşıyıcılığı olan hastaların klinik durumunun diğer hastalara göre daha kötü olması, enfeksiyon oranlarındaki farklılığın konak özelliklerindeki farklılıklara bağlı olabileceğini düşündürmektedir (34). Var olan ciddi hastalıkları ve sağlık bakım sistemiyle sürekli irtibat halinde olmaları sebebiyle nakil bekleme listesinde olan hastalar ve nakil alıcılarının MRSA kolonizasyonu riski artmaktadır. Ayrıca, nakil sonrası hastanede yatış sırasında da MRSA taşıyıcısı olunabilir. Bu durum detaylı olarak incelenmiş ve karaciğer nakli sonrasında; lokal MRSA prevalansı, lokal enfeksiyon kontrol politikaları, hastanın kendi hastalığına bağlı genel durumu gibi

faktörlerle ilişkili bulunmuştur (72). Yatışta MRSA ile kolonize karaciğer nakli alıcılarında MRSA enfeksiyonu gelişme insidansı %31-87 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir (32, 73). MRSA kolonizasyonunun, karaciğer nakil alıcılarında mortaliteyi önemli ölçüde etkilemediği, buna karşılık MRSA enfeksiyonunun mortaliteyi açık bir şekilde arttırdığı savunulmaktadır (56, 73). Karaciğer nakli öncesinde MRSA kolonizasyonu yönünden hastalarda nazal ve diğer bölgelerin taramasının yapılması, bekleme sürecindeki hastaların haftada üç kez klorheksidin ile yıkanması ve sürveyans kültürlerinde *S. aureus* pozitifliği saptanan hastalara 5 gün nazal mupirosin verilmesi organ nakli yapan ünitelerde önerilebilir. Ayrıca, MRSA taşıyıcılığı saptanan alıcıların cerrahi profilaksisinde sefazolin yerine vankomisin kullanımı gibi uygulamalar da söz konusudur (65).

Organ naklinin mümkün olamadığı hastalarda uzun süreli altta yatan bir ana hastalığın olması ve ko-morbidite, uzun süreli hastanede yatış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yoğun bakım veya yanık ünitesinde yatmak, cerrahi müdahale, MRSA ile kolonize veya enfekte olan hastalarla temas, vücutta santral venöz kateter gibi bir yabancı cisim varlığı ve MRSA kolonizasyonu, MRSA enfeksiyonu ile ilgili risk faktörleridir (74). Nakil hastalarında ise CMV seronegatifliği (verici pozitif) veya primer CMV enfeksiyonu, nakilden sonra yoğun bakımda kalma ve nakil sonrası diğer majör enfeksiyonların görülmesi ek risk faktörlerini oluşturmaktadır (73). MRSA enfeksiyonunun, kadavra veya canlı vericiden nakledilen organ aracılığıyla geçişi de bildirilmiştir (75).

2.7.1.3. Koagülaz Negatif Stafilokok Enfeksiyonları

Koagülaz Negatif Stafilokoklar **(**KNS) deri ve mukoz membranlarda kolonize olsalar da klinik olarak enfeksiyonlara sebep olabilirler. Karaciğer nakil alıcılarında enfeksiyon gelişimi ise yapılan biyopsi ve safra yollarına invaziv girişimlerin sonucunda KNS'lerin safra yollarına kolonize olmalarıyla oluşabilir (76).

2.7.2. Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları

Gram negatif bakterilere bağlı gelişen enfeksiyonlar solid organ nakli yapılan hastalarda sık görülmektedir. Gram negatifler; intra-abdominal, kan dolaşımı, alt solunum yolları, üriner sistem ve yara enfeksiyonları olmak üzere bir çok sistemde

enfeksiyon oluştururlar (77). *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *P. aeruginosa* en sık görülen etkenlerdir (78). Karaciğer, pankreas ve incebarsak nakil hastalarında, peritoneal kavite açıldığı için enterobakterler ile enfeksiyon riski oldukça yüksektir. Diğer solid organ nakillerinde daha az görülen gram negatif kan dolaşımı enfeksiyonlarının karaciğer nakilleri sonrasında yüksek oranda görülmesi dikkat çekicidir (57, 78).

Çoklu ilaca dirençli gram negatif bakteriler ile kolonizasyon ve enfeksiyon görülme sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır (79). Organ nakli alıcılarında bu konuda sınırlı veri olmasına rağmen, bu hasta grubu tipik olarak enfeksiyonlar için yüksek risk altındadırlar. Örneğin, böbrek nakli alıcılarında, organ naklinin, imipenem dirençli *P. aeruginosa* ve beta laktam dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* spp. enfeksiyonları için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (80).

Genel popülasyonda dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonları için en önemli risk faktörleri antibiyotik maruziyeti, hospitalizasyon, özellikle yoğun bakımda yatma, kalıcı cihazlar ve mekanik ventilasyon gibi invaziv girişimler ve altta yatan ciddi hastalıklar sayılabilir. Organ nakli alıcıları genellikle bu özellikleri taşıdığından dirençli patojenler ile enfeksiyon ve kolonizasyon için risk altındadırlar (77, 80). Organ nakli hastalarında bu mikroorganizmalar daha çok nozokomiyal olarak tanımlanmıştır (77). Gram negatif bakterilerdeki direnç oluşumunun bir diğer sebebi spontan bakteriyel peritonit profilaksisi için kullanılan siprofloksasin ve norfloksasin ya da respiratuar ve üriner sistem enfeksiyonu için ampirik kullanılan solunum yolu kinolonlarıdır (81).

Karbapenem dirençli *Klebsiella* spp. salgınlarında oluşan kan dolaşımı enfeksiyonları fatal sonuçlanmaktadır. Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* hastane enfeksiyonlarında mortalite ve morbiditeyle ilişkili olarak giderek artan bir öneme sahiptir (77, 81).

Çok ilaca dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları, özellikle kritik cerrahi hastalarında ve nakil alıcılarında artmış mortaliteyle ilişkili olabilmektedir (82). *P.aeruginosa*, gram negatif non-fermentatif bir basildir. *Pseudomonas* spp. enfeksiyonları, kadavra organ ile yapılan karaciğer nakilleri sonrasında görülen bakteriyel enfeksiyonların önemli bir sebebidir. Ayrıca, *P. aeruginosa* solid organ nakli alıcılarında görülen pnömonilerin yaklaşık olarak %15-20'sinden sorumludur (83).

2.7.3. Nadir Görülen Bakteriyel Etkenler

2.7.3.1. *Legionella* spp.

Legionella türleri, immünsüpresif tedaviler sebebiyle hücresel immün sistemi bozuk olan solid organ nakli hastalarında nozokomiyal ve toplum kökenli enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Legionelloz, pnömoninin eşlik ettiği birden çok sistem tutulumu yapabilen bir hastalıktır. *Legionella* spp. pnömonisi solid organ nakli alıcılarında %2-27 oranında rapor edilmiştir (84). *Legionella* spp. pnömonisinde, grip benzeri prodromal dönemi göğüs radyografisinde lobüler veya interstisyel infiltrasyonlarla beraber pnömoni takip edebilir. Bununla beraber yüksek ateş, hipotermi, karın ağrısı ve mental durumda değişiklikler de görülebilir (85). En sık görülen formu pnömoni olmakla beraber bazı hastalarda sadece yüksek ateş görülebilir. Bunun dışında karaciğerde apse, perikardit, selülit, peritonit ve hemodiyaliz fistül enfeksiyonu da tanımlanmıştır (86).

Organ nakli hastalarında legionellaya bağlı enfeksiyonlarda mortalite %25-50'ye varabilmektedir. Profilakside kullanılan ko-trimoksazol koruyucudur (49).

2.7.3.2. *Listeria monocytogenes*

L. monositogenes enfeksiyonları nakil sonrası herhangi bir zamanda görülebilse de en sık 2-6 ayda saptanmaktadır (87). Ko-trimoksazol kullanımı ile insidansı önemli ölçüde azalmıştır (88). Klinik formları, grip benzeri tablodan hayati tehlike yaratabilen sepsis ve meningoensefalite kadar değişiklik göstermektedir (89). Karaciğer nakli alıcılarında akut hepatit şeklinde de ortaya çıkabilir (90).

2.7.3.3. *Nocardia spp.*

Toprakta bulunan, genellikle inhalasyonla alınan ve sıklıkla akciğerde enfeksiyon oluşturan bir bakteridir. Genellikle subakut formda görülür ve nadiren yoğun bakımda yatma ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Akciğer grafisinde genellikle bilateral ve multiple nodüller şeklinde görünüm oluşturur. Genellikle nakil sonrası üç ay ve sonrası dönemde görülmektedir (91).

CMV hastalığı, greft rejeksiyonu, hipogamaglobulinemi, yüksek doz steroid ve azatioprin tedavisi ve granülositopeni nokardiyoz için tanımlanmış risk faktörleridir (49, 61).

Nocardia spp. enfeksiyonunun sıklığı solid organ nakli alıcılarında % 0.7-3 arasındadır. Santral sinir sistemi yayılımı sık olup, nokardiyoz tanısı konduğu zaman beyin apsesi ve menenjit gibi akciğer dışı tutulumlar da araştırılmalıdır (61).

2.7.3.4. *Clostridium difficile*

Uzun süreli hospitalizasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olan hastalarda, nozokomiyal ishallerin en sık sebebi olarak görülür. Bunların dışında mide asit süpresyonu, hipogamaglobulinemi, intraabdominal hemoraji, sistemik enfeksiyonlar ve biliyer komplikasyonlar diğer risk faktörlerini oluşturur (92).

Enterik florada %4 oranında bulunan *C. difficile* antibiyotiklerin kullanımıyla çoğalıp, baskın hale gelir. Solid organ nakli alıcılarında % 1-16,6 oranında semptomatik enfeksiyon görülür. Hastaneye yatan hastaların yaklaşık olarak %15-30'unda asemptomatik taşıyıcılık gelişebilir. Persistan diyaresi olan solid organ alıcılarında *C. difficile* koliti akla gelmelidir (93).

2.7.3.5. *Mycobacterium tuberculosis*

Enfeksiyon insidansı solid organ nakli yapılan hastalarda daha yüksek olmakla birlikte, nakil yapılan organa göre değişmektedir. Litaratürde tüberküloz prevalansı karaciğer nakli olgularında % 0,7-2,3 olarak bildirilmiştir (94). Ülkemizde ise genel populasyona göre solid organ nakil alıcılarında tüberküloz riskinin 8,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (95).

Tüberkülozun patogenezinde en sık latent enfeksiyonun reaktivasyonu düşünülür. Nakil sonrasında immünsüpresif kullanımı atipik klinik tablo oluşturması sebebiyle tanıyı güçleştirir (65). Nadiren vericideki latent enfeksiyonun alıcıda aktif enfeksiyon oluşturduğu görülmüştür. Vericinin ve alıcının nakil öncesi PPD taramasının yapılması önerilmektedir. İmmünsüpresyona bağlı nakil alıcılarının çoğunun anerjik olması sebebiyle, PPD testi negatifliği hastalığı dışlamaz. Bu durumda interferon-gama salınım testleri olan "QuantiFERON-Gold (QFT, Cellestis)" ve "T-SPOT.TB (Oxford Immunotec Ltd)" testleri değerlendirilebilir (94). PPD ≥10 mm, radyolojik olarak eski

aktif tüberküloz bulguları ve önceden profilaksi almamış olmak, yetersiz tüberküloz tedavisi almak, aktif enfeksiyonlu olgu ile yakın temas, önceden tüberküloz öyküsü veya PPD pozitif donörden organ almak ve yeni enfekte hastanın PPD testinin negatifken pozitif olması tüberküloz profilaksisi endikasyonlarıdır (96).

2.7.4. Viral Enfeksiyonlar:

Toplumda sık görülen birçok viral enfeksiyon; immünsüpresif tedavideki değişiklikler, tanı yöntemlerindeki gelişmeler, yaşam sürelerinin uzaması gibi sebeplerle organ nakli alıcılarında da enfeksiyon etkeni olmaktadır. Solunum yolu ve gastrointestinal sistem kaynaklı virüsler karaciğer nakli sonrası dönemde enfeksiyon sebebi olabilirler. İnfluenza, parainfluenza gibi virüsler mevsimsel değişkenlik gösterirler (97). Solid organ nakli alıcılarında görülen viral solunum sistemi enfeksiyonları atipik klinik seyir gösteren, komplikasyon ve mortalite ile sonuçlanabilen enfeksiyonlara yol açabilirler (98).

2.7.4.1. Hepatit Virüsleri

Hepatit virüsleri, son dönem karaciğer yetmezliğine neden olarak karaciğer naklinin major endikasyonunu oluşturan virüslerdir. Nakil sonrasında tekrarlayan kronik viral hepatitler sık rastlanmakta, bu durum greft kaybını ve ölüm riskini arttırmaktadır (99).

Dünyada 350 milyondan fazla kişi HBV ile enfekte olup, yaklaşık bir milyon kişi HBV'nin siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) komplikasyonlarından dolayı ölmektedir (100). Nukleoz(t)id analogları ile başarılı bir tedavi, karaciğer dekompansasyon ve HCC riskini azaltmakta, nakil yaşam süresini uzatmakta ve bazı hastaların nakil bekleme listelerinden çıkmasına izin vermektedir (101). Nukleoz(t)id analogları ve hepatit B immünglobulin uygulamalarına rağmen nakil sonrası geç dönemlerde anti-HBs titrelerinin düşmesi veya HBV kaçak mutantları sebebiyle rekürrens görülebilmektedir (102). HBV ile enfekte olmamış ve daha önce aşılanmamış hastalar nakil öncesi olabildiğince erken aşılanmalıdır. Hastaların yaklaşık %16-62'sinde aşılama ile serokonversiyon sağlanmaktadır. Çift doz aşı uygulamalarına rağmen ilk bir yıl içinde %37-73 hastada anti-HBs negatifleşmektedir (103).

Dünyada yaklaşık 170 milyondan fazla HCV ile enfekte insan bulunmaktadır. Önümüzdeki 10-15 yıl içinde HCV'ye bağlı olarak son evre karaciğer hastalığı gelişen ve karaciğer nakli gerektiren hastaların sayısında giderek artış beklenmektedir (103). Kronik hepatit C'ye sekonder karaciğer yetmezliği sebebiyle nakil yapılan yaklaşık % 30 hastada sirotik süreç gelişmektedir. Bu hastaların %10'unda ise nakil sonrası 5 yıl içinde tekrar nakil ihtiyacı oluşmakta veya kaybedilmektedir (104).

2.7.4.2. Herpes Virüsler

Organ nakli alıcılarında en sık görülen fırsatçı viral patojenler Herpes virüs grubudur. HSV reaktivasyonu genel popülasyonda %10-15 oranında görülürken, organ nakli alıcılarında bu oran daha yüksektir (105). Varisella zoster virüs (VZV) solunum yolu ve deri lezyonları ile direkt olarak bulaşan bir virüs olup, seropozitifliği yetişkinlerde %90'ı bulmaktadır (33). Seronegatif organ nakli alıcıları, operasyon sonrası dönemde primer enfeksiyon için risk altındadır. VZV enfeksiyon insidansı, nakledilen organa göre değişmekle birlikte, solid organ nakli yapılan hastalarda yaklaşık %8,6'dır. Karaciğer nakli alıcılarında ise %5-10 olarak bildirilmiştir (106). Primer enfeksiyon ve VZV reaktivasyonundan korunmak amacıyla asiklovir profilaksisi verilebilir. Seronegatif alıcılar için nakil öncesi aşılama da önerilmektedir (107).

2.7.4.3. Epstein Barr Virüs

Seronegatif hastalarda nakil sonrası dönemde primer enfeksiyona, seropozitif hastalarda ise immünsüpresyon etkisiyle reaktivasyona rastlanabilir (33). EBV ayrıca posttransplant lenfoproliferatif hastalık veya bazı malignitelere sebep olabilir (49).

2.7.4.4. Sitomegalovirüs

Sitomegalovirüs, karaciğer nakli sonuçlarını doğrudan ve dolaylı olarak etkilemesi nedeni ile en önemli viral patojendir (81). CMV seroprevalansı, toplumda %45 ile %100 arasındadır (108). Primer enfeksiyon, reaktivasyon veya viral süperenfeksiyon görülebilir (23). Karaciğer nakli alıcılarında CMV enfeksiyonunun yüksek oranı; endotel hücrelerinde, hematopoietik hücrelerde, periferik lenfosit ve

monositlerde virüsün latent olarak kalmasına bağlıdır. Organ nakli sonrasında, %50-60 arasında CMV enfeksiyonu, %10-20 arasında CMV hastalığı görülür (109).

Sitomegalovirüs enfeksiyonu organ nakli alıcılarında; doğrudan etkilere bağlı olarak akut enfeksiyona (ateş, mononükleozis, invaziv organ hastalığı); dolaylı etkilere bağlı olarak da vasküler ve immünmodülatör etkilere yol açabilir. CMV'nin dolaylı etkilerine bağlı rejeksiyon, bakteriyel ve fungal enfeksiyon riski artmaktadır (81).

Solid organ alıcılarında primer enfeksiyon en ciddi hastalık formudur. Genelde latent enfeksiyonu olan seropozitif vericiden (D+/R-) organ alan seronegatif alıcılarda ortaya çıkar (23). Bununla birlikte seropozitif olan hastada organ nakli sonrasında immünsüpresyona bağlı olarak CMV reaktivasyonu daha sık görülmektedir. Vericinin seropozitif, alıcının seronegatif olması, antilenfosit antikor (ALA) tedavisi, immünsüpresyona sebep olan tüm faktörler (ilaç, yaş, nötropeni gibi), HHV-6 ve HHV-7 ile ko-enfeksiyon, nakil edilen organın çeşidi (karaciğer, pankreas ve ince barsak nakillerinde daha sık) CMV enfeksiyonu için bilinen risk faktörleridir (110).

Nakil sonrası geç dönemde CMV enfeksiyonu mortalite ve greft rejeksiyon riskinin artması ile ilişkilidir. Geç CMV enfeksiyonu için risk faktörleri; CMV D+/R-, ABO kan grubu uyumsuzluğu, akut greft rejeksiyonu, ALA ile gerçekleşen immünsüpresyonun artmasıdır (111).

2.7.5. Fungal Enfeksiyonlar

İnvaziv fungal enfeksiyon oranları organ nakli cerrahisinin gelişimiyle azalsa da, erken tanıda yaşanan güçlükler ve yüksek mortalite oranları sebebi ile invaziv fungal enfeksiyonlar nakil sonrası dönemde görülen en önemli enfeksiyonlar arasındadır (112).

Karaciğer nakli alıcılarında çok çeşitli mantar enfeksiyonları gelişebilse de, en sık görülen kandida enfeksiyonlarıdır, ikinci sıklıkla *Aspergillus* spp. enfeksiyonları görülmektedir (81).

Endemik mikozlar özellikle *H. capsulatum, Coccidiodes immitis ve Blastoyces dermatiditis* endemik bölgelerdeki alıcılarda görülür (113). Diğer nadir görülen mantarlar normalde deri enfeksiyonu yaparken karaciğer nakli alıcılarında invaziv mantar enfeksiyonlarına sebep olabilir. Örnek olarak *Alteernaria* spp*, Sporothrix schenckii, Trichophyton rubrum* verilebilir. *P. jirovecii* ise mortalitesi yüksek pnömonilere sebep olabilir. Profilaksi uygulamaları ile *P. jirovecii* enfeksiyonlarında anlamlı azalmalar sağlanmıştır (114).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, 142'si yoğun bakım olmak üzere toplam 914 yatak kapasitesine sahip bir eğitim ve araştırma hastanesidir. İlk karaciğer nakli Mart 2002'de, ilk canlı vericili karaciğer nakli ise Eylül 2005'te gerçekleştirilmiştir. Organ Nakli Kliniği ise, 2007 yılında hizmete girmiş olup, 30 yataklı organ nakli servisi ve 13 yataklı Organ Nakli Yoğun Bakım Ünitesi ile hizmet vermektedir. Organ Nakli Kliniği tarafından kadaverik, split, canlı vericili, dual lob ve ABO uyumsuz karaciğer nakli uygulanabilmektedir.

Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Organ Nakli Ekibi tarafından, Mart 2002 ile Ocak 2011 arasında yapılan toplam 17 ABO uyumsuz karaciğer alıcısı retrospektif olarak incelendi. Kontrol grubu olarak ABO uyumsuz alıcılardan bir önce ve bir sonraki toplam 34 ABO uyumlu karaciğer alıcısı seçildi. Bir ABO uyumsuz karaciğer alıcısı ve iki ABO uyumlu karaciğer alıcısına hepatik arter trombüsü sebebiyle ikinci kez nakil yapıldığı için değerlendirme dışı bırakıldı.

Her iki hasta grubunun nakil sonrası bir yıllık süreyle, Organ Nakli Kliniği hasta kayıtları ile, hastanemiz otomasyon sisteminden elde edilen epikrizler, laboratuvar sonuçları ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji konsültasyon notları incelendi. Hastaların epidemiyolojik verileri (cinsiyet ve yaş), kan grupları, donör kaynakları (canlı ve kadavra), karaciğer yetmezliği etiyolojisi, operasyon öncesi ve operasyon sonrası dönemlerde hastanede yatış süreleri, "Model for End-Stage Liver

Dissease" skorları (MELD), enfeksiyon atakları, relaparotomi sayıları ve relaparotomi sebepleri kaydedildi.

Standart antimikrobiyal profilaksi protokolü hastanemiz ve organ nakli enfeksiyon oranları göz önüne alınarak, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı ve Organ Nakli ekibi tarafından oluşturuldu. Düşük riskli hastalara 48 saat boyunca ampisilin-sulbaktam 6 saatte bir 1000 mg intravenöz uygulandı. Yüksek riskli hastalara ise (re-operasyon, fulminan hepatit, operasyon öncesi hastanede ve yoğun bakımda yatış, masif kanama, masif transfüzyon gibi) 48 saat boyunca karbapenem (6 saatte bir imipenem 500 mg veya 8 saatte bir meropenem 1000 mg intravenöz), vankomisin (12 saatte bir 1000 mg intravenöz) ve bu hastalarda artmış fungal enfeksiyon riski sebebiyle 24 saatte bir 200-400 mg flukonazol intravenöz olarak verildi. Tüm hastalara operasyon sonrası 10. günden itibaren 6 ay boyunca ko-trimoksazol 160/800 mg/gün ve 100 gün boyunca valgansiklovir 900 mg/gün oral olarak uygulandı.

Rutin immünsüpresif ajan olarak tüm hastalara takrolimus, mikofenolat mofetil ve prednizolon uygulandı. ABO uyumsuz hastalara ise, lökosit epitoplarına doğrudan etkili interlökin-2 reseptör antagonistleri ile standart immünsüpresif indüksiyon rejimi kullanıldı. Ayrıca ilk dokuz hastaya splenik arter ligasyonu, son yedi hastaya da splenektomi uygulandı.

Nozokomiyal enfeksiyon atakları, Hastalıklar Kontrol ve Önleme Merkezleri [“Centers for Diseases Control and Prevention” (CDC)] tarafından belirlenen enfeksiyon tanımlarına göre sınıflandırıldı (115).

Yüzeyel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonları; cerrahi prosedür sonrasındaki 30 gün içinde gelişen ve sadece cilt altı doku ve cilt insizyonlarını içeren enfeksiyonlardır. Bu kriterlerle birlikte yüzeyel insizyonun pürülan drenajı, yüzeyel insizyondan steril olarak elde edilen doku veya sıvı kültüründen mikroorganizma izole edilmesi, enfeksiyon semptom ve bulgularından en az birinin olması, cerrah veya hekim tarafından yüzeyel insizyonel cerrahi alan enfeksiyon tanısının konması kriterlerinden en az birinin varlığına dayandırıldı (115).

Derin insizyonel cerrahi alan enfeksiyonları; cerrahi prosedür sonrasındaki 30 gün içinde gelişen (implant varlığında bir yıl); fasya ve kas tabakasını içeren insizyonlarla birlikte derin insizyonun pürülan drenajı (organ-boşluk haricinde) veya derin insizyonun cerrah tarafından açılması ve kültür pozitifliği, eğer kültür pozitifliği yoksa ateş (>38^0 C), lokalize ağrı ve hassasiyet kriterlerinden birinin varlığı, operasyon

esnasındaki muayenede veya histopatolojik ve radyolojik muayenede apse veya derin insizyona ait enfeksiyon bulguları, cerrah veya hekimin derin insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu tanısı koyması kriterlerine göre tanımlandı (115).

Organ/organ-boşluk cerrahi alan enfeksiyonları cerrahi prosedür sonrasındaki 30 gün içinde gelişmiş (implant varlığında bir yıl) cilt insizyonu, fasya ve kas tabakaları hariç vücudun herhangi bir bölümünü içeren enfeksiyon ile birlikte organ-boşluk bölgesindeki enfeksiyon varlığı, drenden pürülan drenaj olması, organ/boşluk doku veya sıvısından steril olarak elde edilen materyal kültüründen mikroorganizma izole edilmesi, operasyon esnasındaki muayenede histopatolojik ve radyolojik muayenede apse veya enfeksiyon bulguları, cerrah veya hekimin organ/organ-boşluk cerrahi alan enfeksiyonları tanısı koyması kriterlerinden en az birinin olması varlığına göre değerlendirildi (115).

Kan dolaşımı enfeksiyonları, hastanın bir veya daha fazla kan kültüründe patojen üremesi ve kan kültüründe üreyen mikroorganizmanın başka bir alan enfeksiyonu ile ilgili olmaması; ateş($>38^0$C), titreme, hipotansiyon, semptom-bulguların ve pozitif laboratuvar sonuçlarının diğer alan enfeksiyonlarıyla ilişkisinin olmaması ve sık rastlanan cilt kontaminan bakterilerinin iki veya daha çok kan kültüründe aynı anda üremesi kriterlerini karşılamasına dayandırıldı (115).

Pnömoni tanımı; bir veya seri göğüs radyografilerinde yeni veya ilerleyici veya sebat eden infiltratif konsolidasyon veya kavitasyon varlığı; başka bir neden olmadan ateş ($>38^0$C), lökopeni (<4000 lökosit/mm^3) veya lökositoz ($\geq$12000 lökosit/mm3), 70 yaş ve üstündeki hastalar için başka bir sebebe bağlı olmayan mental durum değişikliği olması ve yeni başlayan pürülan balgam veya balgam karakterinde değişiklik veya artmış solunum sekresyonları ya da yeni başlayan – kötüleşen öksürük nefes darlığı, takipne, artan oksijen gereksinimi ve artan ventilatör ihtiyacı kriterlerinden en az ikisinin varlığı durumuna göre yapıldı (115).

Üriner sistem enfeksiyonları; semptomatik üriner sistem enfeksiyonları, asemptomatik bakteriüri ve üriner sistemin diğer enfeksiyonları (böbrek, üreter, mesane, perinefrik ve retroperitoneal boşluklardaki dokular) olarak tanımlandı (115).

Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu tanımı; başka bir neden olmadan, ateş ($>38^0$ C), pollaküri, dizüri, suprapubik hassasiyet bulgularından en az biriyle birlikte idrar kültürü pozitifliğinin olması ($\geq 10^5$ koloni/mL ve en fazla 2 tip mikroorganizma) veya başka bir neden olmadan, ateş ($>38^0$ C), pollaküri, dizüri, suprapubik hassasiyet bulgularından en az ikisi ile birlikte idrarda lökosit esteraz ve /veya nitrat pozitifliği,

piyüri (idrar örneğinde ≥10 lökosit/mm^3 veya santrüfüj edilmemiş idrarda ≥3 lökosit/mm^3), miksiyon yoluyla alınmayan örnekte en az iki idrar kültüründe aynı üropatojenin (gram negatif bakteri veya *Staphylococcus saprophyticus*) izole edilmesi (≥10^2 koloni/mL), santrifüj edilmemiş idrar Gram boyamasında mikroorganizma görülmesi, ≤10^5 koloni/mL tek bir üropatojenin (gram negatif bakteri veya *S. saprophyticus*) izole edilerek, hastada üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla efektif antimikrobiyal ajanla tedavi başlanması, hekim tarafından üriner sistem enfeksiyonu tanısı konması kriterlerinden en az birinin eşlik etmesine dayandırıldı (115).

Asemptomatik bakteriüri tanımı; ateş (>38^0C), pollaküri, dizüri, suprapubik hassasiyet bulguları olmadan, hastanın kültürden önce yedi gün içerisinde kalıcı üriner kateteri varken pozitif idrar kültürü varlığı (≥10^5 koloni/mL ve en fazla 2 tip mikroorganizma) veya hastanın kültürden önce yedi gün içerisinde kalıcı üriner kateteri yokken iki pozitif idrar kültürünün (≥10^5 koloni/mL ve en fazla 2 tip mikroorganizma, aynı mikrooragnizmanın üremesi) varlığında yapıldı (115).

Organ nakli sonrası saptanan enfeksiyonlar; 0-1 ay arası erken dönem, 1-6 ay arası ara dönem ve 6 aydan sonra geç dönem enfeksiyonları olarak değerlendirildi. Kültürlerde üreme varsa, kültür antibiyogram sonuçları kaydedildi.

MELD skoru; [0,957 x ln(serum kreatinin)+ 0,378 x ln(serum bilurubin) + 1,120 x ln(INR)+ 0,643] x10 formülüne göre hesaplandı. (Eğer hastaya hemodiyaliz uygulanıyorsa kreatinin 4 kabul edildi.)

Enfeksiyon atak hızları (enfeksiyon atak sayısı / çalışmaya alınan hasta sayısı)×100 formülüne göre hesaplandı.

3.1.İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS for Windows version 13 yazılım programı kullanıldı. Nicel değişkenlere ilişkin veriler ortalama ±standart sapma ile; nitel değişkenlere ilişkin veriler sayı ve yüzde ile verildi.

Nicel değişkenlere ilişkin veriler Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin istatistiksel analizinde Unpaired T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde ise Kruskal Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U testi kullanıldı.

Nitel değişkenlerin istatistiksel analizinde ise pearson ki-kare analizi ve Fisher'in kesin ki-kare analizi kullanılmış olup, $p< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Vericisi ile ABO kan grubu uyuşmazlığı olan 16 karaciğer nakli alıcısının 13 (%81,2)'ü erkek, 3 (%18,8)'ü kadın olup, yaş ortalaması 46,7 ± 14,2 (yaş aralığı: 17-63) idi. Kontrol grubu olarak alınan ABO uyumlu 32 karaciğer nakli alıcısının ise 8 (%25,0)'i kadın 24 (%75)'ü erkek olup, yaş ortalaması 45,9 ± 11,9 (yaş aralığı: 20-71) olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak fark yoktu (yaş ortalaması için p=0,836, cinsiyet için p=0,627) (Tablo 1).

Tablo 1. Karaciğer nakli yapılan ABO kan grubu uyumsuz ve uyumlu alıcı hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.

	ABO uyumsuz alıcılar	**ABO uyumlu alıcılar**	**p değeri**
Yaş ortalaması	46,7 ± 14,2	45,9 ± 11,9	0,836
Cinsiyet			0,627
Kadın (n=11)	3 (%18,8)	8 (%25,0)	
Erkek (n=37)	13 (%81,2)	24 (%75,0)	

ABO uyumsuz alıcıların 10 (%62,5)'una canlı vericiden, 6 (37,5)'sına kadavradan, ABO uyumlu alıcıların ise 30 (%93,7)'una canlı vericiden 2 (%6,3)'sine kadavradan karaciğer nakli yapıldı (p=0.006) (Tablo 2).

Tablo 2. ABO kan grubu uyumsuz ve uyumlu alıcılara uygulanan nakil türleri.

Nakil Türü	**ABO uyumsuz (n=16)**	**ABO uyumlu (n=32)**
Canlı (n=40)	10 (%62,5)	30 (%93,7)
Kadavra (n=8)	6 (%37,5)	2 (%6,3)

p= 0.006

ABO uyumsuz hastalara yapılan nakiller kan grupları yönünden incelendiğinde, en sık O kan grubu olan nakil alıcısına (%37,5), A kan grubu olan vericiden karaciğer nakli yapıldığı saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. ABO uyumsuz karaciğer nakli alıcıları ve vericilerinin kan grupları.

	Alıcı Kan grupları		
Verici kan grupları	**A**	**B**	**O**
A	-	4 (%25)	6 (%37,5)
B	-	-	2 (%12,5)
AB	3 (%18.8)	-	1 (%6,2)

Hastaların karaciğer yetmezliği nedeninin her iki grupta da en sık kronik hepatit B olduğu tespit edildi. ABO uyumsuz alıcılarda beş (%31,3), ABO uyumlu alıcılarda 15 (%46,9) hastada karaciğer yetmezliğinin nedeni kronik Hepatit B idi (Tablo 4).

Tablo 4. Karaciğer nakli alıcılarında karaciğer yetmezliği nedenleri.

Karaciğer nakil nedeni	**ABO uyumsuz (n=16)**	**ABO uyumlu (n=32)**
Kronik hepatit B (n=20)	5 (%31,3)	15 (%46,9)
Kronik hepatit B + HCC* (n=8)	4 (%25)	4 (%12,5)
Fulminan karaciğer yetmezliği (n=5)	3 (%18,7)	2 (%6,3)
Kriptojenik Siroz (n=4)	2 (%12,5)	2 (%6,3)
Kronik hepatit C (n=2)	0 (%0,0)	2 (%6,3)
Otoimmün kolanjit (n=2)	1 (%6,3)	1 (%3,1)
Kronik Hepatit B + Delta hepatiti (n=2)	0 (%0,0)	2 (%6,3)
Hemokromatoz (n=1)	1 (%6,2)	0 (%0,0)
Wilson sirozu (n=1)	0 (%0,0)	1 (%3,1)
Alkolik siroz (n=1)	0 (%0,0)	1 (%3,1)
Primer biliyer siroz (n=1)	0 (%0,0)	1 (%3,1)
Kist Hidatik (n=1)	0 (%0,0)	1 (%3,0)

*hepatosellüler karsinom

ABO uyumsuz grupta MELD skoru ortalaması 22,4±5,5 olup (skor aralığı 9-30), ABO uyumlu grupta ise MELD skoru ortalaması 18,0±6,8 (skor aralığı 9-41) idi. ABO uyumsuz karaciğer alıcılarında MELD skoru daha yüksekti (p=0,029).

Nakil sonrası dönemde ABO uyumsuz hastaların 8 (%50)'ine, ABO uyumlu hastaların 15 (%46,9)'ine farklı endikasyonlarla, bir veya birden fazla relaparotomi yapıldığı saptandı. ABO uyumsuz alıcılarda %42,1, ABO uyumlu alıcılarda %28,6 oranları ile en sık relaparotomi nedeni yara debridmanı idi. Tablo 5 ve 6'da relaparotomi sayıları ve relaparotomi sebepleri yer almaktadır.

Tablo 5. Gruplara göre relaparotomi sayıları.

Relaparotomi	**ABO uyumsuz (n=16)**	**ABO uyumlu (n=32)**
0 (n=25)	8 (%50,0)	17 (%53,1)
1 (n=12)	3 (%18,8)	9 (%28,1)
2 (n=4)	2 (%12,4)	2(%6,3)
>2 (n=7)	3 (%18,8)	4 (%12,5)

Tablo 6. Gruplara göre relaparotomi sebepleri.

Relaparotomi sebepleri	ABO uyumsuz (n=19)	ABO uyumlu (n=28)
Yara debridmanı (n=16)	8(%42,1)	8 (%28,7)
Kanama (n=8)	2(%10,5)	6 (%21,4)
Apse drenajı (n=6)	3 (%15,8)	3(%10,7)
Damar onarımı (n=4)	2 (%10,5)	2 (%7,1)
Hepatik arter trombozu (n=4)	3 (%15,8)	1 (%3,6)
Safra peritoniti-yıkama (n=3)	0 (%0,0)	3 (%10,7)
Hepatikojejunostomi (n=2)	0 (%0,0)	2 (%7,1)
İntestinal perforasyon (n=2)	1 (%5,3)	1 (%3.6)
Anastamoz kaçağı (n=2)	0 (%0,0)	2 (%7,1)

Relaparotomi sayısı ile enfeksiyon atakları arasındaki ilişki incelendiğinde, relaparotomi sayısı arttıkça enfeksiyon atak sayılarında artış saptandı (p=0,014) (Tablo 7).

Tablo 7. Enfeksiyon atağı ve relaparotomi ilişkisi.

Relaparotomi sayısı	Enfeksiyon atağı sayısı (ort±SD)
0	1,00±1,55
1	1,25±1,42
2	1,75±0,50
>2	2,43±1,51

p=0,014

ABO uyumsuz alıcılarda operasyon öncesi 12,9±9,5 (1-28) gün, operasyon sonrası 52,2± 41,4 (4-132) gün hastanede yatış saptanırken, ABO uyumlu alıcılarda

operasyon öncesi 9,1±11,8 (1-60) gün, operasyon sonrası 47,1± 35,5 (9-141) gün olarak saptandı (operasyon öncesi p=0,271; operasyon sonrası p=0,656).

Nakil sonrası ilk bir yıl için değerlendirme yapıldığında yaşam gününün ABO uyumsuz hastalarda ortalama 215,69 ±170,97 (4-365) gün; ABO uyumlu hastalarda ortalama 280,50±142,23 (9-365) gün olduğu tespit edildi. İstatistiksel olarak bir fark yoktu (p=0,171). ABO uyumsuz 16 hastanın 8 (%50)'inin; 32 ABO uyumlu hastanın 9 (%28,1)'unun ilk bir yılda kaybedildiği saptandı. Bir yıllık sağkalım yönünden her iki grupta fark yoktu (p=0,135). Her iki grupta da ölüm oranlarının erken dönemde (0-1 ay) daha yüksek olduğu görüldü [ABO uyumsuz grupta 5 (%62,5), ABO uyumlu grupta 5 (%55,6) alıcı]. Gruplar arasında erken dönem ölüm oranlarında fark saptanmadı (p=0,260) (Tablo 8 ve 9).

Tablo 8. Hastaların bir yıllık sağ kalım oranları.

Sonuç	ABO uyumsuz (n=16)	ABO uyumlu (n=32)
Ölen	8 (%50,0)	9 (%28,1)
Yaşayan	8 (%50,0)	23 (%71,9)

p=0,135

Tablo 9. Nakil sonrası ölümlerin dönemlere göre dağılımı.

Ölüm dönemleri	ABO uyumsuz	ABO uyumlu	Toplam
0-1 ay	5 (%62,5)	5 (%55,6)	10 (%58,8)
1-6 ay	2 (%25,0)	3(%33,3)	5(%29,4)
>6 ay	1 (%12,5)	1 (%11,1)	2 (%11,8)

4.1. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Karaciğer nakli yapılan ABO uyumsuz 16 hastanın 12 (%75)'sinde 28 enfeksiyon atağı, ABO uyumlu 32 hastanın 21 (%65,6)'inde 36 enfeksiyon atağı tespit edildi (p=0,509). Toplam enfeksiyon atak hızları ABO uyumsuz hastalarda %175,0, ABO uyumlu hastalarda %113,0 olarak bulundu (p=0,262) (Tablo 10).

ABO uyumsuz hastalarda enfeksiyon ataklarının %50'sinin 1-6 aylık ara dönemde, ABO uyumlu hastalarda ise % 55,6'sının 0-1 aylık erken dönemde ortaya çıktığı saptandı. ABO uyumlu grupta 6. aydan sonra herhangi bir enfeksiyon atağı görülmedi (Tablo 10).

Tablo 10. Karaciğer nakli sonrası ABO uyumsuz ve uyumlu alıcılarda enfeksiyon atak sayıları ve hızları

	ABO uyumsuz		**ABO uyumlu**		**ABO uyumsuz**	**ABO uyumlu**	**P değeri**
Dönem	**Atak sayısı**	**%**	**Atak sayısı**	**%**	**Atak hızı (%)**	**Atak hızı (%)**	
0-1 ay	12	42,9	20	55,6	75	63	0,884
1-6 ay	14	50,0	16	44,4	127	59	0,104
>6 ay	2	7,1	0	0,0	22	0	0,019
Toplam	28	100	36	100	175	113	0,262

Toplam enfeksiyon atakları incelendiğinde ABO uyumsuz grupta %39,3 oranla ve ABO uyumlu grupta %47,2 oranla cerrahi alan enfeksiyonlarının en sık görüldüğü saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Karaciğer nakli sonrası ABO uyumsuz ve uyumlu alıcılarda gelişen enfeksiyon ataklarının dağılımı.

	ABO uyumsuz n (%)	ABO uyumlu n (%)	Toplam n (%)
Cerrahi alan enfeksiyonu	11 (39,3)	17 (47,2)	28 (43,8)
Kan dolaşımı enfeksiyonu	6 (21,4)	10 (27,8)	16 (25,0)
Pnömoni	8 (28,6)	7 (19,4)	15 (23,4)
Üriner sistem enfeksiyonu	3 (10,7)	2 (5,6)	5 (7,8)
Toplam	28 (100)	36 (5)	64 (100)

4.1.1. Erken (0-1 Aylık) Dönemde Saptanan Enfeksiyonlar

ABO uyumsuz 16 hastanın 8 (%50)'inde erken dönemde enfeksiyon geliştiği görüldü. Enfeksiyon saptanan 8 hastada 12 enfeksiyon atağı saptandı. ABO uyumlu 32 hastanın 18 (%56,3)'i ilk enfeksiyon atağını erken dönemde geçirdi. Enfeksiyon gelişen 18 hastada 20 sistemik enfeksiyon atağı tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Erken dönem (0-1 ay) enfeksiyon atakları.

	ABO uyumsuz n (%)	ABO uyumlu n (%)	Toplam n (%)
Enfeksiyon yok	8 (50,0)	14 (43,7)	22 (45,8)
Enfeksiyon var	8 (50,0)	18 (56,3)	26 (54,2)
Toplam	16 (100)	32 (100)	48 (100)

p= 0,682

Erken dönemde ABO uyumsuz alıcılarda ilk sırada beş (%41,7) atak ile cerrahi alan enfeksiyonları ve beş (%41,7) atak ile pnömoni yer aldı Cerrahi alan enfeksiyonlarının ikisi (%40) organ boşluk enfeksiyonu idi. ABO uyumlu hastalarda da

ilk sırayı dokuz (%45) atak ile cerrahi alan enfeksiyonları aldı. Cerrahi alan enfeksiyonlarının üçü (%33,3) organ boşluk enfeksiyonu idi. Her iki grup, enfeksiyon atak sayı ve hızları yönünden Tablo 13'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 13. Erken dönem (0-1 ay)'de görülen enfeksiyonların atak hızlarının karşılaştırılması.

	ABO uyumsuz		**ABO uyumlu**		
	Atak sayısı	**Atak hızı (%)**	**Atak sayısı**	**Atak hızı (%)**	**p değeri**
Cerrahi alan enfeksiyonu	5(%41,7)	31	9(%45)	28	0,921
Pnömoni	5(%41,7)	31	4(%20)	13	0,250
Kan dolaşımı enfeksiyonu	1(%8,3)	6	6(%30)	19	0,252
Üriner enfeksiyon	1(%8,3)	6	1(%5)	3	0,613
Toplam	12(%100)	75	20(%100)	63	0,884

4.1.2. Ara (1-6 Aylık) Dönemde Saptanan Enfeksiyonlar

ABO uyumsuz alıcıların 7 (%63,6)'sinde ara dönemde enfeksiyon gelişti. Enfeksiyon saptanan 7 hastada 14 enfeksiyon atağı saptandı. ABO uyumlu alıcıların ise, 11 (% 40,7)'inde ara dönemde enfeksiyon atağı gelişti. ABO uyumlu 11 alıcıda 16 sistemik enfeksiyon atağı saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Ara dönem (1-6 ay) enfeksiyon atakları.

	ABO uyumsuz n (%)	**ABO uyumlu n (%)**	**Toplam n (%)**
Enfeksiyon yok	4 (36,4)	16 (59,3)	20(52,6)
Enfeksiyon var	7 (63,6)	11 (40,7)	18 (47,4)
Toplam	11 (100)	27 (100)	36 (100)

p= 0,200

Ara dönem sistemik enfeksiyonları, sıklık yönünden incelendiğinde ABO uyumsuz alıcılarda ilk sırayı beş (%35,7) atakla cerrahi alan enfeksiyonları aldı. Tespit edilen cerrahi alan enfeksiyonlarının ikisi (%40) organ boşluk enfeksiyonu idi. ABO uyumlu hastalarda da ilk sırayı sekiz (%50,0) atakla cerrahi alan enfeksiyonları aldı. Tespit edilen cerrahi alan enfeksiyonlarının ikisi (%25) organ boşluk enfeksiyonu idi. Her iki grup enfeksiyon atak hızları yönünden Tablo 15' te karşılaştırılmıştır.

Tablo 15. Ara dönem (1-6 ay)'de görülen sistem enfeksiyonlarının karşılaştırılması.

	ABO uyumsuz		**ABO uyumlu**		
	Atak sayısı	**Atak hızı (%)**	**Atak sayısı**	**Atak hızı (%)**	**p değeri**
Cerrahi alan enfeksiyonu	5 (%35,7)	45	8 (%50,0)	30	0,357
Pnömoni	3 (%21,4)	27	3 (%18,8)	11	0,510
Kan dolaşımı enfeksiyonu	4 (%28,6)	36	4 (%25,0)	15	0,145
Üriner enfeksiyon	2 (%14,3)	18	1(%6,2)	4	0,139
Toplam	14(%100)	127	16(%100)	59	0,104

4.1.3. Geç (6 Aydan Sonra) Dönemde Saptanan Enfeksiyonlar

Geç dönemde ABO uyumsuz hastaların ikisinde (%22,2) enfeksiyon atağı saptandı. ABO uyumlu hastalarda ise geç dönemde enfeksiyon atağı saptanmadı (Tablo 16).

Her iki grup enfeksiyon atak hızları yönünden Tablo 17'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 16. Geç dönem (>6 ay) enfeksiyon atakları.

	ABO uyumsuz n (%)	**ABO uyumlu n (%)**	**Toplam n (%)**
Enfeksiyon yok	7 (77,8)	24 (100)	31 (93,9)
Enfeksiyon var	2 (22,2)	0 (0,0)	2 (6,1)
Toplam	9 (100)	24 (100)	33 (100)

p= 0,017

Tablo 17. Geç dönemde (>6 ay) görülen sistem enfeksiyonlarının karşılaştırılması.

	ABO uyumsuz		ABO uyumlu		
	Atak sayısı	**Atak hızı (%)**	**Atak sayısı**	**Atak hızı (%)**	**p değeri**
Cerrahi alan enfeksiyonu	1	11	0	0	0,102
Kan dolaşımı enfeksiyonu	1	11	0	0	0,102
Toplam	2	22	0	0	0,019

4.2. Enfeksiyonların Etkenleri

Enfeksiyon etkenleri yönünden değerlendirildiğinde ABO uyumlu ve ABO uyumsuz olan karaciğer nakil alıcılarında *P. aeruginosa* en sık izole edilen etken olup, ABO uyumsuz alıcılarda izole edilen tüm etkenlerin yedisi (% 25,0), ABO uyumlu alıcılarda ise onu (%27,0) *P. aeruginosa* idi (Tablo 18).

Tablo 18. Hastalardan izole edilen etkenlerin dağılımı

Etkenler	**ABO uyumsuz n (%)**	**ABO uyumlu n (%)**	**Toplam n (%)**
Pseudomonas aeruginosa	7 (25,0)	10 (27,0)	17 (26,2)
Enterococcusspp.	5 (17,8)	2 (5,4)	7 (10,8)
Acinetobacter spp.	4 (14,3)	6(16,2)	10 (15,4)
Escherichia coli	4 (14,3)	8 (21,6)	12 (18,5)
Klebsiella spp.	3 (10,7)	4 (10,8)	7 (10,8)
Staphylococcus aureus	1 (3,6)	2 (5,4)	3(4,6)
Enterobacter spp.	1 (3,6)	2 (5,4)	3 (4,6)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (1,5)
Candida spp.	2 (7,1)	2 (5,4)	4 (6,2)
Burkolderia cepacia	0 (0,0)	1 (2,7)	1 (1,5)

ABO uyumsuz alıcılarda saptanan cerrahi alan enfeksiyonlarında izole edilen etkenler incelendiğinde en sık % 23,1 oranla *P. aeruginosa* ve % 23,1 oranla *Acinetobacter* spp., kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık %42,8 oranla *Enterococcus*

spp, pnömonilerde en sık %60 oranla *P. aeruginosa* izole edildi. Üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen etkenlerin 1 (% 33,3)'i *E. coli, 1 (% 33,3)'i Klebsiella* spp. ve 1 (% 33.3)'i *Candida* spp. idi.

ABO uyumlu alıcılarda saptanan cerrahi alan enfeksiyonları izole edilen etkenler yönünden incelendiğinde en sık % 27,8 oranla *E. coli* ve % 27,8 oranla *P. aeruginosa*, kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık %30,0 oranla *Acinetobacter* spp. ve %30,0 oranla *E. coli*, pnömonilerde en sık %50,0 oranla *P. aeruginosa*, üriner sistem enfeksiyonlarda ise en sık % 66,7 oranla *Candida* spp. izole edildi.

Cerrahi alan enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoniler ve üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen etkenler Tablo 19, 20, 21, 22'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 19. Cerrahi alan enfeksiyonlardan izole edilen etkenlerin karşılaştırılması

Etkenler	**ABO uyumsuz n (%)**	**ABO uyumlu n (%)**	**Toplam n (%)**
Pseudomonas aeruginosa	3 (23,1)	5 (27,8)	8 (25,8)
Escherichia coli	2 (15,4)	5 (27,8)	7 (22,5)
Acinetobacter spp.	3 (23,1)	2 (11,1)	5 (16,1)
Staphylococcus aureus	1 (7,7)	2 (11,1)	3 (9,7)
Enterococcus spp.	2 (15,4)	1 (5,6)	3 (9,7)
Enterobacter spp.	1 (7,7)	2 (11,1)	3 (9,7)
Klebsiella spp.	1 (7,7)	1 (5,6)	2 (6,5)

Tablo 20. Kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen etkenlerin karşılaştırılması

Etkenler	ABO uyumsuz n (%)	ABO uyumlu n (%)	Toplam n (%)
Acinetobacter spp.	1 (14,3)	3 (30,0)	4(23,5)
Escherichia coli	1 (14,3)	3 (30,0)	4 (23,5)
Enterococcus spp.	3 (42,8)	1 (10,0)	4 (23,5)
Pseudomonas aeruginosa	1 (14,3)	2 (20,0)	3 (17,7)
Klebsiella spp.	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (5,9)
Candida spp.	1 (14,3)	0 (0,0)	1(5,9)

Tablo 21. Pnömoni ataklarından izole edilen etkenlerin karşılaştırılması

Etkenler	ABO uyumsuz n (%)	ABO uyumlu n (%)	Toplam n (%)
Pseudomonas aeruginosa	3 (60,0)	3 (50,0)	6 (54,5)
Klebsiella spp.	1 (20,0)	1 (16,7)	2 (18,2)
Acinetobacter spp.	0 (0,0)	1 (16,7)	1(9,1)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (20,0)	0 (0,0)	1(9,1)
Burkholderia cepacia	0 (0,0)	1 (16,7)	1(9,1)

Tablo 22. Üriner Sistem enfeksiyonlarından izole edilen etkenlerin karşılaştırılması

Etkenler	ABO uyumsuz n (%)	ABO uyumlu n (%)	Toplam n (%)
Escherichia coli	1 (% 33,3)	0 (% 0,0)	1 (%16,7)
Klebsiella spp.	1 (% 33,3)	1 (% 33,3)	2 (%33,3)
Candida spp.	1 (% 33,3)	2 (%66,7)	3 (%50,0)

5. TARTIŞMA

Karaciğer nakli; karaciğerin primer veya sekonder maligniteleri, karaciğere bağlı metabolik bozukluklar, kronik veya akut karaciğer yetmezliğine bağlı son dönem karaciğer hastalıkları için en etkili tedavi yöntemi haline gelmiştir (116).

Günümüzde organ naklinin karşı karşıya kaldığı en önemli sorunlardan biri donör organ eksikliğidir (117). Mevcut organ sayısı ile karaciğer nakli için bekleyen hasta sayısı arasındaki uyumsuzluk, nakil öncesi bekleme listesinde bulunan hastaların artışı ve bekleme süresindeyken kaybedilen hastaların fazlalığı özellikle son 10 yılda giderek dikkat çekmeye başlamıştır (118).

Birçok merkezde olduğu gibi hastanemizde de organ vericisi sıkıntısı mevcut olup, bu durum 'marjinal donör' kullanımını gündeme getirmiştir. Karaciğer naklinde alıcı ve verici arasında ABO uyumu aranmasına rağmen, zorunlu durumlarda ABO uyumsuz karaciğer nakilleri birçok dezavantajına rağmen yapılmaktadır (4. 5, 17). Hastanemiz Organ Nakli Kliniği tarafından da Mart 2002 ve Ocak 2011 tarihleri arasında yapılan 593 karaciğer naklinin 125'i kadavradan, 468'i canlı vericiden yapılmıştır. Daha çok canlı vericili karaciğer nakli yapılmasının nedeni organ bağışının ülkemizde beklenen seviyede olmaması ve akraba bağlarının daha kuvvetli olması şeklinde açıklanabilir. Ancak, çalışmamız süresi boyunca uygun vericinin bulunamadığı

acil nakil gereken 17 hastaya ABO kan grubu uyumsuz karaciğer nakli uygulanmış ve ABO uyumluların aksine daha çok kadavradan nakil yapıldığı saptanmıştır.

Karaciğer nakillerinde greft veya sağkalım oranları doğrudan nakil başarısını göstermektedir. Karaciğer nakilleri sonrasında ölümlerin çoğunun genellikle 1-6 ay arasında meydana geldiği bildirilmektedir (62). Kim Y.J. ve ark. tarafından yapılan çalışmada bir yılık sağkalım oranı %88 olarak bildirilmiştir (119). Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada karaciğer nakli yapılan 234 hasta iki yıllık greft sağkalımı yönünden incelenmiş olup, ABO uyumsuz 17 hastada %30; ABO uyumlu acil nakil olan 55 hastada %76 ve ABO uyumlu olup elektif nakil yapılan 162 hastada %80 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ABO uyumsuz hastalarda hümoral rejeksiyon, akut hücresel rejeksiyon, arteriyel tromboz ve biliyer komplikasyonların görüldüğü bildirilmiştir. Acil nakil uygulanmış olması ve hastalığın ağırlığı yanında ABO uyumsuzluğunun da greft kaybının önemli bir nedeni olduğu ileri sürülmüştür (120). Avrupa Organ Nakli Veritabanı verilerine göre de ABO uyumsuz hastalarda mortalite riskinin yaklaşık iki kat arttığı bilinmektedir (121). Yeni bir metaanalizde de ABO uyumsuz karaciğer nakli hastalarında sağkalım oranı uyumlulara göre düşük bulunmuştur. Akut rejeksiyon, biliyer komplikasyonlar ve enfeksiyonların greft yetmezliğinin başlıca nedenleri olduğu bildirilmiştir (122). Çalışmamızda ise, operasyon sonrası bir yıllık izlemde; ABO uyumsuz hastalarda sağkalım oranları, ABO uyumlu hastalara göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır (p= 0,135). Bunun nedeni çalışmaya alınan kontrol grubunun azlığı ve hastaların özelliğine bağlı olabilir.

Karaciğer aslında ‘immüntolerans oluşturan bir organ’ olarak kabul edildiği için ABO uyumsuz vericiden yapılan naklin, böbrek ve kalp nakillerine göre daha başarılı olacağı düşünülmüştür. Ancak 1980’li yıllarda ve 1990’lı yılların başında ABO uyumsuz karaciğer nakli deneyimleri, ameliyattan sonraki seyrin son derece kötü olduğunu, ciddi rejeksiyondan dolayı hepatik arter trombozu ve tedaviye dirençli intrahepatik safra kanal hasarının sık oluğunu göstermiştir (17). Bu tür nakillerde yoğun immünsüpresyon ve plazmaferezin sonuç üzerine etkisinin kötü olduğu ve sepsis insidansını arttırdığı raporlanmıştır (120). Bununla birlikte ABO uyumsuz nakil sonuçları son zamanlarda gerçekleşen iyileşmeler ve gelişmelerle ABO uyumlu karaciğer nakli sonuçlarına benzemiştir (17). Solid organ nakli sonrasında ölüm nedenlerinin başında enfeksiyonlar gelmektedir. Nakil alıcılarının yaklaşık %80’i; organ nakli sonrası ilk bir yıl içinde en azından bir kez önemli bir enfeksiyon atağına maruz

kalmaktadır (12, 81). Çalişmamızda da ABO uyumsuz hastaların %75'inde, ABO uyumlu hastaların ise % 65,6'sında en az bir enfeksiyon atağı saptandı. ABO uyumsuz hastalarda MELD skoru ortalaması daha yüksek olmasına rağmen, enfeksiyon atak hızları açısından her iki grup arasında fark yoktu. ABO uyumsuz hastalarda MELD skorlarının daha yüksek olmasından dolayı enfeksiyon oranlarının da fazla olması beklenmesine rağmen, MELD skorunun her zaman hastanın genel durumunu yansıtmadığına dair yayınlar da bulunmaktadır. MELD skoru genellikle son dönem karaciğer hastalığı olanlarda sağkalım oranlarını tahmin etmek için hastalık ciddiyet indeksi olarak kullanılmakta iken, daha sonraları kadaverik karaciğer nakli bekleme listesindeki hastalarda önceliği belirlemek için de kullanılmaya başlanmıştır. Buna rağmen karaciğer nakli sonrası sağkalım oranlarını belirlemek için kullanılması hala tartışmalıdır (123). ABO uyumlu grupta MELD skoru ortalaması düşük gibi görünmesine rağmen MELD skoru 41 olan hastaların bile olması ve genel durumlarının kötü olması, sevkedildikleri merkezlerde uzun süre yoğun bakımda kalmış olmaları enfeksiyon oranlarının yüksek olmasını açıklayabilir. Organ alıcısının yaşının 65'in üzerinde olması, vericinin yaşının 50'nin üzerinde olması, alıcının erkek olması, re-transplantasyon ve nakil öncesi MELD skorunun 25'in üzerinde olması kötü hasta ve greft sağkalımı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Yine de genel değerlendirme açısından yüksek MELD skoru sağkalım açısından nakil sonrası ilk yıl maksimum etkiyi gösterebilmektedir (124).

Karaciğer nakli hastalarında postoperatif dönemde safra kaçağı, arter veya sofra yolu tıkanıklığı, venöz tromboz veya intraabdominal apse gibi komplikasyonlara bağlı olarak relaparotomi gereksinimi olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda relaparatominin enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (42, 49). Çalışmamızda da operasyon sonrası ABO uyumsuz hastaların % 50'sine, ABO uyumlu hastaların ise %46,9'una relaparotomi uygulanmıştır. Relaparotomi sayısı ve enfeksiyon atak sayısı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; relaparotomi sayısı arttıkça enfeksiyon atak sayısının arttığı tespit edilmiştir (p=0,014). Beklenenin aksine yaptığımız çalışmada bir yıllık takip süresinde her iki grupta enfeksiyon ve mortalite oranlarında farkın tespit edilememesinin nedeni ABO uyumlu grupta relaparotomi oranlarının fazla olması ile de açıklanabilir.

Çalışmamızda karaciğer nakli sonrası enfeksiyonlar erken dönem (nakil sonrası bir ay), ara dönem (nakil sonrası 1-6 ay), geç dönem (nakil sonrası altı aydan sonraki dönem) olarak üç dönem halinde gruplandırılmıştır. ABO uyumsuz grupta enfeksiyon

ataklarının %42,9' u erken dönemde, % 50 si ara dönemde % 7,1'i ise geç dönemde görülmüştür. ABO uyumlu alıcılarda toplam enfeksiyon ataklarının % 55,6'sı erken dönem, %44,4'ü ara dönemde görülmüş olup geç dönemde enfeksiyon atağı saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda, nakil sonrası enfeksiyon sıklıklarının merkezden merkeze değiştiği dikkat çekmektedir. Bununla birlikte enfeksiyonlar ilk bir aylık dönemde daha sık görülmekte olup 6 aydan sonraki dönemde azalmaktadır (6, 42, 43, 116). Yamazhan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada enfeksiyonların %64,5 i erken dönemde saptanmıştır (125). Vera ve ark.'nın yaptığı çalışmada ilk bir ayda %37 ve ilk 6 ayda %83 enfeksiyon oranı saptanmış ve bakteriyel enfeksiyonların çoğu ilk bir ayda meydana gelmiştir. (116). Piselli ve ark tarafından yapılan başka bir çalışmada karaciğer nakli yapılan hastalarda enfeksiyon insidansının özellikle nakil sonrası erken dönemde yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmada hastaların %37,9'unda nakil sonrası ilk 30 gün içerisinde en az bir enfeksiyon atağı, %56,3'unda ise nakilden sonraki ilk bir yıl içinde en az bir enfeksiyon atağı saptandığı bildirilmiştir (126). Bizim çalışmamızda da ABO uyumsuz hastalarda görülen enfeksiyon atakları en sık ara dönemde, ABO uyumlu grupta ise en sık erken dönemde meydana gelmiştir. Her iki grupta da enfeksiyon ataklarının en sık ilk 6 aylık dönemde saptanması diğer çalışmalarla benzerdir.

Nakil sonrası erken dönemde, enfeksiyonlar çoğunlukla cerrahi tekniğin özelliğine ve komplikasyonlarla işkilidir. İlk bir ayda henüz immünsüpresyonun etkisi tam gelişmediği için fırsatçı enfeksiyonlar nadiren görülmektedir. Bu dönemde en sık cerrahi alan enfeksiyonları gelişmektedir (127). Vera ve ark.larının yaptığı çalışmada da abdomen ve cerrahi alan enfeksiyonları ilk bir ay içinde daha fazla görülmüştür. (13). Ayrıca, cerrahi işlemin zor ve uzun süreli olması, operasyon sonrası yoğun bakım gereksinimi ve ventilatör ihtiyacı, nakil öncesi kolonizasyon veya enfeksiyon varlığı cerrahi alan enfeksiyonları ve pnömoni oranlarının yüksek olmasıyla ilişkilidir (53, 54, 77, 80). Nakil sonrası gelişen pnömonilerin %95 kadarı ilk altı ay içinde meydana gelmektedir (128). Karaciğer nakil alıcılarında pnömonilerin %13-34 oranında görüldüğü bildirilmektedir (129). Çalışmamızda da ABO uyumsuz grupta erken dönem enfeksiyonlarına bakıldığında %41,7 ile ilk sırada cerrahi alan enfeksiyonları ve pnömoni görülmektedir. Cerrahi alan enfeksiyonlarının % 40'ı organ boşluk enfeksiyonlarıdır. Bunu % 8,3 oranla kan dolaşımı ve üriner sistem enfeksiyonları takip etmektedir. ABO uyumlu grupta da erken dönemde görülen enfeksiyonlarda ilk sırada, % 45 oranla cerrahi alan enfeksiyonları yer almaktadır, % 30 oranıyla kan dolaşımı enfeksiyonları, %20 oranıyla pnömoni, % 5 oranıyla üriner sistem enfeksiyonları takip

etmektedir. Enfeksiyon hızları yönünden bakıldığında her iki grup arasında erken dönemde fark saptanmamıştır. (p= 0,884) Aynı şekilde cerrahi alan enfeksiyonları (p= 0,921), pnömoni (p=0,250), kan dolaşımı enfeksiyonları (p=0,252) ve üriner enfeksiyon (p= 0,613) atak hızları arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. ABO uyumsuz grupta enfeksiyöz komplikasyonlar daha fazla beklenmektedir fakat ABO uyumlu ve uyumsuz karaciğer nakli hastalarında enfeksiyonların karşılaştırıldığı daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Sonuç olarak çalışmamızda her iki grupta da erken ve ara dönemde en sık cerrahi alan enfeksiyonları saptanmıştır.

Karaciğer nakli sonrası cerrahi alan enfeksiyonlarının görülme oranı, diğer solid organ nakilleri ile kıyaslandığında daha yüksektir (53). Bu durum, karaciğer naklinde cerrahi prosedürlerin kompleks olması, operasyonun potansiyel olarak enfekte bir ortam olan karın boşluğunda gerçekleşmesi ve birçok nakil alıcısının tıbbi durumunun belirgin olarak kötü olması sebebiyledir. Birçok çalışmada cerrahi alan enfeksiyonlarının nakilden 2-3. hafta sonra oluştuğu bulunmuştur (54, 56). Cerrahi alan enfeksiyonlarında en büyük risk faktörü, birçok çalışmada da tespit edilmiş olan koledokojejunal rekonstrüksiyonlardır (49). Jejinumun açılması cerrahi alanda enterik organizmaların kontaminasyonunu ve enfeksiyon riskini arttırmaktadır (54). Mikofenolat mofetil kullanımı tek değişkenli analizlerde cerrahi alan enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte diğer çalışmalarda bu tedavi bakteriyel enfeksiyon riskini arttırmamıştır. Mikofenolat mofetil, T ve B hücre proliferasyonunu inibe eden güçlü bir immünsüpresif olup solid organ nakillerinde yara enfeksiyonları yönünden risk faktörü olarak kabul edilmiştir (130). Çalışmalarda saptanan diğer önemli risk faktörleri ise operasyon süresi ve reoperasyon olarak bildirilmektedir (44). Bunun dışında pek çok faktör enfeksiyon riskinde artışla ilişkili bulunmaktadır. Geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların yaygın kullanımı sonucunda bakteriyel floranın bozulması, altta yatan ciddi ve kronik hastalıklar (karaciğer sirozu, üremi gibi) beslenme durumu, immün defisit yaratan diğer durumlar (viral ve fungal koenfeksiyon) risk faktörleri arasında yer almaktadır (131).

Ara dönemde immünsüpresyonun etkileri ortaya çıkmakta ve buna bağlı olarak fırsatçı enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (7). Antikor üretiminin ve sitotoksik aktivitelerin baskılanması sonucu oluşan immünsüpresyon, bu hastalarda fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkmasına sebep olur (13). Çalışmamızda ABO uyumsuz grupta ara dönem enfeksiyonlarına bakıldığında %35,7 ile ilk sırada cerrahi alan enfeksiyonları saptanmıştır. Cerrahi alan enfeksiyonlarının % 40'ı organ boşluk enfeksiyonlarıdır.

Bunu % 28,6 oranla kan dolaşımı enfeksiyonları, %21,4 oranla pnömoni, %14,3 oranında üriner sistem enfeksiyonları takip etmektedir. ABO uyumlu grupta da ilk sırada % 50 oranla cerrahi alan enfeksiyonları yer almaktadır. Yine % 25 oranıyla kan dolaşımı enfeksiyonları, %18,8 pnömoni ve % 6,2 oranında üriner sistem enfeksiyonu saptanmıştır. Cerrahi alan enfeksiyonlarının %25'i organ boşluk enfeksiyonlarıdır. Enfeksiyon hızları yönünden bakıldığında her iki grup arasında ara dönemde fark saptanmamıştır (p=0,104). Aynı şekilde cerrahi alan enfeksiyonları (p= 0,357), pnömoni (p=0,510), kan dolaşımı enfeksiyonları (p=0,145) ve üriner enfeksiyon (p= 0,139) atak hızları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Cerrahi alan enfeksiyonlarının bu dönemde de ilk sırada yer alması, cerrahi ilişkili komplikasyonların bu dönemde de devam etmesine bağlı olabilir.

Geç dönemde immünsüpressif tedaviler giderek azaltıldığından, daha çok toplum kökenli bakteriyel enfeksiyonlar ve nadir görülen enfeksiyonlar gelişebilir (7). ABO uyumsuz alıcılarda meydana gelen toplam enfeksiyon atağının % 7,1'i geç dönemde görülmüştür. ABO uyumlu hastalarda ise enfeksiyon saptanmamıştır. ABO uyumsuz alıcılarda saptanan enfeksiyonların % 50'si cerrahi alan enfekiyonu, % 50'si ise kan dolaşımı enfeksiyonudur. ABO uyumsuz alıcılarda bu dönemde istatistiksel olarak daha fazla enfeksiyon atağı gelişmiştir (p= 0,017).

Bir çalışmada karaciğer nakli sonrası en sık kan dolaşımı enfeksiyonu (%25,3) saptandığı bildirilmiştir. İkinci sırada %15,7 oranı ile üriner sistem enfeksiyonları görülmüş ve %14,5 karaciğer ve safra yolu enfeksiyonları, %10,8 intraabdominal, %7,2 cerrahi alan ve %9,6 akciğer enfeksiyonları saptanmıştır (116). Çalışmamızda, bir yıllık değerlendirme açısından bakıldığında ABO uyumsuz alıcılardaki toplam enfeksiyon ataklarının % 39,3'ünü cerrahi alan enfeksiyonları, %28,6'sını pnömoniler, %21.4'ünü kan dolaşımı enfeksiyonları, % 10,7'sini üriner sistem enfeksiyonları oluşturmaktadır. ABO uyumlu alıcılarda ise toplam enfeksiyon ataklarının % 47,2'sini cerrahi alan enfeksiyonları, %27,8'ini kan dolaşımı enfeksiyonları, %19,4'ünü pnömoniler, % 5,6'sını üriner sistem enfeksiyonları oluşturmaktadır. Her iki grupta da en sık cerrahi alan enfeksiyonlarının ilk sırada yer aldığı dikkat çekmektedir.

Cerrahi alan enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar merkezlere göre değişebilmektedir. Örneğin, Asensio ve ark., cerrahi alan enfeksiyonları etkenleri olarak % 58 gram negatif basil, % 38 gram pozitif kok ve %8 oranında kandida izole ettiklerini bildirmişlerdir. Baskın patojenler *Enterococcus* spp., *E.coli*, *S. aureus* ve *Acinetobacter* spp. olarak saptanmıştır (43). Bazı merkezlerde ise, stafilokoklar ve enterokoklar gibi

gram pozitif bakterilere bağlı enfeksiyonların gram negatiflere bağlı enfeksiyonlara sayıca üstün olduğu rapor edilmiştir. Erken dönem nakillerde bakteriyel enfeksiyonlar ve etkenleri ile ilgili yapılan bir çalışmada da cerrahi alan enfeksiyonlarında %78 gram pozitif kok ve %21,5 gram negatif basil izole edilmiştir (13). Çalışmamızda da her iki grupta tespit edilen cerrahi alan enfeksiyonlardan en sık gram negatif bakteriler izole edilmiştir.

Bakteriyel pnömoniler nakil sonrası herhangi bir zamanda meydana gelebilse de en yüksek risk, operasyon sonrası ilk bir ayda olmaktadır. Pnömoni etiyolojisi nakil sonrası geçen süreye, bir önceki hastanede yatış süresinin uzunluğuna, ventilatör gününe ve daha önce antimikrobiyal ajan kullanımına göre değişmektedir. Pnömonilerden izole edilen bakterilere bakıldığında gram negatifler baskın olmakla beraber (*P. aeruginosa, Acinetobacter* spp.*, Enterobacter* spp), gram pozitif koklar da izole edilen bakterin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (132). Çalışmamızda ABO uyumsuz alıcılarda meydana gelen pnömonilerden izole edilen bakteriler değerlendirildiğinde; etkenlerin 3 (%60)'ünün *P. aeruginosa*, 1 (%20)'inin *Klebsiella spp*. ve 1 (%20)'inin *S. maltophilia* olduğu; ABO uyumlu alıcılarda ise izole edilen etkenlerin 3 (%50.0)'ünün *P. aeruginosa*, 1 (%16.7)'inin *Acinetobacter* spp. ve 1 (%16.7)'inin *Klebsiella* spp. olduğu görülmüştür.

Kan dolaşımı enfeksiyonları karaciğer nakli alıcılarında sık görülmekte ve önemli bir mortalite sebebi olmaktadır. Reoperasyon gerektiren intraabdominal enfeksiyonlar, vasküler kataterlerin uzun süreli kullanımı ve akut greft rejeksiyonu bu enfeksiyonlar için risk faktörü oluşturmaktadır. (57, 58). Çoğu bakteriyel enfeksiyonlar karaciğer nakil alıcılarında nakilden sonra ilk bir ayda meydana gelmekte olup, bakteriyemi insidansı %21-33 arasında değişmektedir (6, 43). Bert ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 704 karaciğer nakli alıcısı kan dolaşımı enfeksiyonları yönünden bir yıl boyunca takip edilmiş olup %29,1 alıcıda kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmiştir (57). İzole edilen etkenler yönünden değerlendirildiğinde en sık gram negatif basillerden kaynaklandığı görülmüştür. En sık izole edilen patojenler *Enterobacteriaceae* spp. (% 41) olup bunu *Staphylococcus aureus* (% 19,8), *Enterococcus* spp. (% 13,1), *P. aeruginosa* (% 8,8) ve maya (% 7,1) izlemiştir. Çalışmamızda ABO uyumsuz alıcılarda Kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen etkenlerin 3 (%42,8)'ü *Enterococcus* spp., 1 (%14,3)'i *P. aeruginosa*, 1 (%14,3)'i *Acinetobacter* spp., 1 (%14,3)'i *E. coli* ve 1 (%14,3)'i *Candida* spp. iken, ABO uyumlu alıcılarda izole edilen etkenlerin 3 (%30,0)'ü *Acinetobacter* spp., 3 (%30,0)'ü *E. coli*, 2

(% 20)'si *P. aeruginosa*, 1 (%10)'i *Enterococcus* spp. ve 1 (%10)'i *Klebsiella* spp. olduğu tespit edilmiştir.

Üriner sistem enfeksiyonları için, kadın cinsiyet, kadaverik böbrek alıcısı, uzun süreli mesane kateterizasyonu, üretero-vezikal stend, immünsüpresyonun net durumu, nörojenik mesane, daha önceden antibitotik kullanımı risk oluşturmaktadır. *E. coli* en sık izole edilen patojen olup, *Enterococcus* spp, *Pseudomonas* spp., KNS'ler, *Enterobacter spp* de üriner sistem enfeksiyonuna yol açan diğer patojenlerdir. Fungal etkenler arasında en sık *Candida* spp.'ye rastlanmaktadır. (133) Kawecki ve ark., nakil sonrası bir ay süresinde takip edilen hastalardan izole edilen mikroorganizmaların %15,6'sının üriner sistem kaynaklı olduğunu saptamışlardır. Üriner sistemden izole edilen patojenlerin %63'ünü gram negatif bakteriler, %34'ünü gram pozitif bakteriler oluşturmuştur (13). Çalışmamız üriner sistem enfeksiyon etkenleri yönünden değerlendirildiğinde ABO uyumsuz alıcılarda izole edilen patojenlerin 1 (% 33,3)'i *E. coli*, 1 (% 33,3)'i *Klebsiella* spp. ve 1 (% 33,3)'i *Candida* spp.; ABO uyumlu alıcılarda ise 2 (% 66,7)'si *Candida* spp. ve 1 (% 33,3)'i *Klebsiella* spp. idi.

Genel olarak bakıldığında karaciğer nakli sonrası sık görülen enfeksiyonlara neden olan etkenler zaman içerisinde değişmekle beraber ülkeler ve merkezler arasında da değişiklikler görülebilmektedir. Örneğin; Chen ve ark.'ları, karaciğer nakli sonrası %34 oranı ile *E.coli*'yi en sık izole edilen etken olarak bildirmişlerdir. Bunu, *P. aeruginosa* (%26) ve *S. aureus* (%8) takip etmiştir (134). Bir başka çalışmada nakil sonrası erken dönemde izole edilen tüm bakteriyel etkenlerin %70,6'sını gram pozitif bakteriler; %28,4'ünü gram pozitif bakteriler oluşturmuştur (13). Kim ve ark.tarafından yapılan çalışmada da nakil sonrası en sık %37,6 oranıyla intraabdomianl enfeksiyonlar tespit edilmiş olup bunu %17,4 oranıyla primer bakteriyemi, %4,5 oranıyla pnömoni takip etmiştir. Nakil sonrası birinci ayda toplam enfeksiyon ataklarının %39.9' u görülmüş olup en sık kateter ilişkili koagülaz negatif stafilokoklar tespit edilmiştir. Ara dönemde toplam enfeksiyon ataklarının %31.1'i görülmüş olup en sık safra yolu enfeksiyonları ilişkili *Enterococcus* spp. tespit edilmiş, geç dönemde ise toplam enfeksiyon ataklarının %29'u gelişmiş olup en sık safra yolu ilişkili *E. coli* tespit edilmiştir (119). Çalışmamız, İzole edilen tüm etkenler açısından değerlendirildiğinde ABO uyumsuz alıcılarda %25 oranında *P. aeruginosa* izole edilmiş olup bunu %14,3 ile *Acinetobacter* spp. ve *E. coli* 'nin takip ettiği görülmüştür. ABO uyumlu alıcılarda ise izole edilen etkenlerin %27'sinin *P. aeruginosa*, %21,6'sının *E. coli* ve %16,2'sinin *Acinetobacter* spp. olduğu saptanmıştır.

Karaciğer nakli hastalarında en sık görülen fungal enfeksiyon etkeninin *Candida* spp. olduğu bilinmektedir (81). Xian-jie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %15,9 hastada fungal enfeksiyon tanısı konmuş olup, bunların % 62,2'sini kandida enfeksiyonları, % 32,4'ünü aspergillus enfeksiyonları oluşturduğu saptanmıştır (135). Çalışmamızda ABO uyumsuz grupta %7,1, ABO uyumlu grupta % 5,1 oranında enfeksiyon etkeni olarak *Candida spp.* izole edildi. Çalışmaya alınan hasta gruplarımızda kandida izolasyon oranlarının düşük olduğu dikkat çekmektedir. Bu çalışmada kandida dışında fungal etken izole edilmemiştir.

Sonuç olarak, organ alıcı ve vericisinin özellikleri, hastane ortamı, antibakteriyel profilaksi, bölgesel epidemiyoloji ve nakil sonrası yönetimler merkezler arası farklılıklar göstermektedir. Enfeksiyonlar, antikor ilişkili rejeksiyon, vasküler ve biliyer komplikasyonların sık görülme endişesine rağmen, ABO uyumsuz vericili karaciğer nakli tartışmalı da olsa hala bazı durumlarda tek seçenek olarak değerlendirilebilir.

.

6. SONUÇLAR

1. Vericisi ile ABO kan grubu uyuşmazlığı olan 16 karaciğer nakli alıcısının 13 (%81,2)'ü erkek, 3 (%18,8)'ü kadın; kontrol grubu olarak alınan ABO uyumlu 32 karaciğer nakli alıcısının ise, 8 (%25,0)'i kadın, 24 (%75)'ü erkekti. Her iki grup cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu.
2. ABO uyumsuz alıcıların yaş ortalamaları 46,7 ± 14,2 (yaş aralığı: 17-63), ABO uyumlu alıcıların ise 45,9 ± 11,9 (yaş aralığı: 20-71) idi. Yaş yönünden istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında fark olmadığı saptandı.
3. ABO uyumsuz alıcıların 10 (%62,5)'una canlı vericiden, 6 (37,5)'sına kadavradan, ABO uyumlu alıcıların ise 30 (%93,7)'una canlı vericiden, 2 (%6,3)'sine kadavradan karaciğer nakli yapıldı. Kadavradan nakil sayısı ABO uyumsuz alıcılarda anlamlı olarak yüksekti.
4. Hastaların karaciğer yetmezliği nedeninin her iki grupta da en sık kronik hepatit B olduğu tespit edildi [ABO uyumsuz alıcılarda beş (%31,3), ABO uyumlu alıcılarda 15 (%46,9)].
5. ABO uyumsuz grupta MELD skoru ortalaması 22,4±5,5 (skor aralığı 9-30), ABO uyumlu grupta ise 18,0±6,8 (skor aralığı 9-41) olup, ABO uyumsuz karaciğer alıcılarında MELD skoru istatistiksel olarak yüksekti.
6. Nakil sonrası dönemde ABO uyumsuz hastaların 8 (%50)'ine, ABO uyumlu hastaların 15 (%46,9)'ine farklı endikasyonlarla, bir veya birden fazla relaparotomi yapıldığı saptandı. Her iki grupta da en sık relaparotomi nedeni yara debridmanı idi. Relaparotomi sayısı arttıkça enfeksiyon atak sayılarında artış saptandı.
7. ABO uyumsuz 16 hastanın 8 (%50)'i; 32 ABO uyumlu hastanın 9 (%28,1)'u ilk bir yılda kaybedildi. Her iki grupta da ölüm oranlarının erken dönemde (0-1 ay) daha

yüksek olduğu görüldü. Her iki grupta bir yıllık ve erken dönem (0-1 ay) sağkalım oranlarında fark saptanmadı.

8. Karaciğer nakli yapılan ABO uyumsuz 16 hastanın 12 (%75)'sinde 28 enfeksiyon atağı, ABO uyumlu 32 hastanın 21 (%65,6)'inde 36 enfeksiyon atağı gelişti. Toplam enfeksiyon atak hızı ABO uyumsuz hastalarda %175,0, ABO uyumlu hastalarda %113,0 olarak tespit edildi. Bir yıllık izlemde enfeksiyon atak hızları açısından her iki grupta fark saptanmadı.
9. ABO uyumsuz grupta enfeksiyon atakları en sık (% 50) ara dönemde (1-6 ay), ABO uyumlu alıcılarda ise en sık (% 55,6) erken dönemde görüldü.
10. ABO uyumsuz grupta erken dönemde görülen enfeksiyonlara bakıldığında % 41,7 ile ilk sırada cerrahi alan enfeksiyonları ve pnömoni; ABO uyumlu grupta ise ilk sırada % 45 oranla cerrahi alan enfeksiyonları görüldü. Enfeksiyon hızları yönünden bakıldığında her iki grup arasında erken dönemde fark saptanmadı.
11. Erken dönemde cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonları ve üriner enfeksiyon atak hızları açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
12. Ara dönem enfeksiyonları incelendiğinde her iki grupta da ilk sırada cerrahi alan enfeksiyonları görüldü (ABO uyumsuz grupta %35,7; ABO uyumlu grupta %50). Enfeksiyon hızları yönünden bakıldığında her iki grup arasında ara dönemde fark saptanmadı.
13. Ara dönemde cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyon atak hızları açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
14. Geç dönemde (altı aydan sonra) ABO uyumsuz alıcılarda saptanan enfeksiyonların % 50'si cerrahi alan enfekiyonu, % 50'si ise kan dolaşımı enfeksiyonu idi. ABO uyumlu alıcılarda bu dönemde enfeksiyon atağı görülmedi. ABO uyumsuz grupta enfeksiyon atak hızı yüksek bulundu.
15. Nakil sonrası bir yıllık izlemde ABO uyumsuz ve uyumlu alıcılardaki toplam enfeksiyon atakları incelendiğinde her iki grupta da en sık cerrahi alan enfeksiyonu saptandı (ABO uyumsuz alıcıların 11 (%39,3)'i, ABO uyumlu alıcıların 17 (%47,2)'si).
16. Enfeksiyon etkenleri yönünden değerlendirildiğinde ABO uyumlu ve uyumsuz olan karaciğer nakil alıcılarında *P. aeruginosa* en sık izole edilen etken idi. [ABO

uyumsuz alıcılardan izole edilen etkenlerin 7 (% 25,0)'si, ABO uyumlu alıcıların ise 10 (%27,0)'unda].

17. Cerrahi alan enfeksiyonları izole edilen etkenler yönünden incelendiğinde ABO uyumsuz alıcılarda en sık *P. aeruginosa* [izole edilen etkenlerin 3 (% 23,1)'ü] ve *Acinetobacter* spp. [izole edilen etkenlerin 3 (% 23,1)'ü]; ABO uyumlu alıcılarda ise *E. coli* [izole edilen etkenlerin 5 (% 27,8)'i] ve *P. aeruginosa* [izole edilen etkenlerin 5 (% 27,8)'i] izole edildi.
18. Kan dolaşımı enfeksiyonları, izole edilen etkenler yönünden incelendiğinde ABO uyumsuz alıcılarda en sık *Enterococcus spp.* [izole edilen etkenlerin 3 (%42,8)'ü]; ABO uyumlu alıcılarda ise en sık *Acinetobacter spp.* [izole edilen etkenlerin 3 (% 30)'u] izole edildi.
19. Pnömoni tanısı konan hastalar izole edilen etkenler yönünden incelendiğinde ABO uyumsuz ve uyumlu alıcılarda en sık *P. aeruginosa* izole edildi. [ABO umumsuz alıcılarda izole edilen etkenlerin 3 (%60)'ü, ABO uyumlu alıcılarda ise etkenlerin 3 (%50.0)'ü].
20. ABO uyumsuz alıcılarda tespit edilen üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen etkenlerin 1 (% 33.3)'i *E. coli*, 1 (% 33.3)'i *Klebsiella* spp. ve 1 (% 33.3)'i *Candida* spp. iken; ABO uyumlu grupta en sık *Candida* spp. [izol edilen etkenlerin 2 (% 66.7)'si] izole edildi.

7. ÖZET

ABO KAN GRUBU UYUMLU VE UYUMSUZ KARACİĞER NAKLİ SONRASI GÖRÜLEN ENFEKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve amaç: Karaciğer nakli, günümüzde akut karaciğer yetmezliği ve son dönem karaciğer hastalığında tek tedavi seçeneğidir. Yeni immünsüpresif ajanlar, çağdaş cerrahi teknikler, enfeksiyonların tanı, yönetim ve önlenmesindeki gelişmeler sayesinde organ nakli sonrası sağ kalım oranları giderek artmaktadır. Tüm gelişmelere rağmen, enfeksiyonlar nakil sonrası en sık görülen komplikasyonlar olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, organ bağışının az olması sonucu, uygun verici eksikliği bugün için en acil sorun haline gelmiştir. Organ sıkıntısı sebebiyle birçok organ nakli merkezi, ABO uyumsuz vericilerden nakil yapılması gibi, organ kabul kriterlerini genişletme yoluna gitmiştir. ABO uyumsuz karaciğer nakillerinden sonra enfeksiyon, rejeksiyon ve biliyer komplikasyonların sık görülmesine rağmen, acil durumlarda ABO uyumsuz karaciğer nakilleri tartışmalı da olsa yapılmaktadır. Enfeksiyonlar ve sağ kalım açısından karşılaştırma yapmak amacıyla merkezimizdeki ABO uyumsuz ve uyumlu karaciğer nakli alıcıları retrospektif olarak incelendi.

Gereç ve yöntem: Organ Nakli Ekibi tarafından, Mart 2002 ile Ocak 2011 arasında nakil yapılmış toplam 16 ABO uyumsuz karaciğer nakli alıcısı çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ABO uyumsuz alıcılardan bir önce ve bir sonraki toplam 32 ABO uyumlu karaciğer alıcısı seçildi. Her iki hasta grubunun nakil sonrası bir yıllık süreye ait bilgilerine hasta kayıtlarından ulaşıldı.

Bulgular: ABO kan grubu uyumsuz karaciğer nakli alıcılarının 13 (%81,2)'ü erkek, 3 (%18,8)'ü kadın, ABO uyumlu alıcıların ise, 8 (%25)'i kadın 24 (%75)'ü erkekti (p=0,836). ABO uyumsuz alıcıların yaş ortalaması 46,7 ± 14,2 (yaş aralığı: 17-63), ABO uyumlu alıcıların ise 45,9 ± 11,9 (yaş aralığı: 20-71) olarak bulundu (p=0,627).

Karaciğer nakli sonrası bir yıllık sürede, ABO uyumsuz hastaların 12 (%75)'sinde, ABO uyumlu hastaların ise 21 (% 65,6)'inde en az bir enfeksiyon atağı saptandı (p=509). Enfeksiyon atak hızı ABO uyumsuz grupta %175; ABO uyumlu grupta ise %113 olarak tespit edildi (p=0,262). Operasyon sonrası bir yıl içinde ABO uyumsuz hastaların 8' i (%50); ABO uyumlu hastaların 9'u (%28,1) kaybedildi (p=0,135). Her iki grupta mortalite ve enfeksiyon oranları yönünden fark saptanmadı. ABO uyumlu ve uyumsuz olan karaciğer nakil alıcılarında en sık *Pseudomonas aeruginosa* izole edildi.

Sonuç: ABO uyumsuz karaciğer nakli alıcılarında operasyon sonrası komplikasyonlar daha fazla görülebilmektedir. Çalışmamızın sonuçları ise, enfeksiyon oranları ve sağ kalım bakımından ABO uyumsuz nakillerin ABO uyumlularla benzer olduğunu göstermektedir. Merkezler ve hasta grupları arasında komplikasyonlar açısından farklılıklar olmasına rağmen, verici havuzunu arttırmak amacıyla özellikle acil durumlarda ABO uyumsuz karaciğer naklinin enfeksiyöz komplikasyonları artırmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: ABO uyumsuz ve uyumlu karaciğer nakli, enfeksiyon, sağ kalım.

8- SUMMARY

EVALUATION OF INFECTIONS AFTER ABO-COMPATIBLE AND INCOMPATIBLE LIVER TRANSPLANTATIONS

Introduction and background: Today, liver transplantation is a unique option in acute hepatic failure and end stage liver disease. Survival rates after liver transplantations have been increased by new immunosupressive drugs, advanced surgical techniques, and developments in diagnosis, management and prevention of infections. Despite all these developments, infections remain the most common complications after liver transplantations. However, as a result of organ donation is low, the shortage of suitable donors has become the most urgent problem today. Due to a shortage of organ donation, many transplant centers have chosen to expand the criteria for organ acceptance such as ABO-incompatible liver transplantation. Although infections, rejections, and biliary complications are common after ABO-incompatible liver transplantation, it has been conducted, albeit controversial, in emergency cases. In order to make comparisons in terms of infections and survivals, ABO-compatible and incompatible liver transplant recipients were analyzed, retrospectively.

Materials and methods: Sixteen ABO-incompatible liver transplant recipients who were operated by Organ Transplant Team between May 2002 and January 2011, were included in the study. One before and after of the ABO-incompatible recipients, totally 32 ABO-compatible patients, were selected as a control group. All patients' data were recorded from hospital records.

Results: Thirteen (81.2%) of the ABO-incompatible liver transplant recipients were male and three (18.8%) were females; 8 (25%) of the ABO-compatible recipients were female and 24 (75%) were men (p = 0.836). The mean age of the ABO-incompatible was 46.7 ± 14.2 years (range: from 17 to 63), of ABO-compatible recipients was 45.9 ± 11.9 years (range: from 20 to71), respectively (p = 0.627).

For one-year period after liver transplantation, 12 (75%) of the ABO-incompatible recipients, and 21 (65.6%) of the ABO-compatible recipients had at least one attack of infection (p=509). The infection attack rate was 175% in ABO-incompatible group, and 113% in ABO-compatible group (p=0.262). Eight (50%) of the ABO-incompatible recipients and 9 (28.1%) of the ABO-compatible recipients were died within one year of transplantation (p=0.135). There was no difference in terms of mortality and infection rates in both groups. In both ABO-compatible and incompatible recipients, *Pseudomonas aeruginosa* was isolated most frequently.

Conclusions: Post-operative complications can be seen more in ABO-incompatible liver transplantation recipients. The results of our study showed that infection rates and survival were similar in ABO-incompatible and compatible recipients. Despite the rate of complications may be different between centers and patient groups, it has been concluded that in emergency cases to extend the donor pool, ABO-incompatible liver transplantations cases may not increase the infectious complications.

Key words: ABO-incompatible and compatible liver transplantation, infection, survival.

9. KAYNAKLAR

1. Feng X, Yuan D, Wei YG, et al. Outcomes of adult-to-adult living donor liver transplantation: a single center experience. Chin Med J 2009; 122: 781-6.
2. Akdoğan M, Özçay N, Doğrucan N, ve ark. Karaciğer transplantasyon önceliğini belirlemede hangi model etkin; MELD skoru? CHILD Skoru? Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2008; 7: 73-6.
3. Chui AK, Ling J, McCaughan GW, et al. ABO blood group incompatibility in liver transplantation: A single-center experience. Aust N Z J Surg 1997; 67: 275-8.
4. Troisi R, Noens L, Montalti R. ABO-mismatch adult living donor liver transplantation using antigen-specific immunoadsorption and quadruple immunosuppression without splenectomy. Liver Transpl 2006; 12: 1412–17.
5. Raut V, Uemoto S. Management of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: Past and present trends. Surg Today 2011; 41: 317–22.
6. Kusne S, Dummer JS, Singh N, et al. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. Medicine 1988; 67: 132-43.
7. del Pozo JL. Update and actual trends on bacterial infections following liver transplantation. World J Gastroenterol 2008; 14: 4977-83.
8. Sola AF, Bittencourt AR, Guerra CM, Godoy HL, Medeiros EA. Health care related infections in solid organ transplants. Braz J Infect Dis 2007; 11: 567-70.
9. Akdur A, Sevmiş Ş, Karakayalı H. Erişkin Karaciğer Naklinde postoperatif bakım. Yoğun Bakım Dergisi 2010; 9: 85-97.
10. Kanj SS, Sharara AI, Clavien PA, Hamilton JD. Cytomegalovirus infection following liver transplantation: Review of the literature. Clin Infect Dis 1996; 22: 537.
11. Anderson-Shaw L, Cotler SJ. Ethical issues in liver transplantation. UptoDate 2011. Available at: http://www.uptodate.com.
12. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality postliver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. Am J Transplant 2010; 10: 1420-27.
13. Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M, et al. Bacterial infections in the early period after liver transplantation: Etiological agents and their susceptibility. Med Sci Monit 2009; 15: CR628-CR637.

14. Moon DB, Lee SG. Liver transplantation. Gut Liver 2009; 3: 145-165.

15. Allen U, Humar A, Limaye A, Michaels M, Miller R. Discipline of Transplant Infectious Diseases (ID). Foreword. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 4: S1-2.

16. Aladag M, Gurakar A, Camci C, et al. Compatible ABO mismatch and liver transplantation: A single center's experience. Exp Clin Transplant 2006; 4: 467-9.

17. Tanabe M, Kawachi S, Obara H, et al. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. Eur J Clin Invest 2010; 40: 943-9.

18. Egawa H, Oike F, Buhler L, et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. Transplantation 2004;77: 403-11.

19. Lang M, Neumann UP, Seinmuller T, Neuhaus P. Liver transplantation across ABO blood groups. Transplant Proc 2002; 34: 1501-02.

20. Clark NM, Cotler SJ. Infectious complications in liver transplantation. UptoDate. Available at: http://www.uptodate.com.

21. Fishman JA. Infection in the solid organ transplant recipient. UptoDate. Available at: http://www.uptodate.com.

22. Roxby AC, Gottlieb GS, Limaye AP. Strongyloidiasis in transplant patients. Clin Infect Dis 2009; 49: 1411.

23. Fishman JA. Infection in solid organ transplant recipients. N Engl J Med 2007; 357: 2601-14.

24. Morris MI, Fischer SA, Ison MG. Infections transmitted by transplantation. Infect Dis Clin North Am 2010; 24: 497.

25. Wilck M, Fishman J. The Challenges of infection in transplantation: Donor-derived infections. Curr Opin Organ Transplant 2005; 10: 301-6.

26. Bayındır Y. Transplant enfeksiyonları: bakteriyel enfeksiyonlar. Türkiye 3. EKMUD Bilimsel Platformu Kitabı, İstanbul, Mart 2011.

27. Fischer SA, Avery RK; AST Infectious Disease Community of Practice. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 4: S7-18.

28. D'Albuquerque LA, Gonzalez AM, Filho HL, et al. Liver transplantation from deceased donors serologically positive for Chagas Disease. Am J Transplant 2007; 7 680–4.

29. Trautwein C. Mechanisms of hepatitis B virus graft reinfection and graft damage after liver transplantation. J Hepatol 2004; 41: 362-9.

30. Moreno S, Fortún J, Quereda C, et al. Liver transplantation in HIV-infected recipients. Liver Transplantation 2005; 11: 76–81.

31. Scoggin CH, Call NB. Acute respiratory failure due to disseminated strongyloidiasis in a renal transplant recipient. Ann Intern Med 1977; 87: 456-8.

32. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, et al. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. Am J Transplant 2008; 8: 1737-43.

33. Avery RK. Recipient screening prior to solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 2002; 35: 1513.

34. Bert F, Bellier C, Lassel L, et al. Risk factors for Staphylococcus aureus infection in liver transplant recipients. Liver Transpl 2005; 11: 1093-9.

35. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. Clin Infect Dis 2009; 48: 772-86.

36. Arslan H. Solid organ transplantasyonu ve infeksiyon; ANKEM Derg 2005; 19(Ek 2): 161-164.

37. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. N Eng J Med 1998; 338: 1741-51.

38. Snydman DR. Epidemiology of infections after solid organ transplantation. Clin Infect Dis 2001; 33: 5-8.

39. Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom1 K, et al. Liver transplantation in patients with HIV infection. Liver Transpl 2004; 10Suppl 2: S39–S53.

40. Husain S, Singh N. The impact of novel immunosupressive agents on infections in organ transplant recipients and the interactions of these agents with the antimicrobials. Clin Infect Dis 2002; 35: 53-61.

41. Fishman JA. Vancomycin-resistant enterococcus in liver transplantation: What have we left behind? Transpl Infect Dis 2003; 5: 109-11.

42. Snydman DR. Infection in solid organ transplantation. Transplant Infect Dis 1999; 1: 21–8.

43. George DL, Arnow PM, Fox AS, et al. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. Rev Infect Dis 1991; 13: 387-96.

44. Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttil RW. Infections in liver transplant recipients. Clin Infect Dis 1995; 21: 1077-89.

45. Singh N, Wagener MM, Obman A, et al. Bacteremias in liver transplant recipients: Shift toward gram-negative bacteria as predominant pathogens. Liver Transpl 2004; 10: 844-9.

46. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. Transplantation 2010; 89: 779-95.

47. Iwamoto M, Jenigan DB, Guasch A et al. Transmission of West Nile Virus from an organ donor to four transplant recipients. N Eng J Med 2003; 348: 2196-203.

48. Fishman JA. Treatment of infection due to *Pneumocystis carinii*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1309-14.

49. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 86-124.

50. Holt CD, Winston DJ. Infections after liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GK(eds). Transplantation of the liver. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005: 963-94.

51. Safdar N, Said A, Lucey MR, et al. Infected bilomas in liver transplant recipients: Clinical features, optimal management, and risk factors for mortality. Clin Infect Dis 2004; 39: 517-25.

52. Mehrabi A, Fonouni H, Wente M, et al. Wound complications following kidney and liver transplantation. Clin Transplant 2006; 20(suppl 17): S97-S110.

53. Sanchez-Bueno F, Cuende N, Matesanz R, Parrilla P. Emergency organ transplantation in Spain: Liver emergency and outcomes. Transplant Proc 2005; 37: 3878-80.

54. Arnow PM, Zachary KC, Thistlethwaite JR, et al. Pathogenesis of early operative site infections after orthotopic liver transplantation. Transplantation 1998; 65: 1500-03.

55. Soave R. Prophylaxis strategies for solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 2001;33:26–31.

56. Asensio A, Ramos A, Cuervas-Mons V, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. Liver Transpl 2008; 14: 799-805.

57. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, et al. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. Liver Transpl 2010; 16: 393-401.

58. Shi SH, Kong HS, Xu J, et al. Multidrug resistant gram-negative bacilli as predominant bacteremic pathogens in liver transplant recipients. Transpl Infect Dis 2009; 11: 405-12.

59. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, et al. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: Prospective, multicenter, case-controlled study. Transplantation 2003; 75: 2023-9.

60. Chang FY, Singh N, Gayowski T, et al. Fever in liver transplant recipients: Changing spectrum of etiologic agents. Clin Infect Dis 1998; 26: 59-65.

61. Hlava N, Niemann CU, Gropper MA, Melcher ML. Postoperative infectious complications of abdominal solid organ transplantationJ Intensive Care Med 2009; 24: 3-17.

62. Kim S, Kim YJ, Jun YH. Epidemiology and risk factors for bacteremia in 144 consecutive living-donor liver transplant recipients. Yonsei Med J 2009; 50: 112–21.

63. Patel R, Allen SL, Manahan JM, et al. Natural history of vancomycin resistant enterococcal colonization in liver and kidney transplant recipients. Liver Transpl 2001; 7: 27–31.

64. McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE et al. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: A prospective surveillance study. Clin Infect Dis 2006; 42: 195–203.

65. Kusne S, Krystofiak S. Infection control issues after solid organ transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV(eds). Transplant infections. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2003: 589-607.

66. Thompson RL, Lavin B, Talbot GH. Endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an immunocompromised patient: Cure by administering combination therapy with quinupristin/dalfopristin and high-dose ampicillin. South Med J 2003; 96: 818–820.

67. Drees M, Snydman DR, Schmid CH et al. Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin resistant enterococci. Clin Infect Dis 2008; 46: 678–85.

68. Bert F, Bellier C, Lassel L at al. Risk factors for *Staphylococcus aureus* infection in liver transplant recipients. Liver Transpl 2005; 11: 1093-9.

69. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, et al. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: An analysis of 284 patients. Hepatology 1995; 21: 1328-36.

70. C. Garzoni and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Multiply resistant gram-positive bacteria methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA, VRSA) in solid organ transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 4): S41–S49.

71. Bert F, Galdbart JO, Zarrouk V, et al. Association between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and infection in liver transplant recipients. Clin Infect Dis 2000; 31: 1295-9.

72. Singh N, Squier C, Wannstedt C, et al. Impact of an aggressive infection control strategy on endemic *Staphylococcus aureus* infection in liver transplant recipients. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27: 122–6.

73. Singh N, Paterson DL, Chang FY et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: The other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. Clin Infect Dis 2000; 30: 322–7.

74. Asensio A, Guerrero A, Quereda C, Lizan M, Martinez-Ferrer M. Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Associated factors and eradication. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 20–8.

75. Obed A, Schnitzbauer AA, Bein T, et al. Fatal pneumonia caused by Panton-Valentine Leucocidine-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (PVL-MRSA) transmitted from a healthy donor in living-donor liver transplantation. Transplantation 2006; 81: 121–4.

76. Bayındır Y. Transplantasyon sonrası görülen bakteriyel infeksiyonlar ve bu infeksiyonların yönetimi. In: Arman D (ed). Solid Organ Transplantasyonu İnfeksiyonlarının Yönetimi, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Dizisi-15, 2010: 65-77.

77. van Delden C, Blumberg EA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug resistant gram-negative bacteria in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 (Suppl 4): S27–S34.

78. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9: 835-43.

79. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report. http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf.

80. Reddy P, Zembower TR, Ison MG, Baker TA, Stosor V. Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* infections after organ transplantation. Transpl Infect Dis 2010: 12: 87-93.

81. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. World J Hepatol 2011; 3: 83-92.

82. Trottier V, Namias N, Pust DG et al. Outcomes of *Acinetobacter baumanii* infection in critically ill surgical patients. Surgical Infections 2007; 8: 437–43.

83. Gouvea EF, Branco RC, Monteiro RC, et al. Outcome of infections caused by multiple-drug-resistant bacteria in liver transplant recipients. Transplant Proc 2004; 36: 958-60.

84. Singh N, Muder RR, Yu VL, et al. Legionella infection in liver transplant recipients: Implications for management. Transplantation 1993; 56: 1549–51.

85. Horbach I, Fehrenbach FJ. Legionellosis in heart transplant recipients. Infection 1990; 18: 361–3.

86. La Scola B, Michel G, Raoult D. Isolation of *Legionella pneumophila* by centrifugation of shell vial cell cultures from multiple liver and lung abscesses. J Clin Microbiol 1999; 37: 785–7.

87. Ascher NL, Simmons RL, Marker S, et al. Listeria infection in transplant patients. Five cases and a review of the literature. Arch Surg 1978; 113: 90–94.

88. Muñoz P, Muñoz RM, Palomo J, et al. *Pneumocystis carinii* infection in heart transplant recipients. Efficacy of a weekend prophylaxis schedule. Medicine (Baltimore) 1997; 76: 415–22.

89. Limaye AP, Perkins JD, Kowdley KV. Listeria infection after liver transplantation: report of a case and review of the literature. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1942–4.

90. Vargas V, Aleman C, de Torres I, et al. *Listeria monocytogenes*-associated acute hepatitis in a liver transplant recipient. Liver 1998; 18: 213–5.

91. Wiesmayr S, Stelzmueller I, Tabarelli W, et al. Nocardiosis following solid organ transplantation: a single-centre experience. Transpl Int 2005; 18: 1048–53.

92. Riddle DJ, Dubberke ER. *Clostridium difficile* infection in solid organ transplant recipients. Curr Opin Organ Transplant 2008; 13:592-600.

93. Green M. Avery RK. *Clostridium difficile*. Am J Transplant 2004; 4(Suppl 10): 28-30.

94. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J,et al. Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients: Consensus Statement of the Group for the Study of Infection

in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Clin Infect Dis 2009; 48: 1276-84.

95. Cavusoglu C, Cicek-Saydam C, Karasu Z et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection and laboratury diagnosis in solid organ transplant recipients. Clin Transplant 2002; 16: 257-61.

96. Singh N. Nosocomial infection in solid organ transplantat recipients. In: Mayhall CG(ed). Hospital Epidemiology and Infection Control 3nd ed. Philadelphia: Lippincott Willians Wilkins, 2004: 985-1009.

97. Kumar D, Morris MI, Kotton CN, et al. Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2010; 10: 18-25.

98. Lee I, Barton TD. Viral respiratory tract infections in transplant patients. Drugs 2007; 67: 1411-27.

99. Buchanan C, Tran TT. Current status of liver transplantation for hepatitis B virus. Clin Liver Dis. 2011 Nov;15(4):753-64.

100. Poland GA, Jacobson RM. Clinical practice: Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. N Engl J Med 2004; 351: 2832–8.

101. Yao FY, Terrault NA, Freise C et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: A comparative study using a matched, untreated cohort. Hepatology 2001; 34: 411–6.

102. Vierling JM. Management of hepatitis B infection in liver transplantation. Int J Med Sci 2005; 2: 41-9.

103. Levitsky J, Doucette K; AST Infectious Diseases Community of Practice. Viral hepatitis in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2009 Dec;9 Suppl 4:S116-30.

104. Roche B. Samuel D. Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation. J viral Hepat 2007.14:89-96.

105. Stitt NL. Infection in the Transplant Recipient. Organ Transplant (Medscape Online). Available at:http://www.medscape.com/viewarticle/451788.

106. Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS at al. Herpes-zoster infection following solid organ transplantation: Incidence, risk factors and outcomes in current immunsuppressive era. Am J Transplant 2004; 4: 108-15.

107. Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: What clinicians need to know. Am J Transplant 2008; 8: 9-14.

108. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. Rev Med Virol 2010; 20: 202-13.

109. Fishman JA, Emery V, Freeman R, et al. Cytomegalovirus in transplantation–challenging the status quo. Clin Transplant 2007; 21: 149–58.

110. Humar A, Snydman D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 4: S78-86.

111. Kim JM, Kim SJ, Joh JW, et al. Early and delayed onset cytomegalovirus infection of liver transplant recipients in endemic areas. Transplant Proc 2010; 42: 884-9.

112. Ohkubo T. Sugawara Y. Takayama T. At al. The risk factors of fungal infection in living-donor liver transplantations. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011 Jul 27. [Epub ahead of print]

113. Proia L, Miller R. Endemic fungal infections in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 4: S199-S207.

114. Martin SI, Fishman JA. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 4: S227-S233.

115. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008; 36: 309-32.

116. Vera A, Contreras F, Guevara F. Incidence and risk factrs for infections after liver transplant: Single-center experience at the University Hospital Fundacion Santa Fe de Bogota, Colombia. Transpl Infect Dis 2011; 13: 608-15.

117. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. Ann Surg 2006; 244: 439–50.

118. Nickkholgh A, Weitz J, Encke J at al. Utilization of extended donor criteria in liver transplantation:a comprehensive review of the literatüre Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 29–36.

119. Kim YJ, Kim SI, Wie SH, et al. Infectious complications in living-donor liver transplant recipients: a 9 -year single-center experience. Transpl Infect Dis 2008; 10: 316-24.

120. Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H. Liver transplantation across ABO blood group barriers. Lancet 1990; 336: 519-23.

121. Adam R, Cailliez V, Majno P, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. Lancet 2000; 356: 621-7.

122. Wu J, Ye S, Xu X, et al. Recipient outcomes after ABO-incompatible liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2011; 6: e16521.

123. Li C, Wen T, Yan L, et al. Does model for end-stage liver disease score predict the short-term outcome of living donor liver transplantation? Transplant Proc 2010; 42: 3620-3.

124. Habib S, Berk B, Chang CC, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. Liver Transpl 2006; 12: 440-7.

125. Yamazhan T. Arda B. Ulusoy S ve ark. Karaciğer transplantasyonu sonrası karşılaşılan infeksiyonlar. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2002; 6: 150-4.

126. Piselli P, Zanfi C, Corazza V. Incidence and timing of infections after liver transplant in Italy. Transplantation Proceedings 2007; 39: 1950–2.

127. Bayındır Y. Transplantasyon sonrası cerrahi alan infeksiyonları. İnsizyon ve İnfeksiyon 2010; 2: 8-17.

128. Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, et al. Pneumonia after heart transplantation: A multiinstitutional study. Clin Infect Dis 1998; 27: 324–31.

129. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, et al. Pulmonary infiltrates in liver transplant recipients in the intensive care unit. Transplantation 1999; 67: 1138–44.

130. Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros JM, et al. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprinebased immunosuppression. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 173-80.

131. Gouvea EF, Branco RC, Monteiro RC. Outcome of infections caused by multiple drug-resistant bacteria in liver transplant recipients. Transplant Proc 2004; 36: 958–60.

132. Munoz P, Burillo A, Bouza E. Infections in organ transplants in critical care. In: Cunha BA (ed). Infectious Diseases in Critical Care Medicine. 3th ed. USA: Informa Healthcare, New York, 2010; 387-420.

133. Rice JC, Safdar N; AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2009 Dec;9 Suppl 4:S267-72.

134. Chen TC, Lin PC, Chi CY, et al. Infection in liver transplant recipients--analysis of 68 cases at teaching hospital in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2011; 44: 303-9.

135. Shi XJ, Lü SC, He L, et al. Diagnosis and treatment of fungal infection after liver transplantation. Chin Med J (Engl) 2011; 124: 1015-7.

10. EK.1. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KC Tx HASTASI İNFEKSİYON KAYIT FORMU

Adı Soyadı:	Protokol No:	Yaş:	Cinsiyet:
Yatış Tarihi: Taburcu Tarihi:	YBÜ ve yatış süresi: Preop: Postop: Hastanede yatış süresi: Preop: Postop:		
Child/MELD Skoru:			
Kr. KC yetmezliğinin Nedeni: Süresi : Dekompansasyon Süresi: Altta yatan diğer hastalıklar:	Transplantasyonun Tarihi: Verici: ( ) Canlı ( ) Kadavra:		
Operasyon öncesi alınan kültürler ve tetkikler	• Burun kültürü: • Kan kültürü: • İdrar kültürü: • Dışkı kültürü: • Parasentez sıvısı: • Dışkıda parazit:		
HBs-Ag	Anti-HIV		
Anti-HBs	Anti-HSV Tip1 IgG		
Anti-HBcIgG	Anti-HSV Tip2 IgG		
AntiHBcIgM	Anti-Toksoplazma IgG		
Anti-HCV	VDRL		
Anti-HAV Ig G	Kabakulak IgG		
Anti-VZV Ig G	Rubella IgG		
Anti-CMV Ig G	Varisella IgG		
Anti-EBV Ig G	Rubeola IgG		
HBV DNA	PPD testi:		
HCV RNA	CRP:		
Brusella tüp ag:			
Proflaksi: Preoperatif: 1…… gün 2……gün Perioperatif: 1…… gün 2…… gün Postoperatif: 1…… gün 2…… gün 3……gün	İmmunsupresif tedavi: 0 Prednizolon ……mg…….. gün 0 Siklosporin ……mg…….. gün 0 Mikofenolat mofetil…….mg…….. gün 0 Takrolimus……..mg……gün 0 Sirolimus…….mg……..gün Rejeksiyon: 0 Yok 0 Var …….gün Tedavi: Bolus steroid 0 Var Yok Tedavi Süresi:		
Relaparotomi Evet ( ) Hayır ( )	Relaparotomi Nedenleri:		
Safra kaçağı mevcut mu? Evet ( ) Hayır ( )	• Evet • Hayır		
CVP kateter ve günü	• Juguler (sağ/sol): • Sub klevien (sağ/sol): • Femoral (sağ/sol):		
Ventilasyon günü	•		

<table>
<tr><td>Transfüzyon sayısı:
Eritrosit süsp. Ünite:
Trombosit süsp. Ünite:
Tam kan Ünite:
Plazmaferez:</td><td colspan="2">Hepatit B immünglobulin: ( ) Uygulandı ( ) Uygulanmadı
AntiHBs seviyeleri:
Tarih/seviye: Tarih/seviye:
Tarih/seviye: Tarih/seviye:
Tarih/seviye: Tarih/seviye:</td></tr>
<tr><td>Tekrar başvuru sayısı:</td><td colspan="2">• Rutin kontrol
• Enfeksiyon
• Rejeksiyon</td></tr>
<tr><td rowspan="6">BAKTERİEYEL İNFEKSİYON
Tanı:
Tarih:

Mikrobiyolojik Sonuç:
Duyarlı:
Dirençli:

Verilen tedavi:</td><td>Diğer enfeksiyonlar /Tanı</td><td>Mikrobiyolojik tanı</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>BAKTERİEYEL İNFEKSİYON
Tanı:
Tarih:

Mikrobiyolojik Sonuç:
Duyarlı:
Dirençli:

Verilen tedavi:</td><td>Diğer enfeksiyonlar /Tanı</td><td>Mikrobiyolojik tanı</td></tr>
<tr><td>BAKTERİEYEL İNFEKSİYON
Tanı:
Tarih:

Mikrobiyolojik Sonuç:
Duyarlı:
Dirençli:

Verilen tedavi:</td><td>Diğer enfeksiyonlar /Tanı</td><td>Mikrobiyolojik tanı</td></tr>
<tr><td>Sonuç:
0 İyileşme
0 Sekel
0 Ölüm Nedeni: Ölüm Tarihi:</td><td></td><td></td></tr>
</table>