

## RENAL TRANSPLANTS HASTALARDA PNEUMOCYSTIS CARİNİİ PNÖMONİSİ

### PNEUMOCYSTIS CARIMI PNEUMONIA IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS

Rümevza Kazancıoğlu, Alaattin Yıldız, Aydın Türkmen, S.Mehmet Kayacan, S.Tevfik Eceder, Turhan Ece\*, Nahit Çakar\*\*, A.Emin Aydın\*\*\*, Uluđ Eldegez\*\*\*, Ergin Ark, M.Şükrü Sever

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, \* Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
\*\* Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, \*\*\* Transplantasyon Ünitesi, İSTANBUL

#### ÖZET

*Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) posttransplant dönemde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan bir enfeksiyondur. 1983-1998 yıllarında İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Polikliniđi'nde takip edilen 713 hastadan, PCP gelişen 9 (% 0.13) hasta (7 erkek, 2 kadın, yaş ortalaması: 36.1 + 11.2) retrospektif olarak incelenmiştir. Dördü kadavra ve 5'i canlı donörden böbrek almıştı. Üç hastamızda akut rejeksiyon öyküsü vardı. İdame immünoşüpressif tedavi olarak sadece 2 hasta (%22) Siklosporin A ve Prednizolon kullanırken, diğerleri (%78) Siklosporin A, Azathiopürin ve Prednizolon kullanmakta idi. Posttransplant dönemde ortalama 4.5 ay sonra PCP gelişti. İnfeksiyon sırasında serum kreatinin düzeyleri ortalama 1.6 mg/dl bulundu. Pneumocystis carinii pnömonisi, tanısı bronkoskopik ve bronkoalveolar lavaj materyalinin patolojik ve immüntflor esans incelenmeleri ile konuldu. Dört hastada birlikte sitomegalovirüs enfeksiyonu saptandı. Sekiz hastaya oral ve Vine parenteral 20 mg/kg/gün trimetoprim dozunda kotrimoksazol tedavisi 21 gün uygulandı. Toplam 3 hasta hayatını kaybetti. Renal transplantlı hastalarda ani gelişen solunum sıkıntısı ve balgam çıkarma öyküsü, fırsatçı enfeksiyonlardan PCP'yi akla getirmelidir. Erken tanı hayat kurtarıcı olduğundan, invazif işlemler hızla yapılarak uygun tedavi başlanmalıdır.*

#### SUMMARY

*Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) is an opportunistic infection, which results in increased morbidity and mortality during the posttransplant period. In our study we retrospectively analyzed 713 patients, who were followed up at the Transplantation Out-Patient Clinic of Istanbul School of Medicine during 1983 -1998; among whom 9 (% 0.13) were complicated with PCP (7 male, 2 female, mean age: 36.1 years). Four of them got their kidneys from cadaveric and five from living donors. Three patients had acute rejection. As maintenance immunosuppression, 2 patients had double and others had triple therapy. Patients were complicated with PCP on average 4.5 (3 - 8) months posttransplant. During the infection their mean serum creatinin level was 1.6 (1.3-1.7) mg/dl.. Pneumocystis carinii pneumonia was diagnosed by bronchoscopy and the pathological and immunofluorescent antibody examination of bronchoalveolar lavage material. Four patients also had cytomegalovirus infection. Trimethoprim at a dose of 20 mg/dl was administered in the combination form as co-trimoxazole, parenterally to one patient and orally to the others. Three patients died; while all the others survived with preserved graft functions. Pneumocystis carinii pneumonia should always be suspected in renal transplant patients presenting with sudden onset respiratory distress and cough and invasive techniques should be instituted early to initiate the appropriate therapy.*

**Anahtar kelimeler:** Transplantasyon, Pnömoni, Pneumocystis carinii

**Key words:** Transplantation, Pneumonia, Pneumocystis carinii

## GİRİŞ

Böbrek transplantasyonunu takip eden ilk altı-sekiz ay içinde kullanılan immünoşüpressif tedaviye bağlı olarak, özellikle hücrel immüniteden etkilenen organizmalarla oportünistik enfeksiyonlar gelişebilir (1,2). Bu enfeksiyonlardan biri olan *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP), immünoşüpressif hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (2).

*Pneumocystis carinii*, moleküler biyoloji ve genetik incelemeler doğrultusunda artık mantar sınıfından kabul edilmektedir (1,3). Ortamda çok yaygın olarak bulunan bu etkenle sağlıklı çocukların çoğunun erken yaşlarda karşılaştığı gösterilmiştir. Etken patojen özellikle immünoşüpressif ve AIDS'li kişilerde enfeksiyona yol açar (3,5). Daha önce enfekte kişilerin bulunduğu hastane odaları ve bronkoskopi ünitelerinde, ortam havasında *Pneumocystis carinii* DNA'sı gösterilmiş olması hava yolu ile bulaştığını destekler (1,4,6). İn hale olan *Pneumocystis carinii*, üst solunum yolu defans sisteminden kurtularak alveollerde ekstrasellüler olarak yerleşir ve interstisyel plazma hücreli pnömoniye yol açar (4). Pnömoni hastaların başlıca şikayetleri nefes darlığı, ateş ve nonproduktif öksürüktür. Fizik muayenede taşipne ve taşikardi dışında bir özellik olmayabilir. Akciğer (AC) grafisinde perihiler ve interstisyel diffüz tutulum görülür (Şekil 1).



Şekil 1: Bilateral interstisyel infiltrasyon

İmmünoşüpressif hastalarda solunum yolu semptomatolojisi, ateş ve patolojik AC grafisi bulunduğu PCP düşünülerek tanıya gidebilmek için çeşitli materyallerden yararlanılmalıdır. Tek başına balgam incelemesi yetersiz kalırken, indüklenmiş balgamda %30-75 oranında patojen belirlenebilmektedir (7). Endotrakeal entübe edilmiş hastalarda körlemesine yerleştirilmiş trakeal kateter aracılığıyla yapılan aspirasyon incelemesi %50 pozitif

sonuç vermektedir (1). Fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile yapılan bronkoalveolar lavaj ya da transbronşiyal biyopsi materyali %50-90 pozitif sonuç verir (1). Transtrorastik veya transtrakeal iğne aspirasyonu, indüklenmiş balgam tekniklerinden daha iyi sonuç vermemiştir. Ameliyathane ve genel anestezi koşulları gerektiren açık akciğer biyopsisi ise çok miktarda doku sağladığı için yüksek oranda pozitif yanıt sağlar (1).

Tanı, enfekte örneğin histopatolojik olarak incelenmesi ve balgam örneklerinin kist duvarı boyalan (metenamin-gümüş nitrat ve toluidin mavisi-0), mikroorganizma boyaları (Giemsa) ve immünoşüpressif boyanması ile konur (7,8,9).

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmanın kapsamına İstanbul Tıp Fakültesi Transplantasyon Polikliniğinde 1983-1998 yılları arasında izlenen 214 kadın ve 499 erkek toplam 713 hasta alındı. Bu hastaların 436'sına merkezimizde, 193'üne yurtdışından ve 84 hastaya da yurtiçi diğer merkezlerden transplantasyon yapılmıştı. Donör olarak, 262 olguda kadavra, 451'inde ise canlı donör kullanılmıştı. Retrospektif olarak, izlem kartlarından değerlendirilen hastalar ikili veya üçlü immünoşüpressif tedavi almaktaydılar. Hastaların polikliniğimizdeki izlem süreleri 1 ile 184 ay arasında değişmekte idi.

İnceleme sırasında *Pneumocystis carinii* pnömonisi saptanan hastalar, özellikle akut rejeksiyon ve tedavisi, böbrek fonksiyonları, kullandıkları immünoşüpressif tedaviler ve eşlik eden enfeksiyonlar açısından değerlendirilmiştir. Hastalık tanısının hangi yöntemlerle yapıldığı, tedavide uygulanan yaklaşımlar ve hastalığın seyri incelenmiştir.

## SONUÇLAR

*Pneumocystis carinii* pnömonisi dokuz vakada saptandı. Hastaların kadavra, beşi canlı böbrek nakilli idi. İki kadın ve yedisi erkek olan hastaların transplantasyon sırasında yaş ortalamaları 36.1(19-56) idi. Üç hastada akut rejeksiyon öyküsü vardı. Bu hastalardan ikisine sadece yüksek doz metilprednizolon ve birine de yüksek doz metilprednizolondan sonra ATG uygulanmıştı. İdame olarak iki hasta Siklosporin-A (Cyc-A) ve Prednizolon (PRD) kullanırken, diğerleri Cyc-A, PRD ve Azathiopürin (AZA) kullanıyordu.

*Pneumocystis carinii* pnömonisi posttransplant dönemde ortalama 4.5 (3-8) ayda gelişti. Enfeksiyon sırasında hastaların serum kreatinin düzeyleri ortalama 1.6 (1.3-1.7) mg/dl bulundu. Dört hastada (bir kadın, üç erkek) eşlik eden sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu ve bir hastada da bakteriyel pnömoni saptandı.

Hastalarda *Pneumocystis carinii* pnömonisi tanısı bronkoskopik inceleme ve bronkoalveolar lavaj ile elde edilen materyelin histopatolojik ve immünfloresans incelemesi ile konuldu.

Tedavi olarak tüm hastalarda AZA kesildi ve Cyc-A dozu azaltıldı. *Pneumocystis carinii* pnömonisi tedavisinde ilk seçenek olan 20 mg/kg/gün dozunda trimethoprim, kotrimoksazol formunda sekiz hastaya oral ve bir hastaya da parenteral yoldan uygulandı. Üç hastamız hayatını kaybetti. Altı hasta fonksiyone eden graftları ile iyileşti. İyileşen hastalardan biri infeksiyondan Uç yıl sonra kardiyak amiloidozdan ve bir diğeri de beş yıl sonra biliyer pankreatitten kaybedildi. Hastalardan biri rejeksiyon nedeniyle diyaliz programına geri döndü. Halen sağlıklı olarak yaşamını sürdüren üç hastanın 1998 sonu itibariyle, serum kreatinin düzeyleri ortalama 1.4 mg/dl idi.

## TARTIŞMA

Normal hücreli immünite varlığında risk oluşturmeyen *Pneumocystis carinii* gibi mikroorganizmaların yol açtığı infeksiyonların, en çok posttransplant altı ile sekizinci aylarda görülür (1,2) Özellikle kortikosteroid ve ayrıca Cyc-A ve AZA gibi immünosüpresif ajanların veya akut rejeksiyon tedavisinde kullanılan poliklonal ve monoklonal antilenfosit globulinlerin uygulanması infeksiyon riskini artırır. (10). Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu da kendi yarattığı immünosüpresyonla *Pneumocystis carinii* pnömonisi gelişimini kolaylaştırır. Bizim vakalarımızda da PCP posttransplant ilk sekiz ay içinde görüldü. Dört hastamızda eşlik eden CMV infeksiyonu vardı. Üç hasta PCP riskini artıran akut tedavisi görmüştü. Hastalarda PCP kuşkusunu olduğunda en kısa zamanda tedavi başlanması, mortaliteyi açısından çok önemlidir. Bu nedenle, hastalarımızda tanı koymak için bronkoskopik incelemeler acilen yapılmış ve alınan mikrobiyolojik örneklerin değerlendirilmelerini beklemeden; etkin tedavi olduğu bilinen trimethoprim, kotrimoksazol formunda literatürde tarif edildiği şekilde uygulanmıştır.(11). Hastalarda, belirgin hipoksemi ve gastrointestinal sistem disfonksiyonu varlığından parenteral tedavi seçeneklerinden intravenöz form öncelikle uygulanmalıdır. Hastalarımızdan ancak birine intravenöz kotrimoksazol uygulaması yapılabilmıştır; çünkü ülkemizde, emilim problemi olmayan intravenöz formülasyon hala bulunmaktadır.

*Pneumocystis carinii* pnömonisi profilaksisinde de kotrimoksazol uygulanmaktadır.(1,12).Kotrimoksazol primer profilakside, posttransplant stabil hastalarda en

az altı oniki ay, sekonder profilakside ise immünosüpresif tedavi azaltılmayanlarda ömür boyu kullanılmalıdır. (12). Önerilen doz 80mg /gün trimethoprim dozunda kotrimoksazoldür (1).

Transplantasyon polikliniğimizde de 1995 yılından beri uzun süreli (12 ay ) kotrimoksazol profilaksi uygulamasına geçilmiştir. Bu uygulama sayesinde , tanı yöntemlerindeki gelişmelere rağmen , 1996 yılından beri PCP gelişen hastamız olmadı. Sonuç olarak , posttransplant dönemde ilk altı-sekiz ay içinde *Pneumocystis carinii* ve diğer ajanlar ile oportünistik enfeksiyonlar gelişebilir. Özellikle akut rejeksiyon atağı tedavilerinden sonra ve CMV infeksiyonu varlığında görülme oranları artar. Uzun süreli profilaksi (bir yıldan az olmamak kaydıyla) ile infeksiyon sıklığının önemli ölçüde azalacağı bildirilmektedir. *Pneumocystis carinii* pnömonisi için uygulanmakta olan kotrimoksazol profilaksisi ile, aynı zamanda üriner sistem infeksiyonlarının, nokardia ve diğer üst solunum yolu infeksiyonlarının da profilaksisi sağlanır. Renal transplantlı hastalarda *Pneumocystis carinii* pnömonisi şüphesinde, invazif yöntemleri de kullanarak tanı için erken dönemde materyal sağlanması ve uygun tedavinin başlaması hayat kurtarıcı olur.

## KAYNAKLAR

1. Fishman Ja . *Pneumocystis carinii* and parasitic infections in transplantation. In:Moellering RC, Rubin RH (Infectious Disease Clinics of North America Vol 9 No 4 ) *Infection in Transplantation*. WB Saunders, Philadelphia 1995, pp 1005-1043.
2. Wilks D, Farrington M, Rubenstein D. *The Infectious Diseases Manual* (2 nd ed). MPG Books Ltd, Cornwall 1998, pp 134-137
3. Wilks D, Farrington M, Rubenstein D. *The Infectious Diseases Manual* (2 nd ed). MPG Books Ltd, Cornwall 1998, pp 119-121.
4. Hopewell PC. *Pneumocystis carinii* pneumonia: Diagnosis. *J Infect Dis* 1988; 157: 1115-1119.
5. Walzer PD. *Pneumocystis carinii* -new clinical spectrum? *Ne Engl J Med* 1991;324:263-265.
6. Haron E, Bodey GP, Luna MA et al. Has the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia in cancer patients increased with the AIDS epidemic? *Lanset* 1988; 2: 904-905.
7. Bigby PD, Margolskee D, Curtis J et al. Usefulness of induced sputum in diagnosis of pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:515-518.
8. Kovacs JA, Ng VI, Masur H et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: Improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 1988; 318; 589-593.

9. Kirsch CM, Jensen WA, Kagawa FT et al. Analysis of induced sputu for the diagnosis of recurrent Pneumocystis carinii pneumonia. Chest 1992; 102: 1152-1154.
10. Graham BS, Tucker WS. Opportunistic infections in endogenous Cushing s syndrome. Ann Intern Med 1984;101-334-338
11. Martin MA, Cox PH, Beck K et al. A comparison of the effectiveness of three regimens in the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med 1992; 152-523-528
12. Center for Disease Control and Prevention. Recommendations for prophylaxis against *P i J* & Pneumocystis carinii pneumonia for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *M M W R* 1992; 17 (RR\_4): 1-11