

# YÜKSEK ATEŞLE BAŞVURAN RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA SİPROFLOKSASİNİN İLK SEÇENEK OLARAK KULLANIMI

CIPROFLOXACIN USAGE AS THE FIRST CHOICE IN THE PATIENS WITH RENAL TRANSPLANTATION WHO ADMITTED FOR HIGH FEVER

Yaman TOKAT  
Adam USLU  
Abdülkadir ÜNSAL  
Ercan OK  
Murat KILIÇ  
Barış ÇORUMLU  
Özdemir YARARBAŞ

## SUMMARY

The efficacy of the ciprofloxacin as the first choice antibiotic for patients who were admitted with high fever following renal transplantation were studied. 71 patients who were admitted to Ege University Organ Transplantation and Research Center with high fever from January 1994 to March 1995 were included in this study. The age range was between 15 to 55 years. All patients who were operated in our center had received 1 gr. Cefazolin Sodium as perioperative antibiotic prophylaxis. All patients were given ciprofloxacin 1.0gm/day orally or 400 mg/day intravenously on admission. Among 71 patients 48 (68%) had urinary tract infections, 10 (14%) had upper respiratory tract infections, 5 (7%) had pneumonia, 3(4%) had enteritis and 2 (3%) had sepsis. Microorganisms were isolated in the culture growths. 67% of the isolates were sensitive to ciprofloxacin. Antibiotic regimen were changed in 18 patients according to the resistant isolates (12 patients) and mycotic-parasitic growths (6 patients). All patients, but one who died of candida sepsis, were recovered. No microorganisms were isolated in 29 patients. 19 of them were recovered by ciprofloxacin treatment, while 10 patients required a second antibiotic depending on the clinical progression and severity of the infection. Ciproloxacin was effective in 60% and 75% of all patients as a single agent or in a combination respectively.

Genel Cerrahi Kliniği Ana Bilim Dalı (Doç.Dr.Y Tokat, Dr.M Kılıç, Prof.Dr.Ö Yazarbaş)  
Organ Nakil Uygulama ve Araştırma Merkezi (Op.Dr.A Uslu, Op.Dr.B Çorumlu)  
Nefroloji Ana Bilim Dalı (Dr.A Ünsal, Uz.Dr.E Ok)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 35100-Bornova İZMİR

Ciprofloxacin was most effective in Urinary Tract Infection (UTI). 69% of patients were completely cured by ciprofloxacin alone. This rate is improved to 79% when a second antibiotic is added. Serious side effects were not observed. As the UTI's are in the etiological factor in most of the posttransplant infections ciprofloxacin may be used as the first choice antibiotic in transplant patients whom were admitted to the hospital with high fever, but if a respiratory infection is suspected ciprofloxacin should not be chosen as the first line antibiotic.

(Keywords: Infections, Complication, Nosocomial Infection, Urinary Infection)

## ÖZET

Renal transplantasyon sonrası yüksek ateşle başvuran hastalarda siprofloksasinin etkinliği araştırıldı. Ege Üniversitesi Organ Nakli Araştırma ve Uygulama Merkezine Ocak 1994 ile Mart 1995 yılları arasında yüksek ateşle başvuran 71 hasta çalışmaya alındı. Yaş sınırı 15 ile 55 arasında idi. Merkezimizde opere edilmiş tüm hastalara perioperatif dönemde intravenöz 1 gram sefazolin sodyum uygulandı. Kültür sonucu beklenmeksizin, hastalara 100 mg/gün siprofloksasin oral olarak veya 400 mg/gün intravenöz olarak başlandı. Olguların %59'unda kültürlerde üreme saptanırken, 29 hastada üreme olmadı. 71 hastanın 48'inde (68) idrar yolu enfeksiyonu, 10'unda (%14) üst solunum yolu enfeksiyonu, 5'inde (%7) pnömoni, 3'ünde (%4) enterit, 2'sinde (%3) sepsis mevcuttu. Kültürlerde en çok üreyen mikroorganizma Escherichiacoli (%50) idi. Üreme olan kültürlerin %67'sinde üreyen bakteriler siprofloksasine duyarlı idi. Üreme olan kültürlerin %67'sinde üreyen bakteriler siprofloksasine duyarlı idi. 18 hastada antibiyotik tedavisi değiştirildi. Bu hastaların 12'sinde dirençli bakteri varlığı, 6'sında ise mikrotik, parazitik üreme değiştirme nedeni idi. Kandida sepsisi nedeni ile kaybedilen bir hasta tüm hastalar tedavi sonucu iyileştiler. Kültürde üreme saptanmayan 29 olgunun 19'unda siprofloksasin tedavisi esnasında klinik yanıt alındı. 10 hastada ise hastalığı şiddeti veya ilerlemesi nedeni ile ikinci bir antibiyotiğe gerek duyuldu. Tek ajan olarak siprofloksasin hastaların %60'ında, kombine edildiğinde ise %75'inde etkili oldu. Siprofloksasin en çok idrar yolu enfeksiyonlarında etkili idi. İdrar yolu enfeksiyonu olan hastaların %69'u sadece siprofloksasin ile tedaviye yanıt verdiler. İkinci antibiyotik eklendiğinde başarı oranı %79'a çıktı. Hastaların hiçbirinde ciddi bir yan etkiye rastlanılmadı. İdrar yolu enfeksiyonları renal transplantasyon sonrası yüksek ateşle başvuran hastalarda etiolojide ilk sırayı aldığından bu tür enfeksiyonlarda etkili ve güvenilir bir antibiyotik olan siprofloksasinin ampirik tedavide ilk seçenek olarak kullanılmasını önermekteyiz. Solunum yollarına ait enfeksiyon tanısı konduğunda siprofloksasinin etkinliği düşük olduğundan ilk aşamada tercih edilmelidir.

(Anahtar Sözcükler: Enfeksiyon Komplikasyon, Nözokomiyal Enfeksiyon, Üriner Enfeksiyon)

Renal transplantasyon, terminal dönem böbrek hastalarında diyaliz ile karşılaştırıldığında iyi bir yaşam kalitesi sağlayan ucuz bir tedavi yöntemidir. İmmunosupresyon altındaki bu hastalarda enfeksiyon ve greft rejeksiyonları en sık rastlanan komplikasyonlardır (1). Enfeksiyon günümüzde hala transplantasyonlu olgularda en önemli ölüm nedenidir. Yüksek ateş bu hastalarda daima anlamlı olup, özellikle ameliyat sonrası ilk 6 ay içerisinde ortaya çıkan ateşli dönemlerin üzerinde önemle

durulması gerekir (2). Bu çalışmada renal transplantasyon sonrası ilk 1 ila 6 ay içerisinde yüksek ateş ile başvuran hastalarda siprofloksasinin ilk seçenek olarak kullanımı araştırıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli ve Araştırma Merkezine 1.1.1994 ila 1.3.1995 tarihleri arasında yüksek ateş ile başvuran 71

renal transplantasyon hastası çalışmaya alındı. Hastaların yaşları, 15 ile 53 arasında değişmekte ve yalnızca bir olgu 15 yaşında olup yaş ortalaması 34 idi. Çalışmaya katılan 33 kadın ve 38 erkek hastadan 63 olgu kendi merkezimizde, 8 olgu ise yurtdışında ya da yurtiçinde başka merkezlerde transplantasyon uygulanmış hastalardı. Merkezimizde transplant yapılan hastalarda peroperatif başlayıp ilk 24 saat devam eden sefazolin sodyum profilaksisi uygulanmıştı. Hiç bir hastaya post operatif dönemde Trimetoprim/Sulfametoksazol profilaksisi uygulanmadı. Bu çalışmaya yalnızca yüksek ateş ile başvuran ve glomeruler filtrasyon oranı >40 ml/dk olan normokalemik hastalar alınmıştır. Merkezimizde renal transplantasyon uygulanan hastalarda mesane peroperatuar %0.1'lik Kloramfenikol solusyonu ile yıkanmış ve her hastada üretral kateter 5 gün süre ile tutulmuştur.

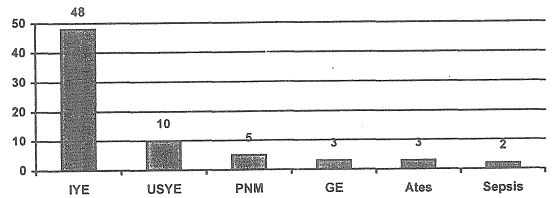
Yüksek ateş tanımı olarak ardışık 2 gün süren ve 38°C üzerinde seyreden vücut ısısı kabul edildi. Organ Nakli Polikliniğimize bu yakıma ile gelen hastalardan kan, idrar, boğaz sürüntüsü balgam, gaita ve varsa kateter ucu kültürleri alındı. Alınan kültürlerin mikolojik, parazitolojik ve mikrobiyolojik incelemeleri yapıldı. Hastaların viral markırları, CMV antijeni ve serolojik tetkikleri bakıldı. Olguların akciğer grafileri ve gereğinde ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi çekildi. Klinik durumlarına göre hastalar yatırılarak veya ayaktan tedaviedildileri.

Tolere edebilen hastalara 1000 mg/gün oral, ağızdan beslenemeyen genel durumu bozuk

hastalara ise 400 mg/ gün damar yoluyla siprofloksasin uygulandı. Kültür antibiogramlarında siprofloksasine duyarlı mikroorganizma tespit edilen veya üreme olmamasına karşın klinik seyrinde iyileşme saptanan olgularda bu tedaviye ortalama 10-14 gün devam edildi. Kültür antibiogramda siprofloksasine orta derecede duyarlılık saptanan hastalarda ise tedaviye ikinci ve duyarlı bir antibiyotik eklendi. Geri kalan olgularda ise antibiogram ve klinik seyre göre uygun tedavi değişiklikleri yapıldı. Tedavi tamamlandıktan sonra hastalardan tekrar kan, idrar ve balgam kültürleri alınarak siprofloksasinin etkinliği araştırıldı.

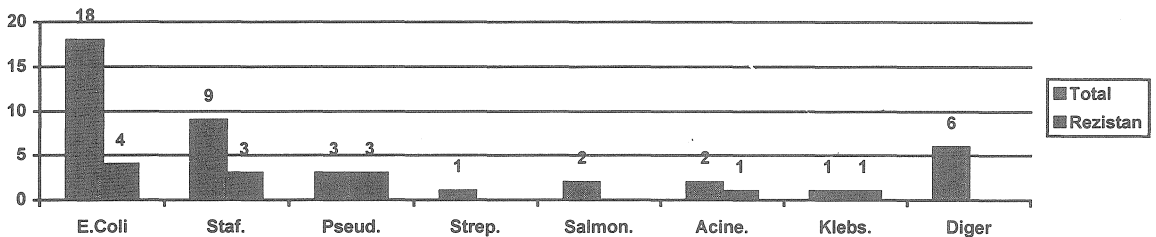
## SONUÇ VE BULGULAR

Yapılan incelemelerde 48 olguda idrar yolu enfeksiyonu (İYE), 10 olguda üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), 5 olguda pnömoni, 3 olguda gastroenterit ve 2 olguda sepsis saptandı (Şekil 1). 3 hasta ise ameliyat sonrası erken



ŞEKİL 1: Yüksek ateşle başvuran hastalarda görülen enfeksiyonlar

dönemde yüksek ateş nedeniyle siprofloksasin tedavisine alındı. Bu hastaların biri transplantasyondan 5 ay sonra koledokta darlık ne-



ŞEKİL 2: Kültürlerde üreyen mikroorganizmaların dağılımı ve Siprofloksasin'e dirençli suşların oranı

deniyle opere edilmiş ve T-Tüp üzerinden koledok rekonstrüksiyonu uygulanmış, diğer ikisi ise transplant sonrası erken dönemde idrar kaçağı nedeni ile double-J stent yerleştirilmiş olgulardı. Bakteri üreyen 36 hastada en sık karşılaşılan mikroorganizma E. Coli (%50) idi (Şekil 2). Üreyen mikroorganizmaların %67'si siprofloksasine duyarlı bulundu. Diğerleri adı altında toplanan grupta 4 hastada Candida Albicans, birer hastada ise Cryptococcus neoformans ve Giardia Intestinalis saptandı. Kültür antibiogramlarda 12 hastada mikroorganizma siprofloksasine dirençli idi (%33). Bu grup ve mikolojik-parazitolojik üreme saptanan diğer grupta tedavi protokolleri değiştirildi. 29 hastada üreme olmadı. Bu hastaların 19'unda tek başına siprofloksasin tedavisi ile klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme elde edildi. Klinik gidiş, laboratuvar testleri ve diğer incelemeler doğrultusunda diğer 10 hastaya ikinci bir antibiyotik eklendi (%14). Bu olgularda gözlenen yüksek ateşlidönemlerden serolojik olarak kanıtlayamamıza rağmen Influenza A, Respiratuvar Sinsisyal Virüs, Parainfluenza 1 ve 2 gibi virüslerin sorumlu olabileceği düşünüldü ve olası bir piyoenik bakteriyel superenfeksiyonun önlenmesi amacıyla siprofloksasin tedavisi uygulandı. Kandida sepsisi nedeniyle eksitus olan bir olgu hariç tüm hastalar şifa ile iyileştiler. Siprofloksasinin tek başına kullanıldığı hastalarda %60, ikinci bir antibiyotikle kombinasyonunda ise %75 başarı elde edildi.

Siprofloksasinin tek başına en çok idrar yolu enfeksiyonlarında etkili olduğu saptandı (%69). Bu sistemde diğer antibiyotiklerle kombinasyonunda %79 başarı elde edildi. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında tek başına kullanımında %50, ikili kombinasyonlarda ise %100 etkin olduğu gözlemlendi. Bu olguların kan, idrar ve balgam kültürlerinde yalnızca bir vakada üreme saptandı ve Streptokokus pneumonia izole edildi. Pnömoni tespit edilen beş olguda başarısız kalındı. Bu olguların üçünde sırasıyla Pseudomonas aeruginosa, Koagülaz (+) Stafülokokus aureus ve Salmonella spesies üredi. Söz konusu bakterilerin tümü siprofloksasine dirençli idi. 2 olguda CMV antijeninin pozitif olması nedeni ile CMV

pnömoniti düşünüldü ve hastalara Gansiklovir tedavisi uygulandı. Pnömonili hastalarda tedavi protokolünde yapılan değişiklikler sonrası %60 başarı elde edildi. Hiç bir olguda ilaca bağlı belirgin yan etkiler ve kan kreatinin düzeylerinde anlamlı değişimler gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Transplantasyonlu olgularda yüksek ateş çok anlamlı bir fizik bulgudur. Özellikle ameliyat sonrası ilk 6 ay içinde gözlenen ateşli periyodların üzerinde önemle durulması gerekir (2). Üremi ve kortikosteroid kullanımı enfeksiyona karşı yüksek ateş yanıtını baskılasa da renal transplantlı bir olguda gözlenen ateş, ilaç hipersensitivitesi veya alogreft enfeksiyonun habercisidir (3). Geniş bir seride 174 transpalanlı olguda ortaya çıkan 194 ateşli dönemin %74'ünden enfeksiyon ve yalnızca %13'ünde alogreft reddi sorumlu tutulmuştur (4). Bu tip olgularda greft ve hasta yaşamı açısından ampirik tedavi uygulama zorunluluğu bu tarz çalışmalarda kontrol grubu oluşturulmasını etik açıdan mümkün kılmamaktır. Kontrol grubu olarak bazı çalışmacılar transplantasyon uygulanmamış ancak sıklıkla idrar yolu enfeksiyonu bulunan hastaların tedavi sonuçlarını sunmaktadırlar (7). Benzer bir çalışmada, transpalant sonrası erken evrede yüksek ateş ile başvuran olguların %90'ında idar yolu enfeksiyonu ve greft enfeksiyonu tespit edilmiştir (2).

Uygulanan cerrahi teknikten bağımsız olarak gelişen ciddi enfeksiyonların insidansı transplantasyonu takiben 3 hafta sonra başlayıp, sekizinci haftada zirveye ulaşmakta ve altıncı aya kadar progresif olarak azalmaktadır (5). Bu riskli dönemde antibiyotik profilaksi uygulanmayan veya yetersiz uygulanan olgularda %35 ile %79 arasında değişen oranlarda idrar yolu enfeksiyonlarıyla karşılaşmaktadır (1,5,6). Bu olgularda predispozan faktör olarak ameliyat öncesi uzun dönem hemodiyaliz tedavisi ve ameliyat sonrası 6 gün ve üzeri mesane kateterizasyonu sorumlu bulunmuştur (1,5,6). Serimizde yüksek ateş ile başvuran hastalarda idrar yolu enfeksiyonu görülme oranı %68'dir.

Cohen ve ark. transplant olgularında en sık karşılaşılan mikroorganizmaların gr (-) enterik basiller (E.Koli, Klebsiella, Proteus) ile Psödomonas Aeruginosa ve Stafilokokus Aureus olması nedeniyle, yüksek ateş ile başvuruyu takiben başlangıç ampirik rejimi için bir kinolon türevi (norfloksasin, siprofloksasin) ile bir üçüncü jenerasyon sefalosporin kombinasyonunu önermektedir (2). Ayrıca transplant sonrası erken evrede gözlenen bakteriyel pnömonilerden Stafilokokus aureus ve gram (-) enterik basillerin sorumlu tutulması da bu kombinasyonun kullanımını destekler niteliktedir (2). Bu tip bir kombinasyonun penisillinaz üreten ve üretmeyen Stafilokokus aureus ve epidermidis'te etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca siprofloksasin'in metisiline dirençli stafilokoklarda Vankomisine alternatif olabileceği gösterilmiştir (12). Bizim serimizde kültür antibiyogram sonucuna göre üreme tespit edilen (18 E.Koli ve 9 Staf. aureus) 27 olgumuzun 20'sinde suşların siprofloksasine duyarlı olduğu (%75) saptanmıştır. 9 Stafilokokus aureus olgusunun 6'sında penisillinaz üretmeyen suşlar, 3'ünde ise koagülaz (+) ve metisiline dirençli suşlar izole edilmiştir. Grekos ve ark. renal transplantasyon sonrası idrar yolu enfeksiyonu saptanan 26 olgunun idrar kültürlerinde %62 oranında E.Koli ve %38'inde ise Proteus mirabilis, Klebsiella ve Staf. aureus izole etmişlerdir. Bu çalışmada tüm olgulara 500 mg/gün dozda 10 gün süre ile siprofloksasin verilmiş ve transplantasyon uygulanmayan idrar yolu enfeksiyonlu olgularla karşılaştırılmıştır. %54 hastada tam iyileşme ve %38'inde ise idrar kültürlerinde menfileşme saptanmış olup, kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %68 ve %28 olarak bulunmuştur (7).

Güncel bir çalışmada, renal transplant alıcılarında ortaya çıkan idrar yolu enfeksiyonlarını önlemede siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazole eşdeğer etkinlikte bulunmuş ve profilaksiste %75 oranında başarı sağlanmıştır. Siprofloksasin uygulanan vakaların yalnızca %14'ünde pnömosistik pnömoni gözlenmiş ve tedaviye eklenen aylık pentamidin aerosolleri ile bu oran sifra düşürülmüştür (8). Ayrıca ilaç toksisitesi ve

dirençli enfeksiyon trimetoprim-sulfametoksazol grubunda %25 oranında karşılaşılabilmektedir bu oran siprofloksasin grubunda %6 olarak bulunmuştur. Normal popülasyonda olduğu gibi tarantplant olgularının bir kısmında yüksek ateşten Pnömokoklar, İnfluenza A, RSV ve Prarainfluenza gibi toplum kökenli enfeksiyöz etkenler sorumludur. Transplantlı olgularda bu tip enfeksiyon insidansının normal popülasyondan farklı olmadığı ve etkenlerin redde yol açmadığı saptanmıştır. Bu vakalarda kesin tanıya ulaşılmaya bile piyojenik bakteriyel superenfeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle antibiyotik profilaksisinin uygulanması önerilmektedir (2). Transplant olgularında gözlenen, klinik ve radyolojik konsolidasyon bulgusunun eşlik etmediği trakeobronşit gelişiminden streptokokus pneumonia ve Hemophilus İnfluenza gibi etkenler sorumlu bulunmuştur. Belirgin ateş ve radyolojik infiltrasyonla seyreden alt solunum yolu enfeksiyonlarında ise etkenler sıklık sırasına göre Pnömokoklar, Stafilokokus Aureus, Legionella ve gram (-) basillerdir (2,9). Bu olgularda eritromisin, sefuroksim ve bir aminoglikozid kombinasyonunun etkin bir tedavi olduğu saptanmıştır (2). Non-spesifik ajanlar ile ortaya çıkan febril pnömonik sendromda, pnömoni tanısı konan hastalarda imunglobulin ile kombine edilmiş Seftazidim'in de tedavide başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (11). Serimizde yüksek ateşle başvuran olgularda ampirik siprofloksasin tedavisi ile total başarı oranının %60 olması, bu rejimin özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları veya pnömonilerle %50'den az bir başarı sağlaması siprofloksasinin solunum yollarına ait enfeksiyonlarda ampirik tedavide ideal seçenek olmadığını düşündürmektedir. Ancak transplantasyon sonrası ilk üç ay içerisinde %50 den fazla olguda üriner sistem enfeksiyonunun görülmesi, bu enfeksiyonun en önemli bakteriyemi nedeni olması (10) ve siprofloksasin'in ana etken olan Enterobakter grubu ve stafilokokus aureus üzerindeki yüksek etkisi; nedeni bilinmeyen yüksek ateş ile başvuran olgularda siprofloksasinin tedavide ilk seçenek olarak emniyetle kullanılabilir bir antibiyotik olacağı sonucu ortaya koymaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Lapchuk MS, Filho A.C., Pestana JOA, Filho APS, Wey SB; Risk factors for nosocomial urinary tract and postoperative wound infections in renal transplant patients: A matched-pair case-control study. *J Urol*. 1992 ; 147 : 994-8.
2. Cohen J, Hopkin J, Kurtz J; Infectious complications after renal transplantation. In: *Kidney Transplantation*, P.J. Morris ed. WB. Philadelphia. Saunders Co; 1995 ; 364-86.
3. Kennedy CA, Panosian CB; Infectious complications of kidney transplantation. In: *Handbook of Kidney Transplantation*, G.M. Danovitch, ed. Boston. Little, Brown and Co; 1992 ; 210-37.
4. Peterson PK, Anderson RC; Infection in renal transplant recipients; current approaches to diagnosis, therapy and prevention. *AmJ Med* 1986 ; 81 (suppl 1A) : 2-10.
5. Tolckoff-Rubin NE, Rubin RH; Infection in the organ transplant recipient. In: *Organ Transplantation and Replantation*. Cerilli G.J. ed. Philadelphia 1 st. ed JB Lippincott co. 1988 ; 445-61.
6. Bantar C, Fernandez C., Diaz C, et.al.: Clinical, epidemiologic and microbiologic study of urinary infection in patients with renal transplant at a specialized center in Argentina. *Arch Esp Urol* 1993 ; 46 (6) : 473-8.
7. Grekas D, Thanas V, Dioudis C, Aliyanis P, Tourkantonis A; Treatment of urinary tract infections with ciprofloxacin after renal transplantation. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 1993 ; 31 (6) : 309-11.
8. Hibberd PK, Tolckoff-Rubin NE, Doran M, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazol compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. A double-blind, randomized controlled trial. *J Curr Clin Trials* 1992 ; 11 : 15.
9. Peterson PK, Balfour HH Jr, Fryd DS; Fever in renal transplant recipients: causes, prognostic significance and changing patterns at the University of Minnesota Hospital. *Am J Med* 1981 ; 71 : 345.
10. Bennett WM, Beck CH Jr., Young HH, Russell PS; Bacteriuria in the first month following renal transplantation. *Arch Surg* 1970 ; 101 : 453.
11. Türkmén F, Demirci N, Titiz I, Güzey D.: Böbrek transplantasyonlarında akciğer enfeksiyonlarının kemoproflaksi sonuçları. *Diyaliz Transplantasyon ve Yanık*. 1994 ; 7 (3) : 11-5.
12. Howard RJ. Surgical infections. In: *Principles of Surgery*. Schwarts, Shires and Spencer eds. 6 th ed. New York: Mc Graw Hill Co. 1994 ; 164-65.