

Investigation of Post-transplant Early Infections and Their Risk Factors

Zahmatkeshan M¹, Amirian A^{2*}, Najib Kh³, Nikeghbalian S⁴

¹Assistant Professor of Pediatrics, Shiraz medical school, Shiraz University of medical Science, Shiraz, Iran

²General Practitioner, graduated of Shiraz medical school, Shiraz University of medical Science, Shiraz, Iran

³Assistant Professor of Pediatrics, Shiraz medical school, Shiraz University of medical Science, Shiraz, Iran

⁴Assistant Professor of Surgery, Shiraz medical school, Shiraz University of medical Science, Shiraz, Iran

Abstract

Background: Identification of common infections and their effective factors among transplant recipients plays a major role in prevention and control of these disorders. This study aimed to survey post-transplant early infections and their major risk factors.

Methods: This prospective study was performed on 582 transplanted patients in Namazi transplant center from 2011 to 2013. These patients were followed up regarding the incidence of any kind of infection through Para clinical experiments for 6 months after transplantation. The patients who referred with clinical symptoms were followed, as well. The data were analyzed using the SPSS statistical software, version 19.

Results: In this study, 140 patients experienced 194 types of infections during 6 months, 106 of whom had 133 kinds of infections which were mostly bacterial within the first month. Besides, 50 patients experienced 61 types of infections between the first and the sixth month. Bacterial infections comprised most of the cases within the first 6 months after transplantation. Among the risk factors, length of hospital stay ($P=0.048$ and $OR=1.018$) and MELD score ($P=0.044$ and $OR=1.035$) were significantly associated with post-transplant infections.

Conclusion: The study findings showed that MELD score and length of hospital stay were significantly related to increase in the incidence of post-transplant early infections. Besides, most of these infections occurred within the first month after transplantation due to treatment processes and hospital infections. After the first month, opportunistic infections were common among the patients. By knowing these common infections and their risk factors, we can increase the readiness of the transplantation team for preventing and controlling these infections.

Keywords: Infection, Liver transplant, Model for end-stage liver disease

Sadra Med Sci J 2015; 3(2):107-118

Received: Jul. 16th, 2014

Accepted: Mar. 11th, 2015

* Corresponding Author: **Amirian A.** General Practitioner, graduated of Shiraz medical school, Shiraz University of medical Science, Shiraz, Iran, aslanamirian4029@gmail.com

مجله علمی علوم پزشکی صدرا

دوره ۳، شماره ۲، بهار ۱۳۹۴، صفحات ۱۰۷ تا ۱۱۸

تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۲/۲۰ تاریخ دریافت: ۹۳/۰۴/۲۰

مقاله پژوهشی

(Original Article)

بررسی عفونت‌های زودرس پس از پیوند کبد و عوامل خطرزای مرتبط با آن

مژگان زحمتکشان^۱، اصلان امیریان^{۲*}، خدیجه سادات نجیب^۳، سامان نیک اقبالیان^۴^۱استادیار، گروه اطفال، دانشکده پزشکی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران^۲فارغ تحصیل رشته دکتری حرفه‌ای مقطع عمومی، دانشکده پزشکی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران^۳استادیار، گروه اطفال، دانشکده پزشکی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران^۴استادیار، گروه جراحی، دانشکده پزشکی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

مقدمه: شناخت عفونت‌های شایع در بین بیماران دریافت کننده پیوند و عوامل موثر بر آن نقش بسزایی در پیشگیری و کنترل این بیماریها داد. این مطالعه با هدف شناخت عفونت‌های زودرس پس از پیوند کبد و بررسی عوامل خطرزای موثر بر آن انجام شد.

مواد و روش: مطالعه حاضر به صورت آینده نگر در مرکز پیوند مرکز آموزشی درمانی نمازی در بازه زمانی سال‌های ۹۲-۹۰ روی ۵۸۲ بیمار پیوند شده انجام شد. این بیماران به مدت ۶ ماه پس از زمان پیوند از طریق آزمایشات پاراکلینیکی از لحاظ ابتلا به هر گونه عفونت بررسی شدند. به علاوه بیمارانی که با علایم کلینیکی در این فواصل مراجعه می‌کردند، پیگیری شدند. اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ تحلیل شد.

یافته‌ها: صد و چهل بیمار مورد مطالعه در طی این ۶ ماه به ۱۹۴ مورد عفونت مبتلا شدند که ۱۰۶ نفر از این بیماران در ماه اول به ۱۳۳ مورد عفونت که اکثراً باکتریال بودند، مبتلا شدند. در مجموع ۵۰ نفر در بازه‌های زمانی ۱-۶ ماه به ۶۱ مورد عفونت مبتلا شدند. بیشتر این عفونت‌های فرصت طلب، عفونت‌های ویروسی و در درجه بعد قارچی بودند. به طور کل، اکثریت عفونت‌های ۶ ماه اول پس پیوند را عفونت‌های باکتریال تشکیل دادند. نتایج نشان داد که از بین فاکتورهای خطرزا، فقط مدت زمان بستری در بیمارستان ($P=0/048$ و $OR=1/018$) نسبت شانس) و امتیاز MELD (Model for End-Stage Liver Disease) ($P=0/044$) و $OR=1/035$) نسبت شانس) ارتباط معنی‌داری با افزایش عفونت داشت.

بحث و نتیجه‌گیری: در این مطالعه بین MELD و طول مدت بستری در بیمارستان با افزایش ابتلا به عفونت‌های زودرس پس از پیوند ارتباط وجود داشت. همچنین اکثر عفونت‌های زودرس پس از پیوند کبد در همان ۱ ماه اول و به دلیل فرایندهای درمانی و عفونت‌های بیمارستانی بودند. بعد از ماه اول عفونت‌های فرصت طلب در میان بیماران شایع بود. با شناخت این عفونت‌های شایع و عوامل خطر آن، می‌توان آمادگی تیم پیوند در جهت کنترل و پیشگیری از بروز عفونت‌ها را افزایش داد.

واژگان کلیدی: عفونت، پیوند کبد، Model for End- Stage Liver Disease

* نویسنده مسئول: اصلان امیریان، فارغ التحصیل رشته دکتری حرفه‌ای مقطع عمومی، دانشکده پزشکی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، aslanamirian4029@gmail.com

مقدمه

بیماران پیوند شده کبد در معرض خطر مشکلات بسیاری در کوتاه مدت و همچنین زمان طولانی پس از پیوند قرار دارند. مشکلاتی که این بیماران در کوتاه مدت با آن رو به رو می‌شوند به دو دسته مشکلات تکنیکال مثل ترومبوز عروقی و ریدی و عوارض صفراوی و مسائل پزشکی پس از پیوند همانند عفونت، پس زدن حد پیوند و ... تقسیم می‌شود (۱). عفونت‌های پس از پیوند کبد با وجود پیشرفت‌های بسیاری که در روش‌های جراحی پیوند و همچنین داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی بدن به دست آمده است یکی از دلایل مهم از کار افتادگی و مرگ و میر پس از پیوند هستند به گونه‌ای که هم اکنون عفونت‌های پس از پیوند حتی از پس زدن حاد پیوند پیشی گرفته‌اند و بیشترین علت مرگ و میر و ناتوانی پس از پیوند را تشکیل می‌دهند (۲،۳).

عفونت‌های پس از پیوند به دو دسته عفونت‌های زودرس و دیررس تقسیم می‌شوند. عفونت‌های دیررس در اکثر مورد به دلیل اثر داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی ایجاد می‌شوند در حالی که اکثریت عفونت‌های زودرس به دلایل دیگری جز اثر این داروها ایجاد می‌شوند (۳). با درک بهتر عفونت‌های شایع پس از پیوند کبد و عوامل خطرزای ابتلا به آنان می‌توان تلاشمان را برای حذف این فاکتورها و جلوگیری از ابتلا به عفونت‌های پس از پیوند پیش گرفت.

عوامل خطرزای متعددی شناخته شده‌اند که به طور مستقل در ایجاد عفونت‌های باکتریال، قارچی و ویروسی پس از پیوند دخیل‌اند. در این مطالعات عوامل خطرزای متعددی برای افزایش خطر ابتلا به عفونت‌های پس از پیوند ذکر شده که در اکثریت آنان مدت زمان عمل طولانی، مدت زمان طولانی بستری در بیمارستان پس از عمل پیوند و همچنین بالاتر بودن امتیاز^۱ MELD

این (Model for End-Stage Liver Disease)

افراد ذکر شده است (۴،۵،۶). همچنین در این مطالعات به این نکته اشاره شده است که استفاده از سیستم امتیازبندی MELD بسیار بهتر از استفاده از سیستم^۲ CTP^۲ (Child-Turcotte Pugh) برای رده‌بندی بیماران پیوندی و همچنین پیش‌بینی نتایج پس از پیوند می‌باشد (۷،۸،۹). مطالعات تزریق فرآورده‌های خونی در حین عمل به خصوص پلاسما تازه منجمد شده FFP (Fresh Frozen Plasma) و خون فشرده شده (Pack Cell) به عنوان ریسک فاکتورهای افزایش عفونت‌های پس از پیوند معرفی کرده‌اند (۱۰،۱۱). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ به منظور بررسی نقش آهن در بروز عفونت‌های پس از پیوند توسط دکتر چاو (Chaw) و همکاران انجام شد ایشان بیان کردند که افزایش مارکرهای آهن فرتین و کل ظرفیت اتصال به آهن (TIBC-Total Iron Binding Capacity) هر کدام به طور مستقل با افزایش عفونت‌ها و میزان مرگ و میر بیماران همراه هستند (۱۱) که چنین یافته‌ای در چند مطالعه دیگر که در زمینه پیوند مغز استخوان بوده است نیز مطرح شده است (۱۲،۱۳،۱۴). همچنین در مطالعه دیگری که در همان سال توسط دکتر آلكساندر (Alexander) و همکاران انجام شد از دیاد آهن را که با نمونه پاتولوژی از کبد خارج شده اندازه گیری کرده اند را در ارتباط مستقیم با افزایش عفونت‌های قارچی مهاجم دیدند (۱۰).

تئوری حمایت‌کننده این یافته این است که ذخیره آهن بدن و همچنین گلبول‌های قرمز خون در فرآورده‌های خونی به عنوان یک منبع آهن قابل دسترس برای پاتوژن‌های عفونت‌زا عمل می‌کنند. اگر چه وپروس‌ها به

^۲ سیستم امتیاز دهی بیماران سیروز کبدی که بر اساس علائم کلینیکی آسیت، انسفالوپاتی (عدم وجود، متوسط، شدید) و مقادیر بیلی‌روبین (<۲،۳-۳، >۳) آل‌بومین (>۳/۵، ۲/۸-۳/۵، <۲/۸) INR (<۱/۷، >۱/۷-۲/۳، >۲/۳) ترتیب هر کدام امتیاز ۱ تا ۳ داده و مجموع امتیازات را به ۳ دسته (>۶) A، (۷-۹) B، (>۱۰) C طبقه بندی می‌کنند. گروه A بهترین پیش آگاهی و C بدترین را دارد.

^۱ سیستم امتیاز دهی برای بیماران سیروز کبدی و تشخیص پیش آگاهی آنان که پس از سیستم CTP معرفی شد و نسبت به آن قابلیت تشخیص پیش آگاهی بهتری دارد و بر اساس کراتنین سرم، بیلی‌روبین، INR و دیالیز یا عدم دیالیز شدن بیمار تعریف شده است.

اطلاعات جمع آوری شده قبل از پیوند در این افراد شامل جنسیت، سن، بیماری اولیه که منجر به نارسایی کبد شده است، وضعیت سایتو مگالو ویروس CMV (Cyto Megalo Virus) می شد. امتیاز CTP و MELD این بیماران محاسبه شده و در مطالعه وارد شده است.

در تحقیقات دیگر برای مدت زمان عمل طولانی بر اساس تجربه و سرعت عمل جراح مرکز انجام دهند پیوند، معیار طولانی بودن زمان عمل مقادیر متفاوتی در نظر گرفته شده است که در این مرکز با توجه به میانگین زمان عمل‌های انجام شده و با مشورت تیم پیوند با قرار دادن مدت زمان عمل ۵ ساعت به عنوان معیار تعریف کننده طولانی بودن زمان عمل، این بیماران به دو دسته با مدت زمان عمل طولانی و نرمال تقسیم شدند. همچنین بر اساس تحقیقات مشابه انجام شده و با مشورت و هماهنگی تیم پیوند تزریق بیش از ۲ واحد پلاکت، ۳ واحد گلبول قرمز فشرده شده و ۴ واحد پلاسما تازمانجمد شده برای بزرگسالان (۱۹،۱۸) و برای اطفال و نوزادان چنانچه بیشتر از ۳۰ mg/kg فرآورده‌های خونی تزریق شده باشد به عنوان تزریق زیاد (massive transfusion) در نظر گرفته شدند و بر اساس آن بیماران به دو گروه تقسیم بندی شدند (۲۲،۲۱،۲۰). اطلاعات پس از پیوند که از این بیماران جمع آوری شد شامل مدت زمان بستری در بیمارستان و سابقه پس زدن پیوند و دریافت پالس استروئید قبل از ابتلا به عفونت می‌باشد.

عفونت

آبسه باکتریال به صورت تجمعی از چرک که به وسیله جراحی یا کاتتر گذاری از طریق پوست تخلیه شده و دارای کشت مثبت باشد تعریف شد (۲۳،۲۴). تشخیص پنمونیا به وسیله اینفیلتراسیون جدید در عکس قفس سینه همراه با علائم جدید تنفسی مثل تنگی نفس و سرفه و یا هیپوکسی ($O_2 < 75\%$) انجام می‌شود. همچنین نموسیستیس کارینی توسط رنگ آمیزی متان امین سیلور

آهن برای رشد خود احتیاج ندارند ولی آهن برای سنتز ذرات سلولی لازم در سلول‌های آلوده ضروری است (۱۷،۱۶،۱۵). مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که آهن نقش اساسی در عفونت‌زایی عفونت‌های ویروسی از جمله سایتومگالو ویروس‌ها، هپاتیت C، هرپس و HIV (Human Immune-deficiency Virus) دارد. همچنین چندین مطالعه آزمایشگاهی نشان دادند که آهن از جمله آهن به دست آمده از فراورده‌های خونی در افزایش عفونت‌زایی پاتوژن‌های باکتریایی و قارچی از طریق افزایش رشد و تکثیر پاتوژن‌ها تا جایی که دفع ایمنی بدن را از کار بیندازند و ایجاد عفونت کلینیکی کنند؛ نقش دارند (۱۷،۱۶،۱۵). قطع کردن منبع آهن میزبان می‌تواند به عنوان یک سد دفاعی برای جلوگیری از ایجاد عفونت یا پیشرفت آن در شرایط استرس زا ایفای نقش کند. از این رو این مطالعه به منظور بررسی عفونت‌های شایع پس از پیوند و همچنین عوامل خطرزای مرتبط با آن‌ها انجام شده است تا با شناخت آنان بتوانیم در کنترل بهتر و همچنین پیشگیری از ابتلا به این عفونت‌ها در بیماران پیوند شده کبد بکوشیم.

مواد و روش

در این مطالعه ۵۸۲ بیمار که در فاصله زمانی بهمن‌ماه سال ۹۰ الی خرداد سال ۹۲ تحت عمل جراحی پیوند کبد قرار گرفتند به مدت ۶ ماه پیگیری شدند. ۱۶۴ نفر از این بیماران در طی ۶ ماه اول پس از پیوند دچار عفونت شدند که ۲۴ نفر از آنان به دلیل نقص در اطلاعات مورد نیاز از مطالعه حذف شدند. اندازه‌گیری مارکرهای آهن در همگی این افراد از طریق اندازه‌گیری آهن سرم، فرتین و کل ظرفیت اتصال به آهن در زمانی که کاندیدای دریافت پیوند کبد بودند و در آن زمان دچار عفونت کلینیکی نبودند، اندازه‌گیری شد و بیماران بر اساس معیار تعریف شده برای هر کدام از این مارکرها در دو دسته طبیعی و فراتر از حد نرمال جا گرفتند.

به وضعیت کلینیکی هر فرد و معاینه دقیق این بیماران و مشورت تیم پیوند انجام شده است.

عفونت های بیماران بر اساس مدت زمان ابتلای بیماران به عفونت از تاریخ پیوند در دو دسته ۱ ماه اول و سپس ۱ تا ۶ ماه و همچنین بر اساس آن که بیماران قبل از ابتلا سابقه پس زدن پیوند را داشته اند یا خیر به گروه های مستقل تقسیم شدند و در هر گروه نوع عفونت ها، پاتوژن ایجاد کننده آن مورد بررسی قرار گرفتند و سپس هر گروه با عوامل خطرزای مورد ارزیابی قرار گرفتند.

در این پژوهش از تمامی واحدهای مورد پژوهش فرم رضایت مندی در انجام پژوهش دریافت شد. اطلاعات بیماران وارد شده در این مطالعه به صورت محرمانه باقی است. همچنین هر یک از بیماران می توانستند از وارد شدن به این مطالعه خودداری کرده و یا در هر زمان که مایل بودند، از مطالعه خارج گردند.

داده های به دست آمده از این متغیرها وارد برنامه SPSS نسخه ۱۹ شدند. میزان بروز عفونت های مختلف در هر یک مقاطع زمانی سنجیده شد و توسط آزمون Logistic Regression، P Value و ضریب شانس هر یک از فاکتورها با بروز عفونت سنجیده شدند.

یافته ها

در این مطالعه ۵۸۲ بیمار که تحت عمل پیوند کبد قرار گرفته اند برای مدت ۶ ماه پیگیری شدند. ۱۶۴ نفر از این بیماران در طی ۶ ماه اول پس از پیوند دچار عفونت های گوناگون شدند که ۲۴ نفر از آنان به دلیل نقص در اطلاعات مورد نیاز از مطالعه حذف شدند و مابقی وارد این مطالعه گشتند. میانگین سنی افراد پیوند شده $32 \pm 1/5$ بود. بیماری اولیه این بیماران که منجر به نارسایی کبد در آنان شده بود و فراوانی آن در جدول ۱ نشان داده شده است. در جدول شماره ۲ اطلاعات مربوط به بار آهن این افراد، MELD و CTP، روش جراحی به کار برده شده و ارگان پیوند زده شده دیده می شود. ۱۰۶ بیمار طی ۱ ماه

از نمونه بیوپسی باز ریه و یا توسط لاواژ برونکو الوئولار به اثبات رسید. عفونت نسج نرم توسط علائم کلینیکی همانند تورم و قرمزی و یا خروج مایع عفونی که احتیاج به مداخله جراحی داشته باشد و جداسازی پاتوژن عفونت زا به اثبات می رسد (۲۴،۲۳،۲۶،۲۷). تشخیص CMV به صورت داشتن تب مداوم و یا متناوب بالای ۳۸ درجه به مدت یک هفته که هیچ تشخیص دیگری برای آن داده نشده باشد و حداقل یک کشت مثبت CMV از بیمار وجود داشته باشد به همراه یکی از نتایج آزمایشگاهی زیر داده می شود: لنفوسیت آتیپیک $< 3\%$ ، شمارش گلبول سفید > 4000 یا پلاکت زیر $100,000$. همچنین تشخیص درگیری نسجی CMV توسط مشاهدات مستقیم درگیری بافت و یا از طریق یافته های هیستوپاتولوژیکی انجام شد (۲۷،۲۶،۲۵،۲۴،۲۳). باکتری از طریق کشت مثبت ارگانیسیم از نمونه خون بیماران با شواهد کلینیکی بیماری اثبات شد. یک کشت مثبت برای ارگانیسیم های استافیلوکوکوس آرتوس، گونه های استرپتوکوک، لیستریا و کلستریدیوم برای اثبات باکتری این گونه ها کافی بود. برای سایر ارگانیسیم ها کشت مثبت از دو نمونه خون که از دو ناحیه مختلف به فاصله کمتر از هفت روز گرفته شده باشد مثبت تلقی شد. عفونت قارچی مهاجم از طریق شناسایی گونه ی قارچ به وسیله کشت مثبت و یا بررسی هیستوپاتولوژیکی نمونه ای که به صورت استریل تهیه شده است تعریف شد (۲۶،۲۵،۲۴،۲۳). عفونت های ادراری با کشت مثبت و جداسازی ارگانیسیم با ضریب 10^5 و وجود علائم کلینیکی نظیر تب، سوزش ادرار و تکرر ادرار و همچنین در بیماران دارای کاتتر با علائم تب و وجود اطلاعات آزمایشگاهی نظیر لکوسیتوسیس و وجود بیشتر از ۵۰ لوکوسیت در بررسی ادرار با HPF (High Power Field) و کشت مثبت و جداسازی ارگانیسیم با ضریب 10^4 انجام شد (۲۷،۲۶،۲۴،۲۳). تصمیم گیری برای انجام آزمایشات مربوط و نمونه گیری برای هر کدام از عفونت های قارچی، باکتریال و ویروسی با توجه

عفونت‌های فرصت طلب بودند چرا که در این دوران سیستم ایمنی بدن توسط داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی ضعیف شده است و بدن شرایط لازم برای ابتلا به این عفونت ها را دارد و در اکثر موارد توسط ویروس‌ها ایجاد شده اند.

جدول شماره ۲: یافته‌های بالینی افراد پیوند شده

متغیرها	تعداد(درصد)
جنسیت	
مرد	۷۶(۵۴/۷)
زن	۶۴(۴۵/۳)
نوع کبد پیوند زده شده	
کل ارگان	۱۱۵(۷۱/۹)
کبد قسمت شده	۸(۵)
کبد پیوند زده شده از دهنده زنده	۱۱۷(۱۲/۱)
روش عمل	
Duct to Duct	۱۰۷(۷۶/۴)
Roux-en-y	۳۳(۲۶/۳)
CTP امتیاز	
A	۲۳(۱۶/۴)
B	۷۰(۵۲/۹)
C	۴۳(۳۰/۷)
سطح سرمی آهن	
در محدوده طبیعی	۱۲۱(۸۶/۴)
بالاتر از حد نرمال	۱۹(۱۳/۶)
سطح TIBC	
در محدوده طبیعی	۱۳۱(۹۳/۶)
بالاتر از حد نرمال	۹(۶/۴)
سطح فرتین	
در محدوده طبیعی	۱۳۳(۸۱/۷)
بالاتر از حد نرمال	۲۷(۱۹/۳)
تزریق زیاد پلاسمای تازه منجمد شده	۶۸(۴۹)
تزریق زیاد گلبول قرمز فشرده شده	۲۳(۱۶/۷)
تزریق زیاد پلاکت	۶۳(۴۵)
مدت زمان عمل طولانی	۸۰(۵۷/۵)
میانگین و انحراف معیار امتیاز MELD	۲۲ ± ۲/۹۵

در جدول ۳ عفونت‌ها و پاتوژن‌های شایع در هر گروه و بازه زمانی نشان داده شده است.

اول پس از پیوند به ۱۳۳ مورد عفونت مبتلا شدند که اکثر این عفونت‌ها، عفونت‌های باکتریال بودند.

جدول شماره ۱: بیماری زمینه‌ای افراد پیوند شده

بیماری زمینه‌ای	فراوانی
Biliary Atresia	۵(۳/۶)
Chronic Hepatitis-HBV(Hepatitis B Virus)	۲۶(۱۸/۱)
Chronic Hepatitis-HCV(Hepatitis C Virus)	۳(۲/۱)
Biliary Cirrhosis	۴(۲/۹)
Cryptogenic	۱۹(۱۳/۶)
Alcoholism	۱(۰/۷)
Auto Immune Hepatitis	۱۹(۱۳/۶)
Hemochromaotosis	۱(۰/۷)
Wilson Disease	۷(۵)
Budd Chiari Syndrome	۵(۳/۶)
Hypercholestrolemia	۴(۲/۹)
Drug Induced	۱(۰/۷)
PFIC(Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis)	۶(۴/۳)
Neonatal Hepatitis	۴(۲/۹)
Acute Hepatitis	۲(۱/۴)
Tyrosenemia	۴(۲/۹)
Carolli Disease	۲(۱/۴)
NASH(Non-Alcoholic Steatohepatitis)	۱(۰/۷)
PSC(Primary Scloresing Cholongitis)	۲۳(۱۶/۴)
Criggler Najar Syndrome	۲(۱/۴)
Neuro Endocrine Tumor	۱(۰/۷)
Total	۱۴۰(۱۰۰)

۵۰ نفر از ۱۴۰ بیمار مورد مطالعه در طی ۱-۶ ماه پس از پیوند به عفونت‌های گوناگون مبتلا شدند که ۳۸ نفر از آنان پس زدن پیوند را تجربه نکرده بودند که این ۳۸ نفر به ۴۶ مورد عفونت مبتلا شدند و ۱۲ نفر دیگر که پیش از ابتلا به عفونت سابقه پس زدن پیوند و دریافت پالس استروئید را داشته اند به ۱۵ مورد عفونت مبتلا شدند. در طی این ۱ تا ۶ ماه بیشتر عفونت‌ها بر خلاف ۱ ماه اول

جدول شماره ۳: عفونت ها و پاتوژن های شایع در هر گروه و بازه زمانی

ماه عفونت	تعداد (درصد) بیماران	تعداد عفونت ها	تعداد (درصد)	نوع عفونت به ترتیب شیوع	تعداد (درصد)	پاتوژن های شایع	تعداد (درصد)	عفونت های شایع
۱ ماه اول	۱۰۶ (۷۵/۷)	۱۳۳	۱۱۱ (۷۳/۵) ۹ (۸/۶) ۴ (۳)	باکتریال ویروسی قارچی	۲۷ (۲۰/۳) ۲۵ (۱۸/۸) ۲۲ (۱۶/۴)	E-Coli VRE Staph Couaglase Negative	۴۵ (۳۸/۳) ۴۳ (۳۲/۳) ۱۷ (۱۲/۸)	سپتیمی عفونت مجاری ادراری مایع عفونی تخلیه شده از شکم
ماه ۱-۶ بدون سابقه پس زدن پیوند	۳۸	۴۶	۲۱ (۴۵/۶) ۱۳ (۲۸/۲) ۹ (۱۹/۵)	ویروسی باکتریال ناشناخته	۱۱ (۲۳/۹) ۹ (۱۹/۵) ۴ (۸/۶)	VZV ناشناخته HSV, CMV	۴۵ (۳۸/۳) ۴۳ (۳۲/۳) ۱۷ (۱۲/۸)	درگیری جلدی مخاطی سپتیمی آبسه کبدی، پنمونیا
ماه ۱-۶ با سابقه پس زدن پیوند	۱۲	۱۵	۶ (۴۰) ۴ (۲۶/۶) ۱ (۶/۶)	ویروسی، ناشناخته باکتریال قارچی	۴ (۲۶/۶) ۴ (۲۰) ۲ (۱۳/۳)	CMV ناشناخته VZV, VRE, E- Coli	۱۱ (۲۳/۹) ۸ (۱۷/۳) ۶ (۱۳)	آبسه کبدی سپتیمی درگیری جلدی مخاطی، پنمونیا
تمامی عفونت های ماه ۱-۶	۵۰	۶۱	۲۷ (۴۴/۲) ۱۷ (۲۷/۸) ۱۰ (۱۶/۳)	ویروسی قارچی باکتریال	۱۳ (۲۱/۳) ۸ (۱۳/۱) ۴ (۶/۵)	ناشناخته، VZV CMV HSV, کاندیدا	۶ (۴۰) ۵ (۳۲/۳) ۲ (۱۳/۳)	سپتیمی، درگیری جلدی مخاطی آبسه کبدی پنمونیا
کل عفونت ۶ ماه	۱۴۰	۱۹۴	۱۲۸ (۶۵/۹) ۳۶ (۱۸/۵) ۱۹ (۹/۷)	باکتریال ویروسی قارچی	۳۰ (۱۵/۴) ۲۷ (۱۳/۹) ۲۲ (۱۱/۳)	E-Coli VRE Couaglase Staph Negative	۱۳ (۲۱/۳) ۱۲ (۱۹/۶) ۸ (۱۳/۱)	سپتیمی عفونت مجاری ادراری آبسه کبدی

VMC: (Virus Megalo Cyto)
VRE: (Vancomycin Resistant Enterobacter)
HSV: (Herpes Simplex Virus)
VZV: (Varicella Zoster Virus)

نتایج مطالعه با استفاده از مدل لجستیک رگرسیون (Logestic Regression) بین بروز عفونت با متغیرهای تعداد روزهای بستری با $P = ۰/۰۴۸$ و نسبت شانس $1/۰۱۸$ و متغیر PELD یا MELD با $P = ۰/۰۴۴$ و نسبت شانس $۱/۰۳۵$ رابطه معنی داری را نشان داد و با بقیه متغیرها (مدت زمان عمل طولانی، تزریق زیاد واحدهای خونی پلاسمای تازه منجمد شده، پلاکت و گلبول قرمز فشرده و فاکتورهای آهن شامل ظرفیت کل اتصال به آهن، آهن سرم، فرتین این اختلاف معنی دار نبود.

بحث

مشکلات پیوند کبد شامل پس زدن پیوند، افزایش خطر عفونت، نارسایی پیوند، اختلال در سیستم مجاری صفراوی و بیماریهای خاص مثل دیابت می باشد. در مطالعه ای که توسط دکتر ویلیام و همکاران انجام شد، عفونت پیوند کبد

همانطور که در جدول مشاهده می شود در ۱ ماه اول پس از پیوند، بیماران به عفونت های بیمارستانی که اکثراً ناشی از باکتری هستند؛ دچار شدند. در حالی که در طی ۱ تا ۶ ماه پس از آن که سیستم ایمنی بدن به واسطه داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی ضعیف شده و بدن مستعد ابتلا به عفونت های فرصت طلب است و به این ترتیب بیماران مبتلا به عفونت های فرصت طلب که در اکثر مورد ناشی از ویروس ها بودند، شدند. ولی کل این ۶ ماه اکثریت عفونت ها ناشی از باکتری ها بود. همچنین نتیجه دیگری که در این مطالعه به دست آمد آن بود که در طی این ۲ سال هرچه به زمان حال نزدیکتر شدیم، میزان ابتلا به عفونت های ناشی از انتروباکتر مقاوم به وانکومايسين (VRE-Vancomycin Resistant Enterobacter) رو به افزایش است که نتیجه قابل تاملی در زمینه پیوند است.

و CMV (VZV-Varicella Zoster Virus)، کاندیدا بودند که در مطالعات دیگر نیز عفونت‌های ناشی از CMV در بین عفونت‌های ویروسی و کاندیدا در بین عفونت‌های قارچی به عنوان دو عامل مهم عفونت زا ذکر شده‌اند (۱،۳).

یافته‌های این مطالعه گویای این بود که در طی این ۲ سال هرچه به زمان حال نزدیکتر شدیم میزان ابتلا به عفونت‌های ناشی از انتروباکترهای مقاوم به وانکومايسين رو به افزایش است که نتیجه قابل تاملی در زمینه پیوند است. در این مطالعه بین بروز عفونت با متغیرهای تعداد روزهای بستری با $P = 1/048$ و نسبت شانس $1/018$ و متغیر PELD یا MELD با $P = 0/044$ و نسبت شانس $1/035$ رابطه معنی‌داری را نشان داد که این دو نیز با سایر مطالعات همخوانی دارد.

در مطالعه حاضر بین امتیاز بندی CTP و عفونت‌های پس از پیوند ارتباط معناداری به دست نیامد که این یافته همانند یافته مطالعات دیگری است که انجام شده است و در این مطالعات ذکر شده است که استفاده از سیستم MELD برای بررسی پیش آمد پیوند کبد و ابتلا به عفونت بسیار بهتر از CTP است (۷،۸،۹).

در این مطالعه بین ریسک فاکتورهای دیگر که شامل مارکرهای ازدیاد آهن (فرتین، ظرفیت کل اتصال به آهن و آهن سرم) و تزریق واحدهای خونی زیاد به بیمار در حین عمل بوده است و افزایش ابتلا به عفونت رابطه معنی‌داری به دست نیامد. در حالی که در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ توسط دکتر چاو و همکاران در زمینه بررسی ذخیره بار آهن و اثر آن بر عفونت‌های پس از پیوند کبد انجام شد نشان داد که افزایش ذخیره آهن به طور مستقل بر افزایش عفونت‌ها و مرگ و میر بیمار موثر بود (۱۱). همچنین در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۶ توسط دکتر الکساندر و همکاران انجام شد به این یافته دست یافتند که افزایش آهن رسوب کرده در کبد خارج شده از بیمار پیوندی به طور مستقل با افزایش عفونت‌های قارچی مهاجم در این بیماران پس از پیوند همراه است که بر این مبنی انجام

در حال حاضر شایع‌ترین علت بستری بیماران پس از پیوند در بیمارستان است. به دلیل دستیابی به داروهای قوی‌تر سرکوب کننده سیستم ایمنی میزان بستری بیماران به علت پس زدگی پیوند که در گذشته بیشترین علت بستری بیماران در بیمارستان بود، کاهش یافته است و هم اکنون بستری به دلیل عفونت‌ها شایع‌ترین علت بستری بیماران و همچنین بیشترین علت ناتوانی و مرگ و میر این بیماران است (۳،۲).

نتایج این مطالعه نشان داد که عفونت‌های ۶ ماه اول پس از پیوند به دو گروه تقسیم می‌شدند: عفونت‌های ۱ ماه اول که اکثریت عفونت‌های زودرس پس از پیوند کبد را شامل می‌شد و اکثراً عفونت‌های بیمارستانی و باکتریال بوده و ناشی از فرایندهای درمانی انجام شده برای بیماران در حین و پس از عمل نظیر کاترگذاری داخل مجاری ادراری که می‌توانست منجر به عفونت‌های مجاری ادراری شده، لوله گذاری داخل مجاری تنفسی (Intubation) که ممکن بود منجر به پنمونیای شود و یا کاترگذاری داخل شکمی برای تخلیه مایع جمع شده دور کبد پس از عمل بود و می‌توانست منجر به عفونت شود. در مطالعه حاضر عفونت‌های شایع یک ماه اول شامل سپتسمی، عفونت مجاری ادراری و کشت مثبت مایع شکمی تخلیه شده توسط کاتر بود و شایع‌ترین پاتوژن‌های این ماه را به ترتیب E-Coli، انتروباکترهای مقاوم به وانکومايسين و استاف کوآگلز منفی بودند. در مطالعات دیگر نیز این مطلب که اکثر عفونت‌های ۱ ماه اول عفونت‌های بیمارستانی و ناشی از فرایندهای درمانی انجام شده برای بیماران بود، اشاره شده است. ولی در این مطالعات عوامل عفونی باکتریال بوده است و نوع عفونت و پاتوژن‌های شایع ذکر نشده است و البته بدیهی است که این عفونت‌ها و پاتوژن‌ها در هر مرکز مختلف است (۱،۳).

عفونت‌های بین ماه‌های ۱-۶ که بیشتر عفونت‌های فرصت طلب و ناشی از ویروس‌ها و قارچ‌ها بود. در این مطالعه اکثر عفونت‌های این بازه زمانی عفونت‌های ناشی از پاتوژن‌های فرصت طلب نظیر ویروس واریسلا زوستر

در بیمارستان تبدیل شده است به گونه‌ای که دومین پاتوژن شایع در بیماری‌ها را شامل می‌شود. در این مطالعه اختلاف معنی‌داری بین MELD و طول مدت بستری در بیمارستان با افزایش ابتلا به عفونت‌های زودرس پس از پیوند وجود داشت بدین صورت که با ازای هر روز افزایش بستری در بیمارستان شانس ابتلا به عفونت ۱٪ افزایش پیدا می‌کند و به ازای هر ۱ امتیاز MELD یا PELD بیشتر شانس بروز عفونت ۳٪ افزایش می‌یابد.

تقدیر و تشکر

این مقاله بر گرفته از پایان نامه دکتری عمومی دانشگاه علوم پزشکی شیراز به شماره پژوهشی ۳۰۸۱ می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و همچنین دفتر هماهنگی پیوند بیمارستان نمازی شیراز با سرپرستی آقای غلامی و همچنین بخش پیوند و مسئول آن خانم جان قربان کمال تشکر به عمل می‌آید که همکاری صمیمانه‌ای با اینجانب به عمل آوردند.

منابع

1. Moreno R, Berenguer M. Post liver transplantation medical complications. *Annals of Hepatology* 2006; 5(2): 77-85.
2. Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE. Post-transplant infections now exceed acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS. *American Journal of Transplantation* 2004;4(3):384-393.
3. Bowden RA, Ljungman P, Snyderman DR. *Transplant Infections*. 3rd ed. PA: Philadelphia, 90130 USA: Wolters Kluwer Health; 2012.
4. Murray KF, Carithers RL, Jr. *AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation*.

شده است بین مارکرهای آهن به خصوص فریتین و ظرفیت کل اتصال به آهن و تزریق زیاد گلبول قرمز فشرده و افزایش ریسک عفونت‌ها ارتباط معناداری دیده شده بود (۱۰). علت این اختلاف در یافته‌های این مطالعه و سایر مطالعات مشخص نیست.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم کم نمونه‌ها اشاره کرد؛ لذا انجام مطالعه در یک بازه زمانی طولانی‌تر و بر روی تعداد بیماران بیشتری پیشنهاد می‌گردد. به علاوه انجام مطالعاتی با هدف مقایسه پارامترها در دو گروهی که به عفونت مبتلا شده‌اند و به عفونت مبتلا نشده‌اند پیشنهاد می‌گردد. نتایج حاصل از این مطالعه به تیم پیوند کمک می‌کند که با عفونت‌های شایع و پاتوژن‌های ایجاد کننده آن پس از پیوند آشنایی بهتری پیدا کنند و در جهت انجام اقدامات لازم برای کنترل و جلوگیری از ابتلا تلاش نمایند. با دانستن ریسک فاکتورهای ابتلا به این عفونت‌ها و حذف عوامل خطر که در این مطالعه افزایش تعداد روزهای بستری در بیمارستان بود، می‌توان در جهت کاهش ابتلا به عفونت‌ها قدم برداشت.

یافته دیگر این مطالعه که افزایش عفونت‌های ناشی از انتروباکترهای مقاوم به وانکومایسین بود، توجه مسئولین را ارائه اقدامات لازم جهت کاهش این پاتوژن خطرناک در بیمارستان و به خصوص بخش پیوند معطوف می‌دارد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه گویای این بود که اکثر عفونت‌های زودرس پس از پیوند کبد در همان ۱ ماه اول و به دلیل فرایندهای درمانی و عفونت‌های بیمارستانی بود. بعد از ماه اول و شروع داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی بدن این عفونت‌های باکتریال جای خود را به عفونت‌های فرصت طلب که اکثراً عفونت‌های ویروسی و در درجه بعد قارچی هستند؛ داد. ولی به طور کل، اکثریت عفونت‌های ۶ ماه اول پس پیوند را عفونت‌های باکتریال تشکیل دادند. همچنین انتروباکترهای مقاوم به وانکومایسین به یک پاتوژن شایع

12. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, Dagus A, Patane K, Ito J, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 42(12): 799–805.
13. Carol GV, Arlo U, Katharine AK, Kieren A M. Epidemiology of Invasive Mold Infections in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: Biological Risk Factors for Infection According to Time after Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47(8):1041–50.
14. Miceli MH, Don L, Graziutti ML, Fassas A, Thertulien R, Van Rhee F, et al. Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37(9): 857–864.
15. Crowe WE, Maglova LM, Ponka P, Russell JM. Human cytomegalovirus-induced host cell enlargement is iron dependent. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2004; 287(4):1023–1030.
16. Romeo AM, Christen L, Niles EG, Kosman DJ. Intracellular chelation of iron by bipyridyl inhibits DNA virus replication: ribonucleotide reductase maturation as a probe of intracellular iron pools. *The Journal of biological chemistry* 2001; 276(26):24301-24308.
17. van Asbeck BS, Georgiou NA, van der Bruggen T, Oudshoorn M, Nottet HSLM, Marx JJM. Anti-HIV effect of iron chelators: different mechanisms involved. *Journal of Clinical Virology*. 2001;20(3):141-147.
18. Li C, Mi K, Wen TF, Yan LN, Li B, Wei YG, et al. Risk factors and outcomes of massive red blood cell transfusion following living donor liver transplantation. *Journal of Digestive Diseases* 2012; 13(3):161-167.
- Hepatology (Baltimore, Md) 2005;41(6):1407-1432.
5. Freeman RB, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transplantation* 2002;8(9):851-858.
6. Lucey MR, Brown KA, Everson GT. Minimal Criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list. *Liver Transplantation and Surgery* 1997; 3: 628-637.
7. Wiesner RM, McDiarmid SV, Karath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transplantation* 2001; 7: 567-580.
8. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease—should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Alimentary pharmacology & Therapeutics* 2005; 22: 1079-1089
9. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: A novel method to predict patient survival following liver transplantation. *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 2537-2546.
10. Alexander J, Ajit PL, Cynthia WK, Mary PB, Kris VK. Association of Hepatic Iron Overload with Invasive Fungal Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver transplantation* 2006; 12: 1799-1804.
11. Chow JK, Werner BG, Ruthazer R, Snyderman DR. Increased serum iron levels and infectious complications after liver transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(3): 16-23.

- al. Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases. *Medicine* 1988;67(2):132.
24. Singh N. Infectious diseases in the liver transplant recipient. *Seminars in Gastrointestinal Disease* 1998; 9(3): 136-46.
25. Pacholczyk M, Lagiewska B, Lisik W, Wasiak D, Chmura A. Invasive fungal infections following liver transplantation - risk factors, incidence and outcome. *Annals of transplantation: quarterly of the Polish Transplantation Society* 2011;16(3):6-14.
26. Bakon BR. cirrhosis and it's complications. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: Mcgraw-hill; 2011. P:1971-1980.
27. Keefe EB. Hepatic failure and liver transplant. In: Goldman L, Schafer AI. *Cecil Medicine: Expert Consult - Online: Elsevier Health Sciences*; 2011. P:1007-1011.
19. Feltracco P, Brezzi ML, Barbieri S, Galligioni H, Milevoj M, Carollo C, et al. Blood loss, peridictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation . *World journal of hepatology*. 2013; 5(1) :1-15
20. Picton P, Bahl V, Butch S, Campbell D, Cooling L, Pallared EC, et al. Massive transfusion protocol [Internet]. 2013 [cited 30 January 2014]. Available from: <http://surgery.med.umich.edu/pediatric/trauma/protocols/MassiveTransfusionProtocol4113.pdf>
21. Dressler AM, Finck CM, Carroll CL, Bonanni CC, Spinella PC. Use of a massive transfusion protocol with hemostatic resuscitation for severe intraoperative bleeding in a child. *Journal of pediatric surgery* 2010;45(7):1530-1533.
22. Diab YA, Wong ECC, Luban NLC. Massive transfusion in children and neonates. *British Journal of Haematology* 2013;161(1):15-26.
23. Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et

Cite this article as:

Zahmatkeshan M, Amirian A, Najib Kh, Nikeghbalian S. Investigation of Post-transplant Early Infections and Their Risk Factors. *Sadra Med Sci J* 2015; 3(2): 107-118.

