



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN RENAL TRANSPLANT
ALICILARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ ENFEKSİYON
VARLIĞINI ORTAYA KOYMADA POTANSİYEL BELİRTEÇ
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice İlsu ERDOĞMUŞ

Ankara, 2021



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN RENAL TRANSPLANT
ALICILARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ ENFEKSİYON
VARLIĞINI ORTAYA KOYMADA POTANSİYEL BELİRTEÇ
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice İlsu ERDOĞMUŞ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Murat MURATOĞLU

Ankara, 2021

TEŞEKKÜR

Öncelikle; Başkent Üniversitesi'nin, Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı'nın ve Haberal Eğitim Vakfı'nın kurucusu, ülkemiz için, sağlık bilimi için ve de biz yolun başındaki hekimler için tarif edilmesi zor büyüklükte bir değer olan, halen üniversitemiz Tıp Fakültesi bünyesinde yönetimde ve mesleki alanda faaliyetlerini tüm enerjisiyle devam ettiren Sayın Kurucu Rektörümüz Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde ilgisini, emeğini ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen Acil Tıp Anabilim Dalı başkanımız saygıdeğer Prof. Dr. Betül GÜLALP'a,

Sadece tez danışmanım olarak değil; abim, mesleki anlamda idolüm, yol göstericim, akıl hocam Dr. Öğr. Üyesi Murat MURATOĞLU'na,

Tez yazım sürecimde birçok konuda destek aldığım meslektaşım ve kliniğimiz eski asistanlarından Dr. Sevil ÖZEK'e,

Acil servisimizde birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili aileme,

Hiçbir zaman desteğini esirgemeyen biricik eşime,

Teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Hatice İlsu ERDOĞMUŞ

Kasım 2021

ANKARA

ÖZET

Renal transplant alıcılarında nakil sonrası dönemde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan enfeksiyonlar ile yapılan acil servis başvurularını analiz etmek ve enfeksiyonların erken tespitinde klinisyenlere yol gösterecek kolay uygulanabilir, ulaşılabilir ve maliyet etkin bir laboratuvar biyobelirteç olarak nötrofil/lenfosit oranının (NLR) değerini araştırmayı amaçladık.

2015-2020 tarihleri arasını kapsayan 5 yıllık periyotta acil servisimize çalışmamız için belirlediğimiz enfeksiyon ilişkili semptomlar ile başvuran 283 hasta vaka grubunu, hastanemiz Genel Cerrahi Anabilim Dalı Transplantasyon Birimi Polikliniği'ne çalışmamız için belirlediğimiz zaman aralığında rutin kontrol amacıyla başvurmuş olan ve başvuru sırasında enfeksiyon ilişkili yakınması olmayan 245 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics v20.0 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Vaka grubunda yaş ortalaması $42,42 \pm 12,96$ idi; hastaların %63,6'sı ($n=180/283$) erkekti. Vaka grubunda en sık üriner sistem enfeksiyonları vardı ($n=86/283$; %30,4); kadınlarda üriner sistem enfeksiyonları (%46,6'ya %21,1; $p < 0,001$), erkeklerde ise üst solunum yolu enfeksiyonları (%36,1'e %19,4; $p=0,003$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Lökosit, nötrofil, C-reaktif protein (CRP), NLR ve platelet/lenfosit oranı (PLR); vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken ($p < 0,001$); platelet, lenfosit ve kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) değerleri, daha düşüktü (sırasıyla $p < 0,05$; $< 0,001$ ve $< 0,001$). Vaka grubunda NLR için medyan değer 7,11 (IQR: 6,81) idi. NLR'nin herhangi bir enfeksiyon tanısı için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC: 0,876; %95 GA: 0,845-0,906) istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0,001$). NLR için herhangi bir enfeksiyon riskinin arttığı kesim değer, %84 sensitivite (%95 GA: %80-%88) ve %77 spesifite (%95 GA: %71-%81) ile 3,30 olarak hesaplandı. NLR'nin tanısal performansının %93 sensitivite ve %87 spesifite ile en yüksek bulunduğu hastalık grubu pnömoniler olarak kaydedildi. NLR'nin pnömoni tanısı ile ilişkili NLR kesim değeri 4,29 olarak saptandı ve ROC eğrisi altında kalan alan pnömoniler için en yüksekti (AUC: 0,953; %95 GA: 0,925-0,981; $p < 0,001$). Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi sonuçlarımıza göre; $NLR > 3,3$ olan renal transplant alıcılarının herhangi bir enfeksiyon geliştirme riskinin 2,8 kat arttığı görüldü ($p=0,013$). Yaş, kadın cinsiyet ve PLR değerleri, renal transplant alıcılarında enfeksiyon gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı ($p > 0,05$).

Çalışmamızda, vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek NLR seviyeleri olduğunu ($p<0,001$) ve NLR'nin 3,3 kesim değeri üzerindeki değerlerde, renal transplant alıcılarında herhangi bir enfeksiyonu öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdik (OR: 2,808; %95 GA: 1,246-6,326; $p=0,013$). Nakil sonrası renal transplant alıcılarında en önemli komplikasyonlardan biri olan enfeksiyonların varlığını öngörmede NLR; hızlı sonuç veren, ulaşılabilir, maliyet etkin ve güvenilir bir biyobelirteçtir.

Anahtar kelimeler: böbrek nakli, enfeksiyonlar, nötrofil/lenfosit oranı, biyobelirteç



Evaluation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Potential Biomarker to Determine Infections in Renal Transplant Recipients

ABSTRACT

In renal transplant recipients, post-transplant infections are the most common complication and major cause of mortality, morbidity, and graft loss. Early detecting and preventing infections is one of the most important factors to improve survival. We aimed to analyze the infection-related emergency visits and evaluate the value of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) predicting infections in renal transplant recipients as a cost-effective, rapid, and accessible laboratory biomarker.

We retrospectively reviewed the medical records of renal transplant recipients who presented to our emergency department with infection-related symptoms during a 5-year period; 2015 to 2020. Our analysis included 283 patients in case group which laboratory results were available and the source of infection was determined. We compared results with a control group of 245 transplant patients without any infectious symptoms who applied to the General Surgery Department and Transplantation Unit of our hospital for routine control within the time period we determined. The study data was analyzed with SPSS for Windows v20.0 software, and p values <0.05 were considered statistically significant.

The mean age was 42.42 ± 12.96 and 63.6% (180/283) of the patients were male in the case group. The most common cause of infections in the case group were urinary tract infections (86/283; 30.4%), and the frequency was higher in women (46.6% vs. 21.1%; $p < 0.001$). In addition, upper respiratory tract infections were more common in men (36.1% vs 19.4%; $p = 0.003$). Leukocytes, neutrophils, C-reactive protein (CRP), NLR and platelet/lymphocyte ratio (PLR) were higher in the case group than in the control group ($p < 0.001$). On the other hand, platelet, lymphocyte, and Red Cell Distribution Width (RDW) values were lower ($p < 0.05$, < 0.001 , and < 0.001 , respectively). The median NLR was 7.11 (IQR: 6.81) in case group, and the area under the ROC curve (AUC: 0.876; 95% CI: 0.845-0.906) for any diagnosis of infection of the NLR was statistically significant ($p < 0.001$). The cut-off value for NLR at increased risk of any infection was calculated as 3.30, with a sensitivity of 84% (95% CI; 80%-88%) and specificity of 77% (95% CI; 71%-81%). Pneumonia was the disease group with the highest diagnostic performance of NLR with 93% sensitivity and 87% specificity. The NLR cut-off value of NLR associated with the diagnosis of pneumonia was 4.29, and the area under the ROC curve was the highest for pneumonias (AUC: 0.953; 95% CI: 0.925-0.981; $p < 0.001$). According to our Multivariate Logistic

Regression Analysis, renal transplant recipients with $\text{NLR} > 3.3$ had a 2.8-fold increased risk of developing any infection ($p=0.013$). Age, female gender, and PLR values were not found to be independent risk factors for the development of infection in renal transplant recipients ($p>0.05$).

In conclusion, we found a significantly higher NLR in emergency visits of infection-related origin of renal transplant recipients than in the control group ($p<0.001$), and NLR was an independent risk factor over the cut-off value of 3.3 for any infectious disease in RT recipients (OR: 2.808; 95% CI: 1.246-6.326; $p=0.013$), so we suggested that NLR is an available, rapid, cost-effective and reliable biomarker of infections which is the most significant complication of a post-transplantation period.

Key words: renal transplantation, infections, neutrophil/lymphocyte ratio, biomarker

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Transplantasyon Tanım ve Tarihçesi	3
2.2. Renal Transplantasyon	4
2.3. Renal Transplantasyon Sonrası Sık Karşılaşılan Sorunlar	5
2.4. Böbrek Alıcılarında Bir Komplikasyon Olarak Enfeksiyonlar	8
2.5. Enfeksiyonların Erken Tanınmasına Yardımcı Bir Belirteç Olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Etik Kurul Onayı	20
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	20
3.3. Araştırmanın Yeri, Zamanı, Türü	20
3.4. Araştırma Evren ve Örneklemi	21
3.5. Araştırma Dizaynı	21
3.6. Teknik	22
3.7. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	46

7. KAYNAKLAR.....	48
EKLER.....	56
EK 1. ETİK KURUL ONAYI.....	56
EK 2. OLGU VERİ FORMU	57



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ANCA	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
BUN	: Kan üre azotu
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-Reactive Protein
CURB-65	: Confusion, blood Urea>42,8 mg/dl, Respiratory rate>30/min, Blood pressure<90/60 mm Hg, age>65
EBV	: Epstein-Barr virus
GODT	: Global Observatory on Donation and Transplantation
GSBL	: Geniş spektrumlu B-laktamaz
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HHV-6	: Human Herpesvirüs-6
HHV-7	: Human Herpesvirüs-7
HHV-8	: Human herpesvirüs-8
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HSV	: Herpes simplex virüs
HTLV-1/2	: Human T-lymphotropic virus type 1/2
IgA	: İmmünoglobulin A
IRODaT	: International Registry on Organ Donation and Transplantation
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LCMV	: Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus
MPV	: Mean Platelet Volume
NLR	: Neutrophil-Lymphocyte Ratio
PLR	: Platelet-Lymphocyte Ratio
PSI	: Pneumonia Severity Index
RDW	: Red Cell Distribution Width
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RSV	: Respiratory Syncytial Virüs
USRDS	: United States Renal Data System
VZV	: Varicella-zoster virüs

WNV : West Nile virüs
YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Renal transplantasyon sonrası sık karşılaşılan sorunlar	5
Tablo 2. Transplantasyonla ilgili önemli epidemiyolojik maruziyetler	10
Tablo 3. Vaka ve kontrol gruplarında hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı	25
Tablo 4. Vaka ve kontrol gruplarında hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 5. Herhangi bir enfeksiyon varlığını öngörmede NLR ve PLR değerleri için ROC analizi sonuçları	28
Tablo 6. NLR ve PLR'nin herhangi bir enfeksiyon varlığını tespit etmedeki tanısal performansı.....	28
Tablo 7. Tanı alt gruplarına göre NLR ve PLR değerleri için ROC analizi sonuçları	30
Tablo 8. NLR ve PLR'nin enfeksiyon tipini öngörmedeki tanısal performansı	30
Tablo 9. Vaka grubundaki hastalarda hospitalizasyon ihtiyacı ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin analizi.....	33
Tablo 10. Vaka grubunda NLR değeri >3,30 olanlarla <3,30 olan hastaların karşılaştırılması.....	35
Tablo 11. Vaka grubunda NLR değeri >3,30 olanlarla <3,30 olan hastaların karşılaştırılması.....	35
Tablo 12. Enfeksiyona etki eden risk faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Renal transplant alıcılarında görülen enfeksiyonların zamansal dağılımı.....	12
Şekil 2. Hastaların vaka ve kontrol gruplarında dağılım oranları.....	24
Şekil 3. Vaka grubundaki hastalarda enfeksiyonların dağılımı.....	26
Şekil 4. Vaka grubundaki hastalarda cinsiyete göre enfeksiyonların dağılım analizi	26
Şekil 5. Vaka grubundaki hastalarda herhangi bir enfeksiyon gelişimi ile ilişkili NLR ve PLR değerleri için ROC analizi.....	29
Şekil 6. Vaka grubundaki hastalarda üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili NLR ve PLR değerleri için ROC analizi.....	31
Şekil 7. Vaka grubundaki hastalarda pnömoni ile ilişkili NLR ve PLR değerleri için ROC analizi	31
Şekil 8. Vaka grubundaki hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili NLR ve PLR değerleri için ROC analizi.....	31
Şekil 9. Vaka grubundaki hastalarda akut gastroenterit ile ilişkili NLR ve PLR değerleri için ROC analizi	32
Şekil 10. Vaka grubundaki hastalarda intra-abdominal enfeksiyon ile ilişkili NLR ve PLR değerleri için ROC analizi.....	32
Şekil 11. Vaka grubundaki hastaların hospitalizasyon ihtiyaçları açısından son tanılarına göre dağılım yüzdeleri	33

1. GİRİŞ

Organ nakli, modern tıptaki en başarılı gelişmelerden biridir. Son dönem hastalığı olan hastalar için transplantasyon cerrahisi, çoğu zaman mortalite ve morbiditelerin önüne geçmede tek şans olmaktadır (1).

Maliyet etkin bir tedavi yöntemi olması ve sağkalım üzerine olumlu etkilerinin artması nedeniyle günümüz tıbbı, renal transplantasyonu desteklemektedir; bu bağlamda 2020 Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) Böbrek Nakli Alıcılarında Sonuçların ve Yönetimin Geliştirilmesine Yönelik Klinik Uygulama Rehberi'ne baktığımızda; kronik böbrek hastalığı olan ve son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemesi beklenen tüm hastaların, cinsiyet, etnik köken ve sosyoekonomik düzey ayrımı yapılmaksızın nakil adayı olarak değerlendirilmesi, bilgilendirilmesi ve eğitilmesi önerilmektedir (2).

Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de organ ve doku nakillerinin sayısı her yıl giderek artmaktadır; en sık yapılan solid organ nakli olarak hem dünyada hem ülkemizde renal transplantasyon başı çekmektedir (3, 4). Dünya Sağlık Örgütü ve İspanya Nakil Örgütü işbirliğinde kurulan Küresel Bağış ve Nakil Birimi (GODT) verilerine göre, dünya genelinde 2019 yılında 153.863 transplantasyon operasyonu kaydedilmiş, yarısından fazlası kadaverik vericiden olmak üzere toplamda 107.540 böbrek nakli gerçekleştirilmiştir (4). Amerika Renal Data Sistemi (USRDS) verilerine göre ise, 2018 yılı için kümülatif böbrek nakli sayısının, 2017'den bu yana %6,5 artarak tüm zamanların en yüksek seviyesi olan 22.393'e ulaştığı rapor edilmiştir (5). Ülkemiz için 2019 yılı GODT verileri, toplam 3863 böbrek nakli operasyonunun 808'inin kadaverik, kalanının canlı vericilerden alındığını göstermektedir ki, kadaverik vericilerden alınan greft oranları hem global verilere hem Avrupa verilerine göre ülkemizde düşük yüzdelerdedir (4). Ancak Türkiye'deki canlı vericiden böbrek nakil oranları, ülkemizin 2019 yılı için Uluslararası Organ Bağışı ve Nakli Kurulu'sunun (IRODaT) listelerinde ilk sırada yer almasını sağlamıştır (6). Organ bağışı oranlarımızın geleneksel ve dini faktörlerden kaynaklı düşük seyretmesi nedeniyle, ulusal nakil derneklerince kadaverik organ bağışçısı olunması konusunda teşvik kampanyaları devam etmektedir (7, 8). Yine de tüm çabalara ve yıllık böbrek nakli operasyonu sayılarındaki artışa rağmen, hem dünyada hem de ülkemizde renal transplantasyon operasyonlarının ve organ bağışlarının oranı, yıllık olarak artmakta olan ihtiyacı karşılayamamaktadır (9). Amerika'da bu oranların 2018 yılı için böbrek nakli bekleme listesine yeni eklenen 26.726 son dönem böbrek yetersizliği tanılı hasta sayısı ile tüm zamanların en yüksek seviyesine ulaştığı

bildirilmiştir (5). Ülkemiz Türkiye Organ Nakli Vakfı 30 Haziran 2021 tarihli verilerine göre ise, yapılan renal transplantasyon sayısı 3703 iken; son dönem böbrek yetersizliği tanısıyla renal replasman tedavisi almakta olup nakil sırasında bekleyen hasta sayısı her yıl giderek artarak günümüz için 24.990 sayısına kadar ulaşmıştır (10). Üstelik her ne kadar geçtiğimiz dekada greft sağkalım oranları giderek artış göstermiş olsa da (5), yapılan nakil operasyonları sonrası halen çeşitli nedenlerle greft disfonksiyonu gelişebilmektedir (11). Transplantasyon yapmak kadar nakil sonrası greft fonksiyonlarını korumak adına kısa ve uzun dönem komplikasyonları önleyici, erken tanıyıcı ve optimal şartlarda tedavi edici yöntemlerin geliştirilmesi önemlidir. Renal transplant alıcılarında hem morbidite hem mortalite sebebi olup greft kaybı ile sonuçlanan komplikasyonlarla mücadele ve immünsüpresyon, nakil sonrası takip protokollerinin temelini oluşturur. Bu önlenabilir ve tedavi edilebilir komplikasyonların başında nakil sonrası görülen enfeksiyonlar gelmektedir (12). Renal transplant alıcılarında enfeksiyonlar, gelişmekte olan ülkelere ve bulaşıcı hastalıklar açısından epidemik bölgelerde günümüz tıbbındaki gelişmelere rağmen halen sağkalım oranlarının iyileştirilebilmesinin önündeki en büyük engel olarak önemini korumaktadır (13).

Renal transplant alıcılarında sağkalım oranlarını iyileştirmesi ve greft disfonksiyonu oranlarını azaltması bakımından enfeksiyonları erken tanımak önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda, enflamasyonu ve kötü sonuçlanımları tespit etmedeki başarısı önceki çalışmalarla kanıtlanmış NLR'nin, renal transplant alıcılarında enfeksiyon varlığını öngörmeye maliyet etkin, kolay ulaşılabilir, pratik ve duyarlı bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Transplantasyon Tanım ve Tarihçesi

En eski haliyle tanımlanışı antik Yunan, Roma, Çin ve Hint mitolojisi dönemlerine kadar uzanmakla birlikte, transplantasyon geleneksel olarak; bir organın cerrahi yöntemle verici (donör) bireyden alınarak alıcı bireye nakledilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır (14). Genel yargı tıbbın gelişim süreci içerisinde transplantasyonun tarihçesinin çok yeni olduğu yönündedir ancak; insanoğlunun doku ve organ nakli üzerine deneyimleri, tarih öncesi çağlara kadar uzanmaktadır. Dünyanın en eski medikal kayıtlarından biri olan *Sushruta Samhita*, cerrahi tıp bilimleri alanında milattan önce 600'lü yıllara ait Sanskritçe yazılmış en önemli eserlerden biri olarak atfedilmekte, hasar görmüş burun ve kulak restorasyonlarına dair ameliyat kayıtları, modern çağda gerçekleştirilmekte olan rekonstrüktif cerrahi yöntemlerle benzer şekliyle tasvir edilmektedir (15). Kayıp doku yerine canlı vericiden transplantasyon, ortaçağ dönemine denk gelmiş; ancak 1700'lü yıllara kadar transplantasyon yalnızca canlı vericiden alınmış olan doku veya organın alıcıya nakledilmesi olarak tanımlandığından vericinin ölmesiyle alıcıya nakledilen organın da öldüğüne dair batıl inanışlar hüküm sürmüştür; 1700'lü yılların erken dönemlerinde bu mitlerin şehir efsanesi olduğu gerçeğinin hızla Avrupa'ya yayılması, transplantasyon alanındaki gelişmeleri modern çağda 19. Yüzyıl sonları ile 20. Yüzyılın başlarına kadar taşımıştır (15).

Organ nakli konusundaki güncel bilgilerimiz ışığında, başarılı bir transplantasyon, ancak ve ancak kesin ve iyi tanımlanmış koşullar altında gerçekleştirilmelidir; alıcı ve vericinin sağlık durumu, donör dokusunun reddini önleyecek optimal önlemler (enfeksiyon kontrolü ve alıcının immünsüpresyonu gibi), titizlikle üzerinden geçilmiş pre-operatif hazırlıklar, kısa ve uzun dönem post-operatif bakım gibi çok faktörlü bir yaklaşım ve uygulama stratejisi geliştirilmesi uzunca bir zaman almış, modern transplantasyonun gelişmesi için anesteziyoloji, cerrahi ve immünoloji gibi çeşitli tıp alanlarında gerçekleşen ilerlemeler sonrası transplantasyon biliminde başarıların kaydedilmesi söz konusu olabilmektedir (16, 17).

Terapötik bir yöntem olarak tarihte doku transplantasyonunun ilk kullanımı, kornea yaralanmalarının tedavisi için olup, 1837'de İrlandalı Samuel Bigger tarafından tam kalınlıkta bir korneanın evcil bir ceylanın kör gözüne başarıyla nakledilmesiyle, insanlarda ise 1906'da ilk başarılı kornea naklinin gerçekleştirilmesiyle kayıtlara geçmiştir (16).

2.2. Renal Transplantasyon

Organ nakli, modern tıptaki en büyük ve başarılı gelişmelerden biridir. Transplantasyon çoğu zaman son dönem organ yetersizliği olan hastalar için, kötü sonuçlanımları önlemede ve sağkalımı iyileştirmede tek şans olabilmektedir (18). Bu bağlamda renal transplantasyon, son dönem böbrek yetersizliği hastalarında en iyi ve en maliyet etkin tedavi yöntemidir. Bu durum, kronik renal replasman tedavisi alan hastalara kıyasla böbrek naklinin genel sağ kalım oranlarını ve yaşam kalitesini iyileştirmesiyle ilişkilidir (19).

İlk insan böbrek allogreft nakli 3 Nisan 1933'te Sovyetler Birliği'nde Ukraynalı cerrah Yu Yu Voronoy tarafından yapılmış; operasyon teknik olarak başarılı olmasına rağmen renal revaskülarizasyon gerçekleşene kadarki süreçte uzayan sıcak iskemi ve alıcı-verici arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğu nedeniyle transplantasyon, alıcının operasyon sonrası 2. gününde ölmesiyle sonuçlanmıştır (20).

Bundan sonrası iki dekad boyunca, renal transplantasyon uygulayan kliniklerin ve klinisyenlerin sayısı giderek artmakla birlikte; bu dönemlerde cerrahi alandaki diğer gelişmelere rağmen, immünoloji hususundaki bilinmezler, organ nakli konusundaki başarısızlıkların devam etmesindeki temel neden olarak istikrarını korumaya devam etmiştir (21).

İnsandan insana ilk başarılı böbrek nakli, 23 Aralık 1954'te Boston'da, Peter Bent Brigham Hastanesi'nde, 24 yaşındaki bir ikizin böbreğinin son dönem böbrek yetersizliği evresindeki diğer ikizine nakledilmesiyle meydana gelmiş, transplante edilen böbrek, alıcı 8 yıl sonra kardiyak sebeplere bağlı olarak vefat edene kadar normal fonksiyonlarını korumuştur. Dr. Joseph Murray alıcının, Dr. J. Hartwell Harrison ise vericinin cerrahi ekibine liderlik etmiş, bu başarı Dr. Murray'a 1990 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazandırmıştır (22). Bu ilk başarı, doku ve organ transplantasyonu alanındaki araştırmacılar ve klinisyenler arasında önemli bir heyecan yaratmış, dünya çapında tek yumurta ikizleri üzerinde bir dizi böbrek nakli ameliyatları devam etmiş ve Dr. Murray'dan sonra ilk başarılı böbrek allogrefti 1960 yılında, Birleşik Krallık – Edinburgh'da Dr. Woodruff ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir (23).

Vasküler anastomoz ve sütür teknikleri gibi alanlarda gelişmeler kaydedilmesi ile solid organ transplantasyonunda cerrahi başarılar elde edilmesine rağmen, greft fonksiyonunun uzun dönemde korunması adına immünsüpresif tedavi modalitelerinin geliştirilmesine ihtiyaç olduğu fark edilmiş, bu bağlamda İngiliz bir cerrah olan Peter Medawar, nakil sonrası immünsüpresyon gerekliliğini ilk kez tanımlayan bilim insanı olarak kayıtlara geçmiştir (24). İmmünsüpresyona yönelik ilk girişimler, modern immünsüpresif

tedavi rejimlerinden çok uzak olarak, radyasyon terapisi ile yapılmış olup; bu anlamda 1955 yılında Dr. Main ve Dr. Phren, radyasyon yoluyla immünsüpresyonun kemik iliği transplantasyonunun başarısını artırdığını göstermiş, 1958’de ise renal transplant alıcılarının nakil prosedüründen önce tüm vücut ışınlamasına tabi tutulduklarında, greft fonksiyonunda kısa süreliğine de olsa iyileşme kaydedilmesiyle, immünsüpresyon ihtiyacının önemi anlaşılmıştır (25). Yöntem olarak radyasyon terapisinin terkedilmesi ise 1960’lı yıllardan sonra ilk başarılı ajan olarak azatioprin ve takibinde siklosporin, takrolimus gibi diğer tedavi ajanları kullanılarak farmakolojik immünsüpresif tedavi protokollerinin geliştirilmesiyle olmuş, bu sayede solid organ transplantasyonu hususundaki başarılar da esas bir ivme kaydedilmiştir (25, 26).

Ülkemizde ise ilk başarılı organ nakli, Prof. Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından, 1975 yılında, bir anneden oğluna yaptıkları canlıdan böbrek nakli olarak kayıtlara geçmiş; aynı ekip, 1978 yılında ilk kadavradan böbrek naklini gerçekleştirmiştir (27).

2.3. Renal Transplantasyon Sonrası Sık Karşılaşılan Sorunlar

Greft sağ kalımını kötüleştiren komplikasyonlar ve bu komplikasyonların önlenmesi meselesi, renal transplant alıcılarında günümüz bilimsel gelişmeleri ışığında dahi bir zorluk olmaya devam etmektedir (28). Hem renal transplant alıcılarında, hem de donörlerde cerrahi, immünolojik ve enfeksiyöz olmak üzere geniş bir yelpazede bir dizi komplikasyonla karşılaşmak söz konusu olabilmektedir. Bu sorunların kaynakları, sadece nakil sonrası döneme değil, nakil öncesi ve nakil sırası döneme de ait olabilir (Tablo 1). (29, 30).

Tablo 1. Renal transplantasyon sonrası sık karşılaşılan sorunlar

Cerrahi Komplikasyonlar
Kanama, hematom
Lokal yara yeri enfeksiyonları
Vasküler sorunlar
Renal arter trombozu
Renal ven trombozu
Renal arter stenozu
Arteriyovenöz fistüller
Psödoanevrizma
Üreter darlığı

Tablo 1 (devam). Renal transplantasyon sonrası sık karşılaşılan sorunlar

Üriner kaçak
Lenfösel
Böbrek taşı
Enfeksiyöz Komplikasyonlar (Bkz. Bölüm 2.4.)
İmmünolojik Komplikasyonlar
Primer non-fonksiyonel böbrek
Gecikmiş greft fonksiyonu
Rejeksiyonlar
Hiperakut rejeksiyon
Akut allogreft rejeksiyonu
1. T hücre aracılı (akut sellüler rejeksiyon)
a. Tübülointerstisyel (Banff Tip I)
b. Endarterit (Banff Tip II)
c. Glomerüler (akut allogreft glomerülopati)
2. Antikor aracılı (akut humoral rejeksiyon)
a. Kapiller (peritübüler +/- glomerüler)
b. Arteriyel (fibrinoid nekroz; Banff Tip III)
Kronik allogreft rejeksiyonu (humoral veya bilinmeyen patogeneze)
1. Tübülointerstisyel
2. Vasküler (kronik allogreft arteriyopati)
3. Glomerüler (akut allogreft glomerülopati)
Asit-Baz, Sıvı-Elektrolit Sorunları
Hipo-hipervolemi
Hipo-hipernatremi
Hipo-hiperkalemi
Hipofosfatemi
Hiperkalsemi
Hipomagnezemi
Metabolik asidoz

Tablo 1 (devam). Renal transplantasyon sonrası sık karşılaşılan sorunlar

Metabolik Sorunlar
Kilo alımı
Kardiyovasküler komplikasyonlar
Hipertansiyon
Yeni gelişen diyabetes mellitus
Lipit metabolizması sorunları
Kemik-Mineral Sistem Bozuklukları
Posttransplant osteoporoz
Posttransplant avasküler nekroz
Hematolojik Sistem Bozuklukları
Posttransplant anemi
Enfeksiyon ilişkili anemiler
İlaç ilişkili anemiler
Posttransplant eritrositoz
Lökopeni ve pansitopeni
Trombositopeni
Trombotik mikroangiopati
Lenfoproliferatif hastalıklar
Yolcu lenfosit sendromu
Hemofagositik sendrom
Malignensi
Cilt maligniteleri
Bazal hücreli karsinom
Skuamoz hücreli karsinom
Kaposi sarkomu
Cilt dışı maligniteler
Lenfoproliferatif hastalıklar
non-Hodgkin lenfoma
Genitoüriner sistem maligniteleri
Gastrointestinal sistem maligniteleri

Tablo 1 (devam). Renal transplantasyon sonrası sık karşılaşılan sorunlar

Tiroid/paratiroid bez maligniteleri
Tekrarlayan Hastalıklar
IgA nefropatisi
Fokal segmental glomerüloskleroz
İdiyopatik membranöz glomerülonefrit
Membranoproliferatif glomerülonefrit Tip 1 ve 2
ANCA ilişkili glomerülonefrit
Sistemik lupus eritematozus
Anti-glomerül bazal membran hastalığı
Hemolitik üremik sendrom
Trombotik trombositopenik purpura
ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor IgA: İmmünoglobulin A

2.4. Böbrek Alıcılarında Bir Komplikasyon Olarak Enfeksiyonlar

Böbrek nakli alıcılarında yoğun immünsüpresif ilaç kullanımı, cerrahi işlemler ve çevresel faktörler gibi nedenlerle enfeksiyon riski genel popülasyona göre giderek artış göstermektedir (31). Bu hasta grubunda enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi ve yönetimi, dikkatli ve çok yönlü bir yaklaşım gerektirmektedir. Önlenebilmesi halinde nakledilen organın işlevini koruyan, alıcıların survisine olumlu katkı sağlayan bir konu iken; nakil operasyonu öncesinde, sırası ve sonrasında da görülebilmesi, hem verici hem alıcıdan kaynaklı faktörlerle ilişkili olabilmesi ve post-transplant tedavi modalitelerinin kendisinin de enfeksiyonlara zemin hazırlaması nedeniyle hasta ve/veya klinisyen açısından bakıldığında zorlayıcı bir süreç olabilmektedir. Bu süreci kolaylaştırmak adına ilk yapılması gereken, nakil alıcısında enfeksiyon riskini belirlemek olmalıdır. Her nakil alıcısı için özelleştirilmiş bir strateji ile risk faktörlerinin anlaşılması, renal transplant alıcılarında görülen bulaşıcı enfeksiyöz hastalıklar için ayırıcı tanıların yapılabilmesine ve hastaya özgü risklere uygun olan, enfeksiyon profilaksisi, aşılama yöntemleri gibi önleyici modalitelerin geliştirilmesine olanak tanınması açısından önemlidir (32). Herhangi bir enfeksiyöz ajana maruziyet sonrası, konağın yani renal transplant alıcısının patojenle etkili bir şekilde başa çıkma yeteneği, karşılaşılan organizmanın ne zaman alındığı, ne kadar alındığı ve virölansı dahil edilerek hesaplanması gereken epidemiyolojik maruziyet derecesi ile konakçının enfeksiyon riskine katkıda bulunan “net immünsüpresyon durumu” olmak üzere iki temel

faktörden etkilenmektedir (33). Net immünsüpresyon durumu ile; renal transplant alıcısının kullanmakta olduğu immünsüpresif ilaçlar ve iyatrojenik durumlar dahil olmak üzere kişide enfeksiyon için risk faktörlerinin belirlenmesi ifade edilmektedir (33). Enfeksiyon için risk faktörleri; alıcının kullandığı immünsüpresif ajanlar ve dozlarına, ne kadar süredir immünsüpresif ilaç kullanımı olduğuna, nakil sonrası operasyon bölgesindeki sızıntı miktarına, geciken yara iyileşmesine, cerrahi drenaj için kullanılan kateterlerin uzun süreli kullanıp kullanılmadığına, postoperatif dönemdeki entübasyon süresine, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımına, greft organ disfonksiyonuna eşlik eden böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğuna, komorbiditelere, CMV, EBV, HBV, HCV veya HIV gibi immünomodülatör bir virüs ile enfeksiyonun varlığına kadar çok geniş bir yelpazede tanımlanmaktadır (34). Elbette ki, greft disfonksiyonunun önüne geçerek nakil sonrası ilk bir yılını fonksiyonel greft ile tamamlayan hastalarda yıllık mortalite yüzdelerinin, renal replasman tedavisi altındaki kronik böbrek yetersizliği hastalarının mortalite yüzdelerinden daha düşük seyretmeye başlaması, alıcılarda başarılı bir immünsüpresyon tedavisi uygulanması gerekliliğinin kavranışı ve hayatı tehdit eden ölümcül enfeksiyonların bertaraf edilmesi ile aynı döneme tekabül etmektedir; özetle, enfeksiyon kontrolü ve önlenmesi kapsamında nakil alıcılarında en önemli husus, optimal bir immünsüpresyon olmalıdır ve bu bilgi, uzun zamandır transplant alıcılarının tedavisinde mihenk taşıdır (35). Yine kronik böbrek yetersizliğinde renal transplantasyonun, renal replasman tedavilerine kıyasla maliyet etkin konuma gelmesi, hem organ naklinin direkt olarak sürvi üzerine olumlu etkisi, hem de nakil alıcılarındaki başarılı enfeksiyon kaynak kontrolü ile önlenebilir ölüm nedenlerinin ve sakatlıkların engellenmesiyle sağlanmıştır (18).

Böbrek nakli alıcılarında enfeksiyonların başarılı yönetimi, konağın immün durumunun ve maruz kalınan enfeksiyöz etkenin erken tespitinin kombinasyonu ile olmakla birlikte; alıcıların immünsüpre olmalarından kaynaklı sağlıklı bireylere göre daha geniş bir enfeksiyöz patojen spektrumuna karşı duyarlı olmaları, etkenle karşılaşıldığında ise bağışık yanıtın baskılanmasının gereği azalmış belirti ve bulgular sergilemesi nedeniyle zordur (36). Üstelik günümüzde, post-transplant standart immünsüpresyon tedavi rejimlerine ek olarak, HLA-uyumsuz ve/veya ABO-uyumsuz canlı vericiden böbrek nakli operasyonlarına bağlı antikor aracılı rejeksiyonları engellemek için intravenöz plazmaferez ve intravenöz standart ya da yüksek doz immünoglobulin uygulamasıyla plazma B hücre desensitizasyonundan splenektomiye, C1 esteraz inhibitörlerinden anti-B hücre ajanı olarak rituksimab veya bortezomib, eculizumab gibi diğer ajanların kullanımına varan ek tedaviler ile postoperatif bir komplikasyon olarak enfeksiyonların potansiyelleri giderek artmaktadır

(37). Bağışıklığı baskılanmış bu transplant alıcısı hastaların, yüksek morbidite ve mortalite ile enfeksiyonları kötü tolere etmeleri, bu hastalarda antimikrobiyal tedaviye rehberlik edebilmesi adına erken konulmuş ve spesifik bir tanıya duyulan ihtiyacın aciliyeti nedeniyle klinisyenlerin optimal yöntemler geliştirmesi kaçınılmazdır. Bu nedenle; renal transplant alıcılarında enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü başarısını artırabilmek adına maksimum faydayı sağlayabilecek, enfeksiyonların erken tanınmasını, bu sayede en hızlı şekilde tedavi ve kontrol önlemlerinin alınmasını sağlayabilecek çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir; klinisyenler bu hasta grubunda görülen enfeksiyonları kaynağına, zamanına ve etiyolojik faktörlere göre kategorize etmişlerdir (38).

2.4.1. Kaynağına göre enfeksiyonların sınıflandırılması

Epidemiyolojik olarak renal transplant alıcılarında enfeksiyonlar; vericiden kaynaklı enfeksiyonlar, alıcı kaynaklı enfeksiyonlar, hastane kökenli enfeksiyonlar ve toplum kökenli enfeksiyonlar olmak üzere 4 ana grupta kategorize edilmektedir (Tablo 2) (39).

Tablo 2. Transplantasyonla ilgili önemli epidemiyolojik maruziyetler

Verici kaynaklı enfeksiyonlar
Viral
Herpesvirus ailesi (CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, HSV)
Hepatit virüsü (HBV, HCV)
Retrovirüs ailesi (HIV, HTLV-1/2)
Diğerleri (Kuduz, LCMV, WNV)
Bakteriyel
Gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler (<i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>)
<i>Mycobacteria</i>
<i>Nocardia</i> türleri
Fungal
<i>Candida</i> türleri
<i>Aspergillus</i>
Endemik mantarlar (<i>Cryptococcus neoformans</i>)
Coğrafik mantarlar (<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>)

Tablo 2 (devam). Transplantasyonla ilgili önemli epidemiyolojik maruziyetler

Paraziter
<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Trypanosoma cruzi</i>
Alıcı kaynaklı enfeksiyonlar
<i>Mycobacteria</i>
Viral enfeksiyonlar (HSV, VZV veya zona)
Histoplazmoz
Koksidioidomikoz
Parakoksidiomikoz
Hastane kökenli enfeksiyonlar
Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
Vankomisin dirençli <i>Enterococci</i>
Karbapenem dirençli <i>Enterobacteriaceae</i> ve GSBL pozitif gram-negatif basiller
<i>Aspergillus</i> türleri
<i>Non-albicans Candida</i> türleri
Toplum kökenli enfeksiyonlar
Gıda kaynaklı ve su kaynaklı (<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Cryptosporidium</i> , Hepatit A, <i>Campylobacter</i>)
Solunum virüsleri (RSV, influenza, parainfluenza, adenovirüs, <i>metapneumovirus</i>)
Sıklıkla çocuklardan kaynaklı yaygın enfeksiyonlar (koksakivirüs, parvovirüs, polyomavirüs, papillomavirüs)
Atipik solunum patojenleri (<i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i>)
<i>Cryptococcus</i> ,
<i>Pneumocystis jirovecii</i>
Parazitler (<i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Leishmania</i> , <i>T. gondii</i> , <i>T. cruzi</i>)
Amipler (<i>Naegleria fowleri</i> , <i>Balamuthia mandrillaris</i>)

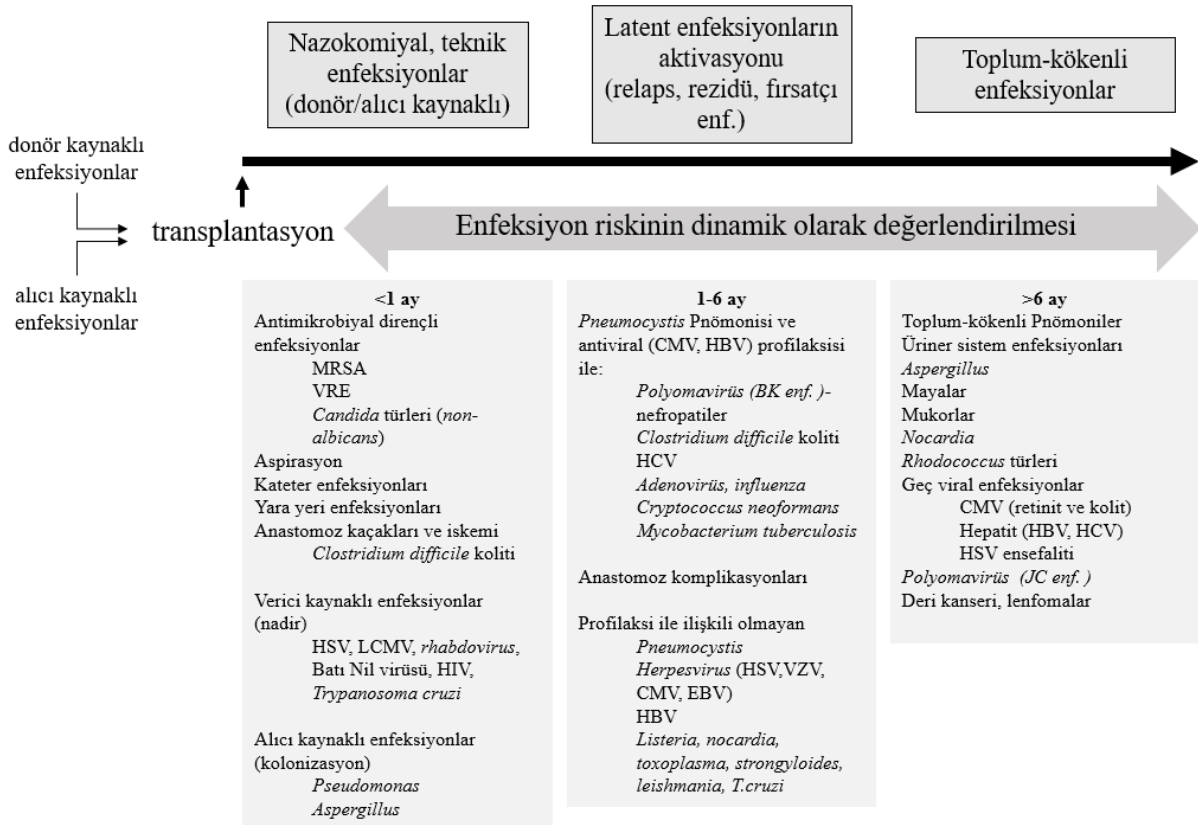
CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Epstein-Barr virus, GSBL: genişlemiş spektrumlu B-laktamaz, HHV-6: Human herpesvirüs-6, HHV-7: Human herpesvirüs-7, HHV-8: Human herpesvirüs-8, HSV: Herpes simpleks virüs, HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus, HIV: Human Immunodeficiency Virus, HTLV-1/2: Human T-lymphotropic virus type 1/2, LCMV: Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus, RSV: Respiratory Syncytial Virüs, WNV: West Nile virus, VZV: Varicella-zoster virus

Vericiden kaynaklı enfeksiyonlar hem viral ve paraziter patojenlerde olduğu gibi nakil öncesi dönemden latent kalarak, hem de bakteriyel ve fungal patojenlerde olduğu gibi

cerrahi sırası transloke olabilir. Nakil öncesi latent enfeksiyonlar göz önünde bulundurulur, ve renal transplantasyon elektif bir cerrahi olduğundan; operasyon öncesi kaynak kontrolü nakil sonrası enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir (39).

2.4.2. Zamanına göre enfeksiyonların sınıflandırılması

Renal transplant alıcılarında enfeksiyonlar, zamanlamalarına göre birinci faz, ikinci faz ve üçüncü faz enfeksiyonlar olarak sınıflandırılmaktadırlar (40). İlk faz enfeksiyonlar, transplantasyon sonrası ilk bir aylık süreci kapsamakta iken, ikinci faz enfeksiyonlar; geleneksel olarak bir ila ilk üç aylık dönemi temsil etmekte, ancak özellikle CMV ve herpes gibi sık viral enfeksiyon etkenlerinin, profilaktik tedaviler ve izlemlerindeki başarı oranlarının artması nedeniyle kimi kaynaklarda bir ila altı, kimi kaynaklarda bir ila on iki aylık süreler kadar genişletilmiş olarak bildirilmektedir (39-41). Renal transplant alıcılarında görülen enfeksiyonların zamansal dağılımı, Şekil 1’de görüldüğü gibidir (40).



Şekil 1. Renal transplant alıcılarında görülen enfeksiyonların zamansal dağılımı

Enfeksiyonları oluş zamanına göre sınıflandırmanın faydası, hastalık ciddiyetinin öngörülmesine sağladığı katkıdır. Linares ve arkadaşlarının renal transplant alıcılarında

enfeksiyon ilişkili mortalite üzerine 1218 böbrek nakilli olgu üzerinden düzenledikleri geniş kohortlarının sonuçları, bu hastalarda ilk 3 ay içerisinde görülen erken evre enfeksiyonların nakilden 2 yıl ve sonra görülen geç evre enfeksiyonlara göre daha mortal seyrettiğini ortaya koymuştur (42). Bu zamansal ayırım, erken evre enfeksiyöz komplikasyonlarla başvuran renal transplant alıcılarına daha fazla tıbbi kaynak aktarılması hususunda klinisyenlerin hassasiyetini arttırması açısından önemlidir.

Nakil sonrası dönemde gelişen enfeksiyonların oluş zamanına göre sınıflandırılması; ampirik tedavi başlanmasına, hastalık ciddiyetinin öngörülmesine ve ayırıcı tanılarının oluşturulmasına kılavuz olması bağlamında geleneksel olarak uygulanmakta olan bir sınıflandırma sistemidir ancak; kesin tanı-tedavi modalitelerinin geliştirilebilmesi için bu hastalarda mutlaka neden olan patojenin izolasyonu gerekmektedir (43).

2.4.3. Etiyolojiye göre enfeksiyonların sınıflandırılması

Renal transplant alıcılarında tüm enfeksiyöz komplikasyonlar arasında viral ajanlarla enfeksiyonlar; çok çeşitli olmaları, latent kalabilme özellikleri ve enfektiviteleri nedeniyle en yaygın olarak görülen ve prevalansı giderek artmakta olan enfeksiyonlar olarak kabul edilmektedir. Direkt etkileriyle sebep olabildikleri maligniteler ve enfeksiyöz komplikasyonları üzerinden hem kısa hem uzun dönem düşük sağkalım oranları nedeniyle viral ajanları nakil öncesi dikkatli şekilde taramak, vericide latent olarak saptandıklarında nakil planını ertelemek veya iptal etmek, bazı viral ajanlara yönelik post-transplant rutin profilaksi tedavisi planlamak, immünsüprese olan bu hasta grubunda aktif enfeksiyonun klinik bulgularının atipik şekilde prezante olabileceğini bilmek önemlidir (44).

En sık görülen viral etkenler; CMV, HSV, EBV, VZV, HBV, BK virüs ve adenovirüsler olarak bilinmektedir. CMV ve BKV, bu viral ajanlar arasında en sık görülenleridir. CMV ile enfekte olan hastalarda ateş, lökopeni, transaminaz yüksekliği ve enterokolit görülebilmektedir. Böbrek nakli alıcılarında CMV enfeksiyonları yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Özellikle endemik bölgeler ve gelişmekte olan ülkelerde hepatit virüsleri ve HIV sık rastlanan viral ajanlardır. Akut ve kronik dönemlerde rejeksiyonları sık tetiklemelerinden ötürü viral etiyolojik ajanları erken tespit ve doğru yönetim kritik öneme sahiptir (44).

Renal transplant alıcılarında görülen bakteriyel enfeksiyonların çoğu, hastalarda kolonize olmuş mikroorganizmaların varlığı nedeniyle oluşmaktadır. Mikrobiyolojik etiyoloji, genel popülasyonla benzerdir; üriner sistem enfeksiyonlarında en sık etkenler *Escherichia coli*, enterokoklar ve *Pseudomonas aeruginosa* olarak bildirilirken, pulmoner

enfeksiyonlarda *Streptococcus pneumoniae* ve diğer üst solunum yolu florası üyeleri en sık etkenlerdir. İmmünsüpresif olmaları ve hastane temasının uzunluğu gibi nedenlerle dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyonlar, normal popülasyonda görülenden daha fazladır. Transplant hastalarında oluşan fırsatçı bakterilerle enfeksiyonlar da sıktır (35). Bakteriye enfeksiyonlar genelde transplantasyondan sonra ilk 1 ay içinde görülür. Bu nedenle tüm transplantasyon programları, korunmada perioperatif antibiyotik profilaksisini içermektedir (45).

2.4.4. Tutulan vücut bölgesine göre enfeksiyonların sınıflandırılması

2.4.4.1. Üriner sistem enfeksiyonları

Renal transplant alıcılarında en sık görülen enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonlarıdır (46). 2019 yılı Amerika Transplantasyon Derneği'nin kılavuzunda, böbrek nakli alıcılarında üriner sistem enfeksiyonlarının prevalansının, kayıt tutma konusundaki yetersizlikler, tanı kriterleri konusunda ortak bir paydanın olmayışı, bölgeden bölgeye farklılık gösteren sosyoekonomik düzeyler ve yetersiz takip süresi gibi nedenlerle, değişken yüzdelere görülmekte olduğu ve kabaca %7 ila 80 arasında değiştiği bildirilmiştir (47). Prevalans dağılım aralığının bu kadar geniş olmasında altta yatan sebepler arasında nakil sonrası dönemde kullanılan antibiyotik profilaksilerindeki farklılıklar ve takip sürelerindeki değişkenlik de suçlanmaktadır (48). Üriner sistem enfeksiyonlarının bir sonucu olarak bu hastalarda greft disfonksiyonu, böbrek fonksiyonlarında geri bozulma, renal replasman tedavisi ihtiyacı, sepsis ve ölüme kadar varan morbidite ve mortalitelerin görülmesi nedeniyle, üriner sistem enfeksiyonlarının renal transplant alıcılarındaki yüksek prevalansının nedenleri ortaya konulmaya çalışılmış, klinisyenler bu sıklığın, sadece immünsüpresyonla açıklanamayacağını, nakledilen böbrek greftinde fizyolojik anti-reflü mekanizmalarının olmaması, normal üreter uzunluğundan daha kısa bir greft üreteri ile karşı karşıya olunması gibi anormal fizyolojik faktörlerin de üriner sistem enfeksiyonlarının prevalansını veziköüreteral reflü ve sonucunda tekrarlayan enfeksiyonlar ile renal greft dokusunda skar meydana getirerek artırdığını ortaya koymuşlardır (49). Shimizu ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımladıkları, 182 renal transplant alıcısından oluşan ve bu hasta grubunda nakil işlemi sonrası meydana gelen üriner sistem enfeksiyonlarını öngörmeye yardımcı olabilecek faktörleri retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, renal transplant sonrası kadınlarda üriner sistem enfeksiyonlarının görülme sıklığının, erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu

bulmuşlar; bu bağlamda kadınlarda üretra uzunluğunun anatomik olarak erkek üretrasından daha kısa olması ve üretra ağzının, vajina ve anüs açıklığına daha yakın olmasının kadınlar lehine olan sonuçlar açısından etken olabileceğine vurgu yapmışlardır (50). Yine aynı çalışmada renal transplant alıcılarında nakil sonrası üriner sistem enfeksiyonu görülen hasta grubunun daha ileri yaşta olduğu tespit edilmiş; araştırmacılar, yaşlı popülasyonda immobilité, bozulmuş doğal bağışık yanıt ve ileri yaşta oluşan artmış mesane atrofisi ile üriner retansiyon riskinin artmasına bağlı üriner sistem enfeksiyonlarına yatkınlığın oluşabileceğini savunmuşlardır (50).

Transplant sonrası ilk bir yıl içerisinde görülen üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili olarak asemptomatik piyüri veya bakteriürinin tedavi edilmesinin, olası enfeksiyon riskini azaltabileceği hususunda netlik kazanmamış görüşler bildirilmiştir (51, 52). Asemptomatik piyürinin hangi koşullarda tedavi edilip edilmeyeceği konusu tartışmalı olsa da, renal transplant alıcılarında üriner sistem enfeksiyonu progresyonu olasılığına karşılık, asemptomatik piyüri açısından farkındalık kazanmanın önemine vurgu yapılmıştır (52). Bununla birlikte, Lusardi ve arkadaşları ise, kısa süreli mesane foley kateteri kullanımı söz konusu olan postoperatif hastalarda antibiyotik profilaksisinin, mikrobiyolojik olarak endike olduğu durumlarda verilen antibiyotik tedavisine kıyasla, 24 saatten uzun süreli mesane kateteri olan hastalarda bakteriüri oranlarını azalttığı sonucuna varmışlardır (53). Böbrek nakli sonrasında görülen üriner sistem enfeksiyonu gelişimi için diğer risk faktörleri bir çalışmada postoperatif dönemde uzamış hastane yatış süreleri ve beden kitle indeksi yüksek olan hastalar olarak gösterilirken (54); başka bir çalışmada, bağımsız risk faktörleri olarak kadın cinsiyet, ileri yaş, nakil öncesi rekürren üriner sistem enfeksiyonu öyküsü, akut greft rejeksiyonu, indüksiyon tedavisi almış olmak ve CMV enfeksiyonu olarak rapor edilmiştir (55).

Üriner sistem enfeksiyonlarının renal transplant alıcılarında en sık görüldüğü zaman dilimi, çoğunluğu ilk bir ayda olmak üzere postoperatif ilk bir yıllık dönemi kapsamaktadır (28, 56). Ooms ve arkadaşlarının 2017 yılında yayımladıkları ve renal transplant alıcılarında nakil sonrası görülen üriner sistem enfeksiyonlarını geriye dönük olarak inceledikleri çalışmalarında; dahil edilen 417 hastada üriner sistem enfeksiyonu insidansı %28 olarak bildirilmiş ve %64,3'ünün ilk 20 günde tespit edildiği enfeksiyonların başlangıç zamanı için medyan değer 13 (3-82) gün olarak rapor edilmiştir (28). Yine Shams ve arkadaşlarının yapmış oldukları benzer bir çalışmada, dahil edilen 247 hasta geriye dönük olarak incelenmiş, nakil sonrası ilk bir yıl içerisinde üriner sistem enfeksiyonu görülme sıklığı

%22,7 olarak bildirilmiş ve %57,2'sinde enfeksiyonları ilk 3 ay içerisinde meydana geldiği rapor edilmiştir (56).

Üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmalara baktığımızda, etiyojide gram negatif bakterilerden gram pozitif bakterilere, mantarlara ve virüslere yayılan çok geniş bir yelpaze karşımıza çıkmaktadır (57). Klinik olarak üriner sistem enfeksiyonlarını, daha çok sağlıklı bireyler, çocuklar ve kadınlarda görülen non-komplike ve üriner kateteri olanlar, immünsüprese bireyler ve üriner trakt anomalisi olanlarda görülebilen komplike enfeksiyonlar olarak sınıflandırmak mümkündür; yapılan çalışmalara ait kanıtlar, her iki grupta da en sık etkenin *Escherichia coli* olduğunu göstermektedir (57). Renal transplant hastalarında üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan patojenlerin araştırıldığı çalışmaların sonuçları, yüzdeleri değişmekle birlikte bu hasta grubunda en sık *Escherichia coli*'nin saptandığı konusunda uzun zamandır hemfikirdir; Velioğlu ve arkadaşlarının 2021 yılında düzenledikleri çalışmalarında renal transplant alıcılarında üriner sistem enfeksiyonlarında *Escherichia coli* izole edilme oranları %73,2 iken, 2010 yılında Sorto ve arkadaşlarınca yapılan çalışmanın sonuçları da %73 ile benzerdir (58, 59). Normal popülasyona göre renal transplant alıcılarında daha sık görülmekte olan üriner sistem enfeksiyonlarının greft disfonksiyonu, mortalite ve morbiditelerin önemli bir sebebi olması, erken tanı ve spesifik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi konusunda daha fazla araştırma ile sonuçlanmaktadır (60).

2.4.4.2. Solunumsal enfeksiyonlar ve pnömoniler

Pnömoniler; yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip, özellikli hasta gruplarında sıklıkla yoğun bakım desteği gerektiren enfeksiyonlardır. Özellikli bir hasta grubu olan immünsüpresif organ nakli alıcıları, böbrek nakli alıcıları dahil, pnömoniler açısından risk altındadırlar. Çeşitli çalışmalarla toplum kökenli pnömoniler, %5 ila 10 arasında değişen insidans oranları ile, renal transplant alıcılarında görülen bakteriyel enfeksiyonların en sık 2. veya 3. nedeni olma özelliği taşımaktadırlar (61, 62). Transplantasyon sonrası ilk bir yıllık dönemde, toplum kökenli pnömoniler nedeniyle mortalite oranlarının 6 ila 12 kat arasında artış gösterebildiği bildirilmiştir (63). Renal transplant alıcılarında erken başlangıçlı (ilk bir yıl) ve geç başlangıçlı (bir yıldan sonra) pnömonili hastaların klinik özelliklerinin ve sağkalımlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, erken başlangıçlı pnömonilerde hastalık ciddiyeti daha yüksek, non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyaçları daha fazla, non-invaziv mekanik ventilasyon başarısı daha düşük, mekanik vantilatöre kalma ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatış süreleri daha uzun olarak

bulunmuştur (64). Renal transplant alıcılarında görülen pnömonilerin en sık mikrobiyolojik etkeni olarak bakteriler, takiben virüsler ve mantarlar suçlanmaktadır (65). Özellikle, ciddi pnömoni enfeksiyonu olan renal transplant alıcılarının mortalitesi, kritik bakım yönetimindeki ilerlemelere rağmen son yıllarda yüksek kalmaya devam etmektedir (66). Yüksek riskli hastaların erken teşhisi, uygun tedavinin uygulanmasına ve klinik sonucun daha da iyileştirilmesine yardımcı olacaktır. Pnömoni şiddet indeksi (PSI), CURB-65 skoru ve prokalsitonin gibi pnömonili immünsüpresif hastalarda riski sınıflandırmayı ve prognozu tahmin etmeyi amaçlayan birçok prognostik skorlama sistemi veya biyobelirteç geliştirilmiştir; ancak pnömonili böbrek nakli alıcılarında kötü sonucu öngörmek için klinik pratikte kullanılabilecek yüksek sensitif biyobelirteçler halen araştırılmaktadır (67, 68).

2.4.4.3. Akut Gastroenteritler

Organ nakli alıcılarında ishaller; dehidratasyon, kullanılan ilaçların artan toksisitesi ve rejeksiyon gibi sonuçlara yol açarak önemli bir morbidite sebebi olmaktadır. Diğer sistem enfeksiyonlarında olduğu gibi ishallerde de patojen çeşitliliği ön plandadır; immünsüpresif tedavi altındaki bu hasta grubunda en sık görülen etiyolojik ajanlar *Clostridium difficile*, CMV ve norovirüs iken daha az sıklıkla diğer bakteriyel, viral ve paraziter etkenlerle de olabilir. Bu popülasyonda ishal yönetimi, öncelikle altta yatan nedene yönelik olmalı, hastalarda mutlaka uygun hidrasyon stratejileri uygulanmalıdır (69).

2.4.4.4. İntra-abdominal enfeksiyonlar

Abdominal organ transplantasyona operasyonları sonrası, nakledilen organdan bağımsız olarak, cerrahi sırasında kullanılan teknikler ve asepsi-antisepsi prosedürleri ile ilişkili insizyonel enfeksiyonlar ve peritonitler görülebildiği gibi, transfer edilen organa özgü enfeksiyonlar da görülebilir. Renal transplant alıcıların özgü olarak; antibiyotik ve drenaj tedavisi gerektiren renal ve perinefrik apseler ile 4-6 haftalık antifungal tedavi gerektiren greft bölgesi kandidiyazisi bildirilmiştir (70).

2.5. Enfeksiyonların Erken Tanınmasına Yardımcı Bir Belirteç Olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı

Bakteriyel enfeksiyon mevcudiyetinde nötrofil hakimiyetinde lökositoz, viral enfeksiyon mevcudiyetinde ise lenfositoz varlığı, klinik pratikte yaygın olarak gözlenen, ancak mutlak olmayan bir ilişki olarak klinisyenlerce bilindiğinden; NLR, bakteriyel-viral enfeksiyonların ayırımında ve enfeksiyona bağlı sonuçları öngörmeye çoğu hastalık tablosunda kullanılagelen bir enfeksiyon biyobelirteçidir (71). Hem çeşitli enfeksiyonlarda

kötü sonlanımların hem de çeşitli hastalıklarda enfeksiyonların indikatörü olarak NLR'nin özellikle bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkisi net olarak ortaya konmuştur (72). Üstelik nötrofil veya lenfositopeninin tek başına olan potansiyel rolüne kıyasla NLR enfeksiyonu öngörmede daha önemli bir role sahiptir (73). Ayrıca iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, atriyal aritmiler, maligniteler, son dönem böbrek yetersizliği, periferik arter hastalıkları, sistemik lupus eritematozus gibi birçok hastalıkta, koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde, akut koroner sendromlar gibi kritik non-enfeksiyöz tanılarda hem nötrofil/lenfosit oranı hem de platelet/lenfosit oranı kronik enflamasyonun ve kötü sonlanımların güvenilir bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (74-79). Enflamasyonun bir sonucu olarak gerçekleşen endotel disfonksiyonunun, böbrek nakli alıcılarında ateroskleroz yoluyla greft hasarına sebep olabileceği bilgisi ışığında, enflamatuvar süreçleri başlatan komplikasyonların erken ve doğru tespitinde, non-invaziv, güvenilir ve ucuz bir biyobelirteç arayışı gündeme gelmiş; bu bağlamda NLR ve PLR'nin renal transplant alıcılarında nakil sonrası rejeksiyon, greft disfonksiyonu ve enfeksiyonlar gibi komplikasyonların tespitindeki değerini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır (80-83).

Kanserli dokuların hemen daima bir dizi lenfosit içeren enflamatuvar hücreler tarafından infiltre edildiğinin bilindiği ancak lenfositlerin hastalıklar üzerindeki immünolojik rollerinin henüz netlik kazanmadığı 1950'li yıllarda, bazı araştırmacılar tarafından, lenfositlerce gerçekleşen bu kanserli doku istilasının, immünolojik türden bir anti-kanser savunma mekanizması olabileceğinin ortaya atılmasıyla; 1959 yılında Berg ve arkadaşlarının, 1961 yılında ise Lane ve arkadaşlarının meme kanserli hastalar üzerinde yaptıkları histopatolojik incelemelerin sonuçları, lenfosit infiltrasyonunun yoğun gözlemlendiği kanserli dokulara sahip hastalarda 5 – 10 yıllık sağkalım oranlarının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (84, 85). Kanserli dokularda yüksek lenfosit oranlarının sağkalımla pozitif korelasyonunun kanıtlanması, NLR'nin kanser hastalarında periferik kanda da çalışılarak prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğinin temelini oluşturmuştur. Ancak NLR'nin periferik kanda ilk kez kullanımı 1967'de Bobb ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları araştırmada ozon maruziyeti indikatörü olarak kullanılabileceğini gösterdikleri çalışmayla kayıtlara geçmiştir (86). Kanser hastalarında ise periferik kanda NLR'nin ilk kez 1970 yılında Riesco ve arkadaşlarıncı yapılan çalışmalarında kullanıldığı görülmektedir; kanserli hastalarda cerrahi ve/veya radyoterapiye dayalı geleneksel kanser tedavisi öncesi periferik kanda bakılan lenfosit sayılarının yüksek, nötrofil sayılarının ise düşük olmasının, tedavi sonrası kür başarısı ile doğrudan pozitif ilişkisi olduğunun gösterilmesiyle, NLR'nin kullanılabileceği hastalık yelpazesi giderek genişlemiştir (86).

NLR'nin transplant hastalarında advers olayları, greft disfonksiyonunu, prognozu ve kötü sonlanımları öngörmedeki değerliliğini konu alan birçok çalışma vardır; Krishan ve arkadaşlarının 95 akciğer transplant alıcısı adayında geriye dönük olarak düzenledikleri çalışmanın sonuçları, nakil öncesi NLR yüksekliği varlığının, nakil sonrası greft kaybı ve 3 yıllık mortalite ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir (87). Seropian ve arkadaşlarının 111 kalp nakilli hasta ile yaptıkları çalışmanın sonuçları da 1 yıllık mortalite ile yüksek NLR düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (88). Renal transplant alıcılarında düzenlenen benzer çalışmalar da, yükselmiş NLR değerlerinin nakil sonrası greft reddi ve fonksiyon kaybı gibi kötü sonuçlarla ilişkisini bildirmişlerdir (89, 90).

Renal transplant alıcılarında nakil sonrası enfeksiyonlarla ilişkili olarak literatüre baktığımızda, nakil sonrası dönemde hasta yönetimindeki gelişmelere rağmen halen bir komplikasyon olarak enfeksiyonlar morbidite ve mortalite sebepleri arasında önemli bir paydaş olarak yerini korumaktadır. Bu nedenle NLR'nin konvansiyonel enfeksiyon biyobelirteçlerine üstün olup olmadığını ve kullanılabilirliğini araştıran birçok çalışma ile karşılaşmakla birlikte, her ne kadar sonuçlar NLR ve enfeksiyon ilişkili acil servis başvurularının pozitif korelasyonu lehine olsa da, literatür bilgileri çelişmektedir (91, 92). Üstelik literatürde, farklı popülasyonlarda farklı amaçlarla kullanılmış, henüz ortak bir konsensüs oluşturularak evrensel kullanıma uygun kesim değerleri bulunamamıştır (93). Bu nedenle bu çalışmamızı, literatürde NLR'nin acil servislerde enfeksiyon biyobelirteci olarak kullanılabilirliği ile ilişkili boşlukları doldurmak ve NLR için renal transplant alıcılarında nakil sonrası enfeksiyonları öngörmek adına kullanılabilecek evrensel cut-off değerlerin bulunmasına katkı sağlamak amacıyla tasarladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmamıza başlamadan önce Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından etik kurul onayı alınmıştır (Proje no: KA20/254, onay tarihi: 23/06/2020) (EK 1).

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Araştırmamızın yürütüldüğü Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, 3. basamak bir üniversite hastanesi olarak hizmet vermektedir. ‘Haberal Eğitim Vakfı’ ile Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı’nın ortak girişimleri sonucu 1993 yılında kurulmuş olan üniversitemizde Tıp Fakültesi, ilk kurulan vakıf üniversitesi fakültelerinden biri olma özelliği taşımaktadır. Üniversitemiz Genel Cerrahi Anabilim Dalı, eş zamanlı olarak fakültemizin kuruluşuyla birlikte faaliyetlerine başlamıştır ve çalışmalarını, hem genel cerrahi hem de böbrek ve karaciğer transplantasyonu konularında yoğunlaştırmıştır. Bugüne kadar üniversitemiz Ankara Hastanesi bünyesinde 1994 adet renal transplantasyon operasyonu gerçekleştirilmiştir. Ülkemiz organ donör sayısının azlığı nedeniyle bu operasyonların büyük bir kısmı kadavra üzerinden olmakla birlikte, canlıdan nakil süreçleri de başarıyla yürütülmektedir. Organ nakli üzerine hem ulusal hem global olarak sayısız başarılar imza atmış olan kurumumuzda nakil hastalarının transplantasyon sonrası hem kısa hem uzun dönem bakımı da hassasiyetle sürdürülmekte ve renal transplant alıcısı hastalarımız enfeksiyon ilişkili sebeplerle sıklıkla acil servisimize de başvurmaktadır. Acil servise kabulü yapılan nakil hastalarımızın tanı-tedavi-izlem süreçleri tarafımızca yürütülmekte olup, genel cerrahi transplantasyon bilim dalı klinisyenleri ile ortak hareket edilerek nakil hastalarımızın kanıta dayalı tıp ile maksimum düzeyde sağlık hizmeti almaları amaçlanmaktadır.

3.3. Araştırmanın Yeri, Zamanı, Türü

Mayıs 2015-Şubat 2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Erişkin Acil Servisi’ne enfeksiyon ilişkili nedenlerle başvuran renal transplant alıcısı hastalarda NLR ile enfeksiyonun ilişkisini ortaya koymak amacıyla yürütülecek araştırmamızın hastane tabanlı tek merkezli bir çalışma olarak, retrospektif ve kesitsel olması planlandı.

3.4. Araştırma Evren ve Örneklemi

Araştırmaya alınan hastalar Hastane İçi Bilgi Yönetim Sistemi'nden ardışık olarak belirlendi. 1 Mayıs 2015 - 29 Şubat 2020 tarihleri arasında acil servise başvuran ve başvuru anında çalışmamız için belirlediğimiz enfeksiyon ilişkili semptomları olan renal transplantlı hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altında olanlar ve bilgilerine ulaşılamayan/verileri eksik bulunana hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmamızın enfeksiyon ilişkili semptomları ateş ile birlikte halsizlik, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, miyalji, konjonktival ve nazal üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, patolojik lenfadenopati, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, herhangi bir cilt bölgesinde kızarıklık, ağrı, ısı artışı semptomlarından herhangi biri olarak belirlendi. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 283 hasta, araştırmamızın vaka grubunu oluşturdu. Hastanemiz Genel Cerrahi Anabilim Dalı Transplantasyon Birimi Polikliniğı'ne çalışmamız için belirlediğimiz zaman aralığında rutin kontrol amacıyla başvurmuş olan ve başvuru sırasında enfeksiyon ilişkili yakınması olmayan 245 hasta ise, araştırmamızın kontrol grubunu oluşturdu.

3.4.1. Dahil edilenler

- Vaka grubu için; acil servise enfeksiyon ilişkili semptomlar ile başvuran 18 yaş ve üzeri renal transplant alıcısı hastalar
- Kontrol grubu için; Transplantasyon Birimi Polikliniğı'ne rutin kontrol amacıyla başvurmuş olan ve başvuru sırasında enfeksiyon ilişkili yakınması olmayan 18 yaş ve üzeri renal transplant alıcısı hastalar

3.4.2. Dışlananlar

- 18 yaş altında olan hastalar
- Herhangi bir nedenle hastane bilgi yönetim sisteminde verilerine ulaşılamayan/bilgileri eksik bulunan hastalar
- Acil servise enfeksiyon ilişkili olmayan belirti ve bulgularla başvurmuş olan renal transplant alıcısı hastalar

3.5. Araştırma Dizaynı

Verilerin standart bir şekilde toplanabilmesi amacıyla, çalışmamız için hazırladığımız veri toplama formları kullanıldı (EK 2). Araştırmamıza dahil edilen 283'ü vaka, 245'i kontrol grubunda olmak üzere toplam 528 hastanın bilgileri geriye dönük olarak hasta bilgi yönetim sistemindeki dosya notları üzerinden incelendi. Hem vaka hem kontrol grubumuzdaki tüm hastaların başvuru anındaki sosyodemografik verileri, geliş şikayetleri,

enfeksiyon odağı bilgisi, tam kan sayımı değerleri (lökosit, eritrosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, ortalama platelet hacmi (MPV), RDW), CRP düzeyleri, hospitalizasyon ihtiyacı olup olmadığı, eğer hastane yatışı gerçekleştiyse yatış süresiyle ilgili bilgiler veri toplama formlarına kaydedildi. NLR ve PLR değerleri, kaydedilen nötrofil, lenfosit ve trombosit sonuçları üzerinden ayrıca hesaplandı. Böylece renal transplant alıcısı hastalarda enfeksiyon var olan ve olmayan zamanlardaki laboratuvar parametreleri arasında bir fark olup olmadığı gösterilmeye çalışıldı. Çalışmamızda H0 hipotezi olarak; renal transplant alıcısı hastalarda tam kan sayımındaki nötrofil/lenfosit oranı ile enfeksiyon varlığı arasında ilişki olmadığı, H1 hipotezi olarak; renal transplant alıcısı hastalarda tam kan sayımındaki nötrofil/lenfosit oranı ile enfeksiyon varlığı arasında ilişki olduğu araştırıldı. NLR'nin bir biyobelirteç olarak enfeksiyon varlığını tahmin etmedeki başarısını belirlemek amacıyla; NLR için enfeksiyon riskinin arttığı cut-off değer hesaplanırken, diğer yandan NLR'nin hastalarda elde ettiğimiz diğer enflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisi incelendi. Araştırmamızın vaka grubu için kayıt altına aldığımız enfeksiyon odağı bilgisi; hastaların epikrizlerinden elde edilen bilgiler ışığında üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, akut gastroenterit ve batın içi enfeksiyonlar olmak üzere 5 alt gruba incelendi. Yine hem vaka hem kontrol grubunda hastalar yaş aralıklarına göre 18-44, 45-64 ve ≥ 65 yaş olarak 3 alt gruba kategorize edildi.

3.6. Teknik

Tüm süreler gün formatında kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda incelenen laboratuvar parametreleri; lökosit, eritrosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, MPV, RDW ve CRP olarak belirlendi. NLR ve PLR istatistiksel analiz için kullanılan program üzerinden formülizasyon ile elde edildi. Çalışılan laboratuvar tetkiklerinden elde edilen değerler, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda sonuçların analizi için kullanılan cihazların referans değerleri baz alınarak normal veya anormal olarak kaydedildi. Tam kan sayımı için elde edilen örneklerin analizinde Abbott marka Alinity-hq model hemogram cihazı, CRP için elde edilen örneklerin analizinde Abbott marka Alinity-c model biyokimya cihazı kullanılarak numunelerin sonuçlarının tam kan sayımı için yaklaşık 5 dakika, CRP için 10 dakika santrifüj sonrasında yaklaşık 12 dakika ile elde edilmesi sağlandı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma ve Ortanca (minimum-maksimum) değerleri, kesikli verilerde ise sayı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı.

Sürekli verilerin iki gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde t test, normal dağılmayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen verilerin ikiden fazla gruplarda karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı ise Kruskal-Wallis Çoklu Karşılaştırma Testi ile incelendi.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

NLR ve PLR değerlerinin enfeksiyonu ayırmadaki gücü ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) ile değerlendirildi. En iyi kesim noktası Youden's İndeks kullanılarak hesaplandı.

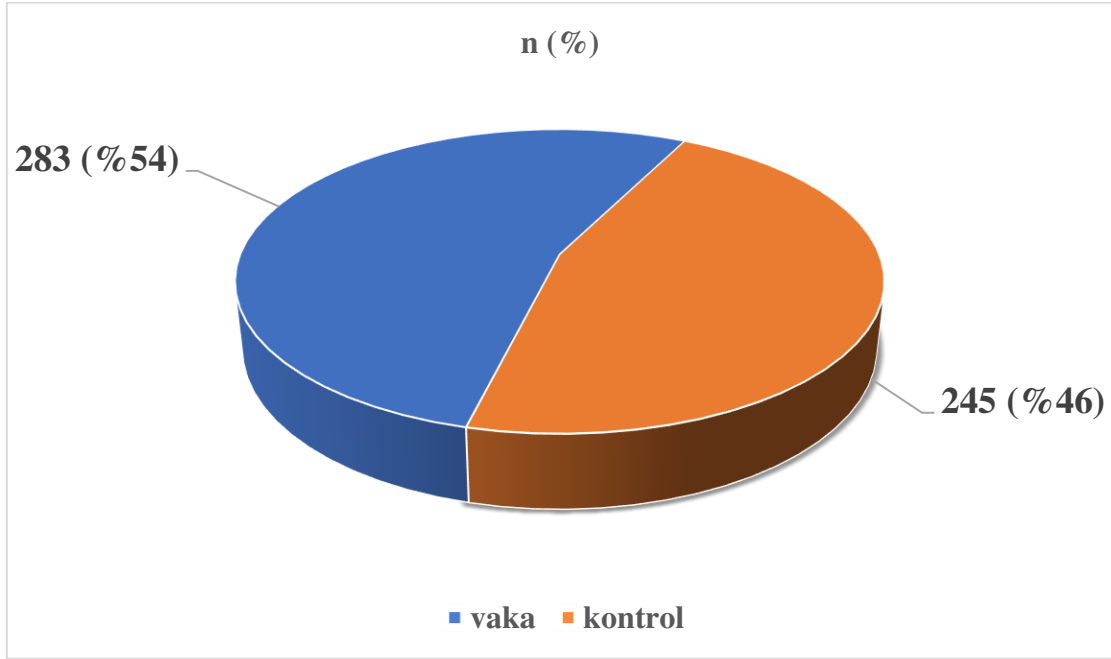
Enfeksiyon tanısında NLR ve PLR değerlerinin performansı, tanısal doğruluk ölçütleri (sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer) kullanılarak değerlendirildi.

Enfeksiyona etki eden bağımsız risk faktörleri Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics v20.0 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, Mayıs 2015 ile Şubat 2020 tarih aralığını kapsayan dönemde acil servisimize enfeksiyon ilişkili semptomlar ile başvuran 18 yaş ve üzeri renal transplant alıcıları, vaka grubunu oluştururken (n=283; %53,6); Transplantasyon Birimi Polikliniği'ne rutin kontrol amacıyla başvurmuş olan ve başvuru sırasında enfeksiyon ilişkili yakınması olmayan 18 yaş ve üzeri renal transplant alıcıları kontrol grubunu (n=245; %46,4) oluşturmaktadı (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların vaka ve kontrol gruplarında dağılım oranları

Toplam 528 hasta üzerinden yürüttüğümüz çalışmamızda, vaka ve kontrol gruplarında hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak benzer sonuçlar elde edildi ($p>0,05$) (Tablo 3). Vaka grubumuzda hastaların yaş ortalaması $42,42\pm12,96$ idi ve erkek cinsiyet sıklığı %63,6 ($n=180/283$) olarak tespit edildi. Tüm örneklemede hastaların %38,3 oranıyla hospitalize edildikleri, hospitalize edilen hastaların vaka grubunda kümülasyon gösterdikleri, ve enfeksiyöz nedenlerle yatış oranlarının (%61,1), non-enfeksiyöz nedenlerle yatış oranlarından (%3,3) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Vaka ve kontrol gruplarında hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

	Vaka (n=283)		Kontrol (n=245)		^{a,b} Test	p
	Ort.±Ss.		Ort.±Ss.		istatistiği	
	Ortanca (IQR)		Ortanca (IQR)			
Yaş (yıl)	42,42±12,96		41,65±12,45		^a -0,578	0,563
	41 (20)		41 (18)			
	n	%	n	%		
Yaş grup						
18-44 yaş	167	59	146	59,6	^b 0,204	0,903
45-64 yaş	103	36,4	86	35,1		
≥ 65 yaş	13	4,6	13	5,3		
Cinsiyet						
Kadın	103	36,4	79	32,2	^b 1,002	0,317
Erkek	180	63,6	166	67,8		
Hospitalizasyon						
Taburcu	110	38,9	237	96,7	^b 195,172	<i>*<0,001</i>
Yatış	173	61,1	8	3,3		

Ort.±Ss.: Ortalama±Standart sapma, IQR: İnterquartile Range

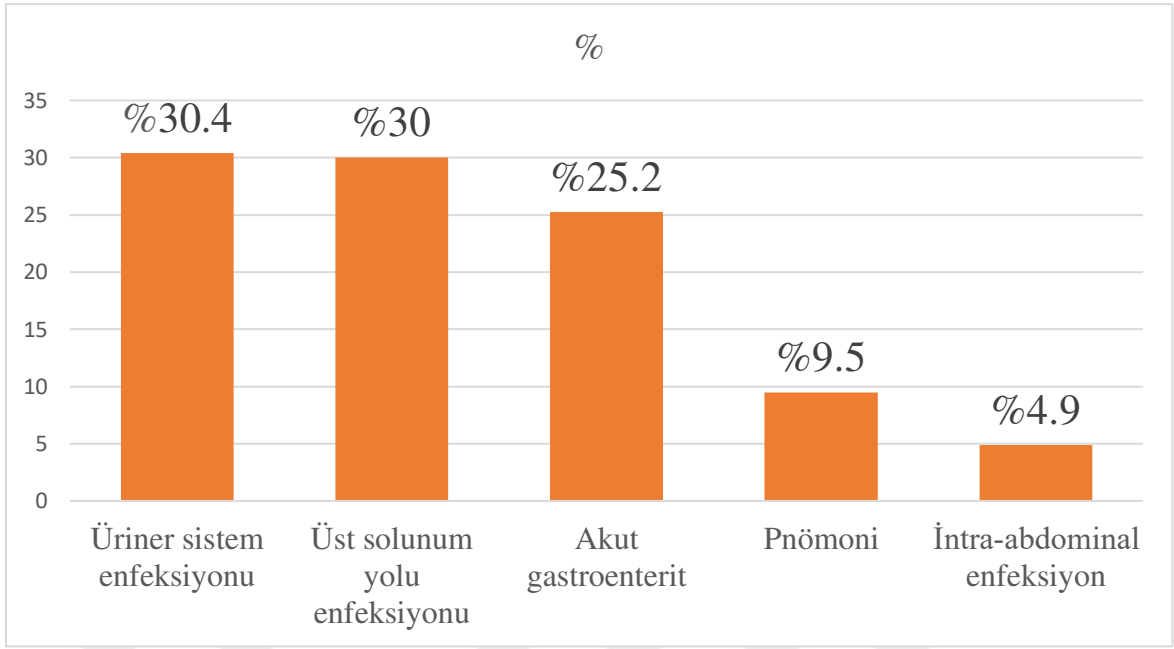
^a: Mann Whitney-U Testi

^b: Ki-kare Testi

**p*<0,001

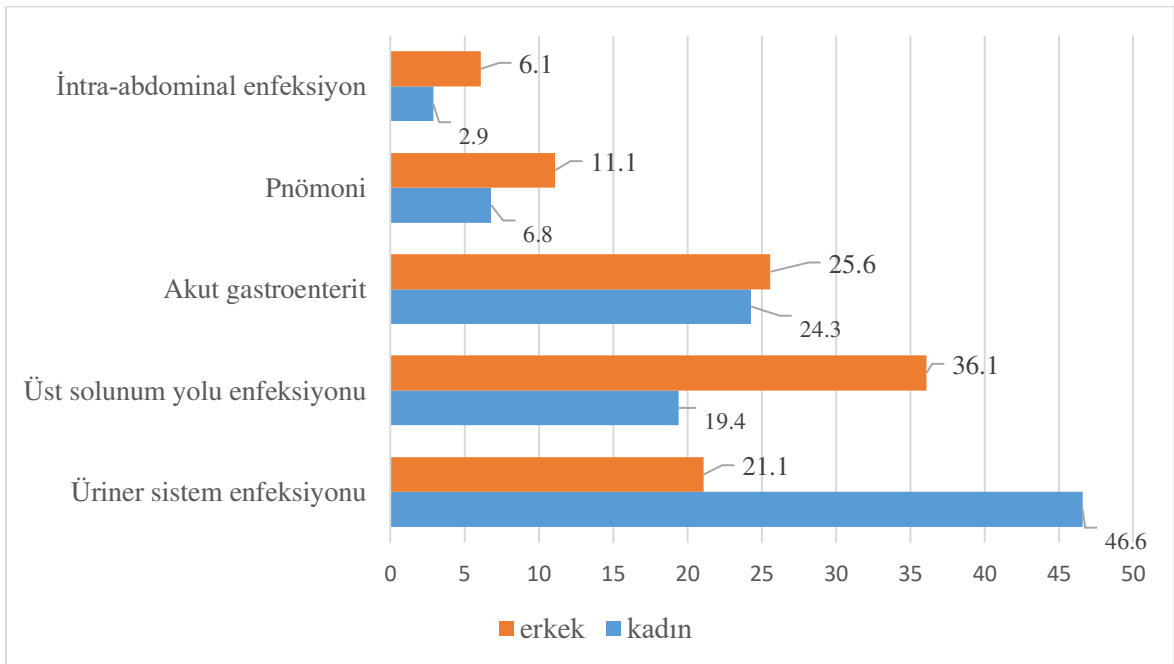
Değişkenlerden kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı ikili karşılaştırmalarla incelenmiştir.

Çalışmamızda, vaka grubundaki hastalarda tespit edilen enfeksiyonların tanısal dağılımı Şekil 3'te görüldüğü gibidir. Solunum yolu enfeksiyonlarını üst solunum ve alt solunum yolu enfeksiyonları olarak iki ayrı grupta değerlendirmedeğimizde, vaka grubundaki en sık görülen enfeksiyonların solunumsal enfeksiyonlar olduğu saptandı (n=112/283; %39,5). Ancak solunumsal enfeksiyonları pnömoni ve üst solunum yolu olarak iki ayrı grupta değerlendirdiğimizde, vaka grubundaki en sık enfeksiyonların üriner sistem enfeksiyonları olduğu görüldü (n=86/283; %30,4).



Şekil 3. Vaka grubundaki hastalarda enfeksiyonların dağılımı

Vaka grubundaki hastalarımızda enfeksiyon tanılarının cinsiyete göre dağılımlarını analiz ettiğimizde ise; kadınlarda üriner sistem enfeksiyonları (%46,6'ya %21,1; $p < 0,001$), erkeklerde ise üst solunum yolu enfeksiyonları (%36,1'e %19,4; $p = 0,003$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Şekil 4). Diğer enfeksiyon tanılarının dağılımları, cinsiyet alt gruplarında istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0,05$).



Şekil 4. Vaka grubundaki hastalarda cinsiyete göre enfeksiyonların dağılım analizi

Çalışmamızda hastaların başvuru anında bakılan laboratuvar parametreleri vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında; lökosit, nötrofil, platelet, lenfosit, RDW, CRP, NLR ve PLR değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (Tablo 4). Lökosit, nötrofil, CRP, NLR ve PLR; vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken; platelet, lenfosit ve RDW değerleri, daha düşüktü. Vaka grubumuzda NLR için medyan değer 7,11 (IQR: 6,81) olarak, PLR için medyan değer 165,49 (IQR: 127,96) olarak hesaplandı. Başvuru anında NLR ve PLR ile eş zamanlı olarak ölçülen CRP için medyan değer ise 31,70 (IQR: 72,10) idi.

Tablo 4. Vaka ve kontrol gruplarında hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Vaka (n=283)	Kontrol (n=245)	^aTest	
	Ort.±Ss.	Ort.±Ss.	istatistiği	p
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)		
Lökosit (10 ³ /μL)	11,74±5,97 10,29 (6,35)	8,28±4,90 8,13 (3,03)	-8,513	*<0,001
Eritrosit (10 ³ /μL)	4,62±1,00 4,60 (1,12)	4,70±0,81 4,67 (1,10)	-1,439	0,150
Nötrofil (10 ³ /μL)	9,27±5,22 8,34 (5,76)	5,01±1,63 4,91 (2,30)	-11,888	*<0,001
Platelet (10 ³ /μL)	218±82 215 (93)	233±74 226 (94)	-2,523	**0,012
Lenfosit (10 ³ /μL)	1,36±0,80 1,18 (0,88)	2,19±0,95 2,17 (1,22)	-10,562	*<0,001
MPV (fL)	7,63±1,47 7,30 (1,64)	7,72±1,44 7,57 (1,82)	-1,179	0,238
RDW (%)	14,16±2,21 13,8 (3,4)	14,94±3,18 14,8 (3,1)	-3,597	*<0,001
CRP (mg/dL)	58,21±75,25 31,70 (72,10)	3,22±4,58 2,0 (2,48)	-15,035	*<0,001
NLR	9,02±7,58 7,11 (6,81)	2,97±3,44 2,28 (1,57)	-14,892	*<0,001
PLR	217,09±185,80 165,49 (127,96)	130,82±89,91 106,91 (68,43)	-8,929	*<0,001

Ort.±Ss.: Ortalama±Standart sapma, IQR: İnterquartile Range, MPV: Mean Platelet Volume, RDW: Red Cell Distribution Width, CRP: C-reaktif protein, NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio, PLR: Platelet/Lymphocyte Ratio

^a:Mann-Whitney U Testi

*p<0,001

**p<0,05

Vaka grubunda, NLR ve PLR'nin herhangi bir enfeksiyonu öngörmedeki başarısını ROC Analizi ile değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonuçları, NLR ve PLR için ayrı ayrı olacak şekilde Tablo 5, Tablo 6 ve Şekil 5'te görüldüğü gibidir. Sonuçlarımıza göre; NLR'nin herhangi bir enfeksiyonu öngörmedeki gücü, ROC eğrisi altında kalan alan itibarıyla (AUC: 0,876; %95 GA: 0,845-0,906) istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$). NLR için herhangi bir enfeksiyon riskinin arttığı kesim değer, çalışmamız için %84 sensitivite (%95 GA; %80-%88) ve %77 spesifite (%95 GA; %71-%81) ile 3,30 olarak hesaplandı.

Çalışmamızda, vaka grubundaki hastalarda herhangi bir enfeksiyonu öngördüren PLR değerleri için de AUC skoru istatistiksel olarak anlamlı idi (AUC: 0,725; %95 GA: 0,682-0,768; $p<0,001$); ancak ROC eğrisi altında kalan alan NLR için hesaplanan değerden daha düşük idi (Şekil 5).

Tablo 5. Herhangi bir enfeksiyon varlığını öngörmeye NLR ve PLR değerleri için ROC analizi sonuçları

	AUC	SE	%95 GA (minimum-maksimum)	p
NLR	0,876	0,016	(0,845-0,906)	* $<0,001$
PLR	0,725	0,022	(0,682-0,768)	* $<0,001$

AUC: Area Under the ROC Curve

SE: Standard Error, GA: Güven Aralığı

NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio, PLR: Platelet/Lymphocyte Ratio

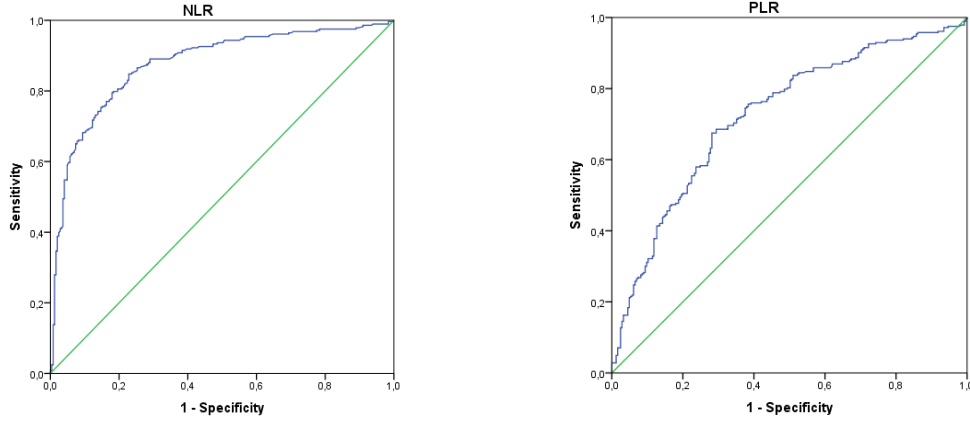
* $p<0,001$

Tablo 6. NLR ve PLR'nin herhangi bir enfeksiyon varlığını tespit etmedeki tanısal performansı

	Kesim noktası	Sensitivite (%95 GA)	Spesifite (%95 GA)	PPD (%95 GA)	NPD (%95 GA)
NLR	>3,30	%84 (80-88)	%77 (71-81)	%81 (77-84)	%81 (77-84)
PLR	>134,56	%68 (63-74)	%71 (65-76)	%73 (69-77)	%66 (62-70)

GA: Güven Aralığı, PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer

NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio, PLR: Platelet/Lymphocyte Ratio



Şekil 5. Vaka grubundaki hastalarda herhangi bir enfeksiyon gelişimi ile ilişkili NLR ve PLR değerleri için ROC analizi

Vaka grubunda, NLR ve PLR'nin tanı alt gruplarına göre ROC analizi sonuçları ve kesim değerleri ise Tablo 7, Tablo 8 ve Şekil 6-10'da verilmiştir. Sonuçlarımıza göre; NLR'nin üriner sistem enfeksiyonlarını öngörmedeki gücü, ROC eğrisi altında kalan alan itibarıyla (AUC: 0,895; %95 GA: 0,853-0,937) istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$). NLR için üriner sistem enfeksiyonu riskinin arttığı kesim değeri, %88 sensitivite (%95 GA; %80-%93) ve %77 spesifite (%95 GA; %71-%82) ile 3,33 olarak hesaplandı.

Çalışmamızda, vaka grubundaki hastalarda üriner sistem enfeksiyonu tanısını öngördüren PLR değerleri için de AUC skoru istatistiksel olarak anlamlı idi (AUC: 0,729; %95 GA: 0,668-0,790; $p<0,001$); ancak ROC eğrisi altında kalan alan NLR için hesaplanan değerden daha düşük saptandı (Şekil 6).

Çalışmamızdaki tanılara göre tüm alt gruplarda NLR ve PLR değerleri için ROC eğrisi altında kalan değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmakta iken (Tablo 7), NLR'nin tanısal performansının %93 sensitivite ve %87 spesifite ile en yüksek bulunduğu hastalık grubu pnömoniler olarak kaydedildi (Tablo 8). NLR'nin pnömoni tanısı ile ilişkili NLR kesim değeri 4,29 olarak saptandı ve ROC eğrisi altında kalan alan pnömoniler için en yüksekti (Tablo 7,8).

Tablo 7. Tanı alt gruplarına göre NLR ve PLR değerleri için ROC analizi sonuçları

	NLR			PLR		
	AUC	%95 GA	p	AUC	%95 GA	p
Üriner sistem enf.	0,895	0,853-0,937	*<0,001	0,729	0,668-0,790	*<0,001
Üst solunum yolu enf.	0,833	0,779-0,887	*<0,001	0,677	0,608-0,746	*<0,001
Pnömoni	0,953	0,925-0,981	*<0,001	0,757	0,657-0,857	*<0,001
Akut gastroenterit	0,872	0,819-0,924	*<0,001	0,774	0,714-0,835	*<0,001
İntra-abdominal enf.	0,881	0,808-0,954	*<0,001	0,685	0,521-0,848	**0,020

AUC: Area Under the ROC Curve, NLR: neutrophil/lymphocyte ratio, PLR: platelet/lymphocyte ratio
GA: Güven Aralığı

*p<0,001

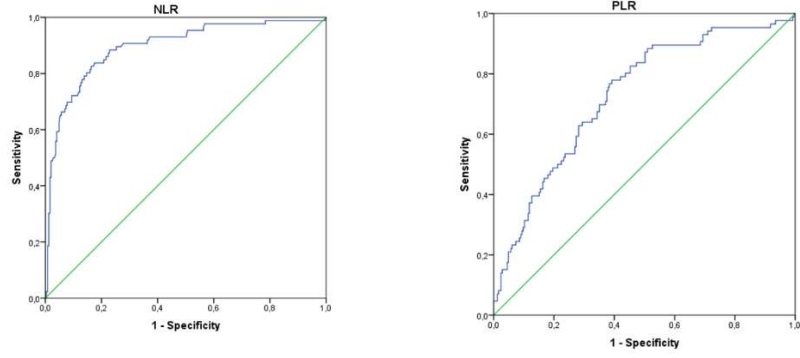
**p<0,05

Tablo 8. NLR ve PLR'nin enfeksiyon tipini öngörmedeki tanısal performansı

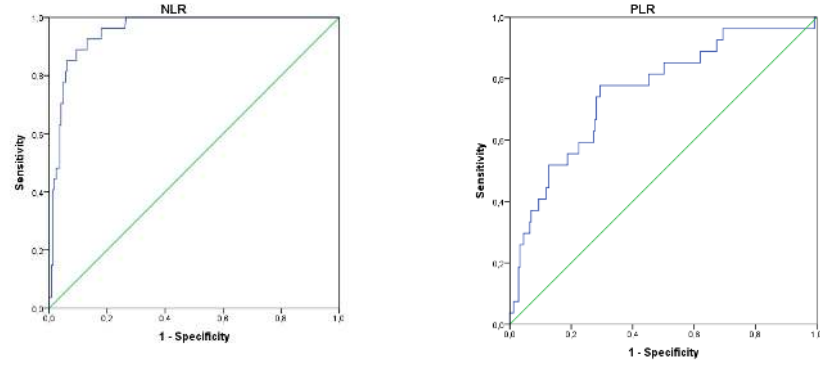
		Kesim noktası	Sensitivite (%95 GA)	Spesifite (%95 GA)	PPD (%95 GA)	NPD (%95 GA)
Üriner sistem enfeksiyonu	NLR	>3,33	%88 (80-93)	%77 (71-82)	%58 (52-63)	%95 (92-97)
	PLR	>117,77	%78 (68-85)	%61 (54-67)	%41 (36-47)	%89 (85-92)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	NLR	>3,10	%82 (73-89)	%75 (69-80)	%53 (47-58)	%92 (89-95)
	PLR	>136,61	%63 (53-73)	%71 (65-77)	%43 (38-49)	%85 (80-88)
Pnömoni	NLR	>4,29	%93 (77-98)	%87 (82-90)	%44 (38-50)	%99 (97-99)
	PLR	>134,56	%78 (59-89)	%71 (65-76)	%22 (18-28)	%97 (93-98)
Akut gastroenterit	NLR	>3,60	%83 (73-90)	%80 (75-85)	%55 (49-61)	%94 (91-96)
	PLR	>131,71	%80 (69-88)	%67 (61-73)	%42 (36-47)	%92 (88-95)
İntra-abdominal enfeksiyon	NLR	>2,88	%93 (68-99)	%71 (65-76)	%15 (11-21)	%99 (97-99)

GA: Güven Aralığı, PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer

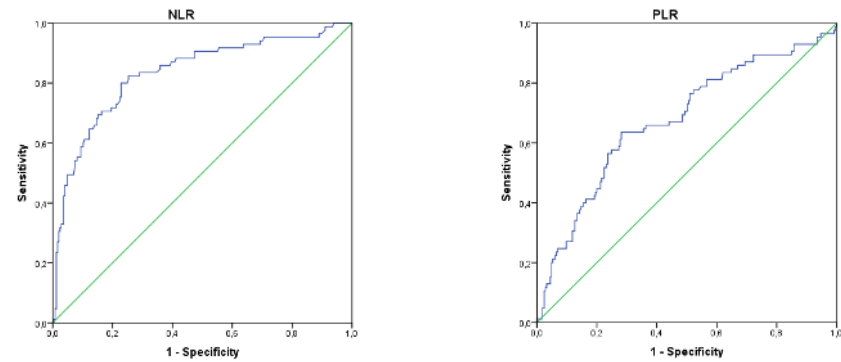
NLR: neutrophil/lymphocyte ratio, PLR: platelet/lymphocyte ratio



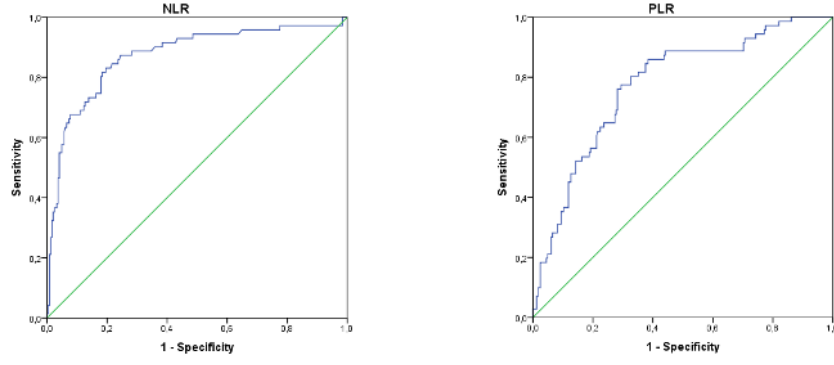
Şekil 6. Vaka grubundaki hastalarda üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili NLR ve PLR değerleri için ROC analizi



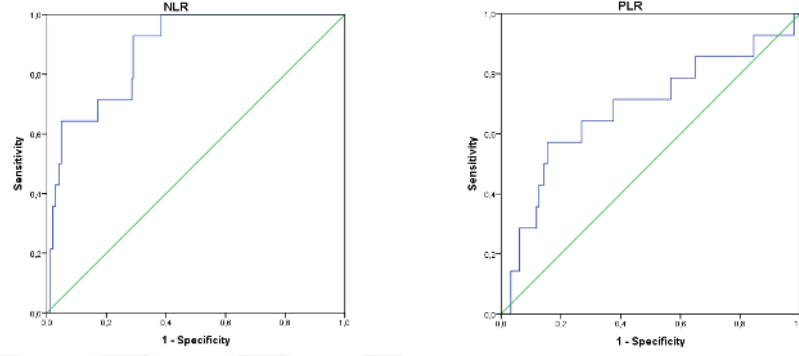
Şekil 7. Vaka grubundaki hastalarda pnömoni ile ilişkili NLR ve PLR değerleri için ROC analizi



Şekil 8. Vaka grubundaki hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili NLR ve PLR değerleri için ROC analizi



Şekil 9. Vaka grubundaki hastalarda akut gastroenterit ile ilişkili NLR ve PLR değerleri için ROC analizi



Şekil 10. Vaka grubundaki hastalarda intra-abdominal enfeksiyon ile ilişkili NLR ve PLR değerleri için ROC analizi

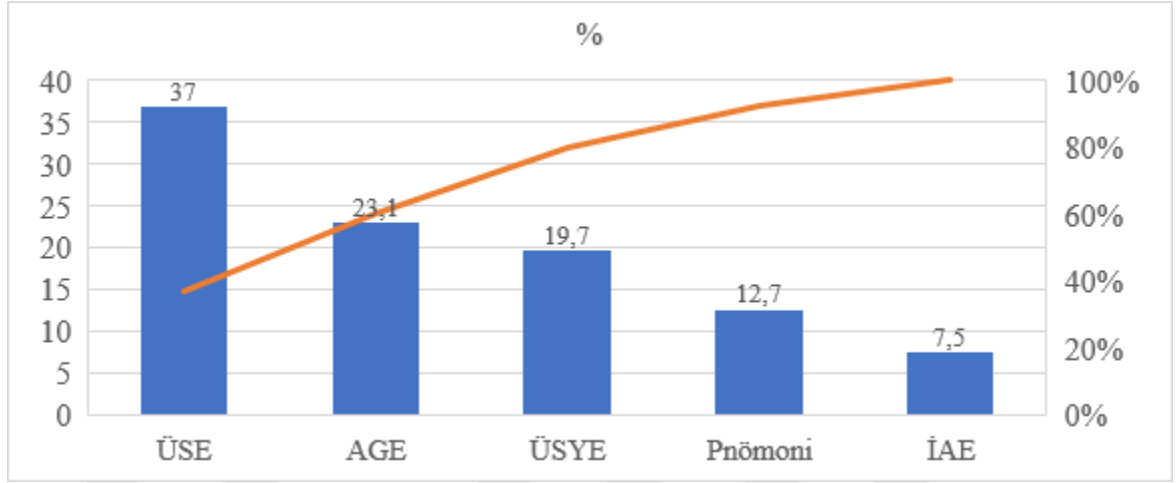
Çalışmamızda, vaka grubumuzdaki hastaların %61,1'inin (n=173/283) hospitalize edildiği, yatırılan tüm hastalarda en sık üriner sistem enfeksiyonlarının (%37, n=64/173), daha sonra da sırasıyla akut gastroenteritler (%23,1, n=40/173), üst solunum yolu enfeksiyonları (%19,7, n=34/173), pnömoniler (%12,7, n=22/173) ve en az sıklıkla intra-abdominal enfeksiyonların (%7,5, n=13/173) görüldüğü saptandı (Şekil 11).

Üriner sistemi enfeksiyonu tanısı alanların %74,4'ünün (n=64/86), akut gastroenterit tanısı alanların %54,1'inin (n=40/71), üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı alanların %40'ının (n=34/85), pnömoni tanısı alanların %81,5'inin (n=22/27) ve intra-abdominal enfeksiyonu olanların %92,9'unun (n=13/14) yatış ihtiyacının olduğu tespit edildi.

Yatış ihtiyacı olan hastalarda yaş ortalamaları $44,58 \pm 13,26$ ile taburcu edilen gruptakilere göre ($39,03 \pm 11,74$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (p=0,001)

Hospitalizasyon ihtiyacının cinsiyete göre dağılımını analiz ettiğimizde erkeklerde yatış oranları %58,3 (n=105/180) iken, kadınlarda %66 (n=68/103) olarak saptandı ve her

iki cinsiyette yatış oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,202).



ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, AGE: Akut Gastroenterit, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, İAE: İntra-abdominal enfeksiyon

Şekil 11. Vaka grubundaki hastaların hospitalizasyon ihtiyaçları açısından son tanılarına göre dağılım yüzdeleri

Çalışmamızda, vaka grubundaki hastalarda hospitalizasyon ihtiyacı ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde (Tablo 9); yatan hasta grubunda lökosit, nötrofil, CRP ve NLR değerlerinin taburcu edilen gruptaki hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$ ve $p<0,001$). PLR değerleri açısından yatan/taburcu edilen hasta alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,321$).

Tablo 9. Vaka grubundaki hastalarda hospitalizasyon ihtiyacı ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin analizi

	Taburcu (n=110)	Yatış (n=173)		
	Ort.±Ss. Ortanca (IQR)	Ort.±Ss. Ortanca (IQR)	^a Test istatistiği	p
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	10,62±5,36 9,68 (5,14)	12,45±6,23 10,96 (7,51)	-2,331	*0,020
Eritrosit ($10^3/\mu\text{L}$)	4,73±0,98 4,83 (1,19)	4,56±1,01 4,50 (1,05)	-1,484	0,064
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	7,88±3,69 7,30 (4,81)	10,15±5,83 8,73 (6,56)	-2,892	**0,004

Tablo 9 (devam). Vaka grubundaki hastalarda hospitalizasyon ihtiyacı ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin analizi

Platelet (10 ³ /μL)	216±70 215 (90)	219±88 215 (113)	-0,014	0,989
Lenfosit (10 ³ /μL)	1,46±0,81 1,37 (1,11)	1,31±0,79 1,13 (0,72)	-1,565	0,118
MPV (fL)	7,49±1,26 7,30 (1,50)	7,73±1,58 7,30 (1,94)	-0,928	0,354
RDW (%)	13,99±2,14 13,6 (3,1)	14,28±2,25 14,0 (3,5)	-1,074	0,283
CRP (mg/dL)	25,27±33,75 12,20 (34,20)	79,14±86,18 47,57 (104,56)	-6,812	***<0,001
NLR	7,47±6,35 5,73 (6,88)	10,01±8,13 8,14 (7,26)	-3,533	***<0,001
PLR	199,03±135,95 156,78 (140,05)	228,57±211,06 172,52 (128,12)	-0,992	0,321

Ort.±Ss.: Ortalama±Standart sapma, IQR: İnterquartile Range, MPV: Mean Platelet Volume, RDW: Red Cell Distribution Width, CRP: C-reaktif protein, NLR: neutrophil/lymphocyte ratio, PLR: platelet/lymphocyte ratio

^a:Mann-Whitney U Testi

**p*<0,05

***p*<0,01

****p*<0,001

Çalışmamızda, NLR değeri herhangi bir enfeksiyon varlığı ile ilişkili kesim değerinin üzerinde olan hastaların yüzdesi %84,8 (n=240/283) olarak hesaplandı. Vaka grubumuzdaki hastaları NLR>3,3 ve NLR<3,3 olarak iki alt grupta karşılaştırdığımızda, her iki grupta da yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve hospitalizasyon süreleri istatistiksel açıdan benzer bulundu (Tablo 10, 11). Bu iki grupta laboratuvar parametrelerini karşılaştırdığımızda, NLR'nin kesim değeri üzerinde bulunduğu hastalarda; lökosit, nötrofil, CRP, platelet ve PLR değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken, lenfosit değerleri daha düşük idi (Tablo 10). NLR>3,3 olan grupta, hospitalizasyon oranları, NLR<3,3 olan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,001) (Tablo 11).

Tablo 10. Vaka grubunda NLR değeri >3,30 olanlarla <3,30 olan hastaların karşılaştırılması

	NLR >3,3 (n=240)	NLR <3,3 (n=43)	^{a,b} Test istatistiği	p
	Ort.±Ss. Ortanca (IQR)	Ort.±Ss. Ortanca (IQR)		
Yaş (yıl)	42,63±12,81 41,5 (19)	41,26±13,82 39 (25)	^a -0,701	0,483
Yatış süresi (/gün, n=173)	5,96±6,69 4 (5)	5,73±10,51 3 (2)	^a -1,412	0,158
CRP (mg/dL)	63,29±78,34 34,48 (80,82)	29,82±46,13 6,80 (41,10)	^a -3,700	*<0,001
Lökosit (10 ³ /μL)	12,27±5,64 11,19 (6,4)	8,8±6,9 7,54 (4,3)	^a -4,983	*<0,001
Nötrofil (10 ³ /μL)	10,08±5,18 9,15 (5,77)	4,73±2,26 4,60 (3,37)	^a -7,628	*<0,001
Lenfosit (10 ³ /μL)	1,22±0,68 1,08 (0,73)	2,14±0,98 1,97 (1,21)	^a -6,279	*<0,001
Platelet (10 ³ /μL)	223±83 219 (101)	193±69 192 (93)	^a -2,163	**0,031
PLR	237,16±194,03 183,50 (137,91)	105,07±49,09 101,85 (60,89)	^a -7,048	*<0,001

Ort.±Ss.: Ortalama±Standart sapma, IQR: İnterquartile Range, CRP: C Reaktif Protein, NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio, PLR: platelet/lymphocyte ratio

^a: Mann Whitney-U Testi

^b: Ki-kare Testi

**p<0,05

*p<0,001

Tablo 11. Vaka grubunda NLR değeri >3,30 olanlarla <3,30 olan hastaların karşılaştırılması

	NLR >3,3 (n=240)		NLR <3,3 (n=43)		^{a,b} Test istatistiği	p
	n	%	n	%		
Yaş grup						
18-44 yaş	141	58,8	26	60,5	^b 0,050	0,959
45-64 yaş	88	36,7	15	34,9		
≥ 65 yaş	11	4,6	2	4,7		
Cinsiyet						
Kadın	89	37,1	14	32,6	^b 0,323	0,570
Erkek	151	62,9	29	67,4		
Taburculuk/Yatış						
Taburcu	82	34,2	28	65,1	^b 14,701	*<0,001
Yatış	158	65,8	15	34,9		

Ort.±Ss.: Ortalama±Standart sapma, IQR: İnterquartile Range

^a: Mann Whitney-U Testi

^b: Ki-kare Testi

*p<0,001

Değişkenlerden kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı ikili karşılaştırmalarla incelenmiştir.

Son olarak çalışmamızda, renal transplant alıcılarında herhangi bir enfeksiyon varlığı ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini değerlendirmek için kullandığımız Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi sonuçlarımıza göre; NLR>3,3 olan renal transplant alıcılarının herhangi bir enfeksiyon geliştirme riskinin 2,8 kat, lökosit>11 $10^3/\mu\text{L}$ olanların 15,2 kat, CRP ≥ 5 mg/dL olanların 25,9 kat, lenfosit değeri 1-4 $10^3/\mu\text{L}$ olanların 26,6 kat, lenfosit<1 $10^3/\mu\text{L}$ olanların ise 63,3 kat arttığı görüldü (Tablo 12). Çalışmamızda yaş, kadın cinsiyet ve PLR değerleri, renal transplant alıcılarında enfeksiyon gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. Enfeksiyona etki eden risk faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

	Regresyon katsayısı (SE)	OR	%95 GA (minimum-maksimum)		p
Yaş	-0,019 (0,013)	0,981	0,957	1,006	0,144
Cinsiyet (kadın)	0,100 (0,367)	1,105	0,538	2,269	0,785
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)					
<4,5	1				
4,5-11	-0,167 (0,687)	0,847	0,220	3,552	0,808
>11	2,725 (1,036)	15,258	2,001	116,319	**0,009
Eritrosit ($10^3/\mu\text{L}$)					
<4,5	1				
4,5-5,8	0,522 (0,338)	1,686	0,869	3,270	0,122
>5,8	0,472 (0,632)	1,603	0,465	5,529	0,455
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)					
<2	1				
2-7,8	0,055 (1,223)	1,056	0,096	11,610	0,964
>7,8	0,804 (1,400)	2,236	0,144	34,786	0,566
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)					
<150	1,434 (1,168)	0,425	41,383	4,196	0,219
150-400	0,668 (1,046)	0,251	15,146	1,195	0,523
>400	1				
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)					
<1	4,148 (1,526)	63,327	3,181	1260,834	**0,007
1-4	3,282 (1,434)	26,636	1,601	443,092	*0,022
>4	1				
MPV (fL)					
<7	1				
7-12	0,029 (0,332)	1,029	0,537	1,973	0,931
>12	-0,565 (1,658)	0,568	0,022	14,650	0,733
RDW (%)					

Tablo 12 (devam). Enfeksiyona etki eden risk faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

8-18	0,993 (0,666)	2,699	0,731	9,966	1,306
>18	1				
CRP (mg/dL)					
<5	1				
≥5	3,253 (0,344)	25,876	13,192	50,764	***<0,001
NLR					
<3,30	1				
>3,30	1,032 (0,414)	2,808	1,246	6,326	*0,013
PLR					
<134,56	1				
>134,56	0,726 (0,432)	2,066	0,886	4,817	0,093

SE: Standard Error, OR: Odds Ratio, GA: Güven Aralığı, MPV: Mean Platelet Volume, RDW: Red Cell Distribution Width, CRP: C-reaktif protein, NLR: neutrophil/lymphocyte ratio, PLR: platelet/lymphocyte ratio

*p<0,05

**p<0,01

***p<0,001

5. TARTIŞMA

Araştırmamız, şu ana kadarki literatür bilgilerimiz ışığında, renal transplant alıcılarında enfeksiyon ilişkili komplikasyonların tespitinde NLR'nin acil servislerde bir biyoindikatör olarak kullanılabilirliğini araştıran ilk ulusal tez çalışmasıdır. Solid organ transplantasyonu konusunda ülkemizde merkez hastanelerden birinde yapılmış, 5 yıllık zaman dilimini kapsayan ve renal transplant alıcıları ile yürütülmüş olan bu çalışmamızda 3 önemli sonuca vardık. Bunlardan birincisi, renal transplant alıcılarında herhangi bir enfeksiyon varlığı ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini değerlendirmek için kullandığımız Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi sonuçlarımıza göre; yüksek NLR, lökosit, CRP yüksekliği ve düşük lenfosit değerleri enfeksiyon gelişimi açısından önemli ve bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Tüm bu parametreler ve nötrofil, PLR, platelet ve RDW, vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. İkincisi NLR, ROC eğrisi altında kalan itibarıyla en yüksek sensitivite ve spesifiteyi, pnömoni tanısı olan hasta alt grubunda gösterdi. Ayrıca NLR için hem tüm enfeksiyon tanısı alt gruplarında hem herhangi bir enfeksiyon varlığını öngörmede ayrı ayrı hesaplanan AUC değerleri istatistiksel açıdan anlamlıydı. Üçüncüsü enfeksiyon tanısı alan hastalarda yüksek NLR, daha yüksek hospitalizasyon oranlarıyla ilişkiliydi.

Enfeksiyonlara yanıt olarak oluşan sistemik enflamasyon mekanizmaları arasında gözlenen denge, NLR yüksekliğinin, yüksek enfeksiyon riski ile ilişkisini açıklayabileceğimiz temel mekanizma gibi görünmektedir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda klasik hücresel kayma, lökosit ve nötrofil mutlak sayılarında artış, lenfosit sayılarında azalma yönündedir (71). Nötrofiller, vücut bir patojenle karşılaştığında, etkilenen bölgeye migrasyonlarını sağlamak adına dolaşımdaki sayılarını çarpıcı bir şekilde artırarak olaya hızla karşılık veren hücrelerdir. Nötrofillerin, fagositoz yoluyla patojenleri direkt öldürmek, çeşitli sitokinleri serbest kılmak ve T hücrelerini aktive etmek gibi, bağışıklık tepkisinde kritik yeri olan çok önemli rolleri vardır. Enfeksiyon vücutta ilerlerken, büyük miktarlarda proenflamatuvar sitokinlerin salınımı nedeniyle bir yandan şiddetli ve kontrolsüz bir immün yanıt aktivasyonu söz konusu olurken, diğer yandan çeşitli antienflamatuvar sitokinlerin salınımı ile immünsüpresyon ve çok sayıda lenfositte apoptoz indüklenir. Bu nedenle NLR vücuttaki nötrofil ve lenfosit seviyeleri arasındaki dengenin ve sistemik enflamasyonun bir belirteçidir (91). Yüksek NLR, hastalarda enfeksiyon nedeniyle devam eden şiddetli bir enflamatuvar süreci temsil edebilmektedir. Ayrıca kanıtlar, komplike sepsis vakalarında nötrofil apoptozunun gecikebildiğini gösterdiğinden, tek başına

nötrofil değerleri yerine lenfosit değerleri ile kombine kullanımları, enfeksiyonları erken aşamada öngörmeye başarıyı arttırabilmektedir (94). Tek başına nötrofili veya lenfositopeninin kullanımına göre NLR, bakteriyel enfeksiyonları öngörmeye daha başarılı bulunmuştur (95).

Önceki çalışmalar, NLR ve enfeksiyon ilişkisini açıkça ortaya koymuşlardır. Lowsby ve arkadaşları, acil servise ateş ile başvuran hastalarda bakteriyemi ve NLR ilişkisini ortaya koymaya çalışmışlar, bakteriyemi olan grupta olmayanlara göre NLR medyan değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlar, enfeksiyonu öngördüren NLR kesim değerini %70 sensitivite ve %57 spesifite ile 10 olarak bildirmişler ve ROC eğrisi altında kalan alan itibariyle lökosit, nötrofil ve lenfosit değerlerinin tek başına kullanımına ve CRP'ye göre NLR'nin bakteriyemiye öngörmeye daha başarılı olduğunu rapor etmişlerdir (AUC: 0,72; %95 GA: 0,69-0,75) (96). Başka bir çalışmada siroz hastalarında bakteriyel enfeksiyonları öngördüren NLR değeri ise %43 sensitivite ve %86 spesifite ile 3,96 olarak bulunmuş ve ROC eğrisi altında kalan alan 0,606 olarak rapor edilmiştir (p=0,033). Yine aynı hastalarda, enfeksiyonu olanlarda olmayanlara kıyasla NLR medyan değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (97). Bir başka çalışma, Türkmen ve arkadaşlarının düzenledikleri çalışmadır ki, son dönem böbrek yetersizliği hastalarında NLR'nin 3,5 üzerinde olduğu hastalarda TNF- α değerlerinin daha yüksek olduğunu ortaya koyarak ve NLR ile TNF- α arasındaki korelasyonu istatistiksel açıdan anlamlı bularak (r=0,28, p=0,04), son dönem böbrek yetersizliği hastalarında NLR ve enflamasyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır (98). Sarier ve arkadaşlarının 107 renal transplant alıcısında üretral stent kolonizasyonunu öngörmeye NLR'nin değerini araştırdıkları çalışmaları, NLR yüksekliği ile üriner stent kolonizasyonu sıklığını ilişkili bulmuştur (92).

Önceki çalışmalarda dikkatimizi çeken, hangi koşul için araştırıldığına göre ve örneklem grubunun temsil ettiği tanılara göre NLR için farklı kesim değerleri bulunmuş olmasıdır. Çünkü NLR için evrensel bir referans aralık hiçbir hastalık veya koşul için henüz yoktur. Örneğin Kana ve arkadaşları, üriner sistem enfeksiyonu geçirmekte olan hastalarda akut böbrek hasarını öngören NLR değerini 4,2 olarak bulmuşlardır (%72,1 sensitivite ve %65,9 spesifite; AUC: 0,704 [%95 GA: 0,574-0,835], p=0,005) (99). Krolicki ve arkadaşları, ürosepsis tanılı renal transplant alıcılarında primer sonlanım olarak belirledikleri ölüm, greft kaybı ve kreatinin değerlerinin bazal değerinin 2 katından daha fazla artış göstermesi koşullarının gerçekleştiği hastalarda ROC eğrisi altında kalan alan itibariyle en sensitif NLR değerinin >15 olduğunu rapor etmişlerdir (NLR>15 kesim değeri için; AUC: 0,67; %75

sensitivite ve %59 spesifite, $p=0,034$) (100). Yine renal transplant alıcılarında greft nefropatisini göstermede NLR'nin değerini araştıran başka bir çalışmada, optimal nefropati öngördürücü NLR değeri 1,58 olarak hesaplanmıştır (AUC: 0,767; %66,6 sensitivite, $p<0,001$) (80). Ergin ve arkadaşları ise renal transplant alıcılarında akut greft reddini öngördüren kesim değerini 2,5 olarak rapor etmişlerdir (101). Şuana kadarki bilgilerimiz, hastalık ve endikasyon bazında NLR için evrensel kesim değerlerinin olmadığı yönünde olsa da, NLR'nin yaşla beraber artış gösterdiğine ilişkin araştırmalar devam etmektedir (102). Forget ve arkadaşları, non-geriatrik sağlıklı bir hasta popülasyonu ile yaptıkları araştırmalarında NLR için normal aralığın 0,78-3,58 arası olarak alınabileceğini bildirmişlerdir (93).

Çalışmamızda, NLR'nin renal transplant alıcılarında enfeksiyon varlığını öngörmeye kullanılabilecek kesim değerini 3,3 olarak bulduk (sensitivite: %84; %95 GA: %80-%88 ve spesifite: %77 %95 GA: %71-%81). Acil servise başvuru anında NLR değeri $>3,3$ olması enfeksiyöz bir komplikasyon saptanma riski ile doğrudan ilişkiliydi (OR: 2,808; %95 GA: 1,246-6,326; $p=0,013$). NLR'nin herhangi bir enfeksiyonu öngörmedeki gücü, ROC eğrisi altında kalan alan itibarıyla (AUC: 0,876; %95 GA: 0,845-0,906) istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,001$). Literatürde, renal transplant alıcılarında NLR'nin enfeksiyonları öngörmeye başarılı bulunmadığı tek çalışma; Kazımoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadır. Transplantasyon öncesi ve sonrasında olmak üzere NLR değerlerinin bakıldığı ve üriner sistem enfeksiyonları varlığında ve yokluğunda bu değerlerin karşılaştırıldığı bu çalışmada, post-transplant dönemde üriner sistem enfeksiyonu olan ve olmayan hastalarda bakılan NLR değerlerinin benzer olduğu sonucu rapor edilmiştir (enfeksiyonu olanlarda $3,99\pm6,51$ ve olmayanlarda $4,49\pm6,49$; $p=0,783$). Üstelik *Klebsiella*, *Enterococcus* ve *E.coli* özelinde etiyolojik ajana göre yapılan alt grup tayinlerinde de NLR değerleri arasında enfeksiyonu olmayan grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (91). Bu çalışmada NLR'nin renal transplant alıcılarında üriner sistem enfeksiyonlarını öngörmeye bulunan başarısızlığının, örneklem seçiminde kullanılan kriterlerin daha net bildirildiği bir metodoloji revizyonu ile açıklığa kavuşacağını düşünmekteyiz.

NLR'nin pnömoni tanılı hastalarda kullanımına ilişkin literatüre baktığımızda, toplum kökenli pnömoni hastalar ile yapılmış olan bir çalışmada NLR'nin 30 günlük mortaliteyi öngörmeye CRP, WBC, CURB-65 ve PSI'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğu bildirilmiştir (AUC: 0,94; $p<0,001$) (103). Benzer bir çalışma, Qui ve arkadaşları tarafından Çin'den bildirilmiş, çalışmamızda olduğu gibi örneklem grubu hastaları renal transplant alıcıları olarak belirlenmiştir; yine sağkalım ilişkisi bakımından

pnömonili renal transplant olgularında NLR'nin; ROC eğrisi altında kalan alan ile PLR, PSI, CURB-65 ve nötrofil değerlerine prognoz tayini açısından üstün olduğu ortaya konmuştur (NLR için AUC: $0,88 \pm 0,04$; $p < 0,0001$; kesim değeri: 15,25; sensitivite: %100, spesifite: %67,21) (104). Bu iki çalışma pnömonili hastalarda NLR ve sağkalım ilişkisini ortaya koymuştur. Çalışmamızda NLR'nin prognozu öngörmedeki değerini araştırmamakla birlikte, hangi tanı alt grubunu tespit etmede daha güçlü olduğunu saptamak adına yaptığımız alt grup analizlerinde ROC eğrisi altında kalan itibarıyla en yüksek sensitivite ve spesifiteyi, pnömoni tanısı olan hasta alt grubunda gösterdiğini bulduk (AUC: 0,953 [%95 GA: 0,925-0,981] $p < 0,001$; kesim değeri: 4,29 için sensitivite: %93, spesifite: %87). Bu anlamda çalışmamızın, periton diyalizi alan hastalarda ilk pnömoni atağını öngörmeye NLR'nin değerini araştıran Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzer sonuçlar gösterdiğini ancak AUC değerimizin daha yüksek olduğunu saptamış olduk (AUC: 0,527; $p = 0,015$; kesim değeri: 3,63) (105). Çalışmamızda görülme sıklıkları bakımından da renal transplant alıcılarında pnömoniler, benzer yüzdelerde bulunmuştur (106).

Tüm laboratuvar parametreleri açısından baktığımızda çalışmamızda lökosit, nötrofil, CRP, NLR ve PLR; vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken; platelet, lenfosit ve RDW değerleri, daha düşüktü ($p < 0,05$). Lenfosit sayımının enfeksiyonu olan grupta kontrol grubuna göre daha düşük bulunmasıyla ilişkili olarak sonuçlarımız, Gardiner ve arkadaşlarının solid organ transplant hastalarında CMV relapsını öngörmeye lenfosit sayımının değerini çalıştıkları araştırmalarıyla benzerdi; rekürren CMV enfeksiyonu olan ve olmayan olarak ikiye randomize ettikleri hastalarında relaps tespit edilenlerde mutlak lenfosit sayıları ortalaması, relaps olmayanlara kıyasla daha düşük bulunmuştu (82). Yine Ximenes ve arkadaşlarının acil servise başvuran siroz hastalarında bakteriyel enfeksiyon ve sağkalım açısından bağımsız risk faktörlerini araştırdıkları çalışmaları lenfosit sayımının $\leq 900 \times 10^3/\mu\text{L}$ olması durumunda siroz hastalarında bakteriyel enfeksiyon riskinin 3,85 kat artış gösterdiğini bildirmişlerdir (OR: 3,85 [%95 GA: 1,47-10], $p = 0,006$; AUC: 0,60 [%95 GA: 0,516-0,701]) (107). Lenfositopeninin, enfeksiyon varlığı ile direkt ilişkisi, özellikle CMV olmak üzere renal transplant alıcılarında ve diğer tüm solid organ transplantasyon öyküsü olanlarda, enfeksiyonların hücrel ve immünolojik olarak engellenmesine ilişkin biyolojik mekanizma bilgilerimiz ile örtüşmektedir. Böbrek nakli alıcılarında CD+8 T lenfositlerin varlığı, özellikle CMV olmak üzere enfeksiyonlara karşı koruyucu mekanizmaların temelini oluşturur (108). Bu bağlamda mutlak lenfosit sayımının azlığında enfeksiyon riskinin ve sıklığının artması, beklenen bir sonuçtur ve çalışmamız, literatür bilgileri ve önceki

Çalışmaların sonuçlarıyla lenfosit düşklğ ile enfeksiyon varlığı ilişkisi bakımından örtüşmektedir.

Çalışmamızda, vaka grubundaki hastalarda herhangi bir enfeksiyonu öngördüren PLR değerleri için de AUC skoru istatistiksel olarak anlamlı idi (AUC: 0,725; %95 CI: 0,682-0,768; kesim değeri: >134,56 için sensitivite: %68, spesifite: %71; $p < 0,001$); ancak ROC eğrisi altında kalan alan NLR için hesaplanan değerden daha düşük saptandı. Bununla beraber, NLR için kesim değerimiz olan 3,3 üzerindeki değerlere sahip olan hastalarda <3,3 olanlara kıyasla PLR ve CRP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık. Ancak NLR'nin aksine enfeksiyon varlığı için renal transplant alıcılarında PLR, alışmamızda bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı. Kaya ve arkadaşlarının PLR ve NLR'nin hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi öngörmedeki değerini araştırdıkları çalışmaları, hem NLR hem PLR değerlerini enflamasyonu göstermede çalışmamızla benzer kesim değerleri ile anlamlı bulurken, mortalite tayini için PLR'nin NLR değerine kıyasla daha prediktif bir indikatör olduğu sonucuna varmışlardır (109). Çalışmamızdaki olguların sağkalım analizini incelemediğimizden, PLR'nin prognoz tayini açısından NLR'ye üstün olup olmadığını söyleyebilecek takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ancak çalışmamız hem renal transplant hastalarında enfeksiyonları öngörmede bağımsız risk faktörü olarak, hem de enfeksiyon varlığında hospitalizasyon ihtiyaını öngörmede PLR ile ilişkili istatistiksel anlamlı bir sonuca varamamıştır. Renal transplant alıcılarında olmasa da karaciğer nakli alıcılarında post-nakil erken dönem bakteriyemi varlığını öngörmede NLR ve PLR'yi değerlendiren bir çalışmanın sonuçları da, araştırmamızla örtüşmektedir (110). Çalışmamızda PLR'nin vaka grubundaki medyan değeri ve enfeksiyon varlığını öngörmede AUC değerinin, Muratoğlu ve arkadaşlarının çalışmasıyla çok yakın sonuçlar gösterdiğini saptadık (83). Ayrıca yine Muratoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi RDW oranlarımız enfeksiyonu olan grupta daha düşüktü (83). Ancak vaka grubumuzdaki düşük RDW yüzdeleri, Kayıpmaz ve arkadaşlarının karaciğer transplant alıcılarında enfeksiyon varlığında saptadıkları yüksek RDW sonuçları ile ve Musci ve arkadaşlarının renal transplant hastalarında yüksek RDW sonuçları ile mortalite ilişkisini ortaya koydukları çalışmaları ile elişmekteydi (111, 112). RDW'nin mortalite ile ilişkisini açıklayan net mekanizmalar ortaya konmamış olsa da, sistemik enflamasyonun kemik iliği fonksiyonunu ve demir metabolizmasını etkilediği, proenflamatuvar faktörlerin eritrosit olgunlaşmasını engelleyerek ömrünü kısalttığı ve oksidatif stresin, eritrositlerin hayatta kalma sürelerini etkileyerek azalan antioksidan seviyelerinin artan RDW değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (113). Dolayısıyla alışmamızda Muratoğlu ve arkadaşlarının

çalışmasıyla benzer şekilde enfeksiyonu olan renal transplant hastalarında saptadığımız düşük RDW değerlerinin nedeninin, RDW sonuçlarını etkilediği gösterilmiş anemi, hipoalbuminemi, kan üre azotu (BUN) yüksekliği gibi faktörlerin ve hastaların kullandığı mediyatörlerin, antioksidan tedavilerin ve ek komorbiditelerin analiz edilmesiyle aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda solunumsal enfeksiyonları pnömoni ve üst solunum yolu olarak iki ayrı grupta değerlendirdiğimizde, vaka grubundaki en sık enfeksiyonların üriner sistem enfeksiyonları olduğu görüldü. Ancak solunum yolu enfeksiyonlarını üst solunum ve alt solunum yolu enfeksiyonları olarak iki ayrı grupta değerlendirmedeğimizde, vaka grubundaki en sık görülen enfeksiyonların solunumsal enfeksiyonlar olduğu saptandı. Güncel bilgilerimiz ışığında renal transplant hastalarında en sık görülen enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonlarıdır (46). Literatür verileri, böbrek transplant alıcılarında üriner sistem enfeksiyonlarının insidans yüzdeleriyle ilişkili geniş bir dağılım aralığına işaret etmektedir (%7-80) (47). Bunun sebebi olarak; tanı kriterleri konusunda klinisyenler arası ortak bir fikir birliğinin olmayışı, hasta özellikleri, yine klinisyenler arasında nakil sonrası antibiyotik profilaksi rejimlerinin ve hasta takip sürelerinin değişkenlik gösteriyor olması, kliniklerdeki kayıt tutma konusundaki yetersizlikler gibi pek çok faktör suçlanmaktadır (47, 48). Her ne kadar sıklıklar çalışmalar arasında değişkenlik gösteriyor olsa da, üriner sistem enfeksiyonları çoğunlukla nakil sonrası ilk bir yılı kapsayan tüm zamanlarda en sık bildirilen enfeksiyonlar olma özelliğini korumaktadır (114). Alangaden ve arkadaşları (115), renal transplantasyon sonrası üriner sistem enfeksiyonlarının sıklığını %47 olarak, Ooms ve arkadaşları (28) %28 olarak, Shams ve arkadaşları (56) %22,7 olarak, Velioğlu ve arkadaşları (58) %35,8 olarak bildirmişlerdir, vaka grubunda %30,4 ile üriner sistem enfeksiyonları sıklığımız literatürle benzerdir. Buna karşılık, Muratoğlu ve arkadaşları, acil servise başvuran renal transplant alıcılarında en sık enfeksiyonları üst solunum yolu enfeksiyonları olarak bildirmişlerdir, hatta ve hatta üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları olarak alt gruplarda insidans analizi yapmadıklarında neredeyse örneklem gruplarının yarısına yakınında solunumsal enfeksiyonların saptandığı rapor edilmiştir (83). Ancak ağırlık derecesi, prognostik özellikleri, sürvi üzerine etkileri değişkenlik gösterebildiğinden, üst solunum yolu enfeksiyonlarını ve pnömonileri ayrı alt tanı başlıklarında değerlendirmek ve sıklık bildirimlerini bu alt başlıklarda yapmak daha akılcı bir yaklaşımdır. Bu nedenle çalışmamızda en sık görülen enfeksiyöz komplikasyonları üriner sistem enfeksiyonları olarak bildirmek literatürle uyumu bakımından mantıklıdır.

Literatür, renal transplant hastalarında üriner sistem enfeksiyonlarının kadın cinsiyette daha sık görüldüğüne dair sonuçlarla doludur (28, 48, 56, 116, 117). Kadınlarda üretra uzunluğunun anatomik olarak erkek üretrasından daha kısa olması ve üretra ağzının, vajina ve anüs açıklığına daha yakın olmasının, üriner sistem enfeksiyonlarının kadınlarda daha sık görülmesinde etken olan cinsiyet ilişkili anatomik değişiklikler olduğuna vurgu yapılmıştır (50). Çalışmamızın sonuçları da literatür verileriyle paralel şekilde %46,6'ya %21,1 oranlarıyla kadınlarda üriner sistem enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü yönündeydi ($p<0,001$).

Literatürde renal transplant alıcılarında acil servis ziyaretlerini ve bu başvuruların etkilendiği faktörleri araştıran en kapsamlı çalışmalardan biri, Amerika'dan bildirilmiş 132.725 renal transplant alıcısının 8 yıllık bir periyottaki acil servis başvurularının analizini sunan büyük ölçekli bir kohort çalışmasıdır ki; belirtilen zaman diliminde hastaların neredeyse yarısına yakının en az bir kez acil servis başvurusunda bulunduklarını bildirmiştir. Ayrıca çalışmada, toplam acil servis başvurularının yaklaşık %41'inin hastane yatışı ile sonuçlandığı rapor edilmiş; bu yatışların en sık 3 sebebi arasında enfeksiyöz nedenlerin, %11,7'lik bir dilimi kapsadığı bildirilmiştir (118). Toplam 528 hasta üzerinden yürüttüğümüz çalışmamızda, tüm örnekleme hastaların %38,3 oranıyla hospitalize edildikleri, hospitalize edilen hastaların vaka grubunda kümülasyon gösterdikleri, ve enfeksiyöz nedenlerle yatış oranlarının (%61,1), non-enfeksiyöz nedenlerle yatış oranlarından (%3,3) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Çalışmamızdaki bu yüksek enfeksiyöz nedenli hospitalizasyon oranlarının sebebinin, hastanemiz transplant takibi yapan birimlerimizin organ nakli alıcılarının post-transplantasyon dönemindeki takip ve bakımları konusundaki hassasiyet ve bunun getirdiği klinisyenlerimizin düşük yatış endikasyon eşiği ile ilişkisi olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca örneklememizde $NLR>3,3$ olan grupta, hospitalizasyon oranlarının, $NLR<3,3$ olan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanması, NLR 'nin klinisyenlere hospitalizasyon ihtiyacını öngörmede de güvenilir bir indikatör olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Bunlardan birincisi, araştırmamız örneklem grubumuzun ne kadarını glukokortikoid tedavisi alan, ne kadarını hematolojik hastalık öyküsü olan, ne kadarını yüksek doz veya düşük dozlarda immünsüpresif tedavi kullanan veya kreatinin değerleri progrese olan hastaların temsil ettiğini ortaya koymadığından, çalışmamızın sonuçlarının; örneklememizin bahsi geçen hasta gruplarını barındırıyor olması koşuluyla, nötrofil ve lenfosit oranlarının etkilenmesi üzerinden

değişkenlik gösterip göstermediğine dair anlamlı bir kanıt sunamamıştır. Çalışma tasarımı sürecinde dışlama kriterlerine bu hastaların dahil edilerek veya hastaların aldıkları tedavilerin, immünsüpresif ilaç dozlarının, ek hastalıklarının ve böbrek fonksiyon testlerinin hesaba katılarak yapılacak büyük ölçekli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak öngörmekteyiz ki; NLR'nin etkilenim süreçlerine dahil olan parametrelerin çokluğu, kullanılan immünsüpresif tedavi rejimlerinin hastadan hastaya gösterdiği değişkenlik, hastalarda kronik enflamasyon süreçlerine katkıda bulunan ek durumların tamamıyla analiz edilemeyecek oluşu gibi majör problemler, akut enfeksiyon varlığında salt NLR düzeylerini etkin bir şekilde tespit edebilmenin önüne geçen sorunlar olarak yakın gelecekte de suçlanmaya devam edecektir. İkincisi, NLR'nin enfeksiyöz semptomlarla acil servise başvuran hastalarda başvuru anında tek seferlik ölçümü, NLR'nin hastalıkların seyriyle zamansal ilişkisini doğru şekilde yansıtmamasıyla sonuçlanmış olabilir. NLR'deki seri değişiklikleri elde eden ileri çalışmalar, renal transplant alıcılarında enfeksiyöz komplikasyonların takibinde NLR'nin rolünü netleştirmek adına faydalı olacaktır. Üçüncüsü, bu çalışmamız, NLR için renal transplant alıcılarında herhangi bir enfeksiyon varlığını ve alt gruplarda enfeksiyon tanılarını öngördüren optimal kesim değerlerini analiz etmiştir; ancak NLR'nin tarama aracı olarak kullanılabilirliği açısından değerlendirilmesi için, farklı kesim değerlerinin de analiz edildiği validasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır. Yine hastaların uzun dönem takip edildiği ileriye dönük olarak tasarlanan ek çalışmalar, NLR'nin enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili kötü sonuçlanımları belirlemedeki başarısını da tayin etmemizi sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, son dönem böbrek yetersizliği hastalarında renal transplantasyonun maliyet etkin ve sağkalım üzerine olumlu etkileri olan bir tedavi haline gelmesiyle, renal transplant alıcılarının sayısı her geçen gün artmakta, nakil sonrası optimal immünsüpresif tedavi ve cerrahi alandaki gelişmelerle ilişkili olarak greft sürvilerinin uzaması ise nakil sonrası kısa ve uzun dönem komplikasyonlarla, en sık da enfeksiyonlarla daha sık karşılaşılmaması sorununun beraberinde getirmektedir. Tüm bu kaskad, renal transplant alıcılarının acil servis başvurularında artış ile sonuçlanmaktadır. Enfeksiyöz komplikasyonların bu hasta grubunda atipik prezantasyonlar sergileyebiliyor olması ve patojen çeşitliliği, tanısal süreçleri zorlaştırdığından, acil servislerde görev alan klinisyenlerin erken tanı ve optimal tedavi sağlayabilmesi zordur; bu nedenle idealize edilmiş tanı araçlarının desteği gerekebilmektedir. Renal transplant alıcılarında enfeksiyonları erken tanıyıcı ve önleyici prosedürler, sürviyi artırmak ve greft kaybını önlemek açısından önemlidir. NLR, mutlak lenfosit sayısı ile nötrofil sayısının birbirine oranı ile elde edilen ve enflamasyonu değerlendirmek için son zamanlarda birçok hastalıkta kullanılan pratik bir biyobelirteçtir. Çalışmamız, yüksek spesifikite ve sensitivite ile, NLR yüksekliğinin herhangi bir enfeksiyon gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptayarak, renal transplant alıcılarında enfeksiyöz komplikasyonların gelişimini öngörmede NLR'nin güvenilir, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve ucuz bir diyagnostik parametre olduğunu ortaya koymuştur. Enfeksiyonların diğer göstergeleri olan CRP, prokalsitonin, sedimentasyon hızı, interlökinler, TNF- α , interferonlar, idrar kültürü, kan kültürü, görüntülemeler gibi her acil serviste her zaman ulaşılabilir olmayan tetkiklerin ve akut faz reaktanlarının çalışılmadığı, klinik olarak ayrıca tanısının yapılamadığı durumlarda, basit bir periferik venöz kan analizi ile NLR bakılarak nakil hastalarında kötü sonuçların önüne geçilebilir. Çalışmamızda yüksek NLR sonuçlarının hospitalizasyon yüzdeleriyle de ilişkili olduğu saptanmıştır; bu nedenle enfeksiyöz semptomlarla başvuran ve enfeksiyon tanısı ile ilişkili kesim değerlerinin üzerinde NLR değerlerine sahip olan hastaların, mutlaka çalıştığımız kurumda var ise ilgili nefroloji, genel cerrahi veya transplant birimi hekimleriyle multidisipliner olarak değerlendirilmesi, yok ise yatış açısından sevk prosedürlerinin aktive edilmesi düşünülmelidir.

NLR'nin renal transplant alıcılarında görülen enfeksiyöz hastalıklardaki tanısal performansı ile ilişkili çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuçlar, mutlaka gelecek çalışmalarla doğrulanmalıdır. Enfeksiyöz komplikasyonların erken tanısında bu maliyet

etkin, tekrarlanabilir, kullanışlı ve hızlı sonuç veren testin tanısal duyarlılığını, özgüllüğünü ve öngördürücülüğünü daha fazla belirlemek için daha büyük ölçekli, ileriye dönük, kontrollü ve uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. NLR'nin renal transplant alıcılarında bir biyomarker olarak rutin klinik kullanıma girebilmesi için daha fazla doğrulama ve fizibilite çalışması gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) conference. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008;3(2):471-80.
2. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. Transplantation. 2020;104(4S1):S11-S103.
3. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Doku, Organ Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Dairesi Başkanlığı, Nakil Merkezleri [Available from: <https://shgmorgandb.saglik.gov.tr/>].
4. WHO-ONT. World Health Organization (WHO) and the Spanish Transplant Organization (ONT): Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT) [Available from: <http://www.transplant-observatory.org/>].
5. United States Renal Data System: 2020 Annual Data Report, Transplantation [Internet]. Available from: <https://adr.usrds.org/2020/end-stage-renal-disease/6-transplantation>.
6. International Registry in Organ Donation and Transplantation, Worldwide Kidney Transplant from Living Donors 2019 [Internet]. Available from: https://www.irodat.org/img/database/grafics/2019_05_worldwide-kidney-transplant-from-living-donors.png.
7. Özbolat A. “Organlarımla Dirilmek İstiyorum.”-Organ Bağışının Dini-Toplumsal Arkaplanı. Çukurova Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi (ÇÜİFD). 2017;17(1):61-87.
8. Ferhatoglu MF, Ferhatoglu SY. A Holistic Assessment of Organ Transplantation Activities, Scientific Productivity on Brain Death in Islamic Countries, and Comparison of the Outcomes with the United Nations Development Statistics. Journal of religion and health. 2021;60(2):774-86.
9. Şantaş G, Şantaş F. Türkiye’de organ bağışının mevcut durumu ve organ bağışında stratejik iletişimin önemi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018;9(2):163-8.
10. Türkiye Organ Nakli Vakfı (Turkish Transplant Foundation); İstatistikler. 2021.
11. Clayton PA, McDonald SP, Russ GR, Chadban SJ. Long-term outcomes after acute rejection in kidney transplant recipients: an ANZDATA analysis. Journal of the American Society of Nephrology. 2019;30(9):1697-707.
12. Cippà PE, Schiesser M, Ekberg H, van Gelder T, Mueller NJ, Cao CA, et al. Risk stratification for rejection and infection after kidney transplantation. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2015;10(12):2213-20.
13. Ferreira FdCR, Cristelli MP, Paula MI, Proença H, Felipe CR, Tedesco-Silva H, et al. Infectious complications as the leading cause of death after kidney transplantation: analysis of more than 10,000 transplants from a single center. Journal of nephrology. 2017;30(4):601-6.
14. Bergan A. Ancient myth, modern reality: a brief history of transplantation. The Journal of biocommunication. 1997;24(4):2-9.

15. Hamilton D. A History of Organ Transplantation: Ancient Legends to Modern Practice: University of Pittsburgh Pre; 2012.
16. Shayan H. Organ transplantation: from myth to reality. *Journal of Investigative Surgery*. 2001;14(3):135-8.
17. Starzl TE. History of clinical transplantation. *World journal of surgery*. 2000;24(7):759-82.
18. Rosselli D, Rueda J-D, Diaz CE. Cost-effectiveness of kidney transplantation compared with chronic dialysis in end-stage renal disease. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*. 2015;26(4):733.
19. Muduma G, Odeyemi I, Smith-Palmer J, Pollock RF. Review of the clinical and economic burden of antibody-mediated rejection in renal transplant recipients. *Advances in therapy*. 2016;33(3):345-56.
20. Hamilton D, Reid W. Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1984;159(3):289-94.
21. Bezinover D, Saner F. Organ transplantation in the modern era. Springer; 2019.
22. Groth CG. Landmarks in clinical renal transplantation. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1972;134(2):327-8.
23. Woodruff M, Robson J, Ross J, Nolan B, Lambie A. Transplantation of a kidney from an identical twin. *The Lancet*. 1961;277(7189):1245-9.
24. Linden PK. History of solid organ transplantation and organ donation. *Critical care clinics*. 2009;25(1):165-84.
25. Black CK, Termanini KM, Aguirre O, Hawksworth JS, Sosin M. Solid organ transplantation in the 21st century. *Annals of translational medicine*. 2018;6(20).
26. Watson C, Dark J. Organ transplantation: historical perspective and current practice. *British journal of anaesthesia*. 2012;108(suppl_1):i29-i42.
27. Haberal M. Transplantation in Turkey. *Clinical transplants*. 2013:175-80.
28. Ooms L, IJzermans J, Betjes M, Vos M, Terkivatan T. Urinary tract infections after kidney transplantation: a risk factor analysis of 417 patients. *Annals of transplantation*. 2017;22:402-8.
29. A. Breda (Chair) KB, A. Figueiredo, E. Lledó García,, J. Olsburgh (Vice-chair) HR. European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>; 2021. 56 p.
30. A.Türkmen. Transplantasyon Nefrolojisi: Pratik Uygulama Önerileri 2016.
31. Bodro M, Linares L, Chiang D, Moreno A, Cervera C. Managing recurrent urinary tract infections in kidney transplant patients. *Expert review of anti-infective therapy*. 2018;16(9):723-32.
32. Avery RK, Ljungman P. Prophylactic measures in the solid-organ recipient before transplantation. *Clinical infectious diseases*. 2001;33(Supplement_1):S15-S21.
33. Fishman JA. Infection in xenotransplantation: opportunities and challenges. *Current opinion in organ transplantation*. 2019;24(5):527.

34. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infectious Disease Clinics*. 2010;24(2):273-83.
35. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *The American Journal of Medicine*. 1981;70(2):405-11.
36. Chen Y-X, Li R, Gu L, Xu K-Y, Liu Y-Z, Zhang R-W. Risk factors and etiology of repeat infection in kidney transplant recipients. *Medicine*. 2019;98(38).
37. Avery RK, Motter JD, Jackson KR, Montgomery RA, Massie AB, Kraus ES, et al. Quantifying infection risks in incompatible living donor kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2021;21(4):1564-75.
38. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(25):2601-14.
39. Fishman JA, Costa SF, Alexander BD. Infection in Kidney Transplant Recipients. *Kidney Transplantation - Principles and Practice*. 2019/11/04 ed2019. p. 517-38.
40. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(12):2058-70.
41. Fishman J. Infection in organ transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(4):856-79.
42. Linares L, Cofán F, Cervera C, Ricart M, Oppenheimer F, Campistol J, et al., editors. Infection-related mortality in a large cohort of renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*; 2007: Elsevier.
43. Fishman JA. Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: essentials. *Liver Transplantation*. 2011;17(S3 S3):S34-S7.
44. Vanichanan J, Udomkarnjananun S, Avihingsanon Y, Jutivorakool K. Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney research and clinical practice*. 2018;37(4):323.
45. Stitt NL: Infection in the transplant recipient. *Organ Transplant* 2003 (www.medscape.com/viewarticle/451788) [
46. Pelle G, Vimont S, Levy P, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *American journal of transplantation*. 2007;7(4):899-907.
47. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13507.
48. Wu X, Dong Y, Liu Y, Li Y, Sun Y, Wang J, et al. The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *American journal of infection control*. 2016;44(11):1261-8.
49. Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, Buscombe JR, Hilson AJ, Sweny P. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. *Transplantation*. 2007;84(3):351-5.
50. Shimizu T, Sugihara T, Kamei J, Takeshima S, Kinoshita Y, Kubo T, et al. Predictive factors and management of urinary tract infections after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2021;25(2):200-6.

51. Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, Nagler EV, Webster AC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(2).
52. Kotagiri P, Chembolli D, Ryan J, Hughes P, Toussaint N, editors. Urinary tract infections in the first year post–kidney transplantation: potential benefits of treating asymptomatic bacteriuria. *Transplantation proceedings*; 2017: Elsevier.
53. Lusardi G, Lipp A, Shaw C. Antibiotic prophylaxis for short-term catheter bladder drainage in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(7).
54. Galindo Sacristán P, Pérez Marfil A, Osorio Moratalla JM, de Gracia Guindo C, Ruiz Fuentes C, Castilla Barbosa YA, et al. Predictive factors of infection in the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3620-3.
55. Gołębowska JE, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clinical transplantation*. 2014;28(11):1263-70.
56. Shams SF, Eidgahi ES, Lotfi Z, Khaledi A, Shakeri S, Sheikhi M, et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients 1st year after transplantation. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2017;22.
57. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*. 2015;13(5):269-84.
58. Velioglu A, Guneri G, Arikan H, Asicioglu E, Tigen ET, Tanidir Y, et al. Incidence and risk factors for urinary tract infections in the first year after renal transplantation. *Plos one*. 2021;16(5):e0251036.
59. Sorto R, Irizar S, Delgadillo G, Alberú J, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro L, editors. Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*; 2010: Elsevier.
60. ÖZÇELİK EE, ERSOY A. The retrospective analysis of urinary tract infection in renal transplant recipients. *Turkish Journal of Internal Medicine*. 2021;3(Supplement 1):14-6.
61. Pourmand G, Salem S, Mehraei A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand M. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Infectious Disease*. 2007;9(4):302-9.
62. García-Prado ME, Cordero E, Cabello V, Pereira P, Torrubia FJ, Ruíz M, et al. Infectious complications in 159 consecutive kidney transplant recipients. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2009;27(1):22-7.
63. Naik AS, Dharnidharka VR, Schnitzler MA, Brennan DC, Segev DL, Axelrod D, et al. Clinical and economic consequences of first-year urinary tract infections, sepsis, and pneumonia in contemporary kidney transplantation practice. *Transplant International*. 2016;29(2):241-52.
64. Tu G, Ju M, Zheng Y, Xu M, Rong R, Zhu D, et al. Early-and late-onset severe pneumonia after renal transplantation. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(1):1324.

65. Su Y, Ju M-J, Ma J-F, Tu G-W, He H-Y, Gu Z-Y, et al. Lactate dehydrogenase as a prognostic marker of renal transplant recipients with severe community-acquired pneumonia: a 10-year retrospective study. *Annals of translational medicine*. 2019;7(22).
66. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases*. 2007;44(Supplement_2):S27-S72.
67. Valles J, Diaz E, Martín-Loeches I, Bacelar N, Saludes P, Lema J, et al. Evolution over a 15-year period of the clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2016;40(4):238-45.
68. Luo Y, Tang Z, Hu X, Lu S, Miao B, Hong S, et al. Machine learning for the prediction of severe pneumonia during posttransplant hospitalization in recipients of a deceased-donor kidney transplant. *Annals of translational medicine*. 2020;8(4).
69. Angarone M, Snyderman DR, Practice AICo. Diagnosis and management of diarrhea in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13550.
70. Haidar G, Green M, Practice ASoTIDCo. Intra-abdominal infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13595.
71. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjørusen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection*. 2017;45(3):299-307.
72. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care*. 2010;14(5):R192.
73. Yoon NB, Son C, Um SJ. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. *Ann Lab Med*. 2013;33(2):105-10.
74. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica chimica acta*. 2008;395(1-2):27-31.
75. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;88(1):218-30.
76. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Renal failure*. 2015;37(2):225-9.
77. Demirdal T, Sen P. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;144:118-25.

78. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*. 2016;26(3):372-6.
79. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*. 2008;102(6):653-7.
80. Abdelhamid WAR. Association between Neutrophil-To-Lymphocyte and Platelet-To-Lymphocyte Ratios with Chronic Allograft Nephropathy. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2021;84(1):2231-6.
81. Baral D, Yang Y, Katwal G, Li S, Wang S, Fan X, et al. Recipient pre-operative neutrophil lymphocyte ratio better predicts delayed graft function than platelet lymphocyte ratio in donation after brain death kidney transplantation. *Medical Journal of Pokhara Academy of Health Sciences*. 2019;2(2):209-16.
82. Gardiner BJ, Nierenberg NE, Chow JK, Ruthazer R, Kent DM, Snyderman DR. Absolute lymphocyte count: a predictor of recurrent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(9):1395-402.
83. Muratoglu M, Kayipmaz AE, Kavalci C, Kirnap M, Moray G, Haberal M. Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Potential Indicator of Infection-Associated Emergency Visits of Renal Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2019.
84. Berg JW. Inflammation and prognosis in breast cancer. A search for host resistance. *Cancer*. 1959;12(4):714-20.
85. Lane N, Goksel H, Salerno RA, Haagensen CD. Clinico-pathologic analysis of the surgical curability of breast cancers: a minimum ten-year study of a personal series. *Ann Surg*. 1961;153(4):483-98.
86. Bobb GA, Fairchild EJ. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as indicator of ozone exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1967;11(3):558-64.
87. Krishnan A, Hsu J, Ha JS, Broderick SR, Shah PD, Higgins RS, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio is associated with poor long-term survival and graft failure after lung transplantation. *The American Journal of Surgery*. 2021;221(4):731-6.
88. Seropian IM, Romeo FJ, Pizarro R, Vulcano NO, Posatini RA, Marenchino RG, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of survival after heart transplantation. *ESC Heart Failure*. 2018;5(1):149-56.
89. Naranjo M, Agrawal A, Goyal A, Rangaswami J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predict acute cellular rejection in the kidney allograft. *Annals of transplantation*. 2018;23:467.
90. Halazun KJ, Marangoni G, Hakeem A, Fraser SM, Farid SG, Ahmad N. Elevated Preoperative Recipient Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is Associated With Delayed Graft Function Following Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2013;45(9):3254-7.
91. Kazımoğlu H, Uysal E, Dokur M, Günerkan RH. Evaluation of the relationship between neutrophil lymphocyte ratio and the most common bacterial urinary tract infections after transplantation. 2019.

92. Sarier M, Demir M, Duman I, Yuksel Y, Demirbas A, editors. Evaluation of ureteral stent colonization in live-donor renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*; 2017: Elsevier.
93. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC research notes*. 2017;10(1):1-4.
94. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock (Augusta, Ga)*. 2014;42(5):383.
95. Yoon N-B, Son C, Um S-J. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. *Annals of laboratory medicine*. 2013;33(2):105-10.
96. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emergency medicine journal*. 2015;32(7):531-4.
97. Piotrowski D, Sączewska-Piotrowska A, Jaroszewicz J, Boroń-Kaczmarek A. Lymphocyte-to-monocyte ratio as the best simple predictor of bacterial infection in patients with liver cirrhosis. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(5):1727.
98. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):206-13.
99. Kana S, Ganesh RN, Surendran D, Kulkarni RG, Bobbili RK, Jeby JO. Urine microscopy and neutrophil-lymphocyte ratio are early predictors of acute kidney injury in patients with urinary tract infection. *Asian Journal of Urology*. 2021;8(2):220-6.
100. Królicki T, Bardowska K, Kościelska-Kasprzak K, Mazanowska O, Krajewska M, Kamińska D, editors. Systemic Inflammatory Markers Predict Detrimental Outcome of Urosepsis in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation proceedings*; 2020: Elsevier.
101. Ergin G, Değer SM, Köprü B, Derici Ü, ARINSOY ST. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute allograft rejection in kidney transplantation: a retrospective study. *Turkish journal of medical sciences*. 2019;49(2):525-30.
102. Aydın İ, Ağılı M, Aydın FN, Kurt YG, Çaycı T, Taş A, et al. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg*. 2015;57:414-8.
103. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, Alaimo S, Pisano M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an emerging marker predicting prognosis in elderly adults with community-acquired pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(8):1796-801.
104. Qiu Y, Su Y, Tu G-W, Ju M-J, He H-Y, Gu Z-Y, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts mortality in adult renal transplant recipients with severe community-acquired pneumonia. *Pathogens*. 2020;9(11):913.
105. Zhang Y, Lai X, Chen Q, Zhan X, Long H, Peng F, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and the first occurrence of pneumonia in peritoneal dialysis patients. *Clinical and experimental nephrology*. 2020;24(9):770-8.

106. Hoyo I, Linares L, Cervera C, Almela M, Marcos M, Sanclemente G, et al., editors. Epidemiology of pneumonia in kidney transplantation. Transplantation proceedings; 2010: Elsevier.
107. Ximenes RO, Farias AQ, Neto AS, Diniz MA, Kubota GT, Ivo MMA-A, et al. Patients with cirrhosis in the ED: early predictors of infection and mortality. The American journal of emergency medicine. 2016;34(1):25-9.
108. Hanley PJ, Bollard CM. Controlling cytomegalovirus: helping the immune system take the lead. Viruses. 2014;6(6):2242-58.
109. Kaya B, Paydaş S, Kara E. Relationship between mortality and baseline platelet to lymphocyte ratio in hemodialysis patients. Cukurova Medical Journal.44:400-11.
110. Park J, Kim BW, Choi HJ, Hong SH, Park CS, Choi JH, et al. Risk stratification for early bacteremia after living donor liver transplantation: a retrospective observational cohort study. BMC surgery. 2020;20(1):1-12.
111. Kayipmaz AE, Findik M, Kavalci C, Akdur A, Moray G, Haberal M. Red Blood Cell Distribution Width Increases During Infection in Renal and Liver Graft Recipients. Exp Clin Transplant. 2017;15(1):61-4.
112. Mucsi I, Ujszaszi A, Czira ME, Novak M, Molnar MZ. Red cell distribution width is associated with mortality in kidney transplant recipients. International urology and nephrology. 2014;46(3):641-51.
113. Ming Y, Yang M, Peng B, Zhuang Q, Stefano GB, Kream RM, et al. Association Between Red Blood Cell Distribution Width and Prognosis of Renal Transplant Recipients with Early-Onset Pneumonia. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2019;25:6624.
114. Fiorentino M, Pesce F, Schena A, Simone S, Castellano G, Gesualdo L. Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. Journal of nephrology. 2019:1-11.
115. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clinical transplantation. 2006;20(4):401-9.
116. Al Midani A, Elands S, Collier S, Harber M, Shendi A, editors. Impact of urinary tract infections in kidney transplant recipients: a 4-year single-center experience. Transplantation proceedings; 2018: Elsevier.
117. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. Annals of transplantation. 2013;18:195-204.
118. Lovasik BP, Zhang R, Hockenberry JM, Schrager JD, Pastan SO, Adams AB, et al. Emergency department use among kidney transplant recipients in the United States. American Journal of Transplantation. 2018;18(4):868-80.

EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI

 1993 BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu		 TS-EN ISO 9001 KALİTE SİSTEM BELGESİ							
									
Sayı : 94603339-604.01.02/ 17472	23/06/2020								
Konu : Proje Onayı									
ACİL TIP ANABİLİM DALINA									
Anabilim Dalınızda görev yapmakta olan Arş. Gör. Dr. Hatice İlsu Erdoğan tarafından yürütülecek olan KA20/254 nolu "Ateş yüksekliği ve enfeksiyon ilişkili belirtiler ile acil servise başvuran renal transplant alıcılarında potansiyel bir belirteç olarak nötrofil/lenfosit oranının değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz tarafından uygun bulunmuştur. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.									
e-imzadır Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ Kurul Başkanı									
Not: Çalışma bildirisi ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.									
— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.									
— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.									
23/06/2020 Sekreter	: Liliifer TAŞBİLEK								
Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.									
<table border="0"><tr><td>Taşkent Caddesi (Eski 1. Cadde) 77. Sokak (Eski 16. Sokak) No:11 06490 Bahçelievler / Ankara</td><td>Bilgi İçin: Liliifer TAŞBİLEK</td></tr><tr><td>İlirim Telefon No: 0 312 212 90 65</td><td>Ünvan: Sekreter</td></tr><tr><td>E-Posta: arastirma@baskent.edu.tr</td><td>Internet Adresi: www.baskent.edu.tr</td></tr><tr><td></td><td>Telefon No: 2129065-2228</td></tr></table>		Taşkent Caddesi (Eski 1. Cadde) 77. Sokak (Eski 16. Sokak) No:11 06490 Bahçelievler / Ankara	Bilgi İçin: Liliifer TAŞBİLEK	İlirim Telefon No: 0 312 212 90 65	Ünvan: Sekreter	E-Posta: arastirma@baskent.edu.tr	Internet Adresi: www.baskent.edu.tr		Telefon No: 2129065-2228
Taşkent Caddesi (Eski 1. Cadde) 77. Sokak (Eski 16. Sokak) No:11 06490 Bahçelievler / Ankara	Bilgi İçin: Liliifer TAŞBİLEK								
İlirim Telefon No: 0 312 212 90 65	Ünvan: Sekreter								
E-Posta: arastirma@baskent.edu.tr	Internet Adresi: www.baskent.edu.tr								
	Telefon No: 2129065-2228								
									

EK 2. OLGU VERİ FORMU

AD-SOYAD		BAŞVURU SEMPTOMU	Süre (gün)
PROTOKOL NO		ATEŞ:	HALSİZLİK:
BAŞVURU TARİHİ		ÖKSÜRÜK:	KAS AĞRILARI:
YAŞ/CİNSİYET		DİSPNE:	LENFADENOPATİ:
		BOĞAZ AĞRISI:	KARIN AĞRISI:
		BAŞ AĞRISI:	İSHAL:
		NAZAL SEMPTOMLAR:	BULANTI/KUSMA:
HASTA GRUBU	☐ VAKA ☐ KONTROL	CİLT BULGUSU:	KONFÜZYON:

TA	NB/DK	SS	SPO2	ATEŞ

LABORATUVAR			
lökosit		RDW	
eritrosit		MPV	
nötrofil		CRP	
platelet		NLR	
lenfosit		PLR	

Enfeksiyon odağı	
PNÖMONİ	
ÜRİNER SİSTEM ENF.	
ÜSYE	
YUMUŞAK DOKU ENF.	
AGE	
İNTRA-ABDOMİNAL ENF.	

YATIŞ DURUMU		
HOSPİTALİZE EDİLDİ		YATTIĞI SÜRE:() gün
TABURCU OLDU		