



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ'NDE ENFEKSİYON NEDENİYLE
HASTANEYE YATIRILAN PEDIATRİK BÖBREK NAKİL
ALICILARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İrem MUTLUKAN

Antalya, 2023



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ'NDE ENFEKSİYON NEDENİYLE
HASTANEYE YATIRILAN PEDIATRİK BÖBREK NAKİL
ALICILARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İrem MUTLUKAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa KOYUN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını her koşulda gösteren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyesi hocalarıma,

Tez sürecimin her aşamasında değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her adımda yol göstericiliğiyle desteğini sürdüren, çalışma boyunca bana değerli vaktini ayıran tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa KOYUN'a,

Hem asistanlığım, hem de tez sürecimin her bir basamağında, naif ve anlayışlı tutumuyla, tüm bilgisi ve üstün emeğiyle her daim yanımda olan, yoğun çalışma temposunda dahi kendisine her koşulda ulaşabildiğim ve danışabildiğim çok değerli hocam Doç. Dr. Gülşah Kaya Aksoy'a,

Tez çalışmam süresince edindiğim bilgilere ulaşmamı kolaylaştıran, her zaman güleryüzlü Selda Aka'ya,

Yaşamım ve eğitim hayatım boyunca destekçilerim, bugünlere ulaşmamı sağlayan ve bana olan inançlarını her zaman hissettiren canım annem ve babama,

Birlikte yol arkadaşlığı yaptığımız, mesafe ne olursa olsun yanımbaşımnda hissettiğim, asistanlık sürecimde kazandığım diğer ailem, iyi ki dediklerim Buse Karaman, Hazal Hancı, Hazal Özdemir ve Nur Ümit'e,

Yaşadığımız tüm zorlu süreçlerde elimden tutan, anlayışıyla, sevgisiyle, sabrıyla motivasyon kaynağım olan, harika bir baba oluşuyla her zaman hayatıma anlam katan çok sevdiğim ve saygı duyduğum eşime,

Teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XI

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	5
2.1.2. Etyoloji.....	5
2.1.3. Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve Renal Replasman Tedavileri.....	5
2.2. Böbrek Transplantasyonu.....	6
2.2.1. Prevalans.....	8
2.2.2. Etyoloji.....	8
2.2.3. Donör Seçimi.....	9
2.2.4. Nakil Hazırlığı.....	10
2.2.5. Böbrek Naklinde İmmüsupresyon.....	11
2.2.6. Böbrek Nakli Komplikasyonları.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Hastalar ve Çalışma Formu.....	41
3.2. Etik Kurul.....	41
3.3. Rejeksiyon Varlığı.....	41
3.4. Diğer Yatışlar.....	41
3.5. Ateş.....	41
3.6. Dizüri.....	42
3.7. AFR yüksekliği.....	42

3.8. Piyüri.....	42
3.9. Serum Kreatinin Yüksekliği.....	42
3.10. LökositYüksekliği ve Düşüklüğü.....	43
3.11. Nötrofil Yüksekliği ve Düşüklüğü	43
3.12. Lenfosit Yüksekliği ve Düşüklüğü	43
3.13. CRP Yüksekliği.....	43
3.14. Prokalsitonin Yüksekliği.....	43
3.15. COVID-19 Örnekleme.....	43
3.16. Viral Solunum Yolu Etkenleri Analizi.....	44
3.17. Radyolojik Görüntüleme.....	44
3.18. Post-transplant VUR Saptanması.....	44
3.19. Nakil Öncesi Aşılama Durumu.....	44
3.20. İstatistik.....	44
4. BULGULAR.....	45
4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri.....	45
4.2. Hastaların Nakil Öncesi Viral Serooloji Değerlendirmesi.....	47
4.3. Uygulanan İndüksiyon ve İdame İmmünsüpresif Rejimleri.....	49
4.4 Hastaların Hospitalizasyon Nedenleri.....	50
4.5. Enfeksiyonlar Nedeniyle Hastaneye Yatırılan Hastalar.....	56
4.6. İYE Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Hastalar.....	74
4.7. Solunum Yolları Enfeksiyonu Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Hastalar.....	84
4.8. Akut Gastroenterit Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Hastalar.....	91
4.9. Bakteriyemi Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Hastalar.....	97
4.10. Yoğun Bakım Ünitesi Yatışları ve Ölüm Oranları	99
5. TARTIŞMA.....	104
6. SONUÇLAR.....	116
7. ÖZET.....	124

8. ABSTRACT.....	126
9. KAYNAKLAR.....	128
10. EKLER.....	131
10.1. Hasta Veri Kaytı Formu.....	131
10.2. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACEi	ACE inhibitörü
aHÜS	Atipik Hemolitik Üremik Sendrom
AFR	Akut Faz Reaktanı
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokörü
ATG	Anti Timosit Globülin
AZA	Azatiyoprin
BKV	BK Virüs
CAKUT	Konjenital Böbrek ve Üriner Sistem Anomalisi
CRP	C Reaktif Protein
CMV	Sitomegalovirüs
CNI	Kalsinörin İnhibitörü
CNS	Konjenital Nefrotik Sendrom
CSA	Siklosporin
DM	Diyabetis Mellitus
EBV	Ebstein Barr Virüsü
ECMO	Ekstracorporal Membran Oksijenasyonu
ESBL	Beta Laktamaz Dirençli Enterobacter
FEN	Febril Nötropeni
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GBM	Glomerüler Bazal Membran
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GIS	Gastrointestinal Sistem
HAV	Hepatit A

HbA1C	Hemoglobin A1C
HIV	Human İmmünodeficiency Virus
HLA	Human Lökosit Antijen
HPV	Human Papilloma Virüs
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
IF	İmmünfloresan
IL	İnterlökin
IgA	İmmünglobülin A
IgG	İmmünglobülin G
İYE	İdrar Yolları Enfeksiyonu
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokok
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
Maks	Maksimum
Min	Minimum
MMF	Mikofenolat Mofetil
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MPGN	Membranoproliferatif Glomerülonefrit
MRSA	Metilisin Dirençli Stafilokok Aureus
mTORi	mTOR İnhibitörü
Ort.	Ortalama
PCP	Pnömosistis Carini Pnömonisi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PMP	Pulse Metilprednizolon

PPD	Tüberkülin Deri Testi
PRA	Panel Reaktif Antikor
PTDM	Post Transplant Diyabetis Mellitus
PTH	Parathormon
PTLD	Post Transplant Lenfoproliferatif Hastalık
RRT	Renal Replasman Tedavisi
Sd	Standart Deviasyon
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SYE	Solunum Yolları Enfeksiyonu
TBC	Tüberküloz
TİT	Tam idrar tetkiki
TMA	Trombotik Mikroanjiyopati
UNOS	United Network for Organ Sharing
VARIZIG	Varisella Zoster İmmünglobülini
VRE	Vankomisin Dirençli Enterokok
VUR	Vezikoüretal Reflü
VZV	Varisella Zoster Virüs

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1.	Böbrek Nakli Sonrası Aylara Göre Geçirilen Enfeksiyonlar.....25
4.1	Hastaların Nakil Öncesi EBV ve CMV IgG Sonuçları.....48
4.2	Böbrek Nakli Planlanan Alıcıların Nakil Öncesi Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar Açısından Serolojik Değerlendirilmesi.....48
4.3.	Pediyatrik Renal Transplant Alıcılarına Peri-Transplant Dönemde Uygulanan İndüksiyon Tedavileri.....49
4.4.	Pediyatrik Böbrek Nakil Alıcılarına Post-transplant Erken Dönemde Uygulanan İdame İmmünsüpresif Tedavi Rejimleri.....50
4.5.	Böbrek Nakil Alıcılarının Hospitalizasyon Nedenleri.....51
4.6.	Enfeksiyon Tanısı İle Yatırılan Hastaların Başvuru Anında Kullandıkları İmmünsüpresifler51
4.7.	Hastaların Enfeksiyon Nedeniyle Yatışlarının Sayısal Analizi.....52
4.8.	Böbrek Nakil Alıcılarının Enfeksiyon Yatış Tanıları.....58
4.9.	Enfeksiyon Nedeniyle Hastaneye Yatırılan Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuar Sonuçlarının Analizi.....67
4.10.	İYE Tanısı İle Hastaneye Yatırılan Pediyatrik Renal Transplant Alıcılarının Başvuru Anındaki Semptomları.....74
4.11.	İYE Tanısı İle Hastaneye Yatırılan Böbrek Nakil Alıcılarının Başvuru Anındaki Laboratuar Değerlerinin Analizi.....81
4.12.	İYE Tanısıyla Yatışı Yapılan Böbrek Nakil Alıcılarına Uygulanan Antibiyotik Tedavileri.....84
4.13.	SYE Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Renal Transplant Alıcılarının Başvuru Anındaki Laboratuar Parametrelerinin Analizi.....87

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.14. Pnömoni Tanısıyla Hospitalize Edilen Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Akciğer Grafisi Bulguları.....	89
4.15. SYE Tanısıyla Hospitalize Edilen Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Tomografi Bulguları.....	90
4.16. AGE Tanısı Alarak Hastaneye Yatırılan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarının Başvuru Semptomları.....	92
4.17. AGE Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Renal Transplant Alıcılarının Başvuru Anındaki Laboratuvar Parametrelerinin Analizi....	95
4.18. AGE Tanısı Alarak Hastaneye Yatışı Yapılan Böbrek Nakil Alıcılarına Uygulanan Antibiyotik Tedavileri.....	96
4.19. Bakteriyemi Tanısı Alan Böbrek Nakil Alıcılarına Uygulanan Antibiyotik Tedavileri.....	98

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri.....	3
2.2. Schwartz Formülü ve Yaşa Göre K Sabiti.....	4
2.3. Türk Nefroloji Derneğinin Yayınladığı 2021 Yılında Yapılan Pediatrik Böbrek Transplant Vakalarının Etyoloji Dağılımı.....	8
2.4. Akut Greft Disfonksiyonu Nedenleri.....	22
2.5. Nakil Sonrası Primer Hastalık Nüksü Sıklığı.....	24
2.6. Böbrek Nakil Alıcılarının Enfeksiyonlara Karşı Duyarlı Oluşunun Nedenleri.....	25
2.7. Böbrek Nakli Sonrası Kullanılan ve Hematolojik Anormalliklere Neden Olan İlaçlar.....	38
3.1. Yaşa Göre Serum Kreatinin Değerleri.....	42
4.1. Çalışmaya Alınan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarının Sosyodemografik ve Tanısal Özellikleri.....	46
4.2. Çalışmaya Alınan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarının Donöre Ait Özellikleri	47
4.3. Enfeksiyon Tanısıyla Hastaneye Yatışı Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması.....	55
4.4. Enfeksiyon Tanısı Alarak Hastaneye Yatışı Yapılan Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Başvuru Anındaki Semptomları.....	56
4.5. Enfeksiyon Tanısı Alan Hastalardan Başvuru Anında Asemptomatik Olanların Bulguları	57
4.6. Ateş Şikayeti İle Başvurusu Olan Hastaların Aldıkları Enfeksiyon Tanıları.....	59

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.7. Enfeksiyon Nedeniyle Yatışı Yapılan Böbrek Nakil Alıcılarının Başvuru Anındaki İlaç Kullanım Durumu ve Katater Varlığının Değerlendirilmesi.....	60
4.8. Enfeksiyon Tanısıyla Hastaneye Yatışı Yapılan Hastaların Risk Faktörlerinin Analizi.....	61
4.9. Hastaların Enfeksiyon Tanılarının Post-Transplant Zamana Göre Dağılımı.....	63
4.10. Enfeksiyon Tanılarına Göre Hastaneye Yatırılan Hastaların Başvuru Anında Kullandıkları Antibiyotik Profilaksileri.....	64
4.11. Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Enfeksiyon Nedeniyle Yapılan Hastane Yatışlarındaki Yatış Süresi Boyunca İzlenen Laboratuar Sonuçları.....	66
4.12. Enfeksiyon Tanısı Alarak Hastaneye Yatırılan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarına Uygulanan Antibiyotikler.....	69
4.13. Enfeksiyon Tanısıyla Hospitalize Edilen Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Hastanede Kalış Süreleri.....	71
4.14. Tüm Enfeksiyonlar Arasında Dirençli Mikroorganizmalar Üreyen Grupla Diğer Üremelerin Olduğu Grubun Karşılaştırılması.....	73
4.15. Ateşli İYE Geçiren Hastalar İle Ateşsiz İYE Geçiren Hastaların Karşılaştırılması.....	76
4.16. İYE Tanısı Alarak Yatışı Yapılan Hastaların Risk Faktörleri.....	77
4.17. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu Olan Hastaların Risk Faktörlerinin Analizi.....	78
4.18. İYE Tanısı İle Hastaneye Yatırılan Renal Transplant Alıcılarının Yataklı Servis İzlemlerindeki Laboratuar Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	80

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.19. İYE Tanısı Alarak Hastaneye Yatışı Yapılan Renal Transplant Alıcılarının İdrar Kültürlerinde Üretilen Mikroorganizmaların Dağılımı.....	82
4.20. İYE Tanısı Alan Hastaların İdrar Kültürlerinde Dirençli Mikroorganizma Üreyen Grupla Diğer Üremelerin Olduğu Grubun Karşılaştırılması.....	83
4.21. Solunum Yolları Enfeksiyonu Tanısıyla Hastane Yatışı Yapılan Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Başvuru Semptomları.....	85
4.22. SYE Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Renal Transplant Alıcılarının Yataklı Servis İzlemindeki Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	86
4.23. SYE Tanısı Alarak Hospitalize Edilen Böbrek Nakil Alıcılarının Solunum Yollarında Üretilen Viral Etkenler.....	88
4.24. Pnömoni Tanısıyla Yoğun Bakımda Takibi Yapılan Hastaların Trakeal Kültür Üremeleri.....	88
4.25. Pnömoni Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarına Uygulanan Antibiyotik Tedavileri	91
4.26. AGE Tanısıyla Hastaneye Yatırılarak Tedavi Edilen Renal Transplant Alıcılarının Servis İzlemindeki Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	94
4.27. AGE Tanısı Alarak Hastaneye Yatırılan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarının Dışkı Kültüründe Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı...	96
4.28. Bakteriyemi Tanısı Alan Böbrek Nakil Alıcılarının Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar.....	97
4.29. Bakteriyemi Tanısı Alan Hastaların Risk Faktörleri.....	99

Tablo**Sayfa**

4.30.	Böbrek Nakil Alıcılarının Enfeksiyon Tanılarına Göre Yoğun Bakım Ünitesi Yatışları, İnotrop Tedavisi Gerektiren Yatışlar ve Eksitus Olan Hastalar.....	100
4.31.	Enfeksiyon Tanısı Alarak Yatışı Yapılan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarının Yoğun Bakım Yatışları İçin Risk Faktörleri.....	101
4.32.	Eksitus Olan Hastaların Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi.....	102
4.33.	Enfeksiyon Tanısı Alarak Yatışı Yapılan ve Mortalite Gelişen Hastaların Risk Faktörleri.....	103
10.1.	Enfeksiyon Tanısı İle Yatış Sırasındaki Laboratuvar Bulguları.....	135
10.2.	Hastaların Kültürlerinde Üreyen Patojenler.....	136
10.3.	Enfeksiyon Hastalığına Yönelik Uygulanan Antibiyotik Tedavisi.....	137

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda altın standart olarak kabul edilen bir renal replasman tedavisidir. Diğer renal replasman tedavi seçenekleri olan hemodiyaliz ve periton diyalizi ile kıyaslandığında çok sayıda avantajı vardır. Diyaliz tedavilerinin, özellikle uzun yaşam beklentisi olan çocuklarda, böbrek nakli öncesi bir köprü görevi olduğu, bu hastalarda nihai amacın böbrek nakli olduğu unutulmamalıdır. Böbrek nakli sonrası hastanın normal yaşamını sürdürebilmesi, kendini iyi hissetmesi, diyaliz sırasındaki diyet kısıtlılığının kalkması nedeniyle hastanın istediğini yiyebilmesi, iştahının artması, boy uzaması, okul başarısının artması, hastane bağımlılığının kısmen de olsa ortadan kalkması, ve ayrıca kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz ile ilgili komplikasyonların ortadan kalkması böbrek naklinin olumlu yönleri arasında sayılabilir.

Ancak, böbrek naklinin dezavantajları da vardır. Rejeksiyon ve greft kaybı bunlar arasında en önemlileridir. Hastalarda rejeksiyon gelişmesini engellemek için değişik immünsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçların da çok sayıda yan etkileri mevcuttur. Kozmetik etkiler, diyabet ve malignite riski yanı sıra enfeksiyonlara yatkınlığın artması immünsupresif ilaçların, dolayısıyla böbrek naklinin olumsuz özelliklerinden en önemlileridir. Potent immünsupresif ilaçların böbrek nakli hastalarında yaygın kullanımı ile birlikte son yıllarda rejeksiyon sıklığı giderek azalmakla birlikte enfeksiyonlarda azalma gözlenmemiştir. Ayrıca, bu hastalarda yaygın olarak kullanılan anti-mikrobiyal profilaksi her ne kadar *Pneumocystis carinii* gibi spesifik etkenlerle olan enfeksiyonları azaltsa da genel olarak enfeksiyonlarda azalmaya yol açmadığı gibi bakteriyel direnç oranında artışa neden olabilmektedir. Böbrek nakli hastalarının enfeksiyonlara duyarlı olmasının nedenleri arasında indüksiyon tedavisi alıp almadığı, aldığı immünsupresif tedavinin içeriği, dozu ve süresi yanı sıra pre-transplant dönemde aldığı immünsupresif tedaviler, mukokutanöz bariyerin bozulmasına yol açan kateter, dren, stent gibi durumlar, altta yatan immünite bozukluğu yaratan hastalıklar, ilaç

ilişkili nötropeni ve malnütrisyon, DM gibi komorbiditeler sayılabilir. Sonuç olarak, sıradan bakteriler, böbrek nakli hastalarında hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Günümüzde enfeksiyonlar, özellikle bakteriyel enfeksiyonlar, böbrek nakli hastalarında hastane yatışlarının en sık nedenidir ve ayrıca en sık mortalite nedenlerinden biridir. Böbrek nakli hastalarında dirençli mikroorganizmaların daha sık olması hastane yatışlarının uzamasına, bu da hayat kalitesinin azalması ve maliyetin artmasına neden olur; ayrıca mortalite ile de ilişkilidir.

Bu çalışmada; 01.01.2014-01.11.2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi  ocuk Nefroloji Bilim Dalında takip edilmekte olan pediatrik böbrek nakli alıcılarının, izlem süresi boyunca enfeksiyon nedeniyle yapılan hastane yatışlarının klinik özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğin yapısını ve işlevini etkileyen bozukluklar için kullanılan genel bir terimdir [1]. Başlangıçta oluşan bir böbrek hasarının yerini, süreç ilerledikçe kronik azalan fonksiyon kaybı alır ve en nihayetinde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulur.

KBH, tanım olarak ilk erişkinlerde tanımlanmıştır. Çocuklardaki KBH kavramı yetişkinlere benzer olsa da farklılıklar mevcuttur [2]. En önemli farklılık, altta yatan hastalıkların çocuklarda ve yetişkinlerde farklı olması ile ürolojik anomaliler ve gelişimsel bozuklukların çocuklarda KBH'a eşlik etmesidir. Ayrıca çocukların renal replasman tedavisine erişkinlere kıyasla daha uzun süre ihtiyaç duyacak olması da diğer bir problemidir [3].

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012'de güncellenen kılavuzuna göre KBH tanımının mevcut iki kriteri vardır. İlki, 3 aydan daha uzun süre glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1.73m²'den az olmasıdır. İkincisi ise, yapısal bir hasar veya proteinüri, albuminüri, renal tübüler bozukluklar, patolojik anormallikler gibi fonksiyonel böbrek anormallikleri varlığında GFR'nin > 60 ml/dk/1.73 m² olmasıdır [4]. KDIGO'nun 2012 yılında yayımlanan kılavuzuna göre KBH evreleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri [5]

KBH Evre Sınıflama	Tanımlama	GFR(ml/dk/1.73m ²)
Evre 1	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	>90
Evre 2	GFR'de hafif azalma ve böbrek hasarı	60-89
Evre 3	GFR'de orta derece azalma	30-59
Evre 4	GFR'de şiddetli azalma	15-29
Evre 5	Böbrek yetmezliği	<15

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Klinik olarak KBH evre 1, renal hastalığa dair kanıtların var olduğu ancak GFR'nin normal ölçüldüğü evredir. 2,3 ve 4. evrelerin her birinde GFR'de %30 kayıp olduğu görülmekte, ağır böbrek hasarı olarak görülen evre 5 ile de son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmektedir(Tablo 1) [2].

Pediyatrik popülasyonda GFR hesaplamada inulin klirensini saptamak altın standart kabul edilir ancak pahalı bir tetkiktir ve bu yaş grubunda idrar toplaması zordur. 1970'li yıllarda Schwartz ve arkadaşları tarafından geliştirilen serum kreatinin, boy, cinsiyet, yaşa göre değişken katsayının içerdiği matematiksel bir işlem olan Schwartz formülü ($k \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatinin (mg/dl)}$ [k: cinsiyete ve yaşa göre olan katsayı, preterm bebeklerde k: 0.33, term bebeklerde k: 0.45, 13 yaş altı çocuk ve adölesan kızlarda k: 0.55, 18 yaşa kadar olan erkeklerde k:0.7]) GFR hesaplamada kullanılmaktadır. K sabiti değişkeninden dolayı klinik kullanımda hesaplanması zaman alan bu işlem için daha basit hesaplanabilecek, klinik kullanımını kolaylaştıran modifiye Schwartz formülü, 2009 yılında yapılan çalışmalar sonucu geliştirilmiştir. Bu formül; $0.413 \times \text{boy(cm)} / \text{serum kreatinin (mg/dl)}$ şeklindedir ve son güncel formül olarak kabul edilip klinikte en yaygın kullanılanıdır. [6, 7]

Tablo 2.2: Schwartz Formülü ve Yaşa Göre K Sabiti

$$\text{Schwartz formülü: } k \times \frac{\text{Boy(cm)}}{\text{SerumKreatinin}(\frac{\text{mg}}{\text{dl}})}$$

Yaş	K sabiti
Düşük doğum ağırlıklı bebekler(<2.5 kg)	0,33
Bebekler (0- 18 ay)	0,45
Çocuklar (2-13 yaş)	0,55
Adölesan kızlar (13-16 yaş)	0,55
Adölesan erkekler (13-16 yaş)	0,70

2.1.1. Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi ile ilgili veriler hastalığın özellikle erken evrelerinin bulgu vermemesi nedeniyle sınırlıdır. Bunların insidans ve prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Türkiye’de, Bek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 2009 yılında $GFR < 75 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ ’nin altında saptanıp KBH tanısı konulan 19 yaş altı çocuklarda insidans yaş ilişkili popülasyonda milyonda 10.9 olarak bulunmuştur [8].

2.1.2. Etyoloji

Etyoloji, pediatrik yaş grubundaki KBH nedenleri ile erişkin gruptaki nedenler arasında farklılıklar vardır. KBH, konjenital, sonradan kazanılmış veya metabolik renal hastalık sonucu ortaya çıkabilir. Altta yatan neden hastanın yaşıyla yakın ilişkilidir. 5 yaşından küçük çocukların KBH nedeni büyük çoğunlukla konjenital anormallikleri kapsamaktadır. 5 yaşın üzerinde edinsel ve kalıtsal hastalıklar daha yaygın görülür. Metabolik hastalıklara bağlı KBH çocukluk çağı boyunca herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir [4]. KBH’nın en sık görülen sebebi üriner sistemin konjenital anomalileridir. Türkiye’de ise Bek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuklarda KBH’nın %44.3’ü böbrek ve idrar yollarının doğuştan anormalliklerine, %12.6’sı kistik böbrek hastalıklarına, %11.4’ü ise primer glomerülonefritlere bağlı geliştiği gösterilmiştir [8].

2.1.3. Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve Renal Replasman Tedavileri

Son dönem böbrek yetmezliği; KBH’nın son ve kalıcı aşaması olup, böbrek fonksiyonunun çok azaldığı ($GFR < 15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) ve böbreklerin artık kendi başına çalışamayacağı durumu ifade eder.[8] SDBY gelişme hızında birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlar primer hastalık, genetik yapı, proteinürinin şiddeti, glomerüler hastalık şiddeti, hipoalbuminemi, hipertansiyon, anemi, cinsiyet, dislipidemi, obezite, diyabet, kemik ve mineral metabolizması bozuklukları, kronik inflamasyon ve KBH derecesi olarak sıralanabilir [9].

KBH tedavisinde; ileri düzey pediatri hizmeti verilebilen bir merkezde yakın KBH izlemi ile birlikte kaybolmuş ya da azalmış renal fonksiyonların yerine koyulması ve renal bozukluğun progresyonunun yavaşlatılması amaçlanmalıdır. Kaçınılmaz olarak son dönem böbrek hastalığı geliştiğinde hasta mevcut renal fonksiyonla ve maksimum tıbbi tedaviye rağmen hayatta kalmanın sürdürülemeyeceği bir noktadadır. Nihayetinde renal replasman tedavisi (RRT) gerekliliği ortaya çıkar. [2, 4]

RRT seçenekleri, periton diyalizi, hemodiyaliz, sürekli renal replasman tedavileri ve böbrek naklidir. RRT için planlamalara hasta evre 4 KBH'a ilerlediğinde başlanmalı ve hasta için en uygun tedavi seçilmelidir. Diyaliz için uygun zaman, tedaviye dirençli aşırı sıvı yükü, elektrolit imbalansı, asidoz, hiperpotasemi, büyüme gelişme geriliği, üremik semptomların gelişmesi ve hastanın diğer biyokimyasal değerleri ile kliniğine bağlıdır.[2, 4]

2.2. Böbrek Transplantasyonu

Böbrek nakli, renal replasman tedavileri arasında optimal tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir [4]. Hem periton diyalizi hem de hemodiyaliz, böbrek nakline kıyasla tatmin edici olmayan büyüme hızı, çeşitli komplikasyonlar ve daha düşük kaliteli yaşam düzeyine neden olmaktadır [2].

Transplantasyon, diyalize kıyasla 4 kat daha yüksek sağkalım yararı sağlar. Kronik diyaliz tedavisine göre sağkalım avantajı sağlamasına ek olarak, diyetin normalleşmesine, çocuğun normal gelişimine olanak sağlar, okula ve diğer aktivitelere dönüşüne izin verir ve yaşam kalitesini arttırır. Tüm bu nedenlerle, böbrek nakli SDBY'li çocuklar için ilk tercih edilen tedavidir ve transplantasyon endikasyonu kalıcı böbrek fonksiyon kaybı ve tanımlanmış kontrendikasyonların olmaması durumunda konulur [9].

KBH'nin geç evrelerinde böbrek fonksiyonlarındaki kaybın hızla gelişip SDBY'ne hızlı geçiş yapılma olasılığı sebebiyle renal replasman tedavisinin başlatılması için hasta ve aile hazırlığının çok önceden yapılması gerektiği

bilinmektedir. Genel olarak, renal replasman tedavisi için hazırlık, tahmini GFR 30 mL/dak/1.73 m²'nin altına düştüğünde başlamalıdır [2].

Diyaliz tedavileri seçenek olarak düşünüldüğünde, pediatrik böbrek nakli genellikle elektif bir prosedür olarak kabul edilir. Nakil, potansiyel alıcının durumu optimize edildikten sonra yapılabilir. Canlı donör için nakil, donör onaylandıktan ve alıcı tamamen hazırlandıktan sonra yapılabilir[2].

6 aydan küçük veya 6 kilogramdan az olan bir böbrek alıcısına nakil yapmak zordur. 1987'den 2010'a kadar, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS), 12 aydan küçük çocuklarda gerçekleştirilen 96 böbrek naklini UNOS (United Network for Organ Sharing)'a bildirmiştir. Bunlardan 9'u 1-5 ay arasındaki çocuklarda, 22'si 6-8 ay arasındaki çocuklarda, 65'i ise 9-11 ay arasındaki çocuklarda yapılmıştır. Daha büyük çocuklarda olduğu gibi 1 yaş altındaki böbrek nakillerin de çoğu canlı donörden yapılmıştır [2].

Böbrek naklinin mutlak kontraendikasyonları; kontrolsüz böbrek dışı maligniteler, ciddi sepsis, organ nakli ile düzeltilemeyecek olan çoklu organ yetmezlikleri, ciddi kalp ve akciğer hastalıkları, yüksek titreli anti-glomerüler bazal membran pozitifliği, asemptomatik olsa bile human immünodeficiency virüs (HIV) enfeksiyonu şeklinde sıralanabilir [2, 4]. Ciddi zihinsel engeli olan çocukların böbrek nakli yapıp yapılmaması düşüncesi, nakil kararı vericiler için zorlayıcı bir konudur. Özellikle yaşam kalitesindeki iyileşme ile ilgili yararın sınırlamalarını kabul ederek, kalıcı vejetatif durumda olan çocukların nakil yapılmaması gerektiği konusunda genel bir anlaşma olduğu varsayılmaktadır [2].

Nativ nefrektomi yapılması gereken bazı durumlar söz konusu olabilir. Bunlar; yüksek dereceli vezikoüretal reflü (VUR), tekrarlayan piyelonefrit, refrakter hipertansiyon, nakil sonrası ciddi proteinürinin devam edeceği nefrotik sendromu olan çocuklardır. Nativ böbrekler, nakledilen böbreğin sağkalımını veya fonksiyonunu tehlikeye atabilecek problemler oluşturuyorsa, transplantasyon öncesinde veya sırasında nefrektomi planlanabilir [2].

2.2.1. Prevalans

Türk Nefroloji Derneğinin son yayınladığı, Türkiye’de toplam 14 merkezden bildirilen verilere göre 2021 yılında 62 çocuk hastaya böbrek transplantasyonu yapılmıştır. COVID-19 pandemisi döneminde belirgin azalan böbrek nakli sayısında yeniden artış olması dikkat çekmektedir. Böbrek transplantasyonu, hastaların %30,6’sına ilk renal replasman tedavisi (pre-emptif) olarak uygulanmıştır. Böbrek transplantasyonu yapılan çocuk hastaların %66’sı 10 yaş üzerindedir. Hastaların sadece %13’üne kadavra vericiden böbrek transplantasyonu yapılmıştır. Canlı vericiden nakillerin büyük bölümü (%90,7) akrabalarından yapılmıştır. Anne, en önemli vericidir [10].

2.2.2. Etiyoloji

Etiyoloji KBH yapan nedenlerle aynıdır. 2021 yılı içinde böbrek transplantasyonu yapılan hastaların SDBY etiyojisine göre dağılımı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. En sık primer böbrek hastalığı olarak konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri, ikinci sıklıkta glomerülonefritler, üçüncü olarak da kistik böbrek hastalıkları saptanmıştır [10].

Tablo 2.3: Türk Nefroloji Derneğinin Yayınladığı 2021 Yılında Yapılan Pediatrik Böbrek Transplant Vakalarının Etiyoloji Dağılımı [10]

Primer Böbrek Hastalığı	n	%
Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri	21	33,87
Glomerülonefrit	14	22,58
Kistik böbrek hastalıkları	9	14,51
Metabolik ve tübuloenterstiyel hastalıklar	6	9,68
Hereditör nefropati	3	4,84
Hemolitik üremik sendrom	2	3,23
Diğer nedenler	5	8,06
Etiyolojisi bilinmeyen	2	3,23
TOPLAM	62	100

2.2.3. Donör Seçimi

Uygun donör tercihi transplantasyonun çok önemli noktalarındandır. Uzun vadeli sonuçları iyi hesaplanmalıdır. Genellikle, çocuklarda erişkinlere göre daha sıklıkla canlı donör seçimi yapılmaktadır. Ortalama olarak, canlı donörlerde greft sağkalımı kadavra donörlere göre 2 kat uzun bulunmuştur. Fakat canlı donörler için de bazı sınırlamalar vardır; donör uygunluğu, kan grubu uyumsuzluğu, yaş gibi. Buna göre her çocuğun uygun bir canlı donörü olmayabilir [2].

Çocukların uzun süre greftlere ihtiyaç duyacağı beklenmesi sebebiyle kadavra donör seçimi yapılırken düşük riskli tercihten yana olunmalıdır [2]. Yüksek oranda eşleşen bir kadavra donörün değeri ile kötü eşleşen bir canlı donörün değeri ile ilgili görüşler hala tartışılmaktadır. Donör seçerken, canlı donörün yaşı, alıcının yaşı, primer hastalık da hesaba katılmalıdır. Tekrarlayan hastalık riski mevcutsa, canlı donör sağkalım avantajı kaybedilebilir [11].

Donör asla psikolojik, duygusal veya fiziksel risk altına sokulmamalıdır. 18 yaşının altındaki vericiler evrensel olarak bağışçı kabul edilmemektedir. Ücretli donörler ile çalışılan merkezler de geniş kitlelerce kınanmış ve bu durum uygun görülmemiştir. Fakat donör havuzunda basit iki alıcı değişimleri veya domino tarzı nakil sistemine izin verilmektedir [2].

Genel olarak, tüm canlı donörler ABO kan grubu, HLA (insan lökosit antijenleri) histo-uyumluluk tiplmesi ve potansiyel nakil alıcılarıyla çapraz eşleşme açısından değerlendirilir. Ebeveynler, çocuklar için canlı böbrek donörleri olarak %80 uygun potansiyelde kabul edilir. Bağışçılar, kendilerine ödeme yapılmadığından, baskı altında olmadığından veya bağış sonrası sekonder kazanç elde etme isteği olmadığından emin olmak için dikkatlice değerlendirilir. Uygun donör seçimi yapılırken; genel olarak donör adaylarının çok genç olması (<18 yaş), çok yaşlı olması (bireyler yaşlandıkça GFR'yi kaybederler ve kanser, kardiyovasküler ve diğer hastalıklar için potansiyel artar), bağış ameliyatı ile şiddetlenebilecek tıbbi sorunların varlığı, tek böbrekli olması, metastatik kanser öyküsünün olması durumunda, HIV, Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonu, geçirilmiş tromboembolik olay, diyabet, hipertansiyon, proteinürisinin olması (>300mg/gün),

aktif veya iki taraflı böbrek taşının olması, obezite, psikiyatrik hastalık durumlarında hariç tutulurlar[2].

Kadavra donör için de canlı donörlerde olduğu gibi ABO uyumsuzluğu ve çapraz eşleştirme bakılmalıdır. Önceden antikorları olan ve nakil sonrası antikor oluşan alıcılar rejeksiyon açısından yüksek risk altında olup immünsupresyon protokolleri genişletilmelidir. Kardiyak arrest sonrası donörlerin nakil yapılmasının ardından gecikmiş greft fonksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Fakat kısa vadedeki sonuçlara bakılacak olunursa kardiyak arrest sonrası donörler ile beyin ölümü gerçekleşen donörler arasında anlamlı farklılık görülmemiştir, sonuçlar eşdeğer bulunmuştur [2].

2.2.4. Nakil Hazırlığı

Kapsamlı bir nakil değerlendirilmesi için nakil cerrahı, alt üriner sistem anomalisi olan hastalarda da transplantasyon deneyimi olan bir ürolog, nefrolog, diyetisyen, sosyal hizmet uzmanı, anestezi uzmanı, psikolog, nakil hemşiresi gerekmektedir. Önemli hususlar arasında primer tanı ve nüks riskinin dikkate alınması, nakledilen böbreğin drenajı için yeterli alt üriner sistemin sağlanması, enfeksiyonların teşhisi, kardiyovasküler hastalık, anemi, SDBY sekellerinin varlığı, immünsupressif tedavi öncesi hazırlık yer almaktadır [2].

Psikososyal Değerlendirme: Donör tedavi uygunluğu ve uyumluluğu açısından kapsamlı değerlendirilmelidir.

İmmünolojik Risklerin Belirlenmesi: Bunlardan ilki mutlak ABO kan grubu uyum olmasıdır ve iki kez kontrol edilmesi önerilir. Rh uyumsuzluğu böbrek naklinde dikkate alınan bir ölçüt değildir.

Bireyler arasındaki genetik farklılıkları insan lökosit HLA olarak da bilinen major histokompatibilite kompleksi (MHC) antijenleri belirlemektedir. HLA antijenlerine karşı gelişen antikorlar Anti-HLA antikorları olarak tanımlanmakta ve hiperakut red ve hızlı greft kaybına yol açmaktadırlar. Panel reaktif antikorlar (PRA) verici HLA antijenlerine karşı alıcıdaki Anti-HLA antikorlarını saptamayı sağlayan bir yöntemdir. Sonucu yüzde değer ile hesaplanır ve PRA> %50 alıcılar

yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Bir diğer test olan “Crossmatch”, alıcı ve verici arasındaki uyumu yansıtan en önemli testtir. Alıcı serumunda verici T ve B hücrelerine karşı olan antikorları tespit eder. Antikor varlığı nakil için kontrendikasyon oluşturmaktadır [2].

Aşılanmanın değerlendirilmesi: Nakil sonrası hastalar çok uzun süreli ve yüksek dozda immünsupresif almaları sebebiyle serolojik açıdan değerlendirilmeli ve bağışıklık sağlanamamış olan muhtemel mikroorganizmalar için aşılanmalıdır. Nakil öncesi aşılanma programına alınmalıdır. Nakil sonrası canlı aşılar yapılmamalıdır. Aşılarla yanıtı etkileyebilecek immünosüpresif tedaviler, kan transfüzyonları veya immünoglobulin tedavisi için değerlendirilmelidirler [2, 12].

Ürolojik değerlendirme: Ürolojik anomalilerin neden olduğu bir KBH durumu söz konusuysa nakil öncesi rekonstrüktif cerrahi açısından değerlendirilmelidir. Burada mesane basıncının belirlenmesi önem arzeder. Bir mesane tamamen boşalamadığında, enfeksiyon ve obstrüksiyon greft sağkalımını kısaltabilecek potansiyel komplikasyonlardır. Primer anormalliğin yetersiz detrusor fonksiyonu olduğu hastalarda uygun hasta profilinde kullanılan temiz aralıklı kateterizasyon, transplantasyon sonrası güvenle kullanılacak bir seçenek olabilir. Modern rekonstrüktif pediatrik ürolojinin amacı, hastanın işeme veya en azından aralıklı kateterizasyon ile boşaltılabilen etkin bir düşük basınçlı üriner rezervuara sahip olmasını sağlamaktır [2].

Enfeksiyon açısından değerlendirme: Böbrek nakli öncesinde tüm hastaların viral enfeksiyonlar (CMV, EBV, HIV, HBV, HCV) ve tüberküloz açısından taranması gerekmektedir. Nakil için kontrendike durumlar varsa belirlenmelidir [2].

2.2.5. Böbrek Naklinde İmmünsupresyon

1954'teki ilk nakilden günümüze nakil çağına kadar nakil immünolojisi ve immünsupresyonunda olumlu ilerlemeler kaydedilmiştir [13]. İmmünsupresyonun en önemli amacı, allogreft reddini önlemek ve uzun ömürlülüğünü sağlamak, ayrıca tedavi için kullanılan her bir ajana bağlı gelişebilecek toksiteleri minimuma

indirmek için uygun ilaç kombinasyonları oluşturabilmektir [13, 14]. Greft reddini önlemek için uzun süreli immünsüpresyon kullanımına ihtiyaç vardır [15].

Transplantasyon sonrası immünsüpresyon iki aşamadan oluşur. İlki akut rejeksiyonu engellemek amacıyla perioperatif dönemde uygulanan indüksiyon immünsüpresyon tedavisidir. İkinci aşama ise uzun süreli greft sağkalımını desteklemek için süresiz olarak uygulanan idame immünsüpresyon tedavisidir [14]. Tedaviler belirlenirken, değişkenler arasında donör ve alıcı arasındaki HLA eşleşmesi, altta yatan hastalığın nüks riski, HLA antikorlarının varlığı ve donöre özgü antikorlar gösterilebilir [16].

İndüksiyon tedavisi: İndüksiyonun amacı, T hücresi aktivasyonunu azaltarak riskin en yüksek olduğu nakil sonrası erken dönemde akut rejeksiyon riskini azaltmaktır. Bu da, T hücresi havuzunun monoklonal veya poliklonal antikorlarla tüketilmesiyle veya bir sitokin olan interlökin-2 (IL-2)'nin etkisini spesifik olarak inhibe ederek elde edilebilir. Pediatrik böbrek transplantasyonunda kullanılan başlıca indüksiyon ajanları basiliximab ve timoglobulin biyolojik antikor tedavileridir. İndüksiyon tedavisinin seçimi merkeze ve hastaya bağlıdır [2, 14-16].

2009 KDIGO, rejeksiyon için immünolojik risk faktörleri olarak şunları belirlemiştir: genç alıcı yaşı, yaşlı donör yaşı, yüksek HLA uyumsuzluğu, siyah ırk, PRA >0, DSA (Donör spesifik antikor) pozitifliği, >24 saatlik soğuk iskemi süresi, ABO uyumsuzluğu ve gecikmiş greft fonksiyonu. Bu immünolojik risk profilleri indüksiyon tedavi seçiminde rol oynar [14].

Kortikosteroidler: Böbrek transplantasyonunun başlangıcından itibaren gelinen süreç boyunca immünsüpresyonun temel taşı olarak kabul edilmiştir. Aynı zamanda idame immünsüpresyon tedavisinin de bir parçasıdır. Steroidlerin immünsüpresif ve antienflamatuvar etkileri çoklu yollardan gerçekleşir. Prostaglandin sentezini azaltır, interlökinler, tümör nekroz faktörü-alfa ve gammainterferon gibi sitokin üretimini azaltır, lenfositlerin, makrofajların ve doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu baskılar ve vasküler endotele lökosit uyumunu azaltarak müdahale eder. Perioperatif kullanımda

iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmaya yardımcıdır. Ayrıca T hücrelerinin üretimini uyararak greft sağkalımını artırır [14].

Steroidler spesifik olmayan etki mekanizmaları nedeniyle yan etki riskleri geniş olan bir gruptur. Büyüme geriliği, diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, gecikmiş yara iyileşmesi, azalmış kemik mineralizasyonu, kemiğin avasküler nekrozu, uykusuzluk, katarakt, glokom ve birçok önemli metabolik yan etkilere neden olabilir [14].

Yüksek doz steroidler antikor tedavisi ile indüksiyona eşlik eder. Rejimler tipik olarak metilprednizolondur (indüksiyon dozu: 5-20 mg/kg). Yan etkiler nedeniyle, steroid minimizasyonu uygulayan merkezler vardır. Bazı merkezler nakil sonrası ilk hafta içinde steroidleri keser (steroidlerin hızlı kesilmesi), bazıları 7-14 gün içinde (erken çekilme), bazıları ilk yıl içinde (geç çekilme) keser ve bazı merkezler de steroidleri kesmeden devam eder [14].

Kortikosteroidler aynı zamanda düşük doz seçeneği ile idame immünsupresif tedavide de kullanılmaktadır.

Basiliximab: Basiliximab, aktive olmuş lenfosit üzerindeki interelökin-2 reseptörlerini bloke eden ve böylece T hücresi aktivasyonunu azaltan monoklonal bir antikordur. Ek olarak, IL-15 kaynaklı T hücrelerinin çoğalmasını azaltır [14, 16].

Uygulama olarak transplantasyondan sonraki 2 saat içinde ve postoperatif 4. günde uygulanan 2 doz içerir. Doz önerisi, 35 kg'dan daha hafif olan hastalarda 10 mg ve diğer tüm hastalarda 20 mg'dır [2].

Basiliximab uygulanan vakalarda sitokin salınımı ile karşılaşılması beklenmez. En yaygın yan etkiler gastrointestinal sistem ile alakalı olarak kabızlık, karın ağrısı ve mide bulantısıdır. IL-2 reseptörünü eksprese eden CD3+ ve CD4+ T hücrelerinin seçici olarak azalması nedeniyle, mielosupresyona neden olmaz. [14]

Antitimosit Globülin (ATG): Antitimosit globulin, at kaynaklı bir poliklonal anti-lenfosit globulindir. Çocuklarda akut rejeksiyon insidansını azaltmak, nefrotoksik kalsinörin inhibitörlerinin (CNI) kullanımını geciktirmek için gecikmiş greft fonksiyonu riski taşıyanlarda ve kortikosteroid kullanımını azaltmak

amacıyla, yüksek immünolojik risk veya steroid yoksunluğu durumlarında böbrek transplantasyonunda indüksiyon tedavisi olarak kullanılmaktadır [2, 14].

Primer immünsüpresif etki, dolaşımdaki T lenfositlerin kompleman aracılı lizis ve antikor bağımlı hücresel toksisite ile tükenmesi mekanizmasıyla ortaya çıkar, ayrıca T hücre proliferasyonunun blokajının başlatılmasına aracılık eder. Lökosit aracılı iskemik reperfüzyon hasarının etkisini azaltabilir. ATG'nin lenfositlere olan etkisi 9-12 ay sürebilir [14].

Önerilen doz 1.5mg/kg'dır ve kullanım sırasında CNI'ler beklemeye alınır. Doz sayısı alıcının immünolojik riskine ve uygulayıcı merkeze göre farklılık gösterebilir. Bazı merkezlerde günlük CD3+ düzeyi ile izlem yapılarak, CD3+ sayısı 20 hücre/mm³'ü aştığı zaman verilir [2].

En ciddi yan etkisi anafilaksi olmakla birlikte, nefes darlığı, ateş, titreme, artralji, döküntü görülebilir. Asetaminofen, antihistaminikler veya kortikosteroidlerle premedikasyon yapılması önerilmektedir [2].

İdame Tedavisi: İdame immünsüpresyonu, sinerjist etki elde etmek ve tedavinin ortaya çıkarabileceği toksisiteyi sınırlamak için kombinasyon halinde kullanılan iki veya daha fazla immünsüpresif ajanı içerir [14]. Bunlar genel olarak düşük doz kortikosteroid, antimetabolit ve CNI ajanların kombinasyonudur [16]. NAPRTCS'ta en yaygın kullanılan kombinasyon olarak prednizolon, mikofenolat mofetil ve takrolimus gösterilmiştir. Steroid içermeyen veya erken steroid kesimi yapılan protokoller düşük immünolojik riski olan hasta gruplarında giderek daha fazla kullanılmaktadır [16].

Kalsinörin inhibitörleri ele alınacak olursa siklosporin (CSA) ve takrolimus pediatrik böbrek naklinde idame immünsüpresyonunun temel ajanları olarak bilinir [14].

CSA ve tacrolimus, sitoplazmik reseptör proteinleri, siklofilin ve Tac bağlayıcı protein içeren kompleksler oluşturur. Bu kompleksler de, transkripsiyon faktörlerinin translokasyonunu inhibe eden bir fosfataz olan kalsinörini rekabetçi bir şekilde inhibe eder, böylece IL-2, IL-4, TNF- α ve INF- γ için sitokin genlerinin

transkripsiyonunu azaltır. Azalmış sitokin sentezi, lenfosit aktivasyonunu ve proliferasyonunu önler [14].

CSA, azatiyoprin ve kortikosteroidlere göre nakil protokolüne alternatif sunmuştur ve 1978'de piyasaya sürüldükten sonra 1 yıllık greft sağkalımını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Mantar kökenli siklik bir peptittir. Kalsinörin inhibisyonuyla T hücresi yanıtını inhibe eder. Siklofiller adı verilen hücrel proteinlere bağlanır ve bu kompleks, transkripsiyon faktörlerinin çekirdeğe hareketini engelleyerek IL-2 üretimini bloke eder. Sonuçta T hücresi proliferasyonunun ve farklılaşmasının inhibisyonu gerçekleşir [2, 14].

CSA'nın modifiye edilmemiş ve modifiye edilmiş (mikroemülsiyon) olmak üzere iki formülasyonu mevcuttur. Modifiye edilmemiş form, emülsifikasyon için safraya bağımlıdır ve düzensiz emilim gösterir. Mikroemülsiyon formu ise safradan bağımsızdır ve daha yüksek biyoyararlanım ile tutarlı bir emilim sergiler [14].

CSA'nın önerilen başlangıç oral dozu, 6 yaş ve altındaki çocuklarda 2 veya 3 bölünmüş dozda 500 mg/m²/gündür. 6 yaşından büyük çocuklarda 2 bölünmüş dozda, 12-15 mg/kg/gündür [2].

CSA'nın başlıca yan etkileri nefrotoksisite, hepatotoksisite, hipertansiyon, enfeksiyona duyarlılık, titreme ve konvülsiyonları içeren nörotoksisite, hiperlipidemi ve artmış malignite riskidir. Metabolik olarak hiperkalemi, hiperürisemi ve hipomagnezemiye yol açabilir. Özellikle görüntü bilincine sahip adolesanlarda kaygı oluşturan hirsutizm, yüz dismorfizmi ve dişeti hiperplazisi de görülebilir [2].

Terapötik aralığı dar ve diğer ilaç veya gıdalarla etkileşimler oluşturabileceği için (bu etkileşimler, sitokrom P450 sistemi 3A4 [CYP3A4]'ün inhibisyonu ile oluşur) yakın izlem gerektirir. Burada immünsüpresyonun yeterliliği kontrol edilirken toksisite riskinden kaçınmak için güvenilir aralıkta kalmaya çalışılır. Hedef aralık genellikle kurumsal protokollere göre belirlenir [14].

Rifampisin, nafsilin, fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin gibi ilaçlar CYP3A4'ü indükler. CYP3A4 ise, CSA ve takrolimus seviyelerinin azalmasına

neden olur. Buna karşılık, makrolidler, azol antifungalleri, diltiazem ve verapamil dahil olmak üzere bazı kalsiyum kanal blokerleri CYP3A4'ün inhibitörleridir. Gıda etkileşimlerinden en çok bilinen greyfurt ve greyfurt suyunun CYP3A4'ü inhibe ettiğidir [2].

Takrolimus (Tac): *Streptomyces tsukubaensis* mantarından türetilen bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimus, 1990'ların ortalarında böbrek transplantasyonu için bir immünosüpresan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Siklosporin gibi bir makroliddir ancak, kimyasal yapısı ve sitozolik bağlanma bölgesi farklıdır. Takrolimus FK bağlayıcı protein ile etkileşime girer ve interlökin-2, interlökin-3 ve interlökin-4 ve gama interferon dahil olmak üzere T hücresi kaynaklı lenfokinleri inhibe eder, ayrıca yardımcı ve sitotoksik T hücrelerinin klonal genişlemesini inhibe eder [2, 14].

Daha çok oral doz tercih edilir. Başlangıç dozu 0.1-0.15 mg/kg/dozda oral veya nazogastrik yol ile önerilir [2].

Benzer etki mekanizması nedeniyle, CSA tedavisinin hipertrikoz ve dismorfik özellikler dışındaki hemen hemen tüm yan etkileri, takrolimus ile de görülebilir. Nörolojik yan etkiler siklosporine göre daha yaygındır. Steroid kullanımına bağlı artan insülin direnci ile ilişkili olarak muhtemelen azalmış bir insülin sekresyonu ile nakil sonrası diabetes mellitus geliştirme riski takrolimus kullananlarda artmış olarak bulunmuştur [2].

Kan düzeyi takip edilebilir. Merkezlere bağlı farklılık gösterse de genelde takrolimus düzeyi 5-15 ng/L arasında tutulmaya çalışılır. İshal takrolimus düzeyini artırabilir. Biyoyararlanımı ve klirensi etkileyebilecek faktörler arasında gıda ile birlikte alımı, bazı ilaçlar (kortikosteroidler, antibiyotikler gibi), hipoalbüminemi, anemi, hepatik disfonksiyon varlığı gösterilebilir. Takrolimus, siklosporin hariç diğer tüm immünosüpresanlar ile kombinasyon halinde kullanılmıştır. Kortikosteroidle birlikte kullanılırken post transplant diyabet riski açısından dikkatli olunmalıdır [2].

Antiproliferatif (antimetabolit) ajanlar arasında azatiyoprin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF) ve enterik kaplı (EC-MPS) bulunur. 2009 KDIGO

rehberi, standart idame immünsüpresyonu olarak bir CNI ve kortikosteroidli veya kortikosteroidsiz bir antiproliferatif ajan kombinasyonunu önermektedir. Daha spesifik olarak, kılavuzlar mikofenolatın birinci basamak antiproliferatif ajan olarak kullanılmasını önermektedir [14].

Azatiyoprin, organ nakli kullanımı için onaylanan ilk immünsüpresif ajandır [2]. Son zamanlarda büyük oranda yerini MMF almasına rağmen, AZA nakil sonrası idame immünsüpresif tedavinin hala önemli bir parçasıdır [14]. Kemoterapötik ajan 6-merkaptopurin bir ön ilacı olan Azatioprin, DNA ve RNA sentezi için yapı taşları olan pürin sentezini inhibe eder, böylece aktif T ve B lenfosit proliferasyonunu bloke eder. Hücre aracılı bağışıklığı bloke etmenin yanı sıra, primer antikor sentezini de inhibe eder ve dolaşımdaki monositleri ve granülositleri azaltır [2, 14].

AZA, MMF ile gastrointestinal intolerans durumlarında, MMF'in günde iki kez dozlamasına uyulmadığı durumlarda, gebelerde, daha düşük maliyetli olduğundan MMF'e ulaşılamaması durumunda tercih edilebilmektedir [14].

Genel olarak doz, yakın izlem altında 1-2 mg/kg/gün şeklindedir ve mielosupresyon ayarında dozu düzenlenir. En önemli yan etkisi olan lökopeni, trombositopeni ve megaloblastik anemi ile mielosupresyon yaygındır. %50 oranında görülebilir. Diğer yan etkiler arasında bulantı, kusma, enfeksiyona duyarlılık, hepatotoksisite, pankreatit, alopesi ve neoplazi, özellikle cilt kanseri bulunur [2, 14].

Mikofenolik asit, son zamanlarda standart üçlü tedavinin bir parçası olarak AZA'nın yerine birinci basamak antimetabolit ajan olarak kabul edilmiştir. MMF, karaciğerde aktif metabolitine dönüştürülerek, B ve T lenfositlerinde pürin metabolizmasını bloke eder. Aktive B ve T lenfositlerinin sayısında azalma ve inhibisyonu gelişir [2, 14].

Pediyatrik yaş grubu için önerilen kullanım, günde iki kez bölünmüş dozda 1200 mg/m²/gün, maksimum günlük dozu 2000 mg'dır ve dozun mielosupresyon gözetilerek ayarlanmasıdır [2, 14].

MMF tolerasyonu iyi bir ajandır, yan etki profilinde hematolojik veya gastrik problemler (ishal, kusma vb.) ve enfeksiyon riskinde artış gözlenir. Nötropeni ve trombositopeni açısından takibi yapılmalıdır. Gastrointestinal sistem yan etkileri tolere edilmesi amacıyla bölünmüş daha küçük dozlarla 3-4 dozda alınması, yemeklerle birlikte kullanımı, probiyotik ajan kullanımı önerilebilir. Gebelikte teratojenik olması sebebiyle kontraendikedir [2, 14].

mTOR (Mammalian target of rapamycin) inhibitörleri (mTORi), fosfatidilinositol-3 kinaz ilişkili kinaz ailesine ait bir serin/treonin kinazdır. Hücrel metabolizmayı, büyümeyi ve çoğalmayı düzenler. mTOR inhibitörleri, büyüme faktörü sinyal yollarını bloke ederek ve hücre döngüsünü G1 aşamasında durdurarak antijenle aktive olmuş T hücrelerinin çoğalmasını inhibe eder. Antianjiyojenik bileşikler ve apoptozun destekleyicileri olarak antineoplastik potansiyelini oluşturur [14, 17].

Transplantasyon sonrası kullanılan mTORi, sirolimus ve everolimus olmak üzere iki ajandır [14]. İlk tanıtılan sirolimustur ve modifiye edilmiş bir sirolimus molekülü olan everolimus daha sonra onaylanmıştır. İki ilaç arasındaki en belirgin fark, everolimusun daha kısa yarı ömürlü oluşudur [17]. CNI nefrotoksitesitesi olan pediatrik böbrek nakli alıcıları için iyi bir alternatif olarak görülmektedir [14].

Sirolimus, CSA ve kortikosteroidlerle kombinasyon halinde kullanılmak üzere 13 yaş ve üstü böbrek nakli alıcıları için 2006 yılında FDA tarafından onaylanmıştır [14]. mTORi uzun süreli immünsüpresyonda önemli olabilir, çünkü T hücresi apoptozunu uyarırlar [2].

Sirolimus, zayıf yara iyileşmesi, gastrointestinal ve oral ülserasyonlar, hiperlipidemi, deri döküntüsü, mielosüpresyon, trombositopeni, anemi ve proteinüri ile ilişkisi dahil olmak üzere kullanımını sınırlayabilen yan etki profiline sahiptir. Proteinüri geliştiğinde ilacın kesilmesi gerekmektedir. Diğer yan etkiler için doz ayarlaması düşünülebilir [2].

Everolimus, etki mekanizmasında sirolimusa benzer ve proliferatif büyüme faktörü sinyallerini bloke ederek ve hücrelerin S fazına girmesini önler.

Everolimus, daha düşük CNI dozlarının kullanılmasına fayda sağlayabilir ve CNI toksisitesi gelişen hastalarla yerine kullanılabilecek bir ajandır. Yan etki profili sirolimusa benzerdir [2, 14, 17].

2.2.6. Böbrek Naklinde Komplikasyonlar

Pediyatrik yaş grubundaki organ nakil alıcıları, komplikasyon risklerini artıran bazı özelliklere sahiptir. Küçük yaş grubu nedeniyle, bu alıcılar hastalık komplikasyonlarına ve ilaç toksisitelerine çok uzun süre maruz kalmaktadır. Bazı enfeksiyonlar için, özellikle viral enfeksiyonlar için, çocuğun immünitesi normalken bu organizmaya maruz kalmamışsa risk daha yüksektir. Böbrek allogrefti genellikle birincil enfeksiyonun kaynağı olarak görülür, çünkü çoğu çocuk latent virüsler taşıyan yetişkin donörlerden böbrek alır. Ayrıca birçok çocuk yaş grubu itibarıyla nakilden önce tüm aşıları tamamlama fırsatına sahip olmayabilir, böylece belirli organizmalara karşı bağışıklık gelişimini önlenmiş olur. Büyüme geriliği gibi bazı komplikasyonlar yine çocuklara özgü problemlerdir [2].

Allogreft Rejeksiyonu: Tanım olarak, allogreft reddinin gelişimi, lökositlerin greft üzerinde yoğun bir hücresel ve humoral bağışıklık girişi ile oluşan bir inflamatuvar reaksiyondur. Alıcının CD4+ T hücreleri tarafından başlatılan ve koordine edilen, ancak, CD8+ T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere diğer hücre tiplerini de içeren donör antijenlerine karşı bir immünolojik yanıt oluşur [2].

Alloantikorun sitokinle aktive olmuş endotel hücrelerine bağlanması, lokal vaskülit ve endotel hücre ölümü ile sonuçlanan kompleman birikimi (C4d immün boyama ile gösterilen) ile ilişkili olabilir. C4d boyaması olmasa bile (C4d negatif rejeksiyon olarak adlandırılır), patojenik alloantikorlar grefti hedef alabilir ve transplantasyon sonrası alloantikor üretiminin greft yetmezliği için en önemli immünolojik risk faktörü olduğunu gösterir [2, 18].

İskemi-reperfüzyon hasarı, erken inflamatuvar infiltrasyonlar ve rejeksiyona neden olur. Ayrıca, aktive greft endotel hücrelerinin HLA-DR'yi kalıcı

olarak eksprese ettiği bulunmuştur ve ekspresyonu rejeksiyon gelişimi ile ilişkili kabul edilir.

Allogreft reddi geleneksel olarak anti-greft inflamatuvar yanıtın zamanlamasına göre sınıflandırılmıştır [2].

Hiperakut rejeksiyon, Alıcının kan damarlarının donör greft damarlarına anastomoz edilmesinden sonra birkaç dakika içinde çok hızlı başlayan greft vasküler yapının trombotik tıkanıklığı ile karakterizedir. Hiperakut rejeksiyona, greft vasküler endotel hücrelerine bağlanan ve komplemanı aktive eden önceden var olan antikorlar aracılık eder. Kan antijenlerine (ABO) karşı önceden var olan antikorlar en sık hiperakut rejeksiyona neden olur, ancak allogreft endotel üzerinde eksprese edilen HLA antijenlerine veya diğer polimorfik antijenlere karşı önceden duyarlılaşma nedeniyle de ortaya çıkabilir [2].

Antikorum vasküler endotel hücrelerine bağlanmasını takiben, trombosit yapışmasına ve agregasyonuna aracılık eden von Willebrand faktörü salgılanır. Kompleman aktivasyonu ayrıca endotel hücre hasarına yol açar ve subendotelyal bazal membran proteinlerinin maruziyeti trombositleri aktive eder, mononükleer ve polimorfonükleer hücre alımını teşvik eder ve sonuçta greftin yıkımına aracılık eder. Bu süreçler tromboz ve vasküler tıkanıklığa katkıda bulunur ve organ geri dönüşümsüz iskemik hasar görür [2].

Akut rejeksiyon parankimal hücrelerin nekrozu ile karakterizedir ve karakteristik olarak lenfosit ve makrofaj infiltrasyonları görülür. Hücresel (lenfosit) ve/veya humoral (dolaşımdaki antikor) kökenlidir [2, 5].

Akut hücresel rejeksiyonun gelişiminde CD4+ T yardımcı hücre aktivasyon yanıtları, greftin sitotoksik T hücresi aracılı hedeflenmesi, greft vasküler endotel hücrelerinin aktivasyonu, kemokin üretimi, monosit/makrofaj aracılı olaylar ve greft hücrelerinin doğal  ld r c  (NK) hücre aracılı lizisi gibi çeşitli mekanizmalar rol oynar. İmmünsüpresif veya immünomodülatör ajanlar kullanılarak CD4+ T hücresi aktivasyonunun hedeflenmesi veya immünoregülatör hücrelerin ortaya çıkmasının akut rejeksiyon gelişimini belirgin şekilde inhibe ettiği

gösterilmiştir. Endotel hücreleri ve allogreftlerdeki diğer hücreler, dolaşımdaki CD4+ T hücreleri tarafından tanınabilen MHC sınıf II moleküllerini eksprese eder.

Greft hücrelerinin alloreaktif CD8+ sitotoksik T lenfositler tarafından lizisi, akut hücrel rejeksiyon gelişiminde kritik bir mekanizmadır. Vasküler ve parankimal hücreler MHC sınıf I moleküllerini eksprese eder ve CD8 + T hücreleri yıkım için grefti doğrudan hedef alır.

Akut hücrel rejeksiyon kortikosteroidlere genelde iyi yanıt verir. Kortikosteroidlere yeterli yanıt vermeyen veya tekrarlayan akut hücrel rejeksiyonun bir anti-T-hücresi antikor (ATG gibi) ile tedavi edilmesi, greft sağkalımını uzatabilir. Akut hücrel rejeksiyondan sonra immünsüpresif ilaç miktarının artırılması olumlu sonuç verebilir [2, 5].

Humoral rejeksiyon gelişiminde, B hücrelerinden alloantikorlar üretilir ve alloantikoru bağlanması, hücrelerin doğrudan lizisine neden olur, bu kompleman birikimi (C4d pozitif rejeksiyon) veya kompleman birikimi olmadan (C4d negatif rejeksiyon) olabilir. Alloantikor aracılı rejeksiyon, greft damarlarındaki endotel hücrelerinin nekrozu ile karakterizedir. Alloantikor endotel hücrelerine bağlanır ve endotel hücresi aktive edilir, lenfositler ve monositler bölgeye alınır, proinflatuar amplifikasyon döngüleri oluşur. Bu nedenle, akut humoral rejeksiyonun histolojik paterninde vaskülit (glomerülit, peritübüler kapillerit ve arterit) ve mononükleer hücre birikimi görülür. DSA pozitifliği oluşur [2, 5, 19].

Plazma exchange, immünadzorbisyon, intravenöz immünooglobulin (IVIG) ile antikor uzaklaştırma/nötralizasyon, anti-CD20 antikor (ritüksimab, anti-B hücre tedavisi) ve anti-T-hücre antikorları (ATG gibi) antikor aracılı rejeksiyonların tedavisinde kullanılır [5, 19].

Akut rejeksiyonun çoğunluğunu hücrel rejeksiyon oluşturmakta birlikte humoral rejeksiyon da sıklıkla görülebilmektedir. Klinikte en yaygın görülen bulgusu kreatin yüksekliğidir. Bu vakalarda, dehidratasyon, CNI toksisitesi, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve obstrüksiyon dışlandıktan sonra biyopsi yapılarak rejeksiyon kararı verilmelidir. Banff 2015 ölçütlerine göre sınıflandırma yapılır.

Tablo 2.4. Akut Greft Disfonksiyonu Nedenleri[5]

Akut Greft Disfonksiyonu Nedenleri
Akut rejeksiyon (hücrel ve/veya hümorale)
Obstrüksiyon/VUR gelişimi /lenfosit/ürinome/idrar kaçacağı
Kalsinörin inhibitör toksisitesi
Enfeksiyonlar (BKV, diğere)
Primer hastalığın tekrarı
İlaç uyumsuzluğu
Hipovolemi

BK polyomavirüs (BKV) nefropatisi genellikle akut rejeksiyon atağını taklit eder fakat farklı olarak tedavi edilir ve immünsupresif doz azaltımına gidilmesi gereklidir. Bu tür karışıklıkları önlemek ve uygun olmayan tedavilerden kaçınmak adına biyopsi yapılarak tanının teyit edilmesi önerilmektedir [5].

Kronik rejeksiyon, böbrek ve diğere solid organ nakillerinde meydana gelir ve geç allogreft yetmezliğinin en sık nedenidir. Karmaşık bir süreçtir hem alloantijene bağımlı hem de alloantijenden bağımsız gelişebilir [2, 5].

Histolojik olarak, interstisyel mononükleer hücrel infiltrasyonlar, hücre dışı matriksin birikimi ve fibroz gelişimi ile ilişkilidir [2].

Birçok çalışma, kronik rejeksiyonun greftte kalıcı yaralanma, ilk iskemi reperfüzyon hasarı ve erken akut rejeksiyon, nefrotoksik ilaçların kronik kullanımı (CNI gibi) ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık mekanizmaları ile ilişkili kronik sinisi inflamatuvar yanıtta kaynaklandığını ileri sürmüştür.

Nakil öncesi sensitizasyon ve transplantasyon sonrası alloantikör gelişimi, kronik rejeksiyon gelişimi için yüksek riskli prediktif özelliklerdir. Ek olarak viral enfeksiyonlar, hipertansiyon, hiperlipidemi, hücrel yaşlanma ve immünsupresif ilaçların, özellikle kalsinörin inhibitörlerinin toksisitesi gibi alloantijenden bağımsız süreçler, kronik rejeksiyonun ilerlemesi ile ilişkilidir. Bu faktörlerin her biri tek başına kronik rejeksiyona aracılık etmek için yeterli olmasa da greft yıkımına neden olan kronik kalıcı yaralanmanın bir bileşeni kabul edilir [2, 5].

Histopatolojik olarak kronik rejeksiyon akut rejeksiyondan farklıdır. Hücre dışı matriks proteinleri inflamatuvar proteazlar tarafından yok edilir ve döküntüler makrofajlar ve granüositler tarafından fagositozlanır. Fibroblastlar morfolojik değişikliklere uğrar ve yeni hücre dışı matriks için kollajen, fibronektin ve proteoglikanlar üretir [2].

Kronik Allogreft Nefropati: Böbrek fonksiyonlarında ilerleyici ve geri dönüşümsüz bozulma gerçekleşmiştir. Akut rejeksiyon atakları, DSA pozitifliği, CNI toksisitesi, primer hastalığın tekrarı, de-novo hastalık, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, donör yaşı gibi faktörler etkilidir [5].

Primer Hastalığın Tekrarlaması veya De Novo Hastalık: Primer böbrek hastalığının nüksetmesinin tanısı, genellikle böbrek allogreftinin biyopsisi yapılarak ortaya konur. Renal allogreft hasarının önemli nedenlerinden biridir ve renal allogreftlerin yaklaşık %10'unu etkiler. Greft kayıplarının %2-4'ü hastalığın nüksetmesine bağlıdır. Bu sebeple tüm nakil biyopsilerinde immünfloresan (IF) mikroskobu yapılmalıdır. Bulguları belirlenemeyen bir lezyon varlığında, elektron mikroskopik çalışması da yapılmaması önerilir [2, 5].

Nüksün klinikte bulguları artmış serum kreatinin (azalmış GFR), yeni başlangıçlı veya artmış proteinüri ve/veya hematüri şeklinde olabilir. Etkisi primer böbrek hastalığına göre değişir. Çocuklarda en sık tekrarlayan hastalıklar arasında fokal segmental slomerüloskleroz (FSGS), immünglobülin A (IgA) nefropatisi, membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN), hemolitik üremik sendrom (HÜS), dense deposit hastalığı ve daha az ölçüde lupus nefrit, anti glomerüler bazal membran (GBM) hastalığı ve vaskülit sayılabilir [2, 5].

Tablo 2.5. Nakil Sonrası Primer Hastalık Nüksü Sıklığı [2]

Nakil Sonrası Primer Hastalık Nüksü Sıklığı	
Hastalık	Tekrarlama Oranı
FSGS	20-40
Dense Deposit	50
MPGN	30
IgA Nefropatisi	40-50
aHÜS	50-80
SLE	5-10

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz, MPGN: Membranoproliferatif Glomerülo nefrit, aHÜS: Atipik Hemolitik Üremik Sendrom, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

Enfeksiyon Sıklığında Artış: Böbrek transplantı sonrası 3 yıl içerisinde enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışı yapılan böbrek nakilli hastaların kümülatif insidansı diyaliz dönemindeki enfeksiyon nedenli yatışlara göre daha yüksek orandadır.

Solid organ transplantasyonlarında hayat boyu immün baskılama ihtiyacının olmasının enfeksiyon ve malignite riskini artırdığı bilinmektedir [2, 20, 21]. Böbrek transplant alıcılarının enfeksiyona daha duyarlı olmasının diğer nedenleri arasında indüksiyon tedavileri, özellikle erken dönemde mukokutanöz bariyerin bozulması ve katater ilişkili enfeksiyonlar, altta yatan immünite bozukluğu yaratan hastalıklar, nötropeni gibi ilaç ilişkili veya ilişkisiz kemik iliği supresyonu yapan durumlar gösterilebilir.

Tablo 2.6: Böbrek Nakil Alıcılarının Enfeksiyonlara Karşı Duyarlı Oluşunun Nedenleri

Enfeksiyonlara Karşı Duyarlı Hale Getiren Nedenler	
Pre-transplant aldığı tanı ve tedavileri (immünsupresyonlar, antibiyotikler)	
İndüksiyon tedavileri	
İdame tedavisinin süresi, dozu, içeriği	
Mukokutanöz bariyerin bozulması (katater, dren, stent gibi)	
Altta yatan immün bozukluk yapan hastalıklar	
Nötropeni (ilaç ilişkili)	
Komorbiditeler (DM, malnütrisyon)	
İmmün modülatör enfeksiyonlar (CMV gibi)	

Şekil 2.1. Böbrek Nakli Sonrası Aylara Göre Geçirilen Enfeksiyonlar [5, 22]

< 1ay	1-6 ay	> 6 ay
• Nozokomiyal patojenler • Dirençli türlerle enfeksiyonlar (MRSA, VRE, Candida) • Katater enfeksiyonu • Yara yeri enfeksiyonu • Anastomoza bağlı • Clostridium koliti • Verici kaynaklı (HSV, HIV) • Alıcı kaynaklı (Aspergilloz, Psödomonas)	• Yaygın immünsupresyon dönemi • Fırsatçı enfeksiyonlar ve latent enfeksiyonlar • Profilaksi alanlarda; BKV, HCV, Adeno, İnfluenza, TBC, CMV, EBV, HBV • Profilaksi almayanlarda; pnömosistis carini, HSV, CMV, EBV, VZV, HBV, toxoplazma, leishmania, nocardia • Anastomoza bağlı	• Daha çok toplum kaynaklı • Pnömoni • İYE • Aspergilloz, mukor, atipik mantarlar • Geç viral enfeksiyonlar (CMV, HBV, HCV, HSV, JC, BK)

MRSA: Metisilin Dirençli Stafilokok Aureus, VRE: Vankomisin Dirençli Enterokok

Böbrek nakli sonrası nakil alıcılarının geçirdiği enfeksiyonlara bakıldığında ilk 1 ay erken dönemde daha çok cerrahiye bağlı enfeksiyonlar, donör kaynaklı enfeksiyonlar, yara yeri enfeksiyonları, katater/stent ilişkili enfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir. Nakil sonrası 1-6 ay aralığında ise, fırsatçı ve latent enfeksiyonlar sıkla görülür, bu enfeksiyonlar profilaktik antibiyotik alanlarda ve almayanlarda farklılıklar gösterebilir. Nakil sonrası 6. aydan sonra ise daha çok toplum kaynaklı enfeksiyonlar görülmektedir; iye, pnömoni, geç viral enfeksiyonlar gibi [5, 20].

Donör kaynaklı enfeksiyonlar değerlendirildiğinde, bulaşıcı hastalıklar organ bağış yoluyla alıcıya geçebildiği bilinmektedir. Bu durumu önlemek için nakil öncesi donör ve alıcıların taranması gerekmektedir. Tüm pediatrik böbrek alıcıları nakilden önce uygun şekilde aşılanmalıdır. Pnömonokok, meningokok ve 9 yaşın üzerinde HPV (Human Papilloma Virüs) ve influenzaya karşı ek aşılar planlanmalıdır. CMV ve EBV enfeksiyonları için risk belirlenmelidir. Tüberküloz için tarama testleri, hepatit A, hepatit B ve hepatit C gibi popülasyonlara göre endemik olabilecek hastalıkların da değerlendirilmesi gerekmektedir [21].

Bakteriyel Enfeksiyonlar

Üriner sistem enfeksiyonu enfeksiyöz bir ajanın neden olduğu belgelenen sistit veya piyelonefrit belirtileri ve semptomlarına neden olan bir enfeksiyondur. Böbrek nakli alıcılarında hem yetişkinlerde hem de >5 yaş çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. Yüksek greft kaybı ve hasta ölümü oranları ile ilişkilidir. Nakilden sonraki 6 ay içinde erken İYE, çocuklarda greft kaybı riskini artırırken, geç İYE genelde artırmaz.

Ürogenital sistem sepsis gelişimi için en sık rastlanan başlangıç bölgesidir. Çocuklarda İYE için risk faktörleri arasında mesane anormallikleri, kronik veya uzun süreli mesane kateterizasyonlarına ihtiyaç duyulması ve üreteral stent yerleştirilmesi sayılabilir.

İYE tanısı genellikle idrar kültürü ile doğrulanır. Üretilen mikroorganizmalar arasında Escherichia coli ve Klebsiella sıklıkla immünokompetan bireylerde de görülür. Ancak nakil hastalarında Pseudomonas

gibi olağandışı organizmalara da rastlanmaktadır. Klinik semptomlar ateş, dizüri, karın ağrısı, kusma, greft hassasiyeti ve bulanık idrardır. Kullanılan immüsupresyonlar semptomları gizleyebilir. Serum kreatinininde artış sıklıkla görülür ve akut rejeksiyonu taklit edebilir. İYE'ler ayrıca akut rejeksiyonu hızlandırabilir.

Başlangıç tedavisi için, reçete edilen antimikrobiyal ajan, gram-negatif bakterileri kapsamalıdır. Organizma bilindikten sonra, en spesifik ve uygun maliyetli antimikrobiyal reçete edilmelidir. Tedavi yolu ve toplam süre, enfeksiyonun ciddiyetine, alıcının yaşına ve mevcut diğer risk faktörlerine göre değişir. Piyelonefrit tanısı konulmuşsa mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi verilmelidir.

Tüm merkezler İYE için rutin profilaksi önermez. Ancak profilaksi için hem İYE hem de pnömosistis profilaksisi olarak uygun olan trimetoprim sülfametoksazol kullanılabilir. Ek olarak amoksisilin, nitrofurontain seçenekleri de profilaksi için mevcuttur. Geç idrar yolu enfeksiyonunun greft kaybı riski az olacağından en azından ilk 6 ay profilaksi kullanılması önerilmektedir [2, 5].

Diğer bakteriyel enfeksiyonlar; yara yeri enfeksiyonları, sepsis ve pnömoni gibi diğer bakteriyel enfeksiyonlar böbrek nakli alıcılarında önemli sıklıkta görülmektedir. Yara yeri enfeksiyonları ve sepsis en sık gözlenen bakteriler stafilokok ve streptokoklardır. Bakteriyel pnömoni, tüm pnömonilerin yaklaşık %44'ünü oluşturur.

Viral Enfeksiyonlar

CMV Enfeksiyonu, artık HHV-3 olarak da adlandırılan Sitomegalovirüs (CMV), herpes virüs ailesinden bir DNA virüsüdür. Pediatrik böbrek naklinde CMV enfeksiyonu görülme sıklığı ortalama %6 ila %40 arasında değişmektedir. CMV etkisini 2 major mekanizma üzerinden yapar. Doğrudan enfeksiyon yoluyla önemli morbiditeye neden olur ve immünomodülatör etkileri diğer enfeksiyöz komplikasyonlara zemin hazırlayabilir [2, 20].

Post-transplant CMV enfeksiyonu primer enfeksiyon, reaktivasyon enfeksiyonu veya süper enfeksiyon şeklinde olabilir. Bağışıklığı baskılanmış

konakçıdaki primer enfeksiyon, hastalığa yol açma olasılığı en yüksek olanıdır ve genellikle seronegatif bir pediatrik alıcı, seropozitif bir donörden böbrek nakli alındığında ortaya çıkar. Viremi sessiz olabilir veya ateş, miyaljiler, halsizlik, lökopeni ve trombositopeni ile karakterize CMV sendromu olarak ortaya çıkabilir. Transplant böbrek, doğal organlardan daha yüksek CMV enfeksiyonu riski taşır, ancak pulmoner, karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu da yaygın görülür[2].

CMV'nin, fırsatçı enfeksiyonlar için daha büyük bir riske yol açan dolaylı etkileri vardır. Ayrıca EBV ile ilişkili PTLD riskini artırır. CMV, akut rejeksiyon ile ilişkilidir.

CMV enfeksiyonunun önlenmesi, evrensel profilaksi, seronegatif donör seronegatif alıcı dışındaki tüm hastalara anti-CMV tedavisinin uygulanması veya önleyici tedavi, hastalara CMV enfeksiyonunun ilk belirtisinde anti-CMV tedavisinin uygulanması ile gerçekleştirilebilir. Her iki yöntemin de avantajları ve dezavantajları olduğu için optimal strateji konusunda bazı tartışmalar vardır. [2] Nakilden sonra en az 3 ay süreyle gansiklovir veya valgansiklovir ile kemoprofilaksi, yüksek riskli hastalarda CMV enfeksiyonunu ve hastalığı azalttığı gösterilmiştir. Gansiklovirin asiklovirden kemoprofilaksi için daha etkin olduğu kanıtlanmıştır [5]. Oral valgansiklovirin iv gansiklovire benzer bir farmakokinetik etki sebebiyle kullanımı artmıştır ve oral gansiklovire göre daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir [2]. Kemoprofilaksi, önleyici antiviral tedaviye kıyasla greft sağkalımını iyileştirmiştir. Önleyici tedaviye başlamak için viral yük izlemi yapmak önerilmektedir [5].

CMV hastalığı ortaya çıktığında, hastaneye yatırılarak intravenöz gansiklovir ilk tercih edilen tedavidir. [2, 5] Viral yük izlemenin kullanılması, hem virolojik yanıtı (tedavi süresine kılavuzluk eden) hem de antiviral direncin olası varlığını tanımlar. Tedavinin sonunda saptanabilir CMV yükünün varlığı, artmış rekürren hastalık oranı ile ilişkilidir [5].

EBV, nakil sonrası önemli morbiditeye neden olan başka bir DNA herpes virüsüdür. CMV'de olduğu gibi, bu virüs de genellikle çocukluk döneminde bağışıklık sistemi sağlam kişileri enfekte eder ve retiküloendothelial hücrelerde

latent kalır. CMV'nin paterni gibi, primer enfeksiyon (genellikle seropozitif donörden), reaktivasyon veya süperenfeksiyon şeklinde kendini gösterir [2].

EBV hastalığı, aktif viral enfeksiyonun belirtileri, semptomları ve artan EBV yükü ile tanımlanır. Primer EBV enfeksiyonunun, renal transplant alıcılarında artan PTLT insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. EBV pozitif bir donör ile EBV negatif bir böbrek nakil alıcısı, PTLT gelişimi için yüksek risk altındadır. Özellikle pediatrik vakalarda, çoğu PTLT, EBV'ye bağlıdır. Bu durum gerçek bir malignite değildir, eğer immüsupresyon azaltılırsa ve EBV'ye yönelik CD8+ T hücreleri yeniden işlev kazanırsa, bağışıklık sistemi B hücresi proliferasyonunun kontrolünü yeniden kazanabilir. PTLT gelişiminden çok önce viral yük oluşmaya başladığından, artan EBV yükü olan seronegatif hastaların belirlenmesi, önleyici müdahalede bulunma ve PTLT dahil EBV hastalığına ilerlemeyi potansiyel olarak önleme fırsatı sunar [5, 20].

EBV-seronegatif organ nakli alıcılarında primer EBV enfeksiyonu en sık organ naklini takip eden ilk 3-6 ay içinde ortaya çıkar. Bu risk transplantasyondan sonra zamanla azalır. EBV viral yük takibini nakil sonrası 6 aylık dönemde sık yapmak faydalıdır. Bu süreden sonra EBV enfeksiyonu geliştirme riski azaldığı için, daha seyrek aralıklarla EBV yükünün sürekli olarak izlenmesi önerilir [5].

EBV hastalığı, non-spesifik ateşli hastalık, gastroenterit, hepatit ve diğer patojenlere atfedilebilecek çeşitli belirtilerle ortaya çıkabilir. Etkilenen dokuda EBV enfeksiyonunun varlığını saptamak için biyopsi EBV hastalığının tanısını doğrulamanın en kesin yoldur ancak, belirli dokuya lokalize olmayan klinik sendromları olan hastalar için histolojik doğrulama mümkün olmayabilir. EBV viral yükü, PTLT dahil olmak üzere EBV hastalığı olan renal transplant alıcılarının büyük çoğunluğunda saptanabilir ve yüksektir; yüksek bir EBV yükü ile bağlantılı olarak uyumlu bir klinik sendromun varlığının kombinasyonu, EBV hastalığı tanısına hassas ve spesifik bir yaklaşım sağlar [5].

Nakil sonrası EBV enfeksiyonu için evrensel olarak kabul edilmiş bir tedavi yoktur. EBV hastalığının gelişimi için immüsupresyonun varlığı majör risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle tedavide öncelikle immüsupresyonda

azaltılma önerilir. Antiviral ajanlar gansiklovir ve valgansiklovir kullanılmaktadır. Asiklovir EBV'ye karşı etkili değildir. Antiviral tedavinin süresi ve yolu standardize edilmemiştir ancak çoğu merkez EBV PCR negatif olana kadar tedaviye devam etmektedir [2].

Varicella-zoster virüsü (VZV), insan herpes virüslerinin en bulaşıcısıdır. VZV'nin primer enfeksiyonu suçiçeğidir. Suçiçeği enfeksiyonu sonrası virüs, yeniden aktif hale gelebileceği latent halde kalır ve kutanöz herpes zoster veya zona ile sonuçlanır. Primer VZV renal nakil alıcıları için yaşamı tehdit edici olabilir [2].

Genel olarak, primer VZV, en sık maküler, papüler, veziküler ve püstüler aşamaları olan çok sayıda kutanöz lezyon olarak ortaya çıkan 'su çiçeği' olarak ortaya çıkar. Lezyonlar tüm vücutta yayılma eğilimindedir ve farklı aşamalardadır. Dissemine VZV, akciğer, karaciğer, merkezi sinir sistemi ve diğer iç organları tutan immünsuprese kişilerde gelişebilir. Komplike olmayan herpes zoster (zona), en fazla üç dermatomla sınırlı kutanöz zosterin varlığı olarak tanımlanır. Dissemine veya invaziv herpes zosteris, üçten fazla dermatomda kutanöz zosterin varlığı ve/veya organ tutulumunun olması olarak tanımlanır [5].

Önemli ölçüde su çiçeği maruziyeti, su çiçeği olan biriyle yüz yüze temas olarak tanımlanırken, zosterli biriyle önemli ölçüde karşılaşma, bir lezyonla doğrudan temas gerektirir [5].

Rutin VZV aşılmasının, transplantasyon sonrası primer VZV enfeksiyonu insidansını azalttığı belgelenmiştir. Aşılanmadıkları veya bağışıklamaya yanıt vermedikleri için nakil sırasında daha önce suçiçeği geçirmemiş olan hastalar, suçiçeğine maruz kalmaları halinde varisella zoster immün globülini (VariZIG) ile profilaktik tedavi almalıdır. Bu ürün yoksa suçiçeğine karşı bir miktar anti-suçiçeği antikorlu içeren IVIG verilebilir. Herhangi bir profilaktik tedavi, temastan sonra 96 saate kadar mümkün olan en kısa sürede verilmelidir. Primer veya sekonder enfeksiyon gelişen hastalar ise intravenöz asiklovir ile tedavi edilmelidir. Oral asiklovir, çocuklarda sınırlı biyoyararlanıma sahiptir ve bağışıklığı baskılanmış çocuklarda kullanılmamalıdır [2].

BK Virüsü (BKV) bir polioma virüsü olmasına rağmen, herpes virüslerinin bazı özelliklerini paylaşır. İmmunkompetan kişilerin çoğunu çocukluk döneminde enfekte eder ve latent olarak kalır. Herpes virüslerinden farklı olarak, BK virüsü retiküloendotelial hücrelerde yerleşmez, üroepitelyumu tercih eder. Üroepitelyuma yönelik bu eğilim, klinik belirtilerden sorumludur; kemik iliği nakli alıcılarında hemorajik sistit ve böbrek nakli alıcılarında allograft nefropatisi. Pediatrik böbrek transplantasyonunda BKV nefropatisi insidansı %3-8 oranındadır [2]. BK viremi, hastaların %50'sinde böbrek naklinden sonraki ilk 3 ay içinde ortaya çıkar. BKV nefropatisinin %95'i böbrek naklinden sonraki ilk 2 yıl içinde ortaya çıkar [5].

BKV enfeksiyonu ve BKV hastalığı aynı şey değildir. BKV'nin idrar PCR'lerinin periferik kan PCR'sinden daha erken pozitifleştiğini gösterilmiştir. BKV nefropatisinin teşhisi, virüsün kanda veya böbrek dokusunda (PCR veya immün boyama ile) gösterilmesine ve nefropatinin (yüksek serum kreatinin veya doku tutulumu) varlığına bağlıdır. Diğer özellikler olmaksızın sadece idrar pozitifliği, hastalısız enfeksiyonu temsil eder [2].

Laboratuvar izlemde serum kreatinin yüksekliği olabilir, hasta asemptomatik olabilir. Akut rejeksiyon tedavisi (yoğunlaştırıcı immünsüpresyon), BKV nefropatisinin tedavisinin (immün baskılamada azalma) tersi olduğundan, bu ayrımın yapılması çok önemlidir [2].

CMV ve EBV enfeksiyonlarında olduğu gibi, BKV nefropatisi tedavisinde ilk basamak immünsüpresyonun azaltılmasıdır [2]. Tedavi olarak antiviral tedaviyi (sidofovir, leflunomid) kullanan bazı merkezler olmasına rağmen, bugüne kadar bunların etkinliğini doğrulayan kesin bir veri yoktur. Ve tedavisi CMV veya EBV'den daha karmaşıktır çünkü ne asiklovir, gansiklovir ne de bunların analogları BK virüsüne karşı aktiviteye sahip değildir. İmmünsüpresif doz azaltmanın yaygın bir uygulaması, antimetabolitin (azatiyoprin veya MMF) kesilmesi ve CNİ dozunun %50 oranında azaltılmasıdır [5]. Başka bir yaklaşım, mikofenolat mofetili leflunomidle değiştirmektir. Leflunomid, hem antiviral hem de immün baskılayıcı özelliklere sahip olduğundan tedavide yeri önemlidir. BK viremi tespiti sırasında

öncelikle siprofloksasin ilaveli rejim, ardından viral yükte 2 ay azalma olmazsa leflunomide geçiş, BK viral yükünü azaltmada ve GFR'yi iyileştirmede etkili olmuştur [2].

BK virüsüne karşı var olan aşı yoktur. Önleyici stratejiler arasında seri idrar veya plazma BKV PCR izlemesi ve immünsüpresyonda azaltma yer alır [5].

Diğer Patojenler

Pneumocystis carinii (*Pneumocystis jirovecii*), immün sistemi baskılanmış hastalarda hayatı tehdit eden pnömoniye neden olduğu bilinen fırsatçı bir mantar patojenidir. *P. Jirovecii pneumonia* (PCP), *P. jirovecii*'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonunun varlığı olarak tanımlanmıştır. Nakil sonrası dönemde ko-trimoksazol profilaksisinin yaygın kullanımı ile daha nadir hale gelmiştir. Bronkoalveoler lavajdan elde edilen akciğer sekresyonlarında veya akciğerden alınan dokuda pnömosistis gösterilmesi ile kesin tanı konur. CMV enfeksiyonu majör ayırıcı tanıdır. Birçok çocukta, CMV enfeksiyonunun süperpoze PCP enfeksiyonuna yatkın olduğu ikili enfeksiyon olabilir. Antimikrobiyal olarak ko-trimoksazol oral veya intravenöz olarak verilebilir ve toksisitesi azdır. Haftada üç kez oral ko-trimoksazol (5 mg/kg trimetoprim komponent/doz) ile kemoprofilaksi, PCP hastalığı insidansını %3.7'den %0'a düşürmüştür. Bu profilaksi artık tüm nakil alıcılarında, yüksek riskli dönemlerde, tipik olarak nakil sonrası ilk 6-12 ay boyunca önerilmektedir [2, 5].

Parazitler, pediatrik böbrek alıcılarında paraziter enfeksiyonların az sayıda raporu vardır. *Strongyloides stercoralis* dünya çapında dağılıma sahip, tropikal/subtropikal bölgelerde endemik olan ve on milyonlarca insanı enfekte eden bir bağırsak nematodudur. Virüslere benzer şekilde, *S. stercoralis* başlangıçta insan bağırsak sisteminde semptomsuz kalabilir ve daha sonra nakil sonrası immünosüpresif ilaçların uygulanmasıyla yayılabilir.

Aktif enfeksiyon kutanöz, gastrointestinal ve pulmoner semptomlara ek olarak eozinofili ile kendini gösterir. Ateş, hipotansiyon ve santral sinir sistemi semptomları septisemi düşündürür. Komplike olmayan enfeksiyonlarda tanı dışkıda larvaların saptanması ile konur, ancak enfekte hastaların %25'inde negatif

dışkı muayenesi olabilir. Yaygın hastalıkta larvalar dışkı, balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı ve periton ve plevral sıvıda bulunabilir.

ELISA kullanılarak yapılan serolojik testler de değerli olabilir, ancak immün sistemi baskılanmış konakçılarda yanlış negatif olabilir. İvermektin, S. stercoralis için tercih edilen tedavi ajanıdır.

Diğer paraziter enfeksiyonlar için alıcıların ve donörlerin taranması, endemik bir bölgede ikamet etmek veya seyahat etmek gibi risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak faydalı olabilir [2, 5].

Fungal enfeksiyonlar, genel olarak, aspergilloz gibi ciddi invaziv mantar enfeksiyonları, pediatrik böbrek nakli alıcılarında torasik organ alıcılarına göre daha az yaygındır. Candida, oral pamukçuk, vajinit, tırnak enfeksiyonu, İYE veya nadiren sistemik fungemia olarak böbrek nakli alıcılarını etkileyen en yaygın organizmadır. Pamukçuk tanısı, klinik muayene veya bir yayma üzerinde hiflerin gösterilmesi ile yapılır. Kandidiyal İYE idrar kültürü ile teşhis edilir. Topikal kandida tedavisi topikal nistatin veya klotrimazol ile yapılır.

Gerçek invaziv mantar hastalığı, nadir olmakla birlikte, ölüm riskini önemli ölçüde artırır ve amfoterisin gibi ilaçlarla sistemik tedavi gerektirir [2, 5].

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalık, nakil sonrası uzun vadeli sonuçları iyileştirmenin önündeki en büyük engellerden birisi olmuştur. Çocuklarda, böbrek nakli sonrası ölüm nedenlerinin %14,7'sini kardiyopulmoner hastalıkların oluşturduğu gösterilmiştir.

Nakil alıcılarındaki kardiyovasküler olaylar, nakil öncesi ve/veya klinik bulgular ortaya çıkmadan önce oluşan nedenlerin bir kombinasyonunu ile gerçekleşir. Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve obezite gibi aterojenik risk faktörlerinin prevalansı, transplant popülasyonunda daha yüksektir. Böbrek nakli öncesi ek risk faktörleri arasında böbrek yetmezliği ve diyaliz, hiperhomosisteinemi, kronik anemi, kalsiyum ve fosfor metabolizması bozukluğu yer alır. Ateroskleroz ve koroner arter hastalığı, kan damarı duvarlarında değişiklikleri hızlandırır. Bu değişiklikler, kronik böbrek hastalığının erken

döneminde meydana gelir ve doğrudan kronik böbrek hastalığı ve diyaliz süresi ile ilişkili bulunmuştur [2].

Hipertansiyon, 2010'da Yıllık NAPRTCS Raporundan elde edilen veriler, nakil sonrası dönemde, nakledilen çocukların önemli bir yüzdesinin antihipertansif ilaçlar aldığını göstermektedir. Böbrek nakli olan çocuklarda yapılan diğer çalışmalar, antihipertansif ilaç kullanımının erken greft kaybı için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Hipertansif kardiyomiyopatinin erken bir belirteci olan sol ventrikül hipertrofisi, nakil sonrası çocukların %56-82'sinde mevcuttur.

Hipertansiyonlu nakil hastalarının tedavisinde, kilo verme, diyetle sodyum kısıtlaması ve egzersizi içeren müdahaleler ile eş zamanlı farmakolojik tedavi düşünülmelidir. En iyi ilaç seçimi, ilaç etkileşimlerinin varlığına ve proteinüri, diyabet ve kalp hastalığı gibi birlikte var olan koşullara bağlı olmalıdır.

Kalsiyum kanal blokerleri genellikle birinci basamak tedavi olarak kullanılır. Kalsiyum kanal blokerlerinin, damar daraltıcı etkilerini önlediği ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ile birlikte kullanıldıklarında ek bir antiproteinürik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir.

Beta-blokerler, özellikle önceden mevcut bir kardiyovasküler hastalık varsa, başlangıç ajanları olarak da kullanılabilir. Bununla birlikte, dislipidemi ve insülin direncine katkıda bulunabilirler. ACEi ve ARB (Anjiyotensin reseptör blokörleri)'lerin antiproteinürik ve kardiyoprotektif etkileri vardır.[2]

Metabolik ve Endokrin Komplikasyonlar

Diyabet, açlık plazma glukozu, 2 saatlik glukoz tolerans testi ve hemoglobin A1c (HbA1c), böbrek nakil alıcılarında, transplant sonrası yeni gelişen diyabetis mellitus (DM) tanısını saptamak için muhtemelen uygun tarama testleridir. Bildirilen insidans kullanılan immünosupresif ilaçların tipine göre değişir. Ancak insidansı nakilden sonraki ilk 3 ayda en yüksektir [5].

Değiştirilebilir bir risk faktörü de immünosupresan ilaçlardır [2]. Takrolimus, CSA, mTORi ve kortikosteroidler post-transplant diyabetis mellitus (PTDM)'a neden olabileceğinden, bu ilaçlardan birini tedaviye ekledikten veya

dozunu önemli ölçüde artırdıktan sonra ya da akut rejeksiyonu yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi ettikten sonra taramaların yapılması mantıklıdır. Azatiyoprin veya MMF'nin bu duruma neden olduğuna dair kanıt yoktur [5].

PTDM'nin yönetimi, nefroloji, endokrinoloji ve diyetetik servisleri ile işbirliğini içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Geç başlangıçlı PTDM'yi yönetirken yaşam tarzı değişiklikleri, ardından oral antidiyabetik tedavi ve ardından insülin önerilen bir yaklaşımdır. Egzersiz yoluyla kilo kaybını teşvik etmek, insülin duyarlılığını iyileştirmede çok etkilidir [2].

Dislipidemiler, artan kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili dolaşımdaki lipoproteinlerdeki anormalliklerdir [5]. Dislipidemiler, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalığın gelişiminde rol oynamakta ve çocuklar için daha büyük bir endişe haline gelmektedir. Çocuklarda, aterosklerotik lezyonların boyutu, serum total kolesterol konsantrasyonları, serum LDL kolesterol konsantrasyonları ve serum trigliserit konsantrasyonları ile anlamlı bir şekilde ilişkilidir. Nakil hastalarında genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, tıbbi durumlar (proteinüri gibi) ve ilaçlar gibi birçok faktör dislipidemi prevalansını etkiler [2].

Dislipidemi, böbrek naklinden sonra sık görülür. Birkaç çalışmada, hastaların %51-66'sında toplam kolesterolün ve hastaların %84'üne kadar LDL kolesterolünün yükseldiği bulunmuştur [2].

Dislipidemilere neden olduğu belirtilen ajanlar arasında kortikosteroidler, CsA ve mTORi yer alır [5].

Dislipideminin altında yatan nedeni tedavi etmek lipid profilini iyileştirebilir. Nefrotik düzeydeki proteinürinin azaltılmasının veya ortadan kaldırılması, kötü kontrol edilen diyabetin tedavi edilmesi, anormal plazma lipidlerini iyileştirebilir. Nadiren şiddetli hipotiroidizm plazma lipoproteinlerini değiştirebilir. Kortikosteroidlerin, CSA'nın ve özellikle mTORi'nin böbrek nakil alıcılarında dislipidemiye neden olabileceğini gösterilmiştir. Bazı durumlarda şiddetli dislipidemi, immünosupresif ilaçların değiştirilmesini gerektirebilir.

Çocuklarda dislipideminin tedavisi için birincil yaklaşım olarak diyet tedavisi önerilir. LDL düzeyi >160 mg/dL ise ve ailede kardiyovasküler hastalık

öyküsü varsa veya çocukta kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden iki veya daha fazlası varsa farmakolojik tedavi önerilir. Diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen izole hipertrigliseridemi devam ederse, fibratlar veya nikotinik asit ile farmakolojik tedavi edilebilir [2, 5].

Obezite çocuklarda genellikle yaş ve cinsiyete göre vücut kitle indeksinin 95. yüzdeleri dilimin üzerinde olması olarak tanımlanır [5].

Çocuklarda obezite prevalansı son on yılda artmıştır ve sağlık hizmeti sağlayıcıları için büyük bir endişe kaynağıdır. Obezite tanınmış bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve nakil sonrası etkisi önemlidir. Nakil sonrası kilo alımı, kortikosteroidlerden artan iştah ve üreminin ortadan kaldırılması, fiziksel aktivite eksikliği, genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet ve ırk dahil olmak üzere birçok faktörün bir sonucu olarak ortaya çıkar [2].

Bir NAPRTCS raporunda, 6-12 yaş arası obez çocukların ölüm riski, obez olmayan transplant alıcılarına göre daha yüksek bulunmuştur [2].

Obezite tedavisi genellikle diyet değişiklikleri ve egzersiz içerir ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bazı araştırmacılar tarafından kortikosteroidden kaçınma, daha düşük obezite insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, diğer çalışmalar, nakil sonrası vücut ağırlığı artışının kortikosteroid yokluğunda bile meydana geldiğini göstermiştir. Obezitenin farmakolojik tedavisi renal transplant alıcılarında yeterince çalışılmamıştır. Mevcut ajanların yan etkileri, genel popülasyondaki kullanımlarını sınırlar ve bu hasta grubunda daha büyük bir yan etki potansiyeline sahip olmaları muhtemeldir [2, 5].

Başarılı böbrek nakli, KBH döneminde gelişen renal osteodistrofi ile ilişkili anormalliklerin birçoğunu düzeltebilir, ancak bu tür hastalarda kemik ve mineral metabolizması bozuklukları önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kalıcı sekonder hiperparatiroidizm, uzun süreli immobilizasyon, greft fonksiyonu ve en önemlisi farklı immünosüpresif ajanların kullanımı dahil olmak üzere birçok faktör, organ naklinden sonra kemik hastalığının gelişiminde rol oynamıştır [2].

Nakil sonrası kemik hastalığı, hastaların büyük bir kısmında gözlenen önemli bir komplikasyondur. Kırıklar sıktır ve önemli morbidite ile ilişkilidir [5].

Renal transplantasyondan sonra hiperkalsemi sıklıkla görülür. İlk birkaç ay oldukça şiddetli seyredebilir ve böbrek nakli öncesi şiddetli sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalar en büyük risk altındadır. Transplantasyondan sonra 1 yıldan uzun süre serum kalsiyum düzeyleri sürekli olarak 12.5 mg/dL'nin üzerindeyse paratiroidektomi düşünülmelidir. Kalsimimetik ajanlar bu hastalarda faydalı olabilir; ancak, artmış PTH (parathormon) değerlerine rağmen, hiperkalsemik böbrek nakli alıcılarında adinamik kemik hastalığının olma ihtimali bilinmelidir. Hipofosfatemi, nakil sonrası erken dönemde, özellikle şiddetli sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda ortaya çıkabilir. Klinik belirtileri arasında halsizlik, yorgunluk ve kas zayıflığı sayılabilir. Özellikle pediatrik hastalarda değerler 2.0 mg/dL'nin altında kaldığında fosfor desteği gerekir. [2] Fosfat replasmanı risksiz değildir ve var olan ikincil bir hiperparatiroidizmi şiddetlendirebileceği akılda tutulmalıdır [5].

Böbrek transplantasyonundan 3-6 ay sonra bile önemli kemik kaybının meydana geldiği gösterilmiştir. Osteonekroz veya avasküler nekroz, organ nakli ile ilişkili en zayıflatıcı iskelet komplikasyonu olarak bilinir.

Pediatrik böbrek alıcılarında, sekonder hiperparatiroidizm ile ilişkili kemik histolojik değişikliklerinin böbrek transplantasyonundan sonraki 6 ay içinde düzeldiği gösterilmiştir. Fakat bazı hastalarda kalıcı olarak yüksek kemik döngüsü oranı mevcuttur ve orta derecede yüksek serum PTH seviyelerine rağmen adinamik lezyonlar geliştirir. Kemik erimesi tipik olarak artar ve zamanla kemik kütlesinde net bir kayba yol açar.

Serum PTH düzeyleri, pediatrik transplant popülasyonunda adinamik, normal ve artmış kemik döngüsü arasında ayırım yapamaz. İdame kortikosteroidlerinin kullanımı bu değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Steroidler intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltır, üriner kalsiyum atılımını artırır, osteoblastik aktiviteyi inhibe eder, kemik oluşumunu azaltır ve osteoklastik aktiviteyi ve kemik rezorpsiyonunu artırır.

Kemik döngüsü normale dönebilse bile, birçok pediatrik transplant alıcısında kusurlu iskelet mineralizasyonu mevcuttur. Üçlü immünosüpresif

rejimlerle başarılı böbrek transplantasyonundan sonra, böbrek fonksiyonundaki iyileşme ile büyüme hızlanabilir, ancak çok erken yaşta transplantasyon uygulanan çocuklarda bile büyümeyi yakalayamayabilir [2].

Pediyatrik böbrek nakil alıcılarında çeşitli elektrolit anormallikleri görülebilir. Hipofosfatemi ve hipomagnezemi daha yeni rejimlerde oldukça yaygındır. Her iki anormallik de geçici olabilir, ancak bazı durumlarda uzayabilir. İmmünsüpresif ajanlar, renal tübüler yıkım ve kalıcı PTH aktivitesi gibi çeşitli mekanizmalar buna sebep olabilir. CNI'lar hipomagnezemiye ve hiperkalemiye yol açabilirler [2].

Hematolojik Komplikasyonlar

Böbrek nakli sonrası hematolojik parametrelerdeki en yaygın anormallikler anemi ve lökopenidir. Ancak her üç seri de etkilenebilir [2].

Tablo 2.7: Böbrek Nakli Sonrası Kullanılan ve Hematolojik Anormalliklere Neden Olan İlaçlar [5]

	Hematolojik Anormalliklere Neden Olan İlaçlar		
	Yaygın		Daha Nadir
Anemi	Azatiyoprin Sirolimus ACE inhibitörleri	MMF Leflunamid ARB	CNI TMP-SMZ
Nötropeni	Azatiyoprin Sirolimus Valgansiklovir ATG	MMF Leflunamid TMP-SMZ	Ritüksimab ACE inhibitörleri Diğer Antibikromiyaller Klopidogrel
Trombositopeni	Sirolimus Azatiyoprin	MMF ATG	Valgansiklovir Klopidogrel Heparin

ATG: Anti Timosit Globülin, CNI:Kalsinörin İnhibitörleri, MMF: Mikofenolat Mofetil, ARB: Anjiyotensin-2 Reseptör Blokörleri, ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, TMP-SMZ:Trimetoprim Sülfametoksazol

Böbrek nakli sonrası anemi insidansı yüksektir ve nakilden 1 ve 5 yıl sonra %30-80 oranlarında meydana geldiği bildirilmiştir. Anemi, nakilden sonra erken ortaya çıkma eğilimindedir. Erken posttransplant dönemde anemi gelişiminde

çeşitli faktörler rol oynar. Eritropoietin uygulamasının kesilmesi, sık kan tahlili yapılması, demir eksikliği ve kemik iliği baskılanmasına yol açan bazı ilaçların kullanımı ile birlikte cerrahi sırasında oluşan kan kaybının da katkısı vardır.

İndüksiyon immünosüpresif ajanlarından olan ATG, doğrudan kemik iliği baskılaması ile anemi yapabilir. AZA ve MMF ise doğrudan nükleik asit sentezi inhibisyonu yoluyla kemik iliğini baskılar. mTORi, kemik iliği hücrelerinin olgunlaşması ve çoğalması için gerekli olan sitokinlerin sinyal iletimini bloke ederek anemiye neden olabilir ve demir homeostazını etkileyebilir. Asiklovir/gansiklovir/valasiklovir/valgansiklovir gibi antiviral ajanlar gibi birçok ajan da anemi ile ilişkilendirilmiştir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi de eritropoezin önemli bir düzenleyicisidir. Bu nedenle, ACE inhibitörleri ve ARB'nin hematokrit düşürücü etkisi olduğu söylenebilir. Post-transplant HÜS olgularında hemolitik anemi görülebilir. Yetersiz besin alımı gibi diğer faktörler demir ve vitamin eksikliklerine ve beslenme anemisine yol açabilir. Viral enfeksiyonlar, özellikle parvovirüs B19 hücrelere girerek ve onları yok ederek saf kırmızı hücre aplazisine ve kronik anemiye neden olabilir [2].

Nakilden birkaç ay sonra, demir eksikliği olmadığında ve allogreft fonksiyonunun iyi olduğu durumlarda anemi düzelme eğilimi gösterir. Nakil sonrası aneminin greft kaybıyla anlamlı bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir [2].

Nakil sonrası aneminin tedavisi belirlenen etiyolojiye uygun yapılacaktır. Demir eksikliği yaygındır. Anemiye tedavi etmek için immünosüpresif ajanların değiştirilmesi düşünülmelidir, ancak özellikle akut rejeksiyon oranlarının en yüksek olduğu ve yeterli immünsüpresyonun sürdürülmesinin kritik olduğu transplant sonrası erken dönemde zor olabilir [5].

Lökopeninin ise iki ana nedeni vardır. Nakil, ilaç toksisitesi ve enfeksiyonlar. [2] İlaçlar, lökosit anormalliklerinin yaygın bir nedenidir [5].

At ve tavşan ATG formülasyonlarının randomize, çift kör karşılaştırmasında, tavşan ürünü ile tedavi edilen hastalarda lökopeni daha yaygın bulunmuştur. Trombositopeni de sık görülür, fakat genellikle geçicidir ve ATG doz

ayarlaması ile düzelir. IL-2 antagonistlerinin kullanımıyla hematolojik rahatsızlıklar daha az sıklıkta görülmektedir.

İdame immüsupresanların antimetabolitlerin olan MMF ve AZA, kemik iliği baskılanmasına neden olur ve lökopeni riski doz bağlıdır. Lökopeni riski, özellikle yüksek dozlarda görülür. Ek olarak valgansiklovir, trimetoprim-sülfametoksazol kullanımı ile lökopeni ve trombositopeni de gösterilmiştir [2, 5].

CNI ajanlar lökopeni ile ilişkili bulunmamıştır. Lökopeni ve trombositopeninin diğer nedenleri arasında sepsis, viral enfeksiyonlar (CMV, parvovirus B19) ve diğer ilaçlar yer alır.

Trombositopenin bir diğer nedeni de trombotik mikroanjiyopatidir. Nadiren nakilden sonra idiyopatik trombositopeni tanımlanmıştır ve donörden aktarılan otoimmünite ile ilişkili olabilir [5].

Malignite

Böbrek nakli alıcılarının, genel popülasyona oranla kanser geliştirme riski daha yüksek olduğu bilinmektedir. Özellikle EBV gibi viral enfeksiyonlarla ilişkili kanserler buna örnektir. Bazı yaygın kanser türleri diğer bireylerde olduğu gibi benzer oranda renal nakil alıcılarında da yaygın görülebilir. Bazıları ise normal popülasyonda nadir görülüp böbrek nakil alıcılarında yüksek oranda seyredebilir. (kaposi sarkom gibi).

Kanser geliştikten sonra, nakil alıcılarının sağkalımları kötüdür ve tedavi seçenekleri, nakil veya komorbiditeler nedeniyle azdır. Bu nedenle önleyici tedbirler olabildiğince erken alınmalıdır ve bu durumda böbrek nakil alıcılarının taranması çok önemlidir. Teorik olarak insidans azalırsa veya erken müdahale edilebilirse daha düşük morbidite ve mortalite sağlanabilir [5].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Formu

01.01.2014-01.11.2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen pediatrik böbrek nakli alıcılarının hastane yatışlarının verileri, hastane elektronik kayıt sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. Enfeksiyon nedenli yatışların klinik ve laboratuvar verileri detaylı olarak kaydedilmiştir.

Çocuk nefroloji bölümünde nakil olup, takiplerinde erişkin nefroloji bölümüne devredilen hastaların erişkin dönem verileri çalışmaya alınmamıştır.

Hiperakut rejeksiyon gelişen ve nefrektomi yapılarak diyaliz basamağına dönülen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hasta veri kayıt formu oluşturularak her hasta çalışma formuna kaydedilmiştir. Veri kayıt formu ekte sunulmuştur (Ek 1).

3.2. Etik Kurul

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca değerlendirilmiş olup KAEK-716 sayılı ve 07.12.2022 tarihli etik kurul onayı verilmiştir (Ek 2).

3.3. Rejeksiyon Varlığı

Hastaların transplantasyon sonrası izole serum kreatinin yüksekliği sebebiyle veya enfeksiyon olmadan böbrek fonksiyon testlerindeki bozulmalar sebebiyle olan hastane yatışları rejeksiyon yatışları olarak alınmıştır.

3.4. Diğer Yatışlar

Hastaların enfeksiyon nedeniyle veya rejeksiyon nedeniyle olan yatışları haricinde yapılan yatışlar 'diğer yatışlar' başlığında toplanmıştır.

3.5. Ateş

Hastaların acil veya poliklinik başvurularında yatış semptomları verilerinden biri olarak kullanılan ateş, başvurulardaki ölçümde ≥ 38.0 derece saptanması durumunda 'ateş var' olarak kabul edildi.

3.6. Dizüri

Hastaların acil veya poliklinik başvurularında yatış semptomları verilerinden biri olarak kullanılan dizüri şikayeti, alınan anamnez formları incelendiğinde hastaların; idrar yaparken yanma, idrar yaparken ağrı, sık idrara çıkma, urgency semptomlarını tariflediği durumlarda ‘dizüri var’ olarak kabul edildi.

3.7. Akut Faz Reaktanları Yüksekliği

Hastaların acil veya poliklinik başvurularında yatış bulgularından biri olarak kullanılan akut faz reaktanları (AFR) yüksekliği, hastaların CRP ve prokalsitonin parametrelerindeki yükseklikler baz alınarak değerlendirildi.

3.8. Piyüri

Hastaların acil veya poliklinik başvurularında yatış bulgularından biri olarak kullanılan piyüri, hastaların ilk başvuru anında alınan tam idrar tetkikinde (TİT) dansitesi >1020 olan ve lökosit sayısının >5 olduğu durumlarda var olarak kabul edildi.

3.9. Serum Kreatinin Yüksekliği

Hastaların hospitalizasyonu sırasında değerlendirilen bir laboratuvar parametresi olan serum kreatinin, yaş göz önünde bulundurularak ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvar cut off değerleri baz alınarak tanımlanmıştır. Hastanemiz laboratuvar üst limiti serum kreatinin için 0.9 mg/dL olarak belirlenmiş olup, bununla birlikte yaş grubuna göre serum kreatinin yüksekliği de hesaba katılmıştır.

Tablo 3.1: Yaşa Göre Serum Kreatinin Değerleri [5]

Yaş (yıl)	Serum kreatinin (mg/dl)
1-5	0,3-0,5
5-11	0,5-0,7
Kız >11	0,7-0,9
Erkek>11	0,9-1,2

3.10. Lökosit Yüksekliği ve Düşüklüğü

Hastaların hospitalizasyonu sırasında değerlendirilen bir laboratuvar parametresi olan lökosit için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvar üst ve alt limit değeri baz alınmıştır. Bunlar 5.000-10.000/mm³ arası olarak belirlenmiştir.

3.11. Nötrofil Yüksekliği ve Düşüklüğü

Hastaların hospitalizasyonu sırasında değerlendirilen bir laboratuvar parametresi olan nötrofil için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvar üst ve alt limit değeri baz alınmıştır. Bunlar 7020-1500/mm³ olarak belirlenmiştir.

3.12. Lenfosit Yüksekliği ve Düşüklüğü

Hastaların hospitalizasyonu sırasında değerlendirilen bir laboratuvar parametresi olan lenfosit için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvar üst ve alt limit değeri ve baz alınmıştır. Bunlar 3500-1300/mm³ olarak belirlenmiştir.

3.13. CRP (C reaktif protein) Yüksekliği

Hastaların hospitalizasyonu sırasında değerlendirilen bir akut faz reaktanı olan CRP için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvar üst limit değeri baz alınmıştır. Bu değer 0.5 mg/dl olarak belirlenmiştir.

3.14. Prokalsitonin Yüksekliği

Hastaların hospitalizasyonu sırasında değerlendirilen bir laboratuvar parametresi olan prokalsitonin için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvar üst limit değeri baz alınmıştır. Bu değer 0.1 ug/L olarak belirlenmiştir.

3.15. Covid-19 Örnekleme

Ateş, öksürük, koku kaybı, solunum bulguları ve ishal şikayetlerinden en az birine sahip olan veya temas öyküsü olan hastalardan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile yapılmıştır ve pozitif sonuçlanan hastalar çalışmada belirtilmiştir.

3.16. Viral Solunum Yolu Etkenleri Analizi

Solunum yolu semptomları tarifleyen hastaların burunlarından alınan sürüntü örneğinin PCR yöntemi ile çalışılması yöntemiyle elde edilmiştir.

3.17. Radyolojik Görüntüleme

Akciğer enfeksiyonu nedeniyle yatışı olan hastalar akciğer grafisi, toraks BT ya da akciğer HRCT sonucuna göre radyolojik olarak değerlendirildi. Akciğer grafilерinin yorumlanması radyolojik resmi rapor ile değil, klinisyen subjektif görüşü ile değerlendirilerek patolojik olanları not edildi. BT sonucunda patolojik bulgu saptanan hastalar resmi rapor analizlerine göre değerlendirildi.

3.18. Post-Transplant VUR Saptanması

Hastaların böbrek nakli sonrası yapılan izlemlerinde yapılan retrograd sistografi bulguları değerlendirilerek, transplant böbreğe VUR olan olgular belirlendi.

3.19. Nakil Öncesi Aşılama Durumu

Hastalar nakil hazırlığı yapılma dönemindeyken hastanemizde yapılan resmi aşı kayıtları ve aşı takip sistemi üzerinden tespit edilen aşılama durumları incelenerek aşı yapıp yapılmadığı not edildi.

3.20. İstatistik

Çalışmamızın örneklem grubunu tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma, ortanca gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamasının farkı ‘Student t testi’, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, iki grup için ‘Mann-Whitney U’ ve ikiden fazla grup için ‘Kruskal Wallis’ testleri kullanıldı. Kategorik veriler ise ‘ki-kare anlamlılık testi’ ya da ‘Fisher’s Exact test’ ile incelendi. Sonuçlar %95’lik anlamlılık düzeyi ya da 0.05 hata payı kullanılarak değerlendirildi. İstatistik analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) ver.24 paket programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takipli, 1 Ocak 2014 ile 1 Kasım 2022 tarihleri arasında böbrek nakli olmuş hastaların hastane yatış verileri incelenmiştir.

4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Çalışmaya 124'ü (%54,9) erkek, 102'si (%45,1) kız olmak üzere toplam 226 hasta alındı. Katılımcıların çalışma anında ortalama yaşı $15,58 \pm 6,20$ yıl olarak hesaplandı. Ortalama böbrek nakli yapılma yaşı $10,54 \pm 5,40$ yıl (min-maks:0,36-19,20 yıl), nakil sonrası ortalama izlem süresi $5,01 \pm 2,68$ yıl (median: 5,47 yıl) olarak hesaplandı. Tekrarlayan böbrek nakli olan hasta sayısı 10 (%4,4) olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan toplam 226 böbrek nakil alıcısının primer hastalık grubu değerlendirildiğinde 83 hasta (%36,7) konjenital böbrek ve üriner kanal anomalisi (CAKUT), bunlardan 27'si (%11,9) VUR, 24'ü (%10,6) hipoplazi/aganezi, 9'u (%3,9) nörojen mesane, 23'ü (%10,1) posteroüretal valv (PUV) idi. 35 hasta (%15,5) fokal segmental glomerülo skleroz (FSGS), 34 hasta (%15,0) kistik böbrek hastalığı, 22 hasta (%9,7) konjenital nefrotik sendrom (CNS), 7 hasta (%3,1) HÜS, 9 hasta (%4,0) diğer glomerüler hastalıklar, 7 hasta (%3,1) tübülointerstisyel hastalık, 3 hasta (%1,3) taş hastalığı, 16 hasta (%7,1) primeri bilinmeyen KBH ve 10 hasta (%4,4) diğer hastalıklara bağlı KBH olarak değerlendirildi.

Böbrek nakil alıcılarının donör tipleri incelendiğinde 160 hastanın (%70,8) canlı donör ile, 66 hastanın (%29,2) kadavra donör ile nakil yapıldığı saptandı. Canlı donör vericilerinin akrabalık ilişkilerinden en sık 77 hasta (%48,2) ile annenin verici olduğu görüldü. Canlı vericilerden 56 hasta (%35,0) baba, 4 hasta (%2,5) kardeş, 7 hasta (%4,3) büyükanne, 4 hasta (%2,5) büyükbaba, 12 hastada (%7,5) diğer canlı gruplarının verici olduğu tespit edildi (Tablo 4.1 ve 4.2).

Tablo 4.1: Çalışmaya Alınan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarının Sosyodemografik ve Tanısal Özellikleri (n=hasta sayısı)

Sosyodemografik, Tanısal Özellikler	n=226 (%)
Nakil yapılma yaşı (ort±sd) (min-max) (yıl olarak)	10,54±5,40 (0,36-19,20)
Çalışma anındaki yaş (ort±sd) (yıl)	15,58±6,20
Ortalama izlem süresi (yıl)	5,01±2,68(median:5,47)
Cinsiyet	
Kız	102 (%45,1)
Erkek	124 (%54,9)
Primer Hastalık	
CAKUT	83 (%36,7)
VUR*	27 (%11,9)
Hipoplazi/Agenezi	24 (%10,6)
PUV	23 (%10,1)
Nörojen Mesane	9 (%3,9)
FSGS	35 (%15,5)
Konjenital Nefrotik Sendrom	22 (%9,7)
HÜS	7 (%3,1)
Diğer Glomerüler Hastalıklar	9 (%4,0)
Tübülointerstisyel Hastalıklar	7 (%3,1)
Kistik Böbrek Hastalıkları	34 (%15,0)
Taş Hastalıkları	3 (%1,3)
Primeri Bilinmeyen KBH	16 (%7,1)
Diğer	10 (%4,4)

Sütun yüzdesi verilmiştir. , *:5 hastada birlikte hipoplazik böbrek

CAKUT: Konjenital Böbrek ve Üriner Kanal Anomalisi, FSGS:Fokal Segmental Glomerüloskleroz, HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ort.: Ortalama, sd: Standart deviasyon, min:minimum, maks:maksimum, PUV:Posterior Üretral valv

Tablo 4.2: Çalışmaya Alınan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarının Donöre Ait Özellikleri (n=hasta sayısı)

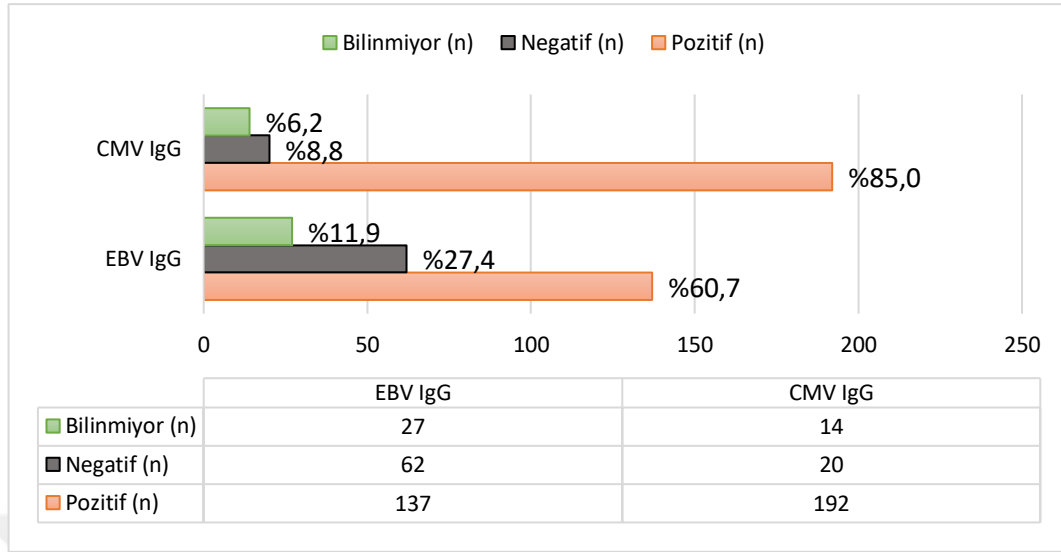
Donöre Ait Özellikler	n=226 (%)
Donör Tipi	
Canlı	160 (%70,8)
Kadavra	66 (%29,2)
Canlı Donör Akrabalık İlişkisi	
Anne	77 (%48,2)
Baba	56 (%35,0)
Kardeş	4 (%2,5)
Büyükanne	7 (%4,3)
Büyükbaba	4 (%2,5)
Diğer	12 (%7,5)

Sütun yüzdesi verilmiştir.

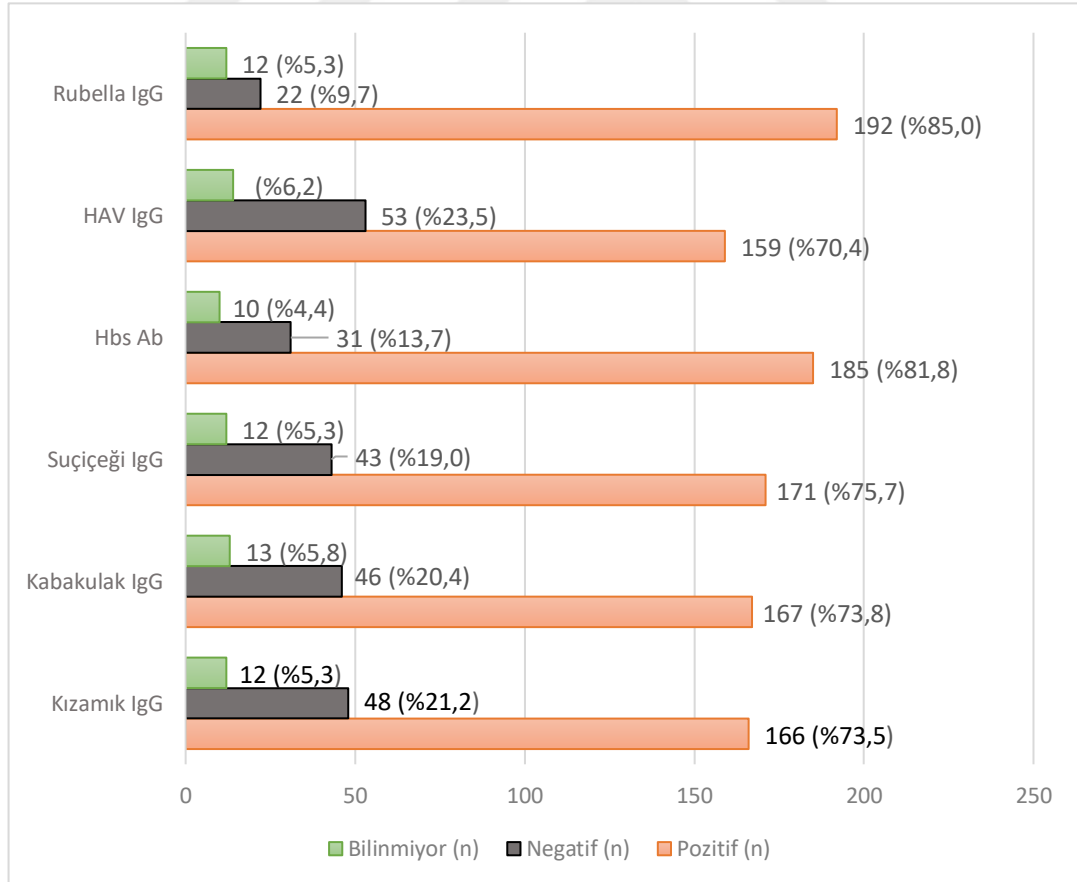
4.2. Hastaların Nakil Öncesi Viral Seroloji Değerlendirmesi

Hastaların nakil öncesi dönemde incelenen viral seroloji (EBV IgG, CMV IgG, Kızamık IgG, Kabakulak IgG, Suçiçeği IgG, Rubella IgG, Hbs Ab, HAV IgG) sonuçları değerlendirildi. Bu gruplardan herhangi biri ve daha fazlası için aşılamanın hasta sayısı 85 (%37,6), aşılanmayan hasta sayısı 94 (%41,6) ve aşılanma durumu bilinmeyen hasta sayısı ise 47 (%20,8) olarak tespit edildi. Hastaların pre-transplant Kızamık IgG'si pozitif olan 166 hasta (%73,5), negatif olan 48 hasta (%21,2), serolojisi bilinmeyen 12 hasta (%5,3); Kabakulak IgG'si pozitif olan 167 hasta (%73,8), negatif olan 46 hasta (%20,4), serolojik durumu bilinmeyen 13 hasta (%5,8); Suçiçeği IgG'si pozitif olan 171 hasta (%75,7), negatif olan 43 hasta (%19,0), serolojik durumu bilinmeyen 12 hasta (%5,3); HbsAb pozitif olan 185 hasta (%81,8), negatif olan 31 hasta (%13,7), serolojik durumu bilinmeyen 10 hasta (%4,4); HAV IgG'si pozitif olan 159 hasta (%70,4), negatif olan 53 hasta (%23,5), serolojik durumu bilinmeyen 12 hasta (%5,3); Rubella IgG'si pozitif olan 192 hasta (%85,0), negatif olan 22 hasta (%9,7), serolojik durumu bilinmeyen 12 hasta (%5,3) mevcuttu. (Şekil 4.1-4.2)

Şekil 4.1: Hastaların Nakil Öncesi EBV ve CMV IgG Sonuçları



Şekil 4.2: Böbrek Nakli Planlanan Alıcıların Nakil Öncesi Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar Açısından Serolojik Değerlendirilmesi (n=hasta sayısı)

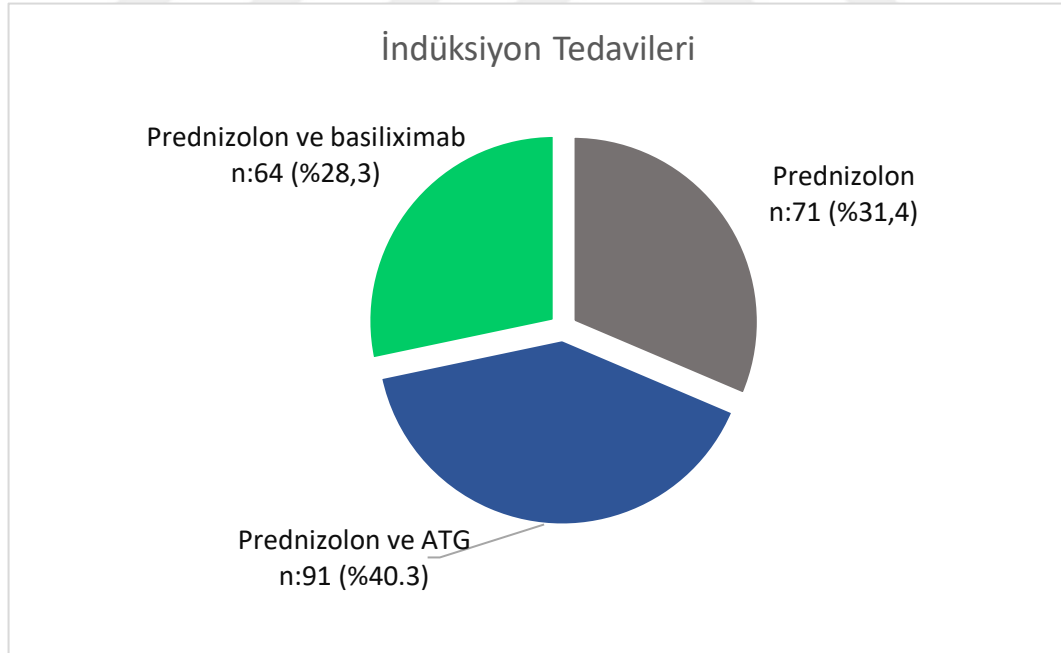


4.3. Uygulanan İndüksiyon ve İdame İmmüsupresif Rejimleri

Çalışmamızda incelenen pediatrik böbrek nakil alıcı grubunda, transplant esnasında ve sonrasında uygulanan indüksiyon tedavileri incelendiğinde sadece prednizolon verilen, prednizolonla birlikte ATG uygulanan ve prednizolonla beraber IL-2 reseptör antagonisti uygulanan üç ayrı indüksiyon tedavisi kullanılmış grup tespit edildi. Bu tedavi gruplarından prednizolon ve ATG tedavisi birlikte uygulanan hastalarda, ATG'nin 1-12 gün (min-maks; median:4 gün) uygulandığı hesaplanmıştır. IL-2 reseptör antagonisti (basiliximab) tedavisi standart dozda, toplam 2 doz uygulanmıştır.

İndüksiyon tedavileri arasında prednizolon tedavisi uygulanan 71 hasta (%31,4), prednizolon ve ATG birlikte uygulanan 91 hasta (%40,3), prednizolon ve IL-2 reseptör antagonisti uygulanan 64 hasta (%28,3) mevcuttu (Şekil 4.3).

Şekil 4.3: Pediatrik Renal Transplant Alıcılarına Peri-Transplant Dönemde Uygulanan İndüksiyon Tedavileri (n=hasta sayısı)

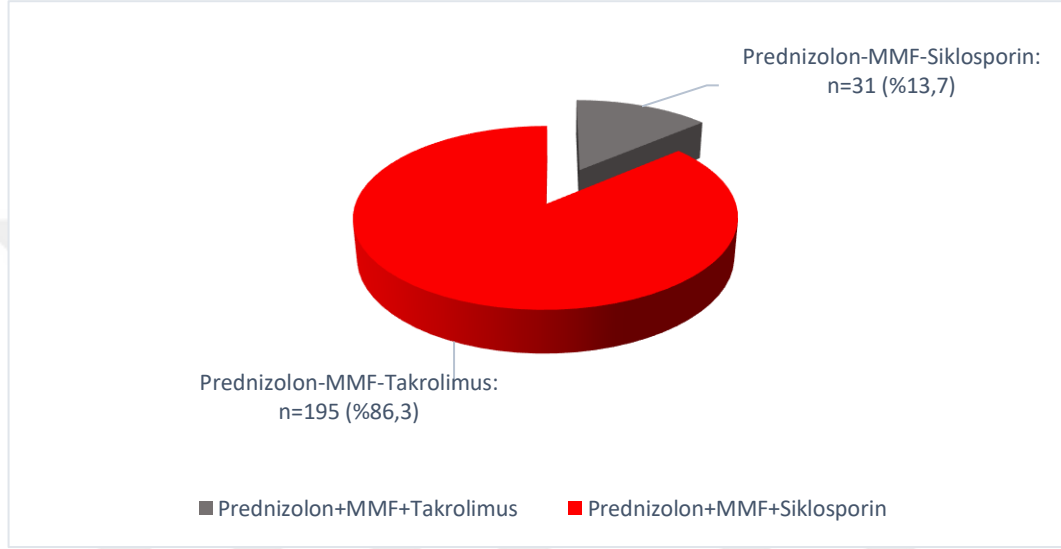


ATG:Anti Timosit Globülin

Nakil sonrası erken dönemde uygulanan idame immüsupresif seçiminde tüm hasta grubunda toplam 2 farklı kombinasyon tedavisi kullanıldığı belirlendi.

İlk olarak prednizolon, MMF ve takrolimus kombinasyonunun 195 hastada (%86,3) kullanıldığı, diğer seçenek prednizolon, MMF ve CSA kombinasyonunun ise 31 hastada (%13,7) kullanıldığı saptandı (Şekil 4.4).

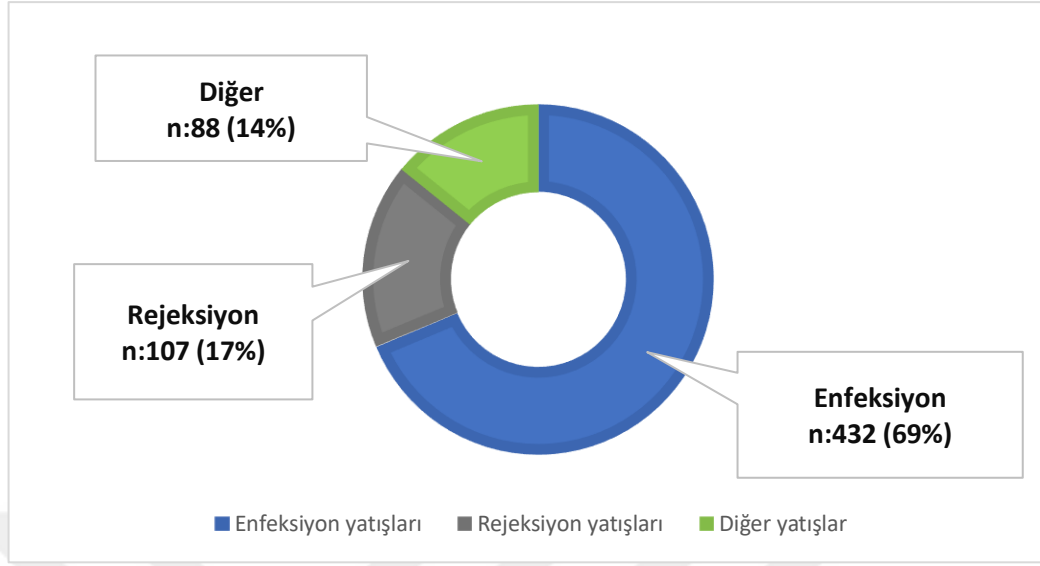
Şekil 4.4: Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarına Post-transplant Erken Dönemde Uygulanan İdame İmmüsupresif Tedavi Rejimleri (n=hasta sayısı)



4.4 Hastaların Hospitalizasyon Nedenleri

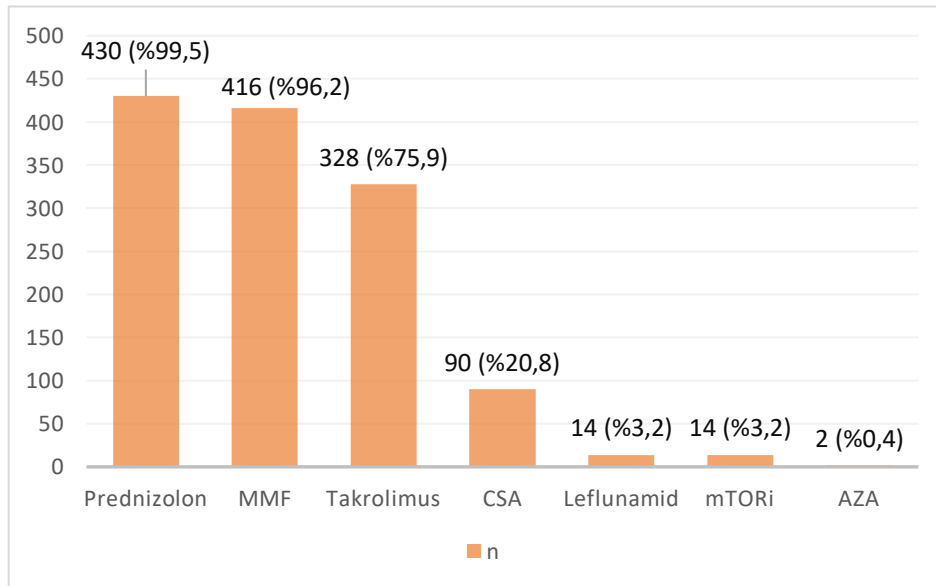
Çalışmaya alınan 226 pediatrik renal transplant alıcısının median 5 yıllık takip süresince toplam 627 kez hastanede pediatri yataklı servislerinde enfeksiyon, rejeksiyon veya diğer nedenlerle yatırılarak tedavi aldığı tespit edildi. Bunlardan enfeksiyon nedeniyle olan yatışların sayısı 432 (%68,9), rejeksiyon gelişen hastaların yatış sayısı 107 (%17,0), diğer nedenlerle yapılan yatışların sayısı 88 (%14,0) olarak bulundu (Şekil 4.5).

Şekil 4.5: Böbrek Nakil Alıcılarının Hospitalizasyon Nedenleri (n=yatış sayısı)



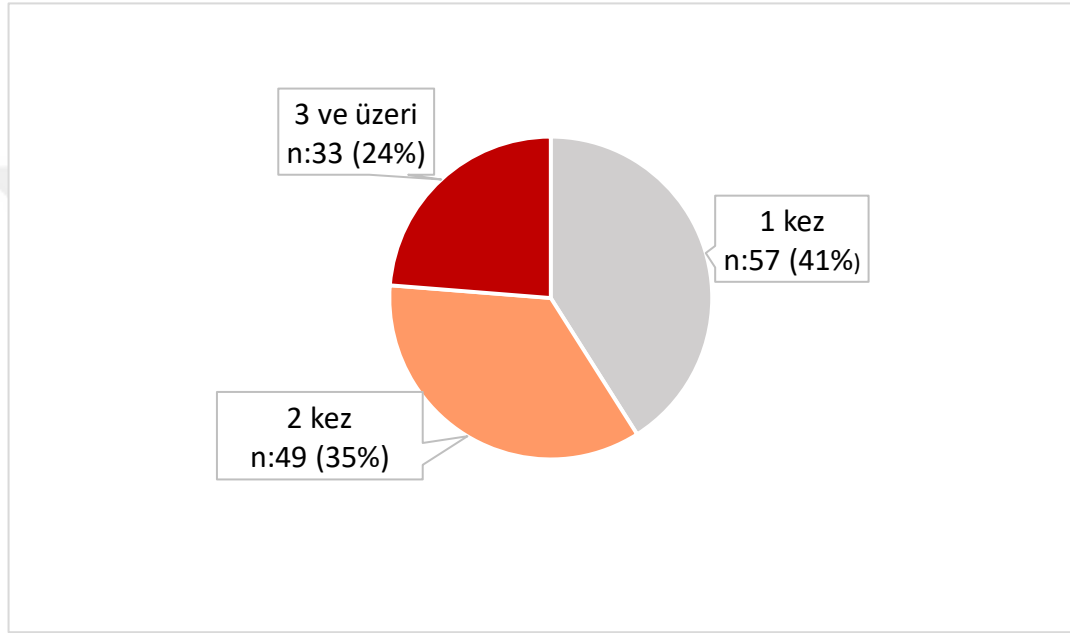
Hastaların başvuru anında kullandıkları idame immünsupresifler değerlendirildi. 420'sinde (%99,5) prednizolon, 416'sında (%96,2) MMF, 328'inde (%75,9) takrolimus, 90'ında (%20,8) CSA, 14'ünde (%3,2) leflunomid, 14'ünde (%3,2) mTORi ve son olarak 2'sinde (%0,4) AZA kullanıldığı görüldü (Şekil 4.6).

Şekil 4.6: Enfeksiyon Tanısı İle Yatırılan Hastaların Başvuru Anında Kullandıkları İmmünsüpresifler (n=yatış)



Takip süresince izlenen 226 pediatrik renal transplant alıcısının 139'unun (%61,5) enfeksiyon nedeniyle toplam 432 kez hastane yatışı yapılarak yataklı servislerde tedavi verildiği tespit edildi. Bu hastalardan 57'sinin (%41,0) bir kez, 33'ünün (%23,7) iki kez enfeksiyon nedeniyle hastane yatışı varken, 49'unun (%35,2) üç veya daha üzeri enfeksiyon tanılı yatış sayısı mevcuttu (Şekil 4.7).

Şekil 4.7: Hastaların Enfeksiyon Nedeniyle Yatışlarının Sayısal Analizi



Hastalar enfeksiyon tanısı olarak hastaneye yatışı olan ve hiç enfeksiyon tanısıyla yatışı yapılmayan (diğer grup) iki grup olarak cinsiyet, primer hastalık, donör tipi, nakil öncesi aşılama durumu, rejeksiyon epizodları, uygulanan indüksiyon ve idame immünsüpresif tedavi durumları açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.3). Hastaların çalışma anında yaşı, enfeksiyon tanısıyla yatış yapılan hastalarda ortalama $14,77 \pm 6,40$ yıl, diğer grupta ise $16,87 \pm 5,64$ yıldır, enfeksiyon tanısı olarak yatan hasta grubunun yaş grubu daha küçüktü ve çalışma anındaki yaş enfeksiyon tanılı yatışlar için anlamlıydı ($p=0,015$). Hastaların nakil anındaki yaşı, enfeksiyon tanısı alanlarda ortalama $9,67 \pm 5,50$ yıl, diğer grupta ise $12,00 \pm 4,92$ yıldır, enfeksiyon tanısı alanları nakil anındaki yaşı daha küçüktü ve nakil yaşı enfeksiyon tanısı olarak yapılan yatışlar için anlamlı kabul edildi ($p=0,002$). Nakil sonrası izlem süresi enfeksiyon tanısıyla yatış yapılan hastalarda ortalama

5,09±2,62 yıl, enfeksiyon tanısı almamış grupta 4,86±2,80 yıldır (p=0,537). Enfeksiyon tanısı alarak hospitalize edilen hasta grubunda erkek hasta sayısı 72 (%51,7), kız hasta sayısı 67 (%48,2) idi. Diğer grupta ise erkek hasta sayısı 52 (%59,7), kız hasta sayısı 35 (%40,2) olarak bulundu (p=0,273). Cinsiyet göz önüne alındığında iki grup arasında fark yoktu.

Primer hastalıklar arasında enfeksiyon tanısı ile yatışı yapılan hasta grubunda CAKUT 55 hasta (%39,5), FSGS 19 hasta (%13,9), konjenital nefrotik sendrom 16 hasta (%11,5), HÜS 4 hasta (%2,8), diğer glomerüler hastalıklar 5 hasta (%3,5), tübülointerstiyel hastalıklar 5 hasta (%3,5), kistik böbrek hastalıkları 17 hasta (%12,2), taş hastalıkları 1 hasta (%0,7), primeri bilinmeyen KBH 10 hasta (%7,1), diğer hastalıklara bağlı KBH 7 (%5,0) olarak hesaplandı. Diğer grupta ise CAKUT 28 hasta (%32,1), FSGS 16 hasta (%18,3), CNS 6 hasta (%6,8), HÜS 3 hasta (%3,4), diğer glomerüler hastalıklar 4 hasta (%4,5), tübülointerstiyel hastalıklar 2 hasta (%2,2), kistik böbrek hastalıkları 17 hasta (%19,5), taş hastalıkları 2 hasta (%2,2), primeri bilinmeyen KBH 6 hasta (%6,8), diğer hastalıklara bağlı KBH 3 hasta (%3,4) tespit edildi. Bu iki hasta grubu arasında primer hastalıklar karşılaştırıldığında enfeksiyon yatışı için anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,472). Nakil öncesi aşılama yapılan hastalarda enfeksiyon tanısı ile hastane yatışı yapılarak tedavi alan hasta grubunda 49 hasta (%35,3), diğer grupta ise 36 hasta (%41,6) olduğu görüldü. İki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,216). Kadavra donör hasta grubunda, enfeksiyon tanısı alarak yatışı yapılan hasta sayısı 46 (%33,1), diğer gruptaki hasta sayısı 20 (%23,0) idi. Bu iki grup hasta karşılaştırıldığında kadavra donör olması enfeksiyon tanısı ile yatış açısından anlamlı faktör olarak kabul edilmedi (p=0,105).

Hastalara uygulanan indüksiyon tedavileri değerlendirildiğinde enfeksiyon tanısı alarak hastaneye yatışı olan grupta 45 hastada (%32,4) sadece prednizolon, 55 hastada (%39,6) prednizolon ve ATG tedavisi, 38 hastada (%21,5) prednizolon ve IL-2 reseptör antagonisti tedavisi mevcuttu. Diğer grupta ise 26 hastada (%29,9) sadece prednizolon, 85 hastada (%40,2) prednizolon ve ATG tedavisi, 26 hastada (%29,9) prednizolon ve IL-2 reseptör antagonisti tedavisi uygulandığı görüldü. İki grup karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p=0,684).

Hastalara nakil sonrası erken dönemde uygulanan idame immünsüpresif tedavileri değerlendirildiğinde enfeksiyon tanısı olarak hastaneye yatışı olan grupta 133 hastaya (%81,3) prednizolon,-MMF-takrolimus kombinasyonu, 26 hastaya (%18,3) ise prednizolon-MMF-CSA kombinasyonu olduğu görüldü. Diğer grupta ise 82 hastaya (%94,3) prednizolon-MMF-takrolimus kombinasyonu, 5 hastaya (%5,7) prednizolon-MMF-CSA kombinasyonu uygulandığı tespit edildi. Bu immünsüpresiflerin enfeksiyon tanısı ile hastaneye yatış oranına etkisi değerlendirildiğinde, idame immünsüpresif tedavilerin enfeksiyon tanısı olarak hastane yatışını belirlemede önemli bir değişken olduğu sonucuna varıldı ($p=0,06$).

Rejeksiyon epizodları; enfeksiyon tanısı olarak hastaneye yatışı olan grupta 47 hasta (%34,1), diğer grupta ise 22 hasta (%25,3) olarak belirlendi. Sonuç olarak rejeksiyon varlığı enfeksiyon tanısı ile yatışı belirlemede anlamlı bir değişken olarak kabul edilmedi ($p=0,166$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Enfeksiyon Tanısıyla Hastaneye Yatışı Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması (n=hasta sayısı)

	Enfeksiyon Nedeniyle Yatışı Var Mı?		P
	Hayır (n:87)	Evet (n:139)	
Cinsiyet			
Erkek	52 (%59,7)	72 (%51,7)	0,273
Kız	35 (%40,2)	67 (%48,2)	
Güncel yaş (ort±sd) (yıl)	16,87±5,64	14,77±6,40	0,015
Nakil yapılma yaşı (ort±sd) (yıl)	12,00±4,92	9,67±5,50	0,002
İzlem süresi (ort±sd) (yıl)	4,86±2,80	5,09±2,62	0,537
Primer Hastalık			
CAKUT	28 (%32,1)	55 (%39,5)	0,472
FSGS	16 (%18,3)	19 (%13,9)	
CNS	6 (%6,8)	16 (%11,5)	
HÜS	3 (%3,4)	4 (%2,8)	
Diğer Glomerüler Hastalıklar	4 (%4,5)	5 (%3,5)	
Tübülointerstisyel Hastalıklar	2 (%2,2)	5 (%3,5)	
Kistik Böbrek Hastalıkları	17 (%19,5)	17 (%12,2)	
Taş Hastalıkları	2 (%2,2)	1 (%0,7)	
Diğer	3 (%3,4)	7 (%5,0)	
Primeri Bilinmeyen KBH	6 (%6,8)	10 (%7,1)	
Pre-Tx Aşılama Yapılma	36 (%41,6)	49 (%35,3)	0,216
Kadavra Donör	20 (%23,0)	46 (%33,1)	0,105
İndüksiyon Tedavileri			
Sadece Prednizolon	26 (%29,9)	45 (%32,4)	0,684
Prednizolon+ATG	35 (%40,2)	55 (%39,6)	
Prednizolon+basiliksimab	26 (%29,9)	38 (%28,1)	
İdame İmmüsupresif Rejimi			
Prednizolon+MMF+Takrolimus	82 (%94,3)	113 (%81,3)	0,060
Prednizolon+MMF+Siklosporin	5 (%5,7)	26 (%18,3)	
Rejeksiyon Epizodları	22 (%25,3)	47 (%34,1)	0,166

Sütun yüzdesi verilmiştir.

CAKUT: Konjenital üriner sistem ve böbrek anomalileri, FSGS: Fokal Segmental Glomerülo Skleroz, CNS: Konjenital Nefrotik Sendrom, HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom, MMF: Mikofenolat Mofetil, KBH:Kronik Böbrek Hastalığı, ATG: Anti Timosit Globülin, Pre-tx: Pre-transplant

4.5. Enfeksiyonlar Nedeniyle Hastaneye Yatırılan Hastalar

Enfeksiyon tanısı alarak hospitalize edilen pediatrik renal transplant alıcılarının hastaneye ilk başvuru anındaki semptomları incelendi. Başvuru semptomlarından 252 hastane yatışında (%58,3) ateş, 49 hastane yatışında (%11,3) öksürük, 57 hastane yatışında (%13,2) kusma, 24 hastane yatışında (%5,6) karın ağrısı, 52 hastane yatışında (%12,0) ishal, 16 hastane yatışında (%3,7) baş ağrısı, 45 hastane yatışında (%10,4) dizüri, 9 hastane yatışında (%2,3) vücutta döküntü ve asemptomatik olan 75 hastane yatışı (%17,3) mevcuttu. Asemptomatik olan hastaların yatış bulgularından; 6'sında (%8,0) AFR yüksekliği, 37'sinde (%49,3) kültür pozitifliği, 14'ünde (%18,6) piyüri, 18'inde (%24,0) de CMV PCR titre artışı vardı (Tablo 4.4 ve 4.5).

Tablo 4.4: Enfeksiyon Tanısı Alarak Hastaneye Yatışı Yapılan Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Başvuru Anındaki Semptomları

Başvuru semptomları	Hastaneye yatış n=432 (%)
Ateş	253 (%58,5)
Kusma	57 (%13,2)
İshal	52 (%12,0)
Öksürük	49 (%11,3)
Dizüri	45 (%10,4)
Karın ağrısı	24 (%5,6)
Baş ağrısı	16 (%3,7)
Döküntü	9 (%2,3)
Asemptomatik	75 (%17,3)
Toplam	432 (%100)

Veriler; bir hastanın birden fazla semptomu olduğu yatışları da içermektedir.

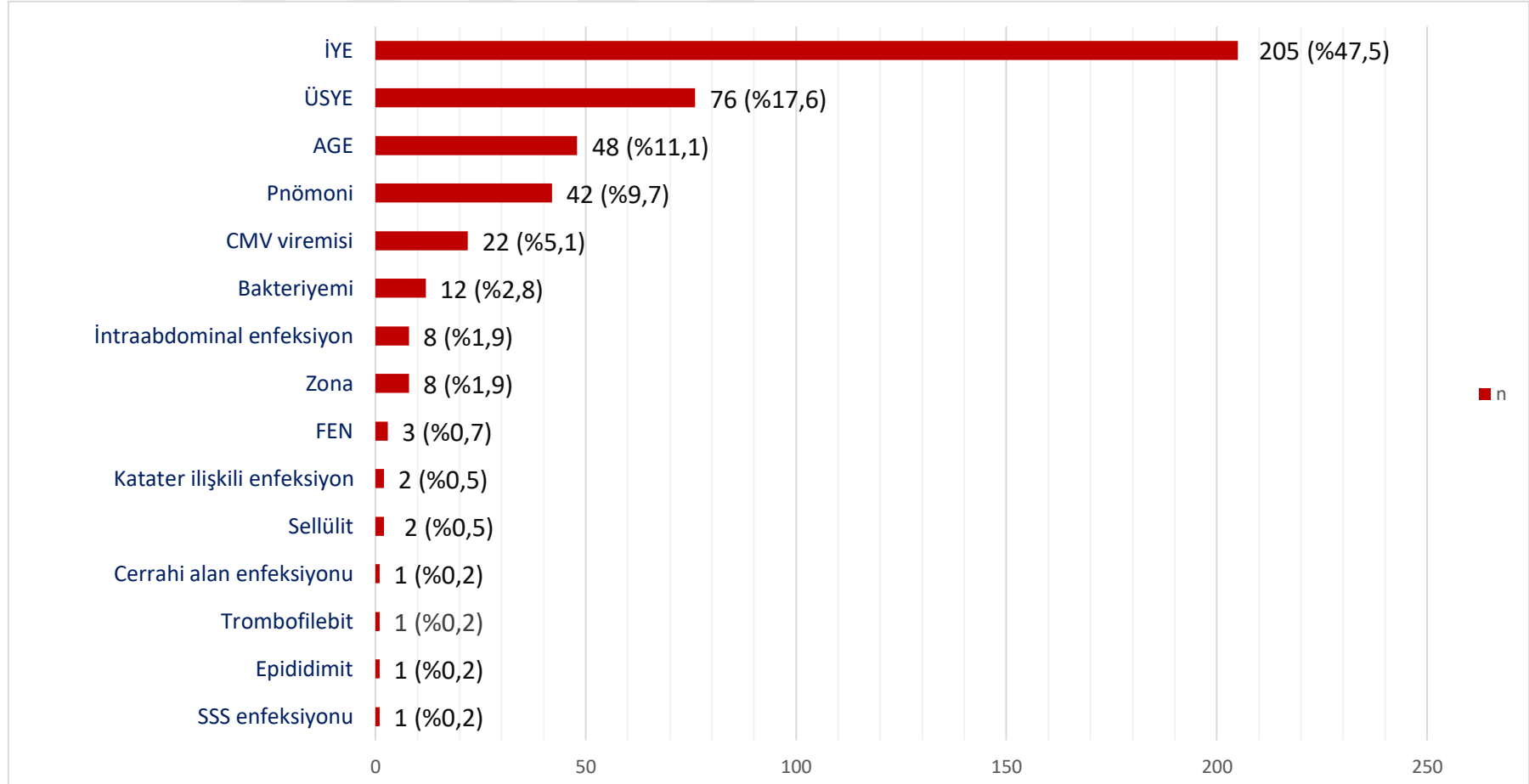
Tablo 4.5: Enfeksiyon Tanısı Alan Hastalardan Başvuru Anında Asemptomatik Olanların Bulguları

Asemptomatik olan hastaların bulguları	n=75 (%)
Piyüri	14 (%18,6)
Kültür pozitifliği	37 (%49,3)
AFR yüksekliği	6 (%8,0)
CMV PCR titre artışı	18 (%24,0)
Toplam	75 (%100)

AFR:Akut Faz Reaktanı

Enfeksiyon tanısı ile hastaneye yatırılan pediatrik renal transplant alıcılarının enfeksiyon yatış tanıları incelendiğinde 205 (%47,5) yatışta üriner sistem enfeksiyonu, 76 (%17,6) yatışta üst solunum yolları enfeksiyonu (ÜSYE), 42 (%9,7) yatışta pnömoni, 48 (%11,1) yatışta AGE, 22 (%5,1) yatışta CMV viremisi, 12 (%2,8) yatışta bakteriyemi, 8 (%1,9) yatışta intraabdominal enfeksiyonlar, 8 (%1,8) yatışta zona, 3 (%0,7) yatışta febril nötropeni, 2 (%0,5) yatışta katater ilişkili enfeksiyon, 2 (%0,5) yatışta sellülit, 1 (%0,2) yatışta santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu, 1 (%0,2) yatışta cerrahi alan enfeksiyonu, 1 (%0,2) yatışta trombofilebit, 1 (%0,2) yatışta epididimit olmak üzere toplamda 432 enfeksiyon tanılı yatış tespit edildi (Şekil 4.8).

Şekil 4.8: Böbrek Nakil Alıcılarının Enfeksiyon Yatış Tanıları (n=yatış sayısı)



İYE: İdrar Yolları Enfeksiyonu, ÜSYE: Üst Solunum Yolları Enfeksiyonu, AGE: Akut Gastroenterit, SSS: Santral Sinir Sistemi, FEN: Febril Nötropeni

Ateş şikayeti ile başvurusu olan hastaların aldıkları tanılar incelendiğinde en sık olarak 111 yatışta (%44,0) İYE tanısı, 61 yatışta (%24,2) ÜSYE, 28 yatışta (%11,1) pnömoni, 24 yatışta (%11,1) AGE, 5 yatışta (%1,9) intraabdominal enfeksiyon, 6 yatışta (%2,3) bakteriyemi, 1 yatışta (%0,3) cerrahi alan enfeksiyonu, 2 yatışta (%0,6) zona, 2 yatışta (%0,6) katater ilişkili enfeksiyonu, 3 yatışta (%1,1) FEN, 4 yatışta (%1,5) CMV viremisi, 1 yatışta (%0,3) trombofilebit ve yine 1 yatışta (%0,3) epididimit tanısı aldığı tespit edildi. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Ateş Şikayeti İle Başvurusu Olan Hastaların Aldıkları Enfeksiyon Tanıları (n=yatış sayısı)

Ateş şikayeti ile başvuran hastaların yatış tanıları	n (%)
İYE	111 (%44,0)
ÜSYE	61 (%24,2)
Pnömoni	28 (%11,1)
AGE	28 (%11,1)
İntraabdominal enfeksiyon	5 (%1,9)
Bakteriyemi	6 (%2,3)
Cerrahi alan enfeksiyonu	1 (%0,3)
Zona	2 (%0,6)
CMV viremisi	4 (%1,5)
Febril nötropeni	3 (%1,1)
Trombofilebit	1 (%0,3)
Katater ilişkili enfeksiyon	2 (%0,6)
Epididimit	1 (%0,3)

Sütun yüzdesi verilmiştir.

Enfeksiyon tanısı ile yatışı yapılan pediatrik böbrek nakil alıcılarından profilaktik antibiyotik kullananlar belirlendi, tüm enfeksiyon yatışları ele alındığında 375 hastane yatışında (%86,8) TMP-SMZ kullanımı, 82 hastane yatışında (%19,0) nitrofurontain kullanımı, 4 hastane yatışında (%0,9) ise amoksisilin kullanımı tespit edildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Enfeksiyon Nedeniyle Yatışı Yapılan Böbrek Nakil Alıcılarının Başvuru Anındaki İlaç Kullanım Durumu ve Katater Varlığının Değerlendirilmesi (n=yatış sayısı)

	n=432 (%)
Santral Venöz Katater	28 (%6,5)
JJ Stent	67 (%15,5)
İmmüsupresif Tedavi Rejimi	
Prednizolon+MMF+Takrolimus	314 (%72,7)
Prednizolon+MMF+CSA	88 (%20,4)
Takrolimus+Leflunamid+Prednizolon	12 (%2,8)
Prednizolon+mTORi+MMF	14 (%3,2)
Prednizolon+CSA+Leflunamid	2 (%0,5)
Takrolimus+AZA	2 (%0,5)
Profilaktik Antibiyotik	384 (%88,8)
TMP-SMZ	298 (%68,9)
Nitrofurontain	9 (%2,0)
TMP-SMZ ve nitrofurontain	73 (%16,8)
TMP-SMZ ve amoksisilin	4 (%0,9)

Sütun yüzdesi verilmiştir.

MMF:Mikofenolat Mofetil, mTORi:mTOR inhibitörü, CSA:Siklosporin, AZA:Azatiyoprin,

TMP-SMZ: trimetoprim sülfametoksazol

Hastalardan enfeksiyon yatışları olanlar belirlendi (n=139). Bu hastaların enfeksiyon nedeni yatışları için risk faktörleri analiz edildi. CAKUT, PUV, nörojen mesane, VUR veya hipoplazik böbrek primerinde olma riski artırmıyordu. Kız cinsiyet, ATG indüksiyonu almış olma, rejeksiyon epizodları da riski artırmadığı belirlendi. (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Enfeksiyon Tanısıyla Hastaneye Yatışı Yapılan Hastaların Risk Faktörlerinin Analizi

Faktörler	OR	CI (%95)	p
CAKUT	1,380	0,785-2,425	0,263
Hipoplazi/agenezi	0,591	0,253-1,381	0,224
PUV	2,440	0,870-6,832	0,090
VUR	1,022	0,442-2,359	0,960
ATG	1,117	0,650-2,026	0,636
Rejeksiyon epizodları	1,558	0,858-2,830	0,145
Kadavra donör	1,657	0,899-3,055	0,106
Kız cinsiyet	1,383	0,804-2,378	0,242

CAKUT: Konjenital üriner sistem ve böbrek anomlisi, PUV: Posterior Üretral Valv, VUR: Veziko-üretal Reflü, ATG: Anti Timosit Globülin

Enfeksiyon tanısı alan böbrek nakil alıcılarını aylara göre değerlendirdiğimizde, İYE için nakil sonrası 1 ayın altındaki dönemde 27 yatış (%69,2), 1-6 ay arası 76 yatış (%53,5), >6 ay için ise 102 yatış (%40,6) tespit edildi. ÜSYE tanısı alanlar için 1 ayın altındaki zaman diliminde yatış gözlenmedi, 1-6 ay arası 15 yatış (%10,6), 6 aydan sonrası için 61 yatış (%24,3) yatışı izlendi. Pnömoni tanısı alanlar için, ilk 1 ayda 1 yatış (%2,6), 1-6 ay arasında 8 yatış (%5,6), 6 aydan sonra ise 33 yatış (%13,1) olduğu belirlendi. AGE tanısı için ilk 1 ayda yatan hasta sayısı 2 (%5,1), 1-6 ay arası 14 yatış (%9,9), 6 aydan sonrası için ise 32 yatış (%12,7) olarak hesaplandı. SSS enfeksiyonu tanısı ile yatan tek hasta olup o da nakil sonrası ilk 1 ayda tanı almıştı. İntraabdominal enfeksiyon gelişen hastaların ilk 1 ayda 1 hasta (%2,6), 1-6 ay arası 7 yatış (%4,9) yatırıldığı görüldü. Katater enfeksiyonu için ilk 1 ay için 1 yatış (%2,6), 1-6 ay arasında ise yine 1 yatış (%0,7) mevcuttu. Bakteriyemi tanısı alan yatışların 2'si (%5,1) ilk 1 ayda tanı aldı, 4'ü (%2,8) 1-6 ay arasında ve diğer 6'sı (%2,4) ise 6 aydan sonraki dönemde tanı almıştı. CMV viremisi tanısı alanlarda ilk ay içerisinde 3 yatış (%7,7), 1-6 ay arasında 14 yatış (%9,9), 6 aydan sonra ise 5 yatış (%2) mevcuttu. Zona tanısı alan yatışların 1'i (%0,7) 1-6 ay arasında, 7'si (%2,8) ise 6 aydan sonraydı. Trombofilebit tanısı konulan tek hasta vardı ve 6 aydan sonra tanı konulmuştu. FEN tanısı alan 3 yatış vardı ve 2'si (%1,4) 1-6 ay arası, 1'i (%0,4) 6 aydan sonra tanı almıştı. Epididimit tanısı alan 1 yatış (%2,6) vardı ve ilk 1 ay içerisinde yatışı

yapılmıştı. Bu analizde yapılan karşılaştırmalarda, İYE için ilk 1 ay ve 1-6 ay arası geçirme ile 6 aydan sonra İYE geçirme arasındaki fark anlamlıydı. ÜSYE için 1-6 ay arası geçirenlerle 6 aydan sonra geçirenler arasındaki fark anlamlıydı. Pnömoni, AGE, bakteriyemi, zona için aylara göre anlamlı bir farklılık yoktu. CMV viremi tanısı alanlar arasında üç ayrı grup için de anlamlı farklılık vardı. FEN tanısı alanların da 1-6 ay arası ile 6 ay sonra tanı alanlar kıyaslandığında aralarındaki fark anlamlı idi (Tablo 4.9).



Tablo 4.9: Hastaların Enfeksiyon Tanılarının Post-Transplant Zamana Göre Dağılımı (n=yatış sayısı)

Enfeksiyon tanıları	<1ay	1-6 ay	>6 ay	Toplam	P
İYE	27 ^a (%69,2)	76 ^a (%53,5)	102 ^b (%40,6)	205 (%47,5)	<0,001
ÜSYE	0 ^a	15 ^a (%10,6)	61 ^b (%24,3)	76(%17,6)	
Pnömoni	1 ^a (%2,6)	8 ^a (%5,6)	33 ^a (%13,1)	42 (%9,7)	
AGE	2 ^a (%5,1)	14 ^a (%9,9)	32 ^a (%12,7)	48 (%11,1)	
SSS enfeksiyonu	1 ^a (%2,6)	0 ^{a,b}	0 ^b	1 (%0,2)	
İntraabdominal enfeksiyon	1 ^a (%2,6)	7 ^a (%4,9)	0 ^b	8 (%1,9)	
Katater ilişkili enfeksiyon	1 ^a (%2,6)	1 ^{a,b} (%0,7)	0 ^b	2 (%0,5)	
Bakteriyemi	2 ^a (%5,1)	4 ^a (%2,8)	6 ^a (%2,4)	12 (%2,8)	
CMV viremisi	3 ^{a,b} (%7,7)	14 ^b (%9,9)	5 ^a (%2,0)	22 (%5,1)	
Cerrahi alan enfeksiyonu	0 ^a	0 ^a	1 ^a (%0,4)	1 (%0,2)	
Sellülit	0 ^a	0 ^a	2 ^a (%0,8)	2 (%0,5)	
Zona	0 ^a	1 ^a (%0,7)	7 ^a (%2,8)	8 (%1,9)	
Trombofilebit	0 ^a	0 ^a	1 ^a (%0,4)	1 (%0,2)	
Febril nötropeni	0 ^a	2 ^a (%1,4)	1 ^b (%0,4)	3 (%0,7)	
Epididimit	1 ^a (%2,6)	0 ^{a,b}	0 ^a	1 (%0,2)	
Toplam	39 (%9)	142 (%32,8)	251 (%58,2)	432 (%100)	

a ve b: Üzeri a veya b olan değerler kendi içerisinde anlamlı değil, fakat a ile b yı kıyaslarsak p<0,001 olarak anlamlıdır.

Monte Carlo test, Sütun yüzdesi verilmiştir. , SSS:Santral Sinir Sistemi, İYE:İdrar Yolları Enfeksiyonu, ÜSYE: Üst Solunum Yolları Enfeksiyonu, AGE: Akut Gastroenterit

İYE tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların 199'unda (%97,0) başvuru anında profilaktik antibiyotik kullanımı vardı. Bunların 194'ünde (%94,6) TMP-SMZ, 66'sında (%32,1) nitrofurontain, 4'ünde (%1,9) ise amoksisilin kullanımı tespit edildi. ÜSYE tanısı ile yatışı yapılan başvuru anında antibiyotik profilaksisi kullanılan toplam 59 (%77,6) yatıştan 58'inde (%76,3) TMP-SMZ kullanılırken 8'inde (%10,5) nitrofurontain kullanılıyordu. Pnömoni tanısı alanlarda başvuru anında profilaktik antibiyotik kullanan 33 (%78,5) yatışın 32'sinde (%76,9) TMP-SMZ, 4'ünde (%9,5) nitrofurontain kullanımı mevcuttu. AGE tanısı alan hastaların ise 44 yatışta (%91,6) profilaksi aldığı, bunların 42'sinde (%87,5) TMP-SMZ, 6'sında (%12,5) nitrofurontain kullanımı olduğu görüldü (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Enfeksiyon Tanılarına Göre Hastaneye Yatırılan Hastaların Başvuru Anında Kullandıkları Antibiyotik Profilaksileri (n=yatış sayısı)

Tanı	Toplam	TMP-SMZ	Nitrofurontain	Amoksisilin
İYE	199 (%97)	194 (%94,6)	66 (%32,1)	4 (%1,9)
ÜSYE	59 (%77,6)	58 (%76,3)	8 (%10,5)	0
Pnömoni	33 (%78,5)	32 (%76,9)	4 (%9,5)	0
AGE	44 (%91,6)	42 (%87,5)	6 (%12,5)	0

TMP-SMZ: Trimetoprim Sülfametoksazol, ÜSYE: Üst Solunum Yolları Enfeksiyonu, İYE: İdrar Yolları Enfeksiyonu, AGE: Akut Gastroenterit

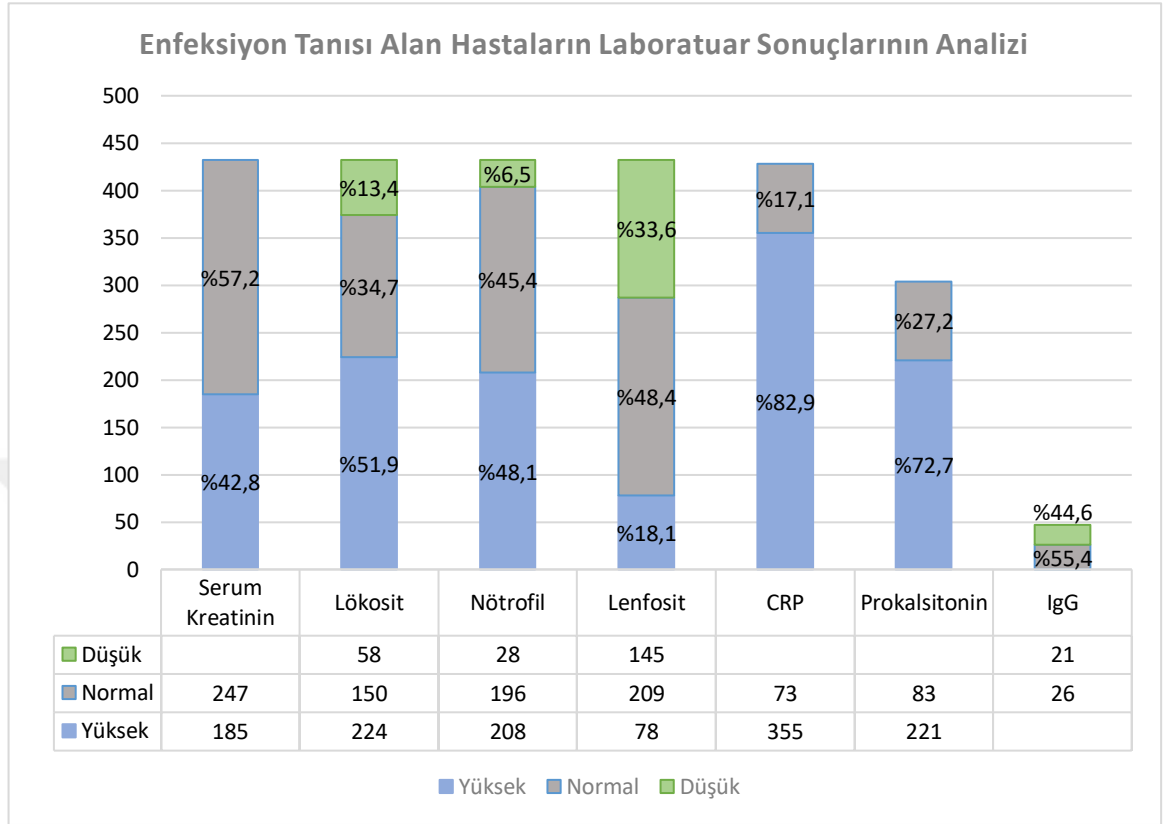
Hastaların enfeksiyon tanısı ile hospitalize edildiğindeki yatış öncesi en son serum kreatinin değeri ve yatış süresi boyunca başvuru anındaki (0.gün), 3.gün, 7.gün ve taburculuk öncesi son kontrolünde var olan laboratuvar değerlerinin dağılımı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Enfeksiyon nedeniyle yatırılan 3 hastada yatış sonucu greft kaybı geliştiği tespit edilmiş ve o hastalar ortalamaya alınmamıştır. Hastaların hastane yatışı öncesi son kontrolünde görülen ortalama serum kreatinin değeri $1,28 \pm 0,76$ mg/dl, başvuru anında ortalama serum kreatinin değeri $1,76 \pm 0,87$ mg/dl, yatışının 3.günü ortalama serum kreatinin değeri $1,58 \pm 1,03$ mg/dl, yatışının 7.günü ortalama serum kreatinin değeri $1,54 \pm 1,02$ mg/dl, taburculuk öncesi son kontrolde alınan serum kreatinin değeri ortalama $1,18 \pm 1,13$ mg/dl olarak hesaplandı ve $p < 0,001$ bulunarak serum kreatinin enfeksiyon tanısı olarak yatışı yapılan hastalarda anlamlı değişken olarak kabul edildi. Başvuru

anındaki serum kreatinin değeri incelendiğinde yatışların 185'inde (%35,6) serum kreatinin yüksek, 247'sinde (%47,6) normal aralıkta olarak nitelendirildi. Lenfosit sayısı 0.gün ortalama $1.077 \pm 260/\text{mm}^3$, 3.gün lenfosit sayısı ortalama $1.602 \pm 1.882/\text{mm}^3$, 7.gün lenfosit sayısı ortalama $1.812 \pm 660/\text{mm}^3$, taburculuk öncesi son kontrolde ise ortalama $1.155 \pm 781/\text{mm}^3$ olarak hesaplandı ($p=0,007$). 0.gün lenfosit için 78 yatışta (%18,1) yüksek değerde olduğu, 209 yatışta (%48,4) normal aralıkta olduğu, 145 yatışta (%33,6) ise düşük değerde olduğu belirlendi. Hastalardaki 0.gün CRP değeri ortalama $10,76 \pm 9,46$ mg/L, 3.gün ortalama $10,31 \pm 6,59$ mg/L, 7.gün ortalama $9,83 \pm 9,84$ mg/L, taburculuk öncesi son kontrolde ise ortalama $15,01 \pm 15,89$ mg/L olarak hesaplandı ($p<0,001$). Yatış günü CRP'nin 355 yatışta (%82,9) yüksek olduğu, 73 yatışta (%17,1) normal aralıkta olduğu belirlendi. Prokalsitonin 0.gün ortalama $25,46 \pm 49,68$ ug/L, 3.gün ortalama $33,82 \pm 37,60$ ug/L, 7.gün ortalama $19,72 \pm 36,86$ ug/L, taburculuk öncesi son kontrolde ise $3,63 \pm 6,26$ ug/L olarak hesaplandı ($p=0,005$). Prokalsitoninin yatış günü 221 (%72,7) yatışta yüksek olduğu, 83 yatışta (%27,3) normal aralıkta olduğu belirlendi. IgG değeri bakılan yatışlarda ortalama $682,50 \pm 352,07$ g/L olarak hesaplandı. IgG toplamda 47 enfeksiyon tanılı yatışta bakılmış olup bunların 26'sında (%55,4) yaş aralığına göre normal aralık içerisinde olduğu, 21'inde (%44,6) ise yaşa göre düşük değerde olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.11 ve Şekil 4.11)

Tablo 4.11: Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Enfeksiyon Nedeniyle Yapılan Hastane Yatışlarındaki Yatış Süresi Boyunca İzlenen Laboratuvar Sonuçları (n=yatış sayısı)

	Ortalama±sd					P
	Yatış öncesi son değeri	Başvuru anı	3.gün	7.gün	Taburculuk Öncesi Son Değeri	
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,28 ±0.76	1,76 ±0,87	1.58 ±1,03	1.54 ±1,02	1.18 ±1,13	<0,001
Lökosit (/mm³)		6.630 ±3.428	8.135 ±6.184	13.000 ±13.464	9.510 ±9.057	0,247
Nötrofil (/mm³)		5.120 ±3.548	6.020 ±6.977	9.585 ±11.944	7.385 ±8.164	0,115
Lenfosit (/mm³)		1.077 ±260	1.602 ±1.882	1.812 ±660	1.155 ±781	0,007
CRP (mg/dl)		10,76 ±9,46	10,31 ±6,59	9,83 ±9,84	15,01 ±15,89	<0,001
Prokalsitonin (ug/L)		25,46 ±49,68	33,82 ±37,6	19,72 ±36,86	3,63 ±6,26	0,005
IgG (g/L)		682,50 ±352,07				

Şekil 4.9: Enfeksiyon Nedeniyle Hastaneye Yatırılan Hastaların Başvuru Anındaki Laboratuvar Sonuçlarının Analizi



Enfeksiyon tanısı alarak yatışı yapılan hastaların kullandıkları antibiyotikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.12). Tüm enfeksiyon tanıları birlikte değerlendirildiğinde kullanılan antibiyotiklerden 3. kuşak sefalosporinler ortalama $5,64 \pm 5,82$ gün (% 95 CI: 4,86-6,42), SAM (sülbaktam ampisilin) ortalama $4,61 \pm 2,59$ gün (% 95 CI: 3,32-5,90), sefepim ortalama $7,00 \pm 1,41$ gün (% 95 CI: 5,51-8,48), piperasilin tazobaktam ortalama $7,70 \pm 4,27$ gün (% 95 CI: 6,22-9,18), meropenem ortalama $11,62 \pm 8,29$ gün (% 95 CI: 9,93-13,31), ertapenem ortalama $8,01 \pm 3,08$ gün (% 95 CI: 7,23-8,79), vankomisin ortalama $15,73 \pm 12,71$ gün (% 95 CI: 9,80-21,86), teikoplanin ortalama $10,57 \pm 2,57$ gün (% 95 CI: 8,19-12,95), flukonazol ortalama $14,50 \pm 13,29$ gün (% 95 CI: 6,05-22,54), metronidazol ortalama $7,26 \pm 4,13$ gün (% 95 CI: 5,27-9,25), siprofloksasin ortalama $7,00 \pm 3,63$ gün (% 95 CI: 3,18-10,81), makrolidler ortalama $6,23 \pm 3,76$ gün (% 95 CI: 3,95-8,50), oseltamivir ortalama $4,33 \pm 2,16$ gün (% 95 CI: 3,13-5,52), gansiklovir ortalama $13,00 \pm 6,67$ gün (% 95 CI: 10,03-14,96), asiklovir ortalama $7,75 \pm 4,13$ gün

(% 95 CI: 5,23-10,26), amikasin ortalama $8,71 \pm 3,63$ gün (% 95 CI: 5,34-12,07) olarak hesaplandı.

İYE tanılı yatışlar değerlendirildiğinde 3.kuşak sefalosporinler ortalama $5,47 \pm 4,09$ gün (% 95 CI: 4,61-6,33), SAM ortalama $3,50 \pm 0,70$ gün (% 95 CI: 2,85-9,85), sefepim ortalama $8,00 \pm 1,00$ gün (% 95 CI: 5,51-10,48), piperasilin tazobaktam ortalama $7,63 \pm 3,88$ gün (% 95 CI: 5,02-10,24), meropenem ortalama $10,27 \pm 5,16$ gün (% 95 CI: 8,99-11,55), ertapenem ortalama $8,03 \pm 3,10$ gün (% 95 CI: 7,21-8,85), vankomisin ortalama $9,50 \pm 3,78$ gün (% 95 CI: 5,53-13,46), teikoplanin ortalama $10,50 \pm 2,81$ gün (% 95 CI: 7,55-13,44), flukonazol ortalama $9,00 \pm 4,69$ gün (% 95 CI: 1,53-16,46), siprofloksasin ortalama $5,00 \pm 1,82$ gün (% 95 CI: 2,09-7,90) kullanıldığı tespit edildi.

SYE tanısıyla yatışı yapılan hastalarda ise 3. kuşak sefalosporinler ortalama $5,27 \pm 3,85$ gün (% 95 CI: 4,43-6,11), SAM ortalama $5,20 \pm 2,93$ gün (% 95 CI: 3,06-7,30), piperasilin tazobaktam ortalama $6,71 \pm 3,75$ gün (% 95 CI: 4,54-8,87), meropenem ortalama $9,75 \pm 9,87$ gün (% 95 CI: 3,47-16,02), vankomisin ortalama $16,87 \pm 13,69$ gün (% 95 CI: 5,42-28,02), makrolidler ortalama $6,00 \pm 3,83$ gün (% 95 CI: 3,56-8,43), oseltamivirin ise ortalama $4,28 \pm 2,23$ gün (% 95 CI: 2,99-5,57) kullanıldığı hesaplandı.

AGE tanısı ile yatışı yapılan hastalarda, 3.kuşak sefalosporinler ortalama $4,79 \pm 1,93$ gün (% 95 CI: 3,97-5,60), piperasilin tazobaktam ortalama $10,66 \pm 2,51$ gün (% 95 CI: 4,41-16,91), meropenem ortalama $16,00 \pm 8,88$ gün (% 95 CI: 6,07-38,07), metronidazol ise ortalama $6,30 \pm 4,40$ gün (% 95 CI: 3,64-8,96) kullanıldığı tespit edildi.

Son olarak bakteriyemi tanısı alarak yatışı yapılan hastalarda 3.kuşak sefalosporin grubu ilaçlar ortalama $5,66 \pm 3,24$ gün (% 95 CI: 3,17-8,19), piperasilin tazobaktam ortalama $4,66 \pm 4,04$ gün (5,37-14,70), meropenem ise ortalama $17,66 \pm 11,62$ gün (5,47-29,86) kullanıldığı görüldü.

Tablo 4.12: Enfeksiyon Tanısı Alarak Hastaneye Yatırılan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarına Uygulanan Antibiyotikler

	Ortalama±sd (%95 CI) (gün olarak)				
Antibiyotikler	Tüm enfeksiyonlar	İYE	SYE	AGE	Bakteriyemi
3.kuşak sefalosporinler	5,64±5,82 (4,86-6,42)	5,47±4,09 (4,61-6,33)	5,27±3,85 (4,43-6,11)	4,79±1,93 (3,97-5,60)	5,66±3,24 (3,17-8,19)
SAM	4,61±2,59 (3,32-5,90)	3,50±0,70 (2,85-9,85)	5,20±2,93 (3,06-7,30)		
Sefepim	7,00±1,41 (5,51-8,48)	8,00±1,00 (5,51-10,48)			
Piperasilin Tazobaktam	7,70±4,27 (6,22-9,18)	7,63±3,88 (5,02-10,24)	6,71±3,75 (4,54-8,87)	10,66±2,51 (4,41-16,91)	4,66±4,04 (5,37-14,70)
Meropenem	11,62±8,29 (9,93-13,31)	10,27±5,16 (8,99-11,55)	9,75±9,87 (3,47-16,02)	16,00±8,88 (6,07-38,07)	17,66±11,62 (5,47-29,86)
Ertapenem	8,01±3,08 (7,23-8,79)	8,03±3,10 (7,21-8,85)			
Vankomisin	15,73±12,71 (9,80-21,86)	9,50±3,78 (5,53-13,46)	16,87±13,69 (5,42-28,02)		
Teikoplanin	10,57±2,57 (8,19-12,95)	10,50±2,81 (7,55-13,44)			
Flukonazol	14,50±13,29 (6,05-22,54)	9,00±4,69 (1,53-16,46)			
Metronidazol	7,26±4,13 (5,27-9,25)			6,30±4,40 (3,64-8,96)	
Siprofloksasin	7,00±3,63 (3,18-10,81)	5,00±1,82 (2,09-7,90)			
Makrolidler	6,23±3,76 (3,95-8,50)		6,00±3,83 (3,56-8,43)		
Oseltamivir	4,33±2,16 (3,13-5,52)		4,28±2,23 (2,99-5,57)		
Gansiklovir	13,00±6,67 (10,03-14,96)				
Asiklovir	7,75±4,13 (5,23-10,26)				
Amikasin/Kolistin	8,71±3,63 (5,34-12,07)				

İYE:İdrar Yolları Enfeksiyonu, AGE: Akut Gastroenterit, SYE: Solunum Yolları Enfeksiyonları, SAM: Sülbaktam ampisilin

Pediyatrik böbrek nakil alıcılarının enfeksiyon tanıları ile yapılan hastane yatışlarındaki ortalama hastane kalış süreleri, yoğun bakım yatışı olanlar, inotop tedavisi ihtiyacı olanlar ve eksitus olanlar hesaplandı. İlk olarak üriner sistem enfeksiyonu tanısı alarak yatışı yapılan hastaların hastanede yatış süresi ortalama $9,38 \pm 5,30$ gün (min-maks:1-52 gün) idi. Diğer yatışlarla kıyaslandığında İYE tanısı alanların hastaneye yatış süresi açısından anlamlı bir farkı yoktu ($p=0,685$). ÜSYE tanısı alarak yatışı yapılan hastaların ortalama hastanede kalış süresi $4,90 \pm 2,53$ gündü (min-maks:1-20). ÜSYE tanısı alan hastalar diğer tanılarla hastane yatış süreleri bakımından kıyaslandığında ÜSYE yatışlarının süresinde anlamlı farklılık vardı ($p=0,006$). Pnömoni tanısı konularak yatışı yapılan hastaların ortalama hastanede kalış süresi $7,25 \pm 7,10$ gün idi. Pnömoni tanısı alanların diğer hastaların yatış süreleri ile kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,354$). Gastrointestinal sistem enfeksiyonu tanısı alarak yatışı yapılan hastaların ortalama hastanede kalış süresi $6,29 \pm 4,91$ gün (min-maks:1-26 gün). İntraabdominal enfeksiyon tanısı ile yatışı yapılan hastaların hastanede ortalama kalış süreleri $15,37 \pm 15,44$ (min-maks:3-50 gün) olarak hesaplandı. Katater ilişkili enfeksiyon tanısıyla yatışı yapılan hastaların hastanede ortalama kalış süreleri $19,50 \pm 9,19$ gün (min-maks:1-26 gün) idi. Bakteriyemi tanısı ile yatışı yapılan hastaların hastanede ortalama kalış süreleri $15,50 \pm 12,66$ gün (min-maks:2-40 gün). CMV viremi tanısıyla yatışı yapılan hastaların hastanede ortalama kalış süreleri $12,71 \pm 7,29$ gün (min-maks:3-28 gün), zona tanısı ile hastaneye yatışı olan hastaların hastanede ortalama kalış süreleri $9,75 \pm 3,49$ gün (min-maks:5-14 gün), sellülit tanısı ile yatışı yapılanların hastanede ortalama kalış süreleri $2,50 \pm 0,70$ gün (min-maks:2-3 gün), FEN tanısıyla yatırılanların hastanede ortalama kalış süreleri ise $8,66 \pm 5,50$ gündü (min-maks:5-15 gün). SSS enfeksiyonu tanısı alan 1 hasta mevcuttu, 76 gün hastanede kalış süresi ve yoğun bakım gereksinimi olduğu belirlendi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Enfeksiyon Tanısıyla Hospitalize Edilen Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Hastanede Kalış Süreleri (gün olarak)

Enfeksiyon Tanısı	ort±sd	min-maks	p
İYE	9,38±5,30	1-36	0,685
ÜSYE	4,90±2,53	1-20	0,006
Pnömoni	7,25±7,10	1-52	0,354
GİS enfeksiyonu	6,29±4,91	1-26	-
İntrabdominal enfeksiyon	15,37±15,44	3-50	-
Katater ilişkili enfeksiyon	19,50±9,19	13-26	-
Bakteriyemi	15,50±12,66	2-40	-
CMV viremisi	12,71±7,29	3-28	-
Zona	9,75±3,49	5-14	-
Sellülit	2,50±0,70	2-3	-
Febril nötropeni	8,66±5,50	5-15	-
SSS enfeksiyonu	76		-
Epididimit	25		-

İYE:İdrar Yolları Enfeksiyonu, ÜSYE: Üst Solunum Yolları Enfeksiyonu, Enf.:Enfeksiyon, SSS: Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu, ort±sd: Ortalama+standart deviasyon

Enfeksiyon tanısı alarak yatışı yapılan hastaların kültür üremeleri incelendi. Ekimi yapılan kültürler arasında kan, idrar, BOS, pü, trakea kültürleri bulunmaktaydı. Bu kültürlerden üreyen mikroorganizmalar ele alındı ve direnç durumları belirlendi. Dirençli mikrroorganizma üremeleri olan hastalar ile, antibiyotik direnci bulundurmayan üremeleri olan hastalar karşılaştırıldı. Cinsiyet ele alındığında dirençli mikroorganizma üremesi olan toplam %70,4'ü kız, %29,6'sı erkek toplam 88 yatış vardı. Direnç gelişimi olmayan grupta ise %51,2'si erkek, %48,8'i kız 141 yatış vardı. Bu iki grup arasında cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,131). Profilaktik antibiyotik kullanımı dirençli üremelerin olduğu grupta %98,9 oranındaydı, diğer üremelerin olduğu grupta ise %91,5 oranındaydı. Bu iki grup arasında profilaktik antibiyotik kullanımı anlamlı bir faktör olarak yorumlandı (p=0,040). TMP-SMZ kullanımı dirençli üremelerin olduğu grupta %98,9, diğer grupta %87,2 oranındaydı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,004) Nitrofurontain kullanımı dirençli mikroorganizma üremelerinin olduğu grupta %33, Diğer grupta %19,9'du. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,027). Post transplant VUR

gelişen hastalarda da iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,027$), dirençli mikroorganizma üremelerinin %65,9'unda, diğer grupta ise %51,1 oranında VUR mevcuttu (Tablo 4.14)



Tablo 4.14: Tüm Enfeksiyonlar Arasında Dirençli Mikroorganizmalar Üreyen Grupla Diğer Üremelerin Olduğu Grubun Karşılaştırılması (n=yatış sayısı)

Faktörler	Diğer üremeler (n=141)	Dirençli mikroorganizmalar (n=88)	p
Cinsiyet (n=hasta sayısı)			
Kız	20 (%48,8)	19 (%70,4)	0,131
Erkek	21 (%51,2)	8 (%29,6)	
Profilaktik antibiyotik kullanımı	129 (%91,5)	87 (%98,9)	0,040
TMP-SMZ	123 (%87,2)	87 (%98,9)	0,004
Nitrofurontain	28 (%19,9)	29 (%33,0)	0,026
Post-transplant VUR	72 (%51,1)	58 (%65,9)	0,027
Yoğun bakım yatışı	7 (%5,0)	2 (%2,3)	0,503
Eksitus	3 (%2,1)	2 (%2,3)	0,999
JJ stent	25 (%17,7)	24 (%27,3)	0,087
Greft kaybı	4 (%2,8)	2 (%2,3)	0,999
Hastanede kalış süresi (gün) (median)	8 (min-maks:4-12)	9 (min-maks:6-12)	0,127

Profilaktik antibiyotik kullanımı olan durumlar yorumlanırken, bir hastanın birden fazla profilaksi kullanım durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

Pearson Ki kare test, Fisher's Exact test, Sütun yüzdesi.

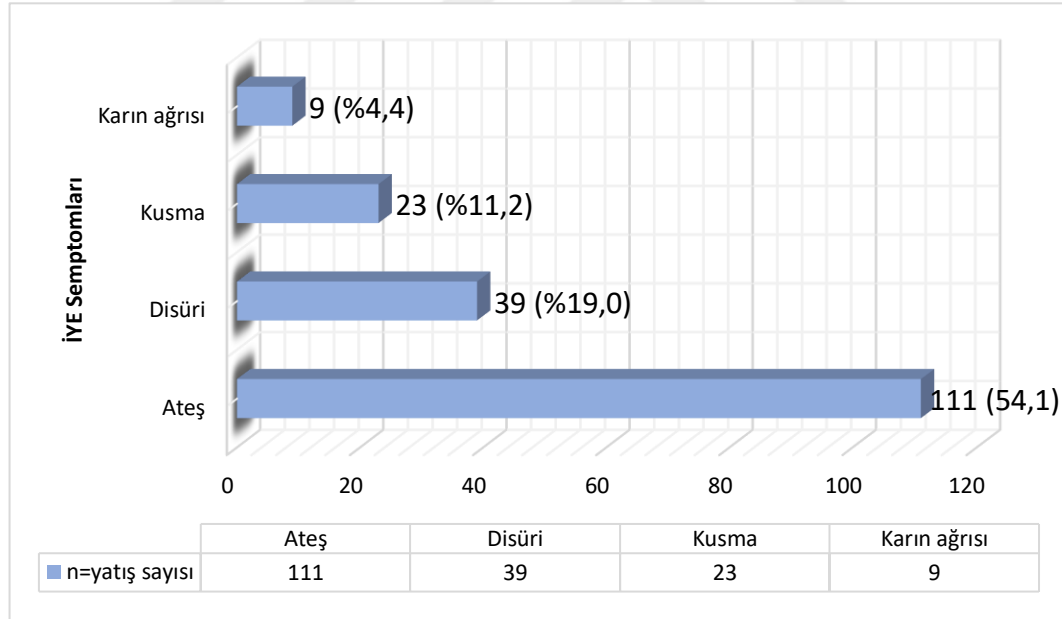
μ Mann Whitney U test.

4.6. İYE Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Hastalar

Üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla hastanede yatırılarak tedavi edilen toplam 79 hasta (%34,9)ve 111'i (%54,1) ateşli olmak üzere 205 (%47,4) kez hastane yatışı kaydedildi, bunların 182'sinde (%88,7) idrar kültürü pozitifliği mevcuttu ve 19 (%9,2) yatışta birden fazla mikroorganizma üremesi olduğu belirlendi. 23 (%11,2) yatışta piyüri ve hastada semptom olmasına rağmen idrar kültüründe üreme görülmedi.

İYE tanısı alarak hospitalize edilen pediatrik renal transplant alıcılarının ilk başvuru semptom ve bulgularından en sık görülen 111 (%54,1) yatış ile ateş, sonra 39 (%19) yatışla disüri, üçüncü olarak 23 yatışta (%11,2) kusma olarak belirlendi (Şekil 4.10).

Şekil 4.10: İYE Tanısı İle Hastaneye Yatırılan Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Başvuru Anındaki Semptomları (n=yatış sayısı)



İYE geçiren hastalar başvuru semptomlarına bakılarak ateşin eşlik ettiği İYE ve ateşin eşlik etmediği İYE olarak iki gruba ayrıldı. Ateşli İYE geçirdiği tespit edilen 52 hasta (%65,8) ve 111 (%54,1) hastane yatışı, ateşsiz İYE geçirdiği tespit edilen 27 hasta (%34,1) ve 94 (%45,9) hastane yatışı belirlendi. Bu hasta grupları

bazı faktörler baz alınarak karşılaştırıldı. Bu faktörlerden; CAKUT tanısı olanların 28'i (%70) ateşli İYE, 12'si (%30) ateşsiz İYE geçirdiği belirlendi ve CAKUT primerinde, iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0,428$). CAKUT alt tanılarından nörojen mesane primeri için, ateşli İYE geçirenlerde 7 hasta (%24,3), ateşsiz İYE geçirenlerde ise 2 yatış (%7,4) mevcuttu ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,345$). PUV primerinde olanlarda ise ateşli İYE geçiren hasta sayısı 9 (%17,5), ateşsiz İYE geçiren hasta sayısı 3 (%11,1) idi ve aralarında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,467$). VUR primerinde olan hastaların 8'i (%15,4) ateşli İYE, 3'ü (%11,1) ise ateşsiz İYE geçirmişti ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,740$). Ateşli İYE geçiren hastaların 33'ü (%63,5) kız, 19'u (%36,5) erkek cinsiyetti. Ateşsiz İYE geçirenlerde ise 12'si (%44,4) kız, 15'i (%55,6) erkekti ve cinsiyet değişkeni için iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,105$). Hastanın güncel yaşı ateşli İYE geçirenlerde ortalama $14,75 \pm 7,19$ yıl, ateşsiz İYE geçirenlerde ise $16,30 \pm 5,88$ yıldır ($p=0,410$). Nakil yapılma yaşı ateşli İYE geçirenlerde median 11,28 yıl (min-maks:4,07-15,29), ateşsiz İYE geçirenlerde 10,93 yıl (min-maks:5,6-15,18) ($p=0,825$). Donör tipi ele alındığında ateşli İYE geçiren hastaların 23'ünde (%44,2) kadavra donör, 29'ünde (%55,8) canlı donör tespit edildi. Ateşsiz İYE geçirenlerde ise 6'sında (%22,2) kadavra donör, 21'sinde (%77,8) canlı donör tespit edildi ve donör tipi bu iki grup arasında anlamlı bir faktör olarak sayılmadı ($p=0,054$). İdame immünsupresif rejimleri değerlendirildiğinde Ateşli İYE geçiren hastaların 7'sinde (%13,5) prednizolon-MMF-CSA, 45'inde (%86,5) prednizolon-MMF-Tac rejimi kullandığı, ateşsiz İYE geçiren hastalarda ise 19'unda (%70,4) prednizolon-MMF-Tac, 8'inde ise (%29,6) prednizolon-MMF-CSA rejimi kullandığı belirlendi ($p=0,082$). ATG ile indüksiyon yapılan hastaların 24'ü (%46,2) ateşli İYE, 7'si (%28) ateşsiz İYE grubundaydı, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,128$). Post transplant VUR varlığı ateşli İYE geçiren hastaların 21'inde mevcuttu (%40,4), ateşsiz İYE geçirenlerin ise 6'sında (%22,2) mevcuttu ($p=0,106$). Antibiyotik profilaksisi kullanımı ateşli İYE geçiren hastaların 51'inde (%98,1), ateşsiz İYE geçiren yatışların ise 21'inde (%77,7) vardı, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,019$). JJ stent ateşli İYE geçiren grupta 28 hastada (%53,8), diğer grupta ise 12 hastada (%44,4) mevcuttu ($p=0,631$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Ateşli İYE Geçiren Hastalar İle Ateşsiz İYE Geçiren Hastaların Karşılaştırılması (n=hasta sayısı)

Faktörler	Ateşli İYE (n=52)	Ateşsiz İYE (n=27)	p
CAKUT	28 (%53,8)	12 (%44,4)	0,428
Nörojen mesane	7 (%13,5)	2 (%7,4)	0,345*
Pre-transplant VUR	8 (%15,4)	3 (%11,1)	0,740
PUV	9 (%17,3)	3 (%11,1)	0,467
Hipoplazik böbrek	4 (%7,7)	4 (%14,8)	0,435
Cinsiyet			
Kız	33 (%63,5)	12 (%44,4)	0,105
Erkek	19 (%36,5)	15 (%55,6)	
Hasta güncel yaş (ort±sd, yıl)	14,75±7,19	16,30±5,88	0,410 ‡
Nakil yapılma yaşı (median, yıl)	11,28 (4,07-15,29)	10,93 (5,6-15,18)	0,660 µ
Donör tipi			
Canlı	29 (%55,8)	21 (%77,8)	0,054
Kadavra	23 (%44,2)	6 (%22,2)	
ATG ile indüksiyon	24 (%46,2)	7 (%28)	0,128
Prednizolon-MMF-Tac	45 (%86,5)	19 (%70,4)	0,082
Prednizolon-MMF-CSA	7 (%13,5)	8 (%29,6)	
Post-transplant VUR varlığı	21 (%40,4)	6 (%22,2)	0,106
Antibiyotik profilaksisi alanlar	51 (%70,8)	21 (%29,2)	0,019
JJ stent varlığı	28 (%53,8)	12 (%44,4)	0,631

*Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher's Exact test., Sütun yüzdesi verilmiştir (Antibiyotik profilaksisi için satır yüzdesi verilmiştir.)

‡ Student t test., µ Mann Whitney U test.

İYE tanılı yatışlar için risk faktörleri analiz edildi. Kız cinsiyet İYE geçirme riskini yaklaşık 2 kat arttırıyordu ($p=0,046$). ÇAKUT tanısı İYE geçirme riskini 2,9 kat arttırıyordu ($p=0,003$). Nörojen mesane primerinde olma riski 6,3 kat arttırıyordu ($p=0,024$). Kadavra donör oluşu riski yaklaşık 1.3 kat arttırmasına rağmen risk faktörü olarak anlamlı değildi ($OR=1,357$, $p=0,405$). Nakil yapılma yaşı ($OR=1,024$, $p=0,416$), rejeksiyon epizodları ($OR=1,784$, $p=0,115$) da üriner sistem enfeksiyon riskini arttırmıyordu. Post-transplant VUR varlığı İYE geçirme riskini yaklaşık 15 kat arttırıyordu ($OR=15,294$, $p<0,001$). JJ stent yatışların 44'ünde (%21.4) mevcuttu ve İYE geçirme riskini 5 kat arttırdığı saptandı ($OR=5,012$, $p<0,001$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: İYE Tanısı Alarak Yatışı Yapılan Hastaların Risk Faktörleri

Faktörler	OR	CI (%95)	p
Kız cinsiyet	2,002	1,014-3,956	0,046
Post-transplant <6 ay	4,179	1,888-9,249	<0,001
ÇAKUT	2,951	1,431-6,082	0,003
Nörojen mesane	6,391	1,275-32,041	0,024
Hipoplazik böbrek	0,854	0,447-1,632	0,632
VUR	1,393	0,477-4,072	0,545
PUV	1,723	0,607-4,850	0,375
Kadavra donör	1,599	0,661-2,786	0,204
Nakil yapılma yaşı	1,024	0,961-1,091	0,416
Antibiyotik profilaksisi	2,769	0,893-8,583	0,078
Rejeksiyon epizodları	1,784	0,868-3,666	0,115
Post-transplant VUR	15,294	3,461-47,582	<0,001
JJ stent	5,012	2,274-11,046	<0,001

ÇAKUT:Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi, TMP-SMZ:Trimetoprim Sülfameteoksazol, VUR: Vezikoüretal Reflü

Lojistik regresyon analizi

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu 38 hastada (%71,6) saptandı. ÇAKUT tanısının tekrarlayan idrar yolları enfeksiyon riskini yaklaşık 6,5 kat arttırdığı tespit edildi ($OR:6,51$), ayrıca tekrarlayan İYE riski için de anlamlı kabul edildi ($p<0,001$). ÇAKUT alt tanılarından nörojen mesane primerinde olma riski yaklaşık

19 kat artırıyor (p<0,001). Post-transplant VUR tanısı olan hastalarda, tekrarlayan İYE geçirme riskini 1,94 kat artırdığı belirlendi (OR:1,940, p=0,049). Konjenital nefrotik sendrom primeri, tekrarlayan İYE için riski yaklaşık 4 kat artırdığı belirlendi (p=0,004) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 : Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu Olan Hastaların Risk Faktörlerinin Analizi (n=38)

Faktörler	OR	CI (%95)	p
CAKUT	6,510	3,27-12,96	<0,001
Hipoplazi/agenezi	0,660	0,186-2,345	0,521
Nörojen mesane	19,419	3,853-97,866	<0,001
VUR	1,167	0,408-3,333	0,773
PUV	1,399	0,482-4,061	0,537
Konjenital Nefrotik Sendrom	4,015	1,578-10,218	0,004
Glomerülonefritler	0,561	0,068-4,622	0,591
Post-transplant VUR	1,940	1,00-3,78	0,049
Kadavra donör	2,147	1,036-4,455	0,040
Kız cinsiyet	2,486	1,204-5,136	0,014

CAKUT: Konjenital Üriner Sistem ve Böbrek Anomalisi, VUR: Vezikoüretal Reflü, PUV: Posterior Üretal Valv

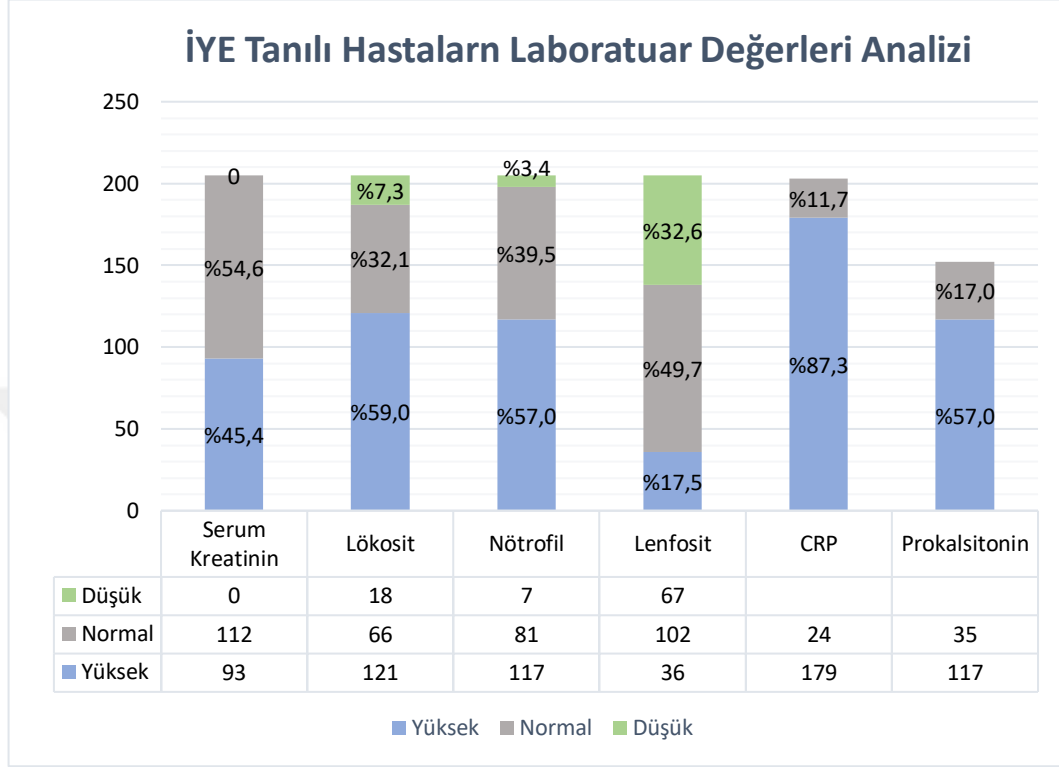
İYE tanısı alarak hospitalize edilen pediatrik böbrek nakil alıcılarının yataklı servis takiplerinde izlem süresindeki laboratuvar parametreleri incelendi. Serum kreatinin, yatış öncesi bakılan son kontrolde ortalama $1,10 \pm 0,84$ mg/dL, hastaneye başvuru anında ortalama $2,06 \pm 1,63$ mg/dL, yatışının 3.gününde ortalama $1,73 \pm 1,16$ mg/dL, 7.gün ortalama $1,36 \pm 1,08$ mg/dL ve taburculuk öncesi son kontrolünde ise ortalama $1,10 \pm 0,85$ mg/dL olarak hesaplandı. Başvuru anı serum kreatinin 93 (%45,4) başvuruda yüksek, 112 (%54,6) başvuruda normal aralıkta belirlendi. Serum kreatinin değişkeni için $p < 0,001$ bulundu ve idrar yolları enfeksiyonu tanısıyla yatışı yapılan hastalarda anlamlı değişken olarak kabul edildi. Lökosit sayısı, başvuru anında ortalama $9760,83 \pm 8087,56/\text{mm}^3$ ve bu başvuruların 121'inde (%59,0) yüksek, 66'sında (%32,1) normal, 18'inde (%7,3) düşük olarak hesaplandı. Nötrofil, başvuru anında ortalama $8075,83 \pm 6846,68/\text{mm}^3$ ve bu başvuruların 117'sinde (%57,0) yüksek, 81'inde (%39,5) normal aralıkta, 7'sinde

(%3,4) düşük olarak bulundu. Lenfosit sayısı, başvuru anında ortalama $1087,50 \pm 929,63 \text{ mm}^3$ ve bunların 36'sı (%17,5) yüksek, 102'si (%49,7) normal aralıkta ve 67'si (%32,6) düşük olarak bulundu. CRP başvuru anında ortalama $13,50 \pm 9,07 \text{ mg/L}$ ve 179'u (87,3) yüksek, 24'ü (%11,7) normal aralıkta bulundu. Prokalsitonin başvuru anında ortalama $53,97 \pm 50,59 \text{ ug/L}$ ve 117'si (%57) yüksek, 35'i (%17,0) normal aralıkta olduğu belirlendi. Parametreler arasından lenfosit sayısı ($p=0,003$), CRP ($p<0,001$) ve prokalsitonin ($p=0,002$) bulguları İYE tanılı hastane yatışları için anlamlı değişkenler olarak kabul edildi. (Tablo 4.18 ve Şekil 4.11)

Tablo 4.18: İYE Tanısı İle Hastaneye Yatırılan Renal Transplant Alıcılarının Yataklı Servis İzlemlerindeki Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Ortalama±sd					P
	Yatış öncesi son değeri	Başvuru anı	3.gün	7.gün	Taburculuk öncesi son değeri	
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,10±0,84	2,06±1,63	1,73±1,163	1,36±1,08	1,10±0,85	<0,001
Lökosit (/mm ³)		9.760,83 ±8.087,56	6.413,33 ±4.471,75	6.009,16 ±2.727,70	6.750,83 ±6.263,64	0,212
Nötrofil (/mm ³)		8.075,83 ±6.846,68	4.295,83 ±3.433,09	3.485,00 ±1.493,24	3.693,33 ±2.968,80	0,082
Lenfosit (/mm³)		1.087,50 ±929,63	1.109,16 ±991,77	1.674,16 ±931,32	2.160,00 ±2.719,69	0,003
CRP (mg/dl)		13,50 ±9,07	13,29 ±8,31	3,11 ±3,46	1,08±2,40	<0,001
Prokalsitonin (ug/L)		53,97 ±50,89	85,69 ±20,61	17,12 ±24,17	1,04±1,34	0,002

Şekil 4.11: İYE Tanısı İle Hastaneye Yatırılan Böbrek Nakil Alıcılarının Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerlerinin Analizi



Üriner sistem enfeksiyonu tanısı ile yatışı yapılan hastaların idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar dan en sık 88 yatışta (%43,7) E.coli (Escherchia coli) üremesi olduğu görüldü. Diğer patojenler incelendiğinde; yatışların 65'inde (%32,3) Klebsiella, 12'sinde (%5,9) Psödomonas, 14'ünde (%6,9) Enterococcus, 10'unda (%4,9) Enterobacter, 7'sinde (%3,4) Proteus mirabilis, 2'sinde (%0,9) Candida, 1'inde (%0,4) Acinetobacter baumani ve son olarak 1'inde Citrobacter freundii üremesi mevcuttu. Üreyen mikroorganizmaların direnç durumu incelendiğinde 83'ünde (%41,2) ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) pozitifliği, 2'sinde (%25,0) VRE (vancomisin resistance enterococ) üremesi, 1'inde (%0,4) Acinetobacter baumani üremesi mevcuttu. Psödomonas üreyen idrar kültürlerinin 6'sında (%50,0) meronem direnci tespit edildi. ESBL pozitif olanlar arasında 48 yatışta (%54,5) E.coli, 25'inde (%49,2) Klebsiella,

1'inde (%14,2) Proteus mirabilis, 2'sinde (%20,0) Enterobacter mevcuttu (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: İYE Tanısı Alarak Hastaneye Yatışı Yapılan Renal Transplant Alıcılarının İdrar Kültürlerinde Üretilen Mikroorganizmaların Dağılımı (n=yatış sayısı)

Mikroorganizmalar	n (%)	Direnç durumu
Escherchia coli	88 (%43,7)	48 (%54,5)*
Klebsiella	65 (%32,3)	32 (%49,2)*
Enterococcus	14 (%6,9)	2 (%14,2) ^w
Psödomonas	12 (%5,9)	6 (%50) ^u
Enterobacter	10 (%4,9)	2 (%20)*
Candida	2 (%0,9)	
Citrobacter freundii	2 (%0,9)	
Proteus mirabilis	7 (%3,4)	1 (%14,2)*
Acinetobacter baumani	1 (%0,4)	
Toplam	201	91 (%45,2)

Sütun yüzdesi verilmiştir. Direnç sütununda ise satır yüzdesi kullanılmıştır.

* : Extended-Spectrum Beta-Lactamase, ^u: Karbapenem Resistans, ^w:Vankomisin Rezistan Enterococ

İYE tanısı alan hastaların idrar kültürlerindeki direnç durumları incelendiğinde, dirençli mikroorganizma üremesi olan grup ile diğer üremelerin olduğu hasta grubu bazı faktörler açısından karşılaştırıldı. Hastaların TMP-SMZ kullanımı değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı farklılık görüldü (p=0,007). Antibiyotik profilaksisi, nitrofurontain, post-transplant VUR gelişimi, yoğun bakım yatışı, JJ stent varlığı, cinsiyet, indüksiyon tedavisinde ATG uygulanması, idame immünsupresyon rejimi ve greft kaybı gelişmesi iki grup arasında anlamlı fark olarak değerlendirilmedi (Tablo 4.20).

Tablo 4.20 : İYE Tanısı Alan Hastaların İdrar Kültürlerinde Dirençli Mikroorganizmalar Üreyen Grupla Diğer Üremelerin Olduğu Grubun Karşılaştırılması

Faktörler	Diğer mikroorganizmalar (n=90)	Dirençli mikroorganizmalar (n=79)	p
Cinsiyet			
Erkek	34 (%37,7)	26 (%32,9)	0,509
Kız	56 (%62,3)	53 (%67,1)	
Profilaktik antibiyotik	87 (%96,6)	79 (%100)	0,249
TMP-SMZ	82 (%91,1)	79 (%100)	0,007
Nitrofurontain	24 (%26,6)	28 (%35,4)	0,217
Post-transplant VUR	59 (%65,5)	54 (%68,3)	0,700
Rejeksiyon epizodları	49 (%54,4)	40 (%50,6)	0,620
İndüksiyonda ATG rejimi	40 (%44,4)	25 (%31,6)	0,088
İdame İmmüsupresif			
Tacrolimus+MMF	19 (%21,1)	20 (%25,3)	0,665
CSA+MMF	71 (%78,9)	59 (%74,7)	
Tekrarlayan İYE	75 (%83,3)	67 (%84,8)	0,711
Yoğun bakım gereksinimi	1 (%1,1)	0	0,999
JJ stent	19 (%12,2)	20 (%25,3)	0,517
Greft kaybı	4 (%4,4)	2 (%2,5)	0,686

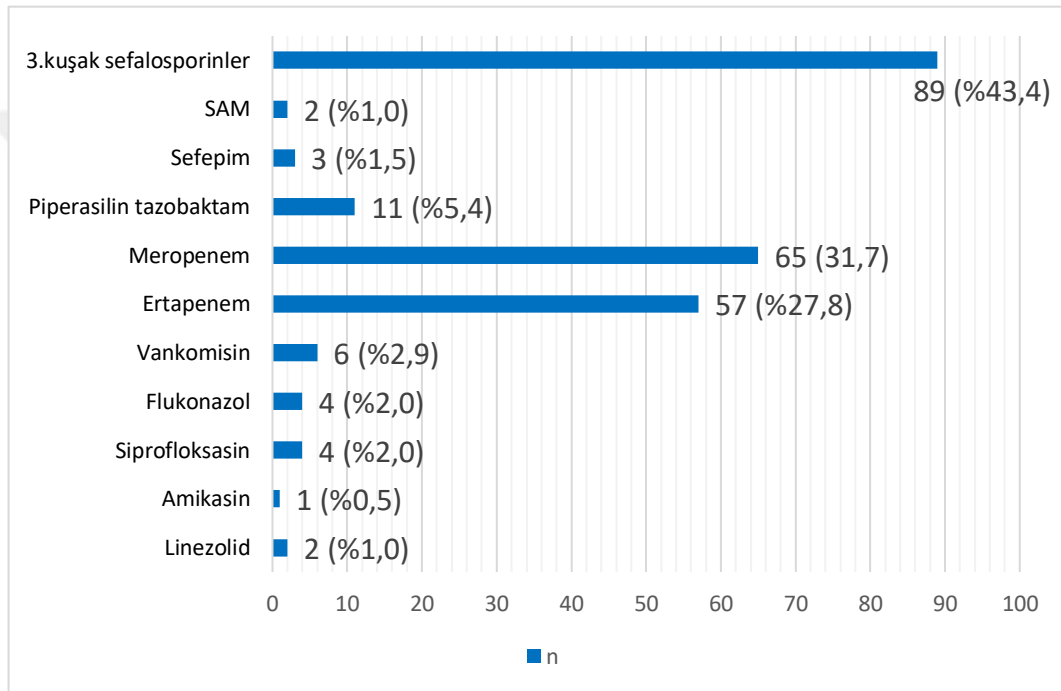
Profilaktik antibiyotik satırında, bir hastanın birden fazla profilaktik antibiyotik kullanımının olduğu bilgisi göz önünde bulundurulmalıdır.

MMF: Mikofenolat Mofetil, CSA:Siklosporin, İYE:İdrar Yolu Enfeksiyonu, TMP-SMZ:Trimetoprim Sülfametoksazol, VUR:Vezikoüretal Reflü, ATG:Anti Timosit Globülin

Pearson ki kare testi , Sütun yüzdesi verilmiştir.

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı alarak yataklı servislerde takip edilen renal transplant alıcılarına uygulanan antibiyoterapilerden, 89 yatışta (%43,4) uygulanarak en sık 3. kuşak sefalosporin grubu ilaçların kullanıldığı, ikinci sıklıkta 65 yatışta (%31,7) meropenem, üçüncü olarak da 57 yatışta (%27,8) kullanılan ertapenem belirlendi (Şekil 4.12).

Şekil 4.12: İYE Tanısıyla Yatışı Yapılan Böbrek Nakil Alıcılarına Uygulanan Antibiyotik Tedavileri (n=yatış sayısı)



SAM: Sülbaktam ampisilin

4.7. Solunum Yolları Enfeksiyonu Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Hastalar

Solunum yolu enfeksiyonu tanısı alarak yataklı servislerde takip ve tedavi edilen pediatrik renal tranplant alıcılarının toplam 118 hastane yatışından 76'sında (%64,4) ÜSYE, 42'sinde (%35,5) pnömoni tanısı aldığı belirlendi.

SYE tanısı ile yatışı yapılan hastaların nakil yapılma yaşı ortalama $10,36 \pm 5,58$ yıl ve yatış anındaki ortalama yaşı $11,38 \pm 5,34$ yıl olarak hesaplandı.

ÜSYE tanısı olanlarda hastaların ilk başvuru semptomlarından 61’inde ateş (%80,9), 18’inde öksürük (%23,6), 9’unda kusma (%11,8), 5’inde baş ağrısı (%6,5) ve 3’ünde karın ağrısı (%3,9) mevcuttu. Pnömoni tanısı olanlarda ise ilk başvuru semptomlar 27’sinde (%64,2) ateş, 21’inde (%50) öksürük, 3’ünde (%7,1) kusma, 1’inde (%2,3) karın ağrısı ve 1’inde (%2,3) baş ağrısı mevcuttu (Tablo 4.21).

Tablo 4.21: Solunum Yolları Enfeksiyonu Tanısıyla Hastane Yatışı Yapılan Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Başvuru Semptomları (n=yatış sayısı)

Başvuru semptomları	ÜSYE n=76 (%)	Pnömoni n=42 (%)	Toplam n=118
Ateş	61 (%80,9)	27 (%64,2)	88 (%74,5)
Öksürük	18 (%23,6)	21 (%50)	39 (%33)
Baş ağrısı	5 (%6,5)	1 (%2,3)	6 (%5)
Kusma	9 (%11,8)	3 (%7,1)	12 (%10,1)
Karın ağrısı	3 (%3,9)	1 (%2,3)	4 (%3,3)

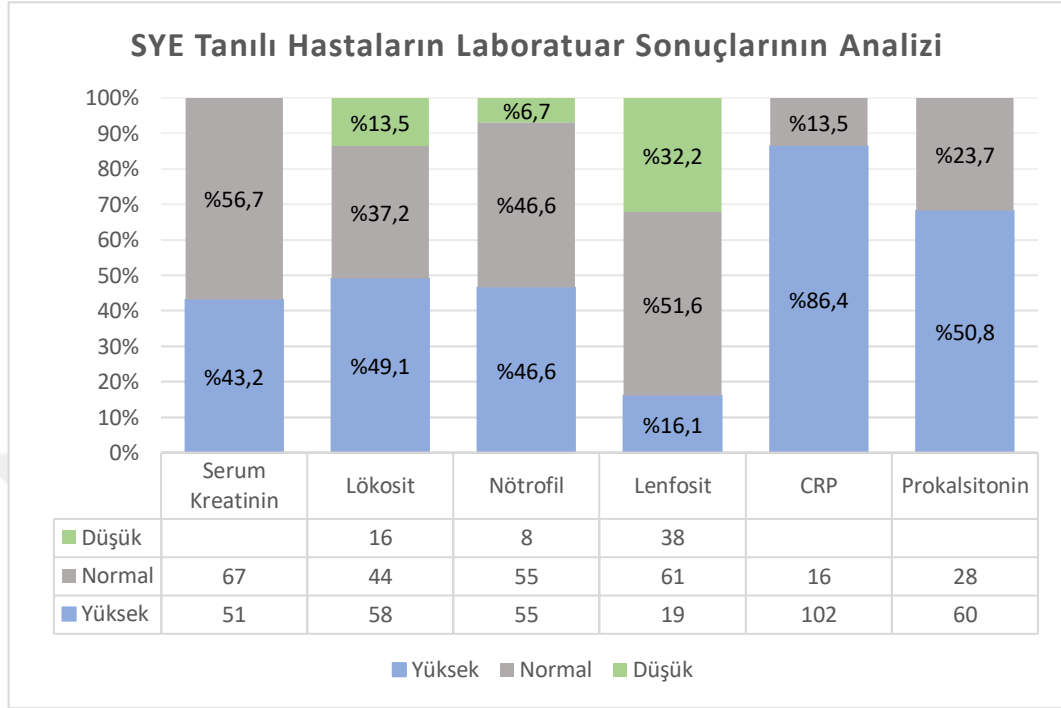
Sütun yüzdesi verilmiştir.

Solunum yolları enfeksiyonu tanısıyla hastaneye yatırılarak izlenen pediatrik renal transplant alıcılarının izlemdeki laboratuvar sonuçlarından serum kreatinin değerleri yatış öncesi son hastane kontrolünde ortalama olarak $1,07 \pm 0,55$ mg/dl, başvuru anında ortalama $1,39 \pm 0,78$ mg/dl, yatışının 3.gününde ortalama $1,37 \pm 0,84$ mg/dl, yatışının 7.gününde ortalama $1,34 \pm 0,97$ mg/dl ve taburculuk öncesi son görülen değeri ortalama $1,21 \pm 0,97$ mg/dl olarak bulundu, serum kreatinin istatistiksel olarak anlamlı değişken olarak yorumlandı ($p < 0,004$.) CRP ise, başvuru anında ortalama $7,94 \pm 7,58$ mg/dl, yatışın 3.gününde ortalama $16,50 \pm 11,58$ mg/dl, yatışının 7.gününde $10,09 \pm 8,77$ mg/dl, taburculuk öncesi son kontrolde $5,28 \pm 10,50$ mg/dl olduğu görüldü, CRP anlamlı bir değişken olarak saptandı ($p = 0,007$). Başvuru anı laboratuvar parametreleri analiz edildiğinde, serum kreatinin hastaların %43,2’sinde, lökosit %49,1’inde, nötrofil %46,6’sında, lenfosit %16,1’inde, CRP %86,4’ünde ve prokalsitonin %50,8’inde yüksek olarak bulundu (Tablo 4.22 ve Şekil 4.13)

Tablo 4.22: SYE Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Renal Transplant Alıcılarının Yataklı Servis İzlemindeki Laboratuar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Ortalama±sd					p
	Yatış öncesi son değeri	Başvuru anı	3.gün	7.gün	Taburculuk öncesi son değeri	
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,07±0,55	1,39±0,78	1,37±0,77	1,34±0,84	1,21±0,97	<0,004
Lökosit (/mm ³)		7.276,66 ±3.716,99	7.696,66 ±8.259,98	13.103,33 ±17.271,02	10.606,66 ±9372,73	0,532
Nötrofil (/mm ³)		6.010,00 ±3.181,99	7.096,66 ±7.970,97	10.860,00 ±14.206,98	9.210,00 ±8280,39	0,532
Lenfosit (/mm ³)		856,66 ±535,38	316,66 ±100,16	780,00 ±952,83	613,33 ±382,79	0,334
CRP (mg/dl)		7,94 ±7,58	16,50 ±11,58	10,09 ±8,77	5,28±10,50	0,007
Prokalsitonin (ug/L)		0,25 ±0,05	30,82 ±38,98	12,48 ±14,37	6,66±8,99	0,241

Şekil 4.13: SYE Tanısıyla Hastaneye Yatırırları Renal Transplant Alıcılarının Başvuru Anındaki Laboratuvar Parametrelerinin Analizi



Hastaların solunum yollarından alınan viral solunum yolu örnekleri incelendiğinde pnömoni tanısı alanlardan üretilen mikroorganizmalar şu şekildeydi: Yatışların 4'ünde covid (%9,5), 2'sinde influenza A (%4,7), 1'inde influenza B (%2,3), 1'inde parainfluenza (%2,3) üretti. ÜSYE olanlarda üreyen viral etkenler ise 5'inde (%6,5) covid, 2'sinde (%2,6) influenza A, 2'sinde (%2,6) influenza B, 1'inde (%1,3) parainfluenza, 4'ünde (%5,2) rhinovirüs, 3'ünde (%3,9) adenovirüs, 1'inde (%1,3) bocavirüs ve 2'sinde (%2,6) human metapnömovirüs şeklindeydi. (Tablo 4.23).

Tablo 4.23: SYE Tanısı Alarak Hospitalize Edilen Böbrek Nakil Alıcılarının Solunum Yollarında Üretilen Viral Etkenler (n=yatış sayısı)

Solunum Yolu Enfeksiyonlarındaki Viral Etkenler	ÜSYE n=76	Pnömoni n=42	Toplam n=118
Covid	5 (%6,5)	4 (%9,5)	9 (%7,6)
İnfluenza A	2 (%2,6)	2 (%4,7)	4 (%3,3)
İnfluenza B	2 (%2,6)	1 (%2,3)	3 (%2,5)
Parainfluenza	1 (%1,3)	1 (%2,3)	2 (%1,6)
Rhinovirüs	4 (%5,2)	-	4 (%3,3)
Adenovirüs	3 (%3,9)	-	3 (%2,5)
Bocavirüs	1 (%1,3)	-	1 (%0,8)
Human metapnömovirüs	2 (%2,6)	-	2 (%1,6)

Sütun yüzdesi verilmiştir.

ÜSYE: Üst solunum yolları enfeksiyonu

Pnömoni tanısı konulan hastaların, yoğun bakım ihtiyacı olan ve entübe edilenlerinden alınan trakeal kültür örnekleri incelendiğinde 1'inde (%2,3) karbapenem dirençli acinetobacter baumani üremesi, 1'inde (%2,3) aspergillus fumigatus ve son olarak 1'inde (%2,3) ise candida albicans üremesi tespit edildi. Bu hastalar eksitus olara sonuçlandı (Tablo 4.24).

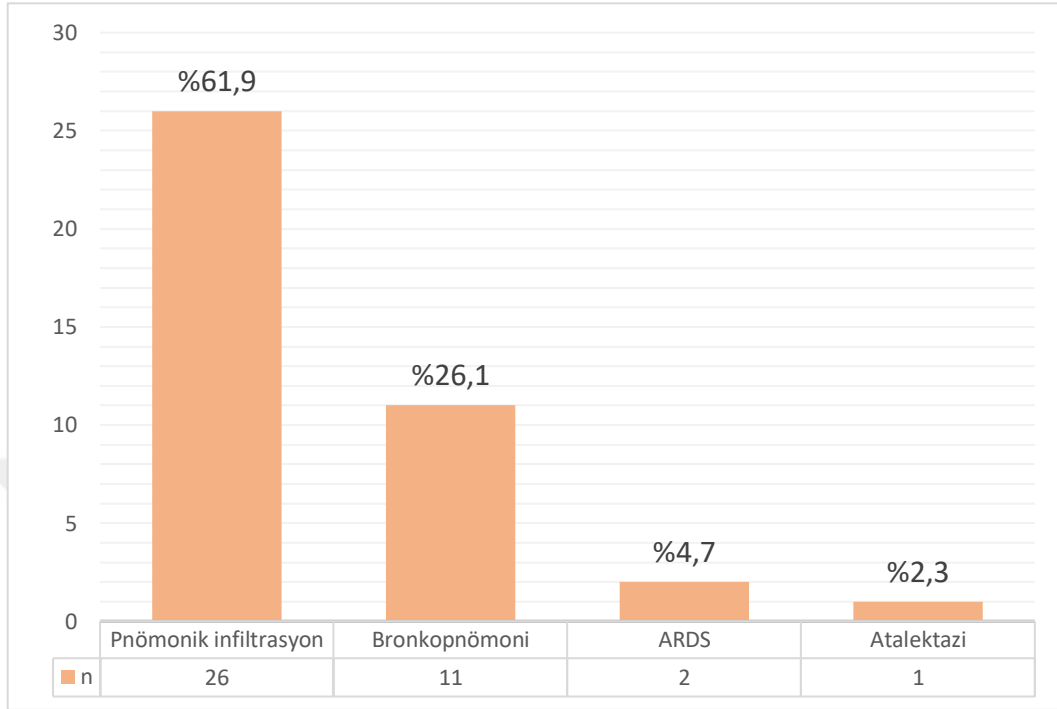
Tablo 4.24: Pnömoni Tanısıyla Yoğun Bakımda Takibi Yapılan Hastaların Trakeal Kültür Üremeleri

Trakeal Kültür Üremeleri	n=42
Acinetobacter baumani*	1 (%2,3)
Aspergillus fumigatus	1 (%2,3)
Candida albicans	1 (%2,3)

*: Karbapenem rezistans

Pnömoni tanısı alarak hospitalize edilen pediatrik böbrek nakil alıcılarının akciğer radyolojik görüntülemeleri değerlendirildi. Akciğer grafilerinde en sık bulgu olarak 26 (%61,9) hastane yatışında pnömonik infiltrasyon sahası, 11'inde (%26,1) bronkopnömoni ile uyumlu grafi bulgusu, 2 yatışta (%4,7) ARDS ve 1 yatışta da (%2,3) atalektazi ile uyumlu akciğer grafi bulguları saptandı (Şekil 4.14).

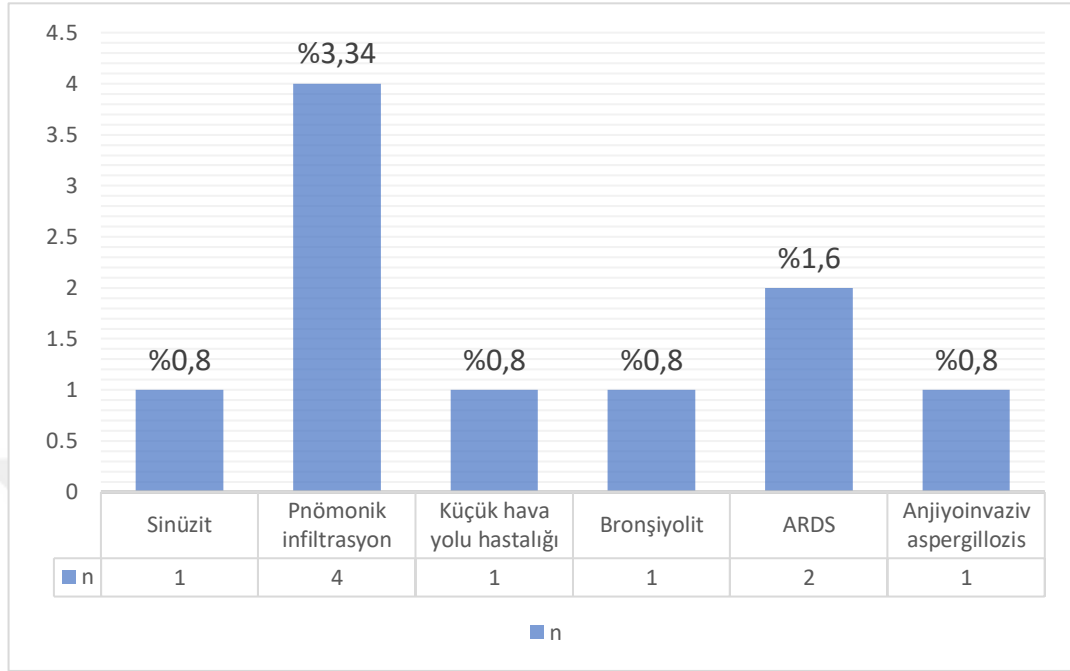
Şekil 4.14: Pnömoni Tanısıyla Hospitalize Edilen Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Akciğer Grafisi Bulguları (n=42)



ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

7 hastaya toraks tomografisi çekildi. Tomografi bulgularını incelendiğinde 4 hastada (%3,2) pnömonik infiltrasyon, 2 hastada (%1,6) ARDS bulgusu ve birinde (%0,8) anjiyoinvaziv aspergillozis bulgusu mevcuttu (Şekil 4.15).

Şekil 4.15: SYE Tanısıyla Hospitalize Edilen Pediatrik Renal Transplant Alıcılarının Tomografi Bulguları (n=118)



ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

SYE tanısı alarak yatışı yapılan hastalara verilen antibiyotik tedavileri incelendi. Pnömoni tanısı alan hastalara 27 yatışta (%64,2) sefalosporin grubu antibiyotikler, 10 yatışta (%23,8) SAM, 9 yatışta (%21,4) piperasilin tazobaktam, 11 yatışta (%26,1) meropenem, 8 yatışta (%19) vankomisin, 3 yatışta (%7,1) vorikonazol, 2 yatışta (%4,7) siprofloksasin, 2 yatışta (%4,7) kolistin, 10 yatışta (%23,8) makrolidler, 7 yatışta (%16,6) oseltamivir uygulandığı belirlendi. ÜSYE tanısı alan hastalara ise 57 yatışta (%75) sefalosporin grubu ilaçlar, 6 yatışta (%7,8) SAM, 3 yatışta (%3,9) meropenem, 2 yatışta (%2,6) makrolidler ve 7 yatışta (%9,2) oseltamivir tedavisi uygulandığı belirlendi. (Tablo 4.25).

Tablo 4.25: Pnömoni Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarına Uygulanan Antibiyotik Tedavileri

Antibiyotikler	n=42
Sefalosporinler	27 (%64,2)
Sülbaktam ampisilin	10 (%23,8)
Piperasilin Tazobaktam	9 (%21,4)
Meropenem	11 (%26,1)
Vankomisin	8 (%19)
Vorikonazol	3 (%7,1)
Siprofloksasin	2 (%4,7)
Kolistin	2 (%4,7)
Makrolidler	10 (%23,8)
Oseltamivir	7 (%16,6)

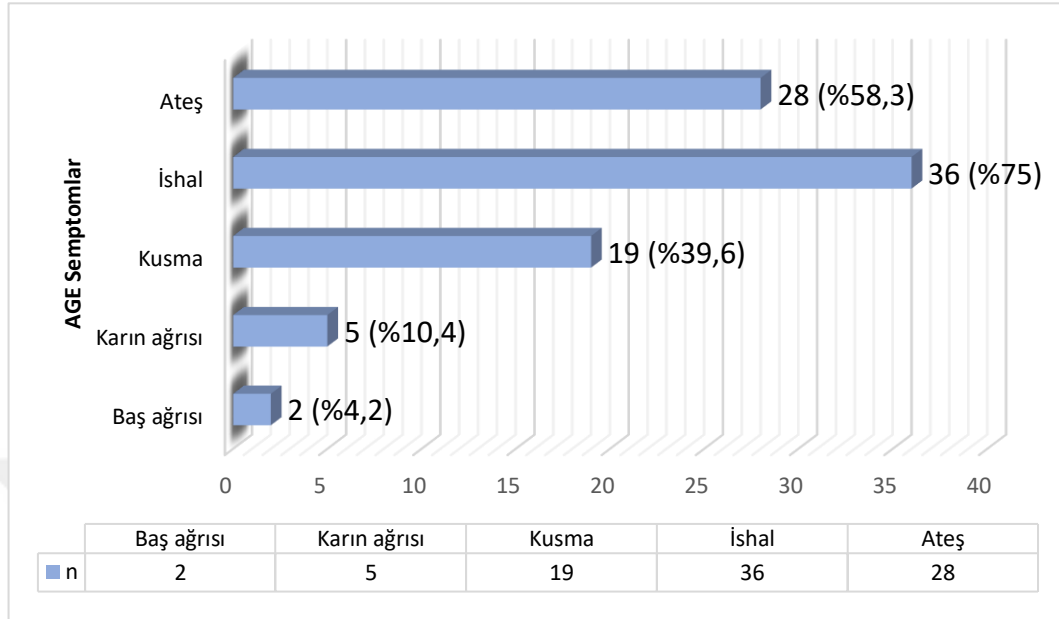
Sütun yüzdesi verilmiştir.

4.8. Akut Gastroenterit Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Hastalar

AGE tanısı alarak yataklı servislerde takip edilen böbrek nakil alıcılarının toplam 48 hastane yatışı tespit edildi. Hastaların ortalama nakil yapılma yaşı $8,06 \pm 5,38$ yıl, yatış anındaki ortalama yaşı $9,08 \pm 6,07$ yıl, hastaların hastanede kalış süresi ortalama $6,31 \pm 4,86$ gün olarak belirlendi.

AGE alarak yatışı yapılanların ilk başvuru anındaki semptomları incelendiğinde 48 yatışın 36'sında ishal (%75,0), 28'inde ateş (%58,3), 19'unda kusma (%39,6), 5'inde karın ağrısı (% 10,4) ve 2'sinde baş ağrısı (%4,2) tespit edildi (Şekil 4.16).

Şekil 4.16: AGE Tanısı Alarak Hastaneye Yatırılan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarının Başvuru Semptomları (n=48)



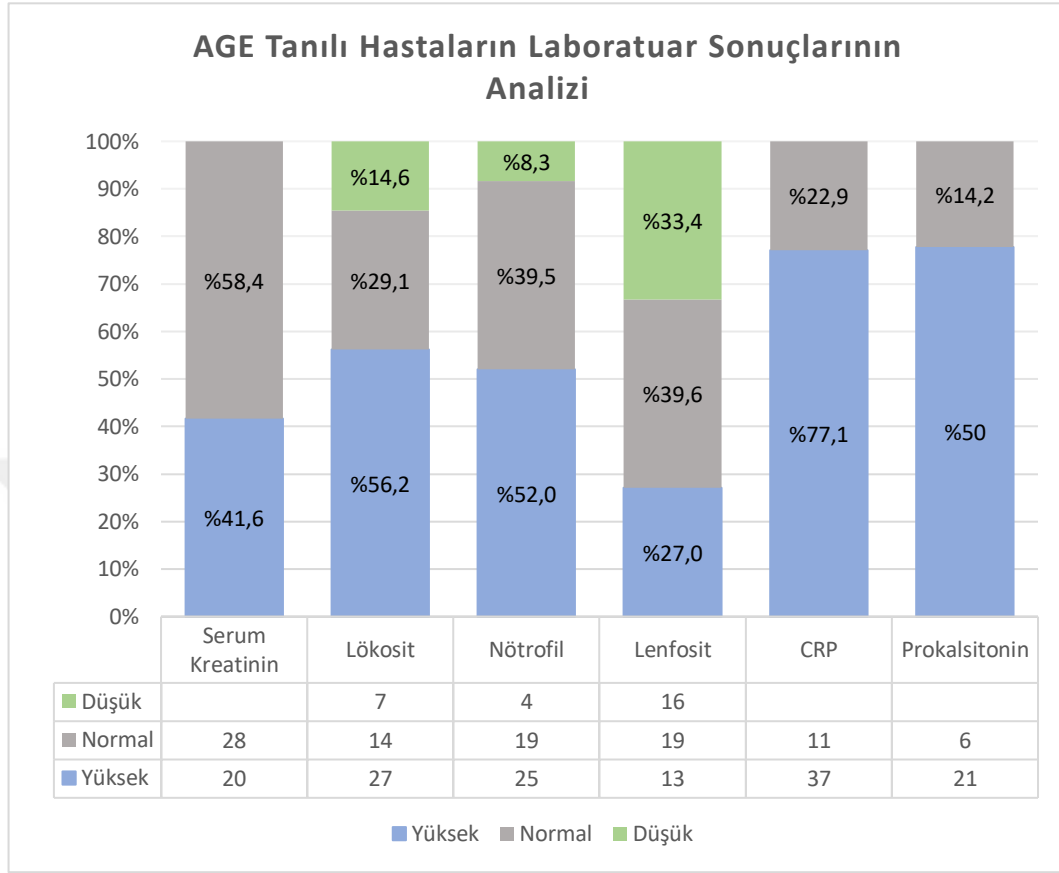
AGE tanısı ile yatışı yapılan hastaların yataklı servis takiplerinde sonuçlanan laboratuvar değerlerinden serum kreatinin yatış öncesi son kontrolde görülen değeri ortalama 1.28 ± 0.24 mg/dl, başvuru anında ortalama 1.32 ± 0.31 mg/dl, yatışın 3.günü bakılan serum kreatinin ortalama 1.04 ± 0.96 mg/dl, yatışın 7.günü bakılan değer ortalama 1.04 ± 0.96 mg/dl ve taburculuk öncesi kontrol edilen son değeri ortalama 0.68 ± 0.19 mg/dl olarak bulundu ($p=0.868$). Başvuru anı serum kreatinin parametresi değerlendirildiğinde 20 yatışta (%41,6) yüksek, 28 yatışta (%58,4) normal aralıkta olduğu belirlendi. Lökosit ise başvuru anında bakılan değeri ortalama 11337.08 ± 6856.60 /mm³, yatışın 3.günü ortalama 4935.00 ± 627.18 /mm³, taburculuk öncesi son kontrolde ise 7266.36 ± 2950.07 /mm³ olarak bulundu. Lökosit sayısı, AGE tanılı yatışlarda anlamlı değişken olarak kabul edildi ($p=0.039$) ve AGE tanılı hastaların başvurusundaki değerlendirmelerde dehidratasyonun olduğu bilinmesi sebebiyle, dehidratasyonun etkisinin de ek olarak lökosit sayısını artırabileceği şeklinde yorumlandı. Lökosit sayısı başvuru anında 27 yatışta (%56,2) yüksek, 14 yatışta (%29,1) normal, 7 yatışta (%14,6) düşük olarak tespit edildi. Nötrofil sayısı başvuru anında 25 yatışta (%52) yüksek, 19 yatışta (%39,5) normal, 4 yatışta (%8,3) düşük olarak belirlendi. Lenfosit sayısı başvuru anında

ortalama $2622,70 \pm 2058,14$ /mm³, 3. gün ortalama $1557,50 \pm 1192,37$ /mm³, taburculuk öncesi son kontrolde ise $2933,26 \pm 1609,92$ /mm³ olarak hesaplandı ve lenfosit sayısı, AGE tanılı yatışlarda anlamlı bir değişken olarak kabul edildi ($p=0,039$). Lenfosit sayısı başvuru anında 13 yatışta (%27) yüksek, 19 yatışta (%39,6) normal, 16 yatışta (%33,4) düşük olarak saptandı. CRP başvuru anında 37 yatışta (%77,1) hastada yüksek, prokalsitonin ise 21 yatışta (%50) yüksekti (Tablo 4.26 ve Şekil 4.17).

Tablo 4.26: AGE Tanısıyla Hastaneye Yatırılarak Tedavi Edilen Renal Transplant Alıcılarının Servis İzlemindeki Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Ortalama $\pm$ sd					P
	Yatış öncesi son değeri	Başvuru anı	3.gün	7.gün	Taburculuk öncesi son değeri	
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,28 $\pm$ 0,24	1,32 $\pm$ 0,31	1,04 $\pm$ 0,96	1,04 $\pm$ 0,96	0,68 $\pm$ 0,19	0,868
Lökosit (/mm³)		11.337,08 $\pm$ 6.856,60	4.935,00 $\pm$ 627,18		7.266,36 $\pm$ 2.950,07	0,039
Nötrofil (/mm ³)		7.586,45 $\pm$ 5.432,79	2.615,00 $\pm$ 935,28		3.365,45 $\pm$ 1.580,90	0,174
Lenfosit (/mm³)		2.622,70 $\pm$ 2.058,14	1.557,50 $\pm$ 1.192,37		2.833,26 $\pm$ 1.609,92	0,039
CRP (mg/dl)		16,32 $\pm$ 11,50	11,72 $\pm$ 14,86	3,34 $\pm$ 3,02	6,81 $\pm$ 9,30	0,615
Prokalsitonin (ug/L)		11,42 $\pm$ 25,58	51,20 $\pm$ 69,00		0,43 $\pm$ 0,26	0,368

Şekil 4.17: AGE Tanısıyla Hastaneye Yatırırları Renal Transplant Alıcılarının Başvuru Anındaki Laboratuar Parametrelerinin Analizi



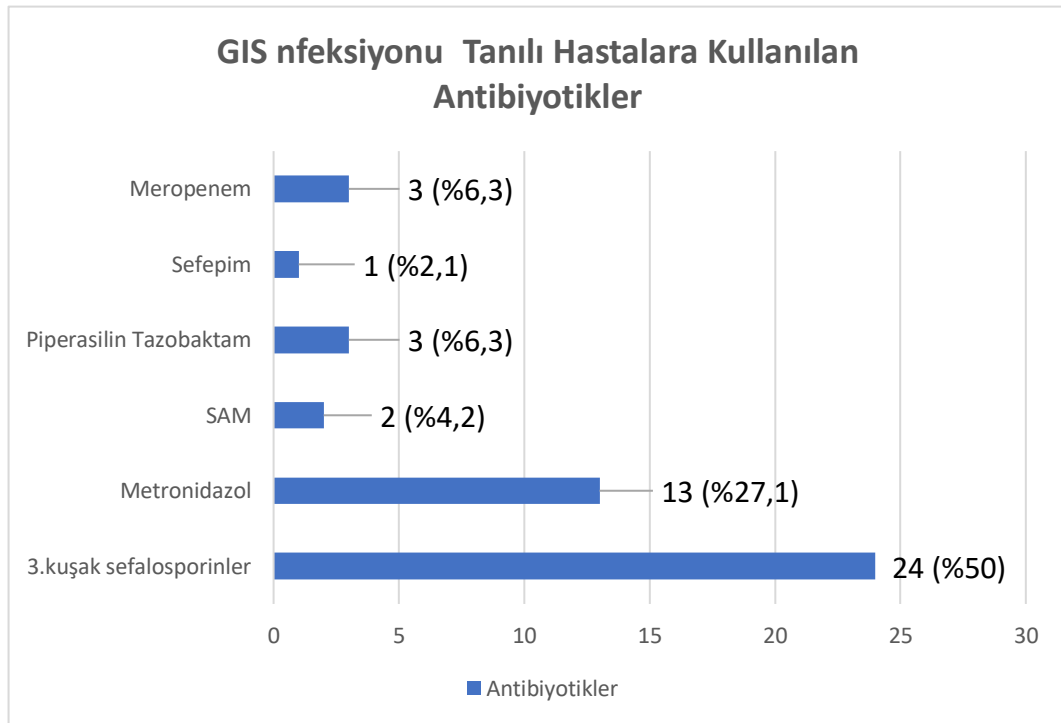
AGE tanısıyla yapılan yatışların 30'unda dışkı kültürü verisi elde edildi. Bunların 20'sinde (%66,6) üreme olmadığı görüldü, 3'ünde (%10,0) Clostridium difficile, 2'sinde (%6,6) Campylobacter jejuni, 2'sinde (%6,6) Rotavirüs, 1'inde E,histolitica (%3,3), 1'inde (%3,3) Salmonella, 1'inde (%3,3) de Cryptosporidium üremesi mevcuttu (Tablo 4.27).

Tablo 4.27: AGE Tanısı Alarak Hastaneye Yatırılan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarının Dışkı Kültüründe Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı (n=yatış sayısı)

Dışkı kültüründe üretilen mikroorganizmalar	n=30
Clostridium difficile	3 (%10)
Campylobacter jejuni	2 (%7)
Rotavirüs	2 (%7)
Salmonella	1 (%3)
Entamoeba histolitica	1 (%3)
Cryptosporidium	1 (%3)
Negatif kültür	20 (%66,6)

AGE tanısı ile yapılan yatışlarda uygulanan antibiyotik tedavilerinden en sık 24 hastada (%50) 3. kuşak sefalosporinlerin kullanıldığı, ikinci sıklıkta 13 hastada (%27,1) metronidazol kullanıldığı gözlemlendi (Şekil 4.18).

Şekil 4.18: AGE Tanısı Alarak Hastaneye Yatışı Yapılan Böbrek Nakil Alıcılarına Uygulanan Antibiyotik Tedavileri (n=48)



SAM: Sülbaktam ampisilin

4.9. Bakteriyemi Tanısıyla Hastaneye Yatırılan Hastalar

Bakteriyemi tanısıyla yapılan toplam 12 hastane yatışı mevcuttu. Bu yatışların 10'unda (%83.3) profilaktik antibiyotik kullanımı vardı, 10 yatışta (%83.3) idame immünsupresif tedavi olarak prednizolon-MMF-takrolimus rejimi, 2'sinde (%16.6) ise prednizolon-MMF-CSA rejimi kullanıldığı belirlendi.

Bakteriyemi kaynağı olarak 12 yatışın 6'sında (%50) kan kültür pozitifliği, 3'ünde (%25) ürosepsis, 3'ünde (%25) ise katater ilişkili enfeksiyon olduğu saptandı.

Kan kültür pozitiflikleri; toplam 12 yatışın 3'ünde (%25,0) Kl.pneumonia, 3'ünde (%25,0) KNS (koagülaz negatif stafilokok), 1'inde (%8,3) P.aeroginosa, 2'sinde (%16,6) MRSA (Metisilin Dirençli Stafilokok Aureus), 2'sinde (%16,6) E.coli üremesi mevcuttu. Kan kültür üremelerinin 2'sinde (%16,6) ise ESBL (+) idi. Toplam üremeler arasında direnç oranı ise %33,3 olarak hesaplandı. (Tablo 4.28).

Tablo 4.28: Bakteriyemi Tanısı Alan Böbrek Nakil Alıcılarının Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar (n=yatış sayısı)

Mikroorganizmalar	Kültür	n=12 (%)	Direnç varlığı
Kl. pneumonia	Kan	3 (%25)	1 (%33,3) ^µ
E. coli	Kan	2 (%16,6)	1 (%50,0) ^µ
KNS	Kan	3 (%25)	
MRSA	Kan	2 (%16,6)	2 (%100)
P. aeroginosa	Kan	1 (%8,3)	
E. facium	Kan	1 (%8,3)	
Toplam		12 (%100)	4 (%33,3)

µ: ESBL +

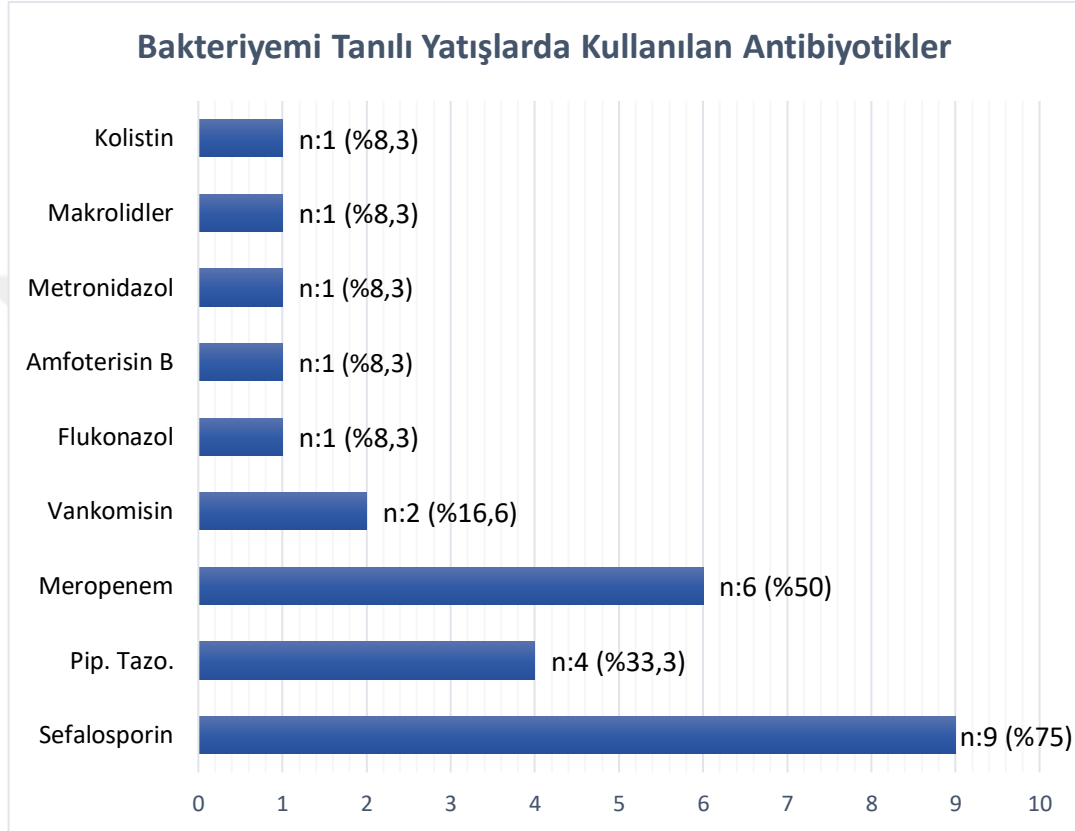
Sütun yüzdesi verilmiştir, Direnç sütununda ise satır yüzdesi verilmiştir.

A.baumani:Acinetobacter baumani, P.aeroginosa:Psödomonas aeroginosa, Kl.pnömoni:Klebsiella pnömoni, MRSA: Metisilin Dirençli Staf.Aureus, KNS:Koagülaz Negatif Stafilokok, E.coli:Escherhia Coli

Bakteriyemi tanısı konulan hastalara uygulanan antibiyotikler analiz edildiğinde, 9 hastane yatışında (%75) sefalosporin grubu ajanların kullanıldığı, 4'ünde (%33,3) piperasilin tazobaktam, 6'sında (%50) meropenem, 2'sinde

(%16,6) vankomisin ve 1'er (%8,3) yatışta da flukonazol, amfoterisin B, metronidazol, makrolid grubu ajanlar ve kolistin kullandığı belirlendi (Şekil 4.19).

Şekil 4.19: Bakteriyemi Tanısı Alan Böbrek Nakil Alıcılarına Uygulanan Antibiyotik Tedavileri (n=12)



Pip. Tazo.: Piperasilin Tazobaktam

Bakteriyemi gelişen hastaların risk faktörleri analiz edildi. Bunlardan erkek cinsiyetin bakteriyemi gelişme riskini yaklaşık 2.49 kat arttırdığı belilendi, (OR=2,49, p=0,298). Canlı donör bakteriyemi için risk faktörü olarak alınmadı (OR=0,48, p=0,507). Profilaktik antibiyotik kullanımının olması bakteriyemi riskini artırmadığı yönündeydi (OR=0,615, p=0,538). Rejeksiyon epizodları olan hastalarda ise bakteriyemi riskinin 2.33 kat arttığı izlendi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (OR=2,33, p=0,307). Santral venöz katater varlığının bakteriyemi riskini 8,25 kat arttırdığı görüldü (p <0,001). Nakil yapılma yaşı (OR=1,08, p=0,339) ve hastanın güncel yaşı (OR=1,03, p=0,621) bakteriyemi için anlamlı bir

risk faktörü değildi. Primer hastalığın ÇAKUT olması, bakteriyemi riskini arttırmadığı yönünde kabul gördü (OR=0,471, p=0,474). Post-transplant VUR gelişen hastalarda da riskin artmadığı gözlemlendi (OR=0,545, p=0,371) (Tablo 4.29).

Tablo 4.29 : Bakteriyemi Tanısı Alan Hastaların Risk Faktörleri

Faktörler	OR	CI (%95)	P
Erkek cinsiyet	2,492	0,44-13,87	0,298
Canlı donör	0,480	0,05-4,18	0,507
Profilaktik antibiyotik	0,615	0,13-2,89	0,538
Rejeksiyon epizodları	2,331	0,45-11,86	0,307
Santral venöz katater	8,250	2,31-29,37	0,001
Nakil yapılma yaşı	1,083	0,91-1,28	0,339
Güncel yaş	1,039	0,90-1,18	0,621
ÇAKUT	0,471	0,06-3,69	0,474
Post-transplant VUR	0,545	0,14-2,04	0,371

Logistic Regresyon

ÇAKUT: Konjenital Üriner Sistem ve Böbrek Anomalisi, VUR:Vezikoüretal Reflü

4.10. Yoğun Bakım Ünitesi Yatışları ve Ölüm Oranları

Çalışmaya alınan toplam 226 hastadan yoğun bakım yatışı olan 9 hasta ve bunların 11 yoğun bakım ünitesi yatışı mevcuttu. Ortalama yoğun bakım ünitesinde kalış süresi $6,36 \pm 4,75$ gün olarak bulundu.

Pediyatrik böbrek nakil alıcılarının enfeksiyon tanıları ile yapılan hastane yatışlarındaki yoğun bakım yatışı olanlar, inotrop tedavisi ihtiyacı olanlar ve eksitus olanlar hesaplandı. Üriner sistem enfeksiyon tanısı konulan hastaların yoğun bakım takibi gerektiren hastane yatışı sayısı 2 (%1), inotrop tedavi uygulanan hastaların yatış sayısı 4 (%2) olarak hesaplandı, eksitus olan hasta yoktu. Pnömoni tanısı konulan hastaların yoğun bakım takibi gerektiren hastane yatışı sayısı 5 (%4,2), inotrop tedavi uygulanan hastaların yatış sayısı 5 (%4,2) olarak hesaplandı, eksitus olan 3 hasta sayısı (%2,5) olarak belirlendi. İntraabdominal enfeksiyon tanılı hastaların yoğun bakım gereksimi 1 yatışta (%12,5) mevcuttu ve 1 hasta (%12,5) eksitus olarak sonuçlandı. Bakteriyemi tanılı hastaların 2'sinde (%16,7) yoğun

bakım gereksinimi, 2'sinde (%16,7) inotrop tedavi ihtiyacı oldu ve 2 hasta (%16,7) da eksitus olarak sonuçlandı. SSS enfeksiyonu tanısı alan 1 hasta mevcuttu, 76 gün hastanede kalış süresi ve yoğun bakım gereksinimi olduğu belirlendi. ÜS YE, AGE, katater ilişkili enfeksiyon, CMV viremisi, zona, sellülit, febril nötropeni, epididimit tanısı alan hastaların yb gereksinimi, inotrop ihtiyacı yoktu (Tablo 4.30).

Tablo 4.30: Böbrek Nakil Alıcılarının Enfeksiyon Tanılarına Göre Yoğun Bakım Ünitesi Yatışları, İnotrop Tedavisi Gerektiren Yatışlar ve Eksitus Olan Hastalar (n=yatış sayısı)

Enfeksiyon Tanısı	Yoğun bakım	İnotrop	Eksitus
İYE (n=205)	2 (%1)	4 (%2)	0
ÜS YE	0	0	0
Pnömoni (n=42)	5 (11,9)	5 (11,9)	3 (%7,1)
AGE	0	0	0
İntraabdominal enfeksiyon (n=8)	1 (%12,5)	0	1 (12,5)
Katater ilişkili enfeksiyon	0	0	0
Bakteriyemi (n=12)	2(%16,7)	2 (%16,7)	2 (%16,7)
CMV viremisi	0	0	0
Zona	0	0	0
Sellülit	0	0	0
Febril nötropeni	0	0	0
SSS enfeksiyonu (n=1)	1 (%100)	0	0
Epididimit	0	0	0

Kısaltmalar: İYE:İdrar Yolları Enfeksiyonu, ÜS YE: Üst Solunum Yolları Enfeksiyonu, Enf.:Enfeksiyon, SSS: Santral SinirSistemi,

Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların olabilecek risk faktörleri değerlendirildi. Çalışmamızda nakil yapılma yaşı ($p=0,421$, $OR=0,951$), enfeksiyon tanısı aldığı andaki yaşı ($p=0,709$, $OR 0,977$), nakil öncesi viral seroloji değerlendirilerek aşılana grup ($p=0,616$, $OR=0,792$), post transplant rejeksiyon gelişen grup ($p=0,113$, $OR=0,337$), İYE tanısı alan grup ($p=0,389$, $OR=0,397$), JJ stent ($OR=2,092$, $p=0,285$), lökopeni ($OR=1,448$, $p=0,640$), kadavra donör ($OR=1,464$, $p=0,640$), pnömoni tanısı ($OR=2,099$, $p=0,371$), profilaktik antibiyotik kullanımı ($OR=0,0552$, $p=0,456$) yoğun bakım yatışları için istatistiksel anlamlı

risk faktörü olarak saptanmadı. Post-transplant VUR gelişen hasta grubu her ne kadar OR=4,011 ve $p<0,001$ olsa da, İYE'nin kendisi yoğun bakım için bir risk faktörü değilken VUR gelişiminin risk faktörü olması dikkat çekiciydi. Santral venöz katater varlığı yoğun bakım yatışlarını yaklaşık 9 kat artırıyordu ($p=0,001$) (Tablo 4.31).

Tablo 4.31: Enfeksiyon Tanısı Alarak Yatışı Yapılan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarının Yoğun Bakım Yatışları İçin Risk Faktörleri

Faktörler	OR	CI (%95)	P
Nakil yapılma yaşı	0,951	0,841-1,075	0,421
Enfeksiyon tanısı anındaki yaşı	0,977	0,867-1,102	0,709
Nakil öncesi aşılama yapılan grup	0,792	0,319-1,969	0,616
Kadavra donör	1,464	0,296-7,239	0,640
JJ stent	2,092	0,540-8,096	0,285
Santral venöz katater	9,452	2,587-34,535	0,001
Lökopeni	1,448	0,305-6,877	0,641
Rejeksiyon epizodları	0,337	0,088-1,295	0,113
İYE	0,397	0,048-3,246	0,389
Pnömoni	2,099	0,414-10,648	0,371
Post-transplant VUR	4,011	1,973-8,152	<0,001
Profilaktik antibiyotik kullanımı	0,552	0,116-2,633	0,456

Kısaltmalar: İYE: İdrar Yolları Enfeksiyonu, VUR: Veziko Üretral Reflü

Enfeksiyon yatışlarında eksitus olan 6 hasta mevcuttu. Bu hastalarda üreyen mikroorganizmalar değerlendirildi. Pnömoni tanılı 3 hasta, bakteriyemi tanılı 2 hasta, intraabdominal enfeksiyon tanılı da 1 hasta eksitus oldu. Pnömoni tanılı hastaların birined trakeal kültürde aspergillus fumigatus ve candida albicans üremesi oldu, bir diğer pnömoni vakasında trakeal kültürde meropenem dirençli A.baumani üremesi olduğu görüldü. Diğer pnömoni vakasında kültürlerinde üreme görülmedi (Tablo 4.32).

Tablo 4.32: Eksitus Olan Hastaların Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi

Hasta no	Post-tx zamanı	Yatış Tanısı	Patojenler
1	23 ay	Pnömoni	Trakeal kültürde; Aspergillus fumigatus Candida albicans
2	36 ay	Pnömoni	Trakeal kültürde A.baumani (Meropenem R)
3	25 ay	Pnömoni	Üreme yok
4	1-6ay	Bakteriyemi	Kan kültüründe; P.aeroginosa Katater kültüründe; P.aeroginosa
5	14 ay	Bakteriyemi	Kan kültüründe; Kl.pneumonia Katater kültüründe; Kl.pneumonia
6	<1ay	İntraabdominal enfeksiyon	Böbrekte fungus topu

A.baumani:Acinetobacter Baumani, Kl.Pneumonia:Klebsiella Pneumonia, tx:Transplant

Mortalite için risk faktörleri analizi yapıldığında, yoğun bakım gereksiniminin riski 350 kat arttırdığı belirlendi ($p<0,001$). Mekanik ventilatör ihtiyacı olması da aynı şekilde riski 1060 kat arttırıyordu ($p<0,001$). Profilaktik antibiyotik kullanımının mortalitenin artışına etkisi olmadığı şeklinde yorumlandı ($OR=0,242$, $p=0,107$). Dirençli mikroorganizma üremelerinin de mortalite artışında bir risk faktörü olmadığı kabul edildi ($OR=1,070$, $p=0,942$). Kız cinsiyet de mortalite için risk faktörü olarak alınmadı ($OR=0,410$, $p=0,307$). Santral venöz kataterin mortalite riskini yaklaşık 16 kat arttırdığı saptandı ($p=0,001$). Rejeksiyon epizodlarının mortalite üzerine etkisi olmadığı varsayıldı ($OR=0,642$, $p=0,707$). Vericinin kadavra olmasının da mortalite riskini arttırmadığı görüldü ($OR=0,392$, $p=0,394$). Bakteriyemi gelişen hastalarda ise mortalite oranı yaklaşık 20 kat arttırdı ($p=0,001$). Pnömoni tanılı hastalar için mortalite riskinin yaklaşık 9.9 kat arttırdığı belirlendi ($p=0,006$.) (Tablo 4.33).

Tablo 4.33 : Enfeksiyon Tanısı Alarak Yatışı Yapılan ve Mortalite Gelişen Hastaların Risk Faktörleri

Faktörler	OR	CI (%95)	P
Yoğun bakım gereksinimi	350	35,32-3467,58	<0,001
Mekanik ventilatör ihtiyacı	1060	82,16-13674,34	<0,001
Profilaktik antiyotik kullanımı	0,242	0,040-1,350	0,107
Dirençli mikroorganizmalar	1,070	0,170-6,530	0,942
Kız cinsiyet	0,410	0,074-2,264	0,307
Santral venöz katater	16,041	3,070-83,560	0,001
Rejeksiyon epizodları	0,642	0,065-6,375	0,707
Bakteriyemi	20,804	3,405-127,044	0,001
Pnömoni	9,923	1,937-50,870	0,006
Kadavra donör	0,392	0,045-3,384	0,394

5. TARTIŞMA

Pediatric böbrek nakil alıcıları uzun dönem immüsupresyon kullanım gereksinimleri sebebiyle çeşitli enfeksiyonlar için risk altındadır. Bu enfeksiyonların sonucunda uzun hastane yatışları, dirençli mikroorganizma üremeleri riski ve bunların zorlu tedavileri, greft kayıpları veya greft fonksiyon bozukluğu gibi morbidite ve mortalite gibi ciddi durumlarla karşı karşıya kalabilmektedirler.

Bizim çalışmamızda yaklaşık 9 yıllık izlem süresi boyunca 226 böbrek nakil alıcısının verileri analiz edildi. Alıcıların demografik özellikleri, nakil öncesi ve nakil sonrası değerlendirilmeleri, geçirilmiş rejeksiyon tedavileri, enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışlarındaki acil servis, poliklinik başvurusu ve yataklı servis izlemindeki tüm verileri, laboratuvar sonuçları, yapılan radyolojik görüntülemeleri, uygulanan antibiyotik tedavileri, yoğun bakım gereksinimleri ve mortalite verileri analiz edilmiştir.

Çalışmamızdaki pediatrik böbrek alıcılarının %54,9'u erkek, %45,1'i kızdı (E:K =1,2:1). Hastaların nakil anındaki yaşı ortalama 10,54±5,40 yıl, izlem süreleri ise ortalama 5,01±2,68 yıldır. Çalışmamızda erkek popülasyonu kızlara göre daha yüksekti. Ashkenazi-Hoffnung ve ark.[23] yapmış olduğu bir çalışmada E:K oranı 1,9:1 olarak, Weigel ve ark.[24] yaptığı başka bir çalışmada ise E:K oranı 1,43:1 olarak hesaplanmış ve Becker-Cohen ve ark. [25] çalışmasında ise E:K oranı 1,32:1 olarak hesaplanmış ve bu çalışmalarda erkek popülasyonun bizim çalışmamızdaki gibi kızlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmalardaki E:K oranının bizim çalışmamıza nazaran daha yüksek oranlarda olduğu görülmektedir.

Hastaların primer hastalıkları incelendiğinde bu çalışmada; %36,7'si CAKUT, %15,5 FSGS, %9,7 CNS, %3,1 HÜS, %4 diğer glomerüler hastalıklar, %3,1 tübülointerstisyel hastalıklar, %15 kistik böbrek hastalıkları, %1,2 taş hastalıkları, %7,1 primeri belli olmayan KBH ve %4,4 de diğer hastalıklar şeklindeydi. Weigel ve ark. [24] yaptığı bir çalışmada ise; %39,8 CAKUT, %22,4 glomerülonefritler, %11,2 nefronofitizis, %5,1 HÜS, %8,2 kistik böbrek

hastalıkları, %11,2 diğer hastalıklar olarak sonuçlanmış. Çalışmamızla karşılaştırıldığında; her iki çalışma için de primer hastalıklar arasından CAKUT tanısı en sık tespit edilen tanı olmuştur ve benzer oranlardadır. Literatür taramalarında en sık çocuk böbrek yetmezliği nedeninin CAKUT olduğu bilinmektedir. Kistik böbrek hastalıkları tanısı için bizim çalışmamızda nefronofitizisin ve diğer kistik hastalıkların ayrımı yapılmamış olup tek başlıkta toplanmıştır. Toplama bakıldığında kistik böbrek hastalıkları çalışmamızda daha az oranda görülmüştür. Yine glomerülonefritler ve HÜS de çalışmamızda daha az orandadır. Yine Becker-Cohen ve ark. [25] yaptığı bir çalışmada ise primer böbrek hastalıkları oranları; %33,3 CAKUT, %22,2 FSGS, %2,7 konjenital nefrotik sendrom, %13,8 kistik böbrek hastalıkları, %5,5 HÜS, %2,7 primeri bilinmeyen KBH, %2,7 MPGN idi. En sık olarak CAKUT tanısı ve ardından FSGS sıklığının fazla olması çalışmamızla benzerdi. Çalışmamızda primeri konjenital nefrorik sendrom olan hasta sayısı yaklaşık 3.5 kat daha fazla, primeri bilinmeyen KBH tanısı ise 2.5 kat fazlaydı. Kistik böbrek hastalıkları ve glomerülonefrit oranları benzerdi. HÜS ise Becker-Cohen ve ark. [25] çalışmasında daha yüksek orandaydı.

Dönor tiplerine bakıldığında; %70,8 canlı donör, %29,2 kadavra donör çalışmamızda mevcuttu. Ashkenazi-Hoffnung ve ark.[23] çalışmasında ise %52,5 kadavra ve %47,8 canlı donör mevcuttu, çalışmamıza ters oranda bir kadavra/canlı oranı mevcuttu. Torricelli ve ark. [26] çalışmasında ise kadavra donör %31,8, canlı donör ise %68,2 idi ve çalışmamız oranları ile benzer bulundu. Merkezimizde nakil hazırlığı yapılan hastalarda gönüllülük esasına dayanarak önce akrabalarından, sonra akraba dışından olmak üzere canlı donör, böbrek nakil vericisi olarak araştırılması ilk planda olmasına bağlı bir sonuç olarak yorumlandı. Ülkemizde kadavra donör bağış oranının düşük olmasının da bu sonuca katkısı olduğu düşünüldü.

Donör akrabalık ilişkisi değerlendirildiğinde, %48,2 anne, %35 baba, %2,5 kardeş, %4,3 büyükanne, %2,5 büyükbaba ve %7,5 diğer olarak çalışmamızda veriler elde edildi. Bu da merkezimizde canlı vericiler için en uyumlu olunabilecek ve gönüllülük oranı yüksek tespit edilen, en sık donör uygunluğu için taranan anne ve baba olması sebebiyle olduğu düşünüldü.

Çalışmadaki hastaların yaklaşık 9 sene süreyle izlem dönemindeki hastane yatışları incelenmiş olup, %17'sinin rejeksiyon sebebiyle, %69'unun enfeksiyon sebebiyle, %14'ünün de diğer nedenlerde yatışının olduğu tespit edildi. Başka bir çalışmada [27] rejeksiyon yatışların oranı %23 olarak tayin edilmiş, %39,6 oranında da enfeksiyonlar nedenli yatışlar yapıldığı belirlenmiştir. Bizim hastanemizde enfeksiyon nedenli yatış sebebi, bu çalışmaya göre yaklaşık 1.7 kat daha yüksekti. Diğer çalışmada ise rejeksiyon nedeniyle yapılan yatış oranları yaklaşık 1.3 kat daha yüksekti.

Çalışmamızda enfeksiyon tanısı alarak hastaneye yatışı olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldı. Enfeksiyon nedeniyle yatışı olan grubun transplant yaşının ve güncel yaşının diğer gruba göre daha küçük olduğu saptandı. Diğer parametreler arasında fark gözlenmedi. Hogan ve ark yaptığı bir çalışmada ise, enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, risk faktörleri böbrek naklinde daha genç yaş, daha yüksek sayıda HLA uyumsuzluğu ve ilk antikalsinörin tedavisi olarak takrolimus yerine siklosporin kullanımıydı. Yaptığımız çalışmada verilerimiz arasında HLA uyumsuzluğu değerlendirmesi yoktu fakat; bu sonuçlar, çalışmamızla benzer nitelikteydi.

Çalışmamızda enfeksiyon nedeniyle yatış yapılan böbrek nakil alıcılarının yatış tanıları arasında %47,5 İYE, %17,6 ÜSYE, %9,7 pnömoni, %11,1 AGE, %0,5 sellülit, %0,5 katater ilişkili enfeksiyon, %1,9 intraabdominal enfeksiyon, %2,8 bakteriyemi, %0,2 SSS enfeksiyonu, %1,9 zona, %5,1 CMV viremisi, %0,2 cerrahi alan enfeksiyonu, %0,2 epididimit, %0,2 trombofilebit tespit edildi. Ashkenazi-Hoffnung ve ark.[23] yaptığı bir çalışmada ise %40 oranında İYE tanısı, %15,4 ÜSYE, %34,1 pnömoni, %1,2 intraabdominal enfeksiyon, %2,4 sellülit, %2,4 katater ilişkili enfeksiyon, %5,9 bakteriyemi oranları mevcuttu. İki çalışmada da İYE, ÜSYE, intraabdominal enfeksiyon oranları benzerdi. Bakteriyemi, pnömoni, sellülit, katater ilişkili enfeksiyon oranları Ashkenazi-Hoffnung ve ark. [23] yaptığı çalışmada daha yüksek orandaydı. Shendi ve ark. [28] yaptığı bakteriyemi gelişen böbrek nakil alıcılarında yaptığı bir çalışmada, %66 üriner sistem enfeksiyonu, %9 gastrointestinal sistem enfeksiyonu, %5 cilt kaynaklı enfeksiyonlar, %9 cerrahi kaynaklı enfeksiyonlar, %3 solunum sistemi enfeksiyonları ve %19 da kaynağı

bilinmeyen enfeksiyonlar saptanmış. Bizim çalışmamızla benzer olarak üriner sistem enfeksiyonlarının birinci sıklıkta olduğu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının da benzer oranlarda olduğu görüldü. Fakat cilt kaynaklı ve cerrahi kaynaklı enfeksiyonlar Shendi ve ark. [28] çalışmasında daha yüksek oranlardaydı. Solunum sistemi enfeksiyonları ise bizim çalışmamızda daha yüksekti. Chavers ve ark. [29] yaptığı bir çalışmada 17 yıl süreyle takibi yapılan pediatrik böbrek nakil alıcılarının enfeksiyon nedeniyle olan yatışlarının %26'sı clostridium enteriti, %29'u üriner sistem enfeksiyonu, %14'ü katater ilişkili enfeksiyon, %10'u CMV viremisi ve %13'ü de VZV enfeksiyonu nedeniyle olduğu saptanmış. Bizim yaptığımız çalışmada olduğu gibi üriner sistem enfeksiyonu en sık enfeksiyon nedeni yatış olmuştur fakat daha düşük oranlardadır. Chavers ve ark. [29] çalışmasında ÜSYE ve pnömoni sıklığı çok az saptanıp çalışmada önemsiz oranlarda olduğu belirtilmiştir, bizim çalışmamızda ise ÜSYE ve pnömoni yatış sıklığının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Gastroenterit ve CMV viremisi sıklığı ise bizim çalışmamıza göre yaklaşık 2 kat yüksek oranda saptanmıştır. VZV ilişkili enfeksiyonların da Chavers ve ark. [29] yaptığı çalışmaya göre, bizim çalışmamızda oldukça düşük oranda olduğu görülmektedir. Tüm bu değerlendirmelere bakarak çıkardığımız sonuç üriner sistem enfeksiyonu sıklığının, pediatrik böbrek nakil alıcılarında en sık post-transplant enfeksiyon nedeni olduğudur.

Böbrek nakil alıcılarının aylara göre yatış sebeplerine bakıldığında; ilk 1 ay cerrahi alan enfeksiyonları, alıcı kaynaklı enfeksiyonlar, anostomoza bağlı enfeksiyonlar, katater enfeksiyonları, nozokomiyal ve dirençli enfeksiyonlar görülmektedir. 1-6 ay arasında yoğun immünsupresyon kullanılan dönem olup fırsatçı enfeksiyonlar, viral enfeksiyonların sıklığı artmıştır. 6 aydan sonra ise daha çok toplum kökenli enfeksiyonlar ve geç viral enfeksiyonlar görülmektedir [5]. Bu çalışmada ise; nakil sonrası 1 ayın altında yapılan hasta yatışlarının oranı %9, 1-6 ay arası yapılan yatışların oranı %32,8, 6 aydan sonra yapılan yatışların oranı ise %58,2 idi. En sık 6 ayın üzerinde enfeksiyon nedeniyle yatışlar mevcuttu. Tüm gruplarda en sık İYE tanısıyla yatış yapıldığı görüldü. Ashkenazi-Hoffnung ve ark.[23] yaptığı bir çalışmada ise, böbrek nakil alıcılarının ateşli enfeksiyon

nedeniyle yatışlarının %30,3'ünün ilk 1 ayda, %46,4'ü 1-5 ay arasında ve %23,2'sinin ise 5. aydan sonra olduğu belirtilmişti. Çalışmamızla kıyaslandığında en sık enfeksiyon yatışlarının 1-5 ay arasında olduğu, bizim çalışmamızda ise post-transplant 6 aydan sonra sıklığının arttığı yorumu yapıldı. Bunun çalışmamızdaki enfeksiyonların çoğunluğunun toplum kökenli enfeksiyonların oluşturduğu gerekçesiyle olabileceği düşünüldü. Shendi ve ark. yaptığı bir çalışmada [28] ise nakil sonrası ilk 12 ayda gelişen enfeksiyonlar %44,8 oranında, 12 aydan sonra gelişen enfeksiyonlar ise %55,2 oranındaydı. Bu çalışmada da aynı bizim çalışmamızda olduğu gibi nakil sonrası 12.aydan sonra gelişen enfeksiyonlar daha yüksek oranlardaydı.

Enfeksiyon tanısıyla yatan hastalardan alınan kültür üremelerinde; dirençli mikroorganizma üreyen hastalar ile dirençli olmayan mikroorganizma üremeleri olan hastalar karşılaştırıldı. Profilaktik antibiyotik kullanılan hastalar dirençli mikroorganizma üremelerinin olduğu grupta %98,9 oranında, diğer üremelerin olduğu grupta %91,5 idi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,040$). Post-transplant VUR gelişen hastalar dirençli mikroorganizma üremelerinin olduğu grupta %65,9, diğer üremelerin olduğu grupta ise %51,1 oranındaydı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,027$). Ancak, hastanede kalış süresi (median), cinsiyet, JJ stent varlığı, yoğun bakım gereksinimi, mortalite için iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bodro ve ark. [30] yaptığı bir çalışmada solid organ nakil alıcılarında üreyen dirençli mikroorganizmalar ile diğer mikroorganizmalar karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı olan farklar, venöz katater varlığı, üriner katater varlığı, CNI kullanımı, profilaktik antibiyotik kullanımı, yoğun bakım gereksinimi, invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı, 30 günlük mortalite olarak belirlenmiş idi ve bu değişkenlerin tamamı dirençli patojen üremeleri olan grupta daha yüksek orandaydı. Hastanede kalış süresi (median) ise dirençli patojen üremelerinin olduğu grupta daha uzundu ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı.

Çalışmamızda İYE tanısı alarak hastaneye yatırılan hastaların yatış öncesi hastane veri tabanından alınan son serum kreatinin değeri ortalama 1,10 mg/dl, taburculuk öncesi son bakılan serum kreatinin değeri ise yine 1,10 mg/dl idi.

Başvuru anında tespit edilen serum kreatinin değerleri ise ortalama 2,06 mg/dl olarak hesaplanmış olup, yatış öncesi son kontroldekine göre yaklaşık 1,9 katına çıktığı belirlendi. John ve ark. [31] çalışmasında ise enfeksiyon nedeniyle yatırılan böbrek nakil alıcılarında serum kreatinin ortalama değeri başlangıçta 1,15 mg/dl iken, takipte 1.83 mg/dl'ye çıkmıştı ve bu bazal değer 1.5 katına çıktığı anlamına gelmekteydi. Hastaların taburculuk öncesi bazal serum kreatinin değeri yükselmiş olarak bulunmuştu. Bizim çalışmamızda enfeksiyon öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde bazal serum kreatinine göre artış izlenmedi.

Bu çalışmada İYE tanılı hastaların idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar şu şekildeydi: %43,7 E.coli, %32,3 Klebsiella, %6,8 Enterococcus, %4,5 Enterobacter, %0,8 Candida, %5,8 Psödomonas, %3,4 Proteus, %0,4 Acinetobacter, %0,9 Citrobacter üremesi mevcuttu. John ve ark. [31] üriner sistem enfeksiyonu olan böbrek nakil alıcıları ile yaptığı çalışmada ise %37 E.coli, %13 Psödomonas, %15 Enterococ, %2 Streptokok, %2 Enterobacter, %4 Proteus, %2 Klebsiella, %4 Citrobacter, %4 Stafilokok, %15 diğer bakteri üremeleri mevcuttu. İki çalışmada da E.coli üreme sıklığı birinci sıradaydı, bizim çalışmamızda oran olarak daha yüksekti. Çalışmamızda diğer çalışmaya göre klebsiella bakteri üreme oranımız daha fazla idi ve ikinci sıradaydı. Enterobacter üreme oranlarımızın da daha yüksek olduğu görüldü. John ve ark.[31] çalışmasında, psödomonas, enterococcus, citrobacter üremesi bizim çalışmamızdaki oranlardan fazlaydı. Yine böbrek nakil hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada [32] üriner kültürde üremeler sırasıyla en sık E.coli, enterococ, psödomonas, klebsiella, candida şeklindeydi. E.coli sıklığı birinci sıklıkta ve çalışmamızla benzerdi, fakat bizim çalışmamızda ikinci sıklıkta klebsiella, üçüncü sıklıkta enterococcus bakteriler üretilmiştir.

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan hastaların idrar kültürlerinde üretilen mikroorganizmaların direnç durumu da incelendi. Pozitif idrar kültürlerinin %45,2'sinde direnç gelişimi olan mikroorganizmalar tespit edildi. Bunlardan; E.coli üreyenlerin %54,5 inde, Klebsiella üreyenlerde %49,2'sinde, Enterobacter üremelerinin %20'sinde, Proteus mirabilis üreyenlerin %14,2'sinde ESBL pozitifliği olduğu görüldü. Enterokok üremelerinin %50'sinde vankomisin direnci

mevcuttu. Psödomonas üremelerimin ise %50'sinde karbapenem direnci geliştiği belirlendi.

İYE tanılı böbrek nakil alıcılarında, idrar kültüründe üreyen dirençli mikroorganizmalar ile dirençli olmayan üremelerin olduğu iki grup karşılaştırıldı. İki grup arasında cinsiyet, post-transplant VUR, rejeksiyon epizodları, indüksiyonda ATG rejimi uygulanması, idame immünsupresif tedavi, tekrarlayan İYE, yoğun bakım gereksinimi, JJ stent varlığı ve greft kaybı açısından farklılık saptanmadı. TMP-SMZ kullanan hastalarda ise daha sık dirençli mikroorganizma üremesi olduğu belirlendi ($p=0,007$). Pinheiro ve ark. [33] yaptığı erişkin böbrek nakil alıcılarıyla yapılan bir çalışmada üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda ESBL (+) olanlar ve diğer grup karşılaştırılmış. İki grup arasında cinsiyet, yaş, rejeksiyon epizodları, indüksiyon tedavisi, tacrolimus+MMF kullanımı açısından farklılık saptanmamış. Yalnız tekrarlayan İYE geçirme riski için iki grup arasında farklılık olduğu belirlenmiş.

Çalışmamızda, İYE tanısı alan hastaları için risk faktörlerini belirledik. Kız cinsiyet riski 2 kat arttırıyordu. Primer hastalığı CAKUT olanlar riski 2.9 kat arttırıyordu. Nörojen mesane primeri ise riski yaklaşık 6 kat arttırıyordu. Post-transplant ilk 6 ay, İYE riskini 4 kat arttırıyordu. Post-transplant VUR gelişenlerde risk 15 kat artmıştı. Son olarak JJ stenti olanlarda risk 5 kat artmıştı. Yapılan başka bir çalışmada [32] bakteriyel üriner sistem enfeksiyonunu artıran risk faktörleri arasında riski artıran kadın cinsiyet (OR=5,8, CI %95: 3,79-8,89), kadavra donör (OR=3,6, CI %95:1,0-12,7), akut rejeksiyon epizodları (OR=3,84, CI %95:1,37-10,79) olarak tespit edilmişti. Çalışmamızla karşılaştırıldığında kadavra donör ve rejeksiyon epizodları risk faktörü olarak tayin edilmedi. Kız cinsiyet her iki çalışmada da risk faktörüydü.

Bu çalışmada ilk başvuru semptomları arasında ateş olan İYE tanısı alan hastalarla, ilk başvuru semptomları arasında ateş olmayan İYE geçiren hastaları karşılaştırdık. Yaptığımız analizde primer hastalığın CAKUT olması, cinsiyet, kullanılan immünsupresif tedaviler, hastanın güncel yaşı ve nakil yapılma yaşı, transplant sonrası gelişen VUR, indüksiyonda ATG kullanımı, JJ stent varlığı iki

grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu. Antibiyotik profilaksisi alanlarda ateşli İYE geçirme oranı daha yüksekti ($p=0,019$). Donör tipi için ise kadavra donöre sahip olan alıcılarının çoğunluğu ateşli İYE geçiren hastalardı ($p=0,054$). Weigel ve ark. [24] yaptığı bir çalışmada ateşli ve ateşsiz üriner sistem enfeksiyonu geçiren hastalar karşılaştırıldığında ise; CAKUT dışı hastalıklar veya glomerülonefrit primerinde olma için ateşsiz İYE geçirme oranı daha yüksek saptanmıştı. Alıcının yaşının küçük olması da ateşli İYE için anlamlı risk oluşturmuyordu. Çalışmamızda bu değişkenler ateşli ve ateşsiz İYE tanı grupları arasında istatistiksel anlamlı olarak saptanmadı.

Tekrarlayan İYE geçiren hastalar için risk faktörleri analiz edildiğinde, pre-transplant VUR tanısı, tekrarlayan İYE için riskini 1,9 kat arttırıyordu. CAKUT tanısı ise 6,5 kat arttırıyordu. İkisi de tekrarlayan İYE için anlamlı risk faktörü olarak kabul edildi. CAKUT alt tanılarında nörojen mesane primeri olan hastalarda riskin 19 kat arttığı belirlendi. Kadavra donörde yine riskin 2 kat arttığı saptandı. Kız cinsiyet için ise riskin yaklaşık 2.4 kat arttığı görüldü. Yapılan başka bir çalışmada [34] rekürren İYE için bakılan faktörler arasında, hasta gruplarında CAKUT primerinde olanların %73'ünde idrar yolu enfeksiyonunun tekrarladığı gözlenmiş, konjenital nefrotik sendromu olan hastaların ise %63 oranında üriner sistem enfeksiyonunun tekrarladığı gösterilmiş. Bu çalışmada [34] her ne kadar risk faktörü olarak anlamlı bir analiz verilmese de, çalışmamızla karşılaştırıldığında benzer nitelikte CAKUT ve konjenital nefrotik sendrom primer tanısının İYE riskini arttırdığını söyleyebiliriz. Glomerülefrit primer tanısının ise her iki çalışmada da tekrarlayan İYE için riski arttırmadığı saptanmıştır.

Solumun yolu enfeksiyonu nedeniyle yatışı yapılan hastalar incelendiğinde 9 yatışta (%7,5) COVID-19 PCR pozitifliği saptandı. 4 yatışta (%3,3) influenza A, 3 yatışta (%2,5) influenza B virüsü izole edildi. Canpolat ve ark. [35] ülkemizde yapmış olduğu çok merkezli bir çalışmada 1 Nisan 2020-31 Aralık 2020 tarihleri arasında 8 merkezden alınan toplam 314 hasta numunesi PCR yöntemiyle incelenmiş ve 29 hastada (%9,5) COVID-19 PCR pozitifliği saptanmış. Bizim çalışmamızda ise pandemi döneminden önce çalışmaya alınan hastalar mevcuttu, çalışmamız 2014 yılından itibaren retrospektif olarak taranan hastalardan

oluşuyordu. Pandemi dönemi yatışları ele alındığında solunum yolu enfeksiyonlarından COVID-19 pozitifliği görülme oranı %16,3 olarak hesaplandı ve COVID-19 yatışların sıklığı pandemi dönemi içerisinde (1 Mart 2020 ve sonrası) çalışmamızda daha yüksek oranda görülmektedir olarak yorumlandı.

Odongo ve ark. erişkin böbrek nakilli hastalarda yaptığı bir çalışmada [36] solunum yolu semptomlarıyla yatışı yapılan 27 hastanın 17'sinde (%63) influenza A pozitifliği tespit edilmiş. Ve bu hastalardaki başvuru semptomlarına bakıldığında %96 öksürük, %76 ateş, %40 nefes darlığı, %36 halsizlik, %24 boğaz ağrısı, %24 baş ağrısı olarak yorumlanmış. Bizim çalışmamızda ise solunum yolu enfeksiyonu tanılarıyla yatırılan hastaların başvuru semptomları %73,9 yatışta ateş en sık, %32,7 yatışta öksürük, %5,0 yatışta baş ağrısı, %10 yatışta kusma, %3,3 yatışta da karın ağrısı şeklindeydi. Erişkin semptomları ile kıyaslama yapıldığında çocuklarda en sık ateş, erişkinlerde en sık öksürük şikayeti görüldüğü belirlendi. İnfluenza A üretilme oranı bizim çalışmamızda erişkinlere göre daha düşük saptandı. Bunun sebebinin hastanemizde yaklaşık 3 senedir viral solunum yolu etkenleri panelinin çalışamamasından kaynaklanabileceği, bu yüzden solunum yolu semptomları gelişen viral üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan hastalarda kit bakılamadığı göz önünde bulundurularak yetersiz verilerin sebep olabileceği düşünüldü.

Varnell Jr ve ark. [37] yaptığı başka bi COVID-19 çalışmasında asemptomatik olan hastalar dışında, hastaların ilk başvuru semptomları arasında en sık %27 ateş, %17,8 öksürük, %7,5 kusma, %5 ishal olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile olan başvuru oranları bizim çalışmamızla benzerdir.

Çalışmamızda akut gastroenterit tanısı konulan hastaların ilk başvuru semptomları %75 ishal, %58,3 ateş, %39,6 kusma, %10,4 karın ağrısı olarak belirlendi. Alınan dışkı kültürü örneklerinin %10'unda *Cl.difficile*, %7'sinde *C.jejnui*, %7'sinde rotavirüs, %1'inde salmonella, %1'inde *E.histolitica*, %1'inde *cryptosporidium* üremesi mevcuttu. Tedavide en sık 3.kuşak sefalosporinler (%50), ikinci olarak metronidazol (%27,1) kullanıldığı belirlendi. West ve ark. [38] pediatrik böbrek nakil hastalarında yapılan bir çalışmada ise 43 kolit tanısı konulan

hastanın %93'ünde ishal, %67'inde ateş başvuru anında semptom olarak tespit edilmiş. Bu hastaların %16'sında *Cl.difficile* koliti tanısı konulmuş. Tedavi için metronidazol, vankomisin uygulandığı belirtilmiş. Her iki çalışmada da başvuru semptomlarından en sık ishal ve ikinci sıklıkta ateş olduğu görüldü. En sık saptanan etkenin her iki çalışmada da *Cl.difficile* olduğu gözlemlendi.

Ban ve ark. yaptığı başka bir çalışmada [39] ise çalışmaya alınan 8 hastanın *C.jejuni* enteriti tanısıyla yatırılması sonrası takibi yapılmış. Hastaların başvuru semptomları arasında tamamında ishal ve karın ağrısı, %87'sinde ateş, %37,5'inde kusma tespit edilmiş. Bu çalışmada da yine ishal en sık semptom olmuştur ve çalışmamızla benzerdir, fakat karın ağrısı bizim çalışmamızda daha düşük oranda tespit edildi. Ateş semptomu için oranlar benzerdi. Ban ve ark. [39] yaptığı çalışmada lökosit sayısı median 11.900 /mm³ (8.490-21.270), CRP median 5.97 (1,0-17,87) mg/dl olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise AGE tanısı konulan hastaların başvuru anındaki ortalama lökosit değeri 11.337±6.856 /mm³, CRP ise ortalama 16,32±11,50 mg/dl olarak hesaplandı. Lökosit sayısı her iki çalışmada da benzer oranlarda bulundu fakat CRP bizim çalışmamızda daha yüksek ortalama değerlerdeydi. Ban ve ark. [39] çalışmasında *C.jejuni* enteriti tanısı alan hastaların tamamına seftriakson tedavisi uygulanmıştır. Fakat tedavi revizyonları sonrası klaritromisin ve lovefloksasin de uygulanan 3 hasta olduğu belirtilmişti. Tedavilerine sefalosporin grubu ajanlarla başlanması bizim çalışmamızla benzerlik içerdiğini göstermekteydi.

Çalışmamızda bakteriyemi tanısı alan 12 hastane yatışı (%2,7) mevcuttu. Bunların 3'ünde (%25,0) *Kl.pneumonia*, 3'ünde (%25) *KNS*, 1'inde (%8,3) *P.aeroginosa*, 2'sinde (%16,6) *MRSA*, 2'sinde (%16,6) *E.coli* ve 1'inde (%8,3) *E.facium* üremesi mevcuttu. Kan kültür üremelerinin 2'sinde (%16,6) ise *ESBL* (+) idi. Moller ve ark. yaptığı bir çalışmada ise [40] 5 yıllık izlem boyunca 31 pediatrik böbrek nakil alıcısından 148 kan kültürü sonucu elde edilmiş. Bunların %7'si pozitif olarak sonuçlanmış ve hastaların %23'üne bakteriyemi tanısı konulmuş. Bizim çalışmamıza göre daha yüksek oranda bakteriyemi ve kan kültür pozitifliği tespit edilmiştir.

Al-Hasan ve ark. [41] yaptığı başka bir çalışmada ise, bakteriyemi tanısı konulan böbrek nakil alıcılarının kan kültüründe %48,1 E.coli, %14 Kl.pneumonia, %9,3 P.aeruginosa, %3,9 E.cloaca, %14 diğer patojenler tespit edilmiş. İki çalışma karşılaştırıldığında E.coli, oranları çalışmamıza göre daha yüksekti. Bizim çalışmamızda ise Kl.pneumonia oranı ve P.aeruginosa oranı daha yüksek oranda tespit edildi.

Oriol ve ark.[42] yaptığı bir çalışmada da, bakteriyemi tanısı alan hastaların kan kültürlerinde üretilen mikroorganizmalardan %29’unda E.coli, %23,2’sinde Kl.pneumonia, %9,6’sında P.aeruginosa, %1,1’inde Acinetobacter, %6,3’ünde KNS, %1,1’inde MRSA üretildiği tespit edildi. Çalışmamıza göre daha yüksek oranda E.coli pozitif kültür vardı. P.aeruginosa, Kl.Pneumonia oranları benzerdi. KNS ve MRSA pozitifliği bizim çalışmamızda daha yüksek oranda hesaplandı.

Çalışmamızda takip edilen hastaların yoğun bakım gereksinimleri incelendi ve toplam 9 hasta (%3,9) ve 11 (%2,5) yoğun bakım yatışı mevcuttu. Çalışma boyunca izlenen hastalardan 7’si, bu hastalardan ise 6 hasta (%2,6) enfeksiyon nedeniyle eksitus oldu. Bunların 3’ü pnömoni, 2’si bakteriyemi, 1’i ise intraabdominal enfeksiyon tanısına sahipti. Mortalite için risk faktörleri analiz edildi. Yoğun bakım gereksiniminin riski 350 kat arttırdığı belirlendi. Mekanik ventilatör ihtiyacı olması da aynı şekilde riski 1060 kat arttırıyordu. Dirençli mikroorganizma üremelerinin mortalite artışında bir risk faktörü olmadığı gözlemlendi. Post-transplant geçirilmiş rejeksiyon varlığının olmasının mortalite üzerine etkisi olmadığı belirlendi. Vericinin kadavra olmasının da mortalite riskini arttırmadığı görüldü. Oriol ve ark.[42] yaptığı bir çalışmada solid organ nakli yapılan alıcılarda 30 günlük mortalite riskini artıran faktörler arasında son 6 ayda rejeksiyon gelişmiş olması, yoğun bakım yatışı, septik şok prezentasyonu, böbrek nakil alıcısı olması, trombosit düşüklüğü yer alıyordu. Antibiyotik profilaksisi anlamlı risk faktörü olarak kabul edilmemişti. Çalışmamızda akut rejeksiyon epizodları ve antibiyotik profilaksisi kullanımı bir risk faktörü olarak kabul edilmedi. Diğer parametreler çalışmamızda veri kısıtlılığı nedeniyle kıyaslanamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

- Retrospektif bir çalışma olması,
- 2014 yılından itibaren hastane veri tabanından ulaşılan veriler için, ilk yıllarda hastane kayıtlarının son yıllara göre daha yetersiz olması,
- Zaman zaman hastane laboratuvar kitlerindeki eksikler sebebiyle bazı laboratuvar tetkiklerinin bazı yıllarda çalışılmaması,
- Rejeksiyon nedeniyle yapılan yatış verilerinin analizleri ele alınmadığından bazı karşılaştırılma grafiklerinin değerlendirilememesi,
- Hastaların zamana göre boy (cm) ölçümlerinin bilinmemesi ve bu sebeple GFR hesaplamasının çalışmada olmaması, böbrek fonksiyon kaybının gösterilememesi,
- Literatür incelendiğinde pediatrik böbrek nakilli hasta grubunda çalışmaların kısıtlı olması sebebi ile tartışmada erişkin çalışmalarından yararlanılması.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 124'ü (%54,9) erkek, 102'si (%45,1) kız olmak üzere toplam 226 hasta alındı. Katılımcıların çalışma anında ortalama yaşı $15,58 \pm 6,20$ yıl olarak hesaplandı. Ortalama böbrek nakli yapılma yaşı $10,54 \pm 5,40$ yıl (min-max: 0,36-19,20 yıl), nakil sonrası ortalama izlem süresi $5,01 \pm 2,68$ yıl (median: 5,47 yıl) olarak hesaplandı. Tekrarlayan böbrek nakli olan hasta sayısı 10 (%4,4) olarak belirlendi.
2. Çalışmaya alınan toplam 226 böbrek nakil alıcısının primer hastalık grubu değerlendirildiğinde 83 hasta (%36,7) ÇAKUT (27 hastada [%11,9] VUR, 9 hastada [%3,9] nörojen mesane, 23 hastada [%10,1] PUV, 24 hastada da [%10,6] hipoplazi/agenezi), 35 hasta (%15,5) FSGS, 34 hasta (%15,0) kistik böbrek hastalığı, 22 hasta (%9,7) CNS, 7 hasta (%3,1) HÜS, 9 hasta (%4,0) diğer glomerüler hastalıklar, 7 hasta (%3,1) tübülointerstisyel hastalık, 3 hasta (%1,3) taş hastalığı, 16 hasta (%7,1) primeri bilinmeyen KBH ve 10 hasta (%4,4) diğer hastalıklara bağlı KBH olarak değerlendirildi.
3. Böbrek nakil alıcılarının donör tipleri incelendiğinde 160 hastanın (%70,8) canlı donör ile, 66 hastanın (%29,2) kadavra donör ile nakil yapıldığı saptandı. Canlı donör vericilerinin akrabalık ilişkilerinden en sık 77 hasta (%48,2) ile annenin verici olduğu görüldü. Canlı vericilerden 56 hasta (%35,0) baba, 4 hasta (%2,5) kardeş, 7 hasta (%4,3) büyükanne, 4 hasta (%2,5) büyükbaba, 12 hastada (%7,5) diğer canlı gruplarının verici olduğu tespit edildi.
4. İndüksiyon tedavileri arasında sadece prednizolon uygulanan 71 hasta (%31,4), prednizolon ve ATG birlikte uygulanan 91 hasta (%40,3), prednizolon ve IL-2 reseptör antagonisti uygulanan 64 hasta (%28,3) mevcuttu.
5. Nakil sonrası erken dönemde uygulanan idame immünsupresif seçiminde tüm hasta grubunda toplam 2 farklı kombinasyon tedavisi kullanıldığı belirlendi. İlk olarak prednizolon, MMF ve takrolimus kombinasyonunun 195 hastada (%86,3)

kullanıldığı, diğer seçenek prednizolon, MMF ve siklosporin kombinasyonunun ise 31 hastada (%13,7) kullanıldığı saptandı.

6. Çalışmaya alınan 226 pediatrik renal transplant alıcısının median 5 yıllık takip süresince toplam 627 kez hastanede pediatri yataklı servislerinde enfeksiyon, rejeksiyon veya diğer nedenlerle yatırılarak tedavi aldığı tespit edildi. Bunlardan enfeksiyon nedeniyle olan yatışların sayısı 432 (%68,9), rejeksiyon epizodları gelişen hastaların yatış sayısı 107 (%17,0), diğer nedenlerle yapılan yatışların sayısı 88 (%14,0) olarak bulundu.

7. Takip süresince izlenen 226 pediatrik renal transplant alıcısının 139'unun (%61,5) enfeksiyon nedeniyle toplam 432 kez hastane yatışı yapılarak yataklı servislerde tedavi verildiği tespit edildi. Bu hastalardan 57'sinin (%41,0) bir kez, 33'ünün (%23,7) iki kez enfeksiyon nedeniyle hastane yatışı varken, 49'unun (%35,2) üç veya daha üzeri enfeksiyon tanılı yatış sayısı mevcuttu.

8. Hastalar enfeksiyon tanısı olarak hastaneye yatışı olan ve hiç enfeksiyon tanısıyla yatışı yapılmayan (diğer grup) iki grup olarak cinsiyet, primer hastalık, donör tipi, nakil öncesi aşılama durumu, rejeksiyon varlığı, uygulanan indüksiyon ve idame immünsüpresif tedavi durumları açısından karşılaştırıldı. Hastaların güncel yaşı, enfeksiyon tanısıyla yatış yapılan hastalarda ortalama $14,77 \pm 6,40$ yıl, diğer grupta ise $16,87 \pm 5,64$ yıldır, enfeksiyon tanısı olarak yatan hasta grubunun yaş grubu daha küçüktü ve çalışma anındaki yaş enfeksiyon tanılı yatışlar için anlamlıydı ($p=0,015$). Hastaların nakil anındaki yaşı, enfeksiyon tanısı alanlarda ortalama $9,67 \pm 5,50$ yıl, diğer grupta ise $12,00 \pm 4,92$ yıldır, enfeksiyon tanısı alanları nakil anındaki yaşı daha küçüktü ve nakil yaşı enfeksiyon tanısı olarak yapılan yatışlar için anlamlı kabul edildi ($p=0,002$).

9. Enfeksiyon tanısı olarak hospitalize edilen pediatrik renal transplant alıcılarının hastaneye başvuru anındaki semptomları incelendi. Yatışların 252'sinde (%58,3) ateş, 49'unda (%11,3) öksürük, 57'sinde (%13,2) kusma, 24'ünde (%5,6) karın ağrısı, 52'sinde (%12,0) ishal, 16'sında (%3,7) baş ağrısı, 45'inde (%10,4) dizüri, 9'unda (%2,3) döküntü şikayeti vardı. Asemptomatik olduğu belirlenen 75 (%17,3) hastane yatışı mevcuttu. Bunlardan 37'sinde (%49,3) kültür pozitifliği,

18'inde (%24) CMV PCR titre artışı, 14'ünde (%18,6) piyüri, 6'sında (%8) AFR yüksekliği saptandı.

10. Ateş şikayeti ile başvurusu olan hastaların aldıkları tanılar incelendiğinde en sık olarak 111 yatışta (%44,0) İYE tanısı, ikinci olarak 61 yatışta (%24,2) ÜSYE, 28 yatışta (%11,1) pnömoni, 24 yatışta (%11,1) AGE, 5 yatışta (%1,9) batın içi enfeksiyon, 6 yatışta (%2,3) bakteriyemi/septisemi, 1 yatışta (%0,3) cerrahi enfeksiyon, 2 yatışta (%0,6) zona, 2 yatışta (%0,6) katater ilişkili enfeksiyon, 3 yatışta (%1,1) FEN, 4 yatışta (%1,5) CMV viremisi, 1 yatışta (%0,3) trombofilebit ve yine 1 yatışta (%0,3) epididimit tanısı konulduğu tespit edildi.

11. Enfeksiyon nedeni 432 yatışın 28'inde (%6,5) santral venöz katater, 67'sinde (%15,5) JJ stent varlığı mevcuttu. Yatış sırasında idame immünsüpresif tedavilerden; 314 (%72,7) yatışta prednizolon-MMF-takrolimus kombinasyonu, 88 (%20,4) yatışta prednizolon-MMF-CSA kombinasyonu, 12 (%2,8) yatışta prednizolon-takrolimus-leflunamid kombinasyonu, 14 (%3,2) yatışta prednizolon-mTORi-MMF kombinasyonu, 2 (%0,5) yatışta prednizolon-CSA-leflunamid kombinasyonu, 2 (%0,5) yatışta ise takrolimus-azatiyoprin kombinasyonu kullanan hasta mevcuttu. Profilaktik antibiyotik kullananlar belirlendi, tüm enfeksiyon yatışları ele alındığında 375 hastane yatışında (%86,8) trimetoprim sülfametoksazol kullanımı, 82 hastane yatışında (%19,0) nitrofurontain kullanımı, 4 hastane yatışında (%0,9) ise amoksisilin kullanımı tespit edildi.

12. Enfeksiyon tanısı ile hastaneye yatırılan pediatrik böbrek nakli alıcılarının yatış tanıları incelendiğinde 205 (%47,5) yatışta üriner sistem enfeksiyonu, 76 (%17,6) yatışta üst solunum yolları enfeksiyonu, 42 (%9,7) yatışta pnömoni, 48 (%11,1) yatışta gastroenterit, 22 (%5,1) yatışta CMV viremisi, 12 (%2,8) yatışta bakteriyemi, 8 (%1,9) yatışta intraabdominal enfeksiyonlar, 8 (%1,8) yatışta zona, 3 (%0,7) yatışta febril nötropeni, 2 (%0,5) yatışta katater enfeksiyonu, 2 (%0,5) yatışta sellülit, 1 (%0,2) yatışta SSS enfeksiyonu, 1 (%0,2) yatışta cerrahi alan enfeksiyonu, 1 (%0,2) yatışta trombofilebit, 1 (%0,2) yatışta epididimit olmak üzere toplamda 432 enfeksiyon tanılı yatış tespit edildi.

13. Enfeksiyon tanısı alarak hastaneye yatırılış yapılan hastaların risk faktörleri incelendi. CAKUT primeri, rejeksiyon epizodları, kız cinsiyet, indüksiyon tedavisinde ATG almış olma, kadavra donör enfeksiyon tanısıyla yatışlar için anlamlı risk faktörleri değildi.

14. Üriner sistem enfeksiyonu tanısı alarak yatırılış yapılan hastaların hastanede yatış süresi ortalama $9,38 \pm 5,30$ gün (min-maks:1-52 gün) idi ve yoğun bakım takibi gerektiren hastane yatış sayısı 2 (%1), inotrop tedavi uygulanan hastaların yatış sayısı 4 (%2) olarak hesaplandı, eksitus olan hasta yoktu. Diğer yatışlarla kıyaslandığında İYE tanısı alanların hastaneye yatış süresi için anlamlı bir farkı yoktu ($p=0,685$). Üst solunum yolları enfeksiyonu tanısı alarak yatırılış yapılan hastaların ortalama hastanede kalış süresi $4,90 \pm 2,53$ gün (min-maks:1-20), hastaların yoğun bakım yatırılış ve inotrop ihtiyacı olmadı. ÜSYE tanısı alan hastalar diğer tanımlarla hastane yatış süreleri üzerinden kıyaslandığında ÜSYE yatışlarının süresinin daha kısa olduğu belirlendi ($p=0,006$). Pnömoni tanısı konularak yatırılış yapılan hastaların ortalama hastanede kalış süresi $7,25 \pm 7,10$ gün, yoğun bakım takibi gerektiren hastane yatış sayısı 5 (%4,2), inotrop tedavi uygulanan hastaların yatış sayısı 5 (%4,2) olarak hesaplandı, eksitus olan 3 hasta sayısı (%2,5) olarak belirlendi. Pnömoni tanısı alanların diğer hastaların yatış süreleri ile kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,354$). Gastroenterit tanısı alarak yatırılış yapılan hastaların ortalama hastanede kalış süresi $6,29 \pm 4,91$ gün (min-maks:1-26 gün), yoğun bakım yatırılış, inotrop ihtiyacı yoktu, eksitus olan hasta yoktu. İntraabdominal enfeksiyon tanısı ile yatırılış yapılan hastaların hastanede ortalama kalış süreleri $15,37 \pm 15,44$ (min-maks:3-50 gün), yoğun bakım gereksimi 1 yatışta (%12,5) mevcuttu ve 1 hasta (%12,5) eksitus olarak sonuçlandı. Katater ilişkili enfeksiyon tanısıyla yatırılış yapılan hastaların hastanede ortalama kalış süreleri $19,50 \pm 9,19$ gün (min-maks:1-26 gün), yoğun bakım gereksinimi olan hasta, inotrop ihtiyacı olan hasta veya eksitus olan hasta yoktu. Bakteriyemi tanısı ile yatırılış yapılan hastaların hastanede ortalama kalış süreleri $15,50 \pm 12,66$ gün (min-maks:2-40 gün), 2 hastanın (%16,7) yoğun bakım gereksinimi, 2 hastanın (%16,7) inotrop tedavi ihtiyacı oldu ve 2 hasta (%16,7) da eksitus olarak sonuçlandı.

15. Enfeksiyon tanısıyla yatırılan hastaların kültür üremeleri değerlendirildi. Dirençli mikroorganizmalar ile, antibiyotik direnci bulundurmamayan kültür üremeleri karşılaştırıldı. Profilaktik antibiyotik kullanımı dirençli üremelerin olduğu grupta %98,9 oranındaydı, diğer üremelerin olduğu grupta ise %91,5 oranındaydı. Bu iki grup arasında profilaktik antibiyotik kullanımı istatistiksel olarak anlamlı farklı olarak yorumlandı ($p=0,040$). Post-transplant VUR gelişen hastalar, dirençli mikroorganizma üremeleri olan hastalarda %65,9 oranında, dirençli olmayan üremelerin olduğu grupta ise %51,1 oranındaydı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,027$).

16. İYE tanısı alarak hospitalize edilen pediatrik renal transplant alıcılarının ilk başvuru semptom 111 (%54,1) hasta ile ateş, ikincisi 39 (%19) hastayla dizüri olarak belirlendi.

17. İYE tanılı yatışlar için risk faktörleri analiz edildi. Kız cinsiyet İYE geçirme riskini yaklaşık 2 kat artırıyordu ($p=0,046$). Transplant sonrası ilk 6 ay içerisinde olma, riski yaklaşık 4 kat artırıyordu ($p<0,001$). Post transplant VUR varlığı ise İYE riskini yaklaşık 15 kat artırıyordu ($p<0,001$). JJ stent yatışların 44'ünde (%21,4) JJ stent mevcuttu ve İYE riskini 5 kat arttırdığı saptandı ($p<0,001$). CAKUT tanısı, kadavra donör, antibiyotik profilaksisi alan hastalar, rejeksiyon epizodları ise risk faktörü olarak kabul edilmedi.

18. İYE geçiren hastalar ilk başvuru semptomlarına bakılarak ateşin eşlik ettiği İYE ve ateşin eşlik etmediği İYE olarak iki gruba ayrıldı. Ateşli İYE geçirdiği tespit edilen 52 hasta, ateşsiz İYE geçiren 27 hasta mevcuttu. Bu iki grup hasta karşılaştırıldı. Bu faktörlerden; antibiyotik profilaksisi alanların ateşli İYE geçirme sıklığının daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,019$).

19. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu 38 hastada (%48,1) saptandı. Tekrarlayan İYE atakları geçiren hastalar için bazı risk faktörleri analiz edildi. CAKUT primerinde olma riski yaklaşık 6,5 kat artırıyordu ($p<0,001$). Nörojen mesane primerinde olma riski 19 kat artırıyordu ($p<0,001$). Post-transplant VUR gelişiminin tekrarlayan İYE geçirme riskini 1,9 kat artırdığı belirlendi ($p=0,049$). konjenital nefrotik sendrom primerinde olmanın da tekrarlayan İYE riskini yaklaşık

4 kat artırdığı saptandı ($p=0,004$). Kız cinsiyetin ise riski yaklaşık 2.4 kat ($p=0,014$), kadavra donörün ise 2,1 kat ($p=0,040$) artırdığı belirlendi.

20. Üriner sistem enfeksiyonu tanısı ile hastaneye yatırılan hastaların idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar dan en sık 88 yatışta (%43,7) E.coli üremesi olduğu görüldü. Onu 65 yatışta (%32,3) klebsiella ve 14 yatışta (%6,9) enterococcus bakteriler takip etti. Üreyen mikroorganizmaların direnç durumuna incelendiğinde 83'ünde (%41,2) ESBL pozitifliği, 2'sinde (%25,0) VRE üremesi, 1'inde (%0,4) A.baumani üremesi mevcuttu. Psödomonas üreyen idrar kültürlerinin 6'sında (%50,0) meronem direnci tespit edildi. ESBL pozitif olanlar arasında 48 yatışta (%54,5) E.coli, 32'sinde (%49,2) klebsiella, 1'inde (%14,2) Proteus mirabilis, 2'sinde enterobacter (%20) mevcuttu.

21. Üriner sistem enfeksiyonu tanısı olarak hastaneye yatırılan renal transplant alıcılarına uygulanan antibiyoterapilerden 89 yatışta (%43,4) uygulanarak en sık 3. kuşak sefalosporin grubu ilaçların kullanıldığı, ikinci sıklıkta 65 yatışta (%31,7) meropenem, üçüncü olarak da 57 yatışta (%27,8) kullanılan ertapenem belirlendi.

22. Solunum yolu enfeksiyonu tanısı olarak yataklı servislerde takip ve tedavi edilen pediatrik renal transplant alıcılarının toplam 118 hastane yatışından 76'sında (%64,4) ÜSYE, 42'sinde (%35,5) pnömoni tanısı aldığı belirlendi.

23. ÜSYE tanısı olan hastaların ilk başvuru semptomlarından 61'inde ateş (%80,9), 18'inde öksürük (%23,6), 9'unda kusma (%11,8), 5'inde baş ağrısı (%6,5) ve 3'ünde karın ağrısı (%3,9) mevcuttu. Pnömoni tanısı olanlarda ise ilk başvuru semptomlar 27'sinde (%64,2) ateş, 21'inde (%50) öksürük, 3'ünde (%7,1) kusma, 1'inde (%2,3) karın ağrısı ve 1'inde (%2,3) baş ağrısı mevcuttu.

24. Hastaların solunum yollarından alınan örneklerde üretilen viral etkenler incelendiğinde; pnömoni tanısı alanlarda; 4'ünde covid (%9,5), 2'sinde influenza A (%4,7), 1'inde influenza B (%2,3), 1'inde parainfluenza (%2,3) yatışı vardı. ÜSYE olanlarda üreyen mikroorganizmalar ise 5'inde (%6,5) covid, 2'sinde (%2,6) influenza A, 2'sinde (%2,6) influenza B, 1'inde (%1,3) parainfluenza, 4'ünde (%5,2) rhinovirüs, 3'ünde (%3,9) adenovirüs, 1'inde (%1,3) bocavirüs ve 2'sinde (%2,6) human metapnomovirüs şeklindeydi.

25. Pnömoni tanısı konulan hastaların, yoğun bakım ihtiyacı olan ve entübe edilenlerinden alınan trakeal kültür örnekleri incelendiğinde 1'inde (%2,3) karbapenem dirençli acinetobacter baumani üremesi, 1'inde (%2,3) aspergillus fumigatus ve son olarak 1'inde (%2,3) ise candida albicans üremesi tespit edildi. Bu hastalar eksitus olara sonuçlandı.

26. Pnömoni tanısı alarak hospitalize edilen pediatrik böbrek nakil alıcılarının akciğer radyolojik görüntülemeleri değerlendirildi. Akciğer grafilerinde en sık bulgu olarak 26 (%61,9) hastane yatışında pnömonik infiltrasyon sahası tespit edildi. 11'inde (%26,1) bronkopnömoni ile uyumlu grafi bulgusu mevcuttu, 2 yatışta (%4,7) ARDS ve 1 yatışta da (%2,3) atalektazi ile uyumlu akciğer grafi bulguları saptandı.

27. Hastaların tomografi bulgularını incelendiğinde 4 hastada (%3,2) pnömonik infiltrasyon, 2 hastada (%1,6) ARDS bulgusu, 1 hastada (%0,8) anjiyoinvaziv aspergillozis bulgusu mevcuttu.

28. Hastaların AGE tanısı alarak toplam 48 kez hastaneye yatırıldığı belirlendi.

29. AGE tanısı alarak yatışı yapılanların ilk başvuru anındaki semptomları incelendiğinde 48 yatışın 36'sında ishal (%75,0), 28'inde ateş (%58,3), 19'unda kusma (%39,6), 5'inde karın ağrısı (% 10,4) ve 2'sinde baş ağrısı (%4,2) tespit edildi.

30. AGE tanısıyla yapılan yatışların 30'unda dışkı kültürü sonucu belirlendi. Bunların 20'sinde üreme olmadığı görüldü, 3'ünde (%10,0) Clostridium difficile, 2'sinde (%6,6) Campylobacter jejuni, 2'sinde (%6,6) Rotavirüs, 1'inde E,histolitica (%3,3), 1'inde (%3,3) Salmonella, 1'inde (%3,3) de Cryptosporidium üremesi mevcuttu.

31. Bakteriyemi tanısıyla yapılan toplam 12 hastane yatışı mevcuttu ve 3'ünde (%25) Kl.pneumonia, 3'ünde (%25) KNS, 1'inde (%8,3) P.aeroginosa, 2'sinde (%16,6) MRSA, 2'sinde (%16,6) E.coli üremesi ve 1'inde(%8,3) E.facium üremesi mevcuttu. Kan kültür üremelerinin 2'sinde (%16,6) ise ESBL (+) idi.

32. Santral venöz katater varlığının bakteriyemi riskini 8,25 kat arttırdığı belirlendi.

33. Çalışmaya alınan toplam 226 hastadan yoğun bakım yatışı olan 9 hasta ve bunların 11 yoğun bakım ünitesi yatışı mevcuttu. Ortalama yoğun bakım ünitesinde kalış süresi $6,36 \pm 4,75$ gün olarak bulundu. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların risk faktörleri analiz edildi. Post-transplant VUR gelişen hastalarda, yoğun bakım ihtiyacının 4 kat arttığı tespit edildi (OR=4,011, $p < 0,001$). Santral venöz katater yoğun bakım gereksinimi riskini yaklaşık 9 kat artırıyordu (OR=9,452, $p=0,001$).

34. İzlem süresinde toplam 7 hasta (%3) eks oldu. Enfeksiyon nedeniyle olan yatışlarda ise eksitus olan 6 hastanın 3'ü pnömoni, 2'si bakteriyemi, 1'i de intraabdominal enfeksiyon nedeniyle eks olmuştu.

35. Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hastaların ölüm oranları hesaplandı. Ortalama $8,92 \pm 0,07$ yılda, hastaların 6'sının (%2,6) vefat ettiği belirlendi. Enfeksiyon tanısı alarak hastane yatışı yapılan pediatrik böbrek nakil alıcılarının, 1. yıl sağkalım oranları %100, 5. yıl sağkalım oranları ise %97,8 olarak hesaplandı.

36. Mortalite için risk faktörleri analizi yapıldı. Yoğun bakım gereksinimi mortalite riskini 350 kat artırıyordu. Mekanik ventilatör ihtiyacı olması da aynı şekilde riski 1060 kat arttırıyordu. Santral venöz katater varlığı ise mortalite riskini yaklaşık 16 kat arttırdığı sonucuna varıldı. Bakteriyemi gelişen hastalarda ise mortalite oranı yaklaşık 20 kat artıyordu. Pnömoni tanısının da mortalite riskini yaklaşık 10 kat arttırdığı saptandı (OR=9,923, $p=0,006$).

7. ÖZET

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Enfeksiyon Nedeniyle

Hastaneye Yatırılan Pediatrik Böbrek Nakil Alıcılarının Klinik

Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda altın standart kabul edilen bir renal replasman tedavisidir. Böbrek nakli hastalarında enfeksiyonlar hastane yatışlarının en sık nedenidir ve ayrıca en sık mortalite nedenlerinden biridir.

Bu çalışmada; bölümümüzde takip edilen pediatrik böbrek nakli alıcılarının, izlem süresi boyunca enfeksiyon nedeniyle yapılan hastane yatışlarının klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. 01.01.2014-01.11.2022 tarihleri arasında takibi olan hastaların dosyaları, hastane elektronik veri sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya 124'ü (%54,9) erkek, 102'si (%45,1) kız olmak üzere toplam 226 hasta alındı. Ortalama böbrek nakli yapılma yaşı $10,54 \pm 5,40$ yıl, nakil sonrası median izlem süresi 5,47 yıl olarak hesaplandı. İzlem süresinde 226 hastanın 627 kez hastane yatışı olduğu, bu yatışların 432'sinin (%68,9) enfeksiyon nedeniyle olduğu tespit edildi. Enfeksiyon nedeniyle yatışı olan 139 hastanın 57'sinde (%41,0) bir kez, 33'ünde (%23,7) iki kez enfeksiyon nedeniyle hastane yatışı varken, 49'unda (%35,2) ise üç veya daha üzeri yatış sayısı mevcuttu. Enfeksiyon nedeniyle yatışı olan hastaların nakil anındaki ortalama yaşının enfeksiyon tanısı ile yatışı olmayanlara göre daha küçük olduğu gözlemlendi ($9,67 \pm 5,50$ yıl ve $12,00 \pm 4,92$ yıl, $p=0,002$). En sık yatış nedenleri sırasıyla 205 (%47,5) yatış ile üriner sistem enfeksiyonu (İYE), 118 (%27,3) yatış ile solunum sistemi enfeksiyonları ve 48 (%11,1) yatış ile gastrointestinal sistem enfeksiyonları idi. İYE tanılı yatışlar için risk faktörleri, kız cinsiyet (OR=2,0), post-transplant ilk 6 ay (OR: 4,2), nörojen mesane (OR: 6,4), post-transplant VUR varlığı (OR: 15,3), ve

JJ stent varlığı (OR: 5,0) olarak belirlendi. İYE tanılı hastalarda en sık saptanan ajanlar E.coli (%43,7) ve Klebsiella (%32,3) idi; bakteriyel direnç oranı %45,2 idi. Santral venöz katater varlığı bakteriyemi için anlamlı risk faktörü olarak saptandı (OR=8,3). İzlemde exitus olan 7 olgudan 6'sının eksitus nedeni enfeksiyonlar idi. Mortalite için risk faktörleri santral venöz katater varlığı (Or=16,0), bakteriyemi (OR=20,8), pnömoni (OR=9,9) ve yoğun bakım gereksinimi (OR: 350) saptandı.

Enfeksiyonlar, özellikle bakteriyel enfeksiyonlar, pediatrik böbrek nakli alıcılarında hem en sık hastaneye yatış hem de en önemli mortalite nedenidir.

Anahtar Kelimeler; Pediatrik böbrek nakli, post transplant enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi, mortalite

8. ABSTRACT

Evaluation of Clinical Characteristics of Pediatric Kidney Transplant Recipients Hospitalized for Infection in Akdeniz University Medical Faculty Hospital

Kidney transplantation is a renal replacement therapy that is considered the gold standard in patients with end-stage renal disease. Infections are the most common cause of hospitalization in kidney transplant patients and also one of the most common causes of mortality.

The aim of this study was to examine the clinical features of hospitalizations due to infections of pediatric kidney transplant recipients. The files of the patients who were followed up between 01.01.2014 and 01.11.2022 were reviewed retrospectively through the hospital electronic data system.

A total of 226 patients, 124 (%54,9) male and 102 (%45,1) female, were included in the study. The mean age at kidney transplantation was 10.54 ± 5.40 years, and the median follow-up period after transplantation was calculated as 5.47 years. During the follow-up period, it was determined that 226 patients were hospitalized 627 times, and 432 (68,9%) of these hospitalizations were due to infection. Of 139 patients hospitalized due to infection, 57 (%41,0) were hospitalized once, 33 (%23,7) were hospitalized twice, while 49 (%35,2) had three or more hospitalizations. It was observed that the mean age of the patients hospitalized due to infection was younger than those who were not hospitalized with infection ($9,67 \pm 5,50$ years vs $12,00 \pm 4,92$ years, $p=0,002$). The most common causes of hospitalization were urinary system infections (UTI) with 205 (%47,5) hospitalizations, respiratory system infections with 118 (%27,3) admissions, and gastrointestinal system infections with 48 (%11,1) admissions. Risk factors for hospitalizations due to UTI were female gender (OR=2,0), post-transplant first 6 months (OR:4,2), neurogenic bladder (OR:6,4), presence of post-transplant VUR

(OR:15,3), and the presence of a JJ stent (OR:5,0). The most common agents detected in patients with UTI were E.coli (%43,7) and Klebsiella (%32,3); bacterial resistance rate was %45,2. The presence of a central venous catheter was found to be a significant risk factor for bacteremia (OR=8,3). At follow-up, 7 patients died, 6 of whom were died due to infections. The risk factors for mortality were the presence of a central venous catheter (OR=16,0), bacteremia (OR=20,8), pneumonia (OR=9,9), and the need for intensive care (OR: 350).

In our study, infections, especially bacterial infections, were both the most frequent cause of hospitalizations and the most important cause of mortality in pediatric kidney transplant recipients.

Keywords; Pediatric kidney transplantation, post-transplant infections, urinary tract infections, bacteremia, mortality

9. KAYNAKLAR

1. Stevens, P.E. and A. Levin, *Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline*. Ann Intern Med, 2013. **158**(11): p. 825-30.
2. Avner, E.D., et al., *Pediatric nephrology, seventh edition*. 2015. 1-2730.
3. Harada, R., et al., *Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies*. Pediatr Nephrol, 2022. **37**(6): p. 1215-1229.
4. Robert M. Kliegman, M., et al., *Nelson Textbook of Pediatrics*. Nineteen Edition. 2015: Elsevier Inc. .
5. *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 3**: p. S1-155.
6. Schwartz, G.J., et al., *New equations to estimate GFR in children with CKD*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(3): p. 629-37.
7. Schwartz, G.J., et al., *A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine*. Pediatrics, 1976. **58**(2): p. 259-63.
8. Bek, K., et al., *Chronic kidney disease in children in Turkey*. Pediatr Nephrol, 2009. **24**(4): p. 797-806.
9. Kaspar, C.D., R. Bholah, and T.E. Bunchman, *A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease*. Blood Purif, 2016. **41**(1-3): p. 211-7.
10. REGISTRY OF THE NEPHROLOGY, D.A.T.I.T. *PEDIATRIC KIDNEY TRANSPLANTATION*. 2021; Available from: https://nefroloji.org.tr/uploads/files/REGISTRY_2022.PDF.
11. Sigurjonsdottir, V.K. and P.C. Grimm, *Living or deceased donor kidney transplantation in children*. Curr Opin Pediatr, 2019. **31**(2): p. 232-236.
12. Fox, T.G. and C. Nailescu, *Vaccinations in pediatric kidney transplant recipients*. Pediatr Nephrol, 2019. **34**(4): p. 579-591.
13. Pape, L., *State-of-the-art immunosuppression protocols for pediatric renal transplant recipients*. Pediatr Nephrol, 2019. **34**(2): p. 187-194.
14. Balani, S.S., et al., *Induction and maintenance immunosuppression in pediatric kidney transplantation-Advances and controversies*. Pediatr Transplant, 2021. **25**(7): p. e14077.
15. Job, K.M., et al., *Treatment optimization of maintenance immunosuppressive agents in pediatric renal transplant recipients*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2021. **17**(7): p. 747-765.
16. Etesami, K., R. Lestz, and R. Hogen, *Pediatric kidney transplantation in the United States*. Curr Opin Organ Transplant, 2020. **25**(4): p. 343-347.

17. Pape, L. and T. Ahlenstiel, *mTOR inhibitors in pediatric kidney transplantation*. *Pediatr Nephrol*, 2014. **29**(7): p. 1119-29.
18. Haas, M., *C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts: evidence for its existence and effect on graft survival*. *Clin Nephrol*, 2011. **75**(4): p. 271-8.
19. Allen, N.H., et al., *Plasma exchange in acute renal allograft rejection. A controlled trial*. *Transplantation*, 1983. **35**(5): p. 425-8.
20. Fishman, J.A., *Infection in renal transplant recipients*. *Semin Nephrol*, 2007. **27**(4): p. 445-61.
21. Chandar, J., et al., *Donor considerations in pediatric kidney transplantation*. *Pediatr Nephrol*, 2021. **36**(2): p. 245-257.
22. Karuthu, S. and E.A. Blumberg, *Common infections in kidney transplant recipients*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. **7**(12): p. 2058-70.
23. Ashkenazi-Hoffnung, L., et al., *Children after renal transplantation hospitalized for fever: Is empirical antibiotic treatment always justified?* *Pediatr Transplant*, 2017. **21**(2).
24. Weigel, F., et al., *Febrile urinary tract infection after pediatric kidney transplantation: a multicenter, prospective observational study*. *Pediatr Nephrol*, 2016. **31**(6): p. 1021-8.
25. Becker-Cohen, R., et al., *Severe neutropenia in children after renal transplantation: incidence, course, and treatment with granulocyte colony-stimulating factor*. *Pediatr Nephrol*, 2015. **30**(11): p. 2029-36.
26. Torricelli, F.C., et al., *Urological complications, vesicoureteral reflux, and long-term graft survival rate after pediatric kidney transplantation*. *Pediatr Transplant*, 2015. **19**(8): p. 844-8.
27. Dharnidharka, V.R., D.M. Stablein, and W.E. Harmon, *Post-transplant infections now exceed acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(3): p. 384-9.
28. Shendi, A.M., et al., *Epidemiology and impact of bloodstream infections among kidney transplant recipients: A retrospective single-center experience*. *Transpl Infect Dis*, 2018. **20**(1).
29. Chavers, B.M., K.J. Gillingham, and A.J. Matas, *Complications by age in primary pediatric renal transplant recipients*. *Pediatr Nephrol*, 1997. **11**(4): p. 399-403.
30. Bodro, M., et al., *Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients*. *Transplantation*, 2013. **96**(9): p. 843-9.
31. John, U., et al., *High prevalence of febrile urinary tract infections after paediatric renal transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. **21**(11): p. 3269-74.
32. Parasuraman, R. and K. Julian, *Urinary tract infections in solid organ transplantation*. *Am J Transplant*, 2013. **13 Suppl 4**: p. 327-36.

33. Pinheiro, H.S., et al., *Urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in kidney transplant patients*. Transplant Proc, 2010. **42**(2): p. 486-7.
34. Herthelius, M. and H. Oborn, *Urinary tract infections and bladder dysfunction after renal transplantation in children*. J Urol, 2007. **177**(5): p. 1883-6.
35. Canpolat, N., et al., *COVID-19 in pediatric patients undergoing chronic dialysis and kidney transplantation*. Eur J Pediatr, 2022. **181**(1): p. 117-123.
36. Odongo, F.C., et al., *Clinical Characteristics and Outcomes of Influenza A Infection in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience*. Transplant Proc, 2016. **48**(7): p. 2315-2318.
37. Varnell, C., Jr., et al., *COVID-19 in pediatric kidney transplantation: The Improving Renal Outcomes Collaborative*. Am J Transplant, 2021. **21**(8): p. 2740-2748.
38. West, M., et al., *Clostridium difficile colitis after kidney and kidney-pancreas transplantation*. Clin Transplant, 1999. **13**(4): p. 318-23.
39. Ban, H., et al., *Clinical characteristics of Campylobacter enteritis after pediatric renal transplantation: A retrospective analysis from single center*. Transpl Infect Dis, 2019. **21**(2): p. e13040.
40. Møller, D.L., et al., *Bacterial and fungal bloodstream infections in pediatric liver and kidney transplant recipients*. BMC Infect Dis, 2021. **21**(1): p. 541.
41. Al-Hasan, M.N., et al., *Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9**(4): p. 835-43.
42. Oriol, I., et al., *Factors influencing mortality in solid organ transplant recipients with bloodstream infection*. Clin Microbiol Infect, 2015. **21**(12): p. 1104.e9-14.

10. EKLER

Ek 1. Hasta Veri Kayıt Formu

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

Pediatric Böbrek Nakil Alıcılarının Enfeksiyon Nedenli Yatışlarının İncelendiği Hasta Veri Kayıt Formu

Hasta Kodu:

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Doğum tarihi:

Cinsiyet: ☐ erkek ☐ kız

Primer böbrek hastalığı tanısı: ☐ ÇAKUT

- ☐ FSGS
- ☐ Konjenital nefrotik sendrom
- ☐ Hemolitik üremik sendrom
- ☐ Glomerulonefritler
- ☐ Tubulointerisyel hastalıklar
- ☐ Böbreğin kistik hastalıkları
- ☐ Taş hastalığı
- ☐ SLE ve diğer otoimmün hastalıklar
- ☐ Primeri belli olmayan KBH
- ☐ Diğer

Tekrarlayan böbrek nakli mi: ☐ evet ☐ hayır

Nakil öncesi: EBV Ig G: ☐ evet ☐ hayır ☐ bilinmiyor

CMV Ig G: ☐ evet ☐ hayır ☐ bilinmiyor

Kızamık Ig G: ☐ evet ☐ hayır ☐ bilinmiyor

Kabakulak : ☐ evet ☐ hayır ☐ bilinmiyor

Suçiçeği: ☐ evet ☐ hayır ☐ bilinmiyor

HbsAb: ☐ evet ☐ hayır ☐ bilinmiyor

HAV İgG: ☐ evet ☐ hayır ☐ bilinmiyor

Rubella İgG: ☐ evet ☐ hayır ☐ bilinmiyor

Nakil öncesi aşılama yapıldı mı?: ☐ evet ☐ hayır ☐ bilinmiyor

Böbrek nakli yapılma tarihi:

Donöre ait özellikler: ☐ Canlı ☐ Kadavra:

Canlı ise akrabalık: ☐ anne

☐ baba

☐ kardeş

☐ büyükanne

☐ büyükbaba

☐ diğer

İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

İndüksiyon tedavisi: ☐ Sadece prednizolon

☐ Prednizolon + ATG

☐ Prednizolon + basiliksimab

ATG uygulandı ise dozu ve süresi:

Basiliksimab uygulandı ise dozu ve süresi:

İdame immunsupresif tedavi: ☐ Prednizolon + MMF +Tacrolimus

☐ Prednizolon + MMF + CSA

☐ Prednizolon + Aza + CSA

☐ Prednizolon + Aza + Tacrolimus

☐ Prednizolon + mTORi+Tacrolimus

☐ Diğer:

POSTTRANSPLANT İZLEM

Akut rejeksiyon gelişmiş mi: ☐ evet ☐ hayır

Akut rejeksiyon gelişti ise uygulanan tedaviler nelerdir?

☐ PMP

☐ Plazmaferez

☐ IVIG

☐ Rituksimab

☐ ATG

ENFEKSİYÖZ NEDENLİ YATIŞLAR

Yatış tarihi:

Yatış sırasında ilk başvuru semptomu:

Döküntü ☐ evet ☐ hayır

Ateş ☐ evet ☐ hayır

Öksürük, boğaz ağrısı ☐ evet ☐ hayır

Karın ağrısı ☐ evet ☐ hayır

Bulantı/Kusma ☐ evet ☐ hayır

İshal ☐ evet ☐ hayır

Baş ağrısı ☐ evet ☐ hayır

Bilinç bozukluğu, ensefalit bulguları ☐ evet ☐ hayır

İdrar yaparken yanma, yan ağrısı,dizüri ☐ evet ☐ hayır

Aseptomatik olan hastaların bulguları:

Piyüri: ☐ evet ☐ hayır

AFR yüksekliği ☐ evet ☐ hayır

Semptom yok iken kültür pozitifliği ☐ evet ☐ hayır

CMV PCR titre artışı ☐ evet ☐ hayır

Yatışı sırasında venöz katater varlığı: ☐ Var ☐ Yok

Yatışı sırasında JJ stent varlığı: ☐ Var ☐ Yok

Yatışı sırasında kullanılan immunssupresif tedaviler:

Tacrolimus ☐ evet ☐ hayır

mTOR inhibitörleri ☐ evet ☐ hayır

Siklosporin ☐ evet ☐ hayır

MMF ☐ evet ☐ hayır

Steroid ☐ evet ☐ hayır

Leflunomid ☐ evet ☐ hayır

Azatiyoprin ☐ evet ☐ hayır

Yatışı sırasında kullanılan antibiyotik profilaksisi:

TMP-SMZ ☐ evet ☐ hayır

Nitrofurontain ☐ evet ☐ hayır

Amoksisilin ☐ evet ☐ hayır

Tablo 10.1: Enfeksiyon Tanısı İle Yatış Sırasındaki Laboratuvar Bulguları

	Yatış öncesi son kontrol	Başvuru anı	3.gün	7.gün	Taburculuk değerleri
Serum kreatinin (mg/dl)					
Lökosit sayısı (/mm³)					
Nötrofil sayısı(/mm³)					
Lenfosit sayısı(/mm³)					
CRP (mg/dl)					
Prokalsitonin (ug/L)					
Ig G düzeyi (g/L)					
İdrarda lökosit sayısı (hpf)					
CMV PCR (IU/mL)					
İdrar kültürü					
Kan kültürü					
Dışkı kültürü					
Pü kültürü					
BOS tetkikleri					
Boğaz kültürü					
Covid-19 PCR					
Viral Solunum Yolu Etkenleri					

Tablo 10.2: Hastaların Kültürlerinde Üreyen Patojenler

Mikroorganizma çeşidi	Ürediği yer	Direnç varlığı

Enfeksiyon tanısı için kullanılan görüntüleme yöntemleri (sonuçlarını ayrıntılı olarak belirtiniz)

- ☐ PA AC
- ☐ ADBG
- ☐ Ultrasonografi
- ☐ BT
- ☐ MR

Enfeksiyon hastalığının tanısı:

- ☐ Üriner Sistem Enfeksiyonu
- ☐ ÜSYE
- ☐ Pnömoni
- ☐ AGE
- ☐ Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu
- ☐ İntraabdominal enfeksiyonlar
- ☐ Katater ilişkili enfeksiyonlar
- ☐ Epididimit
- ☐ CMV viremisi
- ☐ Bakteriyemi
- ☐ Cerrahi alan enfeksiyonu
- ☐ Sellülit
- ☐ Trombofilebit
- ☐ Zona
- ☐ Febril nötropeni

Tablo 10.3: Enfeksiyon Hastalığına Yönelik Uygulanan Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotik çeşidi	Başlanma tarihi	Kesilme tarihi
3.kuşak sefalosporin		
Sülbaktam ampicilin		
Piperasilin tazobaktam		
Meropenem		
Vankomisin/Teikoplanin		
Flukonazol		
Vorikonazol		
Siprofloksasin		
Ertapenem		
Sefepim		
Metronidazol		
Gansiklovir		
Oseltamivir		
Amikasin		
Kolistin		
Klaritromisin/azitromisin		

Yoğun bakım gereksinimi oldu mu?

☐ Var

☐ Yok

Varsa Süresi:gün

Mekanik ventilatör ihtiyacı oldu mu?

☐ Var

☐ Yok

İnotrop gereksinimi oldu mu?

☐ Var

☐ Yok

Bu enfeksiyon tanısı ile yatışta son durumu:

☐ Taburcu

☐ Eksitus

Taburculuk tarihi:

Taburculuk sırasında kullanılan immunsupresif tedaviler:

Tacrolimus ☐ Var ☐ Yok

MMF ☐ Var ☐ Yok

Siklosporin ☐ Var ☐ Yok

mTOR inhibitörleri ☐ Var ☐ Yok

Steroidler ☐ Var ☐ Yok

Leflunomid ☐ Var ☐ Yok

Azatiyoptin ☐ Var ☐ Yok

Post –transplant VUR saptandı mı? ☐ Evet ☐ Hayır