

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA
SİTOMEGALOVİRUS ENFEKSİYONU VE
HASTALIĞININ ARAŞTIRILMASI:
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ DENEYİMİ**

Dr. Pakize Elif ERKMEN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA
SİTOMEGALOVİRUS ENFEKSİYONU VE
HASTALIĞININ ARAŞTIRILMASI:
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ DENEYİMİ**

Dr. Pakize Elif ERKMEN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali ÇELİK

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar.....	v
KISALTMALAR.....	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	3
2.1.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI.....	3
2.1.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI EVRELERİ.....	4
2.1.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
2.1.4. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ ETYOLOJİSİ.....	5
2.1.5. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI KLİNİK BULGULARI.....	6
2.1.6 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI SEYRİ VE TEDAVİSİ.....	8
2.1.7. BÖBREK YERİNE KOYMA TEDAVİLERİ.....	10
2.1.7.1. HEMODİYALİZ.....	11
2.1.7.2. PERİTON DİYALİZİ.....	12
2.1.7.3. BÖBREK NAKLİ.....	13
2.2. BÖBREK NAKLİ.....	13
2.2.1. BÖBREK NAKLİNİN TARİHÇESİ.....	13
2.2.2. ALICI ADAYININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	14
2.2.3. VERİCİ SEÇİMİ VE NAKİLE HAZIRLANMASI.....	16
2.2.4. BÖBREK NAKLİ VE İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ.....	17
2.2.4.1. KORTİKOSTEROİDLER.....	18
2.2.4.2. ANTİKORLAR.....	19

2.2.4.3. KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ.....	19
2.2.4.4. mTOR İNHİBİTÖRLERİ.....	20
2.2.4.5. MİKOFENOLAT MOFETİL VE MİKOFENOLAT SODYUM.....	20
2.2.4.6. AZATİOPÜRİN.....	20
2.2.5. BÖBREK NAKLİ SONRASI ERKEN VE GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR.....	20
2.2.6. BÖBREK NAKLİNDE REJEKSİYON.....	21
2.2.7. BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA FIRSATÇI ENFEKSİYONLAR.....	23
2.3. BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU VE HASTALIĞI.....	24
2.3.1. SİTOMEGALOVİRÜS VE BÖBREK NAKLİ.....	24
2.3.2. SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU TANISI.....	27
2.3.3. BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU İÇİN YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ.....	28
2.3.4. BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONUNUN ÖNLENMESİ.....	29
2.3.5. BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA SİTOMEGALOVİRÜS HASTALIĞININ TEDAVİSİ.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	32
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	32
3.3. ÇALIŞMADA DEĞERLENDİRİLEN DEĞİŞKENLER.....	32
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR.....	56

TABLolar

Tablo 1: 2012 KDIGO klavuzuna göre kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri

Tablo 2: 2012 KDIGO klavuzuna göre kronik böbrek hastalığı evreleri

Tablo 3: Kronik böbrek hastalığında albüminüri düzeyleri

Tablo 4: 2016 yılı içinde ilk renal replasman tedavisi olarak hemodiyalize başlayan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı (73 merkezden elde edilen verilere göre)

Tablo 5: KBH’nda klinik bulgular

Tablo 6: Kronik böbrek hastalığında diyaliz endikasyonları

Tablo 7: Böbrek naklinin kesin ve rölatif kontraendikasyonları

Tablo 8: Böbrek nakli sonrası gelişebilen erken ve geç dönem komplikasyonlar

Tablo 9: Nakil sonrası alıcıda görülebilen enfeksiyonlar

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri

Tablo 11: Nakil öncesi alıcı ve vericinin sitomegalovirüs serolojileri

Tablo 12: Böbrek nakli alıcı ve vericileri arasında HLA uyumu

Tablo 13: Böbrek naklinde indüksiyon tedavileri

Tablo 14: Nakil sonrası sitomegalovirüs profilaksisi

Tablo 15: Böbrek nakli alıcılarında sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı için yüksek risk faktörleri

Tablo 16: böbrek nakli alıcılarındaki sitomegalovirüs enfeksiyonu tipi

Tablo 17: Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığının profilaksi altında gelişmesi

Tablo 18: Böbrek nakli alıcılarının sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişme zamanı

Tablo 19: Böbrek nakli alıcılarından sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı sırasında hastane yatışı

Tablo 20: Sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığında bulgular

Tablo 21: Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişimi sonrası böbrek biyopsi sonuçları

Tablo 22: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığının tedavisi

Tablo 23: Tekrarlayan sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı

Tablo 24: Ölüm ve ölüm nedenleri

Tablo 25: Nakilde verilen indüksiyon tedavileri ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

Tablo 26: Herhangi bir zamanda ATG alımı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

Tablo 27: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı öncesinde var olan rejeksiyon ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı ve ölüm arasındaki ilişki

Tablo 28: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmeden önce nötropeni varlığı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

Tablo 29: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmeden önce immünsupresyona yol açan komorbid ya da fırsatçı enfeksiyon varlığı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

Tablo 30: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığına eşlik eden BK virüs enfeksiyonu ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

Tablo 31: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı geliştiği sırada 50 yaş üzerinde olmak ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

Tablo 32: Primer profilaksi ilacı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

KISALTMALAR

ACEİ:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ALG:	Antilenfosit globülin
ARB:	Anjiyotensin reseptör blokeri
ATG:	Antitimosit globülin
AZA:	Azatiyopürin
CMV:	Sitomegalovirüs
DEÜTF:	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
EBV:	Ebstein barr virüsü
FSGS:	Fokal segmental glomerüloskleroz
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
HCV:	Hepatit C virüsü
HIV:	İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HLA antijenleri:	Histocompatibility locus antigen/ doku uyum antijenleri
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MGN:	Membranöz glomerülonefrit
MMF:	Mikofenolat mofetil
MPGN:	Membranoproliferatif glomerülonefrit
PRA:	Panel reaktif antikor
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
TND:	Türk Nefroloji Derneği
VUR:	Vezikoüretal reflü

TEŞEKKÜR

Klinik bilgi ve becerilerimi geliştirmemde büyük emeği olan, tez çalışmam süresince tecrübe ve birikimi ile bana yol gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ali elik'e;

Hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, tecrübesi ve duruşu ile her zaman yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoř Önen'e;

Tez çalışmam süresince her türlü yardımda bulunan, çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında yol gösterici olan Öğr. Üyesi Dr. Serkan Yıldız'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca kendimi geliştirmemde katkıları olan, her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine;

Tezimin istatistiksel analizinde büyük katkıları olan ve güleryüzüyle yardımını hiç esirgemeyen Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a;

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden bugüne kadar hep yanımda olan ve hayat boyu yanımda olacak olan, her anımızı dolu dolu geçirdiğimiz eşkıdemlilerim ve kardeşlerim Dr. Ümmügölsüm Keskin, Dr. Esra Erpek, Dr. Neyran Özcan, Dr. Kenan şakar'a; mesafelerin hiçbirşeyi değiştirmediğini gösteren kardeşim Dr. Gökhan Yavuzbilge'ye; motivasyon destekleri için Dr. M. Erdinç Esenkaya'ya;

Tıp faköltesi eğitimim ve sonrasında her zaman yanımda olan ebedi dostum Dr. Filiz Mercan'a;

Her türlü fedakarlık ve sabırla, hiçbir zaman desteklerini esirgemedен, bir an bile kendimi yalnız hissettirmedен, beni hep mutlu eden, aile olmayı öğreten ve hayatta birlikte herşeyi başarabileceğimizi gösteren annem Sevgi Erkmen, babam Recai Erkmen ve ağabeyim Fırat Ali Erkmen'e

teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Böbrek nakli alıcılarında sitomegalovirüs enfeksiyonu nakilden sonra en sık gelişen viral enfeksiyondur, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Alıcıda gelişen immünsupresif ortam CMV enfeksiyonu riskini artırır. CMV enfeksiyonun önlenmesinde primer profilaksinin yeri büyüktür. Nükleik asit testi ile CMV DNA ölçümü son yıllarda kullanılan tanı yöntemidir. Çalışmamızda böbrek nakli alıcılarında CMV enfeksiyonu ve hastalığının sıklığının araştırılması ve bu konuda ulusal veri tabanına katkı sağlamak amaçlanmaktadır.

Hastalar ve yöntem: DEÜTF'de böbrek nakli yapılan ve nakil sonrası takipleri Nefroloji Bilim Dalı tarafından yapılan 18 yaş üzeri 388 böbrek nakli alıcısının bilgileri geriye dönük olarak incelenerek Ocak 2007–Eylül 2017 tarihleri arasında CMV DNA 1000 kopya/ml üzeri saptanan 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, yüksek risk faktörleri, primer profilaksi, CMV hastalığına bağlı klinik bulgular ve doku tutulumu, tedavi, ölüm değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 41.91 ± 12.75 idi. Hastaların %65.7'si erkek, %34.3'ü kadın idi. Nakillerin %71.4'ü canlı vericiden ve %28.6'sı kadavradan idi. HLA uyumsuzluğu ortalama 3.17 ± 1.38 saptandı. Çalışmamızda serolojisi bilinen 30 böbrek nakli alıcısının sitomegalovirüs serolojileri %93.3 pozitif ve serolojisi bilinen 25 böbrek nakli vericisinin sitomegalovirüs serolojileri %88 pozitif idi. Çalışmamızda sitomegalovirüs enfeksiyonu insidansı %9 (%5.4 sitomegalovirüs hastalığı ve %3.6 sitomegalovirüs enfeksiyonu) saptandı. CMV enfeksiyonu veya hastalığının %54.3'ü 6. aydan sonra, %37.1'i 1-6 ay arasında ve %8.6'sı ilk 1 ayda saptandı. Hastaların %71.4'ünün hastane yatışı vardı ve yatış süresi ortalama 37.96 ± 38.19 gün idi. Daha önce var olan rejeksiyon gelişimi ile CMV enfeksiyonu veya hastalığı gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p:0.046$). Herhangi bir zamanda ATG alan hastalarda almayanlara göre ölüm anlamlı olarak farklı idi ($p:0.04$). Takipte hastaların %85.7'sinde CMV DNA negatifleştiği görüldü. CMV DNA negatifleşmeyen hastalarda tedavi sırasında ölüm saptandı. Hastaların %28.6'sında ölüm vardı, ölümlerin %70'i sepsise bağlı multiorgan yetmezliği nedeniyle idi.

Sonuç: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı böbrek nakli alıcılarında önemli bir morbidite ve mortalite sorunudur. Profilaksi ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığının insidansını azaltmak daha avantajlıdır. Profilaksi ilacı olarak gansiklovir ve valgansiklovir, asiklovire göre daha etkilidir. İndüksiyonda basiliksumab kullanımı

sitomegalovirüs hastalığı gelişimini artırır. Rejeksiyon gelişimi olan hastalarda sitomegalovirüs hastalığı gelişimi anlamlı düzeyde artmaktadır. BK virüs enfeksiyonu ve nötropeni varlığında sitomegalovirüs enfeksiyonuna göre sitomegalovirüs hastalığı daha çok artmaktadır.

Anahtar sözcükler: böbrek nakli, sitomegalovirüs enfeksiyonu, sitomegalovirüs hastalığı



ABSTRACT

Introduction and aim: The most common viral infection after kidney transplant recipients is cytomegalovirus infection is an important cause of morbidity and mortality. Immunosuppressive environment developing in the recipient increases the risk of CMV infection. In the prevention of CMV infection, the role of primary prophylaxis is great. CMV DNA measurement with nucleic acid test is the diagnostic method. Our aim is to contribute to the national database on CMV infection and disease in kidney transplant recipients.

Material and method: The data of 388 kidney transplant recipients over the age of 18 years who had undergone renal transplantation and follow by Nephrology Department in DEUTF were reviewed retrospectively and 35 patients with CMV DNA over 1000 copies/ml between January 2007 and September 2017 were included in the study. Demographic information, high risk factors, primary prophylaxis, clinical findings and tissue involvement, treatment and death related to CMV disease were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 41.91 ± 12.75 . 65.7% of the patients were male and 34.3% were female. 71.4% of the transplants were viable and 28.6% were cadaveric. The mean HLA mismatch was 3.17 ± 1.38 . In our study, cytomegalovirus serologies of 30 renal transplant recipients with known serology were 93.3% positive and cytomegalovirus serologies of 25 renal transplant recipients with known serology were 88% positive. The incidence of cytomegalovirus infection in our study was 9% (5.4% cytomegalovirus and 3.6% cytomegalovirus infection). 54.3% of CMV infections or diseases were detected after 6 months, 37.1% between 1-6 months and 8.6% during the first month. 71.4% of the patients had hospital admissions and the mean duration of hospitalization was 37.96 ± 38.19 days. There was a significant correlation between previous rejection development and CMV infection or disease development ($p: 0.046$). At any given time, death was significantly different in patients receiving ATG compared to those who did not ($p: 0.04$). In follow-up, 85.7% of the patients had CMV DNA negative. In patients without CMV DNA negativity, death was detected during treatment. There was death in 28.6% of the patients and 70% of the deaths were due to multiorgan failure due to sepsis.

Conclusion: Cytomegalovirus infection or disease is a major morbidity and mortality problem in kidney transplant recipients. It is more advantageous to reduce the incidence of cytomegalovirus infection or disease by prophylaxis. Ganciclovir and valganciclovir as

prophylactic agents are more effective than acyclovir. The use of basilicumbab at induction improves the development of cytomegalovirus disease. In patients with regression development, cytomegalovirus disease development is significantly increased. In the presence of BK virus infection and neutropenia, cytomegalovirus disease is increased more than cytomegalovirus infection.

Key words: kidney transplant, cytomegalovirus infection, cytomegalovirus disease



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sitomegalovirüs (CMV), herpes virüs ailesinin beta-herpes virüs alt grubunun üyesidir ve 1950'li yıllarda keşfedilmiştir (1). Genellikle, sitomegalovirüse ilk maruz kalma, insanların çoğunda çocukluk döneminde görülür: Genel popülasyonun % 30 ile % 97'sinde seropozitiflik görülür. Enfeksiyon insidansı yaşla birlikte artar ve ömür boyu sürebilir. Sitomegalovirüs böbrek nakli alıcısında ilk kez 1965'te izole edildi ve böbrek nakil alıcılarının aldığı tedaviler nedeniyle oluşan immünsupresif ortamdan virüsün faydalanarak çeşitli zararlı etkilere yol açtığı bildirildi (2). Özellikle 50 yaş üzerindeki insanlarda bağışıklık sistemi fonksiyonları aşamalı olarak gerilediği için, bu kişilerin ek olarak immünsupresif tedaviler alması sitomegalovirüs riskini daha da artırmaktadır (3).

Sitomegalovirüs, böbrek nakli alıcılarında aktif sitomegalovirüs enfeksiyonu veya sitomegalovirüs hastalığı olabilir. Aktif sitomegalovirüs enfeksiyonu, belirti veya semptomların olup olmadığına bakılmaksızın kandaki sitomegalovirüs replikasyonunun varlığı olarak tanımlanır. Sitomegalovirüs hastalığı, sitomegalovirüs enfeksiyonunun yanı sıra viral sendrom bulguları veya doku invazyonu bulgularının varlığının gösterilmesidir (4). Sitomegalovirüs hastalığı ateş, halsizlik, iştahsızlık, artralji, lökopeni, trombositopeni ve doku invazyonu sonucunda hepatit, pnömoni, pankreatit, nefrit, gastrit, kolit, myokardit, koryoretinit, meningoensefalit yapabilir (5). Sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığı, böbrek nakli alıcılarında rejeksiyon, morbidite ve ölüm sıklığında artış ile ilişkilidir (6).

Eğer böbrek nakli sonrası alıcısı profilaksi almazsa 1-3 ay içinde sitomegalovirüs enfeksiyonu gelişebilir. Ancak böbrek nakli sonrası profilaksi almışsa, profilaksi bitiminden sonra, yani 100. günden sonra enfeksiyon gelişebilir (7).

Sitomegalovirüs enfeksiyonu ve/veya hastalığı için primer risk faktörü, alıcı ve vericinin sitomegalovirüs serolojisi. En yüksek risk, vericinin sitomegalovirüs serolojisinin pozitif olup, alıcının negatif olmasıdır (8 - 9).

Böbrek nakli alıcıları arasında, nükleik asit testi ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığının teşhisi daha çok tercih edilir. Nükleik asit testinde polimeraz zincir reaksiyonu kullanılır ve polimeraz zincir reaksiyonu; doğrusal aralığının geniş olması, düşük sınırlarda algılama limiti olması ve kontaminasyon riskinin düşük olması nedeniyle tercih edilen yöntemdir. Klinik bulguları taşıyan kişilerden şüphelenilebilir, ancak klinik bulgular CMV' ye özgü değildir: Bulgular enfeksiyöz olan ya da olmayan pek çok hastalıkta da görülebilir. Bu nedenle laboratuvar onayı gerekir. Doku invaziv

sitomegalovirüs hastalığını teşhis etmek için ise, doku kültürü veya dokunun histopatolojik incelemesi gereklidir (10).

Sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığının profilaksisinde 2 seçenek vardır: Bunlar primer profilaksi ve preemtif tedavi seçenekleridir. Primer profilaksi, riskli hasta grubuna ilk 3-6 ay arasında verilir. Preemtif tedavi ise, CMV enfeksiyonlarını saptayarak, tedavi verip CMV hastalığı gelişmesini önlemeyi amaçlar. Viremi takibi ile viremi kayboluncaya kadar tedavi verilir ve sonrasında 1-3 ay daha devam edilir (11).

Sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığı saptanan hastalarda immünosüpresyonun dozu azaltılarak ve antiviral tedavi verilerek CMV hastalığı olan nakil alıcıları tedavi edilir. Antiviral tedavinin seçimi; hastalığın ciddiyeti, başlangıç viral yükü, oral ilaç tolere etme yeteneği ve intravenöz tedavilerin uygulanması ile belirlenir (10-12).

Bu çalışma ile böbrek nakli alıcılarında sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığının sıklığının araştırılması ve bu konuda ulusal veri tabanına katkı sağlamak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI

Kronik böbrek hastalığı (KBH) glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanan; yaşam kalitesinin azaldığı ve mortalitenin arttığı yaygın görülen bir sağlık sorunudur (13-14-15). Glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFH'nın 3 aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1.73m²'den düşük olması kronik böbrek yetmezliği için tanı koydurucudur (16).

2012 KDIGO klavuzuna göre kronik böbrek hastalığı, en az 3 ay süre ile glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk/1.73m²'nin altında olması ve/veya böbrek hasar belirteçlerinden bir veya daha fazlasının varlığı ile böbrek hasarının gösterilmesidir (tablo1) (16).

Tablo 1: 2012 KDIGO klavuzuna göre kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri

GFH'nın en az 3 ay süre ile 60 ml/dk/1.73m ² 'nin altında olması
Böbrek hasar belirteçlerinden bir veya daha fazlasının en az 3 ay süre ile varlığı • Albuminüri (albümin atılım hızı ≥ 30 mg/24 saat veya albümin kreatinin oranı ≥ 30 mg/g) • İdrar sediment patolojileri • Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar • Histopatolojik değişiklikler • Görüntüleme ile saptanan yapısal bozuklukları • Böbrek nakli hikayesi

2.1.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI EVRELERİ

Kronik böbrek hastalığında evre, GFH düzeyine göre belirlenir ve 5 evrede incelenir (tablo 2). Evrelemede günümüzde albüminüri düzeyi de kullanılmaktadır (tablo3) (16).

Tablo 2: 2012 KDIGO klavuzuna göre kronik böbrek hastalığı evreleri

Evre	Tanımlama	GFH (ml/dk/1.73m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede böbrek yetmezliği	30-59
3a	Hafif-orta derecede azalmış GFH ile birlikte	45-59
3b	Orta-ağır derecede azalmış GFH ile birlikte	30-44
4	Şiddetli böbrek yetmezliği	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

Tablo 3: Kronik böbrek hastalığında albüminüri düzeyleri

	Albümin atılım hızı (mg/24 saat)	Albümin/ kreatinin oranı (mg/gr)	Tanımlama
1	<30	<30	Normal - hafif artmış
2	30-300	30-300	Orta derecede artmış
3	>300	>300	Ağır derecede artmış

2.1.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ

Türkiyede kronik böbrek hastalığının prevelansını araştıran en büyük çalışma 2011 yılında yayınlanan CREDİT (Chronic Renal Disease in Turkey - Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı) çalışmasında 10748 kişi taranmış ve Türkiye’de KBH prevalansı %15.7 olarak bulunmuştur. KBH prevalansı kadınlarda %18.4, erkeklerde %12.8 olarak edilmiştir. Evrelere göre prevalans bakıldığında ise evre 1: % 5,4, evre 2: % 5,2, evre 3: % 4,7, evre

4: % 0,3 ve evre 5: % 0,2 olarak raporlanmıştır. Mikroalbüminüri prevalansının %10.2, makroalbüminüri prevalansının ise %2 olduğu bildirilmiştir. Çalışmada kronik böbrek yetmezliği prevalansının yaşla arttığı raporlanmıştır (18).

2.1.4. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ ETYOLOJİSİ

Kronik böbrek hastalığının etyolojisinde, ilk sırada tüm dünyada diyabetes mellitus gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönem böbrek yetmezliğinin %39'unu diyabetes mellitus, %26'sını hipertansiyon ve %11'ini glomerülonefrit oluşturmaktadır (19).

Türkiye'de son dönem böbrek yetmezliği nedenleri ile ilgili en sağlıklı veriler Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından elde edilmiştir. Ülkemizde KBH saptanan olgularda kronik böbrek yetmezliğine götüren ilk üç neden diyabet, hipertansiyon ve etyolojisi bilinmeyenler olarak bulunmuştur (20).

Özellikle son yirmi yılda KBH'nın etyolojisinde rölatif bir değişme olmuştur. Geçmişte KBH'na götüren en sık sebep, glomerulonefrit iken günümüzde sıklıkla altta yatan etyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Glomerülonefritlerden korunma ve etkin tedavi ile özellikle diyabetik ve hipertansiyonlu kişilerde azalmış mortalite etyolojideki değişimin anahtar noktalarıdır. Genellikle ömrün uzaması ve azalmış erken kardiyovasküler mortalite de KBH olan hastaların ortalama yaşını arttırmıştır. Gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasında etyolojik nedenlerin sıklığı ile ilgili olarak ortaya çıkan fark bu şekilde açıklanabilir (20).

2016 yılı içinde ilk renal replasman tedavisi olarak hemodiyalize başlayan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı tablo 4'te gösterilmiştir. (http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/2016_REGISTRY.pdf web sitesinden alınmıştır.)

Tablo 4: 2016 yılı içinde ilk renal replasman tedavisi olarak hemodiyalize başlayan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı (73 merkezden elde edilen verilere göre)

Etyolojik neden	%
Diyabetes mellitus	38,51
• Tip 1 diyabetes mellitus	5,19
• Tip 2 diyabetes mellitus	33,32
Hipertansiyon	24,55
Glomerülonefrit	6,33
Polikistik böbrek hastalıkları	4,16
Obstrüktif üropati	0,97
Renal vasküler hastalık	0,92
Tübülointerstisyel nefrit	0,87
Diğer	6,82
Etyolojisi bilinmeyen	16,87

2.1.5. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI KLİNİK BULGULARI

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir. Glomerüllerin kompensatuar değişiklikleri ve fonksiyonel adaptasyon yeteneği nedeniyle nefronların büyük oranda kaybı ($\text{GFH} < 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$) olmadığı sürece belirgin semptom ortaya çıkmaz. $\text{GFH} < 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olduğunda spesifik olmayan belirtiler görülmeye başlar. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve halsizliktir. Noktüri, böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğinin azalması ve diurnal ritmin bozulması sonucu oluşur. Poliüri, oligüri, anüri, dizüri, hematüri, idrarda renk değişikliği, hipertansiyon, anemi, iştahsızlık, bulantı, ödem ve yan ağrısı da görülebilmektedir. $\text{GFH} 20\text{-}25 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar (14,21,22,23).

Tablo 5: KBH’nda klinik bulgular (TND)

Sıvı - elektrolit bozuklukları	Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
Sinir sistemi	Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningism, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
Gastrointestinal sistem	Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
Hematoloji – immünoloji	Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
Kardiyovasküler sistem	Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış atheroskleroz, aritmi, kapak hastalığı
Pulmoner sistem	Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
Cilt	Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
Metabolik – endokrin sistem	Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
Kemik	Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit
Diğer	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine kadar su, sodyum ve potasyum dengesi normal koşullarda korunur ancak hipervolemi, hiponatremi ve hiperkalemiye yatkınlık nedeniyle hastalar yakından takip edilmelidir. GFH 30 ml/dk/1.73m² altına indiği durumlarda amonyum üretiminin azalmasına bağlı olarak

metabolik asidoz gelişebilir. GFH 20-30 ml/dk/1.73m² arasında iken anyon açığı normal metabolik asidoz gözlenirken, GFH 20 ml/dk/1.73m² altına inmesi durumunda anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir. Bunların yanı sıra sekonder hiperparatiroidizm ve böbrek içindeki glomerülo-tübüler denge değişiklikleri gibi endokrin adaptasyon mekanizmaları da devreye girer. Kronik böbrek yetmezliği seyrinde görülen divalan iyon metabolizması bozuklukları sonucu gelişen metabolik kemik hastalığına üremik kemik hastalığı denir. Üremik kemik hastalığı; yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm), osteomalazik tip kemik hastalığı, alüminyuma bağlı ve düşük dönüşüm hızlı (adinamik) kemik hastalığı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Mikst (karışık) formlar da görülebilmektedir. GFH 15 ml/dk/1.73m² inince son dönem böbrekyetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz veya böbrek nakli gibi tedavilerine ihtiyaç duyarlar (14, 21, 22, 23).

2.1.6 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI SEYRİ VE TEDAVİSİ

Kronik böbrek hastalığının seyri ve ilerleme hızı; değiştirilebilir ve değiştirilemez pek çok faktörden etkilenebilir. Yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörler değiştirilemeyen faktörler arasında yer almaktadır. Altta yatan primer hastalık, hastanın yandaş hastalıklar, tedaviler hastalığın seyrinde önemli rol oynar. KBH ilerleme hızını etkileyen kontrol edilebilen risk faktörleri arasında sistemik HT, proteinüri, yüksek seyreden kan glukoz düzeyleri, kan ürik asit ve lipid düzeyleri, obezite, sigara, alkol tüketimi, opiat türevi analjezikler, nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar ve kurşun gibi çevresel ajan maruziyetleri sayılabilir. Diyabetin başlangıç yaşı ne kadar erkense, o kadar çok komplikasyon görülme riski artar. Hastanın kendisinde hipertansiyon olmasının yanında, aile öyküsünde hipertansiyon olması da KBH ilerleme hızını etkiler. Glomerülonefritlerde ise hastalığın görüldüğü yaş grubu ilerledikçe GFH kaybı daha hızlı olmaktadır. Serum kreatinin düzeyi 4 ay değişmeden kalırsa, böbrek fonksiyon kayıp hızının yavaşlamış olması muhtemeldir. Albüminüriyi takip etmek, GFH'nın ilerleyici kaybı hakkında ek bilgi sağlar. Çünkü GFH'ndaki düşüş albüminürinin yükselen derecesi ile artar (24, 25).

Kronik böbrek hastalığının tedavisi; altta yatan hastalığın tedavisi, böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandıran faktörlerin kontrolü ile ilerlemenin yavaşlatılması, böbrek fonksiyonlarında azalmaya bağlı olarak oluşan semptom ve bulguların önlenmesi

ve tedavisi, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalara böbrek yerine koyma tedavisinin uygulanmasıdır (26).

Nefrotoksik ajanlar (aminoglikozitler, nonsteroid antiinflamatuar ajanlar, amfoterisin, kontrast maddeler, sisplatin, ağır metaller, vb), enfeksiyon, hipo/hipervolemi, yeni gelişen obstrüktif üropati, altta yatan hastalığın aktivasyonu gibi predispozan faktörlerin araştırılması ve düzeltilmesi gerekir. Tedavide kullanılan ajanların renal doz ayarı yapılmalıdır (27,28).

Diyette tuz kısıtlaması rutin olarak önerilir. Diyetle protein kısıtlaması; üremi ile ilişkili semptomları azaltırken, erken evre böbrek hastalığında renal hasar ilerlemesini de yavaşlatır. Ancak, ileri evre KBH'nda protein kısıtlaması ile belirgin bir fayda ortaya konulamamıştır. KDOQI klinik pratik klavuzunda günlük protein alımı; günlük proteinüri miktarı, hastanın uyumu, nütrisyonel durum ve komorbid durumlara göre ayarlanarak 0.6-0.75 g/kg olarak belirtilmektedir. Evre 5 KBH'na yaklaşan hastada spontan olarak protein alımı azalmaktadır ve hastada protein enerji malnütrisyonu gelişebilmektedir. Bu durumda protein alımı 0.9 g/kg/gün olarak önerilmeli ve yüksek biyolojik değerli proteinler tercih edilmelidir. Protein enerji malnütrisyonunu önlemek için 35 kcal/kg/gün alınması önerilir (27,28).

KBH'nda kardiyovasküler hastalık riskindeki artış nedeniyle tedavinin temel amacı, kan basıncını düşürerek mortaliteyi ve KBH ilerleme hızını azaltmaktır. Böbrek fonksiyonlarındaki kayıp hızını yavaşlatmak için anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) başlanmalıdır. Tercih edilen, ACEİ ya da ARB'yi en düşük dozda başladıktan sonra kan basıncını kontrol edecek (genel olarak hedef kan basıncı 120/80 mm hg) ve albüminüriyi azaltacak şekilde doz artırımına gitmektir. ACEİ veya ARB kullanımının en önemli yan etkileri serum kreatinin seviyesinde yükselme ve hiperkalemidir. Bu durumda GFH'nın düşüşü yeni bir böbrek hasarı nedeniyle değil, intraglomerüler kan basıncının düşmesi nedeniyle meydana gelir. İntraglomerüler kan basıncı düşünce albüminüri azalır ve GFH kaybı yavaşlar. Bu nedenle ACEİ veya ARB tedavisi hemen kesilmemelidir. Kreatininde %30'dan fazla artış olması durumunda tedavinin kesilmesi önerilir. Bunun dışında serum kreatininde beklenmedik bir artış olması durumunda kan basıncında artış, enfeksiyon, nefrotoksik ilaç, altta yatan böbrek hastalığının alevlenmesi gibi KBH'nın ilerlemesine yol açan faktörler değerlendirilmelidir. Hiperkaleminin nedeni, ACEİ/ARB kullanımıyla anjiyotensin 2'nin baskılanmasına bağlı aldosteron salınımının azalmasıdır. Hiperkalemiye yol açan diğer faktörler ortadan kaldırılmalı, diyetle potasyum kısıtlanmalı ve gerekirse kıvrım diüretikleri

eklenmelidir. Renin anjiyotensin sistemini bloke eden ilaçların kullanılmadığı hastalarda, kalsiyum kanal blokerleri tercih edilebilir. Nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, verapamil), dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerine göre daha az yan etkiye sahiptir. Kalsiyum kanal blokerleri de vazodilatatördür ve hipertansiyonu tedavi eder; ancak albüminüriyi azaltmada etkili değildir. En sık görülen yan etkileri, periferik ödemdir. İleri evre KBH'nda kıvrım diüretikleri tercih edilebilir. Kıvrım diüretikleri renal kan akımını korurlar, yan etkileri daha azdır ve tiazid diüretiklerin aksine GFH 25 ml/dk/1.73m²'nin altında iken bile etkindirler (27,28).

Diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolü, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetes mellitusta etkilidir. Hemoglobin A1C düzeyinin 7'nin altında tutulması önerilir. İlerleyici nefropatide GFH azalmasına bağlı olarak diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan ajanlar sıklıkla gözden geçirilmelir. Renal klirenslерinin azalması sonucu hipoglisemi riski açısından hem oral diyabetik ajanlar hem de insülin dozları açısından dikkatli olunmalıdır. GFH azaldığında laktik asidoz riskinin artmasına bağlı olarak metformin tedavisi kesilmelidir. Tiazolidinedionların renal tuz ve su absorpsiyonunu artırıp volüm yükü artışına neden olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (27).

KBH'na bağlı gelişen anemi, kemik hastalıkları ve metabolik asidozun da tedavi ile kontrolü sağlanmalıdır (28).

Son dönem böbrek yetmezliğinde tedavide böbrek yerine koyma tedavileri uygulanır (29)

2.1.7. BÖBREK YERİNE KOYMA TEDAVİLERİ

Böbrek yerine koyma tedavileri diyaliz (hemodiyaliz ve periton diyalizi) ile böbrek naklidir. Üremiye bağlı ciddi komplikasyonlar gelişmeden böbrek yerine koyma tedavilerine mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Diyalize erken başlamanın hastada morbidite ve mortaliteyi azalttığı ve hastanede yatış süresini azaltması sonucunda maliyeti düşürdüğü bildirilmiştir. Önemli olan, ilerleyici böbrek yetmezliği olan hastaların erken tespiti ve yaşam tarzlarına, klinik durumlarına uygun tedavi konusunda eğitildikten sonra seçim yapmalarını sağlamaktır (29, 30).

2.1.7.1. HEMODİYALİZ

Hemodiyaliz, yarı geçirgen bir zardan solüt difüzyonu ve sıvı atılımı ilkesine dayanır. Metabolik atıkların hareketi konsantrasyon farkı nedeniyle dolaşımdan diyalizata doğru olmaktadır. Kan ve diyaliz solüsyonu arasındaki konsantrasyon farkı ne kadar fazla ise difüzyon o kadar hızlı olur. Klerens küçük moleküller için daha fazladır. Membran yüzey alanı arttıkça solüt transferi artar. Yüksek akım hızı, daha fazla solüt atılımı sağlar. Solüt atılımı, konveksiyonla da gerçekleşebilir. Konveksiyonda solütler, sıvı atılımı sırasında sıvıyla beraber atılırlar. Ultrafiltrasyon ile ise hemodiyaliz hastalarında sıvı atılımı sağlanır. Ultrafiltrasyon, diyaliz membranında karşı oluşturulan hidrostatik basınç ile sağlanır (27,28,29,31,32).

Tablo 6: Kronik böbrek hastalığında diyaliz endikasyonları (28)

Kronik böbrek hastalığında diyaliz endikasyonları
• Üremik ensefalopati veya nöropati • Üremik perikardit veya plörezi • Üremiye bağlı kanama • Diüretiklere dirençli sıvı yüklenmesi • İlaçlarla kontrol edilemeyen hipertansiyon • Medikal tedaviye dirençli hiperkalemi, metabolik asidoz, hiperkalsemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi • Malnütrisyon ya da kilo kaybı • Devamlı bulantı ve kusma • GFH'nın 10 ml/dk/1.73m²'nin altına inmesi

Kronik böbrek hastalığında hemodiyaliz, sürekli uygulanan bir tedavi olduğu için kalıcı bir damar giriş yoluna ihtiyaç vardır. Damar giriş yolu; fistül, greft veya kateter olabilir. Fistül, arterle ven arasında anastomoz oluşturulmasıdır. Greft, politetrafloroetilenden yapılan sentetik bir materyalin arterle ven arasına yerleştirilmesi ile oluşturulur. Fistül oluşturulduktan sonra olgunlaşıp kullanılabilmesi için ortalama 6 hafta kadar zaman gerekir. Fistül ya da greftin ömrünü etkileyen en önemli komplikasyonlar stenoz, tromboz ve enfeksiyonlardır. Geçici ya da kalıcı (tünelli) hemodiyaliz kataterleri de kullanılabilir. En çok tercih edilen internal juguler ven olmakla birlikte; eksternal juguler ven, subclavian ven ve femoral vene de uygulanabilir. Subclavian ven kataterlerinde tromboz riski daha yüksek ve femoral kataterlerde enfeksiyon riski daha yüksektir (27,28,29,31).

Hemodiyalizin en sık akut komplikasyonu hipotansiyondur. Diyabetik hastalarda sık görülür. Kuru ağırlığın ve ultrafiltrasyonun dikkatli belirlenmesi ile genelde önlenabilir. Diyalizatın soğutulması, selektif alfa 1 agonist olan midodrinin her seans öncesinde uygulanması ve diyaliz sırasında besin alımının engellenmesi de yardımcı olur. Kas krampları, aritmi, anafilaksi, ani ölüm (ventriküler fibrilasyona bağlı en sık), bulantı, kusma, baş ağrısı, hava embolisi, diyaliz disequilibrium sendromu da diğer akut komplikasyonlarıdır. Aterosklerozun hızlanması, fistüle bağlı yüksek debili kalp yemeziği, seksüel disfonksiyon, nörolojik bulgular, aliminyum toksisitesine bağlı değişiklikler, anemi, malnütrisyon, renal osteodistrofi, hemodiyalizin kronik komplikasyonlarıdır. (27,28)

2.1.7.2. PERİTON DİYALİZİ

Periton diyalizinde atık maddelerin ve sıvının uzaklaştırılmasında hastanın kendi periton membranı kullanılır. Periton boşluğuna yerleştirilen periton katateri kullanılarak fizyolojik konsantrasyonlarda elektrolit ve değişen konsantrasyonlarda glukoz içeren solüsyonlar periton içine verilir. 3-6 saat arasında değişebilen bekleme periyotları sonrasında sıvı drene edilir ve işlem tekrarlanır. Periton diyalizinde vasküler giriş yoluna ihtiyaç yoktur. Antikoagülasyon ihtiyacı olmadığından kanama riski azalmıştır. Yavaş ve sürekli bir tedavi olduğundan hemodiyalize göre hemodinamik ve osmotik değişiklikler daha azdır. Evde uygulanabildiği için hastanın yaşam kalitesi daha yüksektir. Peritonit, katater ilişkili enfeksiyonlar, kilo alımı ve metabolik komplikasyonlar görülebilir (27,28,29,33).

2.1.7.3. BÖBREK NAKLİ

Son dönem böbrek yetmezliğinde uygulanan böbrek yerine koyma tedavilerinden biri de böbrek naklidir. Genel olarak canlı ya da kadavradan yapılabilen böbrek nakli, diyalize göre, daha iyi bir yaşam şekli ve beklentisi sağlamaktadır (27).

2.2. BÖBREK NAKLİ

2.2.1. BÖBREK NAKLİNİN TARİHÇESİ

Hayvanlarda ilk deneysel böbrek nakli köpekler arasında 1902 yılında Dr. Emerich Ulmann tarafından Viyana’da ve Alexis Carrel tarafından Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılmıştır. 1910’ da Carrel otograft ve allograft arasındaki farka dikkat çekmiştir. 1923’te Dr. Carl Williamson Mayo Klinik’te allograft ile otograft arasındaki histolojik farklardan bahsetmiştir. İnsanda ilk başarılı böbrek nakli, ilk kez 1954 yılında Dr. Joseph Murray ve ekibi tarafından Boston’da tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirilmiştir (34).

Türkiye’de ise, ilk başarılı canlıdan (annesinden 12 yaşındaki bir çocuğa) böbrek nakli 1975’te ve ilk başarılı kadavradan böbrek nakli de 1978’de Dr. Mehmet Haberal tarafından yapılmıştır (35).

1962 yılında Küss ve arkadaşları immünsupresif olarak ışınlama uygulamış ve akraba olmayan vericiden alınan bir böbrek nakli hastasında aralıklı prednizon ile beraber 6-merkaptopürin kullanmış ve sonrasında bu hastada uzamış sağkalım bildirmişlerdir. Takip eden yıllarda, 6-merkaptopürinin yerini daha az toksik bir ilaç olan azatiyopirinin almasıyla, 1962 yılından sonra, azatiyopirin ve prednizolon standart ikili immün baskılama tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1962 yılından itibaren doku tiplendirmesi rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1966’da Kissmeyer ve Nielsen tarafından lenfosit çapraz karşılaştırma testi yönteminin uygulanmaya başlanmasıyla hiper akut rejeksiyonun sayısında azalma görülmüştür. 1978 yılında Ting ve Morris sınıf-I antijenler ve HLA-DR grubunun önemini ortaya çıkaran çalışmalar yapmıştır. Calne ve arkadaşları, aynı yıllarda anti-timosit globulini indüksiyonda ve rejeksiyon tedavisinde kullanmaya başlamışlardır. Siklosporin-A 1983 yılında immün baskılama tedavisine dahil edilmiştir. Steroid, azatiyopirin ve siklosporin-A beraber kullanımı ile beş yıllık greft sağkalım oranları %80’in üzerine çıkarılmıştır. Sonraki yıllarda siklosporine eşdeğer hasta ve greft sağkalımı sağlayan takrolimus uygulanmaya başlanmıştır. Bir süre sonra, mikofenolat mofetil azatiyopirinden daha etkin bir ilaç olduğu belirlenmiştir. 1999 yılının sonuna doğru sirolimus immünsupresif ajan olarak tedavide yer almaya başlamıştır. Bu immünsupresif ilaçların kullanılmaya başlanmasıyla beş yıllık greft sağkalımı oranları %90’ın üzerine çıkmıştır (34, 36, 37, 38).

2.2.2. ALICI ADAYININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Alıcı adayının değerlendirilmesi, organ nakli ekibi tarafından hastadan ayrıntılı bir öykü alınması ve fizik muayene ile başlar. Sensitizasyon açısından öncesinde kan transfüzyon sayısı ve zamanı, önceden organ nakli öyküsü olup olmadığı, nakil öyküsü varsa böbreğin rejeksiyon nedeniyle mi yoksa başka bir nedenle mi kaybedildiği, kadınsa gebelik sayı ve zamanları öğrenilmelidir. Alıcılarda değerlendirilmesi gereken durumlar kan grubu uyumu, doku uygunluğu, primer böbrek hastalığı, varsa diyaliz öyküsü, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, pulmoner hastalıklar, epileptik bozukluklar, enfeksiyöz komplikasyonlar, kanser, obezite, yaş, aşırı duyarlılık, kanamaya yol açabilecek antikoagülan ya da antitrombosit ilaç kullanımı, batına yönelik cerrahi operasyon öyküsü, daha önceki nakil öyküsü ve psikososyal açıdan alıcının çok yönlü değerlendirilmesidir. A ve B kan grubu antijenleri böbrek vasküler endoteli üzerindedir. ABO uyumsuz nakillerde vasküler hasarlanma ve iskemik nekroz gelişmektedir. Böbrekte Rh antijen sunumu olmadığından böbrek naklinde Rh uyumu aranmamaktadır. Her hastaya elektrokardiyogram çekilir, telekardiyografi ve gerekirse ekokardiyografi ile değerlendirme yapılır. Bazı merkezlerde efor testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılır. Kardiyovasküler sistemi değerlendiren testlerden herhangi birinde sorun saptanırsa anjiyografi yapılır. Solunum sistemi değerlendirilmesi için akciğer grafisi çekilir ve gerekli hastalarda solunum fonksiyon testi yapılır. Enfeksiyon açısından serolojik testlerle mutlaka hepatit B, hepatit C, HIV (insan bağışıklık yetmezliği virüsü) , CMV, EBV (ebstein barr virüsü) için arama yapılır. Abdominopelvik ultrasonografi ile batın içi patolojiler değerlendirilir. Mesane kapasitesinin ve olası anatomik bozuklukların saptanması amacıyla işeme testi yapılır. Vesiko-üreteral reflüsü olan alıcılarda, nakil öncesi cerrahi düzeltme yapılmalıdır. Yaş böbrek nakli için mutlak kontraendikasyon değildir. 60 yaş altındaki hastalar tercih edilmekle birlikte, pek çok merkezde 60 yaş üzeri seçilmiş hastalarda böbrek nakli uygulanmaktadır. Vücut kitle indeksi 30-40 kg/m² arasındaki hastalarda merkezlerin yaklaşımı değişmekle beraber, cerrahi teknikle ilgili zorluk ve komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalı ve kardiyovasküler risk açısından hasta iyi değerlendirilmelidir. Vücut kitle indeksi 40 kg/ m²'nin üzerindeki hastalarda böbrek nakli için çoğu merkez öncesinde kilo verilmesini önermektedir. Daha önce kanser nedeniyle tedavi almış olan alıcılarda, nakil sonrası kullanılacak olan immunsupresif tedavi nedeniyle, kanserin kür olması gerekmektedir. Çoğu kanser tipi için, hastalısız

geçen en az 2 yıllık bir bekleme tavsiye edilmektedir. Kolorektal karsinom, malign melanom, uterusun endometrial karsinomu için en az 5 yıllık hastalıksız dönem önerilir. İnsidental böbrek karsinomu, mesane ve serviksin in situ karsinomları, deri bazal hücreli karsinomu, düşük gradeli mesane karsinomunda böbrek nakli için beklemeye gerek yoktur. Nativ böbreklere cerrahi düzeltme uygulanması rutin bir yaklaşım olmamakla birlikte, sürekli tekrarlayan sepsis, özellikle böbrek taşı ve/veya reflü varlığında, polikistik böbreklerin çok büyümesi durumunda uygulanması, greft böbreğin sağkalımı için önemlidir (39, 40, 41, 42).

Primer böbrek hastalığının ne olduğunun bilinmesi, nakil sonrası bir rekürrens riski açısından önemlidir. Fokal segmental glomerüloskleroza olanlarda nakil sonrası günler ve haftalar içinde, hastaların %25'inde rekürrens gözlenmektedir. Goodpasture sendromunda anti glomerüler bazal membran antikoru ölçülemeyecek düzeye düşünceye kadar organ nakli ertelenmelidir. Sistemik lupus eritematozus tanısı olanlar hastalık aktif dönemde iken nakil adayı olamamaktadır. Primer hiperoksaloziste kombine karaciğer ve böbrek nakli yapılabilir. Antifosfolipid ve antikardiyolipin antikoru pozitif hastalar nakil sonrasında trombotik komplikasyonlar için yüksek risk taşımaktadır. Amiloidoziste böbrek dışı tutulumu olmayan hastalarda daha iyi sonuçlar elde edilir (40, 43, 44).

Doku tipi örnekleme için değerlendirilen HLA antijenlerini (histocompatibility locus antigen/ doku uyum antijenleri) kodlayan genler 6. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Yoğun gen ürünleri taşıyan 6 lokus tanımlanmıştır. A, B ve C ile kodlanmış antijenlere sınıf 1 antijenler; DR, DQ ve DP ile kodlanana sınıf 2 antijenler denilmektedir. Hem alıcı, hem de vericinin HLA majör histokompatibilite gen kompleksi (HLA-MHC) yönünden karşılaştırılması gerekir. Böbrek nakillerinin hiperakut rejeksiyonunu engellemek için her nakilden önce çapraz karşılaştırma yapılmalıdır. Çapraz karşılaştırma alıcının serumunda potansiyel vericinin lenfositlerine karşı oluşan HLA antikorlarını belirlemektedir. Rutin olarak, kompleman aracılı bir lenfositotoksikite testi kullanılmaktadır. Sınıf I HLA (A, B, C) antikorları için vericinin T lenfositlerinin, sınıf II HLA (DR, DQ) antikorları için B lenfositlerinin çapraz karşılaştırması esas alınmaktadır. Otoimmün hastalığı olan ve dolaşımında IgM sınıfına ait otoantijen-antikor bulunan hastalarda yalancı pozitif çapraz karşılaştırma sonuçlarına rastlanabilmektedir. Flow sitometri çapraz karşılaştırması pozitif çapraz karşılaştırma sonuçlarını doğrulamak için kullanılabilir. Alıcı serumundaki HLA-antikor testinin sonuçları yüzde panel reaktif antikor (% PRA) ve HLA özgüllüğü olarak ifade edilmektedir. HLA antijen ve antikorlarının değerlendirilmesi böbrek seçimi ve uzun süreli greft ömrü açısından belirleyici özellik

taşımaktadır. Panel reaktif antikor oluşum nedenleri arasında; gebelikler, kan transfüzyonları ve önceki nakiller yer almaktadır (27, 28, 45).

2.2.3. VERİCİ SEÇİMİ VE NAKİLE HAZIRLANMASI

Böbrek nakli canlı ve kadavradan olmak üzere iki tip vericiden yapılabilir. Canlı vericiler 1., 2., 3. derece akrabalar ve eşler olabilir. Canlı vericinin gönüllü olması esastır. Etik kurallar mutlaka gözetilmelidir. Canlı vericiden böbrek nakli, kadavradan nakile göre daha iyi kısa ve uzun dönem sonuçlar verir ve greft işlev oranı daha yüksektir. Canlıdan yapılan böbrek naklinde daha iyi doku uyumu olması, böbrek kalitesinin daha iyi olması, iskemi-reperfüzyon hasarının daha az olması ve beyin ölümü sonucu olabilen iskemi ve endotel hasarı gibi olumsuz faktörlerin olmaması canlı vericiden böbrek naklinin, kadavra vericiden böbrek nakline göre daha iyi kısa ve uzun dönem sonuçları ve daha yüksek greft işlev oranı olmasının nedenleridir (47,48,49,50).

Canlı vericinin GFH'nın 80 mL/dk/1,73m² ve üzerinde olması gerekir. Yaş sınırlamaları net olmamakla birlikte verici 18 yaşından büyük ve 65-70 yaşından küçük olmalıdır. Verici için dışlama kriterleri kontrolsüz hipertansiyon olması, diyabetes mellitus tanılı olması, 300 mg/gün üzerinde proteinürisinin olması, aktif enfeksiyonun olması (HIV, HBV, HCV, vb), obezite varlığı, ciddi kronik hastalığının olması, tekrarlayan mikroskopik hematüri varlığı (ince bazal membran hastalığı, immünglobulin A nefropatisi), böbrek taşı öyküsü (1.5 cm altında ve tek taş ise değerlendirme yapılabilir), tromboz olması, psikiyatrik bozukluk olmasıdır. Ailesinde otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı varsa 40 yaş üzerindeki verici adayında hastalık mutlaka ultrasonografi ile dışlanmalıdır. Her verici sitomegalovirüs ve ebstein barr virüsü (EBV) açısından seroloji ile taranmalıdır. Verici seronegatif ise ya da hem alıcı hem verici seropozitif ise nakil sonrası fırsatçı enfeksiyon açısından risk düşüktür; ama seropozitif vericiden seronegatif alıcıya yapılacak olan nakil ile sonrasında immünsupresif tedavi altında gelişebilecek CMV ve EBV'ye bağlı enfeksiyon ve lenfoproliferatif hastalık açısından risk yüksek olduğu için dikkatli olunmalıdır (47,48,49,50).

Kadavra vericinin yakınlarından yasalara ve etik kurallara uygun olarak onam alınması gerekir. Vericinin GFH 60 mL/dk/1,73m² üzerinde olmalı, GFH 50-60 mL/dk/1,73m² arasındaki kadavra verici ise iyi değerlendirilmelidir. Kadavra verici için yaş sınırlaması yoktur. Kadavra verici için dışlama kriterleri aktif enfeksiyon varlığı (HIV,

tüberküloz, etyolojisi bilinmeyen viral enfeksiyon, kontrol altına alınamayan sepsis, akut hepatit, vb), malignite varlığıdır. HCV (hepatit C virüsü) pozitif vericiden HCV pozitif alıcıya ve HBs Ag pozitif vericiden HBs Ag pozitif alıcıya onam dahilinde nakil yapılabilir (47,48,49,50).

Böbrek naklinin kesin ve rölatif kontraendikasyonları tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Böbrek naklinin kesin ve rölatif kontraendikasyonları (46)

Kesin kontraendikasyonlar	Rölatif kontraendikasyonlar
• Yüksek perioperatif risk • Aktif enfeksiyon (HIV enfeksiyonu dahil) • Yaşam beklentisinin 1 yıldan az olması • Aktif maligniteler (melanom dışı cilt kanserleri hariç) • Aktif psikoz • Aktif madde bağımlılığı • ABO uyumsuzluğu • T hücre lenfosit çapraz karşılaştırma testi pozitifliği • Aktif vaskülit veya glomerulonefrit • Tedaviye uyumsuz hasta • Karaciğer sirozu (böbrek ve karaciğer nakli kombine yapılabilir)	• Kronik aktif hepatit • Koroner arter hastalığı • Aktif peptik ülser • Serebrovasküler hastalık • Mental retardasyon • Ağır periferik arter hastalığı • Morbid obezite • Kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon • Alt üriner sistem hastalığı • Rekürren inatçı üriner enfeksiyonlar • Ağır amiloidoz • Alıcı adayının 60 yaş üzeri olması

2.2.4. BÖBREK NAKLİ VE İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ

Böbrek nakli alıcılarında immünsupresif ilaçların kullanım yerleri; indüksiyon tedavisi, idame tedavi ve rejeksiyon tedavisidir. İndüksiyon tedavisi nakil öncesi ve nakil sonrası ilk bir- iki haftalık süreçte kullanılan güçlü immünsupresif ajanları kapsar. Bu dönemde rejeksiyon riski en yüksek olduğu için yüksek doz immünsupresif başlanır ve sonrasında idame immünsupresif tedaviye geçilir. Çoklu ilaç tedavisi ile sinerjistik etkiden yararlanılır ve spesifik ilaç tedavisine bağlı toksisitenin gelişmesi önlenir. İndüksiyon tedavisinde poliklonal antikorlar antitimosit globülin (ATG) ve antilenfosit globülin (ALG) ile monoklonal anti CD3 antikorlar (OKT3), monoklonal anti IL-2 reseptör antikorları

(basiliximab ve daklisumab), monoklonal anti CD52 antikoru (alemtuzumab) kullanılır (28, 51,52,53).

2009 KDIGO kılavuzu immünolojik açıdan yüksek riskli hasta grubunda indüksiyon için ALG ve ATG kullanılmasını ve d    k risk grubundaki hastalar için IL -2 reseptör antagonistlerini   nermektedir. Yapılan  alı malar yüksek ve d    k immünolojik riski olan hastalarda ATG' nin plasebo ve basiliximaba göre daha etkin olduğunu göstermektedir. Yüksek riskli hasta grupları klavuzlara göre uyumsuz HLA sayısında artış, ya lı verici, panel reaktif antikor (PRA) pozitifliği, donör spesifik antikor varlığı, kan grubu uyumsuzluğu, soğuk iskemi süresinin 24 saatten uzun olması, gecikmiş greft işlevi başlangıcı olarak sayılabilmektedir (54, 55).

Nakil sonrası alıcıda idame immünsupresif tedavide genel olarak üç ajandan oluşan kombinasyon tedavileri kullanılır. En çok kullanılan takrolimus, mikofenoloik asit ve prednizolon kombinasyonudur. Takrolimus verilemedi inde siklosporin A verilebilir, ancak ilk tercih değildir. Mikofenoloik asit kullanılamayan durumlarda yerine azatiopürin kullanılabilir. Sirolimus ve everolimus ise kronik transplant disfonksiyonu geli ti inde GFH 40 mL/dk/1,73m² üzerinde ve proteinüri 800 mg/gün altında ise kalsinörin inhibitörlerinin minimize edilmesi amaçlı kullanılabilir. Ayrıca nakil sonrası dönemde malignite geli ti inde tek başına veya d    k doz steroid ile birlikte kullanılabilirler. Nakil sonrası dönemde sitomegalovirüs veya BK virüs enfeksiyonu geli ti inde tek başına veya d    k doz kalsinörin inhibitörü/steroid ile birlikte kullanılabilirler. Antiproliferatif ilaçlarla birlikte kullanımları   nerilmez (51, 52, 53, 54).

2.2.4.1. KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler antijen sunan hücrelerin ve T lenfositlerin sitokin yapımını direkt olarak engelleyerek immünsupresif etki yaparlar. Hem immün hücrelerin migrasyonunu direkt olarak engelleyerek, hem de immün hücre göçünü sağlayan kemokinlerin yapımına engel olarak daha genel bir antienflamatuvar etki de gösterirler. Nakilden sonra ilk üç-be  gün intravenöz veya peroral yüksek dozlarda ba lanır ve günler veya haftalar içinde giderek azalan dozlarda devam edilir. İdame tedavisinde günlük sabit, d    k dozlarda kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin en önemli yan etkileri kozmetik değişiklikler, büyüme bozuklukları, osteoporozis, yara iyileşmesinin bozulması, enfeksiyona direnç, katarakt, hiperlipidemi, glikoz intoleransı ve psikopatolojik etkilerdir (27, 52, 56).

2.2.4.2. ANTİKORLAR

Poliklonal ve monoklonal antikorlar, T lenfosit yüzey antijenlerini hedef alır. Böylece allogreftte karşı immün yanıtın başlamasına engel olurlar (28).

ATG ve ALG, at ya da tavşan kanından elde edilen poliklonal antikorlardır. Şiddetli ilk doz reaksiyonu sık görülmemekle birlikte nadir de olsa anafilaksi riski taşıdığı için hasta monitörize edilerek tedavi verilmelidir. Yan etki olarak üşüme, titreme, ateş yüksekliği ve eklem ağrıları, lenfopeni ve trombositopeni yapabilir (28, 51).

OKT3, T hücre reseptörünün bir parçası olan CD3 antijenine karşı oluşturulan fare monoklonal antikorudur. OKT3 tedavisinin ilk günlerinde TNF, IL2 ve gama interferonu gibi sitokinlerin dolaşıma salınmasına bağlı olarak yaşamı tehdit eden önemli reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir (28,51,52).

Monoklonal IL-2 reseptör antikorları, basiliksimab ve daklisumabtır. IL-2 reseptörlerinin alfa zincirini hedef alır. Aktif T lenfositleri üzerindeki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek afinite ile bağlanır. T hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören, interlökin-2' nin bağlanmasını engeller. Yarı ömürlerinin 7 günden fazla olması, uygulama aralıklarının uzun olmasına olanak sağlamaktadır. İlk doz reaksiyonuna ve myelosupresyona neden olmazlar (28, 51, 52).

Anti CD-52 antikorı alemtuzumab, indüksiyon tedavisinde kullanılan yeni bir ajandır (28).

2.2.4.3. KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ

Günümüzde kalsinörin inhibitörleri olarak siklosporin A ve takrolimus (FK 506) kullanılmaktadır. T hücre aktivasyonunda hız kısıtlayıcı basamak olan kalsiyuma bağımlı serin fosfataz olan kalsinörini inhibe ederler. T hücre olgunlaşması ve aktivasyonunu durdururlar. En önemli yan etkileri nefrotoksisitedir. Diş eti hiperplazisi, nörotoksisite (nöbet, tremor, nadiren lökoensefalopati), diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, hirsutizm ve alopesi diğer yan etkileridir (28,57).

2.2.4.4. mTOR İNHİBİTÖRLERİ

mTOR inhibitörleri sirolimus ve everolimustur. Everolimus, sirolimusun metabolitidir. Makrolid grubu antibiyotiklere benzer yapıya sahiptirler. Etkilerini intrasellüler bir protein olan mTOR'a bağlanarak, T lenfositler ve kısmen B lenfositler üzerinde immünsupresyon yaparak gösterirler. TOR proteininin inhibisyonu, sitokin bağımlı hücresel çoğalmayı hücre bölünme siklusunun G1-S fazında yavaşlatır. En sık yan etkiler hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni, diyare, yara iyileşmesinde gecikmedir (27, 28, 51, 52).

2.2.4.5. MİKOFENOLAT MOFETİL VE MİKOFENOLAT SODYUM

Mikofenolat mofetilin (MMF) aktif metaboliti olan mikofenolat, guanin nükleotidlerinin sentezinde hız kısıtlacı enzim inozin monofosfat dehidrogenazı selektif ve reversibl inhibe ederek etki gösterir. MMF, T lenfositlerin guanin sentezini engeller ve T lenfosit proliferasyonunu DNA sentezi üzerinden durdurur. En sık görülen yan etkileri lökopeni, diyare ve enfeksiyonlardır (27, 28, 52).

2.2.4.6. AZATİYOPÜRİN

Azatiyopürin, inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini baskılayarak adenoazin monofosfat sentezini bozar. Klonal genişlemede mitozun farklı dönemlerinde DNA sentezini bozar. AZA'in en önemli yan etkileri trombositopeni ve lökopenidir. Genellikle geri dönebilen transaminaz enzim ve bilirubin yükselmeleri ile seyreden hepatit ve kolestaza sebep olmaktadır (27, 28).

2.2.5. BÖBREK NAKLİ SONRASI ERKEN VE GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR

Böbrek nakli sonrası erken ve geç dönemde pek çok komplikasyon görülebilir. Cerrahi komplikasyonlar gelişebildiği gibi akut ve kronik rejeksiyon, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, immünsupresyona bağlı komplikasyonlar gelişebilir (46).

Tablo 8: Böbrek nakli sonrası gelişebilen erken ve geç dönem komplikasyonlar (46)

Erken dönem komplikasyonlar	Geç dönem komplikasyonlar
• Cerrahi komplikasyonlar: Akut transplant renal arter/ven oklüzyonu, peritransplant hematoma, idrar sızıntısı, lenfositel, obstrüktif üropati • Ateş • Akut rejeksiyon • Enfeksiyon: pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, akut gastroenterit • Kardiyovasküler hastalıklar • Hematolojik sorunlar: anemi, trombositopeni	• Fırsatçı enfeksiyonlar • Kardiyovasküler hastalıklar: aterosklerotik damar hastalığı, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, hiperlipidemi • Kronik rejeksiyon • Diyabet • Gastrointestinal, hepatobilier ve pankreatik sorunlar • Hematolojik sorunlar: anemi, eritrositoz, trombositopeni

2.2.6. BÖBREK NAKLİNDE REJEKSİYON

Transplantasyon immünolojisindeki gelişmelerle allogreft rejeksiyonu azalmakla birlikte hala önemli bir sorundur. Sadece steroidler ve azatiopürinin kullanıldığı dönemlerde akut rejeksiyon %50-60 gibi yüksek oranlarda görülürken, günümüzde daha güçlü ilaç kombinasyonları ile bu oran %15 ve altına kadar çekilmiştir. Dahası, kısa dönemde greft sağkalımının % 95'in üzerine çıkmasına rağmen uzun dönemdeki sorunların en önemli nedeni kronik rejeksiyondur (57, 58, 59, 60).

Zamanına bakılarak hiperakut (dakikalar), akut (günler-haftalar), geç akut (3-6 aydan sonra) ve kronik (aylar, yıllar sonra) rejeksiyon olarak gruplandırılabilir. Patofizyolojik mekanizmaya göre ise; T hücre aracılı (hücresel, interstisyel) ve B hücre aracılı (antikor aracılı, humoral) rejeksiyon olarak sınıflandırılabilir. Histolojik inflamasyonun şiddetine göre Banff sınıflaması yapılmıştır (57,60,61).

Hücresel rejeksiyon, organda sunulan HLA antijenlerine yanıt veren lenfositler aracılığıyla oluşur. Patogenezinde hem CD4, hem de CD8 hücreler görev alır. Alıcının T hücrelerinin, greftteki vericiye ait antijenleri vericinin MHC molekülleri ile karşılaşarak tanınması ile reaksiyon başlar. CD8 hücreler, sınıf 1 HLA antijenlerini tanır ve matür sitotoksik T hücrelerine dönüşür. Sonrasında IFN γ üretimi olur, granzim ve perforin yolları ile direkt sitotoksik etkiler başlar. CD4 hücreler sınıf 2 HLA antijenlerini tanır ve TH1 ve TH2'ye dönüşür. Sonrasında IFN γ , IL2, TNF α , IL4, IL5, IL10 üretimi başlar. B hücreleri ve eozinofillerin uyarılması da bu yol ile başlar. T hücreler tarafından üretilen inflamatuvar sitokinler epitel hücrelerini aktive ederler. Aktivasyon sonucunda T hücreler,

natural killer hücreler ve monositler grefte infiltre olmaya başlarlar. Sitotoksik T hücreler, direkt temas yoluyla donör hedef hücrelerin lizisi ile organ hasarına neden olurlar. Sonuçta interstisyel inflamasyon, tübülit ve vaskülit ortaya çıkar (27, 61, 62, 63).

Akut antikor aracılı rejeksiyon, alıcıda nakil öncesi var olan donör özgü reaktif sitotoksik antikorların varlığı ile ortaya çıkar. Yüksek PRA pozitifliği veya daha önce nakil öyküsü varlığı, önceden kan transfüzyonu yapılması ve çok sayıda gebelik öyküsü olan hastalarda daha sık görülür (28).

Akut rejeksiyon, posttransplant herhangi bir zaman gelişebilirse de en sık ilk 6 ay içinde ortaya çıkar. Birden fazla yapılan nakillerde akut rejeksiyon oranının %40'ları bulunduğu, akut rejeksiyon geçirenlerde bir yıllık greft ömrünün geçirmeyenlere göre %10 kısaldığı bilinmektedir. Serum kreatinin değeri yükselen bir hastada diğer olası nedenler ekarte edildikten sonra klinik olarak şüphelenilir. Tanı için altın standart böbrek biyopsisidir. Bu diğer olası nedenlerin dışlanması ve gereksiz antirejeksiyon tedavisinin önlenmesi için de gereklidir (64).

Hiperakut rejeksiyon, alıcıda mevcut antidonör antikorların graft vasküler endoteli üzerindeki antijenlerle reaksiyonu sonucu gelişir. ABO kan grubu uyumsuzluğu ve pozitif cross-match en temel nedenleridir. Hiperakut rejeksiyonun tedavisi yoktur. Operasyon sırasında greft nefrektomi yapmak gerekir (65, 66).

Akselere rejeksiyon, en sık görülen rejeksiyon tipidir. Genellikle transplantasyonun ilk haftasında ortaya çıkar. Donör alloantijenleriyle daha önce karşılaşmış olan alıcının sensitizasyonu sonucu gelişir. Ates, oligüri, greftte hassasiyet ve büyüme görülür (65, 66).

Kronik rejeksiyon, 3-4. aydan sonra görülür. Kronik vasküler tiptendir. Böbrek fonksiyon bozuklukları ile tanınır ve sıklıkla hipertansiyon vardır. Kronik böbrek yetmezliğini taklit eder. Tedaviye genellikle yanıt vermez. Sık tekrarlayan akut rejeksiyon atakları, akut rejeksiyon tanısı ve tedavisinde gecikme, subklinik rejeksiyon, erken greft işlev yetersizliği ve HLA uyumsuzluğu, kronik rejeksiyon olasılığını arttırmaktadır (65, 66, 67).

Akut hücresel rejeksiyon tedavisinde, önce 3 gün boyunca 500-1000 mg/gün dozunda metilprednisolon tedavisi intravenöz verilir. Buna cevap vermeyen hastalarda ATG; 2.5-5 mg/gün dozunda 10-14 gün uygulanır. Tedaviye %85 cevap veren tek rejeksiyon şeklidir. Bu uygulamalar sırasında özellikle CMV ve diğer enfeksiyonlardan korunmak amacı ile idame immünsüpresif ilaçların dozları %50 azaltılmalıdır. Tekrarlamasını önlemek amacı ile idame immünsüpresif tedavilerde değişiklik yapılabilir. Sık tekrarlayan akut rejeksiyon atakları, greft böbreğin ileri dönem işlevlerini olumsuz yönde etkiler (27, 28, 62).

Akut humoral rejeksiyonda plazmaferez, intravenöz immünoglobulin (IVIG), immünoadsorbsiyon ve antilenfosit tedavi yapılmalıdır. Plazmaferez ve IVIG tedavileri akut humoral rejeksiyonun sebeplerinden biri olan vericiye özel antikorlar ortadan kaldırılır. Plazmaferez antikor titresini, kompleman aktivasyon ürünleri ve sitokinleri azaltır. Rituximab (Anti-CD 20 antikor) CD-20 yüzey antijenine yönlendirilmiş monoklonal immünglobülin G1 antikorudur. Dolaşımdaki, dalak ve lenf nodlarındaki B hücre sayısını azaltarak humoral rejeksiyon tedavisinde etki eder. Proteozom inhibitörü bortezomib ve kompleman C5 monoklonal antikor eculizumab yeni tedavilerdendir (68).

2.2.7. BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA FIRSATÇI ENFEKSİYONLAR

Böbrek nakli alıcılarında organ reddini önlemek ve böbreğin alıcıda uzun süre işlev görmesini sağlamak amacıyla immünsupresif tedaviler verilmektedir. Böbrek nakli alıcılarında bağışıklık sisteminin baskılanması, beraberinde enfeksiyonlara eğilimin artışı getirmektedir. Nakil immünsupresyonuna bağlı T lenfosit disfonksiyonu özellikle viral enfeksiyonları artırmaktadır. Bu enfeksiyonlar da greft disfonksiyonu, rejeksiyonu ve sistemik hastalıklara yol açmanın yanı sıra diğer fırsatçı enfeksiyonları ve viral etken ilişkili kanser riskini artırmaktadır (69).

Erken dönemde, üriner sistem enfeksiyonları sıktır. İdrar kültürleri ile izlenilmeli ve mutlaka tedavi edilmelidir. Nakil sonrası 1. yılda enfeksiyona bağlı hastane yatışlarının en sık sebebidir. Çoğunlukla ilk bir yıl içinde görülür, ilk 6 ay sonrasında görülmesi greft sağ kalımında azalma ve mortalitede artış ile ilişkilidir. Kadın cinsiyet, uzamış mesane kateterizasyonu, yoğun immünsupresyon, kadavra donör ve vezikoüretal reflü idrar yolu enfeksiyonu riskini artırmaktadır. KDIGO en az 6 ay trimetoprim-sülfometaksazol profilaksisi önermektedir. Allograft pyelonefritler yatırılarak en az 2-3 hafta tedavi edilmelidir, başlangıçta intravenöz antibiyoterapi uygulanmalıdır. Nakil sonrası komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonuna kısa tedavi rejimleri verilmemeli, uygun antibiyoterapi en az 7 gün kullanılmalıdır. Böbrek nakil hastalarına asemptomatik kandidaüri varlığında tedavi verilmelidir (69, 70).

Nakil alıcılarında en ciddi ve bazen ölüm ile sonuçlanabilen en önemli enfeksiyon bölgesi, akciğerlerdir. Aspergillus ve cryptococcus en sık saptanan fırsatçı fungal solunum sistemi enfeksiyon etkenleridir ve tedavisinde antifungal ilaçlardan amfoterisin B kullanılmaktadır. Standart immünsupresyon tedavisi alan solid organ nakil hastalarında %5-15 arasında Pnömosistis jiroveci pnömonisi görülmektedir. Trimetoprim –

sulfametoksazol tedavisine iyi cevap vermektedir. Çoğu merkezde enfeksiyon olmadan nakilden sonrası 6 ay koruma tedavisi yapılmaktadır. Hipoksemi, serum LDH yüksekliği, akciğer grafisinde perihiler bölgeden başlayan interstisyel infiltratlar gibi nonspesifik değişikliklere sebep olduğundan, kesin tanı akciğer dokusu ya da alt solunum yolu sekresyonlarında etkenin gösterilmesi ile konur. Akciğer tüberkülozu, özellikle ülkemiz nakil hastalarında önemlidir. Bu durumda altı ay isoniasid, rifampisin, etambutol ve/veya pirazinamid tedavileri uygulanmalı; sonra 6 ay INH ile idame tedavisi yapılmalıdır (12, 71).

Nakil alıcılarında başlıca viral etkenler CMV, EBV, BK, HSV, VZV virüsleridir. CMV hastalığı, nonspesifik ateşli hastalıktan doku invazyonu gösteren enfeksiyona kadar geniş bir spektrumda kendini gösterebilen önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. EBV' ye bağlı lenfoproliferatif hastalık görülebilir. BK virüs nefropatisi, yoğun immünsupresyon altında hastalarda yüksek risklidir (12, 69).

Tablo 9' da nakil sonrası alıcıda görülebilen enfeksiyonlar gösterilmiştir (72).

Tablo 9: Nakil sonrası alıcıda görülebilen enfeksiyonlar (72)

İlk 4 hafta	1-6 ay	6. aydan sonra
Kaynak: • Cerrahi • Nazokomiyal maruziyet • Alıcı ve verici kaynaklı enfeksiyonlar	Kaynak: • Yoğun immünsupresyon • Viral ve fırsatçı enfeksiyonlar	Kaynak: • Toplum kökenli enfeksiyonlar
• MRSA • Kandida (non-albicans) • VRE • HSV • Aspergillus • Pseudomonas • Aspirasyon pnömonisi • C. Difficile koliti • İdrar yolu enfeksiyonu • Yara yeri enfeksiyonu • Anastamoz sızıntılarına bağlı enfeksiyonlar	• HSV, CMV, HBV, HCV, EBV, VZV, HSV, BK virüs, adenovirüs, influenzae • Listerya, • Tüberküloz • Pnömocystis jiroveci pnömonisi • Nocardia • Toksoplazma • Strongyloides • Leishmania • Clostridium difficile • Kriptokok	• Toplum kökenli pnömoni • Aspergillus • Mukor mukozis • Rhodococcus • Dermatofit • CMV • HBV, HCV • HSV ensefaliti • İdrar yolu enfeksiyonu • Kriptokok • Polyomavirüs • EBV (posttransplant lenfoproliferatif hastalık)

2.3. BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU VE HASTALIĞI

2.3.1. SİTOMEGALOVİRÜS VE BÖBREK NAKLİ

Sitomegalovirüs, herpes virüs ailesinin beta-herpes virüs alt grubunun üyesidir ve 1950'li yıllarda keşfedilmiştir (1). Genellikle, sitomegalovirüse ilk maruz kalma, insanların çoğunda çocukluk döneminde görülür. Genellikle çocukluk çağında asemptomatik veya subklinik olarak geçirilir. Genel popülasyonun % 30 ile % 97'sinde seropozitiflik görülür. Enfeksiyon insidansı yaşla birlikte artar ve ömür boyu sürebilir (2). Diğer herpesvirüsler gibi latent bir periyodun ardından reaktif olabilir. Ülkemizde anti-CMV IgG pozitifliği (seropozitiflik) %99'ların üzerindedir. Bu nedenle transplantasyondan önce alıcı ve donörün CMV açısından taranması önerilir (73, 74).

Sitomegalovirüs böbrek nakli alıcısında ilk kez 1965'te izole edildi ve böbrek nakil alıcılarının aldığı tedaviler nedeniyle oluşan immünsupresif ortamdan virüsün faydalanarak çeşitli zararlı etkilere yol açtığı bildirildi (2). Özellikle 50 yaş üzerindeki insanlarda bağışıklık sistemi fonksiyonları aşamalı olarak gerilediği için, bu kişilerin ek olarak immünsupresif tedaviler alması sitomegalovirüs riskini daha da artırmaktadır (3). Sitomegalovirüs enfeksiyonu böbrek nakli sonrası önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Böbrek nakli alıcılarında CMV enfeksiyonu 1-6 ay arasında sıklıkla görülebilmekle birlikte, profilaksi alan hastalarda profilaksi sonrası dönemde (100. gün sonrası) görülmektedir (72).

Sitomegalovirüs enfeksiyonu, semptomlar olmaksızın sitomegalovirüs enfeksiyonunun gösterilmesidir. Sitomegalovirüs hastalığı ise, sitomegalovirüs enfeksiyonunun yanı sıra viral sendrom bulguları veya doku invazyonu bulgularının varlığının gösterilmesidir. Böbrek nakli alıcılarında sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığının ayırımının yapılması önemlidir. Sitomegalovirüs enfeksiyonunda virüsün kültür, moleküler teknikler ve serolojik yöntemlerle saptanması yeterli iken, sitomegalovirüs hastalığında ise klinik belirti ve bulgular gereklidir (75).

Sitomegalovirüs hastalığında bulgular; ateş, artralji, halsizlik, iştahsızlık, lökopeni, trombositopeni, hepatit, pnömoni, pankreatit, kolit, gastrit, koryoretinit, meningoensefalit, miyokardit, nefrittir (76).

Sitomegalovirüsün gastrointestinal tutulumu genelde CMV koliti şeklindedir. Endoskopik olarak iyi sınırlı ülserler, ülseroinfiltratif değişiklikler ve psödomembran formasyonu görülebilir. CMV koliti, yaşlı hastalarda kanlı diyare ve karın ağrısı ile ortaya çıktığı için iskemik kolit ile karışabilir. Özefajit, gastrit, Menetrier hastalığı, ileit ve kolonik obstrüksiyon CMV'nin diğer gastrointestinal tutulumlarıdır (77, 78).

Sitomegalovirüsün hepatik tutulumunda, karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğu sık görülmektedir. Subklinik transaminaz yüksekliği immünkompetan hastalarda en sık görülen bulgudur. Diğer akut viral hepatitlerin aksine bilirübin yüksekliği, alkalen fosfataz yüksekliği ve sarılık daha az görülmektedir. CMV ilişkili hepatitte uzun süreli açıklanamayan ateş sık bir semptomdur. Karaciğer biyopsisinde klasik olarak çoklu non-kazeifiye granülomlar, portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, safra kanalı hasarı ve fokal nekrozlar görülmektedir. Portal ven trombozu, akut CMV ilişkili hepatitin nadir görülen bir komplikasyonudur (79, 80, 81, 82).

CMV pnömonisinde patolojik görünüm diğer viral pnömonilere benzerdir. Solunum yolları epitelinde nekroz ve dökülme, bronşiyollerde tıkaçlar, siliyer fonksiyonlarda azalma, alveollerde eksuda ve inflamasyon saptanır. Peribronşiyal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Histopatolojik kesitlerde inklüzyon cisimcikleri saptanabilir. CMV enfeksiyonunun en şiddetli ve ölümcül şekli interstisyel pnömonidir. Pnömoni belirtileri öksürük, takipne, çok yüksek olmayan ateş şeklindedir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha subakut bir seyir izler. Şiddetli hipoksemi ve solunum yetmezliği gelişmesi kötü prognoza işaret eder. Radyolojik olarak interstisyel infiltrasyonlar, alveoler konsolidasyonlar, retikülonodüler görünüm veya viremi sonrası milier patern izlenebilir. Tanı için klinik bulgular, bronkoalveolar lavaj, kantitatif kültür ve CMV PCR yöntemi ve viral kültürlerden yararlanılabilir. Hastaların yarısında bakteri, fungus veya protozonlarla süperenfeksiyon gelişir, en sık etken Pneumocystis jiverocii bulunmuştur. Kesin tanı için invaziv hastalığın histopatolojik olarak transbronşiyal veya açık akciğer biyopsisi ile alınan doku örneklerinde gösterilmesi gerekir (83, 84, 85).

Sitomegalovirüs nörolojik tutulumu ile ensefalit, Guillian Barre Sendromu, brakial pleksus nöropatisi, diffüz aksonal periferik nöropati, transvers myelit, Horner Sendromu ve kranial sinir felçleri yapabilir. Ayrıca sitomegalovirüsün oküler tutulumu çok nadir olup retinit yapabilir (86).

Sitomegalovirüs enfeksiyonu immünsuprese hastalarda perikardit ve miyokardit yapabilir. Ateroskleroz sürecinde CMV dahil çok sayıda enfeksiyon ajanı ilişkilendirilmiştir. CMV damarlardaki endotelial hücreleri, düz kas hücrelerini ve makrofajları etkileyerek

ateroskleroz gelişimine yatkınlık yapar. Akut CMV enfeksiyonu mevcut olup hiperkoagülabilité riski taşıyan hastalarda pulmoner emboli varlığı olsun ya da olmasın venöz tromboz varlığı olabilir (86, 87, 88, 89).

Böbrek nakli sonrası sitomegalovirüs etkisini doğrudan ya da dolaylı olarak gösterebilir. Doğrudan etki (viremik etki, sitopatik etki), sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığı şeklinde ortaya çıkar. Dolaylı etki (hücresel etki, immünolojik etki), böbrek nakli alıcısındaki immünsupresyona bağlı ortaya çıkan sekonder enfeksiyonlar, greft rejeksiyonu, lenfoproliferatif hastalık, ölüm riskinde artırır (1, 90).

Böbrek nakli sonrası sitomegalovirüs, 3 farklı tabloda karşımıza çıkar. Bunlar; primer enfeksiyon, sekonder enfeksiyon (reaktivasyon), süperenfeksiyondur. Primer enfeksiyon, sitomegalovirüs seronegatif alıcılarda, sitomegalovirüs ile enfekte allogreft veya kan ürünleri aracılığıyla gelişen enfeksiyonlardır. Yani primer enfeksiyonda sitomegalovirüs serolojisi alıcıda negatif, vericide pozitifdir. Sekonder enfeksiyon (reaktivasyon), sitomegalovirüs seropozitif alıcılarda nakil sonrası immünsupresyona bağlı endojen latent sitomegalovirüsün reaktivasyonu ile gelişen enfeksiyonlardır. Yani sekonder enfeksiyonda sitomegalovirüs serolojisi alıcıda pozitif, vericide negatifdir. Klinik olarak profilaksi uygulanmayan alıcılarda genelde nakil sonrası 3-12 haftada reaktivasyon görülmektedir. Sitomegalovirüs reaktivasyonu gelişen hastaların %55'inde sitomegalovirüs hastalığı görülür. Süperenfeksiyon, sitomegalovirüs serolojisi pozitif alıcıda, sitomegalovirüs serolojisi pozitif vericiden alınan eksojen sitomegalovirüsün ve alıcıdaki endojen sitomegalovirüsün reaktivasyonu ile gelişen enfeksiyonlardır (1, 5).

2.3.2. SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU TANISI

Sitomegalovirüs enfeksiyonunun tanısında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar; anti CMV IgM pozitifliğinin gösterilmesi, daha önceden var olan anti CMV IgG titresinde en az 4 kat artış olması, hücre kültürleri (idrar, boğaz veya buffy coat kültürleri), histopatoloji (inklüzyon cisimcikleri ve immünohistokimyasal boyalar ile dokuda invaziv sitomegalovirüs hastalığını gösterir), immünolojik analizler (quantiferon CMV analizi, interferon gamma düzeyi, CMV spesifik CD4 ve CD8 T lenfosit sayısı), enfekte hücrelerde CMV antijeni olan periferik kanda enfekte lökosit pp65 antijeninin saptanması (200.000 lökositte 50'den fazlası enfekte olmalıdır), nükleik asit analizi ile viral yük ölçümü yani CMV DNA'nın

saptanmasıdır. Öncesinde kültür yöntemleri ve pp65 antijeninin saptanması daha yoğun kullanılırken, son yıllarda CMV DNA ölçümünün yaygın kullanımı ile diğer yöntemler önemini yitirmiştir. Lökopeni varlığında pp65 antijen saptanması ile tanı koyulması zorlaşır. CMV DNA düzeyi için her merkez kendi hasta grubunda kendi kritik düzeyini ve antiviral tedavi için eşik değerini belirlemelidir. CMV DNA 1000 kopya/ml altında iken viral yükte 5 kattan fazla artış, 1000 kopya/ml üstünde iken viral yükte 3 kattan fazla artış önemlidir. Viral yük çok yüksek olmadıkça (10000 kopya/ml üzeri) ardışık değerler daha yol göstericidir. Antiviral tedavi başlandığı gün bazal viral yük değeri bilinmelidir. Tedavi başladıktan sonra 5-7 gün aralarla viral yük ölçümü yapılmalıdır. Tedavinin erken döneminde viral yükte artış olması direnç göstergesi değildir. Ancak viral yükte sürekli artış oluyorsa, antiviral direnci düşünülmelidir. Tedavi ile viral yük negatifleşmelidir yani CMV DNA titresi düşmelidir (1, 5, 75, 76, 91).

2.3.3. BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU İÇİN YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ

Böbrek nakli alıcılarında sitomegalovirüs enfeksiyonu riskini artıran pek çok faktör vardır. Nakil öncesi alıcı ve vericinin sitomegalovirüs serolojisi önemlidir. En yüksek riskli grup sitomegalovirüs serolojisinin alıcıda negatif, vericide pozitif olmasıdır. En düşük riskli grup ise sitomegalovirüs serolojisinin hem alıcıda hem de vericide negatif olduğu gruptur (92). Nakil sonrası böbrek nakli alıcısının kullandığı immünsupresif ilaçlar ve bu ilaçların tipi, dozu, kullanım süresi de sitomegalovirüs enfeksiyonu için riski artırmaktadır (1, 2, 75, 92). Böbrek nakli alıcısında indüksiyonda ya da rejeksiyon, vb başka herhangi bir nedenle nakilden sonra herhangi bir zamanda verilen anti-timosit globülin, anti-lenfosit globülin, alemtuzumab kullanımı sitomegalovirüs enfeksiyonu için riski artıran faktörlerdendir. (1, 2, 75, 92). Böbrek nakli alıcısında sitomegalovirüs enfeksiyonu gelişmeden önce rejeksiyon gelişmiş olması da riski artırmaktadır. Çünkü, rejeksiyon gelişimi sitomegalovirüs reaktivasyonu için proinflamatuvar çevre oluşturur. Ayrıca rejeksiyon tedavileri de immünsupresyonu artırarak sitomegalovirüs enfeksiyonu riskini artırır (2). Böbrek nakli alıcısının yaşı da önemli olup, özellikle 50 yaş üzerindeki kişilerde immün sistemin de giderek yaşlanması nedeniyle sitomegalovirüs enfeksiyonu için riski artırır (3). Böbrek nakli alıcısında immünsupresyonu artıran eşlik eden hastalık ve fırsatçı enfeksiyonların

varlığı da yüksek riskte etkilidir (2, 92). Polyomavirüs ailesinden bir DNA virüsü olan BK virüsün enfeksiyonu da sitomegalovirüs enfeksiyonunu için riski artırır (93). Böbrek nakli alıcısında nötropeni olması da benzer etki yapar. Aynı zamanda sitomegalovirüs hastalığının kemik iliği tutulumuyla oluşan nötropeni, sıkça görülen ve hastalığın seyrine etki eden bir faktördür (1, 2, 92).

BK virüs patolojisi, yalnızca üriner sistemde gelişmektedir. Bu virüsün insanlarda seroprevalansı yüksek olmakla birlikte, klinik hastalığa immün yetmezlikli hastalarda neden olmaktadır. Nakil sonrası ilk aylarda nadiren görülsede, 1. yıldan sonra sıklığı artmaktadır. Klinik olarak belirtisiz viremi, intersitisyel nefrit ve greft yetmezliği bulguları ile ortaya çıkabilmektedir. BK virüs enfeksiyonunun tanısı idrarda decoy hücreleri, kanda ve idrarda virüsün saptanması ve biyopsi bulgularına dayanmaktadır. Biyopsi bulgusu olarak ise, fokal interstisiyel mononukleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu, tubuler epitelde nekroz ve inkluzyon cisimciğinin varlığı, interstisiyel inflamasyon, tübüler atrofi ve interstisiyel fibrozis, immunohistokimyasal incelemede SV-40 antikoru ile pozitif boyanma göstermektedir. Akut rejeksiyon ile BK virüs nefropati ayrımı yapmak gereklidir. Çünkü, rejeksiyon tedavisi BK virüs nefropatisinin prognozunu kötüleştirebilmektedir. Tedavide immün baskı ilaçlarının dozu azaltılması gereklidir (93).

2.3.4. BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONUNUN ÖNLENMESİ

Sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığının önlenmesi amacıyla günümüzde 2 yol kullanılır. Bunlar profilaktik tedavi ve preemptif tedavidir. Profilaktik tedavide amaç, sitomegalovirüsün replikasyonunu yani enfeksiyonunu ve sonra da hastalığını önlemektir. Riskli hasta grubuna 3-6 ay profilaksi verilir. Preemptif tedavide amaç, sitomegalovirüs tanı yöntemleri ile haftalık tarama yaparak sitomegalovirüs enfeksiyonunu saptamak ve tedavi vererek sitomegalovirüs hastalığı gelişmesini önlemektir. Viremi takibi ile viremi kayboluncaya kadar tedavi verilir ve sonrasında 1-3 ay kadar daha devam edilir (73, 75, 94).

Profilaktik tedavi ve preemptif tedavinin avantajları ve dezavantajları vardır. Merkezler kendi yaklaşımını belirleyerek hasta takibini yaparlar. Ülkemizde çoğu merkez profilaktik tedavi yaklaşımını kullanmaktadır. Profilaktik tedavinin avantajları; basit ve etkili olması, sitomegalovirüs hastalığının insidansını azaltması, diğer herpes virüs enfeksiyonlarına karşı da koruma sağlaması, sitomegalovirüsün rejeksiyon, fırsatçı

enfeksiyon, ölüm gibi indirekt etkilerini azaltmasıdır. Dezavantajları ise; maliyetinin yüksek olması, uzun süreli ilaç maruziyeti olması, hasta uyumsuzluğu, profilaksi ilaçlarının toksisitesi, ilaç direnci gelişebilmesi, geç dönem sitomegalovirüs enfeksiyonu gelişebilmesidir. Preemptif tedavinin avantajları; ilaç kullanım süresinin kısa olması ve dolayısıyla ilaç toksisitesinin daha az, hasta uyumunun daha iyi ve maliyetin daha düşük olması, geç dönem sitomegalovirüs enfeksiyonu gelişim riskinin daha düşük olmasıdır. Preemptif tedavinin dezavantajları ise; laboratuvar maliyetinin yüksek olması ve gelişmiş laboratuvar gerektirmesi, ilaç direnci gelişebilmesi, diğer herpes virüslere karşı koruma sağlamaması, sitomegalovirüsün indirekt etkilerine karşı koruması olmamasıdır (95).

Proflaktik yaklaşımda kullanılan ilaçlar gansiklovir, valgansiklovir, asiklovir ve valasiklovirdir. Bunlar arasında oral biyoyararlanımının iyi olması ve etkinliği nedeniyle günümüzde ilk tercih valgansiklovirdir. Valgansiklovir 900 mg/gün peroral, gansiklovir 5 mg/kg/gün intravenöz, gansiklovir 3000 mg/gün peroral, valasiklovir 8000 mg, asiklovir 600-1200 mg/gün önerilir. Bu ilaçların hepsinde, klirens göre doz ayarlaması gerekir. Böbrek nakli alıcı ve vericisinin sitomegalovirüs serolojisinin durumuna göre profilaksi kararı verilir (1, 75).

Sitomegalovirüs serolojisi vericide pozitif, alıcıda negatif ise primer enfeksiyon riski çok yüksektir. Bu gruba mutlaka profilaksi verilmelidir. Bu nedenle valgansiklovir 900 mg, günde tek doz 3 ay süreli önerilir. Eğer indüksiyon tedavisi uygulanmışsa süre 6 aya uzatılabilir. Profilaksi süresi tamamlandıktan sonra da viremi açısından hastalar PCR yöntemi ile takip edilmelidir. Bu gruptaki hastalar profilaksi almadıklarında %70-90 sitomegalovirüs enfeksiyonu, %50-80 sitomegalovirüs hastalığı gelişebilir ve böbrek nakli alıcısında %15'e varan mortalite görülebilir (1, 74, 75).

Sitomegalovirüs serolojisi vericide negatif, alıcıda pozitif ise immünsupresyona bağlı olarak latent virüs reaktivasyonu olabilir. Bu gruptaki hastaların %20'sinde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve/veya hastalığı gelişmektedir. Bu gruptaki hastalara da profilaksi önerilmektedir (1, 74, 75).

Sitomegalovirüs serolojisi hem alıcı hem de vericide pozitif olması en sık karşılaşılan durumdur. Bu grupta hem latent virüs reaktivasyonu, hem de vericiden gelen virüsle süperenfeksiyon riski vardır. Ağızdan valgansiklovir 450-900 mg, günde tek doz, 3 ay süre ile profilaksi yapılmalıdır. Özellikle ALG, ATG alan hastalar yüksek risk altındadır (75).

Sitomegalovirüs serolojisi hem alıcıda hem de vericide negatif ise hastalık prevalansı çok düşüktür. Profilaksi önerilmez. Ancak indüksiyon tedavisi alan hastalarda

herpes simpleks virüs-1,2,3,4 için asiklovir 200-400 mg, günde iki kez, 3 ay süre ile uygulanması önerilmektedir. Nakil sonrası profilaksi dışında rejeksiyon gelişen ve antirejeksiyon amacıyla ATG uygulanan hastalara da valgansiklovir profilaksisi verilmelidir. Ülkemizde bu grupta olan hasta sayısı çok azdır (74, 75)

2.3.5. BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA SİTOMEGALOVİRÜS HASTALIĞININ TEDAVİSİ

CMV hastalığının standart tedavisi 2-4 hafta süre ile intravenöz gansiklovir 2x 5mg/kg/gün verilmesidir. Doz, GFH'na göre ayarlanmalıdır. Tedavi süresi CMV DNA PCR negatifleşene kadar sürdürülmelidir. Hafif-orta şiddette belirtileri olan hastalarda oral valgansiklovir de 2x900 mg dozunda kullanılabilir. Tedavi boyunca haftada bir CMV DNA PCR bakılmalıdır. İkinci haftada PCR düzeyinde %50 azalma olmaması durumunda gansiklovir direncinden şüphelenmelidir. Dirençli olgularda foskarnet 3x60 mg/kg/gün ya da 2x90mg/kg/gün ve sidofovir 2x5 mg/kg/hafta denenebilir. İntravenöz tedavi verilen olgularda sekonder profilaksi amacıyla oral valgansiklovir 1-3 ay daha verilebilir. Bazı otörler tedavi boyunca antimetabolit ajanların (azatioprin veya mikofenolat mofetil) kesilmesini önermektedir. Tedavi tamamlanıp viral klirens sağlandıktan sonra tekrar düşük dozda antimetabolit ajana başlanabilir (1, 74, 75).

Gansiklovir ve valgansiklovirin en sık yan etkisi kemik iliğini baskılayarak nötropeni yapmalarıdır. Bu durumda ilaç dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesi viremide artış veya direnç ile sonuçlanacaktır. Asiklovir ve valasiklovir daha düşük etkinlikte, ancak daha az toksiktir. Foskarnet ve sidofovir nefrotoksik ajanlardır (1, 74).

Sitomegalovirüs enfeksiyonunda giderek artan gansiklovir direnci mevcut olup bu durum böbrek nakil alıcılarında morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Sitomegalovirüs enfeksiyonunda gansiklovir direnci varlığı, UL97 fosfotransferaz ve daha az olarak UL54 DNA polimeraz gen mutasyonu ile ilişkilidir. Sitomegalovirüs hastalığının tedavisinde gansiklovir direnci riskini artıran faktörler; sitomegalovirüs serolojisinin verici pozitif alıcı negatif olması, immünsupresif tedavi yoğunluğunun artması, tedavi öncesi sitomegalovirüs viral yükünün yüksek olması, uzamış subklinik viremi varlığı, terapötik dozdan daha düşük dozda gansiklovir-valgansiklovire daha önce maruz kalmış olmasıdır (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

‘Böbrek nakli alıcılarında sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığının araştırılması: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi deneyimi’ isimli bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’nun 23.11.2017 tarih ve 3573-GOA protokol numaralı 2017/27-40 sayılı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde böbrek nakli yapılan ve nakil sonrası takipleri Dokuz Eylül Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı tarafından yapılan 18 yaş üzeri 388 böbrek nakli alıcısının bilgileri geriye dönük olarak incelenerek Ocak 2007 – Eylül 2017 tarihleri arasında CMV DNA 1000 kopya/ml üzeri saptanan 35 hasta çalışmaya dahil edildi. DEÜTF Hastanesi’nde CMV DNA tetkiki Ocak 2007’de çalışmaya başlanması nedeni ile tarih aralıkları bu şekilde belirlendi. Çalışmada dışlama kriteri bulunmamaktadır.

3.3. ÇALIŞMADA DEĞERLENDİRİLEN DEĞİŞKENLER

Çalışmamızda hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak elde edilen hastaların bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların böbrek nakli anındaki yaşı; cinsiyeti; böbrek nakli vericisinin tipi; PRA pozitifliği; HLA uyumsuzluğu varlığı; kronik böbrek yetmezliğinin etyolojisi; nakil öncesi alıcı ve vericinin sitomegalovirüs serolojisi; alıcının nakilde indüksiyon tedavisi alıp almadığı ve aldıysa ilacın tipi, dozu; böbrek nakli sonrası alıcıya sitomegalovirüs profilaksisi verilip verilmediği ve verildiyse ilacın tipi, dozu, veriliş süresi, yolu; klinik izlemde herhangi bir endikasyonla immüsupresyonda artış sonrası böbrek nakli alıcısına sitomegalovirüs profilaksisi verilip verilmediği ve verildiyse ilacın tipi, dozu, veriliş süresi, yolu; sitomegalovirüs profilaksisi altında iken sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişip gelişmediği; sitomegalovirüs enfeksiyonunun tipi; sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığının hastane yatışı gerektirip gerektirmediği ve

hastane yatışı olduysa kaç gün sürdüğü; hastaların belirlenen yüksek risk faktörlerine sahip olup olmadığı; sitomegalovirüs hastalığına bağlı doku tutulumunun klinik ve histopatolojik bulguları; sitomegalovirüs hastalığı olan hastalara yapılan nakil böbrek biyopsilerde denova hastalık, rejeksiyon, nüks varlığı; varsa sitomegalovirüse bağlı gelişen rejeksiyonun tedavisi; sitomegalovirüs hastalığı tedavisinde kullanılan ilaç, dozu, veriliş yolu, süresi; ölüm varlığı ve nedeni, sitomegalovirüs hastalığında tedavi yanıtına ait veriler incelenerek kayıt edildi.

Böbrek nakli alıcılarının kronik böbrek yetmezliği etyolojileri incelenerek; hipertansiyon, vezikoüretal reflü, kronik pyelonefrit, kronik glomerülonefrit, fokal segmental glomerüloskleroz, membranöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, kronik interstisyel nefrit, polikistik böbrek hastalığı ve etyolojisi bilinmeyen hastalar olarak gruplandırıldı.

Merkezimizde böbrek nakli indüksiyonunda her hastaya nakilde anastomoz öncesi 500 mg, anastomoz sonrası 500 mg ve nakilin ilk günü 500 mg olmak üzere toplam 1500 mg metilprednizolon verilmekte ve sonrasında metilprednizolon dozu azaltılarak sürdürülmektedir. Çalışmamızda hastaların indüksiyon tedavisinde metilprednizolon tedavisine ek olarak verilen indüksiyon tedavileri incelemeye alındı. ATG alan hastaların toplam ATG dozu hastanın vücut ağırlığına bölünerek kilogram başına ATG dozu hesaplanarak değerlendirildi.

Merkezimizde sitomegalovirüsün önlenmesinde profilaktik tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır ve preemptif tedavi alan hasta yoktur. Önleme tedavisi, profilaksi temel alınarak çalışmada değerlendirildi. Sitomegalovirüs profilaksisi alan hastaların aldığı tedaviler merkezimizde uygulandığı şekilde asiklovir, valgansiklovir, önce gansiklovir ile intravenöz tedavi ve sonrasında valgansiklovir ile peroral tedavi şeklinde gruplandırıldı. Profilaksi verilen süre gün olarak alındı. Klinik izlemde herhangi bir endikasyonla immünsupresyonda artış sonrası sitomegalovirüs profilaksisi alan hastalarda da benzer değişkenler kullanıldı.

Sitomegalovirüs enfeksiyonunun tipi; alıcı ve vericinin sitomegalovirüs serolojisi değerlendirilerek primer enfeksiyon, sekonder enfeksiyon (reaktivasyon), süperenfeksiyon olarak 3 gruba ayrıldı.

Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişen böbrek nakli alıcılarında çalışmamızda kullanılan 8 adet yüksek risk faktörü, literatür incelemesi sonucunda belirlendi. Nakil öncesi sitomegalovirüs serolojisinin verici pozitif, alıcı negatif olması sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığı için en yüksek riskli gruptur. İmmünsupresif ilaç

kullanımı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığına yatkınlığın artması değerlendirilerek, bu ilaçların hastalarda kullanıldığı kombinasyon tedavileri belirlendi. ATG ve ALG kullanımı, alıcının 50 yaş üzerinde olması, alıcıda nötropeni varlığı, sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişmeden önce alıcıda rejeksiyon varlığı, immünsupresyonu artıran eşlik eden hastalık ve fırsatçı enfeksiyon varlığı ve eşlik eden BK virüs enfeksiyonu varlığı değerlendirildi.

Sitomegalovirüs hastalığında doku tutulumu klinik ve histopatolojik olarak incelendi. Klinik olarak pnömoni, kolit, idrar yolu enfeksiyonu, kemik iliği tutulumu, kreatinin değerlerinde %25'ten fazla artış olması değerlendirildi.

Rejeksiyon tedavileri hastalara uygulanmış olan plazmaferéz, hemodiyaliz, ATG, pulse steroid olarak gruplandı.

Ölüm nedenleri pnömoni, sepsis, multiorgan yetmezliği ve ani kardiyak ölüm olarak gruplandırıldı.

Sitomegalovirüs hastalığının tedavisinde önce intravenöz gansiklovir ve sonrasında peroral valgansiklovir, valgansiklovir, gansiklovir olarak hastaların aldığı tedavilere göre belirlendi. Tedavi süresi gün olarak alındı. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, CMV DNA'nın negatifleşmesine göre değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Parametrik değerleri karşılaştırmak için normal dağılım varlığında t test, dağılımı normal olmayan verilerde Mann Whitney-U test kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi ve Fisher kesin test kullanıldı. P değeri 0,05'in altındaki sonuçlar anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan ve nakil sonrası takipleri Dokuz Eylül Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı tarafından yapılan 18 yaş üzeri 388 böbrek nakli alıcısının bilgileri geriye dönük olarak incelenerek Ocak 2007 – Eylül 2017 tarihleri arasında CMV DNA 1000 kopya/ml üzeri saptanan 35 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların %34.3'ü (n=12) kadın, %65.7'si (n=23) erkek hastalardı. Çalışmaya dahil edilen böbrek nakli alıcılarının nakil oldukları yaş aralığı 18-67 arasında olup, hastaların yaş ortalaması 41.91 ± 12.75 idi. Hastaların kronik böbrek hastalığına yol açan primer hastalıkları sınıflandığında 9 hastada hipertansiyon, 7 hastada kronik pyelonefrit, 7 hastada glomerülonefrit (2 hastada kronik glomerülonefrit, 2 hastada fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), 1 hastada hızlı ilerleyen glomerülonefrit, 1 hastada membranöz nefropati (MGN), 1 hastada membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), 3 hastada polikistik böbrek hastalığı, 1 hastada vezikoüretal reflü (VUR), 1 hastada kronik interstisyel nefrit saptandı ve 7 hastanın kronik böbrek hastalığına yol açan primer hastalığı bilinmiyordu. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, alıcı ve verici arasında kan grubu uyumsuzluğu olan yoktu. Panel reaktif antikor (PRA) pozitifliği 3 hastada mevcuttu. Böbrek nakillerinin 10'u kadavradan ve 25'i canlıdan yapılmış olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri Tablo 10'da verilmiştir.

Böbrek nakli alıcılarının nakil öncesi sitomegalovirüs serolojisi %80 pozitif, %5.7 negatif, %14.3 bilinmeyen idi. Böbrek nakli vericilerinin nakil öncesi sitomegalovirüs serolojileri %62.9 pozitif, %8.6 negatif, %28.6 bilinmeyen idi. Çalışmamızda serolojisi bilinen 30 böbrek nakli alıcısının sitomegalovirüs serolojileri %93.3 pozitif ve serolojisi bilinen 25 böbrek nakli vericisinin sitomegalovirüs serolojileri %88 pozitif idi. Nakil öncesi alıcı ve vericinin sitomegalovirüs serolojileri (anti CMV Ig G) Tablo 11'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri

Değişkenler	Sayı
Nakil yaşı	41.91 ± 12.75
Cinsiyet	Kadın: %34.3'ü (n=12) Erkek: %65.7'si (n=23)
Verici	Kadavra: %28.6 (n=10) Canlı: %71.4 (n=25)
PRA	Pozitif: %8.6 (n=3) Negatif: %91.4 (n=32)
Kronik böbrek hastalığına yol açan primer hastalık	Hipertansiyon: %25.7 (n=9) Kronik pyelonefrit: %20 (n=7) Glomerülonefrit: %20 (n=7) • Kronik glomerülonefrit: %5.7 (n=2) • FSGS: %5.7 (n=2) • Hızlı ilerleyen GN: %2.9 (n=1) • MGN: %2.9 (n=1) • MPGN: %2.9 (n=1) Polikistik böbrek hastalığı: %8.6 (n=3) VUR: %2.9 (n=1) Kronik interstisyel nefrit: %2.9 (n=1) Etyolojisi bilinmeyen: %20 (n=7)

Tablo 11: Nakil öncesi alıcı ve vericinin sitomegalovirüs serolojileri

Değişkenler	Anti CMV Ig G	Sayı (%)
Böbrek nakli alıcısı	Pozitif	%80 (n=28)
	Negatif	%5.7 (n=2)
	Bilinmeyen	%14.3 (n=5)
Böbrek nakli vericisi	Pozitif	%62.9 (n=22)
	Negatif	%8.6 (n=3)
	Bilinmeyen	%28.6 (n=10)

Böbrek nakli alıcı ve vericileri arasında HLA uyumu kontrol edilerek elde edilen uyumsuzluk sayıları Tablo 12’de gösterilmiştir. Hastaların 1’inde HLA uyumsuzluğu yoktu. Hastaların 2’sinde 1 uyumsuzluk, 9’unda 2 uyumsuzluk, 9’unda 3 uyumsuzluk, 7’sinde 4 uyumsuzluk, 6’sında 5 uyumsuzluk, 1’inde 6 uyumsuzluk vardı. HLA uyumsuzluk sayılarının ortalaması 3.17 ± 1.38 idi.

Tablo 12: Böbrek nakli alıcı ve vericileri arasında HLA uyumu

HLA uyumsuzluğu	Sayı (%)
0	%2.9 (n=1)
1	%5.7 (n=2)
2	%25.7 (n=9)
3	%25.7 (n=9)
4	%20 (n=7)
5	%17.1 (n=6)
6	%2.9 (n=1)
Ortalama	3.17 ± 1.38

Merkezimizde tüm hastalara indüksiyonda 1500 mg metilprednizolon verilmektedir. Hastaların 16’sı sadece metilprednizolon, 15’i ATG ve metilprednizolon, 4’ü basiliksumab ve metilprednizolon almıştır. ATG alan 15 hastanın ortalama ATG dozu 13.8 ± 9.11 mg/kg saptandı. Nakilde böbrek nakli alıcılarına verilen indüksiyon tedavileri Tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 13: Böbrek naklinde indüksiyon tedavileri

İndüksiyon tedavisi	Sayı (%)
Metilprednizolon	%45.7 (n=16)
ATG + metilprednizolon	%42.9 (n=15)
Basiliksumab + metilprednizolon	%11.4 (n=4)

Böbrek nakli sonrası alıcılarından 5'ine sitomegalovirüs profilaksisi verilmediği, 30'una primer profilaksi verildiği saptandı. Sitomegalovirüs profilaksisi alan 30 hastanın 10'u peroral asiklovir tedavisi, 12'si önce intravenöz gansiklovir ve sonra peroral valgansiklovir tedavisi, 8'i peroral valgansiklovir tedavisi almış idi. Nakil sonrası klinik izlemde herhangi bir endikasyonla tekrar immünsupresif tedavi alan ve sonrasında yeniden sitomegalovirüs profilaksisi alan 2 hasta vardı. Bunlardan 1'i önce intravenöz gansiklovir ve sonra peroral valgansiklovir tedavisi, 1'i ise peroral valgansiklovir tedavisi almış idi. Primer profilaksi alan hastalardan intravenöz gansiklovir alan hastaların ortalama iv profilaksi süresi 13.58 ± 9.47 gün, toplam profilaksi süresi 130.63 ± 65.95 gün idi. Nakil sonrası sitomegalovirüs profilaksisi Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Nakil sonrası sitomegalovirüs profilaksisi

Değişkenler	Profilaksi ilacı	Sayı (%)
Primer profilaksi yok		%14.3 (n=5)
Primer profilaksi var	Toplam	%85.7 (n=30)
Profilaksi süresi iv: 13.58±9.47 gün	Asiklovir	%28.6 (n=10)
	Önce iv gansiklovir, sonra po valgansiklovir	%34.3 (n=12)
Profilaksi süresi toplam (iv ve po): 130.63±65.95 gün	Valgansiklovir	%22.9 (n=8)

Böbrek nakli alıcılarının sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı için belirlediğimiz yüksek risk faktörleri; nakil öncesi sitomegalovirüs serolojisinin en yüksek riskli grup olan vericide pozitif alıcıda negatif olması, immünsupresif tedavi alıyor olmak, ALG ya da ATG kullanımı olması, sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı öncesi rejeksiyon gelişmiş olması, böbrek nakli alıcısında nötropeni olması, immünsupresyona yol açan eşlik eden hastalık ya da fırsatçı enfeksiyon olması, eşlik eden BK virüs enfeksiyonu olması, alıcı yaşının 50 üzerinde olması idi. Bu yüksek risk faktörlerinden sadece 1 tanesi mevcut olan 3 hasta, 2 tanesi mevcut olan 9 hasta, 3 tanesi mevcut olan 18 hasta, 4 tanesi mevcut olan 3 hasta, 5 tanesi mevcut olan 2 hasta vardı. Yüksek risk faktörleri Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Böbrek nakli alıcılarında sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı için yüksek risk faktörleri

Risk faktörü	Sayı (%)
Sitomegalovirüs serolojisi vericide pozitif, alıcıda negatif olması	Pozitif: %0 (n=0) Negatif: %100 (n=35)
Alıcı yaşının sitomegalovirüs enfeksiyonu sırasında 50 yaş üzerinde olması	Pozitif: %34.3 (n=12) Negatif: %65.7 (n=23)
Alıcıda nötropeni varlığı	Pozitif: %8.6 (n=3) Negatif: %91.4 (n=32)
Sitomegalovirüs enfeksiyonu öncesi rejeksiyon gelişimi	Pozitif: %42.9 (n=15) Negatif: 57.1 (n=20)
Eşlik eden BK virüs enfeksiyonu	Pozitif: %8.6 (n=3) Negatif: %91.4 (n=32)
İmmüsupresyona yol açan eşlik eden hastalık ya da fırsatçı enfeksiyon varlığı	Pozitif: %17.1 (n=6) Negatif: %82.9 (n=29)
ALG ya da ATG kullanımı	Pozitif: %68.1 (n=24) Negatif: %31.4 (n=11)
İmmüsupresif ilaç kullanımı ve tipi	Prednizolon, takrolimus, mikofenolat mofetil: %71.4 (n=25)
	Prednizolon, siklosporin, mikofenolat mofetil: %8.6 (n=3)
	Prednizolon, takrolimus, mikofenolat sodyum: %5.7 (n=2)
	Prednizolon, everolimus, mikofenolat mofetil: %5.7 (n=2)
	Prednizolon, siklosporin, azatiopürin: %5.7 (n=2)
	Prednizolon, takrolimus, azatiopürin: %2.9 (n=1)

Böbrek nakli alıcılarında gelişen sitomegalovirüs enfeksiyonu; primer enfeksiyon, sekonder enfeksiyon (reaktivasyon), süperenfeksiyon olarak gruplandı. Hastaların 1'inde primer enfeksiyon, 2'sinde sekonder enfeksiyon, 22'sinde süperenfeksiyon saptandı. Hastaların 10 tanesinde alıcı ve vericinin sitomegalovirüs serolojileri bilinmediği için sitomegalovirüs enfeksiyon tipi saptanamadı. Hastaların sitomegalovirüs enfeksiyon tipi Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Böbrek nakli alıcılarındaki sitomegalovirüs enfeksiyonu tipi

Enfeksiyon tipi	Sayı (%)
Primer enfeksiyon	%2.9 (n=1)
Sekonder enfeksiyon	%5.7 (n=2)
Süperenfeksiyon	%62.9 (n=22)
Bilinmeyen	%28.6 (n=10)

Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı böbrek nakli alıcılarının 5'inde sitomegalovirüs profilaksisi altında iken gelişmiş, 30'unda profilaksi almıyor iken gelişmiş idi. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığının profilaksi altında gelişip gelişmediği Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığının profilaksi altında gelişmesi

Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı geliştiğinde	Sayı (%)
Profilaksi alan	%14.3 (n=5)
Profilaksi almayan	%85.7 (n=30)

Böbrek nakli alıcılarının sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişme zamanı nakilden sonra ilk 1 ay, 1-6 ay arası ve 6. aydan sonra olarak 3 gruba ayrıldı. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı nakilden sonra ilk 1 ayda gelişen 3 hasta, 1-6 ay arasında gelişen 13 hasta, 6. aydan sonra gelişen 19 hasta vardı. Böbrek nakli alıcılarının sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişme zamanı nakilden sonra ortalama 47.17 ± 75.44 ay idi. Böbrek nakli alıcılarının sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişme zamanı Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: Böbrek nakli alıcılarının sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişme zamanı

Zaman	Sayı (%)
İlk 1 ay	%8.6 (n=3)
1-6 ay arası	%37.1 (n=13)
6. aydan sonra	%54.3 (n=19)

Böbrek nakli alıcılarından sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı sırasında 25'inin hastane yatışı mevcut iken, 10'unun ayaktan takibi yapılmış idi. Hastane yatışı olan hastaların hastanede yatış süresi 37.96 ± 38.19 gün idi. Böbrek nakli alıcılarından sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı sırasında hastane yatışı Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Böbrek nakli alıcılarından sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı sırasında hastane yatışı

Hastane yatışı	Sayı (%)
Hastane yatışı var Yatış süresi: 37.96 ± 38.19 gün	%71.4 (n=25)
Hastane yatışı yok	%28.6 (n=10)

Böbrek nakli alıcılarından 14'ünde sitomegalovirüs enfeksiyonu, 21'inde sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Sitomegalovirüs enfeksiyonu sırasında klinik olarak hastaların 7'sinde pnömoni, 10'unda ishal, 1'inde pnömoni ve ishal, 2'sinde idrar yolu enfeksiyonu, 1'inde kemik iliği tutulumu saptandı ve 14'ünde herhangi bir klinik bulgu saptanmadı. Hastaların 5'inde patolojik olarak gösterilmiş doku tutulumu mevcut idi. 3'ünde bronkoskopiden alınan örnekler ile ve 2'sinde kolonoskopide alınan biyopsi ile doku tutulumu gösterilmiş idi. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığında bulgular tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20: Sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığında bulgular

Değişkenler	Sayı (%)
Sitomegalovirüs	Enfeksiyon: %40 (n=14)
	Hastalık: %60 (n=21)
Klinik bulgular	Pnömoni: %20 (n=7)
	İshal: %28.6 (n=10)
	Pnömoni ve ishal: %2.9 (n=1)
	İdrar yolu enfeksiyonu: %5.7 (n=2)
	Kemik iliği tutulumu: %2.9 (n=1)
	Klinik bulgu yok: %39.9 (n=14)
Patoloji ile gösterilmiş doku tutulumu	Olan: %14.3 (n=5)
	Olmayan: %85.7 (n=30)

Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişimi sonrası böbrek biyopsisi yapılan 10 hastanın 4'ünde rejeksiyon, 3'ünde denova glomerüler hastalık, 1'inde nüks glomerüler hastalık ve 2'sinde siklosporin toksisitesi ile uyumlu bulgular saptandı. Denova glomerüler hastalık saptanan hastaların 1'inde FSGS, 1'inde membranöz nefropati ve 1'inde membranoproliferatif glomerülonefrit saptandı. 1 adet nüks membranoproliferatif glomerülonefrit saptandı. Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişimi sonrası böbrek biyopsi sonuçları Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21: Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişimi sonrası böbrek biyopsi sonuçları

Değişkenler	Sayı
Rejeksiyon	%11.4 (n=4)
De nova glomerüler hastalık	%8.6 (n=3) (1 FSGS, 1 MGN, 1 MPGN)
Nüks glomerüler hastalık	%2.9 (n=1) (MPGN)
Siklosporin toksisitesi ile uyumlu bulgular	%5.7 (n=2)
Böbrek biyopsi yapılmayan	%71.4 (n=25)

Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı saptanan 35 hastanın 20'sine önce intravenöz gansiklovir ve sonra peroral valgansiklovir tedavisi, 6'sına sadece peroral valgansiklovir tedavisi, 5'ine sadece intravenöz gansiklovir tedavisi verildiği ve 4'üne herhangi bir tedavi verilmeden takip edildiği saptandı. İntravenöz tedavi süresi ortalama 12.48 ± 9.85 gün ve toplam tedavi süresi 90.65 ± 58.74 gün idi. Hastaların 30'unda tedavi ya da izlem ile CMV DNA'da negatifleşme saptandı ve 5'inde CMV DNA negatifliği görülmedi. CMV DNA negatifliği görülmeyen bu 5 hastanın 4'ünün tedavi sırasında öldüğü saptandı ve 1'inin CMV DNA değerinin 1000 kopya/ml altına düştüğü ancak CMV DNA negatifliği görülmeyen saptandı. Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığının tedavisi Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığının tedavisi

Değişkenler	Sayı
Önce İV gansiklovir, sonra valgansiklovir	%57.1 (n=20)
Sadece valgansiklovir	%17.1 (n=6)
Sadece İV gansiklovir	%14.3 (n=5)
Tedavi verilmeyen	%11.4 (n=4)
İntravenöz tedavi süresi	12.48 ± 9.85 gün
Toplam tedavi süresi	90.65 ± 58.74 gün
CMV DNA negatifleşen	%85.7 (n=30)
CMV DNA negatifleşmeyen	%14.3 (n=5)

Hastaların 27'sinde sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı bir kez saptanırken, 8'inde tekrarlayan sitomegalovirüs atakları olduğu görüldü. Tekrarlayan sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı Tablo 23'de gösterilmiştir.

Tablo 23: Tekrarlayan sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı

Değişkenler	Sayı (%)
Tekrarlayan atak var	%22.9 (n=8)
Tekrarlayan atak yok	%77.1 (n=27)

Hastaların 10'unda ölüm var iken, 25'inde ölüm yoktu. Primer profilaksi alan 30 hastanın %26.7'sinde ölüm var iken, primer profilaksi almayan 5 hastanın %40'ında ölüm vardı. Ölüm nedenleri hastaların 7'sinde sepsis ve multiorgan yetmezliği, 2'sinde pnömoniye bağlı solunum yetmezliği ve 1'inde ani kardiyak ölüm idi. Ölüm ve nedenleri Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24: Ölüm ve ölüm nedenleri

Değişkenler	Sayı (%)
Ölüm yok	%71.4 (n=25)
Ölüm var	Toplam %28.6 (n=10)
	Sepsis ve multiorgan yetmezliği: %20 (n=7)
	Pnömoniye bağlı solunum yetmezliği: %5.7 (n=2)
	Ani kardiyak ölüm: %2.9 (n=1)

Nakilde indüksiyon tedavisi olarak sadece metilprednizolon alan 16 hastanın 7'sinde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 9'unda sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Bu hastaların 9'unda ölüm yok iken, 7'sinde ölüm vardı. Nakilde indüksiyon tedavisi olarak ATG + metilprednizolon alan 15 hastanın 6'sında sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 9'unda sitomegalovirüs hastalığı geliştiği görüldü. Bu hastaların 13'ünde ölüm yok iken, 2'sinde ölüm vardı. Nakilde indüksiyon tedavisi olarak basiliksumab + metilprednizolon alan 4 hastanın 1'inde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 3'ünde sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Bu hastaların 3'ünde ölüm yok iken, 1'inde ölüm vardı. Nakilde verilen indüksiyon tedavisi ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ile (p:0.896) ve ölüm ile (p:0.173) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tablo 25'te nakilde verilen indüksiyon tedavileri ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 25: Nakilde verilen indüksiyon tedavileri ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

	CMV enfeksiyonu	CMV hastalığı		Ölüm yok	Ölüm var	
Sadece metilprednizolon	%43.8 (n=7)	%56.3 (n=9)	p:0.896	%56.3 (n=9)	%43.8 (n=7)	p:0.173
ATG + metilprednizolon	%40 (n=6)	%60 (n=9)		%86.7 (n=13)	%13.3 (n=2)	
Basiliksumab + metilprednizolon	%25 (n=1)	%75 (n=3)		%75 (n=3)	%25 (n=1)	

Nakilde ya da nakil sonrası herhangi bir zamanda herhangi bir endikasyonla ATG kullanımı olan 24 hasta ve hiç ATG almayan 11 hasta saptandı. ATG alan 24 hastanın 11'inde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 13'ünde sitomegalovirüs hastalığı vardı. ATG almayan 11 hastanın 3'ünde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 8'inde sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Herhangi bir zamanda ATG alımı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.461). ATG kullanımı olan 24 hastanın 21'inde ölüm yok iken, 3'ünde ölüm vardı. ATG almayan 11 hastanın 7'sinde ölüm var iken, 4'ünde ölüm yoktu. ATG kullanımı ile ölüm arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0.004). Herhangi bir zamanda ATG alımı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26: Herhangi bir zamanda ATG alımı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

	CMV enfeksiyonu	CMV hastalığı		Ölüm yok	Ölüm var	
ATG alan	%45.8 (n=11)	%54.2 (n=13)	p:0.461	%87.5 (n=21)	%12.5 (n=3)	p:0,04*
ATG almayan	%27.3 (n=3)	%72.7 (n=8)		%36.4 (n=4)	%63.6 (n=7)	

Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişimi öncesinde rejeksiyon saptanan 15 hasta vardı. Rejeksiyon gelişen 15 hastanın 12'sinde sitomegalovirüs hastalığı saptanırken, 3'ünde sitomegalovirüs enfeksiyonu saptandı. Öncesinde rejeksiyon

gelişimi olmayan 20 hastanın 9'unda sitomegalovirüs hastalığı var iken, 11'inde sitomegalovirüs enfeksiyonu vardı. Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı öncesinde var olan rejeksiyonun, sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0.046). Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişimi öncesinde rejeksiyon saptanan 15 hastanın 10'unda ölüm yoktu ve 5'inde ölüm vardı. Öncesinde rejeksiyon gelişimi olmayan 20 hastanın 15'inde ölüm yok iken, 5'inde ölüm vardı. Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı öncesinde var olan rejeksiyon ile ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.712). Tablo 27'de sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı öncesinde var olan rejeksiyon ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı ve ölüm arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 27: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı öncesinde var olan rejeksiyon ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı ve ölüm arasındaki ilişki

	CMV enfeksiyonu	CMV hastalığı		Ölüm yok	Ölüm var	
Öncesinde rejeksiyon var	%20 (n=3)	%80 (n=12)	p:0.046*	%66.7 (n=10)	%33.3 (n=5)	p:0.712
Öncesinde rejeksiyon yok	%55 (n=11)	%45 (n=9)		%75 (n=15)	%25 (n=5)	

Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmeden önce nötropeni olan 3 hasta vardı. Bu 3 hastanın 3'ünde de sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Öncesinde nötropeni olmayan 32 hastanın 14'ünde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 18'inde sitomegalovirüs hastalığı vardı. Öncesinde nötropeni olan 3 hastanın 2'sinde ölüm yok iken, 1'inde ölüm vardı. Öncesinde nötropeni olmayan 32 hastanın 23'ünde ölüm yok iken, 9'unda ölüm vardı. Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmeden önce nötropeni varlığı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.259) ve ölüm arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (p:1.000). Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmeden önce nötropeni varlığı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmeden önce nötropeni varlığı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

	CMV enfeksiyonu	CMV hastalığı		Ölüm yok	Ölüm var	
Öncesinde nötropeni var	%0 (n=0)	%100 (n=3)	p:0.259	%66.7 (n=2)	%33.3 (n=1)	p:1.000
Öncesinde nötropeni yok	%43.8 (n=14)	%56.3 (n=18)		%71.9 (n=23)	%28.1 (n=9)	

Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmeden önce immünsupresyona yol açan komorbid ya da fırsatçı enfeksiyon olan 6 hasta vardı. Bu 6 hastanın 2'sinde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 4'ünde sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Bu 6 hastanın 3'ünde ölüm var iken, 3'ünde ölüm yoktu. İmmünsupresyona yol açan komorbid ya da fırsatçı enfeksiyon olmayan 29 hastanın 12'sinde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 17'sinde sitomegalovirüs hastalığı vardı. Bu 29 hastanın 7'sinde ölüm var iken, 22'sinde ölüm yoktu. Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmeden önce immünsupresyona yol açan komorbid ya da fırsatçı enfeksiyon varlığı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi arasında (p:1.000) ve ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.322). Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmeden önce immünsupresyona yol açan komorbid ya da fırsatçı enfeksiyon varlığı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmeden önce immünsupresyona yol açan komorbid ya da fırsatçı enfeksiyon varlığı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

	CMV enfeksiyonu	CMV hastalığı		Ölüm yok	Ölüm var	
Öncesinde immünsupresyona yol açan komorbid ya da fırsatçı enfeksiyon var	%33.3 (n=2)	%66.7 (n=4)	p:1.000	%50 (n=3)	%50 (n=3)	p:0.322
Öncesinde immünsupresyona yol açan komorbid ya da fırsatçı enfeksiyon yok	%41.4 (n=12)	%58.6 (n=17)		%75.9 (n=22)	%24.1 (n=7)	

Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığına eşlik eden BK virüs enfeksiyonu olan 3 hasta vardı. Bu 3 hastanın 3'ünde de sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Bu 3 hastanın 1'inde ölüm var iken, 2'sinde ölüm yoktu. Eşlik eden BK virüs enfeksiyonu olmayan 32 hastanın 14'ünde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 18'inde sitomegalovirüs hastalığı vardı. Bu 32 hastanın 8'inde ölüm var iken, 24'ünde ölüm yoktu. Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığına eşlik eden BK virüs enfeksiyonu ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi arasında (p:0.259) ve ölüm arasında (p:0.190) anlamlı ilişki saptanmadı. Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığına eşlik eden BK virüs enfeksiyonu ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığına eşlik eden BK virüs enfeksiyonu ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

	CMV enfeksiyonu	CMV hastalığı		Ölüm yok	Ölüm var	
BKvirüs enfeksiyonu var	%0 (n=0)	%100 (n=3)	p:0.259	%33.3 (n=1)	%66.7 (n=2)	p:0.190
BKvirüs enfeksiyonu Yok	%43.8 (n=14)	%56.3 (n=18)		%75 (n=24)	%25 (n=8)	

Hastaların 12'si sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı geliştiği sırada 50 yaş üzerinde idi. Bu 12 hastanın 7'sinde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 5'inde de sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Bu 12 hastanın 8'inde ölüm yok iken, 4'ünde ölüm vardı. 50 yaş altında olan 23 hastanın 7'sinde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 16'sında sitomegalovirüs hastalığı vardı. Bu 23 hastanın 17'sinde ölüm yok iken, 6'sında ölüm vardı. Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı geliştiği sırada 50 yaş üzerinde olmak ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi arasında (p:0.153) ve ölüm arasında (p:0.706) anlamlı ilişki saptanmadı. Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı geliştiği sırada 50 yaş üzerinde olmak ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki Tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 31: Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı geliştiği sırada 50 yaş üzerinde olmak ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

	CMV enfeksiyonu	CMV hastalığı		Ölüm yok	Ölüm var	
50 yaş üzeri	%58.3 (n=7)	%41.7 (n=5)	p:0.153	%66.7 (n=8)	%33.3 (n=4)	p:0.706
50 yaş altı	%30.4 (n=7)	%69.6 (n=16)		%73.9 (n=17)	%26.1 (n=6)	

Primer profilaksi olarak hastaların 12'si önce gansiklovir ve sonra valgansiklovir, 8'i valgansiklovir, 10'u asiklovir aldı. Önce gansiklovir ve sonra valgansiklovir alan 12 hastanın 7'sinde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 5'i nde sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Bu 12 hastanın 2'sinde ölüm vardı. Valgansiklovir alan 8 hastanın 4'ünde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 4'ünde sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Bu 8 hastanın hiç birinde ölüm saptanmadı. Asiklovir profilaksisi alan 10 hastanın 2'sinde sitomegalovirüs enfeksiyonu ve 8'inde sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Bu hastaların 6'sında ölüm vardı. Primer profilaksi ilacı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişimi arasında anlamlı ilişki (p:0.210) saptanmadı. Primer profilaksi ilacı ile ölüm arasında anlamlı ilişki (p:0.011) saptandı. Primer profilaksi almayan 5 hastanın 2'sinde ölüm var iken, 3'ünde ölüm yoktu. Primer profilaksi ilacı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki Tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 32: Primer profilaksi ilacı ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmesi ve ölüm arasındaki ilişki

	CMV enfeksiyonu	CMV hastalığı		Ölüm yok	Ölüm var	
Önce gansiklovir, sonra valgansiklovir	%58.3 (n=7)	%41.7 (n=5)	p:0.210	%83.3 (n=10)	%16.7 (n=2)	p:0.011*
Valgansiklovir	%50 (n=4)	%50 (n=4)		%100 (n=8)	%0 (n=0)	
Asiklovir	%20 (n=2)	%80 (n=8)		%40 (n=4)	%60 (n=6)	

4. TARTIŞMA

Böbrek nakli alıcılarında sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığı önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (6). Literatürde böbrek nakli alıcılarında sitomegalovirüs enfeksiyonu insidansı %8-32 arasında bildirilmektedir (2, 96). Çalışmamızda sitomegalovirüs insidansı literatür ile uyumlu olarak %9 saptanmıştır. Bu hastaların %3.6'sında sitomegalovirüs enfeksiyonu ve %5.4'ünde ise sitomegalovirüs hastalığı vardı.

Çalışmamızda serolojisi bilinen 30 böbrek nakli alıcısının sitomegalovirüs serolojileri %93.3 pozitif ve serolojisi bilinen 25 böbrek nakli vericisinin sitomegalovirüs serolojileri %88 pozitif idi. Literatürde çalışmamızla uyumlu olarak Türkiye ve gelişmekte olan ülkelerde böbrek nakli alıcı ve vericilerinde sitomegalovirüs serolojileri %90'nın üzerinde pozitif bildirilmektedir (97, 98, 99, 100, 101). Gelişmiş ülkelerde ise bu oran çok daha düşüktür. ABD'de böbrek nakli alıcılarının %19'unda, böbrek nakli vericilerinin %12'sinde sitomegalovirüs serolojileri pozitif ve Birleşik Krallık'ta böbrek nakli vericilerinin %29.1'inde sitomegalovirüs serolojileri pozitif bildirilmiştir (102,103).

Çalışmamızda vericilerin %28.6'sında ve alıcıların %14.3'ünde sitomegalovirüs serolojisine bakılmamıştır. Çünkü bunların tamamı kadavradan yapılan nakiller olup, acil koşullarda sitomegalovirüs serolojilerinin bakılaması mümkün olmamaktadır. Kadavra vericilerde sitomegalovirüs serolojilerinin bakılmamış olması risk belirlenmesi açısından çalışmamızın kısıtlılıklarından idi. Çalışmamızdaki hastalar incelendiğinde sitomegalovirüs serolojileri en yaygın olarak alıcı ve vericinin pozitif olduğu gruptur. Alıcıda sitomegalovirüs serolojisi negatif ve vericide sitomegalovirüs serolojisi pozitif olan en yüksek riskli gruptan çalışmamızda hiç hasta yoktu. Ülkeler arasındaki bu farkların, sosyokültürel ve ekonomik koşullar nedeniyle olduğu bildirilmektedir (104,105,106,107).

Merkezimizde sitomegalovirüs enfeksiyonundan koruma tedavisi olarak profilaktik tedavi yaklaşımı kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların %14.3'üne primer profilaksi verilmediği, %34.3'üne önce intravenöz gansiklovir ve sonra peroral valgansiklovir verildiği, %22.9'una peroral valgansiklovir verildiği ve %28.6'sına asiklovir verildiği saptandı. Profilaksi olarak önce gansiklovir ve sonra valgansiklovir alan hastalarda %58.3 CMV enfeksiyonu ve %41.7 sitomegalovirüs hastalığı görüldü. Sadece valgansiklovir alan hastalarda CMV enfeksiyonu %50 ve CMV hastalığı %50 oranında saptandı. Asiklovir alan hastalarda ise %20 CMV enfeksiyonu saptanırken, %80 sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.210). Ancak

primer profilaksi olarak asiklovir alan hastalarda %80 oranında sitomegalovirüs hastalığı saptanması, gansiklovir ve valgansiklovir tedavisi alanlara göre yüksek bir oran olarak görüldü. Literatür incelendiğinde, CMV hastalığı riski taşıyan 3737 nakil hastasını kapsayan 32 çalışmanın dâhil edildiği bir metaanalizde; CMV hastalığını, CMV enfeksiyonunu ve mortaliteyi azaltan çeşitli profilaktik antiviral ilaçların kullanımının sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu meta-analizde CMV hastalığının koruma tedavisinde gansiklovirin asikloviden daha etkili olduğu, önce intravenöz gansiklovir ve sonra peroral valgansiklovir kullanımının profilakside peroral gansiklovir kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Bu bilgiler bizim çalışmamızla uyumlu idi. Çalışmamızda primer profilaksi ilacı ile ölüm arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0.011). Ölüm oranı önce gansiklovir ve sonra valgansiklovir alan hastalarda %16.7, sadece valgansiklovir alanlarda %0, asiklovir alanlarda %60 ve primer profilaksi almayanlarda %40 olarak saptandı. Literatürde asiklovir alan hastalarda, gansiklovir ve valgansiklovir alan hastalara göre mortalite daha yüksek bildirilmiş olup çalışmamızla uyumlu idi (108).

Çalışmamızda sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı görülme zamanı ilk 1 ayda %8.6, 1-6 ay arasında %37.1 ve 6. aydan sonra %54.3 olarak saptandı. Literatürde en sık 1-6 ay arasında olmakla birlikte 6. aydan sonra da sık görüldüğü bildirilmiştir (72). Çeşitli çalışmalarda nakilden sonraki ilk 5 ayda sıklığının en yüksek olduğu bildirilmiştir, ancak literatürde de buna uygun olmayan sonuçlar vardır (98,99,100,101).

Literatür incelenerek çalışmamızda 8 yüksek risk faktörü saptandı. Bu yüksek risk faktörleri; nakil öncesi sitomegalovirüs serolojisinin alıcıda negatif ve vericide pozitif olması, nakil sonrası immünsüpresif ilaç kullanımı, ATG kullanımı, sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmeden önce rejeksiyon gelişmiş olması, alıcıda sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişmeden önce nötropeni varlığı, immünsüpresyona yol açan eşlik eden hastalık ya da fırsatçı enfeksiyon varlığı, BK virüs enfeksiyonu varlığı, alıcının 50 yaş üzerinde olması olarak saptandı (1,2,3,75,92,93).

Nakil öncesi sitomegalovirüs serolojisinin alıcıda negatif ve vericide pozitif olduğu hasta çalışmamızda hiç yoktu. Bunun nedeni ülkemizde sitomegalovirüs serolojilerinin yüksek oranda pozitif olmasıdır (2).

Nakil sonrası immünsüpresif ilaç kullanımı çalışmamızdaki hastaların %71.4'ünde takrolimus, mikofenolat mofetil ve prednizolon kombinasyonu şeklinde idi. Hastaların çoğu aynı immünsüpresif tedavileri kullanması nedeniyle immünsüpresif ilaç tipinin sitomegalovirüs enfeksiyonu ile ilişkisi belirlenememiştir. Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu (%71.4) benzer immünsüpresif tedavi rejimi aldığı için immünsüpresif ilaçların

sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı ile ilişkisinin gösterilememesi çalışmanın kısıtlılıklarından idi. Literatürde immünoşüpresif ilaç tipinin sitomegalovirüs insidansını etkilemediğini gösteren çalışmalar vardır (19,109,110).

Nakilde indüksiyon tedavisi olarak çalışmamızda hastaların %45.7 sadece metilprednizolon, %42.9 ATG ve metilprednizolon, %11.4 basiliksumab ve metilprednizolon aldığı saptandı. İndüksiyon tedavileri ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.896). İndüksiyon tedavileri ile ölüm arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.173). Hastaların 15'inde nakilde indüksiyon tedavisi olarak ve 9'unda sonrasında rejeksiyon nedeniyle ATG kullanımı vardı. Çalışmamızdaki 35 hastanın 24'ü herhangi bir zamanda ATG almış olarak saptandı. ATG alan hastaların %54.2'sinde sitomegalovirüs hastalığı geliştiği saptandı. Literatürde ATG kullanımının sitomegalovirüs enfeksiyonu gelişme oranını 3-4 kat artırdığı görülmüştür (111).

Sitomegalovirüs enfeksiyonu ya da hastalığı gelişimi öncesinde rejeksiyon varlığı, çalışmamızdaki hastaların %42.9'unda saptandı. Öncesinde rejeksiyon gelişimi olan bu hastaların %80'inde sitomegalovirüs hastalığı ve %20'sinde sitomegalovirüs enfeksiyonu görüldü. Öncesinde rejeksiyon varlığı ile sitomegalovirüs hastalığı arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0.046). Literatürde böbrek nakli alıcısında sitomegalovirüs enfeksiyonu gelişmeden önce rejeksiyon gelişmiş olmasının sitomegalovirüs insidansını artırdığı bildirilmiştir. Çünkü, rejeksiyon gelişimi sitomegalovirüs reaktivasyonu için proinflamatuvar çevre oluşturur. Ayrıca rejeksiyon tedavileri de immünoşüpresyonu artırarak sitomegalovirüs enfeksiyonu riskini artırır (2). Ancak literatürden uyumsuz olarak öncesinde rejeksiyon varlığının ölüm ile ilişkisinde anlamlı fark saptanmadı (p:1.000).

Çalışmamızda hastaların %8.6'sında sitomegalovirüs enfeksiyonu öncesinde nötropeni saptandı. İstatistiksel olarak nötropeni ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,259). Ancak nötropeni saptanan hastaların (3 hasta) %100'ünde sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Muhtemel nötropeni olan hasta sayısının azlığı nedeniyle anlamlı istatistiksel fark saptanamamakla birlikte, sitomegalovirüs hastalığı gelişimi artırdığı görülmüştür (1, 2, 92).

İmmünoşüpresyona yol açan eşlik eden hastalık ve fırsatçı enfeksiyon gelişimi ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:1.000). Hastaların 50 yaş üzerinde olması, yaşın artışı ile immünoşüpresyona eğilimin artması nedeniyle sitomegalovirüs enfeksiyonu riskini artırdığı literatürde bildirilmiştir (101). Çalışmamızda hastaların %34.3'ü sitomegalovirüs enfeksiyonu sırasında 50 yaş üzerinde

idi ve literatürden uyumsuz olarak sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişimi (p:0.153) ile ölüm (p:0.706) açısından anlamlı ilişki saptanmadı. 55 yaş üzeri 167 hasta ve 55 yaş altı 66 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada sitomegalovirüs enfeksiyonu 55 yaş üzeri grupta %32 iken, 55 yaş altındaki grupta sitomegalovirüs enfeksiyon insidansı %6 olarak bildirilmiştir (3). Bazı çalışmalarda yaşı artmasının sitomegalovirüs enfeksiyonu için risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (98,99).

Çalışmamızda eşlik eden BK virüs enfeksiyonu olan hastaların oranı %8.6 olarak saptandı. İstatistiksel olarak BK virüs enfeksiyonu ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,259). Ancak BK virüs enfeksiyonu saptanan hastaların (3 hasta) %100'ünde sitomegalovirüs hastalığı saptandı. Muhtemel BK virüs enfeksiyonu olan hasta sayısının azlığı nedeniyle anlamlı istatistiksel fark saptanamamakla birlikte, sitomegalovirüs hastalığı gelişimi artırdığı görülmüştür (93).

Hastaların yakın takibi ile sitomegalovirüs enfeksiyonu ile hastalığının erken saptanması ve gerekiyorsa tedavinin erken başlanması ile klinik izlemde sitomegalovirüs hastalığı olan hastaların büyük çoğunluğuna (%85.7) klinik olarak tanı konulmuş ve doku patolojisi ile kanıtlanmamıştır. Bu da çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi idi.

6. SONUÇLAR

Sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı böbrek nakli yapılan hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı, profilaksi bittikten sonra daha sık görülmektedir. Bu da, profilaksinin özellikle erken dönemde greft fonksiyonu, morbidite ve mortalite açısından önemini göstermektedir. Ülkemizde sitomegalovirüs serolojisi alıcı ve vericilerde %90'ların üzerinde pozitif olması nedeniyle risk düşük değildir ve çalışmamızdaki gibi en çok süperenfeksiyon görülür.

Böbrek nakil alıcıları aldıkları immünsupresif tedaviler ve immüniteyi baskılayıcı eşlik eden risk faktörleri nedeniyle sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişiminde uzun süreli hastane yatışı (çalışmamızda ortalama $37,96 \pm 38,19$ gün) ve tedavi gerekliliği sıktır. Bu da morbidite ve mortaliteyi artırmakla birlikte maliyeti de artırmaktadır. Bu nedenle hastaların yakın takibi ve profilaksi ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı gelişimini önlemek daha avantajlı olabilir.

Primer profilaksi ilacının seçiminde asiklovire göre iv gansiklovir veya peroral valgansiklovir tercih edilmelidir. Gansiklovir ve valgansiklovir, asiklovire göre profilakside daha etkindir. Aynı zamanda asiklovir profilaksisi alanlarda ölüm oranları daha yüksektir.

Nakilde indüksiyon tedavisi olarak basiliksumab kullanımında sitomegalovirüs hastalığı gelişimi, sitomegalovirüs enfeksiyonuna göre daha fazladır. İndüksiyonda basiliksumaba göre ATG tercih edilebilir. İndüksiyonda sadece metilprednizolon alan hastalarda ölüm oranı daha yüksek olup muhtemel greft sağkalımı ile ilişkilidir.

Böbrek nakil alıcılarında immünsupresif ilaç kullanımı dışında immünsupresyonu artıran ek risk faktörlerinden özellikle daha önce rejeksiyon gelişmiş olması sitomegalovirüs hastalığı gelişim riskini anlamlı düzeyde artırmaktadır. Ayrıca eşlik eden BK virüs enfeksiyonu ya da nötropeni olan hastaların tamamında CMV DNA pozitifliği durumunda sitomegalovirüs hastalığı görülmüş olup morbiditeyi artırdıkları saptanmıştır.

Sonuç olarak; sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığı böbrek nakli alıcılarında önemli bir morbidite ve mortalite sorunudur. Profilaksi ile sitomegalovirüs enfeksiyonu veya hastalığının insidansını azaltmak daha avantajlı olabilir. Profilaksi ilacı olarak gansiklovir ve valgansiklovir, asiklovire göre daha etkilidir. İndüksiyonda basiliksumab kullanımı sitomegalovirüs hastalığı gelişimini artırır. Rejeksiyon gelişimi olan hastalarda sitomegalovirüs hastalığı gelişimi anlamlı düzeyde artmaktadır. BK virüs enfeksiyonu ve

nötropeni varlığında sitomegalovirüs enfeksiyonuna göre sitomegalovirüs hastalığı daha çok artmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother* 2013; 45(3): 260-71.
2. Incidence and Risk Factors for Cytomegalovirus infection in Patients With Kidney Transplantation: A Single – Center Experience, S. Feng, J. Yang, W. Wang, X. Hu, H. Liu, X. Qian, D. Feng, and X. Zhang, *Transplantation Proceedings*, 48, 2695-2699 (2016)
3. Effect of Cytomegalovirus Infection on Survival of Older Kidney Transplant Patients (D+/R+): Impact of Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy, E. Luna, F. Caravaca, F. Ferreira, N. Fernandez, P. Martin, M. L.Vargas, J. Saonz de Santamaria, G. Garcia Pino, L. Azevedo, and A. Munoz Sanz, *Transplantation Proceeding*, 48, 2931-2937 (2016)
4. Accuracy of Inpatient International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Coding for Cytomegalovirus After Kidney Transplantation, Santos CA, Brennan DC, Olsen MA., *Transplant Proc* 2015;47:1772
5. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation, Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al., *Transplantation* 2013;96:333
6. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival; Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al.; *Kidney Int*, 2004;66:329
7. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation; Kotton CN, et al. *Transplantation* 2010;89:779-797.
8. Cell- mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients, Kumar D, Chernenko S, Mousso G, et al., *Am J Transplant* 2009;9:1214
9. Targeted preemptive therapy according to perceived risk of CMV infection after kidney transplantation; Cahue Henrique Pinto, Helio Tedesco- Silva Jr, Claudia Rosso Felipe, Alexandra Nicolou Ferreira, Marina Cristelli, Laila Almeida Viana, Wilson Aguiar; *Braz J Infect Dis.* 2016;20 (6):576-584
10. Clinical manifestations, diagnosis, and management of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients; Carlos AQ Santos, John Vella, Daniel C Brennan, 2016
11. Antiviral drugs for cytomegalovirus in transplant recipients: advantages of preemptive therapy; Singh N; *Rev Med Virol*;2006;16:281-287

12. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009;9.
13. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji – Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2009. 1. Baskı, İstanbul: Metris Matbaacılık, 2010: 328.
14. Akpolat T., Utaş C., Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. Nefroloji El Kitabı, Akpolat T, Yalçın A. U ed. Güzel Sanatlar Matbaası, İstanbul 2011:273– 305.
15. Tangkiatkumjai M, Boardman H, Praditpornsilpa K, Walker DM.. Prevalence of herbal and dietary supplement usage in Thai outpatients with chronic kidney disease: a cross-sectional survey. BMC Complement Altern Med. 2013;13:153.
16. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 2012.
17. Türk Nefroloji Derneği, Registry Kayıtları, 1997-2000
18. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study; Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabaş AR, Serdengeçti K., 2011
19. U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report (<http://www.usrds.org/atlas05.aspx>)
20. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 1992-2007. The Turkish Nephrology,Nephrol Dial Transplant. 2007 Oct;16:1-17021. Becker GJ, Fairley KF.Urinalysis. In Massry SG, Glassock RJ, ed. Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1765-1783
22. Reiser IW, Porush JG. Evaluation of renal function. In Massry SG, Glassock RJ, ed. Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1793-1802
23. Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, Chronic Renal Failure. Harrisons Principles of Internal Medicine 19 th Edition 2015 :1814-1820
24. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictorsof the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997 Jun;51(6): 1908-19
25. Koch M, Beien A, Fushaller A, Zitta S, Haastert B,Trapp R. Impact of age, body mass index, insülin resistance and proteinuria on the kidney function in obese patients with Type 2 diabetes and renal insufficiency.Clin Nephrol 2008 Jan;69(1): 10-7.

26. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, Andstratification. Am J KidneyDis 2002; 39: 1-266.
27. Harrison's Principles of Internal Medicine; 2013, Türkçe; Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, Kısım 12, (1761-1781)
28. Goldman's Cecil Medicine;24. Baskı; Goldman L., Schafer A.I.; bölüm 132, (810-826)
29. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003; 3: 769-77
30. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage Renal disease. The Principles and Practice of Nephrology. St. Louis-Missouri: Mosby-Year Book, 1995; 652-4
31. Türkmen F, Hemodiyaliz Seminer El Kitabı.1. Baskı, Deniz Ofset Matbacılık,2002; 52 67.
32. Ecdar ST, Bozfakıoğlu S, Ark E. Hemodiyalizde komplikasyonlar. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 212-7
33. Sorkin MI, Diaz-Buxo JA: Physiology of peritoneal dialysis. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (ed) Little Brown and Company, Boston 1994; 92-120
34. Küss R. , Legraine M et al. Homologous human kidney transplantation. Postgrad Med J, 1962; 38: 528
35. Erek E, Suleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(12):2087–93.
36. Agraharkar M.L. , Cinclair R.D. , et al. Risk of malignancy with long- term immunosuppression in renal transplant recipients. Kidney Int, 2004; 66: 383-389
37. Peter J. Böbrek transplantasyonu, Temel bilgiler ve uygulama. 1997: 1-7
38. Gabriel M. Danovitch. Böbrek Nakli El Kitabı, 2003: 62-110.
39. Kasiske B.L., Cangro C.B., et al. The evaluation of renal transplant candidates: Clinical practice guidelines. Am J Transpl, 2001 (2): 3-9
40. Türk Nefroloji Derneği, Transplantasyon Nefrolojisi – Pratik Uygulama Önerileri, Prof. Dr. Aydın Türkmen, 2016
41. Evaluation of the potential renal transplant recipient. www.uptodate.com
42. Shandera K, Sago A, et al. An assesment of the need for voiding cystourethrogram for urologic screening prior to renal transplantation. Clin Transplant, 1993; 7: 229
43. Stone J, Amend W, Criswell L. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation. Am J Kidney Dis, 1999; 34: 1040

44. Ramos E.L., Tisher C.C. Recurrent disease in the kidney transplant, *Am J Kidney Dis*, 1994; 24: 152
45. 11. EBPg (European Expert Group on Renal Transplantation; European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ transplantation (ESO). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 7: 1-85.
- 46 . Kaufman, D.B. (2015): Assessment and management of the renal transplant patient. Retrieved Nov06, 2015
47. The British Transplant Society and The Renal Association. The United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. Third Edition, 2011.
48. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004; 78: 491-492
49. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Follow-up Care of Living Kidney Donors
50. Gonwa T.A, Atkins C, Zhang Y.A, et al. Glomerular filtration rates in person evaluated as living-related donors: are our standards too high? *Transplantation*, 1993; 55: 983
51. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9.
52. 1. Vella J, Brennan DC. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. www.uptodate.com 2016.
53. Hardinger K, Brennan DC. Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. www.uptodate.com 2016.
54. Webster A.C., Ruster L.P., McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 20 (1): 3897
55. Daniel C. , Brennan M.D, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *New Engl J Med*, 2007; 356: 6
56. Reinsmoen NL, Lai CH, Mirocha J, et al. Increased negative impact of donor HLA-specific together with non-HLA-specific antibodies on graft outcome. *Transplantation* 2014; 97:595.
57. Ptachcinski R.J., Burckart G.J., Venkataramanan R. Cyclosporine. *Drug Intel Clin Phar*.1985; 2: 90-100
58. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-29.

59. Sis B, Mengel M, Haas M. Banff '09 Meeting Report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010;10:464-71.
60. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326- 33.
61. Schwartz RS. Rejection of the Kidney Allograft. *N Engl J Med* 2010; 363:1451-62
62. Acute renal allograft rejection: treatment. www.uptodate.com
63. Uslu A. Treatment of First Acute Rejection Episode: Systematic Review of Level I Evidence. *Transplant Proc* 2011; 43: 841-46
64. DN, Wysolmerski JJ, Brickel HM, Gundberg CG, Simpson CA, Mitnick MA, Kliger AS, Lorber MI, Basadonna GP, Friedman AL, Insogna KL, Bia MJ. Parameters of high bone-turnover predict bone loss in renal transplant patients: a longitudinal study. *Transplantation* 72(1): 83-88, 2001.
65. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 102(2): 274-282, 1998.
66. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 78(8): 1233-1236, 2004.
67. Nidyanandh V, Stefan G et al. Chronic Allograft Nephropathy. *Semin Nephrol*,2007; 27: 414-429
68. Nicole B, Stuart M et al. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation*, 2004; 78: 772-774
69. Morris PJ, editor. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. Seventh Ed. Kidney Transplantation - Principles and Practice. Elsevier B.V.; 2014.
70. System USRD. *USRDS Annual Data Report 2013*. 2013
71. *Pneumocystis jirovecii* (formerly *Pneumocystis carinii*). *Am J Transplant*. 2004;4:135–41.
72. Fishman JA. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 4): S3–S6.
73. Khourya J. A., Storch G. A., et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant*, 2006; 6: 2134–2143
74. Kotton CN, et al. *Transplantation* 2010;89:779-797.

75. Humar A, Limaye AP. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation*. 2010; 90(12): 1427-31.
76. Syndman DR. *Rev Med Virol* 2006 ; 16 : 289-295.
77. Siegal DS, Hamid N, Cunha BA. Cytomegalovirus colitis mimicking ischemic colitis in an immunocompetent hos. *Heart Lung*. 2005;34(4):291-294.
78. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):924-935.
79. Kanno A, Abe M, Yamada M, Murakami K. Clinical and histological features of cytomegalovirus hepatitis in previously healthy adults. *Liver*. 1997; 17(3): 129- 132.
80. Ten Napel CHR.H.H, Houthoff HJ, The TH. Cytomegalovirus hepatitis in normal and immune compromised hosts. *Liver*. 1984; 4:184-194.
81. Bolger G, Lapeyre N et al. Acute murine cytomegalovirus infection: a model for determining antiviral activity against CMV induced hepatitis. *Antiviral Researc*. 1999; 44(3):155-165.
82. Gupta P, Suryadevara M, Das A. Cytomegalovirus-Induced Hepatitis in an Immunocompetent Patient. *Am Journal Case Rep*. 2014; 15: 447-449
83. Selçuk T. Viral pnömoniler. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2002; 17: 253-264.
84. Cathomas G, Morris P, Pekle K, et al. Rapid diagnosis of cytomegalovirus pneumonia in marrow transplant recipients by bronchoalveolar lavage using the polymerase chain reaction, virus culture, and the direct immunostaining of alveolar cells. *Blood*. 1993; 81:1909-1914.
85. Tamm M, Traenkle P, Grili B, et al. Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients*. *Chest*. 2001; 119(3): 838-843.
86. Corona-Nakamura AL, Arias-Merino MJ. Management of CMV-associated disease in immunocompromised patients. In: Price P, Makwana Nand Brunt S (eds) *Manifestations of Cytomegalovirus Infection*, 2013. ISBN:978-953-51-116-0. pp:41-61.
87. Söderberg-Nauclér C. Does cytomegalovirus play a role a causative role in the develeopment of various inflammatory diseases and cancer? *J Intern Med* 2006; 259(3): 219-246.
88. Squizzato A, Ageno W, Cattaneo A, et al. A case report and literature review of portal vein thrombosis associated with cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:13-16.

89. Fridlender ZG, Khamaisi M, Leitersdorf E. Association between cytomegalovirus infection and venous thromboembolism. *Am J Med Sci* 2007; 334(2): 111-114.
90. Raymund RR, et al. *Herpes* 2004; 11 (3): 77 -87
91. Kraft CS, et al. *Clin Infect Dis* 2012
92. Preiksaitis JK. *Am J Transplant* 2005; 5: 218-227.
93. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int.* 2006; 69: 655–662
94. Limaye A, et al. *Lancet* 2000 ; 356 :645-649.
95. Baillie GM. *Am J Health Syst Pharm* 2006 ; 63 (19 Suppl 5) : S10-16
96. Viral infection in renal transplant recipients. *ScientificWorldJournal* 2012; Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V., 2012:820621.
97. An assessment of donor-to-recipient transmission patterns of human cytomegalovirus by analysis of viral genomic variants. *J Infect Dis* 2009; Manuel O, Pang X, Humar A, et al. 199: 1621-8.
98. Cytomegalovirus disease in kidney transplantrecipients: incidence, clinical profile, and risk factors. *Transplant Proc* 2012; Cordero E, Casasola C, Ecarma R, Danguilan R. 44: 694-700.
99. Prevalence and risk factors of recurrent cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *Iran J Kidney Dis* 2014; Nafar M, Roshan A, Pour-Reza-Gholi F, et al., 8:231-5.
100. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009; Fisher RA., 11: 195-202.
101. Incidence and risk factors for cytomegalovirus disease in a Colombian cohort of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2014; Diaz J, Henao J, Rodelo J, et al., 46: 160-6.
102. Cytomegalovirus disease in high-risk transplant recipients despite ganciclovir or valganciclovir prophylaxis. *AM J Transplant* 2003; Akalin E, Sehgal V, Ames S, et al., 3: 731-5.
103. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with acyclovir on renal transplant survival. *Ren Fail* 2008; Abraham KA, O'Kelly P, Spencer S, et al., 30: 141-6.
104. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ* 1973; Krech U., 49: 103-6.
105. Cytomegalovirus infection after organ transplantation: an update with special emphasis on renal transplantation. Van Son WJ, The TH., *Transpl Int* 1989; 2: 147-64.

106. Analysis of cytomegalovirus infection and its consequences in renal transplantation: a decade analysis. Garcia-Testal A, Olague Diaz P, Bonilla Escobar BA, et al ,Med Clin (Barc) 2011; 137: 335-9.
107. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. Drugs 2010; 70: 965-81.
108. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials, Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al.
109. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials, Adu D, Cockwell P, Ives NJ, Shaw J, Wheatley K. , BMJ 2003; 326: 789.
110. Bataille S, Moal V, Gaudart J, et al. Cytomegalovirus risk factors in renal transplantation with modern immunosuppression, Bataille S, Moal V, Gaudart J, et al., Transpl Infect Dis 2010; 12: 480-8.
111. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report., Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U., Am J Transplant 2005; 5:218-27.