

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
AMELİYAT ÖNCESİ VE SONRASI GÖRÜLEBİLECEK
ENFEKSİYON ETKENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Suzan DİNKÇİ

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Akgün YAMAN

ADANA-2020

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA
AMELİYAT ÖNCESİ VE SONRASI GÖRÜLEBİLECEK
ENFEKSİYON ETKENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Suzan DİNKÇİ

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Akgün YAMAN

Bu çalışma TDK-2016-7487 nolu proje olarak Çukurova Üniversitesi Araştırma
Projeleri tarafından desteklenmiştir.

Tez No:.....

ADANA-2020

KABUL ve ONAY

Tıbbi Mikrobiyoloji Doktora Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan “**Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Ameliyat Öncesi Ve Sonrası Görölebilecek Enfeksiyon Etkenlerinin Araştırılması**” adlı çalışma, aşğıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

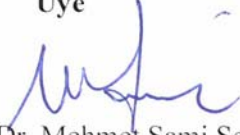
Tarihi: 18 / 03 / 2020

TEZ SINAV JÜRİSİ


Prof. Dr. Akgün Yaman
Çukurova Üniversitesi
Başkan


Prof. Dr. Fatih Köksal
Çukurova Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Şeyda Erdoğan
Çukurova Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Mehmet Sami Serin
Mersin Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Nizami Duran
Mersin Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / tarih ve
edilmiştir.

sayılı kararı ile kabul

Prof. Dr. Behice DURGUN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

ETİK BEYANI

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ETİK BEYANI

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini okuduğumu ve anladığımı ve Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

27/03/2020

İMZA

Adı Soyadı

SUZAN DİNKÇİ

Kayıtlı olunan Program
Tezin Konusu

: TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ABD
: BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA AMELİYAT ÖNCESİ Vİ
SONRASI GÖRÜLEBİLECEK ENFEKSİYON ETKENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Tezin Türü

Yüksek Lisans : ☐

Doktora: X ☐

Danışmanın Adı-Soyadı

: PROF.DR.AKGÜN YAMAN

Danışmanın İletişim Bilgileri

Telefon

:0 536 830 8800

E-Posta

: kyaman.@ cu.edu.tr

Öğrencinin İletişim Bilgileri

Telefon

: 0 530 525 0782

E-Posta

:sdinkci12@ hotmail.com

Adresi

:Ç.Ü.TIP FAKÜLTESİ DOKU TİPLEME LABORATUVARI

**Bu belgenin Lisansüstü eğitim tezleri savunmaya alınmadan önce öğrenci tarafından doldurulup imzalanarak Enstitü Müdürlüğüne teslim edilmesi gerekmektedir.*

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca desteğini esirgemeyen, danışman hocam Sayın Prof.Dr. Akgün YAMAN'a, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr.Fatih KÖKSAL'a, Öğretim Üyeleri; Sayın Prof.Dr. Fügen YARKIN'a, Prof.Dr.Macit İLKİT'e ve Doç.Dr.Filiz KİBAR'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez dönemim boyunca desteğini esirgemeyen Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Saime PAYDAŞ'a, Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr.Erkan DEMİR ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Sayın Prof.Dr. Şeyda ERDOĞAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim süresince başta bölüm sekreterimiz Suna GÖKMEN olmak üzere Ç.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalındaki bütün arkadaşlarıma özellikle Esra ZORLUER arkadaşşıma teşekkür ederim.

Ayrıca yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen, değerli hocam Prof.Dr.Eren ERKEN'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, hayatımın her aşamasında hep yanımda olan canım aileme ve canım kızım İremgöl DİNKÇİ'ye sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Suzan DİNKÇİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Transplantasyon	3
2.1.1. Böbrek transplantasyonunun tarihçesi	4
2.1.2. Rejeksiyon	4
2.1.2.1. Hiperakut rejeksiyon	5
2.1.2.2. Akut rejeksiyon	5
2.1.2.3. Kronik rejeksiyon	6
2.1.3. İmmüsupresyon	6
2.1.3.1. İmmüsupresif tedavi	6
2.1.3.2. İmmüsupresif ilaçlar	7
2.1.3.2.1. İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar	7
2.1.3.2.2. İdame tedavisinde ve akut rejeksiyonda kullanılan ilaçlar	8
2.1.4. Transplantasyon öncesi enfeksiyon hastalıkları açısından değerlendirme ..	9
2.1.4.1. Transplantasyon öncesi değerlendirme ve immünizasyon	10
2.1.4.1.1. Transplantasyon öncesi canlı ve kadavra donörlerin enfeksiyon yönünden değerlendirilmesi	10
2.1.4.1.2. Transplantasyon öncesi alıcının enfeksiyon yönünden değerlendirilmesi	12
2.2. Transplant hastalarında oluşan enfeksiyonlar	12
2.2.1. Transplantasyon sonrası zaman enfeksiyon ilişkisi	13

2.2.1.1.Cerrahi alan enfeksiyonları.....	14
2.2.1.2.İdrar yolu enfeksiyonları (İYE)	14
2.2.1.3. Sistemik viral enfeksiyonlar	15
2.2.1.4. Solunum yolu enfeksiyonları.....	15
2.2.1.5. Gastrointestinal sistem enfeksiyonları.....	15
2.2.1.6. Dermatolojik enfeksiyonlar	16
2.2.1.7.Santral sinir sistemi enfeksiyonları.....	16
2.2.2. Posttransplant profilaksi	16
2.2.2.1. Antiviral profilaksi	16
2.2.2.2. Antibakteriyel profilaksi.....	17
2.2.2.3. Antifungal profilaksi.....	17
2.3.Transplant hastalarında enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmalar ve tanısı	17
2.3.1. Bakteriyel etkenler.....	17
2.3.2. Viral etkenler	18
2.3.2.1. Sitomegalovirus (CMV)	18
2.3.2.2.Polyomavirus	21
2.3.3. Fungal etkenler	25
2.3.4. Paraziter etkenler	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Örneklerin toplanması ve değerlendirilmesi	28
3.1.1. İdrar sitolojisi.....	29
3.1.1.1. Santrüfuj işlemi.....	29
3.1.1.2. Sitosantrüfuj.....	29
3.1.2. Klinik Örneklerden İzolasyon.....	30
3.1.3. Vitek 2 Compact Otomatize Sistem	30
3.1.4. CMV DNA izolasyonu	31
3.1.4.1. CMV real-time PCR	31
3.1.5. BK virus DNA izolasyonu.....	31
3.1.5.1. BK virus real-time PCR.....	31
3.1.5.2. BK virus için PCR karışımının hazırlanması	32
3.1.5.3. BK virus real-time PCR ısı döngüleri.....	32
3.2. Real-time PCR sonuçlarının değerlendirilmesi.....	33

3.3. İstatistiksel analiz.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	61
KANAKLAR.....	63
ÖZGEÇMİŞ	68



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 3.1.	%96'lık Etil alkolle fiksasyon boyama cihazı	30
Şekil 3.3.	Light Cyclor Real-time PCR cihazı.....	32



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1.	Organ transplantasyonu sonrası enfeksiyon zaman tablosu13
Tablo 3.1.	BK virus real-time PCR ısı döngüleri32
Tablo 4.1.	Böbrek nakli yapılan 45 hastanın demografik bilgileri35
Tablo 4.2.	Böbrek nakli yapılan hastaların ortalama kilosu ve boyu.....36
Tablo 4.3.	Böbrek nakli yapılan hastaların vücut kitle indeksi.....36
Tablo 4.4.	Böbrek nakli olan alıcı ve vericilerin kan grupları37
Tablo 4.5.	Hayatını kaybeden alıcıların ve vericilerinin kan grupları37
Tablo 4.6.	Rejeksiyon gelişen alıcıların ve vericilerinin kan grupları38
Tablo 4.7.	Böbrek nakli olan alıcılar ve vericiler arasındaki HLA-A, B ve DRB1 uyumu38
Tablo 4.8.	Canlıdan ve kadavradan böbrek nakli yapılan alıcı ve vericiler arasındaki yakın derecesi.....39
Tablo 4.9.	Böbrek nakli olan alıcı ve vericilerin HLA doku grupları, vericilerin yakınlık dereceleri, alıcı ve vericiler arasındaki HLA-A, B ve DRB1 uyumu40
Tablo 4.10.	Rejeksiyon gelişen alıcıların vericileri ile HLA-A, B ve DRB1 uyumu ve yakınlık dereceleri42
Tablo 4.11.	Hayatını kaybeden alıcıların vericileri ile HLA-A, B ve DRB1 uyumu ve yakınlık dereceleri43
Tablo 4.12.	Böbrek nakli sonrasında rejeksiyon ve ölüm gerçekleşmeyen alıcı ve vericilerin HLA doku grupları, vericilerin yakınlık dereceleri, alıcı ve vericiler arasındaki HLA-A, B ve DRB1 uyumu.....44
Tablo 4.13.	Ameliyattan önce, nakilden 1, 3 ve 6 ay sonra idrar kültüründe üreyen bakteri ve mantar türleri.....46
Tablo 4.14.	Nakilden sonra 1. 3. ve 6. ayda idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar.....47
Tablo 4.15.	Ameliyattan önce, nakilden 1, 3 ve 6 ay sonra kan kültüründe üreyen bakteri ve mantar türleri.....48
Tablo 4.16.	Ameliyattan önce, nakilden 1, 3 ve 6 ay sonra balgam kültüründe üreyen bakteri ve mantar türleri.....49
Tablo 4.17.	Ameliyattan önce, nakilden 1, 3 ve 6 ay sonra yara kültüründe üreyen bakteri ve mantar türleri.....50
Tablo 4.18.	Ameliyattan önce, 1, 3 ve 6 ay sonra BKV çalışılan hasta sonuçları51
Tablo 4.19.	Ameliyattan önce, 1, 3 ve 6 ay sonra CMV çalışılan hasta sonuçları.....52
Tablo 4.20.	Ameliyattan 1, 3 ve 6 ay sonra idrar sitolojisi çalışılan hastalarda görülen etkenler.....54

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALG	: Anti Lenfosit Globulin
ATG	: Anti Timosit Globulin
BKV	: BK Virus
BKVN	: BK Virus Nefropatisi
BAL	: Bronşiyal alveolar lavaj
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CMV	: Sitomegalovirus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSA	: Donör Spesifik Antikor
GP	: Gram Pozitif
GN	: Gram Negatif
HBV	: Hepatit B Virus
HHV-5	: Human Herpes Virus-5
HLA	: Human Lökosit Antijen
HSV	: Herpes Simpleks Virus
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
JCV	: JC Virus
KS	: Kortikosteroidler
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokoklar
MRSA	: Metisiline Dirençli Stafilokok aureus
PCR	: Polymerase Chain Reaction
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SV40	: Simian Vacuolating Virus
TA	: Trakeal Aspirasyon
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokok

ÖZET

BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA AMELİYAT ÖNCESİ VE SONRASI GÖRÜLEBİLECEK ENFEKSİYON ETKENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Böbrek transplantasyonu böbrek yetmezliğinin en önemli ve başarılı tedavi yöntemidir. Transplantasyon sonrasında özellikle ilk 6 ayda enfeksiyonlar sıkça görülmektedir.

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Organ Nakli Merkezinde kadavra ve canlı donörden böbrek nakli yapılan 45 hasta incelenmiştir. Yapılan incelemede ameliyattan 1 hafta önce ve 1, 3, 6 ay sonra alınan; idrar, kan, solunum yolu ve yara örneklerinin kültürlerinde üreyen etkenler, kanda real time PCR yöntemiyle çalışılan CMV ve BKV DNA'sı; ayrıca idrar sitolojisinde tespit edilen bakteri, virus ve mantar etkenlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Nakil öncesi idrar kültürü yapılan 19 hastanın tamamında üreme olmadığı görülmüştür. Nakilden sonra ise en sık *E. coli* 7(%31.81), *K. pneumoniae* ve *C. nonalbicans* 5(%22.72) ve *E. faecalis* 4(%18.18) üremiştir.

Ameliyat öncesinde hastaların 42'sinden kan kültürü yapılmıştır. Bunlardan 40(%95.2)'nda üreme görülmemiş, sadece 2(%4.8)'sinde (*Oligella ureolytica* ve KNS) üreme olmuştur. Nakil sonrasında kan kültüründe en sık *S. hominis* 4(%36.36), *S. epidermidis* 3(%27.27), *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* 2(%18.18) üremiştir.

Nakilden 3 ve 6 ay sonra gereklilik durumunda 9 hastanın solunum yolu örneklerinin kültüründe ise en sık *A. baumannii* 4(%44.44), *K. pneumoniae* 3(%33.33), *A. fumigatus* ve *C. albicans* 1(%11.11) üremiştir. Hastaların 10(%22.22)'unda *M. tuberculosis* kültürü yapılmış ve pozitiflik elde edilmemiştir.

Nakil sonrasında yara kültürü yapılan 10 hastada en sık *A. baumannii* 3(%30), *K. pneumoniae* ve *S. epidermidis* 2(%20), *C. krusei* 1(%10) ürettiği görülmüştür.

Nakilden sonra real time PCR yöntemiyle çalışılan 38 hastanın 11(%28.94)'inde BK virus pozitifliği, 41 hastanın 25(%60.98)'inde CMV virus pozitifliği tespit edilmiştir.

İdrar sitolojisi bakılan 31 hastanın 11(%35.49)'inde decoy hücresi pozitifliği saptanmıştır. Decoy hücresi pozitifliği ve negatifliği ile CMV ve BKV DNA pozitiflikleri ve negatiflikleri karşılaştırıldığında, özellikle BK virusun erken sitopatik etkisinin araştırılması açısından idrar sitolojisinin önemli bir yöntem olduğu görülmüştür.

İmmüsupresif tedavinin yoğun olarak uygulandığı 1-6. aylar arasında görülen viral enfeksiyonların (BKV ve CMV) ve bunlara eşlik eden fırsatçı enfeksiyonların böbrek transplantasyonu yapılan alıcılar için gerek böbrek kaybı gerekse hastanın hayatını kaybetmesi açısından risk oluşturduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Böbrek transplantasyonu, Bakteri, Virus, Mantar.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF INFECTIONS AGENTS IN THE RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS AT PRETRANSPLANT AND POSTTRANSPLANT PERIOD

Renal transplantations is the most important and successful treatment of renal failure. Infections are frequently observed especially in the first 6 months after transplantation.

In this study, 45 patients who underwent renal transplantation from cadaver and live donor in Çukurova University Balcalı Hospital Organ Transplantation Center were examined. In the examination, 1 week before the operation and 1, 3, 6 months after; CMV and BKV DNA studied with real time PCR method in the blood. The factors that reproduce in the cultures of urine, blood, respiratory tract and wound samples were investigated. In addition, it is aimed to investigate the bacteria, virus and fungal agents detected in urine cytology.

It was seen that there was no reproduction in all 19 patients who had urine culture before transplantation. After transplantation *E. coli* 7(31.81%), *K. pneumoniae* and *C. nonalbicans* 5(22.72%) and *E. faecalis* 4(18.18%) most often reproduced.

Before the operation, blood culture was taken from 42 of the patients. No reproduction was observed in 40 (95.2%) of these, only 2 (4.8%) of bacteria were grown. One of the reproducing bacteria is *Oligella ureolytica* and the other one is *KNS*. After transplantation *S. hominis* 4(36.36%), *S. epidermidis* 3(27.27%), *P. aeruginosa* and *A. baumannii* 2(18.18%) were most common in blood culture.

In the culture of samples taken from the respiratory tract of 9 patients, if necessary, 3 and 6 months after the transplant; *A. baumannii* 4 (44.44%), *K. pneumoniae* 3 (33.33%), *A. fumigatus* and *C. albicans* 1 (11.11%) were most common reproduced. In 10 (22.22%) patients, *M. tuberculosis* culture was performed and no positivity was obtained.

It was observed that *A. baumannii* 3(30%), *K. pneumoniae* and *S. epidermidis* 2(20%), *C. krusei* 1(10%) were most common reproduced in ten patients who underwent wound culture after transplantation.

After transplantation, 11 (28.94%) BK virus positivity was found in 38 patients and CMV virus positivity was found in 25 (60.98%) of 41 patients.

Decoy cell positivity was found in 11 (35.49%) of 31 patients whose urine cytology was examined. When comparing the positivity and negativity of decoy cell seen in urine cytology with CMV and BKV DNA positivity and negativities studied with real time PCR method, it was found that urine cytology is an important method especially for investigating the early cytopathic effect of BK virus. Viral infections (BKV and especially CMV infection) and accompanying opportunistic infections, which appear between the 1st and 6th months when immunosuppressive therapy is applied intensively, have been found to pose a risk for both kidney loss and patient death.

Key words: Kidney transplantation, Bacteria, Virus, Fungus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Transplantasyon; hücre, doku veya organların bir bireyden alınarak aynı bireye ya da başka bir bireye yerleştirilmesi işlemi olup, bu işlemdeki hücre, doku veya organlar greft olarak adlandırılır. Greftin alındığı bireye verici(donör) adı verilirken, yerleştirildiği birey ise alıcı (recipient) olarak isimlendirilir¹.

Yirminci yüzyılın ilk yarısında birbiri ardına denenmiş olan fakat başarısızlıkla sonuçlanan organ transplantasyonları gerçekleştirilmiştir. Geçtiğimiz yüzyılın ikinci yarısının başlarından itibaren ise transplantasyon tedavi edici hatta alternatifsiz durumda altın standart olarak kabul görmeye başlamıştır².

İnsanda kadavra'dan ilk kez 1933 yılında Kiev'de Voronoy tarafından böbrek transplantasyonu gerçekleştirilmiştir. Canlı vericiden ilk böbrek transplantasyonu akut böbrek yetmezliği olan bir hastaya annesinden alınan böbreğin verilmesiyle, 1947 yılında gerçekleştirilmiştir^{1,2}.

Joseph Murray 1954 yılında tek yumurta ikizleri arasında ilk böbrek transplantasyonunu başarılı bir şekilde sonuçlandırmıştır. Ülkemizde ilk başarılı böbrek transplantasyonu Dr.Haberal ve ekibi tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başarıyla gerçekleştirilmiştir^{1,2}.

Böbrek nakli ile ilgili çok önemli gelişmeler yaşanmasına rağmen bu konudaki en önemli problemlerden biri vericinin organına karşı alıcının immün sisteminde oluşan red reaksiyonları, bir diğeri ise günümüzde de hala sıklıkla görülmekte olan enfeksiyonlardır³.

Transplantasyondan sonra kullanılmaya başlanan immunsupresif ajanların gücünün artması transplant organ rejeksiyonu sıklığını azaltmaktadır. Bunun yanı sıra, özellikle de bu dönemde, hastalarda fırsatçı enfeksiyonların oluşma riski artmaktadır. Genellikle solid organ transplantasyonlarından sonra meydana gelen enfeksiyonların, diğerlerine göre daha sık görüldüğü 3 farklı dönem tanımlanmıştır. Transplantasyon sonrası 1.ayda (erken perioperatif dönem) görülen enfeksiyonlar çoğunlukla, cerrahi komplikasyonlar ile bağlantılıdır. Bu enfeksiyonlar bakteriyel ve *Candida ssp.*'ye bağlı cerrahi alan enfeksiyonları, pnomoni, üriner sistem enfeksiyonları, kateterle ilişkili enfeksiyonlar ve cerrahi operasyon geçirmiş olan diğer hastalarda da görülebilen hastane enfeksiyonları ile aynıdır^{4,5,6,7}.

Transplantasyondan sonraki 2.-6. ay arasında (2. dönem) immunsupresyon en üst seviyededir. Bu dönemde çoğunlukla karşılaşılan enfeksiyon etkenleri arasında CMV, BK virus, *Pneumocytis*, *Aspergillus türleri*, *Nocordia türleri*, *Listeria*, *Tuberculosis* yer almaktadır.

Geç dönem (3.dönem) olarak adlandırılan 6. aydan sonraki dönemde ise toplumda yaşayan diğer bireylerde oluşan enfeksiyonlarla benzerlik gösteren enfeksiyonlara rastlanır. Standart immunsupresyon altındaki böbrek transplantı alıcılarında, hemen hemen %80'inde transplantasyondan sonraki bir yıl süresince en az bir defa enfeksiyon atağı görülmektedir. Post transplantasyon döneminde en fazla enfeksiyonun görüldüğü dönem enfeksiyon-zaman takvimine göre 1-6. ay arasındaki dönemdir^{3,8,9,10}.

Çalışmamızın amacı Çukurova Üniversitesi Balcalı hastanesinde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, transplantasyondan önce ve transplantasyon sonrasında özellikle belirlenen dönemlerde (ameliyat sonrası 1, 3 ve 6.ay) alınan idrar, kan, balgam ve yara örneklerinde oluşabilecek ve hasta ya da greft kaybına yol açabilecek bakteri, virus ve mantar enfeksiyon etkenlerini araştırmak ve belirlemektir. Bu amaç doğrultusunda idrar örneklerinin sitolojisi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında, idrar, kan, balgam ve yara kültürlerinde üreme görülen örneklerin identifikasyonu ile CMV ve BK virus taraması Balcalı hastanesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Transplantasyon

Organ veya dokuların insandan insana nakledilmesi ilk defa 3.yy'da Roma'da gerçekleştirilmiştir. Bilim insanları yüzyıllardan bu yana bu konudaki denemelerini devam ettirmiş olup, son 35 yıla kadar başarılı bir sonuca ulaşamamışlardır. Transplantasyonla ilgili yaptığı çalışmalardan dolayı Cerrah Alexis Carrel 1912'de bu konudaki ilk Nobel ödülünü almıştır^{11,12}.

Hekimlerin çoğu, 1883 yıllarında kanın damardan damara verilmesi konusundaki uygulamaların sakıncalı olduğunu düşünmüşlerdir. Bu yöntem o yıllarda gerçekten de çok fazla insanın ölümüne yol açmıştır. Bu yöntemin uygulandığı dönemde Karl Landsteiner, ABO kan gruplarının varlığını ortaya koyan çalışmalar yapmış, bu çalışmalar onun 1930 yılında Nobel ödülünü almasını sağlamıştır. Yapılan pek çok çalışma sonrasında bilim insanları doku uyumluluk geninin varlığını ortaya koymuştur. İnsan MHC molekülleri 1967 yılında tanımlanmış ve MHC molekülleri lökosit antijenleri 1968 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, HLA(Human Lökosit Antijen) olarak isimlendirilmiştir¹².

MHC molekülleri insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer almakta olup sınıf I, sınıf II ve sınıf III moleküllerinden oluşmaktadır. Transplantasyonda özellikle sınıf I moleküllerinden HLA-A,B,C, sınıf II moleküllerinden ise HLA-DR,DQ,DP önem taşımaktadır. Sınıf III molekülleri ise kompleman sistemin komponentlerini içeren immün fonksiyonda rol oynayan değişik proteinleri kodlamaktadır. Transplantasyonda alıcı ve verici arasında HLA uyumsuzluğu rejeksiyona ve greft kaybına yol açmaktadır. Böbrek nakillerinde uzun dönem greft sağ kalımı için HLA uyumu çok önemlidir. Böbrek nakli için özellikle HLA-A,B,DR (6 antijen) lokuslarının tiplendirmesi yapılmaktadır ve HLA uyumunun sıralamasında en önemli doku grubu HLA-DR daha sonra HLA-B ve HLA-A şeklindedir.

Popülasyonlar arasında HLA allellerinin sıklıkları ve dağılımları farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda Türkiye'deki sağlıklı bireylerde en sık görülen doku grupları, HLA-A lokusu için A2, A24 ve A3, HLA-B lokusu için B35, B51, B44, HLA-DRB1 lokusu için DR11, DR9 ve DR13 olarak tespit edilmiştir.

Transplantasyon konusundaki ilerlemeler 20. Yüzyılın 2. yarısından itibaren oldukça hız kazanmış ve günümüzde kronik organ hastalıklarında en seçkin tedavi yöntemi olarak yerini almıştır^{13,69}.

2.1.1. Böbrek transplantasyonunun tarihçesi

Milattan önceki yıllara dayanan mitolojik ve dini yazıtlarda organ nakli ile ilgili bilgilerin yer aldığı görülmüştür. Hindu tanrı Shiva bir fil başı taşıırken, çinli yazar Lieh Tzu ise tıp doktoru Pien Chiao tarafından iki erkeğe, ruhsal dengesizliklerini gidermek için, kalp transplantasyonu yaptığını yazılarında belirtmiştir. Hekim olan ikiz kardeşler Cosmos ve Damien milattan sonra dördüncü yüzyılda, yeni ölmüş Etiyopya'lı bir gladyatörün bacağını, savaş esnasında bacağı gangren olan bir askere transplante etmişlerdir. Viyana'lı cerrah Emerich Ulmann tarafından 20. yüzyılın başlarında, köpekte ilk böbrek ototransplantasyonu yapılmıştır.

Kiev'de insanda kadavradan ilk böbrek transplantasyonunu 1933 yılında Voronoy gerçekleştirmiştir. Canlı vericiden ilk böbrek transplantasyonu 1947 yılında akut böbrek yetmezliği olan bir hastaya verici olarak annesinden alınan böbrek ile yapılmıştır. İmmünespresif ilaçların kullanılmaya başlanması graft yaşam oranlarında %80'in üzerinde bir artış sağlamıştır¹³.

2.1.2. Rejeksiyon

Alıcının immün sisteminin nakledilen organ veya dokuya tepki göstermesi sonucunda transplantasyonda red olayı meydana gelir. Organın reddi (rejeksiyon) greft kaybına sebep olabilecek, özgül alloimmun mekanizmaların varlığından kaynaklanmaktadır. Rejeksiyonlar etyolojik, klinik ve patolojik parametreler göz önünde bulundurulduğunda, genel olarak hiperakut, akut ve kronik rejeksiyon olarak sınıflandırılabilir¹⁴.

Hiperakut rejeksiyon (dakikalar), akut rejeksiyon (günler haftalar) ve kronik rejeksiyon (aylar, yıllar sonra) gelişebilmektedir.

Rejeksiyonlar, patofizyolojik mekanizmaya göre ise; T hücre aracılı (hücresel, interstisyel) ve B hücre aracılı (antikor aracılı, humoral) rejeksiyon olarak sınıflandırılabilir^{15,16,17}.

2.1.2.1. Hiperakut rejeksiyon

Daha önce mevcut olan antikorların varlığı sonucu oluşmaktadır. Öncesinde var olan bu alloantikorlar, solid organın endoteline yapışarak ve kompleman sistemini aktive ederek mikrovasküler trombozun ve nekrozun oluşumuna sebep olmaktadır. Çoğu zaman dakikalar, bazen de saatler içerisinde gelişen bu durum greft damarlarının harabiyetine yol açar¹⁶.

Hiperakut rejeksiyon, klinik olarak böbreğin perfüzyonu gerçekleştirildikten sonra dakikalar içerisinde bir anda böbreğin siyanoze olması ve morarması şeklinde de görülmektedir. Gerekli önlemlerin alınmadığı durumlarda hiperakut rejeksiyon genellikle greft kaybı ile sonuçlanmaktadır. Geri dönüşümü olmayan hiperakut rejeksiyonda böbreğin hemen çıkartılması gerekmektedir. Transplante organ veya doku eğer geri çıkartılmazsa pek çok sistemik enflamatuvar reaksiyonun oluşmasına yol açar. Özellikle böbrek naklinde bu durum çok risklidir¹⁴.

2.1.2.2. Akut rejeksiyon

Genellikle organ nakli yapıldıktan birkaç gün ile birkaç hafta içerisinde meydana gelen bir rejeksiyon olup, sistemik yangısal bir rahatsızlıktır. Akut rejeksiyona çok erken dönemde tanı konulması oluşan hasarın önlenmesini ve uygun tedavinin başlatılabilmesini mümkün kılar.

Böbrek nakli olan hastanın immün sisteminin böbreğe karşı immün yanıt oluşturmaması sonucu gerçekleşen akut rejeksiyon, hücresel immünite (T lenfosit), humoral immünite (B lenfosit) ve innate immün sistem (dendritik hücre, makrofaj) elemanları aracılığıyla oluşmaktadır. Hücresel rejeksiyonda T lenfositleri aktif rol oynarken, akut humoral rejeksiyonda ise hastada nakil öncesi mevcut olan veya nakil sonrasında gelişen donöre spesifik antikorlar aktif olarak rol oynamaktadır. Hücre aracılığında gelişmekte olan rejeksiyonlar, akut rejeksiyonların yaklaşık %90'ını oluşturur ve anti-greft antikorlar aracılığıyla oluşan akut rejeksiyonlara göre uygun bir tedavi ile daha kolay tedavi edilebilir. Humoral immün yanıtlar aracılığında gelişen rejeksiyon ise akut rejeksiyon ataklarının yaklaşık %5 ila %10'unu oluşturmakla birlikte tedavisi daha güçtür.

Günümüzde kullanılan güçlü immunsupresifler sayesinde, HLA uyumunun önemi azalmış olsa bile HLA uyumu açısından 6 lokusun 6'sında da uyum olması,

böbrek naklinde sağ kalımı uzatan faktörler arasında yer alır. Akut rejeksiyonun gelişmesinde rol alan mekanizmaların, aynı zamanda viral antijenlere, mantarlara, bazı bakterilere ve tümörlere karşı savunmada da çok önemli rolleri bulunmaktadır^{16,18}.

2.1.2.3. Kronik rejeksiyon

Kronik rejeksiyonda fibrozis ile karakterize normal organ yapısının bozulduğu, bir durum söz konusudur. Bu durum aylar hatta yıllar içinde yavaş yavaş oluşan ve zamanla giderek artan böbrek işlev kaybına sebep olmaktadır. Patogenezi henüz bilinmemekle beraber, hem immün (antijen bağımlı), hem de immün olmayan (antijen bağımsız) mekanizmaların kronik rejeksiyonda rol oynadığı düşünülmektedir¹⁴.

Antikorların rol oynadığı, düşük seviyeli, yavaş fakat sürekli ilerleyen bir immünolojik hasar oluşmakta, greft damarları tıkanmakta, yani bir çeşit greft ateroskleroza oluşmaktadır. Kronik rejeksiyonda oluşan işlev kaybının geri döndürülme olasılığı akut rejeksiyona göre düşüktür^{16,19}.

2.1.3. İmmüsupresyon

İmmüsupresif ilaçlar veya immüsupresanlarla immün sistemin aktivasyonu engellenebilmekte veya inhibe edilebilmektedir. Klinik olarak immüsupresyon; Transplantasyon yapılan organ veya dokuların (örn. Kemik iliği, kalp, böbrek, karaciğer) reddinin engellenmesinde, otoimmün hastalıklar ya da çoğunlukla otoimmün kaynaklı hastalıkların (örn.romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, myasthenia gravis, Crohn hastalığı, ülseratif kolit) tedavisinde kullanılmaktadır. İmmüsupresif ilaçların yan etkileri ve riskleri oldukça fazladır¹⁷.

2.1.3.1. İmmüsupresif tedavi

İmmüsupresif tedavi düzenlemesi üç gruba ayrılır; birincisi nakilden hemen sonra yoğun olarak başlanan indüksiyon tedavisidir, diğeri nakil sonrasında verilen idame tedavisidir, bir diğeri ise, organ reddi geliştiğinde önlemek amacıyla verilen rejeksiyonu düzeltme tedavisidir³.

Organ naklinde klinik uygulamada kullanılmakta olan immüsupresif (immün baskılayıcı) ilaçlar oluşturulan protokollerle birbirlerinin yerine de kullanılabilir. Nakil yapılan merkezler gereksinimlerine ve deneyimlerine göre genellikle kendi

protokollerine bağı kalmaktadırlar. Bir tedavi rehberi olarak görülen protokoller, hastadan hastaya göre ya da yeni bilgi ve deneyimlere göre yeniden düzenlenebilmektedirler. Akut rejeksiyon riski organ naklinden sonraki ilk haftalar ve aylarda çok yüksek olup daha sonra giderek azalmaktadır, erken dönemde en yüksek düzeyde olan immun baskılama da uzun süreli tedavide zamanla azaltılmaktadır²⁰.

2.1.3.2. İmmunsupresif ilaçlar

Böbrek naklinde kullanılan immunsupresif ilaçlar şunlardır;

1. **Kortikosteroidler;** Prednizolon, Metilprednizolon
2. **Kalsinörin inhibitörleri;** Siklosporin, Takrolimus
3. **Antiproliferatif ajanlar;** Azatiyoprin, Mikofenolat, Mofetil, Mikofenolat Sodyum
4. **Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri;** Sirolimus, Everolimus
5. **Antikorlar;** Poliklonal antikorlar (Anti-timosit globülin, Anti-lenfosit globülin),
6. monoklonal antikor (Basiliksimab)¹⁷.

2.1.3.2.1. İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar

Nakil sonrası ilk bir-iki haftalık süreçte kullanılan ajanlardır. İmmunsupresif etkileri oldukça güçlüdür. Anti-timosit globulin, anti lenfosit globulin ve basiliksimab gibi monoklonal ve poliklonal antikorlar, bu dönemde kullanılan ilaçlardır¹⁷.

I. Poliklonal antikorlar

Poliklonal antikorlar; anti-lenfosit globulin (ALG) ve anti-timosit globulin (ATG)'dir, tavşan ve at gibi hayvanlardan elde edilen serumlardır. Lenfositleri inhibe ederler.

Anti-timosit globulin (ATG): Özellikle de T lenfositlerin yüzey antijenleri bu antikorlar tarafından maskelenebilmektedir. Lenfosit ve trombosit sayısını azaltmaktadırlar¹⁷.

II. Monoklonal antikor:

Monoklonal antikorlar ise tanımlanan antijene karşı oluşturulmaktadır. Transplantasyonu yapılan organın rejeksiyonunu engeller aynı zamanda lenfosit alt gruplarında değişiklikler oluşturmaktadır¹⁷.

Anti-CD3 Monoklonal Antikorlar:

OKT3 bu gruptaki anti rejeksiyon tedavisinde kullanılan tek preparattır. Hem akut, hem de kortikosteroidlere dirençli akut rejeksiyonların kontrolünde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Yan etkilerinin fazla olmasından dolayı indüksiyon tedavisinde kullanımları sınırlıdır.

Basiliximab: Anti-CD25 antikorlarıdır. Aktif T lenfositlerinin üzerinde yer alan CD25 reseptörüne spesifik olarak bağlanarak interlökin-2'nin bağlanmasına engel olurlar.

2.1.3.2.2. İdame tedavisinde ve akut rejeksiyonda kullanılan ilaçlar

I. Kortikosteroidler (KS):

Steroidler immunsupresyonda kullanılan ilk ilaçtır. Anti inflamatuvar özelliktedir ve antijen prezentasyonunu inhibe etmektedir. Steroidlerin transplantasyondan önce verilmesi humoral cevabın önlenmesi açısından önemlidir. Steroidler yeni immunsupresiflere rağmen indüksiyon, idame ve rejeksiyon tedavisinde halen çok önemlidir. B ve T lenfositlere, endotelial hücrelere ve makrofajlara etkileriyle bağışıklığı baskılamaktadırlar²¹.

II.Kalsinörin inhibitörleri:

Siklosporin A(CsA):

1983'den bu yana yaygın olarak kullanılan immunsupresiflerdendir. Efektör T hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyen lenfokin üretimini ve interlökin salınımını inhibe etmektedir.

Takrolimus (FK506, TAC):

Takrolimus T lenfosit aktivasyonu ve IL-2 sentez inhibitörüdür, kalsinörini siklosporine göre daha güçlü inhibe etmektedir²².

III. Antiproliferatif ajanlar:

Mikofenolik asit (MPA; mikofenolat mofetil-MMF/mikofenolat sodyum-MPS):

Takrolimus ve rapamisin ile birlikte son yıllarda değişik kombinasyonlarla kullanıma giren MMF, tedaviye dirençli akut sellüler rejeksiyonda oldukça etkili bir ilaçtır. MMF'nin kronik rejeksiyonlu hastalarda da olumlu etkileri bulunmaktadır. T ve B hücre proliferasyonunu, antikor yapımını bloke etmektedirler. Sitotoksik T hücre oluşumunu engellerler^{21,22}.

Azatiyoprin (AZA):

Azatiyoprin 1962 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Azatiyoprinin etkin immunsupresif etkisi antijen varlığında ortaya çıktığından transplantasyon öncesi başlanmasının faydası yoktur. Bu sebeple transplantasyondan hemen sonra tedavinin başlanması daha uygundur²².

IV. mTOR inhibitörleri (mTOR):

Sirolimus:(Rapamune, Rapamicin) T hücre çoğalmasını durdurmakta ve B hücre farklılaşmasını da engelleyerek antikor düzeylerinin düşük kalmasını sağlamaktadır.

Everolimus: T lenfositlerin aktivitesini bloke eder. Ayrıca fibroblast büyüme faktörünü de inhibe etmektedir^{21,22}.

2.1.4. Transplantasyon öncesi enfeksiyon hastalıkları açısından değerlendirme

Günümüzde canlıdan yapılan organ nakli sayısında giderek artış görülmesine rağmen, kadavradan organ temini organ nakli için hala önemini korumaktadır. Beyin ölümü gerçekleşen kişilerin kadavradan organ vericisi olabilmesi için ayrıntılı fizik muayene, tıbbi ve sosyal öykü, hastanedeki seyir, yaş, enfeksiyon durumu, organa spesifik fonksiyon ve kanser yönünden değerlendirilmesi çok önemlidir²³.

Başarı ile gerçekleştirilen organ nakillerinde, özellikle son 40 yıl içerisinde artış olmuştur. Nakillerin yapıldığı ilk yıllarda %70 hastada transplantasyon sonrası enfeksiyon oluşmakta ve bu durum %11-40 fatal sonlanmaktaydı. Bugün ise bu enfeksiyon sıklığı %15-44 olup, buna bağlı mortalite %5'in altındadır. Bu düşüşün

nedeni, cerrahi teknik, immunsupresif tedavi yöntemleri, enfeksiyonların tanısı, önlenmesi ve tedavisindeki gelişmelerdir²⁴.

Enfeksiyon riski renal transplant alıcısında iki faktör ile belirlenir:

Birincisi; epidemiyolojik temas ve bireyin transplantasyon öncesindeki immünitesidir. Bu sebeple transplantasyon öncesi hastanın değerlendirilmesi ve immünizasyonu önemlidir.

İkinci ve en önemli faktör; transplantasyondan sonra tedavi amacıyla uygulanan immunsupresyondur²⁴.

2.1.4.1. Transplantasyon öncesi değerlendirme ve immünizasyon

Transplantasyonda oluşabilecek kontrendikasyonlar erken tespit edilirse, sonradan ortaya çıkabilecek olan daha pahalı, zahmetli, zaman alıcı, işlemler önlenmiş olur. Bu nedenle transplantasyon öncesinde donör ve alıcı adayları değerlendirilirken anamnez, fiziki muayene, teşhis ve tarama amaçlı laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Kanseri ve HIV pozitifliği son döneme girilmiş kalp, karaciğer ve akciğer yetmezliği, aktif tüberküloz, gibi sistemik hastalıkların bulunması durumunda böbrek naklinin yapılması kesin kontrendikedir. Nakil olacak hastaların çoğu nakilden önce uzun bir zaman hemodiyaliz ya da periton diyalizi tedavisi almaktadır. Bu sebeple birçok girişime bağlı olarak bu kişilerde sistemik (viral hepatit, CMV, Tbc gibi) veya fokal odak (diş, orta kulak vb.) olarak enfeksiyonun bulunması önemli bir problemdir^{25,26}.

Transplantasyon öncesinde pnömokok aşısı yapılmalıdır. İnfluenza (her yıl) ve hepatit B bağışıklaması ile birlikte hastanın önceki immünizasyon ve hastalık öyküleri ve serolojik tetkik sonuçları değerlendirilerek varisella, tetanoz- difteri (erişkin dozu Td) ve gerekiyorsa kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşılı da transplantasyondan bir kaç ay önce yapılmalıdır²⁴.

2.1.4.1.1. Transplantasyon öncesi canlı ve kadavra donörlerin enfeksiyon yönünden değerlendirilmesi

Canlı ve kadavra donörlerin nakil öncesinde enfeksiyon yönünden incelenmesi gerekmektedir. Nakledilecek böbrek canlı akraba vericilerinden alınacaksa, gönüllü vericinin yaşamının tehlikeye girmemesi açısından değerlendirme çok önem

taşımaktadır. Gönüllü vericiyle alıcının kan grubunun uyumu önemlidir. Ayrıca verici 18-65 yaşları arasında ve akıl sağlığı yerinde olmalıdır. Hipertansiyon ve diyabet hastalığı olanlar, böbrek fonksiyonları bozulmuş veya azalmış olanlar ile 24 saatte 150 mg ve üzerinde proteinürisi olanlar böbrek verici adayı olamaz. Malign hastalığı olanlar da canlı böbrek vericisi olamaz. Ayrıca donörün nefrektomi işlemine engel sağlık problemi ya da bilinen bir enfeksiyonu varsa bu durumda böbreğini vermesi sakıncalıdır²⁵.

Canlı donörlerde varolan enfeksiyonun tedavisi için yeterince süre bulunmaktadır, eğer tedavi için bir süreye ihtiyaç duyuluyorsa organ naklinin, enfeksiyon tedavi edilinceye kadar ertelenmesi gerekir. Pnömoni, üst üriner sistem enfeksiyonu, varisella, tüberküloz ve bakteremi gibi aktif enfeksiyonu olanların organ vericisi olmaları sakıncalıdır. Canlı donör enfeksiyon açısından değerlendirilirken öykü, fizik muayene ve serolojik testlerinde içinde yer aldığı laboratuvar değerlendirmeleri ve gerekirse radyolojik uygulamalar gerçekleştirilmelidir. Bunların yanı sıra donörün hangi meslek grubundan olduğu, enfeksiyon riski taşıyan bir yaşam tarzına (ilaç bağımlılığı, cinsel yaşama ait problemler vs.) sahip olup olmadığı araştırılmalıdır. Verici adaylarında PPD deri ve sifilis (Sy) testleri mutlaka uygulanmalıdır²⁴.

Travma ve beyin cerrahi yoğun bakımlarında beyin ölümü gerçekleşmiş olan olguların böbrek transplantasyonu için uygunluğu araştırılmalıdır. Kadavra donörün organ verici kan grubu, rutin biyokimyasal testleri, idrar testleri, serolojik testleri (hepatit, CMV, HIV vb.), kan ve idrar kültürü için örnekler alınmalıdır. Eğer transplantasyon için engel teşkil eden sepsis veya sistemik enfeksiyon durumu da mevcut değilse kan grubu ve doku tiplmesi bulguları değerlendirilerek uygun alıcılar belirlenir²⁵.

Organ vericisinde latent ya da asemptomatik bir enfeksiyonun bulunması veya kadavra organ vericisinde bilinen bir enfeksiyonun varlığı, immün sistemi baskılanmış olan alıcı için hayatı tehdit eden komplikasyonlar oluşturabilmektedir. Acil nakil gerekliliği gibi bir durum söz konusu olsa bile, donörde aktif enfeksiyon bulunmamalıdır. Donör adayının kan, balgam veya idrar kültürü ile netleştirilmiş enfeksiyonu varsa en azından nakil öncesi kültür sonuçlarına göre uygun antibiyotik tedavisi verilmelidir^{23,24,26}.

2.1.4.1.2. Transplantasyon öncesi alıcının enfeksiyon yönünden değerlendirilmesi

Organ yetmezliği olan hastalarda enfeksiyon riski oldukça fazladır. Böbrek nakli olmak için bekleyen bu hastalarda periton diyaliz kateteri ya da hemodiyalize bağlı olarak peritonit, kateter enfeksiyonları ile alt ve üst idrar yolları enfeksiyonları sık görülür²³.

Organ nakli alıcısının endemik bölge seyahatleri sorgulanmalıdır. Ayrıntılı bir enfeksiyon hastalık öyküsü alınmalı, kronik ve belirti vermeyen enfeksiyonlar için serolojik testler yapılmalıdır²⁷.

Transplantasyon öncesi alıcıda bakteremi ve pnömoni varlığı transplantasyon sonrası komplikasyon nedeni olabilir. Bu sebeple araştırılması önem taşır. Bunun yanı sıra HIV-1, HIV-2, Varicella zoster virus (VZV), HBV ve HCV, EBV, CMV, herpes simpleks virus (HSV), sifiliz ve toksoplazma da araştırılmalıdır²⁴.

2.2. Transplant hastalarında oluşan enfeksiyonlar

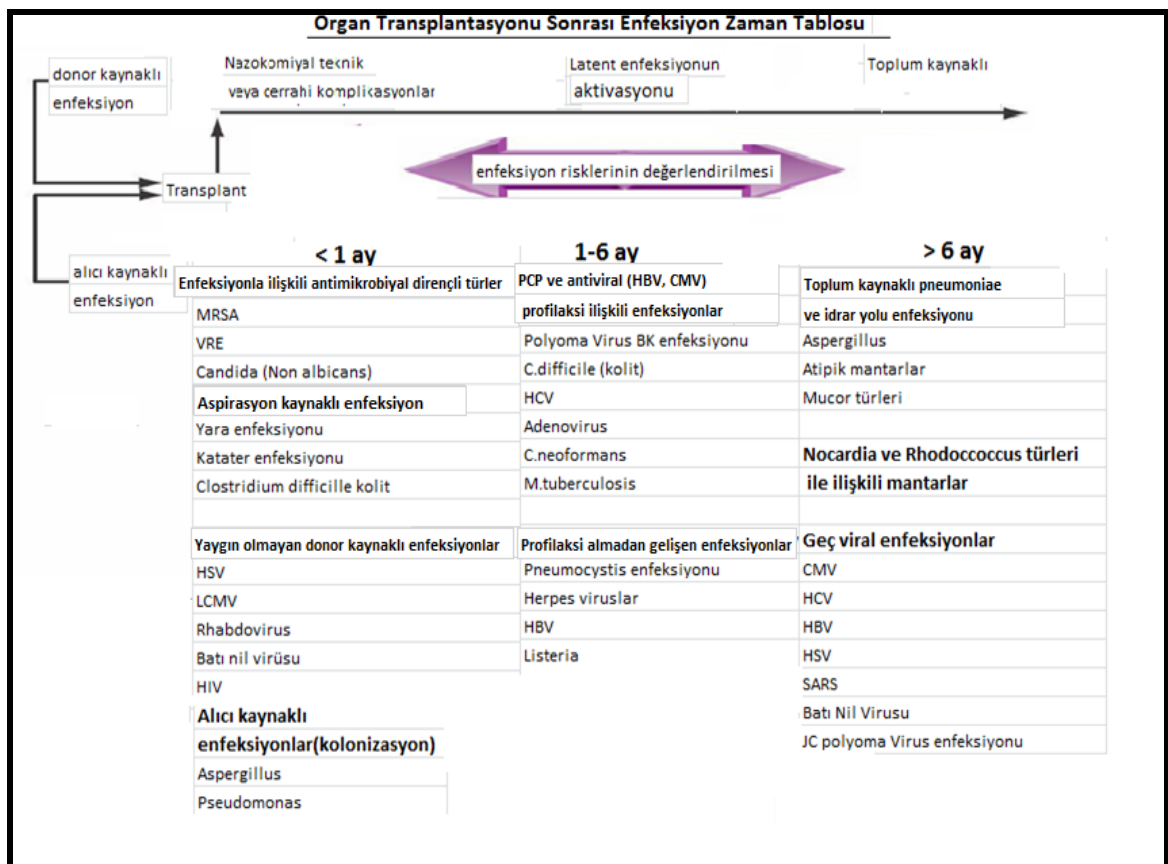
Böbrek nakli olan hastalarda vericiye bağlı epidemiyolojik etkenler ile veya tedavi ya da tanı işlemleri sırasında çeşitli faktörler aracılığıyla başta İYE olmak üzere pek çok enfeksiyon oluşabilmektedir. Diğer taraftan, organ nakli öncesinde alıcının geniş spektrumlu antibiyotikler kullanması veya hastane ortamında uzun süre bulunması antibiyotiklere dirençli nozokomiyal kolonizasyonların oluşmasını sağlayabilir. Oluşabilecek bu mikroorganizmalar arasında *Enterobakteriler* veya *Pseudomonas* türleri, MRSA, VRE ve fungal patojenler bulunmaktadır.

Pulmoner bakteriyel enfeksiyonlar yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Özellikle *Legionella* ve *Pseudomonas* türlerine ve diğer Gram-negatif bakterilere maruz kalınması *pnömoni* gelişme riskini arttırabilir. İYE'ye sebep olan mikroorganizmalar çoğunlukla *Stafilokoklar*, *enterik Gram-negatif bakteriler*, *Enterokoklar* ve nadir olarak *anaerob* bakteriler veya *Candida* türleridir. En sık İYE kaynaklı bakteriyemi görülmektedir. Prognozu en kötü olan Gram-negatif bakteriyel sepsisi olanlardır. Diğer taraftan bakteriyel sepsisin CMVenfeksiyonuna ortam hazırladığı düşünülmektedir²⁸.

2.2.1. Transplantasyon sonrası zaman enfeksiyon ilişkisi

Nakil sonrası enfeksiyon insidansını etkileyen faktörler arasında; transplante edilen organın tipi, immunsupresyon derecesi, antirejeksiyon tedavisine ihtiyaç duyulması, teknik veya cerrahi komplikasyonların varlığı, çevresel ve epidemiyolojik faktörler yer almaktadır. Böbrek transplantı alıcılarında ateşin nedeni çoğunlukla enfeksiyondur. Organ transplantasyonu sonrasında ateşli hastayı değerlendirmede enfeksiyon-zaman tablosu oldukça önem taşır⁸.(Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Organ transplantasyonu sonrası enfeksiyon zaman tablosu



Transplantasyondan sonra oluşabilecek enfeksiyonların ortalama bir zaman çizelgesi mevcuttur.

1. Transplantasyondan sonraki ilk ayda görülen enfeksiyonların %95'i immunsupresif almayan ve operasyon geçiren diğer hastalarda da görülebilen yara, kateter yeri, idrar ve akciğer enfeksiyonları ile hemen hemen aynıdır. Transplantasyon sonrası ilk bir ay içinde alıcıda, verici kaynaklı enfeksiyonlar, cerrahi yara yeri ve karın

içi enfeksiyonları, santral kateter enfeksiyonları ve hastane kaynaklı patojenlere rastlanmaktadır. İYE bu dönemde en sık görülen enfeksiyondur³.

2. Transplantasyondan sonraki 1. ve 6. aylar arasında oluşan enfeksiyonlar fırsatçı enfeksiyon varlığını düşündürmelidir. CMV, BKV, EBV, HHV-6, HBV, HCV ve HIV bu grupta yer almaktadır. Bu dönemde yoğun uygulanmakta olan immunsupresif tedavi ve indüksiyon tedavisi etkisiyle latent patojenlerin reaktif olma riski oldukça fazladır³.

3. Transplantasyonun ilk 6 ayından sonraki dönemde ise immunsupresif tedavinin azaltılmasıyla fırsatçı enfeksiyonların görülmesinde azalma olur, fakat bu dönemde toplum kaynaklı enfeksiyon etkenlerinde artış görülür. Toplum kaynaklı enfeksiyonların en önemlileri arasında influenza, parainfluenza, RSV gibi respiratuvar virus enfeksiyonları yer alır. *P. carinii*, *C. neoformans*, *N. asteroides*, *L. monocytogenes*, *Aspergillus türleri* ve diğer mantarların enfeksiyonları açısından da yüksek risk altında olan bu hastaların tedavisinde, immunsupresif dozların azaltılması, gerekirse ilaç tedavisi durdurularak hastalara diyaliz yapılması gereklidir. Alınan önlemlere rağmen fırsatçı enfeksiyonların görülme riski devam edebilmekte olup, tamamen ortadan kalkmaz^{3,29}.

2.2.1.1.Cerrahi alan enfeksiyonları

Teknik gelişmeler ve intraoperatif profilaktik antibiyotik uygulaması ile cerrahi yara enfeksiyonunun görülme sıklığı azalmış olmakla birlikte, tanı koymak zor olabilir. Yaradaki sızıntılardan alınan örneklerde Gram boya ve kültür yapılmalıdır³.

2.2.1.2.İdrar yolu enfeksiyonları (İYE)

Cerrahi girişim ile oluşan anatomik değişiklikler üriner sistemde, enfeksiyon oluşumuna yol açar. Transplantasyon sonrasında üç ay boyunca üriner sistem enfeksiyon riski mevcuttur.

İYE renal transplantasyon yapılan hastaların nakilden itibaren en çok karşılaştıkları komplikasyonlardan biridir. İlk altı ayda yaklaşık %30 hastada İYE görülmektedir. Bu enfeksiyonların büyük çoğunluğu Gram negatif bakteriyemi ve transplant pyelonefritidir. Nakilden 6 ay sonra görülen İYE sıklığı toplumdakine benzer şekildedir. Enfeksiyon idrar yolunda anomalisi olan ya da kateterizasyon uygulanan

hastalarda daha sık görülmekte olup, bu hasta grubunda uygulanan antimikrobiyal tedaviye 6. aydan sonra da devam edilebilir³.

2.2.1.3. Sistemik viral enfeksiyonlar

Özellikle CMV, HHV-6, EBV; hem sistemik etkiler (sıklıkla mononükleoz benzeri sendrom), hem de pnömoni, fokal gastrointestinal enfeksiyon, hepatit, aseptik menenjit ve ensefalit gibi lokal organ disfonksiyonuna yol açabilir. Allogreft bu ajanlarla invazyona oldukça duyarlıdır⁸.

2.2.1.4. Solunum yolu enfeksiyonları

İmmüsupresyon uygulamaya bağlı olarak transplantasyondan sonra ilk 3 ayda oldukça fazla görülmekte, fakat sıklığı zaman içerisinde azalmaktadır. Transplant yapılan alıcılarda pnömoni, morbidite ve ölümün nedenidir. En sık viral enfeksiyon veya aspirasyon atağını izleyen bakteriyel akciğer enfeksiyonu görülmektedir.

Süperenfeksiyon oranı ve bakteriyemi insidansı, bu hastalarda genel popülasyonda görülenlere göre daha fazladır. Diğer organ alıcılarında, nozokomiyal pnömoni sık görülmektedir. Böbrek transplant alıcılarında ise toplum kaynaklı pnömoni insidansı daha fazladır. Bu hastalarda pnömoniye bağlı mortalite oranı (ilk ayda daha yüksek olmakla beraber) %11'dir ve oluşan pnömoni etkenleri arasında en sık *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* ve *H. influenzae* olarak tespit edilmiştir⁸.

2.2.1.5. Gastrointestinal sistem enfeksiyonları

Renal transplantasyon alıcılarında mukoza bütünlüğü bozulduğunda enfeksiyon riski artmaktadır. Bağırsak duvarındaki inflamasyon lokalize hastalığa yol açtığı gibi, apse oluşumu ve perforasyon sonucunda peritonite de yol açabilir³.

Viral enfeksiyonlar sık görülür. CMV öze fagustan anüse kadar tüm sistemi infekte edebilir, gastrointestinal ülserasyon ve kanamaya yol açabilir⁸.

Bakteriyel enfeksiyonlar nispeten seyrektr. Akut gastroenterite yol açan mikroorganizmalar immünkompetan kişilerde görülenlerle aynıdır. Kontamine yiyeceklerle bulaşan *non-tifoid salmonella* enfeksiyonu transplant alıcılarında problem oluşturur. *Candida spp.* stomatit ve gastrit etkenidir^{3,8}.

2.2.1.6. Dermatolojik enfeksiyonlar

Deri enfeksiyon oluşumu açısından önemli bir yer olup, deri hasarı pek çok fırsatçı patojenin vücuda girişini kolaylaştırır. Özellikle Gram pozitif enfeksiyonların oluşumunu kolaylaştırır. Öte yandan fungal ya da *Nokardiya* enfeksiyonlarındaki deri lezyonları yaygın enfeksiyonun ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilir^{3,8}.

2.2.1.7. Santral sinir sistemi enfeksiyonları

Transplant yapılan hastalarda, toplumdan edinilmiş SSS enfeksiyonu etkenlerinin yanı sıra, farklı patojenlerin (*Listeria spp.*, HSV, JC virus ve *C. neoformans*) sebep olduğu etkenler daha sık görülmektedir. SSS enfeksiyonları genellikle 1-12 ay içinde ortaya çıkmaktadır⁸.

Meningoensefalit ve beyin apsesi, en sık görülen SSS patolojileri olup, etkenler arasında *Aspergillus*, *Toxoplasma* ve *Nocardia* yer alır. Menenjit, sık rastlanır. *Listeria* akut menenjitten sorumludur. Menenjit rejeksiyon için tedavi verildikten sonra görülmektedir²⁴.

2.2.2. Posttransplant profilaksi

2.2.2.1. Antiviral profilaksi

Alıcıda viral enfeksiyonlar arasında en sık görülen CMV enfeksiyonudur. Bu nedenle transplantasyon öncesinde alıcı ve verici CMV yönünden değerlendirilmeli ve buna göre antiviral profilaksinin hangi ilaçla ne kadar süre uygulanacağı planlanmalıdır.

1.Valgansiklovir: CMV enfeksiyonu ve/veya CMV hastalığını önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Transplanttan önce yapılan değerlendirmelerde alıcının ve vericinin CMV(-) olmadığı durumlarda valgansiklovir ile CMV profilaksisi önerilmektedir. Profilaksi süresi merkezlere göre değişiklik göstermekle birlikte genel olarak ilk 6 ay valgansiklovir kullanılmaktadır. Hastada herhangi bir dönemde gelişen rejeksiyon tedavileri esnasında da yeniden profilaktik olarak başlanması ve en az 6 hafta süreyle devam edilmesi uygun görülmektedir²⁹.

2.Valasiklovir/Asiklovir: Alıcı ve vericinin CMV (-) olması halinde CMV profilaksisinde valasiklovir uygulanabilir. Profilaksi süresi 6 aydır. Her ikisi de iyi tolere edilen ilaçlar olmakla birlikte nefrotoksisite riski olduğu unutulmamalıdır²⁹.

2.2.2.2. Antibakteriyel profilaksi

Trimetoprim/sülfametoksazol (80mg tmp/400 mg smx): Profilaksi süresi 6 aydır. Anti-rejeksiyon tedavi verilmesi gerektiğinde yeniden başlanmalı ve en az 6 hafta süreyle kullanılmalıdır. İyi tolere edilmekle birlikte kemik iliği baskılanması veya renal fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir²⁹.

2.2.2.3. Antifungal profilaksi

Oral nistatin: Oral ve ösefagial kandidiasis profilaksisinde kullanılmaktadır. Ağız damlası veya gargarası olarak günde 3 kez uygulanmaktadır. Kılavuzlarda 1-3 ay olarak önerilmekle birlikte Türkiye’de birçok merkezde ilk 3-6 ay kullanılmaktadır. Anti-rejeksiyon tedavilerden sonra en az 1 ay tekrar kullanılması uygun görülmektedir. Oral nistatin yerine mantar enfeksiyonlarının sık görüldüğü merkezlerde oral flukanazol 3-6 ay süreyle kullanılabilir²⁹.

2.3. Transplant hastalarında enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmalar ve tanısı

2.3.1. Bakteriyel etkenler

Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler transplant sonrasında hem geç, hem de erken dönemde enfeksiyon etkeni olarak, ortaya çıkmaktadır.

Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında kaynak çoğunlukla kişinin kendi florası olup, cilt florasından *KNS (koagülaz negatif stafilokoklar)* ve *S. aureus*, ağız florasından *S. viridans*, gastrointestinal sistem florasından *enterokoklar* ve üst solunum yolu florasından *S. pneumoniae* enfeksiyon etkeni olarak görülür³⁰.

Stafilokoklar; Gram pozitif, kümeler yapan, katalaz pozitif koklardır. Bu ailede bulunan *S. aureus*, *S. epidermidis* gibi bakteriler çeşitli toksinleri, enzimler ve kapsül gibi yapısal elemanları ile enfeksiyonlara neden olmaktadır.

Streptokoklar; Gram pozitif zincirler oluşturarak üreyen fakültatif anaerob koklardır. En belirleyici özelliği katalaz negatif olmalarıdır. İnsanların üst solunum sisteminde geçici veya enfeksiyon etkeni olarak bulunurlar. Ayrıca deri ve çeşitli sistemik enfeksiyonlardan da izole edilirler.

Enterokoklar; hastane enfeksiyonlarında sıklığı artmakta olan önemli bir etkidir. En önemli türleri *E. faecium* ve *E. faecalis*'tir^{31,32}.

Tıbbi olarak önem taşıyan Gram negatif bakteri topluluğu olan *Enterobacteriaceae* ailesinde 40'tan fazla cins ve yüzlerce tür ve alt tür bulunmaktadır. Bunlardan en sık izole edilen türler arasında *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Proteus* yer alır. İnsanda bakteremilerin %30-35'inin, idrar yolu enfeksiyonlarının %70'den fazlasının ve intestinal hastalıklar gibi pek çok hastalığın etkeni olabilmektedirler. Günümüzde *E. coli*, *K. pneumoniae* başta olmak üzere enterobakteriler hastane enfeksiyonlarında sıklıkla karşımıza çıkmaktadır³³.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması ile birlikte dirençli etkenlerin oluşturduğu hastane enfeksiyonlarında Gram negatif basillerden *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri en sık karşılaşılan etkenlerdendir.

Pseudomonas cinsi içerisinde insanda patojen olarak en sık izole edilen *P. aeruginosa*'dır. Hastalarda en çok pnomoni, bakteriyemi, yara yeri enfeksiyonu, menenjit ve İYE etkeni olarak görülürler.

Acinetobacter çevrede ve insan derisinde yaygın olarak bulunan fırsatçı bir patojendir. İnsanda en sık hastalık yapan ve en çok izole edilen tür *A. baumannii*'dir. Hastane ortamında uzun süren enfeksiyon ve salgınlara yol açabilirler. *A. baumannii* kan, balgam, trakeal aspirat, yara yeri ve idrar örneklerinden izole edilebilmektedir³⁴.

Laboratuvara uygun şekilde gönderilen örneklerin tanısında mikroskopik inceleme ve boyama, kültür(kültürlerde üreme görülen örneklerin identifikasyonunda Vitek2 otomatize sistem kullanılır) ve antibiyotik duyarlılık testleri, immünolojik yöntemler ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır.

2.3.2. Viral etkenler

Viral enfeksiyonlar, organ naklinden sonraki 1-6 aylık dönemde problem oluştururlar. Klinik, hastalık, immün baskının arttırılması veya net immün baskıyı artıran fizyolojik olaylarla birlikte geç dönemde görülmektedir²⁸.

2.3.2.1. Sitomegalovirus (CMV)

Herpesvirus ailesinin bir üyesi olan Sitomegalovirus (CMV), kısıtlı konak yapısı, tipik intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri ve uzun hayat

siklusu ile karakterizedir. Virus 230 kb'lık genom yapısına sahip olan en büyük insan herpes virusudur. Çift iplikli linear DNA genomu olan virus ortalama 150 nm büyüklüğünde ikozahedral kapsidli ve zarflıdır. Virusun izolasyonu ilk kez 1956 yılında Smith tarafından farede, 1965 yılında ise Smith, Weller ve Rowe'un liderlik ettiği üç bağımsız grup tarafından insan tükürük bezinde gerçekleştirilmiştir. Sitomegalovirus ismi ise infekte hücrelerde yaptığı değişiklik nedeniyle Weller tarafından verilmiştir. Virus taksonomi komitesi tarafından HHV-5 olarak adlandırılmıştır. Başlangıçta sadece konjenital enfeksiyonlarla ilişkili olduğu düşünülürken, sonraki yıllarda organ transplantasyonu ve immunsupresif tedavi uygulamalarından sonra gelişen ciddi enfeksiyonlara sebep olduğu ortaya konmuştur. CMV primer enfeksiyonlardan sonra bireyde hayatı boyunca, monositler, makrofajlar, nötrofil lökositler, lenfositler, vasküler endotel hücreleri, böbrek epitel hücreleri ve tükürük bezleri gibi çok çeşitli bölgelerde latent veya persistan olarak bulunabilmektedir³⁵.

İmmunsupresif tedavinin kaçınılmaz bir sonucu olan CMV enfeksiyonu organ transplantasyonunu takiben; primer enfeksiyon, sekonder (reaktivasyon) enfeksiyon ve süperenfeksiyon olmak üzere üç şekilde görülmektedir³⁶.

Primer enfeksiyon: CMV seronegatif alıcılarda, (CMV donör pozitif/alıcı negatif) oluşan bir enfeksiyondur. CMV ile latent olarak infekte allograft veya kan ürünleri aracılığıyla gelişir. Transplantasyondan sonra viral replikasyonun sınırlanamaması sebebiyle ortaya çıkan primer CMV enfeksiyonu çok fazla risk oluşturmaktadır³⁵.

Sekonder enfeksiyon: Böbrek transplantasyonunu takiben CMV seropozitif alıcılarda gelişir. İmmün sistemin baskılanmasıyla oluşan endojen latent CMV'nin reaktivasyonuna bağlı olarak görülür (CMV donör negatif/ alıcı pozitif). Genel olarak asemptomatiktir veya daha hafiftir³⁵.

Süperenfeksiyon: CMV seropozitif alıcıda, CMV seropozitif bir donörden alınan ekzojen CMV'nin ve alıcıdaki endojen CMV'nin reaktivasyonu sonucu gelişir(CMV donör pozitif/alıcı pozitif)³⁷.

CMV enfeksiyonu organ nakli sonrasında 1.ve 6. aylar arasında, hastaların %20-%30'unda görülür. Özellikle CMV pozitif vericilerden böbrek alan alıcılarda enfeksiyon olasılığının çok yüksek olduğu unutulmamalıdır. Bu dönemde antiviral ajan

olan gansiklovirin kullanılmaya başlanması ile birlikte ölümle sonuçlanabilecek enfeksiyöz olaylar da azalma görülmüştür³⁸.

İmmünite de (örneğin; azalmış helper/supressor hücre oranı) oluşan bozulmalar ile ortaya çıkan CMV, dolaylı yoldan fırsatçı süper enfeksiyonların meydana gelmesine, türiçi greft hasarı veya rejeksiyonuna yol açabilir. CMV'nin uyardığı proinflamatuvar sitokinler (örneğin; tümör nekroz faktörü) belirti vermeksizin infekte olan bir hücreye bağlanır ve nükleer kopyalama faktörlerini uyarıp CMV kopyalanmasını başlatabilir. Antiendotelial hücre antikorlarını uyaran CMV enfeksiyonu, hem akut hem de kronik rejeksiyon oluşumu için risktir²⁸.

CMV'ye karşı uygulanan tedavi kesildikten hemen sonra ise tekrarlayan CMV hastalığı yeniden görülebilir²⁸.

Epidemiyoloji ve patogenezi; Ülkelere göre CMV antikor prevalansı %50-100 arasındadır. Enfeksiyon sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda erken kazanılmaktadır. Yaş ile paralel olarak enfeksiyon oranında artış görülür. Toplumlarda oldukça sık rastlanan CMV primer enfeksiyonunda genellikle belirti görülmez. Erişkinlerde primer CMVenfeksiyonu çoğunlukla kan transfüzyonu, cinsel temas veya organ transplantasyonu aracılığıyla kazanılmaktadır³⁶.

Kan transfüzyonunda lökosit yoluyla CMV bulaşını önlemek için lökositleri ayırıştırılmış kan ürünleri kullanılmaktadır. Virus intrapartum plasenta yoluyla veya anne sütü ile bulaşabilmektedir. Virus replikasyonu primer enfeksiyonda, mukozal epitelde başlatılır ve sistemik fazda virus idrar, tükürük, anne sütü ve genital salgılarda yüksek oranda saptanır. Erişkinlerde viremi ve yayılma aylar boyunca görülürken, çocuklarda yıllarca sürebilir⁴⁰.

Klinik olarak profilaksi uygulanmadığı durumlarda transplantasyon sonrası 3.-12. haftada reaktivasyon oluşur. CMV reaktivasyonu olan hastaların da %55'inde CMV hastalığı meydana gelir. CMV'nin transplant sonrasında oluşturduğu problemler direkt (viremik/sitopatik) ve indirekt (hücrel/immünolojik) etkiler olarak sınıflandırılmıştır. Direkt etkiler CMV enfeksiyonu veya CMV hastalığı şeklinde görülür. CMV enfeksiyonunda virus kültür, moleküler teknikler ve serolojik yöntemlerle belirlenebilir.

İndirekt etkiler ise konak savunma mekanizmalarındaki süpresyon sonucu oluşan sekonder enfeksiyonlar (*P. jiroveci*, *Candida*, *Aspergillus*), graft rejeksiyonu,

posttransplant lenfoproliferatif hastalık ve ölüm riskindeki artış şeklinde görülmektedir³⁷.

Klinik belirtiler; CMV hastalığının klinik bulguları çoğunlukla belirsiz olmakla birlikte, tipik olarak görülen semptomlar arasında yüksek karaciğer enzim düzeyleri, bazen solunum semptomları ve ateş yer almaktadır⁴⁰.

CMV tanı; Böbrek transplantı yapılan ve ilk 6 ayda ateş ve allograft disfonksiyonu görülen hastalarda tanı genellikle rejeksiyon ve CMV enfeksiyonu yönündedir. Bu durumda antiviral tedaviyi başlatabilmek ve bir an önce immunsupresif tedavi değişikliğini planlayabilmek çok önemli olduğundan hızlı tanı yöntemlerine gerek duyulmaktadır³.

Tanıda virusla enfekte hücrelerde viral antijenin gösterilmesi sıklıkla kullanılmaktadır. Serolojik testler tanıda çok fazla kullanılmamaktadır. Virusun hücre kültürlerinde izolasyonu ise oldukça zaman alıcıdır. Son yıllarda ise özellikle lökosit, serum, plazma ve diğer örneklerde PCR yöntemi ile CMV DNA'sının saptandığı çalışmalar yapılmaktadır³⁶.

CMV tedavi; Aktif CMV enfeksiyonu tedavisi esnasında immunsupresif tedavi azaltılmakta ve intravenöz gansiklovir uygulanmaktadır. Yüksek riskli böbrek alıcılarının bazılarında, CMV için devam eden risk faktörleri olduğu için, gansiklovir tedavisi sonrasında da bu hastalar çok sıkı takip edilmelidir²⁸.

2.3.2.2.Polyomavirus

Polyomavirusler Papovaviridae ailesi içerisinde yer alırlar. Küçük, zarfsız, ikozahedral kapsidli, 40-45 nm büyüklüğünde olup, çift iplikli çembersel DNA'ya sahiptirler. İnsan dışında maymun, tavşan, kemiriciler ve kuş gibi pek çok hayvanda rastlanır. BK, JC ve SV40 (simian vacuolating) virusleri olmak üzere üç tipi bulunmaktadır. Bu virusler türe özgü hastalıklar oluştururlar. 1960 yılında tanımlanan ilk polyomavirus SV40'tır. 1971 yılında Gardner ve arkadaşları kronik pyelonefrit ve böbrek yetmezliği olan ve böbrek transplantasyonu yapılan bir hastanın idrarından BK virus (BKV) izole etmişlerler. 1971 yılında tanımlanmış olan bir diğer virus ise JC virus (JCV)'tür. Bu virus progresif multifokal lökoensefalopati (PML) bir hastanın beyin dokusundan izole edilmiştir. BKV ve JCV virusleri izole edildikleri hastaların ad ve soyadının baş harfleri ile adlandırılmış olan viruslerdir. Latent enfeksiyon oluşturabilen

bu virusler, organ transplant alıcılarının da içinde yer aldığı immunsupresif kullanılan hasta gruplarında reaktivasyon riski oluşturmaktadırlar. Böbrek nakilli hastalarda BK virus; tübülointerstisyel nefrit ve üreteral stenoza sebep olmaktadır. Nadir olarak vaskülopati, meningoensefalopati, retinit, pnömoni ve hepatit görülmektedir. Renal transplantasyon sonrasında %1 ile %10 arasında görülmekte olan BK virus nefropatisi(BKVN) hastaların %40-80'inde greft kaybına sebep olmaktadır^{41,42}.

Epidemiyoloji ve enfeksiyon tipleri; Polyomavirus enfeksiyonları, fekal-oral, solunum yolu, transplasental ve donör dokusu yoluyla bulaşabilmektedir. Subklinik seyreden primer enfeksiyon çoğunlukla çocukluk döneminde kazanılmaktadır. Klinik enfeksiyonlar ise, akut üst solunum yolu hastalığı ya da sistit şeklinde ortaya çıkmaktadır. Primer enfeksiyon sonrasında polyomavirusler latent duruma geçer. BKV enfeksiyonları 5 yaşına kadar kazanılmaktayken, JC virus enfeksiyonları 14 yaşına kadar kazanılmaktadır. SV40 virusunun insan popülasyonundaki seroprevalansının %2-20 arasında olduğu belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalar böbrek nakilli hastaların yaklaşık %45'inde BKV reaktivasyonu olduğunu göstermiştir. Bunların %2.5-5'inde semptomatik hastalık (özellikle tübülointerstisyel nefrit) olduğu ve BKV enfeksiyonu olanların %36'sında ise allograft disfonksiyonu görüldüğü belirlenmiştir. İnsan polyomavirus primer enfeksiyonları esnasında oluşan IgM ve IgG antikorları nötralizan etki oluşturur. Oluşan bu antikorlar hayat boyu kalıcı olmakla beraber, virusun reaktivasyonunu ve salınımını önleyici etkisi yoktur. Bu da, hücrel immün yanıtın korunmada daha etkili olduğunu göstermektedir⁴².

Patogenez ve klinik bilgiler; Renal transplantasyonlu hastalarda BKV üriner traktus epitel hücrelerinde hızla replike olur ve kısa sürede renal allograftı etkileyebilir. Tanıda geç kalınması ve gerekli önlemin alınmaması %50 greft kaybına yol açar. BKV oluşumunda etkenin öncelikle immunsupresyon olduğu belirtilmekle birlikte, üreter iskemisi, üreteral stent uygulaması gibi mekanik sebeplerin etkisinin olabileceği de belirtilmektedir⁴³.

Böbrek nakli yapılan hastaların yaklaşık %10-45'inde polyoma virurisi görülmektedir. Transplantasyondan sonraki üç ay içinde ortaya çıkan (bu süre 2 yıla kadar uzayabilmektedir) BKV reaktivasyonu subklinik enfeksiyonlardan tübülointerstisyel nefrite kadar farklılaşabilen klinik tablolarla kendini göstermektedir.

Transplantasyondan sonra polyomavirus reaktivasyonunu etkileyen risk faktörleri; immunsupresyonun şiddeti, virusun virulansını arttıran genetik değişiklikler, takrolimus ve mikofenolat mofetil tedavisi, seronegatif alıcılara seropozitif vericilerden organ nakli gerçekleştirilmesi ve erkek cinsiyeti'dir. Seropozitif bir alıcıya, seronegatif bir vericiden nakil yapıldığında BKV enfeksiyon prevalansı %7,3 iken, seropozitif bir vericiden nakil yapıldığında ise BKV enfeksiyon prevalansının %33.7'ye yükseldiği tesbit edilmiştir³⁸.

Tanı; Klinikte semptomlar fazla olmadığından, her hastada tarama yoluyla virusun aranması tanı için önem taşımaktadır⁴³.

Virolojik tanıda, biyopsi veya idrar örneklerinden etkenin izolasyonu yapılır, fakat virus izolasyon yöntemleri çok zor, yoğun ve zaman alıcı olduğu için pratikte pek kullanılmaz. BKV, insan veya maymun böbrek (HEK,Vero), insan fetal beyin ve akciğer hücre kültürlerinde üretilebilir. JC virus ise sadece beyin orijinli hücre kültürlerinde (primer insan fetal glial hücreleri;PHFG) üretilebilmektedir.

Polyomavirus antikorlarının belirlenmesinde klasik yöntemler arasında yer alan hemaglutinasyon inhibisyon(HAI), hızlı yöntemlerden de ELISA, immüno floresans(IF) ve dot-blot yöntemleri kullanılabilir. Serolojik tanı, toplumlarda yüksek seropozitifliğin olması, reaktivasyon esnasında IgM kinetiğinin değişken olması ve reaktivasyonların çoğunlukla asemptomatik olmasından dolayı yetersiz olabilmektedir.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile viral yük takibi; erken tanıda, antiviral tedaviye klinik yanıtın ve relapsın izlenmesinde oldukça önemlidir. Bunun için biyopsi örneği, kan ve idrar örnekleri kullanılabilir. Yapılan çalışmalarla PCR yönteminin duyarlılığının %93-100, özgüllüğünün %92-94 arasında olduğu ortaya konmuştur. Kanda BK virus yükünün izlenmesi açısından özgül ve duyarlı bir yöntem olan PCR BK nefropatisinin belirlenmesinde oldukça önemlidir⁴².

İdrarda BK virus DNA'sı 10 000 000 kopya/ml ise anlamlı kabul edilir^{41,43}.

Viruriden sonra viremi ortaya çıkmaktadır. Vireminin belirlenmesinde PCR analizi yöntemi ile serumda BKV'un varlığı araştırılmaktadır. Test, BKV enfeksiyonu için %100 sensitivite, %88 spesifite göstermektedir. BKV enfeksiyonunu daha önceden tespit edebilmek amacıyla kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Kanda BKV DNA'sı 10 000 kopya/ml anlamlı kabul edilmektedir.

Tanıda idrar veya kanda BKV DNA saptanması hastalığın derecesi ile ilgili bilgi vermektedir. Özellikle böbrek nakli sonrasında ilk aydan başlayarak enfeksiyonun en sık gözlemlendiği süreç posttransplant ilk 2 yıl olarak tesbit edilmiştir. Bu nedenle bu dönemde hastaların BKV yönünden taranması önemlidir. Genellikle idrarda BKV DNA (virüri) tesbit edildikten sonraki 2 hafta içerisinde immunsupresif tedavinin azaltılmaması halinde kanda BKV DNA (viremi) görülmektedir. Bu aşamada gerekli önlemler alınmadığında BKV nefropatisi gelişmektedir. BKV nefropatisi meydana geldiğinde ise allograft disfonksiyonu gelişmeye başlamaktadır⁴³.

Polyomavirus laboratuvar tanısında; idrar örneğinin sitolojik incelemesinde “Decoy” hücrelerinin görülmesi önemlidir. İdrardaki BKV ile enfekte hücreler, renal karsinoma hücrelerine benzedikleri için decoy hücresi olarak adlandırılmıştır. Enfekte hücrelerde, transisyonel ve tübüler hücrelerden daha geniş yuvarlak çekirdek ve yoğun granüler bazofilik çekirdek içi inklüzyon cisimciği bulunmaktadır. Harabiyete uğramış epitel hücrelerinin nükleuslarında büyüme, nükleer kromatinlerinde homojenizasyon ve bazofilik intranükleer inklüzyon cisimciği görülmektedir. Bu yöntem, travmatik olmaması nedeniyle ve uygulanabilirliğinin kolay olmasından dolayı özellikle transplantasyon sonrası polyomavirus enfeksiyonlarının gelişme riskinin takibi açısından faydalıdır. Bunun yanı sıra yöntemin duyarlılığının düşük olması, polyomavirus tiplerinin birbirinden ayırt edilememesi ve hücrelerde saptanan inklüzyonların sitomegalovirus, herpes virus ve adenovirus gibi diğer virüslere de ait olma olasılığı bulunması gibi dezavantajları da vardır. Böbrek nakli olmuş hastalarda, decoy hücresinin tesbit edilmesi, BK virus reaktivasyonunu göstermekle birlikte, her zaman BKV Nefropatisi varlığı anlamını da taşımaz^{41,42}.

Tedavi: BK virus enfeksiyonunun tedavisi, virusun temizlenmesi, akut ve kronik rejeksiyonun önlenmesi ve böbrek fonksiyonunun korunması yönünde planlanmalıdır. BK virus enfeksiyonunun spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Transplant alıcılarında ortaya çıkan polyomavirus enfeksiyonlarının tedavisinde, immunsupresif tedavi dozunun azaltılması ve destekleyici tedavinin uygulanması önerilmektedir. Klinik pratikte mikofenolat mofetil, azatioprin gibi antimetabolitlerin azaltılması ya da tamamen kesilmesi, bununla birlikte kalsinörin inhibitör düzeyinin aşağılara çekilmesi yönünde uygulamalar mevcuttur. İmmunsupresif tedavinin azaltılmasının tek başına etkisi düşük olduğundan antiviral bir ilaç eklenmesi

gerekebilir. Diğer taraftan immunsupresif tedavinin hızlı bir şekilde azaltılması akut rejeksiyon riskini arttırmaktadır. Bu dikkatle üzerinde durulması gereken bir konudur⁴².

Greft kaybı meydana gelmesi durumunda ise, yeniden transplantasyon yapılmasının kontrendike olmadığı bildirilmiştir⁴³.

2.3.3. Fungal etkenler

Transplant hastalarında fungal enfeksiyonlar; biri coğrafi dağılım gösteren sistemik mikozlar ve diğeri *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *C. neoformans* ve nadiren *Mucoraceae* ailesindeki fırsatçı patojenlerle oluşanlar olmak üzere iki grupta incelenebilir. Bu enfeksiyonların tümü diseminedir ve metastatik enfeksiyon söz konusudur. Akciğerler, deri ya da kontamine damar yolu bu etkenler için giriş yolu olabilir. Daha önceden protozoon olarak sınıflandırılmış olan *P. jirovecii* ise özel bir öneme sahiptir⁸.

Candida spp.; Transplant yapılan hastalarda en sık rastlanan enfeksiyon etkenidir. Enfeksiyonlar çoğunlukla transplantasyondan sonraki ilk 2 ay içerisinde ortaya çıkmaktadır. Giriş yolunun genellikle gastrointestinal sistem, sonda ve intravasküler kateterler olduğu tesbit edilmiştir. Etkenler arasında *C. albicans* en sık görüldür. İmmunsupresif tedavi, antibiyotik kullanımı, intravenöz kateterler ve sonda varlığı kandida ile kolonizasyonun artmasına sebep olmaktadır. Böbrek nakli yapılmış olan alıcılarda enfeksiyonun en sık rastlandığı bölge üriner sistemdir. *Candida spp.* sistit, pyelonefrit, üretral obstrüksiyon ve parankimal fungal topları içeren İYE tabloları haricinde; kateterle ilişkili sepsis, intraabdominal apse, özofajit gibi pek çok tablonun oluşmasına sebep olabilir. Tanı fungal boyama ve kültür ile konulmaktadır⁸.

C. neoformans; İnhalasyon yoluyla vücuda giren *kriptokok* enfeksiyonunun böbrek transplantı yapılan alıcılarda insidansının %2.5-3.6 olduğu belirlenmiştir. Serum ve BOS'da *kriptokok* antijen testi duyarlı ve hızlı bir tanı yöntemidir. Kültür ve özel fungal boyamalar tanıda önem taşır⁸.

Aspergillus spp.; Böbrek transplantı yapılan alıcılarda *Aspergillus* ile enfeksiyonun insidansının (% 0.7-4) diğer organ alıcılarına kıyasla oldukça düşük olduğu belirlenmiş olmakla birlikte, mortalite oranı (%75-80) yüksektir. Uzun bir zaman yüksek dozda kortikosteroid kullanımı, hemodiyaliz gerektiren greft yetersizliği, güçlü immunsupresif tedavi ve CMV enfeksiyonu böbrek nakli sonrasında alıcıda

invazif *aspergilloz* gelişmesi açısından risk oluşturan faktörlerdir. Enfeksiyon genellikle transplantasyon sonrasında ilk 3 ay içinde gelişir. En sık görülen etken *A. fumigatus*'tur. *Aspergillus spp.* solunum yolu dışında, bazen gastrointestinal sistemden veya nadiren intravenöz kateter yoluyla giriş yapabilir. *Aspergillozlu* hastalarda pulmoner semptomlar oldukça yüksektir. En yüksek mortaliteye sahip klinik tablolardan biri pnömoni olduğu için erken ampirik tedavi açısından mutlaka dikkate alınmalıdır⁸.

Zigomikozlar (*Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, *Absidia spp.* ve *Cunninghamella bertholletiae*); Transplantasyondan sonra ortalama 60 gün içinde enfeksiyon oluşturabilirler. Enfeksiyon oluşumu; inhalasyon, beslenme veya fungal sporların travmatik inokülasyonu ile gerçekleşir. Tanı için biyopsi ve histopatolojik inceleme gereklidir.

Coğrafi olarak sınırlı endemik mikozlarla (*H. capsulatum*, *C. immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, ve *Paracoccidioides brasiliensis*) oluşabilen enfeksiyonlar ise organ transplantasyonundan sonraki herhangi bir dönemde görülebilirler ve çeşitli klinik tablolara sebep olabilirler.

Transplant yapılan hastalarda uygulanan fungal enfeksiyonların tedavisi ile diğer immunsuprese hastalara uygulanan tedaviler birbirinden farklı değildir; İmmunsupresyon azaltılır. Tanı ve tedavi için gerekiyorsa cerrahi girişim ve debridman yapılabilir. Direnç probleminden dolayı, bu hastalarda tüm fungal izolatların identifikasyonu yapılmalıdır. Tedavide kullanılan antifungallar, amfoterisin B ve lipozomal formları, flukonazol ve itraconazol'dür⁸.

P. jirovecii; Transplantasyon sonrasında alıcılarda pnömoniye sebep olur. Fırsatçı bir patojen olup; transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda enfeksiyon insidansı %10'dur. En fazla risk oluşturan dönemler transplantasyondan sonra erken dönem ve immunsupresyonun arttırıldığı dönemlerdir. *P. jirovecii* pnomonisinde, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve akciğer biyopsisinin incelenmesi ile tanı konulmaktadır. Tedavisinde yüksek doz kotrimoksazol veya alternatif olarak pentamidin kullanılır⁸.

2.3.4. Paraziter etkenler

Solid organ transplantasyonu yapılan alıcılarda oluşan parazit enfeksiyonlar, *S. stercoralis* ve *T. gondii* dışında, genel olarak diğerleriyle benzer şekildedir.

S. stercoralis; Gastrointestinal taşıyıcılığı uzun yıllar devam edebilen bir parazit olup, transplant alıcılarında yaygın enfeksiyona sebep olan bir helminttir. Genellikle, transplantasyon sonrasındaki ilk 6 ayda semptomlar oluşmaktadır⁸.

T. gondii; Klinik olarak enfeksiyonun başlangıcı; 1 gün ile 7 yıl arasında (çoğu vakada transplantasyondan sonra 2 ay içinde) değişebilmektedir. Kesin tanı, sadece dokuda trofozoitlerin gösterilmesiyle konmaktadır⁸.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezinde Mart 2016 ve Haziran 2018 tarihleri arasında canlı donör ve kadavra donörden böbrek nakli yapılan toplam 45 hasta çalışmaya alındı. Böbrek transplantlı hastalarda transplant öncesi ve transplant sonrası belirlenen dönemlerde (ameliyat sonrası 1, 3 ve 6.ay) oluşabilecek bakteri, virus ve mantar enfeksiyon etkenlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Hastaların idrar örneklerinde enfeksiyon etkenlerini araştırmak amacıyla, idrar örneklerinin sitolojisi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında değerlendirildi. Kan ve idrar örnekleri Merkez laboratuvarında bakteri kültürü ile test edildi ve kültürlerde üreme görülen örneklerin identifikasyonu Vitek2 compact otomatize sistem ile değerlendirildi.

Hastaların CMV ve BK virus taraması, plazmadan DNA izolasyonu yapıldıktan sonra, Real-time PCR ile değerlendirildi.

3.1. Örneklerin toplanması ve değerlendirilmesi

Örneklerin toplanması esnasında hastalarla koopere olamama ya da böbrek yetmezliğinden dolayı idrar veremeyen hastalar olduğundan ameliyattan önce ve ameliyattan sonra 1. 3. ve 6. ayda alınan örneklerin sayısında farklılıklar olmuştur.

Örnek alımındaki kısıtlılıklar nedeniyle belirtilen dönemlerde bazı hastalardan örnek alınamadı. Hastaların çalışmaya katıldığı süre içerisinde hastalardan elde edebildiğimiz örnekler (idrar sitolojisi, CRP, sedimentasyon, kültürler, CMV ve BK virus açısından) değerlendirmeye alındı.

Ameliyattan 1 hafta önce hastaların hemen hepsinden kan kültürü için örnek alındı. Ameliyat sonrasında ise sadece ateşi olan hastalarda kan kültürü yapıldı. Ayrıca takip edilen dönemlerde gerektiği durumlarda yara ve boğaz kültürü yapılan hastaların kültür sonuçları değerlendirmeye alındı. Bu hastalarda sedimentasyon ve CRP değerleri de araştırıldı.

CMV ve BK virus için toplanan kan örneklerinin her biri 3500 rpm'de 15 dk santrüfjüj edilerek plazması ayrıldı. Plazma örnekleri ayrı ayrı tüplerde etiketlenerek test edilinceye kadar -20°C'de saklandı. Hastalara ait plazma örneklerinden DNA

izolasyonu yapıldı, daha sonra real-time PCR yöntemi ile CMV ve BK virus spesifik DNA'sı araştırıldı.

Takibi yapılan 45 hastadan 9'u maalesef hayatını kaybetti, 4 hastada rejeksiyon gelişti. Rejeksiyon gelişen hastalar çalışmanın devamına katılamadığı için değerlendirilemedi.

3.1.1. İdrar sitolojisi

Çalışmamızda ameliyattan 1 hafta önce ve 1 ay, 3 ay, 6 ay sonra alınan idrar örneklerinin sitolojisi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında değerlendirildi.

3.1.1.1. Santrüfj işlemi

- Bu işlem için idrar örnekleri alınır alınmaz laboratuvara ulaştırıldı.
- 50 ml'lik falkon tüpleri içerisine aktarıldı.
- Santrüfj cihazında, 1650 rpm'de 5 dk santrüfj edildi. Nüve (NF 1200)
- Santrüfj sonrası tüp içerisindeki üst sıvı atılarak dipte hücrelerin yoğunlaştığı çok az miktardaki sıvı sitosantrüfj yapılmak üzere alındı

3.1.1.2. Sitosantrüfj

- iki lam alınıp her ikisine de hasta ismi yazıldı.
- Sitoklibe lamalar ve filtre kağıtları üzerine de içerisine santrüfj edilen idrar örneklerine ait hücre içerikli materyalin konacağı funnel'ler yerleştirildi.
- Funnel'lerin içerisine santrüfj edilen idrar örnekleri konarak Thermo Shadon Cytospin 4 sitosantrüfj cihazına yerleştirildi ve 1000 devirde 3 dk sitosantrüfj yapıldı.
- Sitosantrüfj işlemi sonrasında sitoklipler açılarak lamalar alınıp havada kurumadan %96'lık etil alkolle en az 5 dk fikse edildi.(Şekil 1)



Şekil 3.1. %96'lık Etil alkolle fiksasyon



Şekil 3.2. Compass 'Stainer operator's Manual boyama cihazı

- Örnekler daha sonra PAP (papanicola) boyası ile Compass 'Stainer operator's Manual boyama cihazında boyandı. (Şekil 2)
- PAP boyasının içeriğinde; Hematoksilen, orange G, EA 50 bulunur.
- Hematoksilen nükleusu boyar. Orange G ve EA 50 ile sitoplazma boyanır.
- Boyama işlemi sonunda entellan ile preparat kapatılıp ışık mikroskopunda incelendi.

3.1.2.Klinik Örneklerden İzolasyon

Hastalardan alınan idrar, kan, balgam ve yara örnekleri uygun besiyerlerine standart ekim yöntemleri kullanılarak ekildi. İdrar ve kan örnekleri için Kanlı agar, MacConkey's agar, balgam ve trakeal aspirasyon örnekleri için Kanlı agar, MacConkey's agar ve HAE-2 agar, yara örnekleri için Kanlı agar, MacConkey's agar ve Çikolata agar kullanıldı. Konvansiyonel yöntemlerle izole edilen örnekler gruplandırılarak Vitek2 cihazında tür düzeyinde identifiye edilip antibiyogramı yapıldı.

3.1.3. Vitek 2 Compact Otomatize Sistem

Kültürlerde üreme görülen örneklerin identifikasyonu Vitek2 Compact Automated ID/AST ile yapıldı.

Vitek2 Compact Gram pozitif identifikasyon kartı (GP) Vitek2 Systems ile birlikte birçok Gram pozitif basilin otomatik identifikasyonu için kullanılmaktadır. GP kart, karbon kaynağı kullanımı, enzimatik aktiviteler ve direnci ölçen kanıtlanmış

biyokimyasal metodlara ve yeni geliştirilmiş substratlara dayanmaktadır. İdentifikasyon sonuçları yaklaşık 8 saat ve daha kısa süre içinde verilmektedir.

Vitek2 Compact Gram negatif identifikasyon kartı (GN) Vitek2 Systems ile birlikte bir çok klinik olarak anlamlı Gram negatif basilin otomatik identifikasyonu için kullanılmaktadır. GN kart, karbon kaynağı kullanımı, enzimatik aktiviteler ve direnci ölçen kanıtlanmış biyokimyasal metodlara ve yeni geliştirilmiş substratlara dayanmaktadır. Sistemde karbon kaynağı kullanımı, enzimatik aktivite ve direnci ölçen biyokimyasal testler bulunmaktadır. İdentifikasyon yaklaşık 10 saat ve daha kısa süre içinde sonuçlandırılarak verilmektedir.

3.1.4.CMV DNA izolasyonu

Bu amaçla -20°C’de muhafaza edilmiş olan örnekler oda ısısına getirildi. CMV DNA izolasyonu Roche Cobas Ampliprep cihazı kullanılarak yapıldı.

3.1.4.1.CMV real-time PCR

DNA izolasyonu sonrasında, Roche Cobas Taqman cihazında, kantitatif real-time PCR CMV virus taraması gerçekleştirildi. Viral yük 150 kopya/ml üzeri tespit edilen olgularda CMV pozitif olarak değerlendirildi.

3.1.5. BK virus DNA izolasyonu

Bu amaçla -20°C’de muhafaza edilmiş olan örnekler oda ısısına getirildi. DNA izolasyonu MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation kiti version 16 (Roche,Germany) kullanılarak MagNA Pure LC cihazında yapıldı.

3.1.5.1.BK virus real-time PCR

BK virus için DNA izolasyonu sonrasında örnekler Light Cyclers 48011 Real-time PCR cihazında çalışıldı. BK virusu için 100 kopya/ml üzeri tespit edilen olgular pozitif kabul edildi. (Şekil 3)



Şekil 3.3 Light Cycler Real-time PCR cihazı

3.1.5.2. BK virus için PCR karışımının hazırlanması

Her bir örnek için hazırlanan PCR reaksiyon karışımı

9.0 µl su

2.0 µl Mg²⁺ (25 mM)

2.0 µl PSR(Parameter-Specific Reagents) ve İnternal Control(IC) mix

2.0 µl Roche Master

Hazırlanan reaksiyon mix'in toplamı her bir örnek için 15.0 µl olup üzerine 5 µl DNA izolasyonu yapılmış örnek ilave edilerek PCR işlemi gerçekleştirildi.

3.1.5.3. BK virus real-time PCR ısı döngüleri

Aşağıdaki tabloda BK virus real-time PCR ısı döngüleri gösterilmiştir.

Tablo 3.1. BK virus real-time PCR ısı döngüleri

Program Step	Denaturation	Cycling			Melting			Cooling
Parameters								
Analysis mode	None	Quantification mode			Melting Curves mode			None
Cycles	1	50			1			1
Target(°C)	95	95	62	72	95	40	85	40
Hold(hh:mm:ss)	00:10:00	00:00:05	00:00:05	00:00:15	00:00:20	00:00:20	00:00:00	00:00:30
Ramp Rate(°C/s)	20	20	20	20	20	20	0.2	20
Sec Target(°C)	-	-	55	-	-	-	-	-
Step Size (°C)	-	-	0.5	-	-	-	-	-
Step Delay (Cycles)	-	-	1	-	-	-	-	-
Acquisition Mode	None	None	Single	None	None	None	Cont.	None

3.2. Real-time PCR sonuçlarının değerlendirilmesi

Real-time PCR işlemi sonrasında veriler analiz edildi. İnternal kontrollerin, pozitif ve negatif kontrollerin uygun aralıklarda olduğu tespit edildi ve CMV ve BK virus DNA'sının varlığı kantitatif olarak araştırıldı.

3.3. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket program kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli merkezinde Mart 2016 ve Haziran 2018 tarihleri arasında canlı donör ve kadavra donörden böbrek nakli yapılan toplam 45 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 28(%62.2)'i erkek, 17(%37.8)'si kadındı. 39(%86.7)'una canlıdan, 6(%13.3)'sına kadavradan böbrek nakli yapıldı. Nakil yapılan hastaların 27(%60)'sini Türk vatandaşı olanlar, 18(%40)'ini ise Türk vatandaşı olmayanlar oluşturmaktaydı. Bu hastalardan, 44'ü ilk kez böbrek nakli olurken, sadece bir hastaya ikinci kez böbrek nakli gerçekleştirildi. Nakil sonrasında akut rejeksiyonun önlenmesi amacıyla immunsupresif olarak hastaların 28(%62.2)'ine 2 doz Simulect, 14(%31.1)'üne ATG, 3(%6.7)'üne de ATG+simulect uygulandı. Kullanılan immunsupresifler Prednisolon, Mikofenelatmofetil, kalsinorin inhibitörleri (Siklosporin, Takrolimus) idi. Ayrıca tüm hastalar CMV için Valgancyclovir profilaksisi aldı. BKV için ise sadece viral yüke göre immunsupresiflerin dozu ayarlandı. Nakil yapılan hastalardan 4(%8.9)'ünde nakil sonrasında rejeksiyon gelişti. Nakil sonrasında takip edilen hastaların 36(%80.0)'sı hayatta iken, takip süresi içerisinde 9(%20.0)'u hayatını kaybetti. Bu hastalardan 4'ü nakilden 6 ay sonra, 2'si 2 ay sonra, 2'si 3 ay sonra çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle, 1'i ise 5 ay sonra trafik kazası sonucu hayatını kaybetti. Enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybeden 8 hastadan 5(%62,5)'inde CMV pozitifliği, 1(%12,5)'inde ise hem CMV hem de BKV pozitifliği tespit edildi. CMV pozitif hastalarda fırsatçı akciğer enfeksiyonu görüldü. Hayatını kaybedenlerin 2(%25)'sinde ise CMV ve BKV negatifti.

Hastalar 32.60 ± 11.71 (10-65) yaş grubundaydı. Böbrek nakli yapılan 45 hastanın nakilden sonra taburcu olana kadar, hastanede geçen yatış süresi 18.84 ± 10.09 (4-50) gündü. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Böbrek nakli yapılan 45 hastanın demografik bilgileri

Hasta sayısı	n	45
Cinsiyet n(%)	Erkek	28(%62.2)
	Kadın	17(%37.8)
Nakil n(%)	Canlıdan	39(%86.7)
	Kadavradan	6(%13.3)
Vatandaşlık n(%)	TC vatandaşı	27(%60)
	TC vatandaşı değil	18(%40)
Rejeksiyon durumu n(%)	Rejeksiyon gelişen	4(%8.9)
	Rejeksiyon gelişmeyen	41(%91.1)
Son durum n(%)	Hayatta	36(%80.0)
	Hayatta değil	9(%20.0)
Yaş		32.60±11.71
ort ± standart sapma		(10-65)
(min-max)		
Hastanede yatış süresi(gün)		18.84 ± 10.09
ort ± standart sapma		(4-50)
(min-max)		

Kadavradan ve canlıdan nakil olanlar arasında hayatta kalan, rejeksiyon gelişen ve hayatını kaybedenler karşılaştırıldığında elde edilen oranlar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. ($p > 0.05$)

Hastalar 59.17 ± 13.58 (15.00-88.00) kg ağırlığındaydı. Boy 163.73 ± 12.03 (110-179) cm arasındaydı. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Böbrek nakli yapılan hastaların ortalama kilosu ve boyu

Kilo(kg)	
ort $\pm$ standart sapma	59.17 ± 13.58
(min-max)	(15- 88)
Boy(cm)	
ort $\pm$ standart sapma	163.73 ± 12.03
(min-max)	(110-179)

Vücut kitle indekslerine bakıldığında 11(%24.4)'i zayıf, 22(%48.9)'si normal, 11(%24.4)'i fazla kiloluydu ve 45 hastadan sadece 1(%2.2) kişi obez olarak değerlendirildi. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Böbrek nakli yapılan hastaların vücut kitle indeksi

Vücut kitle indeksi	n(%)
Zayıf	11(%24.4)
Normal	22(%48.9)
Kilolu	11 (%24.4)
Obez	1(%2.2)

Böbrek nakli yapılan alıcılara kendileriyle aynı kan grubundan olan vericilerden nakil yapıldı. Aynı kan grubundan vericisi olmayanlara ise, 0 Rh+ veya 0 Rh- kan grubuna sahip vericilerden nakil yapıldı. Aynı kan grubundan böbrek nakli yapılan hasta sayısı 35(%77.8), aynı kan grubundan olmayanlardan böbrek nakli yapılan hasta sayısı ise 10(%22.2) idi. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Böbrek nakli olan alıcı ve vericilerin kan grupları

Alıcı kan grubu	Verici kan grubu	n(%)
A Rh+	A Rh+	20(%45)
A Rh+	0 Rh+	2(%4.4)
0 Rh+	0 Rh+	10(%22)
0 Rh+	0 Rh-	1(%2.2)
B Rh+	B Rh+	3(%6.6)
B Rh+	0 Rh+	4(%8.8)
B Rh-	B Rh-	1(%2.2)
B Rh-	0 Rh+	1(%2.2)
AB Rh+	B Rh+	1(%2.2)
A Rh -	0 Rh+	1(%2.2)
0 Rh-	0 Rh-	1(%2.2)

Böbrek naklinden sonra hayatını kaybeden 9 hastanın 8(%88.9)'inin kan grubu vericisinin kan grubu ile aynı, 1(%11.1) hastanın kan grubu ise farklıydı.(Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Hayatını kaybeden alıcıların ve vericilerinin kan grupları

Hasta sayısı	Alıcı kan grubu	Verici kan grubu
1	A Rh+	A Rh+
2	0 Rh+	0 Rh+
3	A Rh+	A Rh+
4	0 Rh-	0 Rh-
5	0 Rh+	0 Rh+
6	A Rh +	A Rh +
7	B Rh+	0 Rh+
8	B Rh+	B Rh+
9	A Rh+	A Rh+

Nakilden sonra rejeksiyon gelişen 4 hastanın 3(%75)'ünün kan grubu vericisinin kan grubu ile aynı idi. Sadece 1(%25) hastanın kan grubu vericisinden farklıydı.(Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Rejeksiyon gelişen alıcıların ve vericilerinin kan grupları

Hasta sayısı	Alıcı kan grubu	Verici kan grubu
1	0 Rh+	0 Rh+
2	AB Rh+	B Rh+
3	A Rh+	A Rh+
4	A Rh+	A Rh+

Nakilden sonra hayatını kaybetmeyen ve rejeksiyon gelişmeyen 33 alıcının 26(%78.79)'sı vericisi ile aynı kan grubundan, 7(%21.21)'si ise vericisi ile farklı kan grubundandı.

Böbrek nakli yapılacak alıcılar ve vericileri arasında HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 doku grubu uyumuna bakıldı. HLA uyumu 0/6 olan 1(%2.2), 1/6 olan 6(%13.3), 2/6 olan 6(%13.3), 3/6 olan 24(%53.4), 4/6 olan 3(%6.7), 5/6 olan ise 3(%6.7) kişiydi. Hasta ve verici arasında 6/6 HLA uyumu olan sadece 2(%4.4) kişiydi. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Böbrek nakli olan alıcılar ve vericiler arasındaki HLA-A, B ve DRB1 uyumu

HLA-uyumu	n(%)
0/6	1(%2.2)
1/6	6(%13.3)
2/6	6(%13.3)
3/6	24 (%53.4)
4/6	3(%6.7)
5/6	3(%6.7)
6/6	2(%4.4)

45 hastanın 39(%86.7)'u na canlıdan nakil yapıldı. Canlıdan böbrek nakli yapılanların 20(%44.4)'sinin verici adayları anne veya babaydı. Geri kalan hastaların 2(%4.4)'sine oğlu veya kızından, 8(%17.8)'ine kardeşlerden, 3(%6.7)'üne kuzenlerden nakil yapıldı. Bu belirtilen yakınlık dereceleri dışında eşler ve yakınlığı olmayan canlı vericilerden böbrek nakli yapılan hasta sayısı 6(%13.3) kişiydi. Kadavradan böbrek nakli yapılan ise 6(%13.3) hastaydı. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Canlıdan ve kadavradan böbrek nakli yapılan alıcı ve vericiler arasındaki yakın derecesi

Yakınlık Derecesi	n(%)
Anne/baba	20(%44.4)
Çocuk	2(%4.4)
Kardeş	8(%17.8)
Kuzen	3(%6.7)
Eş ve akrabalığı olmayan	6(%13.3)
Kadavra	6(%13.3)
Toplam	45(%100)

Böbrek nakli olan 45 alıcının ve vericilerinin HLA doku grupları, yakınlık dereceleri, alıcı ve vericiler arasındaki HLA-A, B ve DRB1 uyumu. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Böbrek nakli olan alıcı ve vericilerin HLA doku grupları, vericilerin yakınlık dereceleri, alıcı ve vericiler arasındaki HLA-A, B ve DRB1 uyumu

HASTA SAYISI	ALICI HLA-A, B ve DRB1	VERİCİ HLA-A, B ve DRB1	YAKINLIK DERECEŚİ	HLA-A, B ve DRB1 UYUMU
1	A*02 B*07 DRB1*04 A*66 B*55 DRB1*14	A*02 B*18 DRB1*04 A*32 B*35 DRB1*04	KADAVRA	2/6
2	A*11 B*40 DRB1*03 A*68 B*52 DRB1*15	A*24 B*40 DRB1*03 A*68 B*57 DRB1*07	KARDEŞ	3/6
3	A*02 B*50 DRB1*07 A*68 B*51 DRB1*07	A*11 B*51 DRB1*07 A*68 B*52 DRB1*15	KARDEŞ	3/6
4	A*01 B*35 DRB1*11 A*03 B*44 DRB1*15	A*11 B*18 DRB1*04 A*24 B*44 DRB1*15	KADAVRA	2/6
5	A*02 B*44 DRB1*04 A*30 B*58 DRB1*13	A*11 B*18 DRB1*04 A*24 B*44 DRB1*15	KADAVRA	2/6
6	A*68 B*44 DRB1*04 A*68 B*44 DRB1*04	A*03 B*08 DRB1*03 A*68 B*44 DRB1*04	ANNE	3/6
7	A*03 B*35 DRB1*11 A*24 B*51 DRB1*14	A*03 B*35 DRB1*04 A*24 B*51 DRB1*11	KADAVRA	5/6
8	A*24 B*35 DRB1*07 A*24 B*52 DRB1*11	A*02 B*38 DRB1*07 A*24 B*52 DRB1*13	EŞ	3/6
9	A*24 B*08 DRB1*03 A*30 B*42 DRB1*03	A*24 B*08 DRB1*03 A*24 B*38 DRB1*11	ANNE	3/6
10	A*23 B*51 DRB1*04 A*24 B*51 DRB1*11	A*23 B*44 DRB1*04 A*32 B*51 DRB1*11	OĞLU	4/6
11	A*23 B*35 DRB1*04 A*24 B*52 DRB1*15	A*01 B*35 DRB1*03 A*23 B*41 DRB1*04	KARDEŞ	3/6
12	A*02 B*13 DRB1*03 A*24 B*37 DRB1*07	A*02 B*13 DRB1*03 A*24 B*37 DRB1*07	ANNE	6/6
13	A*11 B*44 DRB1*11 A*24 B*55 DRB1*14	A*11 B*50 DRB1*03 A*24 B*55 DRB1*14	ANNE	4/6
14	A*02 B*18 DRB1*03 A*23 B*35 DRB1*04	A*02 B*18 DRB1*03 A*11 B*35 DRB1*04	ANNE	5/6
15	A*02 B*18 DRB1*11 A*32 B*51 DRB1*13	A*02 B*18 DRB1*11 A*32 B*51 DRB1*13	KARDEŞ	6/6
16	A*01 B*18 DRB1*04 A*01 B*38 DRB1*11	A*01 B*38 DRB1*04 A*30 B*55 DRB1*16	ANNE	3/6
17	A*24 B*13 DRB1*12 A*26 B*38 DRB1*14	A*11 B*13 DRB1*04 A*24 B*51 DRB1*12	ANNE	3/6
18	A*24 B*27 DRB1*11 A*26 B*51 DRB1*13	A*01 B*27 DRB1*13 A*24 B*50 DRB1*15	ANNE	3/6
19	A*01 B*08 DRB1*03 A*33 B*50 DRB1*07	A*01 B*08 DRB1*03 A*23 B*49 DRB1*11	ANNE	3/6
20	A*01 B*18 DRB1*08 A*03 B*37 DRB1*12	A*01 B*35 DRB1*08 A*02 B*37 DRB1*13	ANNE	3/6
21	A*01 B*38 DRB1*09 A*02 B*51 DRB1*16	A*02 B*07 DRB1*09 A*29 B*51 DRB1*10	ANNE	3/6

HASTA SAYISI	ALICI HLA-A, B ve DRB1	VERİCİ HLA-A, B ve DRB1	YAKINLIK DERECESESİ	HLA-A, B, DRB1 UYUMU
22	A*02 B*44 DRB1*07 A*23 B*45 DRB1*12	A*01 B*35 DRB1*12 A*02 B*45 DRB1*15	EŞ	3/6
23	A*02 B*35 DRB1*04 A*24 B*35 DRB1*11	A*03 B*18 DRB1*03 A*24 B*35 DRB1*11	BABA	3/6
24	A*02 B*07 DRB1*01 A*11 B*44 DRB1*11	A*11 B*08 DRB1*03 A*26 B*44 DRB1*11	ANNE	3/6
25	A*11 B*13 DRB1*13 A*30 B*52 DRB1*15	A*11 B*13 DRB1*07 A*30 B*52 DRB1*15	KARDEŞ	5/6
26	A*24 B*27 DRB1*01 A*32 B*38 DRB1*08	A*02 B*15 DRB1*04 A*24 B*35 DRB1*11	EŞ	1/6
27	A*11 B*08 DRB1*03 A*24 B*35 DRB1*07	A*01 B*27 DRB1*04 A*68 B*50 DRB1*07	KADAVRA	1/6
28	A*03 B*07 DRB1*11 A*68 B*44 DRB1*13	A*02 B*38 DRB1*01 A*26 B*41 DRB1*10	KADAVRA	0/6
29	A*01 B*44 DRB1*03 A*02 B*52 DRB1*15	A*01 B*41 DRB1*11 A*30 B*52 DRB1*15	OĞLU	3/6
30	A*02 B*45 DRB1*08 A*02 B*45 DRB1*08	A*01 B*45 DRB1*08 A*02 B*52 DRB1*12	KARDEŞ	3/6
31	A*01 B*52 DRB1*13 A*24 B*52 DRB1*15	A*29 B*55 DRB1*07 A*32 B*58 DRB1*13	KARDEŞ	1/6
32	A*01 B*14 DRB1*01 A*33 B*41 DRB1*11	A*01 B*13 DRB1*07 A*24 B*44 DRB1*11	KUZEN	2/6
33	A*11 B*50 DRB1*07 A*24 B*52 DRB1*15	A*02 B*35 DRB1*07 A*24 B*50 DRB1*14	BABA	3/6
34	A*23 B*35 DRB1*11 A*24 B*38 DRB1*14	A*02 B*35 DRB1*11 A*24 B*39 DRB1*16	ANNE	3/6
35	A*01 B*35 DRB1*11 A*24 B*51 DRB1*11	A*24 B*35 DRB1*08 A*29 B*58 DRB1*11	BABA	3/6
36	A*01 B*55 DRB1*13 A*02 B*49 DRB1*13	A*02 B*13 DRB1*13 A*30 B*49 DRB1*07	ANNE	3/6
37	A*03 B*50 DRB1*03 A*03 B*51 DRB1*15	A*03 B*51 DRB1*13 A*30 B*53 DRB1*15	BABA	3/6
38	A*24 B*14 DRB1*08 A*33 B*35 DRB1*13	A*02 B*40 DRB1*04 A*24 B*45 DRB1*13	KUZEN	2/6
39	A*03 B*35 DRB1*10 A*32 B*52 DRB1*11	A*03 B*07 DRB1*04 A*24 B*35 DRB1*14	EŞ	2/6
40	A*03 B*18 DRB1*04 A*25 B*51 DRB1*11	A*02 B*50 DRB1*03 A*25 B*51 DRB1*04	ANNE	3/6
41	A*02 B*40 DRB1*15 A*11 B*52 DRB1*15	A*02 B*35 DRB1*01 A*03 B*51 DRB1*11	EŞ	1/6
42	A*01 B*35 DRB1*11 A*68 B*57 DRB1*11	A*01 B*35 DRB1*08 A*68 B*58 DRB1*11	KARDEŞ	4/6
43	A*02 B*51 DRB1*04 A*33 B*58 DRB1*10	A*24 B*08 DRB1*03 A*66 B*35 DRB1*04	EŞ	1/6
44	A*01 B*14 DRB1*07 A*30 B*41 DRB1*15	A*01 B*41 DRB1*03 A*01 B*58 DRB1*07	ANNE	3/6
45	A*30 B*08 DRB1*03 A*33 B*35 DRB1*13	A*24 B*38 DRB1*13 A*24 B*52 DRB1*15	KUZEN	1/6

Böbrek nakli olan 45 hastanın 9'u nakil sonrasında hayatını kaybetti. Hayatını kaybeden 9 kişiden biri dahil olmak üzere toplam 4 kişide ise rejeksiyon gelişti.

Rejeksiyon gelişen 4 alıcının 3'ünün vericisi ile HLA uyumu 3/6 iken, 1'inin HLA uyumu ise 5/6 idi. Rejeksiyon gelişen alıcılardan 1'inin vericisi eşi, 1'inin annesi, 1'inin babası, 1 alıcının vericisi de oğlu idi. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Rejeksiyon gelişen alıcıların vericileri ile HLA-A, B ve DRB1 uyumu ve yakınlık dereceleri

REJEKSİYON GELİŞEN	ALICI HLA-A, B ve DRB1	VERİCİ HLA-A, B,DRB1	YAKINLIK DERECEŚİ	HLA-A, B ve DRB1 UYUMU
1	A*24 B*35 DRB1*07 A*24 B*52 DRB1*11	A*02 B*38 DRB1*07 A*24 B*52 DRB1*13	EŞ	3/6
2	A*02 B*18 DRB1*03 A*23 B*35 DRB1*04	A*02 B*18 DRB1*03 A*11 B*35 DRB1*04	ANNE	5/6
3	A*02 B*35 DRB1*04 A*24 B*35 DRB1*11	A*03 B*18 DRB1*03 A*24 B*35 DRB1*11	BABA	3/6
4	A*01 B*44 DRB1*03 A*02 B*52 DRB1*15	A*01 B*41 DRB1*11 A*30 B*52 DRB1*15	OĞLU	3/6

Hayatını kaybeden 9 kişinin vericileri ile HLA uyumu 1'inde 4/6, 6'sında 3/6, 2'sinde ise 2/6 idi. Bu alıcılardan 2'sinin vericisi kadaverik donör, 2'sininki kardeş, 3'ünün vericisi annesi, 2'sinin vericisi ise oğlu idi.(Tablo 4.11)

Tablo 4.11. Hayatını kaybeden alıcıların vericileri ile HLA-A, B ve DRB1 uyumu ve yakınlık dereceleri

HAYATINI KAYBEDEN	ALICI HLA-A, B ve DRB1	VERİCİ HLA-A, B ve DRB1	YAKINLIK DERECESİ	HLA-A, B ve DRB1 UYUMU
1	A*02 B*07 DRB1*04 A*66 B*55 DRB1*14	A*02 B*18 DRB1*04 A*32 B*35 DRB1*04	KADAVRA	2/6
2	A*02 B*50 DRB1*07 A*68 B*51 DRB1*07	A*11 B*51 DRB1*07 A*68 B*52 DRB1*15	KARDEŞ	3/6
3	A*02 B*44 DRB1*04 A*30 B*58 DRB1*13	A*11 B*18 DRB1*04 A*24 B*44 DRB1*15	KADAVRA	2/6
4	A*24 B*08 DRB1*03 A*30 B*42 DRB1*03	A*24 B*08 DRB1*03 A*24 B*38 DRB1*11	ANNE	3/6
5	A*23 B*51 DRB1*04 A*24 B*51 DRB1*11	A*23 B*44 DRB1*04 A*32 B*51 DRB1*11	OĞLU	4/6
6	A*23 B*35 DRB1*04 A*24 B*52 DRB1*15	A*01 B*35 DRB1*03 A*23 B*41 DRB1*04	KARDEŞ	3/6
7	A*24 B*13 DRB1*12 A*26 B*38 DRB1*14	A*11 B*13 DRB1*04 A*24 B*51 DRB1*12	ANNE	3/6
8	A*01 B*08 DRB1*03 A*33 B*50 DRB1*07	A*01 B*08 DRB1*03 A*23 B*49 DRB1*11	ANNE	3/6
9	A*01 B*44 DRB1*03 A*02 B*52 DRB1*15	A*01 B*41 DRB1*11 A*30 B*52 DRB1*15	OĞLU	3/6

Nakil sonrasında rejeksiyon veya ölüm gerçekleşmeyen 33 alıcının 2(% 6.06)'sinde HLA-A, B ve DRB1 uyumu 6/6, 2(%6.06)'sinde 5/6, 2(% 6.06)'sinde 4/6, 16(%48.48)'sında 3/6, 4(%12.12)'ünde 2/6, 6(%18.18)'sında 1/6 idi. Vericisiyle arasında 0/6 doku uyumu olan hasta sayısı ise 1(%3.03) idi. (Tablo 4.12)

Tablo 4.12. Böbrek nakli sonrasında rejeksiyon ve ölüm gerçekleşmeyen alıcı ve vericilerin HLA doku grupları, vericilerin yakınlık dereceleri, alıcı ve vericiler arasındaki HLA-A, B ve DRB1 uyumu

ALICI SAYISI	ALICI HLA-A, B ve DRB1			VERİCİ, HLA-A, B ve DRB1			YAKINLIK DERECESİ	HLA-A, B ve DRB1 UYUMU
1	A*11 A*68	B*40 B*52	DRB1*03 DRB1*15	A*24 A*68	B*40 B*57	DRB1*03 DRB1*07	KARDEŞ	3/6
2	A*01 A*03	B*35 B*44	DRB1*11 DRB1*15	A*11 A*24	B*18 B*44	DRB1*04 DRB1*15	KADAVRA	2/6
3	A*68 A*68	B*44 B*44	DRB1*04 DRB1*04	A*03 A*68	B*08 B*44	DRB1*03 DRB1*04	ANNE	3/6
4	A*03 A*24	B*35 B*51	DRB1*11 DRB1*14	A*03 A*24	B*35 B*51	DRB1*04 DRB1*11	KADAVRA	5/6
5	A*02 A*24	B*13 B*37	DRB1*03 DRB1*07	A*02 A*24	B*13 B*37	DRB1*03 DRB1*07	ANNE	6/6
6	A*11 A*24	B*44 B*55	DRB1*11 DRB1*14	A*11 A*24	B*50 B*55	DRB1*03 DRB1*14	ANNE	4/6
7	A*02 A*32	B*18 B*51	DRB1*11 DRB1*13	A*02 A*32	B*18 B*51	DRB1*11 DRB1*13	KARDEŞ	6/6
8	A*01 A*01	B*18 B*38	DRB1*04 DRB1*11	A*01 A*30	B*38 B*55	DRB1*04 DRB1*16	ANNE	3/6
9	A*24 A*26	B*27 B*51	DRB1*11 DRB1*13	A*01 A*24	B*27 B*50	DRB1*13 DRB1*15	ANNE	3/6
10	A*01 A*03	B*18 B*37	DRB1*08 DRB1*12	A*01 A*02	B*35 B*37	DRB1*08 DRB1*13	ANNE	3/6
11	A*01 A*02	B*38 B*51	DRB1*09 DRB1*16	A*02 A*29	B*07 B*51	DRB1*09 DRB1*10	ANNE	3/6
12	A*02 A*23	B*44 B*45	DRB1*07 DRB1*12	A*01 A*02	B*35 B*45	DRB1*12 DRB1*15	EŞ	3/6
13	A*02 A*11	B*07 B*44	DRB1*01 DRB1*11	A*11 A*26	B*08 B*44	DRB1*03 DRB1*11	ANNE	3/6
14	A*11 A*30	B*13 B*52	DRB1*13 DRB1*15	A*11 A*30	B*13 B*52	DRB1*07 DRB1*15	KARDEŞ	5/6
15	A*24 A*32	B*27 B*38	DRB1*01 DRB1*08	A*02 A*24	B*15 B*35	DRB1*04 DRB1*11	EŞ	1/6
16	A*11 A*24	B*08 B*35	DRB1*03 DRB1*07	A*01 A*68	B*27 B*50	DRB1*04 DRB1*07	KADAVRA	1/6
17	A*03 A*68	B*07 B*44	DRB1*11 DRB1*13	A*02 A*26	B*38 B*41	DRB1*01 DRB1*10	KADAVRA	0/6
18	A*02 A*02	B*45 B*45	DRB1*08 DRB1*08	A*01 A*02	B*45 B*52	DRB1*08 DRB1*12	KARDEŞ	3/6
19	A*01 A*24	B*52 B*52	DRB1*13 DRB1*15	A*29 A*32	B*55 B*58	DRB1*07 DRB1*13	KARDEŞ	1/6

Tablo 4.12. (devamı)

ALICI SAYISI	ALICI HLA-A, B ve DRB1			VERİCİ HLA-A, B ve DRB1			YAKINLIK DERECEŚİ	HLA-A, B ve DRB1 UYUMU
20	A*01 A*33	B*14 B*41	DRB1*01 DRB1*11	A*01 A*24	B*13 B*44	DRB1*07 DRB1*11	KUZEN	2/6
21	A*11 A*24	B*50 B*52	DRB1*07 DRB1*15	A*02 A*24	B*35 B*50	DRB1*07 DRB1*14	BABA	3/6
22	A*23 A*24	B*35 B*38	DRB1*11 DRB1*14	A*02 A*24	B*35 B*39	DRB1*11 DRB1*16	ANNE	3/6
23	A*01 A*24	B*35 B*51	DRB1*11 DRB1*11	A*24 A*29	B*35 B*58	DRB1*08 DRB1*11	BABA	3/6
24	A*01 A*02	B*55 B*49	DRB1*13 DRB1*13	A*02 A*30	B*13 B*49	DRB1*13 DRB1*07	ANNE	3/6
25	A*03 A*03	B*50 B*51	DRB1*03 DRB1*15	A*03 A*30	B*51 B*53	DRB1*13 DRB1*15	BABA	3/6
26	A*24 A*33	B*14 B*35	DRB1*08 DRB1*13	A*02 A*24	B*40 B*45	DRB1*04 DRB1*13	KUZEN	2/6
27	A*03 A*32	B*35 B*52	DRB1*10 DRB1*11	A*03 A*24	B*07 B*35	DRB1*04 DRB1*14	EŞ	2/6
28	A*03 A*25	B*18 B*51	DRB1*04 DRB1*11	A*02 A*25	B*50 B*51	DRB1*03 DRB1*04	ANNE	3/6
29	A*02 A*11	B*40 B*52	DRB1*15 DRB1*15	A*02 A*03	B*35 B*51	DRB1*01 DRB1*11	EŞ	1/6
30	A*01 A*68	B*35 B*57	DRB1*11 DRB1*11	A*01 A*68	B*35 B*58	DRB1*08 DRB1*11	KARDEŞ	4/6
31	A*02 A*33	B*51 B*58	DRB1*04 DRB1*10	A*24 A*66	B*08 B*35	DRB1*03 DRB1*04	EŞ	1/6
32	A*01 A*30	B*14 B*41	DRB1*07 DRB1*15	A*01 A*01	B*41 B*58	DRB1*03 DRB1*07	ANNE	3/6
33	A*30 A*33	B*08 B*35	DRB1*03 DRB1*13	A*24 A*24	B*38 B*52	DRB1*13 DRB1*15	KUZEN	1/6

Çalışmada yer alan ve böbrek nakli planlanan hastalarda ameliyattan önce, ameliyattan 1, 3 ve 6 ay sonra idrar kültürü yapıldı ve üreyen etkenler araştırıldı.

Ameliyat öncesinde 45 hastadan 26(%57.8)'sında idrar çıkışı olmadığı için idrar kültürü yapılamadı, idrar çıkışı olan ve idrar kültürü yapılan 19(%42.2) hastada ise ameliyat öncesinde üreme görülmedi.

Ameliyat sonrasında 22 hastanın idrar kültüründe üreme oldu. Bu hastalarda en sık üreyen etkenler *E. coli* 7(%31.81), *K. pneumoniae* ve *C. nonalbicans* 5(%22.72), *E. faecalis* 4(%18.18) idi.

Böbrek nakli yapıldıktan 1 ay sonra kontrole gelen ve idrar kültürü yapılan 41 hastanın 22(%53.65)'sinde üreme oldu. En sık üreyen etkenler; *E.coli* 5(%23), *K. pneumoniae* 4(%18.1), *C. albicans* 2(%9.1) idi. İdrar kültüründe 1. ayda üreme olan

hastaların 1'inde *E. faecalis* ve *E. faecium* 'un, 1'inde *K. pneumoniae* ve *C. freundii* 'nin, 1'inde ise *E. faecalis* ve *A. faecalis* 'in birlikte ürediği görüldü.

Nakilden 3 ay sonra idrar kültürü yapılan 33 hastanın 12(%36.36)'sinde üreme oldu. En sık *K. pneumoniae* 4(%33.1), *E. coli* 3(%25), *E. faecalis* 2(%16), *C. nonalbicans* 1(%8.3) üredi. Hastaların 1'inde *E. faecalis* ve *S. maltophilia*, 1'inde ise *E. coli* ve *A. baumannii* 'inin birlikte ürediği tespit edildi.

Nakilden 6 ay sonra ise idrar kültürü yapılan 25 hastanın 8(%32)'inde üreme oldu. Üreyen etkenler *K. pneumoniae* 2(%25), *E. coli* 2(%25), *S. maltophilia* 2(%25), *C. nonalbicans* 2(%25) idi. (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. Ameliyattan önce, nakilden 1, 3 ve 6 ay sonra idrar kültüründe üreyen bakteri ve mantar türleri

İDRAR DA ÜREYEN MO.LAR	AMELİYAT ÖNCESİ idrar alınabilen örnek sayısı :19	1.AY n:22	3.AY n:12	6.AY n:8
<i>E.coli</i>	ÜREME YOK	5 (%23)	3 (%25)	2 (%25)
<i>K. pneumoniae</i>		4 (%18,1)	4 (%33,1)	2 (%25)
<i>A. baumannii</i>			1 (%8,3)	
<i>S. epidermidis</i>		2 (%9,1)		
<i>E. faecalis</i>		2 (%9,1)	2(%16)	
<i>E. faecium</i>		2 (%9,1)		
<i>A. faecalis</i>		1 (%4,5)		
<i>S. maltophilia</i>			1 (%8,3)	2 (%25)
<i>C. freundii</i>		1 (%4,5)		
<i>S. liquefaciens</i>		1 (%4,5)		
<i>C. albicans</i>		2 (%9,1)		
<i>C. nonalbicans</i>		2 (%9,1)	1 (%8,3)	2 (%25)

Nakil sonrasında idrar kültürü yapılan hastaların 3'ünde 1. 3.ve 6. ayda, 5'inde 1. ve 3. ayda, 3'ünde 1. ve 6. ayda, 3'ünde ise 3. ve 6. ayda ortak üreme görüldü. (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. Nakilden sonra 1. 3. ve 6. ayda idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar

İDRAR KÜLTÜRÜNDE ÜREME OLAN HASTA SAYISI	1.AYDA ÜREYEN MO.LAR	3. AYDA ÜREYEN MO.LAR	6. AYDA ÜREYEN MO.LAR
1	<i>E. coli</i>		
2	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
3	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. coli</i> <i>A. baumannii</i>	<i>C. nonalbicans</i>
4	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
5	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>		
6	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i>		
7	<i>E. faecium</i>		
8	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
9	<i>C. albicans</i>		
10	<i>E. coli</i>	<i>C. nonalbicans</i>	
11	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. maltophilia</i>
12	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	
13	<i>E. faecalis</i> <i>A. faecalis</i>		
14	<i>S. epidermidis</i>		
15	<i>S. liquefaciens</i>		
16	<i>C. nonalbicans</i>		
17	<i>C. albicans</i>		
18	<i>C. krusei</i>		
19	<i>E. coli</i>		
20		<i>E. faecalis</i> <i>S. maltophilia</i>	
21		<i>E. faecalis</i>	
22		<i>K. pneumoniae</i>	
23			<i>E. coli</i>
24			<i>C. nonalbicans</i>
25			<i>S. maltophilia</i>

Böbrek nakli öncesinde 45 hastanın 42'sinde kan kültürü yapıldı. Bu hastaların 40(%95.2)'inde üreme görülmezken 2(%4.8)'sinde bakteri üremesi olduğu tespit edildi. Üreyen bakterilerden 1(%50)'i *Oligella ureolytica*, diğeri ise 1(%50) *S. hominis* idi.

Nakil sonrasında 11 hastanın kan kültüründe üreme oldu. Bu hastalarda en sık *S. hominis* 4(%36.36), *S. epidermidis* 3(%27.27), *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* 2(%18.18) üredi.

Ameliyattan 1 ay sonra ateşi yükselen 18 hastadan kan kültürü yapıldı, bu hastaların 5(%27.8)'inde üreme görüldü. Üreyen bakteriler sırasıyla *S. hominis* 3(%49), *S. epidermidis* 2(%34), *P. aeruginosa* 1(%17) idi. Bu 5 hastadan 1'inde *S. epidermidis* ve *S. hominis* birlikte üredi.

Nakilden 3 ay sonra kan kültürü yapılan 11 hastadan 2(%18.18)'sinde bakteri üredi. Üreyen bakteriler *S. hominis*, *S. haemolyticus* ve *A. baumannii* 1(%33.3) idi. Bu iki hastadan 1'inde *S. hominis* ve *S. haemolyticus* birlikte üredi.

Ameliyattan 6 ay sonra kan kültürü yapılan 7 hastanın, 4(%57.14)'ünde üreme görüldü. Üreyen bakteriler *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *E. cloacea* 1(%20) idi. Bu 4 hastadan 1'inde *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* birlikte üredi. (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Ameliyattan önce, nakilden 1, 3 ve 6 ay sonra kan kültüründe üreyen bakteri ve mantar türleri

KAN DA ÜREYEN MO.LAR	AMELİYAT ÖNCESİ n:2	1.AY n:5	3.AY n:2	6.AY n:4
<i>Oligella ureolytica</i>	1(%50)			
<i>S. hominis</i>	1(%50)	3 (%49)	1(%33,3)	
<i>S. epidermidis</i>		2 (%34)		1(%20)
<i>P. aeruginosa</i>		1 (%17)		1(%20)
<i>S. haemolyticus</i>			1(%33,3)	
<i>A. baumannii</i>			1(%33,3)	1(%20)
<i>K. pneumoniae</i>				1(%20)
<i>E. cloacea</i>				1(%20)

KNS'ler için kan kültürlerinde birden fazla üreme anlamlı kabul edildi.

Ameliyattan sonra solunum sistemi şikayeti bulunan 9 hastanın üst solunum yolundan alınan örneklerin kültürlerinde en sık *A.baumannii* 4(%44.44), *K. pneumoniae* 3(%33.33), *A. fumigatus* ve *C. albicans* 1(%11.11) üredi. Çalışmaya alınan 45 hastadan tüberküloz şüphesiyle 10(%22.22)’undan alınan örneklerde *M. tuberculosis* üremedi.

Nakilden 3 ay sonra gereklilik durumunda, balgam kültürü yapılan 3 hastanın, 1(%33.3)’inde mantar, diğer 2(%66.7)’sinde ise bakteri üredi. Üreyen etkenler *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *R. planticola*, *S. maltophila* ve *A. fumigatus* 1(%16,7) idi. Bakteri üreyen 2 hastadan 1’inde *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *S. aureus*’un birlikte ürediği, 1’inde ise *S. maltophila* ve *R. planticola*’nın birlikte ürediği görüldü.

Ameliyattan 6 ay sonra balgam kültürü yapılan 3 hastada üreme oldu. Bunlardan birinde *A. baumannii*, birinde *K. pneumoniae* ve *C. albicans* birinde de *S. epidermidis* ve *H. İnfluenza* üredi. (Tablo 4.16)

Tablo 4.16. Ameliyattan önce, nakilden 1, 3 ve 6 ay sonra balgam kültüründe üreyen bakteri ve mantar türleri

BALGAM DA ÜREYEN MO.LAR			3.AY n:3	6.AY n:3
<i>E. coli</i>	AMELİYAT ÖNCESİ HASTALARDAN NUMUNE ALINMADI	1.AY HASTALARDAN NUMUNE ALINMADI	1 (%16,7)	
<i>K. pneumoniae</i>			1 (%16,7)	1 (%20)
<i>S. aureus</i>			1 (%16,7)	
<i>R. planticola</i> *			1 (%16,7)	
<i>S. maltophila</i>			1 (%16,7)	
<i>A. fumigatus</i>			1 (%16,7)	
<i>S. epidermidis</i>				1 (%20)
<i>A. baumannii</i>				1 (%20)
<i>H. influenza</i>				1 (%20)
<i>C. albicans</i>				1 (%20)

(*Gram negatif bir bakteri olup, *K. pneumoniae*’ye oldukça benzer bir bakteridir.)

Böbrek naklinden 3 ay sonra solunum sistemi enfeksiyonu düşünülen 3 hastadan alınan trakeal aspirasyon örneğinde 3 hastanın tamamında bakteri üredi. Üreyen bakteriler *A. baumannii* 3(%75), *K. pneumoniae* 1(%25) idi. Bu hastalardan 1’inde *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* ‘nin birlikte ürediği görüldü.

Çalışmada yer alan hastalardan gereklilik halinde yara kültürü de yapıldı. Nakilden sonra yara kültürü yapılan 10 hastada en sık *A. baumannii* 3(%30), *K. pneumoniae* ve *S. epidermidis* 2(%20) ve *C.krusei* 1(%10) üredi.

Ameliyattan 1 ay sonra yara kültürü yapılan 3 hastada *S. hominis*, *K. pneumoniae* ve *C. krusei* 1(%33,3) üredi.

Ameliyattan 3 ay sonra yara kültürü yapılan 4 hastanın tamamında bakteri üredi. Üreyen bakteriler *A. baumannii* 2(%40), *E. coli*, *E. faecium* ve *E. cloacea* 1(%20) idi. Bu 4 hastadan 1'inde *A. baumannii* ve *E. faecium* birlikte üredi.

Nakilden 6 ay sonra yara kültürü yapılan 3 hastanın tamamında üreyen bakteriler *S. epidermidis* 2(%50), *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* 1(%25), idi. Bu 3 hastadan 1'inde *A. baumannii* ve *S. epidermidis*'in birlikte ürediği tespit edildi. (Tablo 4.17)

Tablo 4.17. Ameliyattan önce, nakilden 1, 3 ve 6 ay sonra yara kültüründe üreyen bakteri ve mantar türleri

YARA KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN MO.LAR	AMELİYAT ÖNCESİ HASTALARDAN NUMUNE ALINMADI	1.AY n:3	3.AY n:4	6.AY n:3
<i>S. hominis</i>		1(%33,3)		
<i>K. pneumoniae</i>		1(%33,3)		1(%25)
<i>C. krusei</i>		1(%33,3)		
<i>A. baumannii</i>			2(%40)	1(%25)
<i>E. coli</i>			1(%20)	
<i>E. faecium</i>			1(%20)	
<i>E. cloacea</i>			1(%20)	
<i>S. epidermidis</i>				2(%50)

Çalışmaya alınan hastalarda T.C. vatandaşı olan ve T.C. vatandaşı olmayan hastalar arasında ameliyat öncesi, 1, 3 ve 6 ay sonrası idrar kültürü, kan kültürü, balgam kültürü ve yara kültüründe üreyen bakteri ve mantar etkenleri karşılaştırıldığında elde edilen oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p > 0.05$)

Hastalarda BK virus plazmada Real time PCR yöntemiyle değerlendirildi. BKV için viral yük 100 kopya/ml'nin üzerinde tespit edilen olgular pozitif kabul edildi. Çalışmaya alınan 45 hastanın 15(%33.3)'in de ameliyat öncesi BKV çalışması yapılmadı, 30(%66.7)'un da BKV çalışıldı. Bu 30(%100) hastanın BKV sonucu negatif bulundu.

Ameliyat sonrasında 38 hastada BKV DNA bakıldı. Bu hastaların 11(%28.94)'inde pozitiflik, 27(%71.06)'sinde negatiflik tespit edildi.

Ameliyattan 1 ay sonra BKV bakılan 38 hastanın 3(%7.9)'ünde, 3 ay sonra BKV bakılan 37 hastanın 7(%18.9)'sinde, 6 ay sonra ise 35 hastanın 6(%17.1)'sında BKV DNA pozitifliği elde edildi. Ameliyat sonrasında takibi yapılan hastaların 5'inde 2 veya daha fazla BKV DNA pozitifliği belirlendi. (Tablo 4.18)

Tablo 4.18. Ameliyattan önce, 1, 3 ve 6 ay sonra BKV çalışılan hasta sonuçları

Ameliyat öncesi		1 ay sonra		3 ay sonra		6 ay sonra	
Hasta sayısı (30)		Hasta sayısı (38)		Hasta sayısı (37)		Hasta sayısı (35)	
Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
30(%100)	-	35(%92.1)	3(%7.9)	30(%81.1)	7(%18.9)	29(%82.9)	6(%17.1)

Çalışmaya alınan hastalarda ameliyat sonrasında başlanan yoğun immunsupresif tedavinin etkisiyle 1. aydan sonraki örneklerde BKV pozitifliğinde artış görüldü. Bu hastalarda BKV için bir profilaksi uygulanmadı. Viral yük takip edilerek immunsupresif tedavinin dozu ayarlandı ve hastalar takibe alındı.

CMV çalışmasında viral yük 150 kopya/ml ve üzerinde tespit edilen olgular pozitif kabul edildi. Çalışmaya alınan 45 hastanın, ameliyat öncesinde 41(%91.1)'inde CMV çalışıldı ve tamamı (%100) negatif bulundu.

Ameliyat sonrasında 41 hastada CMV DNA bakıldı. Bu hastaların 16(%39.02)'inde negatiflik, 25(%60.98)'inde pozitiflik elde edildi.

Ameliyattan 1 ay sonra CMV çalışılan 40 hastanın 16(%40)'sında CMV pozitifliği, 3 ay sonra 41 hastanın 11(%26.8)'inde, 6 ay sonra ise 35 hastanın

8(%22.9)'inde CMV pozitifliği tespit edildi. Nakil sonrasında CMV çalışılan hastalardan 8'inde değişik zamanlarda 2 veya daha fazla CMV pozitifliği tespit edildi. (Tablo 4.19)

Bu hastalardan 1. 3. ve 6. ayda CMV pozitifliği görülen iki hastadan 1'i 6. ayın sonunda hayatını kaybetti.

Takip edilen tüm hastalara ameliyattan 10 gün sonra CMV için Valganocyclovir ile tedavi başlandı ve 6 ay süreyle uygulandı. Tedavi süresince hastaların 1. 3. ve 6. aylardaki, CMV DNA viral yüklerine bakılarak hastalar takibe alındı.

Tablo 4.19. Ameliyattan önce, 1, 3 ve 6 ay sonra CMV çalışılan hasta sonuçları

Ameliyat öncesi		1 ay sonra		3 ay sonra		6 ay sonra	
Hasta sayısı (41)		Hasta sayısı (40)		Hasta sayısı (41)		Hasta sayısı (35)	
Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
41(%100)	-	24(%60)	16(%40)	30(%73.2)	11(%26.8)	27(%77.1)	8(%22.9)

Çalışmaya alınan 45 hastadan 1, 3 ve 6 ay sonrası idrarı alınabilen hastaların idrar sitolojileri, sitosantrüfuj yöntemiyle çalışılarak değerlendirildi ve görülen bakteri, decoy hücresi ve mantar gibi etkenler raporlandı.

Ameliyat sonrasında 31 hastanın idrar sitolojisine bakıldı. Bu hastaların 17(%54.83)'sinin idrar sitolojisinde hiçbir etken görülmedi, 14(%45.17)'ünde bakteri pozitifliği, 3(%9.68)'ünde mantar pozitifliği, 11(%35.49)'inde decoy hücresi pozitifliği tespit edildi.

Nakilden 1 ay sonra idrar sitolojisine bakılan 31 hastanın 10(%32.25)'unun mikroskopisinde bakteri görüldü, bakteri görülen bu 10 hastanın idrar kültüründe ise 5(%50)'inde bakteri, 3(%30)'ünde mantar üredi, 2(%20)'sinde ise kültürde enfeksiyon etkeni sayılabilecek düzeyde üreme olmadı.

Nakilden 1 ay sonra idrar sitolojisinde mantar görülen 3 hastadan, 2(%66.7)'sinin idrar kültüründe mantar üredi, 1(%33.3)'inin idrar kültüründe ise üreme olmadı.

İdrar sitolojisinde 1 ay sonra decoy hücresi görülen 2 hastadan her ikisinin de 1. ayda CMV ve BK virus DNA'sı negatifti. Bu 2 hastanın 3. ve 6. ayda da 1. ayda olduğu gibi sitolojisinde decoy hücreleri görüldü ve 1. ayda BKV DNA'sı negatif olan bu 2 hastanın 3. ve 6. aydaki BKV DNA pozitif, CMV DNA'sı ise yine negatifti. Nakilden 1 ay sonra idrar sitolojisi bakılan 31 hastanın 16(%51.61)'sinin sitolojisi negatifti. Sitolojisi negatif olan bu 16 hastanın tamamının BK virus DNA'sı negatif, hastalardan 7(%44)'sinin CMV virus DNA'sı ise pozitif.

Ameliyattan 3 ay sonra idrar sitolojisine bakılan 27 hastanın 2'sinde bakteri görüldü ve bu 2 hastanın her ikisinin kültüründe de bakteri üredi.

İdrar sitolojisinde 3 ay sonra mantar görülen hasta sayısı 1 idi. Bu hastanın kültüründe üreme görülmedi.

İdrar sitolojisinde 3 ay sonra decoy hücresi görülen 9 hastanın sitoloji sonuçları real time PCR sonuçlarıyla karşılaştırıldığında hastalardan 4(%45)'ünde sadece BKV DNA pozitif, 2(%22)'sinde hem BKV hem de CMV DNA pozitif, 3(%33)'ünde ise CMV ve BKV DNA negatifti. Ameliyattan 3 ay sonra idrar sitolojisinde ve PCR'da BKV pozitifliği görülen 4 hastanın 6 ay sonrasında da sitoloji ve BKV DNA pozitifliğinin devam ettiği görüldü. Bu 4 hastada 6. ayda ağır seyreden enfeksiyonlar geliştiği gözlemlendi. Hem CMV hem de BKV pozitifliği görülen 2 hastadan 1'i ise 6 ay sonra hayatını kaybetti. Bu hastalardan diğerleri hayatta olup içlerinden sadece 1'i rejeksiyon geliştiği için 6 ay sonra böbreğini kaybetti. Hastalardan 3 ay sonra sitolojisi pozitif olup CMV ve BKV DNA'sı negatif olan 3 hastadan 1'inde 6 ay sonra sadece BKV DNA pozitifliği tespit edilirken, diğer iki hastada 6 ay sonra CMV ve BKV DNA yine negatifti.

Nakilden 3 ay sonra idrar sitolojisi bakılan 27 hastadan 15(%55.55.)'inin idrar sitolojisi negatifti. Bu 15 hastanın tamamının BKV DNA'sı negatif, 3(%20)'ünün CMV DNA'sı ise pozitif.

Ameliyattan 6 ay sonra idrar sitolojine bakılan 27 hastanın 4(%14.81)'ünde bakteri görüldü. Bu hastalardan 2(%50)'sinin kültüründe bakteri, 1(%25)'inde hem bakteri hem de mantar üredi, 1(%25)'inde ise kültürde enfeksiyon etkeni sayılabilecek düzeyde üreme olmadı.

Ameliyattan 6 ay sonra idrar sitolojisi bakılan hastaların mikroskopisinde mantar görülmedi.

Ameliyattan 6 ay sonra idrar sitolojisi bakılan hastaların 8'inde decoy hücresi görüldü. Bu hastaların 5(%62)'inde sadece BKV DNA pozitif, 1(%12)'in de hem CMV hem de BKV DNA pozitif, 1(%12)'inde sadece CMV DNA pozitif, 1(%12)'inde ise CMV ve BKV DNA negatif tespit edildi. Hastalardan 6. ayda BKV DNA pozitifliği görülen 1(%20) hastada immunsupresif tedavi kesildi ve tedavi olarak sadece siklosporin verilen hasta takibe alındı. Bu hastanın böbrek fonsiyonlarıyla ilgili bir problem oluşmadı.

Nakilden 6 ay sonra idrar sitolojisi bakılan 27 hastanın 15(%55.55)'inin idrar sitolojisi negatifti. Bu 15 hastanın tamamının BKV DNA'sı negatif, 3(%20)'ünün CMV DNA'sı ise pozitif. (Tablo 4.20)

Tablo 4.20. Ameliyattan 1, 3 ve 6 ay sonra idrar sitolojisi çalışılan hastalarda görülen etkenler

1 ay sonra (31)			3 ay sonra(27)			6 ay sonra(27)		
Görülen etkenler			Görülen etkenler			Görülen etkenler		
bakteri	virus	mantar	bakteri	virus	mantar	bakteri	virus	mantar
10(%32.3)	2(%6.5)	3(%9.7)	2(%7.4)	9(%33.3)	1(%3.7)	4(%14.8)	8(%29.6)	-

Kadavradan ve canlıdan böbrek nakli yapılan hastalar arasında belirlenen zamanlarda bakılan idrar kültürü, kan kültürü, balgam kültürü ve yara kültüründeki enfeksiyon etkenleri, CMV, BKV ve idrar sitolojileri karşılaştırılmış ve elde edilen oranlar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. ($p > 0.05$)

T.C. vatandaşı olan ve T.C.vatandaşı olmayan hastalarda yine ameliyat öncesi, 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonrası çalışılan CMV, BKV ve idrar sitolojileri karşılaştırılmış ve oranlar arasındaki farkta istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p > 0.05$)

5. TARTIŞMA

Böbrek transplantasyonunda primer amaç rejeksiyonu önlemek ve uzun soluklu immunsupresif tedavinin en ciddi komplikasyonu olan enfeksiyonlardan korunmaktır. Son 40 yılda giderek artan oranda ve başarı ile gerçekleştirilen organ transplantasyonlarının uygulanmaya başlandığı ilk yıllarda %70 hastada gelişen transplantasyon sonrası enfeksiyonlar %11-40 fatal sonlanmaktaydı²⁴.

Günümüzde enfeksiyon sıklığı %15-44 iken, buna bağlı mortalite ise %5'in altındadır²⁴. Bu değişimdeki en önemli faktörlerden biri enfeksiyonların tanısı, önlenmesi ve tedavisindeki gelişmelerdir. Tüm gelişmelere rağmen transplant alıcılarında enfeksiyon önemli bir problem olmaya devam etmektedir ve standart immunosupresyon altındaki böbrek transplant alıcılarının yaklaşık %80'i transplantasyondan sonraki bir yıl boyunca en az bir enfeksiyon atağı geçirmektedir⁸. Transplantasyon sonrası enfeksiyonlara ise en sık 1-6. ayda rastlanmaktadır^{3,9,10}.

Mart 2016 ve Haziran 2018 tarihleri arasında canlı donörden böbrek transplantasyonu yapılan 39(%86,7) ve kadavradan böbrek transplantasyonu yapılan 6(%13,3) olmak üzere toplam 45 hastanın demografik özellikleri, preoperatif ve postoperatif dönemdeki 1.ay, 3.ay ve 6. ayda alınan örneklerde bakteri, virus ve mantar enfeksiyon etkenleri araştırılmıştır.

Ak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada transplantasyon sonrası 1-6. ay arasında incelenen idrar örneklerinde bakteriyel enfeksiyon etkenleri sırasıyla *E. coli* (%63.2), *Pseudomonas spp.*, (%11.8), *Klebsiella spp.*, (%10.3) olarak tespit edilmiştir⁴⁴.

Kaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise transplantasyon sonrası ilk 6 ay içerisinde incelenmiş olan idrar örneklerinde enfeksiyon etkenleri sırasıyla *E. coli*(%45), *K. pneumoniae*(%25), *P.aeruginosa* (%5), *C.albicans*(%5) olarak tespit edilmiştir⁴⁵.

Garcia-Prado ve arkadaşları çalışmalarında transplantasyon sonrası ilk 2 yıl içerisinde incelenen idrar örneklerinde enfeksiyon etkeni olarak en sık *E. coli*(%28)'yi tespit etmişlerdir⁴⁶.

Ay Tutuldu ve arkadaşları transplantasyon sonrası ilk 4 ay içinde idrar örneklerinde, yine en sık *E. coli*(%29), *K. pneumoniae*(%25), *C. frenduii* ve *A. baumannii*(%17) etkenlerini bildirmişlerdir⁴⁷.

Arencibia ve arkadaşları transplantasyon sonrası 3 yıl içerisindeki idrar örneklerinde enfeksiyon etkenlerini araştırmışlar çalışmalarında, diğer çalışmalarda da en sık rastlanan bakteriyel etkenlerden *E. coli*(%27), *K. pneumoniae*(%11) ve *E. faecalis*(%7)'i saptamışlardır⁴⁸.

Çalışmamızda nakil sonrasında diğer çalışmalara paralel olarak idrar kültüründe en sık *E. coli* 7(%31.81), *K. pneumoniae* ve *C. nonalbicans* 5(%22.72), *E. faecalis* 4(%18.18) üred.

Adamska ve arkadaşları transplantasyon sonrası kan örneklerinin araştırılmasında; ilk 1 ay içerisindeki enfeksiyon etkenlerini bakteriyel açıdan sırasıyla *K. pneumoniae*(%43), *E. faecalis* ve *A. baumannii* (%14) olarak saptamıştır⁴⁹.

Moreno ve arkadaşları, Daskalaki ve arkadaşları, Silva ve arkadaşları, Alhasan ve arkadaşları tarafından yapılan ve 3 yıl süren farklı retrospektif çalışmalarda enfeksiyon etkeni olarak *E. coli*(%30), *Klebsiella spp.*,(%5), *KNS*(%22) saptanmıştır⁵⁰.

Miller ve arkadaşlarının 4 yıl süren çalışmalarında ise sırasıyla *Klebsiella spp.*,(%28), *E. coli*(%26), *KNS*(%17) tespit edilmiştir⁵¹.

Kawecki ve arkadaşlarının 2001-2007 yılları arasında yaptığı çalışmada sırasıyla *Staphylococcus spp.*,(%81.6), *Enterobacter spp.*,(%15.8) ve mantar(%2.6) etkenleri tespit etmişlerdir⁵².

Çalışmamızda nakil sonrasında kan kültüründe en sık *S. hominis* 4(%36.36), *S. epidermidis* 3(%27.27) yani vakaların çoğunda *KNS*'ler üremiştir. Bunu *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* 2(%18.18) takip etmiştir.

Karadeniz A. 2005-2006 yılları arasında yapmış olduğu retrospektif transplantasyon sonrası tez çalışmasında yara örneklerinde enfeksiyon etkeni olarak *P. aeruginosa*(%50), *Staphylococcus spp.*,(%25) ve *K. pneumoniae*(%25) saptamıştır⁸.

Adamska ve arkadaşları ise çalışmalarında transplantasyon sonrası ilk 1 ay içerisindeki yara örneklerinde enfeksiyon etkenlerini sırasıyla *S. epidermidis*(%35), *K. pneumoniae*(%24), *E. coli* (%12) olarak bildirmişlerdir⁴⁹.

Çalışmamızda nakil sonrasında yara kültürü yapılan 10 hastada en sık *A. baumannii* 3(%30), *K. pneumoniae* ve *S. epidermidis* 2(%20) ve *C. krusei* 1(%10) etken olarak tespit edilmiştir.

Affara ve arkadaşları yapmış oldukları çalışma sonrasında transplantasyon sonrası ilk 1 yıl içerisinde görülen solunum yolu enfeksiyonlarında ilk sırayı bakteriyel

pnömonilerin(%46.1), ikinci sırayı mik s enfeksiyonların (bakteriyel ve mantar enfeksiyon etkenlerinin %23.1), üçüncü sırayı da *M. tuberculosis*(%15.4) 'in aldığını bildirmişlerdir⁵³.

Kalra ve arkadaşlarının 2001 ve 2002 yılları arasında transplantasyon sonrası yapmış olduğu çalışmada akciğer enfeksiyonlarında görülen etkenlerden bakteriyel etkenlerin ilk sırada olduğu, bunu *M. tuberculosis* ve mantar (%36.3)enfeksiyon etkenlerinin takip ettiğini bildirmişlerdir⁵⁴.

Yu LX ve arkadaşlarının transplantasyondan sonraki 6 ay içerisinde yapmış olduğu retrospektif çalışmada akciğer mantar enfeksiyonlarında *Candida spp.*(%95) ve *Aspergillus*(%5) türlerini saptamışlardır⁵⁵.

Kawecki ve arkadaşları 2001-2007 yılları arasında transplantasyon sonrasında solunum yolu örneklerinde enfeksiyon etkenlerini araştırmış çalışmaları sonucunda sırasıyla *Staphylococcus spp.*(%57.1) *A. baumannii*(%14.3) ve *C. albicans*(%28.6) etkenlerini bildirmişlerdir⁵².

Çalışmamızda transplantasyondan sonra solunum yolu şikayeti bulunan 9 hastanın üst solunum yolundan alınan örneklerin kültürlerinde *A.baumannii* 4(%44.44), *K. pneumoniae* 3(%33.33), *A. fumigatus* ve *C. albicans* 1(%11.11) üredi. Çalışmaya alınan 45 hastadan 10(%22.22)'unda *M. tuberculosis* çalışılan kültürlerde etken tespit edilmedi.

Transplantasyon sonrası virus enfeksiyonları böbrek transplantı alıcılarında morbiditenin ve mortalitenin nedenidir ve bu enfeksiyonlardan başlıca indüksiyon veya rejeksiyon tedavisi için kullanılan immunsupresifler sorumludur. CMV ve BKV böbrek nakli sonrasında en sık görülen viral enfeksiyonlardandır^{56,61}.

Ersoy ve arkadaşları 2011 Haziran ve 2013 Ekim tarihlerinde retrospektif olarak yapmış oldukları çalışmada 126 böbrek transplantasyonu yapılan hastayı incelemişler. Transplantasyon sonrası İmmunsupresif tedavi süresince Real Time-PCR yöntemiyle CMV DNA pozitifliğini 35(%27.7) olarak saptamışlardır⁵⁶.

İnci ve arkadaşlarının Şubat-Ekim 2002 tarihleri arasında 30 böbrek transplantasyonu yapılmış olan immunsupresif tedavi almış hastalarda 15'er gün aralıklarla 100. güne kadar aldığı kan örneklerinde Real Time-PCR yöntemiyle yapmış oldukları çalışmada CMV DNA pozitifliği 5(%16.7) olarak bulunmuştur⁵⁷.

Erkmen ve arkadaşlarının Nisan 1992-Eylül 2017 tarihleri arasında böbrek transplantasyonu yapılmış 388 hastada yapmış oldukları çalışmada, 35 hastanın ilk 1 ay içerisinde 3(%8.6)'ünde, 1. ve 6. ay arasında 13(%37)'ünde, 6. ay sonrasında 19(%54,3)'unda CMV DNA pozitifliği tespit edilmiştir⁵⁸.

Eidgahi ve arkadaşlarının 2012-2014 tarihleri arasında yapmış olduğu retrospektif çalışmada, ilk 1 yıl içerisinde 247 hastanın 64(%25.9)'ünde Real Time-PCR yöntemiyle CMV DNA pozitifliği bulunmuştur⁵⁹.

Çalışmamızda immunsupresif tedavi almamış olan ve transplantasyondan sonra immunsupresif tedavi almış hastalardan 1. 3. ve 6. ay sonrası alınan kan örneklerinde Real Time-PCR yöntemiyle CMV virusun viral yüklerine bakıldı. Hastalardan transplantasyon öncesi alınan kan örneklerinde CMV DNA pozitifliği saptanmadı.

Çalışmamızda böbrek nakli sonrasında 41 hastanın 25(%60.98)'inde CMV pozitifliği bulundu. Bu 1. ayda 16(%40), 3. ayda 11(%26.8), 6. ayda 8(%22.9) idi. Bunlardan 8'inde birden çok pozitiflik saptandı.

Alessandro ve arkadaşları 2015-2017 tarihleri arasında retrospektif olarak yapmış oldukları çalışmada 78 hastanın (en az 6 ay takip süresince) 14(% 17.9)'ünde BKV DNA pozitif bulmuşlardır⁶⁰.

Sood ve arkadaşları 2007-2010 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada 1 yıl süresince takibi yapılmış 240 hastanın 165(%27)'inde BKV DNA pozitifliği bulmuşlardır⁶¹.

Pakfedrat ve arkadaşlarının 2010-2012 tarihleri arasında yaptıkları retrospektif çalışmada 108 hastanın 1. 2. ve 3. yıl boyunca takibinde 17(%15.7)'sinde BKV DNA pozitif bulunmuştur⁶².

Ziedina ve arkadaşları 2007 yılında, 37 hastayı en az 3 ay boyunca takip etmişler ve 6(%16) hastada BKV DNA pozitif bulmuşlardır⁶³.

Sanchez ve arkadaşları Şubat 2010 Aralık 2014 yılları arasında 244 hastayı en az 1 yıl boyunca takip etmişler ve 32(%12.6) hasta da BKV DNA'yı pozitif bulmuşlardır⁶⁴.

Bizim çalışmada hastalardan böbrek transplantasyonu öncesi immunsupresif tedavi almamış ve transplantasyondan sonra immunsupresif tedavi almış hastalarda Real Time-PCR yöntemiyle BK virusun viral yüklerine bakıldı. Hastalardan transplantasyon öncesi alınan kan örneklerinde BKV DNA pozitifliği saptanmadı.

Çalışmamızda ameliyat sonrasında 38 hastanın 11(%28.94)'inde BKV DNA pozitifliği bulundu. Bu 1. ayda 3(%7.9), 3. ayda 7(%18.9), 6. ayda 6(%17.1) idi. Bunlardan 5'inde birden çok pozitiflik saptandı.

Üroepitelde latent kalan ve sıklıkla immunsupresyon sonucu reaktivasyonla oluşan enfeksiyonda, epitel hücrelerinden idrara dökülen enfekte hücreler (decoy hücreleri) oluşur. Böbrek nakillerinde decoy hücre varlığı, BKV reaktivasyonunu belirlemede yardımcıdır^{41,42}.

Maia ve arkadaşlarının Kasım 2006-Aralık 2008 yılları arasında yapmış oldukları çalışmada böbrek transplantasyonu sonrası immunsupresif tedavi alan ve takibe alınan 50 hastada sitosantrüfuj yöntemiyle idrar sitolojisine bakılmış ve 12(%24) hastanın idrarında decoy hücresi gözlemlenmiştir⁶⁵.

Gouvea ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış olduğu prospektif çalışmada 32 hastanın 18(%56)'inde hem idrar sitolojisinde decoy hücresi hem de Real time PCR ile BKV DNA pozitifliği saptamışlardır⁶⁶.

Viscount ve arkadaşlarının 2005 yılının Nisan ayından itibaren 7 ay boyunca takibe aldıkları 204 hastanın idrar sitolojisine bakılmış ve 26(%13) hastanın idrarında decoy hücresi gözlemlenmiştir⁶⁷.

Chakera ve arkadaşlarının 1 Mayıs 2007-30 Nisan 2009 tarihleri arasında yapmış oldukları çalışmada 313 hastanın idrar sitolojisine bakılmış ve 56(%17.9)'sında decoy hücresi pozitif gözlemlenmiştir⁶⁸.

Bu çalışmada nakil sonrasında 31 hastada idrar sitolojisine bakıldı. Decoy hücresi pozitifliği 11(%35.49) olarak bulundu. Bu 1.ayda 2(%6.45), 3. ayda 9(%33.33), 6. ayda 8(%29.62)idi. Bunlardan 6'sında birden çok pozitiflik saptandı.

Maia ve arkadaşları çalışmalarında %24, Gouvea ve arkadaşları %56, Viscount ve arkadaşları %13, Chakera ve arkadaşları ise %17.6 decoy hücresi pozitifliği bulmuştur^{65,66,67,68}. Bizim sonuçlarımız bu araştırmacıların buldukları değerler arasında yer almıştır.

Gouvea ve arkadaşları çalışmalarında decoy pozitifliği olan 18 hastanın Real time PCR BKV DNA'sını da pozitif bulmuştur⁶⁶. Bizim çalışmamızda ise decoy pozitifliği tespit edilen 11 hastanın 8(%72.7)'inde BKV DNA pozitifliği tespit edildi.

Bizim çalışmamızda nakilden 1 ay sonra idrar sitolojisinde decoy hücresi pozitifliği görülen iki hastanın CMV ve BKV DNA'sı negatif olmakla birlikte, bu iki

hastanın 3. ve 6. ayda hem idrarın da decoy hücresi tespit edildi hem de BKV DNA'ları pozitif. Bu hastanın 3. ve 6. aylardaki CMV DNA'ları ise negatifti. Erken dönemde idrarda CMV'nin sitopatik etkisi daha zayıf olduğu için tespit edilememe oranı yüksekti. Bu iki hastada görüldüğü gibi BK virus için idrarda erken viral sitopatik etkiyi tespit etmek mümkün olduğundan özellikle ilk aylarda erken dönemde hastayı idrar sitolojisi ile takip etmenin daha etkin bir yöntem olduğu görüldü.

Bizim çalışmada 3 ay sonra decoy hücresi görülen bir hastanın BKV DNA'sı negatif bulundu. BKV DNA'sı 6. ayda da negatif olan bu hastada 6 ay sonra akut rejeksiyon tespit edildi. Hasta böbreğini kaybetti ve yeniden diyalize başladı. İdrarda tespit edilen decoy hücresinin varlığı, muhtemel BKV pozitifliği kanda negatif olsa bile rejeksiyon etkeni olarak düşünülebilir.

Böbrek transplantasyonunda cerrahi kadar, enfeksiyon ve immunsupresif tedavi de sürecin başarısında önemlidir. Bu iş multidisipliner çalışma gerektirmektedir. Multidisipliner çalışma sağlandığı takdirde hastaların mortalitesinde yüz guldürücü sonuçlar elde edilebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Böbrek nakli uygulanacak hastalarda enfeksiyon etkenlerini belirlemek amacıyla yaptığımız çalışmada

1. Nakil öncesi idrar kültürü yapılan 19(%100) hastada üreme olmadı. Nakilden sonra ise idrar kültüründe en sık *E. coli* 7(%31.81), *K. pneumoniae* ve *C. nonalbicans* 5(%22.72), *E. faecalis* 4(%18.18) üredi.
2. Ameliyat öncesinde hastaların 42'sinden kan kültürü yapıldı, bunlardan 40(%95.2)'nda üreme görülmedi, sadece 2(%4,8)'sinde bakteri üredi. Üreyen bakterilerden 1(%50)'i *Oligella ureolytica*, diğeri ise 1(%50) *S. hominis* idi. Nakil sonrasında kan kültüründe en sık *KNS* 7(%63.63), *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* 2(%18.18) ürediği tespit edildi.
3. Transplantasyondan sonra solunum sistemi şikayeti bulunan 9 hastanın üst solunum yolundan alınan örneklerin kültürlerinde *A.baumannii* 4(%44.44), *K. pneumoniae* 3(%33.33), *A. fumigatus* ve *C. albicans* 1(%11.11)) üredi. Çalışmaya alınan 45 hastadan tüberküloz şüphesiyle 10(%22.22)'undan alınan örneklerde *M. tuberculosis* üremedi.
4. Nakil sonrasında yara kültürü yapılan 10 hastada en sık *A. baumannii* 3(%30), *K. pneumoniae* ve *S epidermidis* 2(%20) ve *C.krusei* 1(%10) üredi.
5. Nakil sonrasında viral etkenler açısından BK virus ve CMV PCR yöntemiyle araştırıldı. Hastaların 11(%28.94)'inde BK virus pozitifliği, 25(%60.98)'inde CMV pozitifliği görüldü.
6. Nakil sonrasında idrar sitolojisine bakılan hastalardan 11(%35.49)'inde decoy hücresi pozitifliği tespit edildi. İdrar sitolojisinde görülen decoy pozitifliği ve negatifliği ile real time PCR yöntemiyle çalışılan CMV ve BKV DNA pozitiflikleri ve negatiflikleri karşılaştırıldığında, idrar sitolojisinin özellikle viral etkenlerden BKV araştırılması açısından önemli olduğu görüldü. İdrar sitolojisi PCR çalışamayan olgularda yol gösterici olabilir.
7. Takip edilen tüm hastalara ameliyattan 10 gün sonra CMV için Valganocyclovir başlandı ve 6 ay süreyle uygulandı. Hastalar CMV profilaksisi aldıkları için 1.aydan itibaren 3. ve 6. aylarda viral yükte azalma olduğu gözlemlendi. Buna rağmen çalışmaya alınan 45 hastadan enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybeden 8

- hastanın 5(%62,5)'inde CMV pozitifliği ve fırsatçı akciğer enfeksiyonu tespit edildi, 1(%12,5)'inde ise hem CMV hem de BKV pozitifliği tespit edildi.
8. İmmüsupresif tedavinin etkisi ile özellikle 3. ve 6. aylarda bazı hastalarda BKV viral yükünde artış gözlemlendi. Bu hastalara BKV için herhangi bir tedavi başlanmadı. Sadece hastaların BKV viral yüküne göre immüsupresif dozu ayarlanarak veya tamamen kesilerek hastalar takip edildi.
 9. İmmüsupresif tedavinin yoğun olarak uygulandığı 1-6. aylar arasında görülen viral enfeksiyonların (BKV ve özellikle CMV enfeksiyonu) ve bunlara eşlik eden fırsatçı enfeksiyonların böbrek transplantasyonu yapılan alıcılar için gerek böbrek kaybı gerekse hastanın hayatını kaybetmesi açısından risk oluşturduğu görüldü.
 10. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalar nakilden sonraki ilk 6 ay özellikle bakteri ve virus enfeksiyon etkenleri ve mantar etkenleri açısından dikkatle takip edilmelidir.
 11. Çalışmaya alınan 45 alıcı ve bunların vericileri arasındaki HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 doku grubu uyumları; 0/6 olan 1(%2.2), 1/6 olan 6(%13.3), 2/6 olan 6(%13.3), 3/6 olan 24(%53.4), 4/6 olan 3(%6.7), 5/6 olan ise 3(%6.7) kişiydi. Hasta ve verici arasında 6/6 HLA uyumu olan sadece 2(%4.4) kişi idi.
 12. Hayatını kaybeden 9 alıcının vericileri ile HLA uyumu ise 1'inde 4/6, 6'sında 3/6, 2'sinde ise 2/6 idi. HLA uyumu 4'ün üzerinde ve 2'nin altında olan olgularda ölüm gerçekleşmedi. Hayatını kaybeden alıcılardan 2'sinin vericisi kadaverik donör, 2'sininki kardeş, 3'ünün vericisi annesi, 2'sinin vericisi ise oğlu idi.
 13. Rejeksiyon gelişen 4 alıcının 3'ünün vericisi ile HLA uyumu 3/6 iken, 1'inin HLA uyumu ise 5/6 idi. HLA uyumu 5'in üzerinde ve 3'ün altında olan olgularda rejeksiyon gerçekleşmedi. Rejeksiyon gelişen alıcılardan 1'inin vericisi eşi, 1'inin annesi, 1'inin babası, 1 alıcının vericisi de oğlu idi.
 14. Böbrek nakli sonrasında rejeksiyon veya ölüm gerçekleşmeyen 33 hastanın 2(%6.06)'sinde HLA-A, B ve DRB1 uyumu 6/6, 2(%6.06)'sinde 5/6, 2(%6.06)'sinde 4/6, 16(%48.48)'sında 3/6, 4(%12.12)'ünde 2/6, 6(%18.18)'sında 1/6 idi. Vericisiyle arasında 0/6 doku uyumu olan hasta sayısı ise 1(%3.03) kişiydi.

KANAKLAR

1. **Sert Ş.** Böbrek Transplantasyonu El kitabı: Şengül A. Transplantasyon İmmünolojisi. *Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001*; 31-44.
2. **Dizer U, Yiğitler C, Aydoğan H.M.** Organ nakli ve Enfeksiyon. Yiğitler C. Organ Nakline Giriş. *Ankara:Ayrıntı Basımevi; 2011*; 3-4.
3. **Aytutuldu A.** Transplantasyon Sonrası erken dönemde Görülen üriner sistem enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Risk faktörleri. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi tıp fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, Adana, **2010**.
4. **Daskalaki E,Koukoulaki M, Bakalis A, Papastamopolulos, Belesiotou E, Perivolioti E, Skoutelis A, et al.** Blood stream infections in renal transplant recipients: a single centre study. *Transplantation Proceedings. 2014*; 46:3191-3193.
5. **Dizdar O.S, Ersoy A,Akalin.** Pneumonia after kidney transplant:incidence, risk factors,and mortality. *H.Exp Clin Transplant.2014 Jun*;12(3):205-11.
6. **Viale P.Scudeller L.G** Infectious complications after renal transplantation. *Ital Nefrol. 2004 Jan-Feb*;21 Suppl 26:S48-52).
7. **Kawecki D, Wszola M,Kwiatkowski A,et al.** Bacterial and fungal infections in the early post-transplant period after kidney transplantation: etiological agents and their susceptibility. *Transplant Proc 2014*,46(8):2733-7.
8. **Karadeniz A.** Böbrek transplantı alıcılarında transplantasyon sonrası dönemde görülen Enfeksiyonların sıklığı ve özellikleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, **2008**.
9. **Svobodova I.Honsova.C.** Infections after kidney transplantation. *Patol.2015* ;51(3):120-2.
10. **Novotna E, ViklickyO.** BK viral infection after renal transplantation.. *Vnitr Lek. 2008 Sep*;54(9):835-41.
11. **Akoğlu T.** Transplantasyon toleransı.,Deniz G. Badur S.İmmünolojide Gelişmeler-III., İstanbul; Erka Matbaacılık Tanıtım Hizmetler; **2001**: 151-159.
12. **Camcıoğlu Y.** Transplantasyon İmmünolojisi., Erten G, Deniz G. İmmünolojide Gelişmeler V. 1.Baskı, İstanbul :İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.,**2007**:1-6.
13. **.Sert Ş.** Böbrek Transplantasyonu El Kitabı. Bali M. Böbrek Transplantasyonunun Tarihçesi, Ankara:Bilimsel Tıp Yayınevi; **2001**:11-15.
14. **Karpuzoğlu T.** Organ Nakli İmmünobiyojisi. Karpuzoğlu T.Böbrek Nakli El Kitabı.,3. Baskı, Ankara:Güneş Kitabevi Ltd. Şti., **2003**:31-34.
15. **Yılmaz M.** Akut Hücresel Rejeksiyon. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri.,1.Baskı,Ankara:Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San.Tic.,**2016**:65-71.
16. **Özden İ.** Transplantasyon İmmünolojisi., Erten G, Deniz G. İmmünolojide Gelişmeler V. 1.Baskı, İstanbul :İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.,**2007**:73-78
17. **Tutkak H.** İmmünoşüpresyonun Laboratuvar Göstergesi., Erten G, Deniz G. İmmünolojide Gelişmeler V. 1.Baskı, İstanbul :İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.,**2007**:101-107.

18. **Koçak H.** Posttransplant Erken Dönem Medikal Komplikasyonlar. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri., 1. Baskı, Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic., **2016**:59-60.
19. **Yelken B.** Antikor Aracılı Rejeksiyon. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri., 1. Baskı, Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic., **2016**:73-8.
20. **Karpuzoğlu T.** Böbrek Naklinde İmmünbaskılayıcı İlaçlar ve Protokoller. Karpuzoğlu T. Böbrek Nakli El Kitabı., 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., **2003**:62-110.
21. **Duranay M, İnan A, Oğuz Y, et al.** Renal Transplantasyonda İmmünsüpresif İlaçlar. Sert Ş. Böbrek Transplantasyonu El kitabı Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; **2001**:120-137.
22. **Çakır Ü.** Posttransplant Erken Dönemde İmmünsüpresif ilaç Yönetimi. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri., 1. Baskı, Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic., **2016**:51-57.
23. **Demirağ A, Ersoy E, Gökçe Ö.** Transplantasyon Öncesi Alıcı ve Donör Değerlendirilmesi. Dizer U, Yiğitler C, Aydoğan H.M. Organ Nakli ve Enfeksiyon. Ankara: Ayrıntı Basımevi; **2011**:81-91.
24. **Sert Ş.** Böbrek Transplantasyonu El kitabı. Arman D. Renal Transplantasyon ve Enfeksiyon, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; **2001**:220-241.
25. **Güleç B.** Böbrek Nakli. Dizer U, Yiğitler C, Aydoğan H.M. Organ Nakli ve Enfeksiyon. Ankara: Ayrıntı Basımevi; **2011**:115-123.
26. **Acar A.** Donör Enfeksiyonları. Dizer U, Yiğitler C, Aydoğan H.M. Organ Nakli ve Enfeksiyon. Ankara: Ayrıntı Basımevi; **2011**:95-100.
27. **Keven K, Erbay E.** Organ Alıcısının Değerlendirilmesi. Karpuzoğlu T. Böbrek Nakli El Kitabı. 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., **2003**:130-145.
28. **Ecdar T.** Böbrek Naklinin Enfeksiyöz Komplikasyonları ve Yönetimi. Karpuzoğlu T. Böbrek Nakli El Kitabı. 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., **2003**:221-262.
29. **Bakır A.E.** Posttransplant Enfeksiyon Profilaksisi ve Aşılamalar. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri., 1. Baskı, Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic., **2016**:91-96.
30. **Ardıç N.** Gram Pozitif Bakteri Enfeksiyonları. Dizer U, Yiğitler C, Aydoğan H.M. Organ Nakli ve Enfeksiyon. Ankara: Ayrıntı Basımevi; **2011**:287-292.
31. **Bertiken R.** Gram Pozitif Koklar, Fakültatif Anaerob Gram Negatif Çomaklar. Bozkaya E. Tıbbi Mikrobiyoloji 2. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., **2013**:1-29, 51-81.
32. **Şahin İ, Çalışkan E.** Gram Pozitif Kok ve Basiller, Gram Negatif Koklar. Altındış M. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar Kitabı. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., **2013**:143-150.
33. **Çiçek A.Ç.** Enterobacteriaceae Türlerinin Genel Özellikleri ve Laboratuvar Tanısı. Altındış M. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar Kitabı. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., **2013**:157-186.
34. **Aşık G.** Nonfermenterler, Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas, Campylobacter, Helicobacter. Altındış M. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar Kitabı. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., **2013**:187-192.
35. **Tezer H, Seçmeer G.** Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonları. Hacettepe Tıp Dergisi, **2007**;38(1):1-7.

36. **Ustaçelebi Œ.** Sitomegaloviruslar., Dizer U, Yiğitler C, Aydoğın H.M. Organ nakli ve İnfeksiyon., Ankara:Ayrıntı Basımevi;2011:337.
37. **Yazıcı H.**Posttransplant CMV İnfeksiyonu. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri.,1.Baskı,Ankara:Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San.Tic.,2016:101-104.
38. **Süleymanlar G.** Organ Nakli Sonrası Uzun Dönem Yönetimi ve Komplikasyonları. Karpuzoğlu T.Böbrek Nakli El Kitabı.3. Baskı, Ankara:Güneş Kitabevi Ltd. Œti.,2003:182-220.
39. **Başçı A.** Organ Nakli Sonrası İlk iki Ay. Karpuzoğlu T.Böbrek Nakli El Kitabı.3. Baskı, Ankara:Güneş Kitabevi Ltd. Œti., 2003:163-181.
40. **Şeflek B.** Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplant Alıcılarında Epstein-Barr Virus, Cytomegalovirus ve Adenovirus enfeksiyonlarının İnsidansı. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı,Adana,2016.
41. **Alagöz S.** Renal Transplant Hastalarında BK Virus Enfeksiyonu. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul,2014.
42. **Us D.** Polyomavirüs İnfeksiyonları. Dizer U, Yiğitler C, Aydoğın H.M. Organ nakli ve İnfeksiyon.,Ankara:Ayrıntı Basımevi;2011:349-351.
43. **Türkmen A.** Posttransplant BKV İnfeksiyonu. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri.,1.Baskı, Ankara:Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San.Tic.,2016:97-100.
44. **Ak O,Yıldırım M, Küçük H.F,et al.** Infections in Renal Transplant Patients: Risk Factors and Infectious Agents. Transplantation Proceedings, 2013; 45(3):944-948.
45. **Kaya Œ, Ay N, Alp V,et al.** Böbrek nakli yapılan hastalarda idrar yolu enfeksiyonları: Sıklığı, etkenler ve risk faktörleri. Fırat Med J, 2015; 20(3):161-164.
46. **GarciaPrado M.E., Cordero E, Cabello V, et al.** Complicaciones infecciosas en 159 receptores de trasplante renal consecutivos infectious diseases in 159 consecutive kidney transplant recipients.Enfermedades infecciosas y microbiología clínica,2009; 27(1): 22-27.
47. **Aytutuldu A, Kurtaran B, Paydaş S,et al.** Renal ransplantasyon sonrası erken dönemde görülen üriner sistem enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve risk faktörleri. ANKEM Derg, 2010;24(4): 220-226.
48. **Arencibia N, Agüera M.L.,Rodelo C, et al.** Short-term outcome of untreated versus treated symptomatic bacteriuria in renal transplant patients.transplantation proceeding, 2016;48:2941-2943.
49. **Adamzka Z, Karczewski M, Cichanska L,et al.** Bacterial Infections in Renal Transplant Recipients. Transplantation Proceedings, 2015;47:1808-1812
50. **Kritikos A, & Manuel O.** Blood stream infections after solid-organ transplantation. Virulence. 2016;7:3,329-330.Erişim:<https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1139279>.
51. **Miller M.H., Alexander B.D., Sudan D.L.,et al.** Infections after kidney transplantation. Does age matter? Clinical Transplantation 2019; 33(4) Erişim:<https://doi.org/10.1111/ctr.13516>.-
52. **Kawecki D, Wszola M, Kwiatkowski A,et al.** Bacterial and fungal infections in the early post-transplant period after kidney transplantation: etiological agents and their susceptibility, Transplantation Proceedings, 2014; 46: 2733-2737.

53. **Affara N, Shaarawy H.** Study of the pattern of lower respiratory tract infection within the first year in renal transplantpatients. *EgyptianJournal of Chestdiseasesand tuberculosis*,**2015**;64:749-753.
54. **Kalra V, Agarwal S.K.,Khilnani G.C.,et al.** Spectrum of pulmonary infections in renal transplant recipients in the tropics: a single centre study. *İnternational Urology and Nephrology*, **2005**;37:551-559.
55. **Yu LX, Zeng MX.** Pulmonary fungal infection after renal transplantation: analysis of 40 cases. *Journal of Southern Medical Üiversity/ Nan FangYi Ke Da Xue Xue Bao*, **2016**; 36(6):880-3
56. **Ersoy A, Gültepe A, Sayılır E.L.,et al.** CMV profilaksisi alan böbrek nakli olan hastalarda CMV enfeksiyonu sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi, *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg*, **2013**; 43(3): 84-89.
57. **İnci M, Gökahmetoğlu S, Çetin M,** Transplantasyon yapılan hastalarda gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle sitomegalovirüs DNA varlığının araştırılması, *e-Journal of New Word Sciences Academy NWSA-MedicalSciences*, **2012**;7(2): 9-15.
58. **Erkmen P.E., Yıldız S, Derici Z. et al.** Böbrek nakli alıcılarında sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığının araştırılması Dokuz Eylül Üniversitesi hastanesi deneyimi, *Türkiye Organ nakli kuruluşları koordinasyon derneği XII. Kongresi.,Trabzon* **2018**: 80.
59. **Eidgahi E.S.,Lotfi Z, Tayefi M, et al.** Incidence and risk factors of common viral infections among renal transplant recipients during the first year post-transplant in North-eastern Iran, *Saudi j Kidney Dis Transpl*, **2019**;30:597-605.
60. **Alessandro M.D.,Poli L., Lai Q.,et al.** Automated intelligent microscopy for there cognition of decoy cells in urine samples of kidney transplantpatients, *Transplantation Proceedings*,**2019**;51:157-159.
61. **Sood P, Senanayake S, Sujeet K,et al.** Management and outcome of BK viremia in renal transplant recipients: A prospective single-center study, *Transplantation*,**2012**;94:814-821.
62. **Pakfetrat M, Yaghobi R, Salmanpoor Z,et al.** Frequency of polyomavirus BK infection in kidney transplant patients suspected to nephropathy, *Int J Organ Transplant Med.*,**2015**;6(2):77-84.
63. **Ziedina I, Folkmane I, Chapenko S, et al.** Reactivation of BK virus in the early period after kidney transplantation, *Transplantation proceedings*,**2009**;41(2):766-768.
64. **Sanchez D.M.,Garcia L.J., Sanchez D.M.,et al.** Renal function impairment in kidney transplantation: Importance of early BK virus detection, *Transplantation proceedings*, **2019**;51:350-352.
65. **Maia T.M.C., Silva S.F.R., Silva S.L., et al.** Polyomavirus-infected decoy cells in cytocentrifuged urine cytology specimens from renal transplant recipients, *Acta cytologica*,**2011**;55:445-448.
66. **Gouvea A.L.F., Cosendey R.I.J., Carvalho F.R., et al.** Pilot study of early monitoring using urinary screening for BK polyomavirus as a strategy for prevention of BKV nephropathy in kidney transplantation, *Transplantation Proceedings*, **2016**;48:2310-2314.
67. **Viscount H.B.,Eid A.J., Espy M.J.,et al.** Polyomavirus polymerase chain reaction as a surrogate marker of polyomavirus-associated nephropathy, *Transplantation*,**2007**;84:340-345.
68. **Chakera A, Dyar O.J.,Hughes E,et al.** Detection of polyomavirus BK Reactivation after renal transplantation using an intensive decoy cell surveillance program is cost-effective, *Transplantation*, **2011**;92:1018-1023.

69. **Savran Oguz F.** Transplantasyon İmmünolojisi. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri.,1.Baskı,Ankara:Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San.Tic., **2016**:27-34).



ÖZGEÇMİŞ

Adana’da 1969 yılında doğdu. İlköğretimini Lütfiye Kısacık İlkokulunda, ortaöğretimini Ziyapaşa Orta okulunda ve lise eğitimini Adana Borsa Lisesinde tamamladı. Çukurova Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünden 1991 yılında mezun oldu. Aynı yıl içerisinde Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dahiliye İmmünoloji Bilim Dalında Yüksek Lisans eğitime başladı. Yüksek Lisans eğitimini 1996 yılında tamamladı. Milli Eğitim Bakanlığına bağlı olarak 1996-2004 yılları arasında Tunceli, Ankara ve Adana’da öğretmen olarak görev yaptı. 2004 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalında uzman kadrosunda göreve başladı. 2014 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında doktora eğitimine başladı.