



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ OLMUŞ ÇOCUKLARDA SARS-
COV2 AŞI ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Batuhan KIPRAK

Antalya, 2025



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ OLMUŞ ÇOCUKLARDA SARS-
COV2 AŞI ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Batuhan KIPRAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa KOYUN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, mesleki gelişimime ve bilimsel yolculuğuma rehberlik eden, tezin başlangıcında bana güven ve ilham veren, sabrı ve hoşgörüsüyle üzerimde derin izler bırakan çok değerli hocam Prof. Dr. Sema Akman'a ve tezin ilerleyen dönemlerinde danışmanlığımı üstlenerek her adımda bilgi ve desteğini esirgemeyen, daima yanımda olduğunu hissettiren kıymetli hocam Prof. Dr. Mustafa Koyun'a, tez süresince bilgi ve desteğini her adımda bana gösteren değerli hocam Prof. Dr. Esvet Mutlu'ya, çalışmamızın başından sonuna kadar verdiği tüm emekler için Çocuk Nefroloji hemşiresimiz sayın Elif Onat'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Pediatrist olma yolunda birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan Akdeniz Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine ve uzmanlarına; asistanlık sürecimin her anında dayanışma ve dostluğunu hissettiğim, güzel anılar ve tecrübeler biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

Hayatıma anlam ve güç katan, en zor zamanlarda bile varlıklarıyla beni ayakta tutan sevgili aileme, başta biricik oğlum Kerem Kıprak'a ve bana her zaman inanan, desteğini ve sevgisini sonsuzca hissettiren kıymetli eşim ve yol arkadaşım Dr. Zeynep Gül Kıprak'a, ve desteklerini hiç esirgemeyen tüm sevdiklerime,

Sonsuz minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Batuhan Kıprak

2025 Antalya

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 <i>Pediyatrik Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi</i>	3
2.1.1 <i>Pediyatrik Böbrek Anatomisi</i>	3
2.1.2 <i>Pediyatrik Böbrek Fizyolojisi ve Patofizyolojisi</i>	4
2.1.3 <i>Sıvı-Elektrolit Dengesi ve Asit-Baz Düzenlemesi</i>	5
2.2 <i>Patofizyolojik Mekanizmalar ve Pediyatrik Böbrek Hastalıkları</i>	5
2.2.1 <i>Konjenital ve Genetik Faktörler</i>	5
2.2.2 <i>Akut Böbrek Hasarı</i>	5
2.2.3 <i>Kronik Böbrek Hasarı</i>	7
2.2.4 <i>Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY)</i>	9
2.3 <i>Pediyatrik Böbrek Nakli</i>	9
2.3.1 <i>Nakil Sonrası İmmünsüpresif Tedavi</i>	10
2.3.2 <i>İmmünsüpresif Protokol</i>	11
2.3.3 <i>Pediyatrik Özellikler ve Komplikasyonlar</i>	12
2.4. <i>COVID-19 Genel Bilgiler</i>	13
2.4.1 <i>COVID-19 Tanısı</i>	14
2.4.2 <i>Laboratuvar Testleri</i>	15
2.4.3 <i>COVID-19 Tedavisi</i>	16
2.4.4 <i>Pediyatrik Böbrek Nakil Hastalarında Covid-19</i>	18
2.5. <i>MRNA Aşıları ve Pfizer-Biontech Aşısı</i>	19
2.5.1 <i>Pediyatrik Böbrek Nakil Hastalarında Aşılama ve Pfizer-Biontech Aşısı</i>	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 <i>Çalışma Tasarımı ve Popülasyon</i>	23
3.2 <i>Veri Toplama</i>	23
3.3 <i>Hümmoral Yanıt Analizi</i>	24
3.4 <i>Hücresel Yanıt Analizi</i>	24
3.5 <i>SARS-CoV-2 IGRA Testi</i>	25
3.6 <i>İstatistiksel Analizler</i>	27
3.5 <i>Etik Onay</i>	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	44
6.SONUÇLAR	51

7.ÖZET	53
8.ABSTRACT	54
9.KAYNAKÇA	56



KISALTMALAR

AA	Amino Asit
AB	Antibiyotik
ABH	Akut Böbrek Hasarı
AC	Alternatif Akım
ACE2	Angiotensin Converting Enzyme 2 (<i>Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2</i>)
ADH	Antidiüretik Hormon
ARB	Angiotensin Receptor Blocker (<i>Anjiyotensin Reseptör Blokörü</i>)
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (<i>Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu</i>)
ATG	Anti-Thymocyte Globulin (<i>Anti-Timosit Globulin</i>)
BUN	Blood Urea Nitrogen (<i>Kan Üre Azotu</i>)
CD	Cluster of Differentiation (<i>Farklılaşma Kümesi</i>)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (<i>ABD Hastalık Kontrol Merkezi</i>)
COVID	Coronavirus Disease 2019 (<i>2019 Yeni Koronavirüs Hastalığı</i>)
CRP	C-Reaktif Protein
DNA	Deoksiribonükleik Asit
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (<i>Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı</i>)
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (<i>Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Test</i>)
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	Hemodiyaliz

IFN	Interferon
IGRA	Interferon-Gamma Release Assay (<i>İnterferon-Gama Salınım Testi</i>)
IL	İnterlökin
IVIG	Intravenous Immunoglobulin (<i>İntravenöz İmmünglobulin</i>)
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
MIS-C	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (<i>Çocuklarda Çoklu Sistem Enflamatuvar Sendromu</i>)
MMF	Mikofenolat Mofetil
mRNA	Messenger RNA (<i>Haberci RNA</i>)
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell (<i>Periferik Kan Mononükleer Hücresi</i>)
PCR	Polymerase Chain Reaction (<i>Polimeraz Zincir Reaksiyonu</i>)
pSOTR	Pediatric Solid Organ Transplant Recipient (<i>Pediatric solid organ nakli alıcısı</i>)
RNA	Ribonükleik Asit
RT-PCR	Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome (<i>Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu</i>)
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SFU	Spot Forming Unit
SOT	Solid Organ Transplant (<i>Solid organ nakli</i>)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Standart Sapma
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
Tx	Transplantasyon
WHO	World Health Organization (<i>Dünya Sağlık Örgütü</i>)

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1. Hastaların Klinik ve Demografik Veriler
- Tablo 2. Nakil Olan Hastaların Demografik Özellikleri
- Tablo 3. Post-Transplant Tedavi Protokolü
- Tablo 4. SARS-COV2 Hücresel ve Hümorale Yanıt Bulguları
- Tablo 5. 1. Ay Antikor Yanıtının Klinik ve Demografik Karşılaştırması
- Tablo 6. IGRA Test Sonucuna Göre Demografik Verilerin Karşılaştırması
- Tablo 7. IGRA Testi ile 1. Ay ve 12. Ay Antikor Yanıtı Karşılaştırması
- Tablo 8. Demografik Veriler ve Aşı Bağışıklığı
- Tablo 9. 12. Ay Değerlendirilen Hastalar ve COVID-19 Enfeksiyon Öyküsü
- Tablo 10. Yaş ile Aşı Bağışıklığı Arası Korelasyonel İlişki
- Tablo 11. Bağışıklık Değerlendirmesinden Önce Olunan Aşı Dozu Sayısı
- Tablo 12. COVID-19 Aşı Dozu Sayısı ve Geçirilen Enfeksiyona Dair Veriler
- Tablo 13. Aşı Doz Sayısı Grupları ile Hümorale/Hücresele Bağışıklık İlişkisi
- Tablo 14. Böbrek Nakli Hastalarında Aşı Dozu Sayılarına Göre Demografik Özellikler
- Tablo 15. KBH ve Nakil Olan Hastalar Arasında Aşı Bağışıklığı Değerlendirmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Periferik kan mononükleer hücrelerinin izole edilmesi ve IFN- γ ELISPOT yöntemiyle antijen-spesifik T hücre yanıtlarının kantitatif olarak değerlendirilmesini gösteren deneysel çalışma akışı.....25
- Şekil 2.** SARS-CoV-2'ye özgü antijenlerle stimüle edilen PBMC'ler kullanılarak, ELISPOT ve akım sitometrisi yöntemleriyle interferon- γ (IFN- γ) salınımı üzerinden hücresel bağışıklık yanıtının değerlendirildiği SARS-CoV-2 IGRA test protokolünün şematik gösterimi 26
- Şekil 3.** Sağlıklı bireyler (HD), COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş bireyler (COV) ve HERV-W pozitif örneklerde lenfosit, monosit ve granulosit popülasyonlarının akım sitometrisiyle değerlendirilmesini gösteren hücresel boyama paternleri ve floresan yoğunluk histogramları27
- Şekil 4.** 1. Ay ve 12. Ay Antikor Yanıtı ve IGRA Testi Yanıt Oranları31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Wuhan şehrinde, başlangıçta ciddi pnömoni vakaları şeklinde kendini gösteren ve hızla yayılan bir solunum yolu hastalığı salgını, yeni keşfedilen zarflı bir RNA koronavirüsünden kaynaklanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 7 Ocak 2020 tarihinde bu virüse 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) adını vermiştir (1, 2). Kısa bir süre sonra, virüs hızla dünya genelinde yayıldı. 11 Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019-nCoV ile ilişkili hastalığı "2019 yeni koronavirüs hastalığı" (COVID-19) olarak adlandırdı (3). Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi, daha sonra 2019-nCoV virüsünü "şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2" (SARS-CoV-2) olarak yeniden adlandırmıştır (4).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, nüfusun %22'sini 18 yaşından küçük çocuklar oluşturmaktadır. Buna karşılık, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) COVID-19 Yanıt Ekibi, 2 Nisan 2020 itibarıyla yaş bilgisi bilinen 149.082 COVID-19 vakasının %1,7'sinin (2572 vaka) 18 yaşından küçük pediatrik hastalarda görüldüğünü bildirmiştir (5). Hastalık kontrol merkezi COVID-19 Yanıt Ekibi, hastaneye yatış durumu bilinen tüm pediatrik hastaların %20'sinin hastaneye yatırıldığını, buna karşın 18-64 yaş arasındaki tüm yetişkinler arasında bu oranın %33 olduğunu tahmin etmiştir (5).

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) bulunan çocuklar için en etkili tedavi yöntemlerinden biridir. Ancak transplantasyon sonrası hastalar, rejeksiyonu önlemek amacıyla immünsupresif tedavi aldıklarından, enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale gelirler (6). Özellikle COVID-19 pandemisi sürecinde ortaya çıkan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, organ nakilli bireylerde daha ağır seyredebildiğine dair veriler, bu hasta grubunun koruyucu aşı uygulamalarına ne ölçüde yanıt verdiğini araştırmayı önemli kılmıştır (7).

mRNA teknolojisine dayanan Pfizer-BioNTech (BNT162b2) COVID-19 aşısı, hem erişkin popülasyonda hem de sağlıklı çocuklarda yüksek immünojenite ve iyi bir güvenlik profili göstermiştir (8). Bununla birlikte, immünsprese pediatrik transplant alıcılarında aşıya karşı oluşan bağışıklık yanıtı, sağlıklı yaşlılarına kıyasla farklılık gösterebilmekte; antikör düzeylerinin daha düşük ve/veya yanıtın daha kısa süreli olabileceği bildirilmektedir (9). İmmünsupresif tedavinin türü,

dozu, nakil süresi ve ek komorbiditeler gibi faktörler, bu yanıtın oluşmasında belirleyici rol oynayabilmektedir (10).

Transplantasyon sonrası koruyucu bağışıklık yanıtının sağlanması kadar aşı güvenliği de kritik öneme sahiptir. mRNA aşılarının genel popülasyonda ciddi yan etki profilinin düşük olduğu gösterilmiş olsa da pediatrik böbrek nakli alıcılarında aşı güvenliği, olası akut rejeksiyon tetiklenmesi ya da greft fonksiyonlarında bozulma gibi risk faktörleri açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmeye ihtiyaç duymaktadır (11, 12).

Bu tez çalışmasının temel amacı, böbrek nakli olmuş çocuklarda Pfizer-BioNTech (BNT162b2) mRNA COVID-19 aşısının etkinliğini ve güvenlik profilini değerlendirmektir. Bu kapsamda;

1. Aşı sonrası oluşan hümorale ve hücresele bağışıklık düzeylerini belirlemek,
2. İmmünespresyon rejimi, nakil süresi ve ek risk faktörleri gibi değişkenlerin aşı yanıtına etkisini incelemek,
3. Elde edilen veriler doğrultusunda, pediatrik böbrek nakilli hastalara yönelik aşılama protokollerinin geliştirilmesine katkı sunmak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pediatrik Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi

2.1.1. Pediatrik Böbrek Anatomisi

Pediatrik dönemde böbrek anatomisi, erişkin döneme kıyasla önemli farklılıklar gösterir ve bu farklılıklar, çocukluk çağındaki renal hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde büyük önem taşır. Böbrekler, karın boşluğunun arka duvarında, retroperitoneal konumda yer alan fasulye şeklinde çift organlardır. Yenidoğan ve erken bebeklik döneminde böbrekler, henüz tamamlanmamış bir büyüme ve gelişme sürecinde olduklarından, yetişkin böbreğine kıyasla daha küçük ve yüzeysel olarak lobüllü bir görünüme sahip olabilir. Doğumla birlikte böbreklerdeki lobülasyon giderek azalır ve çocukluk yıllarının ilerlemesiyle daha düzgün bir kontura kavuşur. Bununla birlikte, çocuklar büyüdükçe hem böbreğin kortikal kısımları hem de medüller piramitler orantılı biçimde genişler ve sonuçta böbreğin anatomik yapısı erişkin formuna yaklaşır (13, 14).

Çocukların böbreklerinde dikkat çeken bir diğer anatomik özellik, böbreklerin konumudur. Yenidoğanlarda böbrekler, genellikle erişkin konumuna kıyasla daha aşağı seviyede yer alır ve spinal kolonun büyümesiyle birlikte zamanla daha üst seviyeye doğru hareket ederler. Ayrıca, vasküler yapıda da pediatrik döneme özgü farklılıklar görülür. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde renal arterler daha dar bir çapa sahip olabileceğinden, cerrahi girişimler veya radyolojik değerlendirmeler sırasında özel önem taşır. Kanlanma başlıca *a. renalis* üzerinden sağlanır; bunun yanında çocuklarda özellikle ek aksesuar damarlar da gözlenebilir ve bu durum böbrek nakli cerrahisinde veya ürolojik ameliyatlarda önemlidir.

Histolojik açıdan değerlendirildiğinde, böbreğin temel fonksiyonel birimi olan nefronun sayısı ve glomerül çapı çocukluk çağında hızla artar. Nefronların büyük bölümü fetal dönemde gelişmiş olmakla birlikte, doğum sonrası dönemde bu nefronların tam fonksiyonel kapasiteye ulaşabilmesi biraz zaman alır. Pediatrik dönemde böbreklerin matürasyon sürecine devam etmesi, hem sıvı-elektrolit dengesinin sağlanmasında hem de metabolik atıkların uzaklaştırılmasında önemli roller üstlenir. Bu nedenle, çocuk hastalarda böbrek patolojilerini değerlendirirken anatominin bu dinamik yönü her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (13, 14).

2.1.2. **Pediatric Böbrek Fizyolojisi ve Patofizyolojisi**

Glomerüler Filtrasyon Hızı ; Böbrek fonksiyonlarının nicel bir göstergesi olup, vücuttaki sıvı ve atık dengenin sağlanmasında kritik bir öneme sahiptir. Yenidoğanlarda GFH, erişkin düzeyinin belirgin şekilde altında başlar. Doğumdan sonraki ilk haftalarda artış göstermeye başlar ve genellikle yaşamın ilk 1-2 yılı içinde erişkin seviyelerine ulaşır. Bu artış, hem renal perfüzyon basıncının yükselmesi hem de glomerüllerin anatomik ve fonksiyonel olgunlaşmasıyla ilişkilidir. Prematüre bebeklerde ise bu süreç daha yavaş olabilmekte, dolayısıyla ilaç doz ayarlamalarında ve sıvı dengesinde ek dikkat gerekmektedir (15, 16).

- **Nefron gelişimi ve sayısı:** Gebelik süresince büyük oranda tamamlanır; ancak doğum sonrasındaki ilk aylarda fonksiyonel matürasyon devam eder.
- **Renal kan akımı:** Erken dönemde düşüktür, sistemik kan basıncının yükselmesi ve vasküler direncin düzenlenmesiyle birlikte çocukluk boyunca artar.

Tübüler Reabsorpsiyon ve Sekresyon; Pediatric dönemde tübül fonksiyonlarının tam olgunlaşmaması, özellikle ilk aylarda sıvı ve elektrolit dengesinde önemli dalgalanmalara yol açar. Yenidoğan böbreği, idrarı yeterince konsantre etme kapasitesinden yoksun olduğu için dehidratasyona eğilim artmıştır. Benzer şekilde, asit-baz düzenlemesi için gerekli amonyogenez ve hidrojen iyonu sekresyonu da bu dönemde yeterince gelişmemiştir; bu nedenle metabolik asidoz durumlarında bebekler çok daha hızlı stabilize olabilir (17).

- **Proksimal Tübül Fonksiyonları:** Bu bölgede sodyum, su, amino asit, glukoz ve bikarbonat gibi önemli maddelerin büyük oranda geri emilimi gerçekleşir. Yenidoğanlarda proksimal tübül transport mekanizmaları henüz tam matür değildir.
- **Henle Kulpu:** İdrar konsantrasyonu ve dilüsyonu süreçlerinin merkezinde yer alır. Pediatric dönemde Henle kulpunun daha kısa oluşu veya tam gelişmemesi, idrar konsantrasyon kapasitesini kısıtlar.
- **Distal Tübül ve Toplayıcı Kanallar:** Son aşamada su ve sodyumun ince ayarını yaparak vücudun sıvı-elektrolit dengesini korur. Çocukluk boyunca hormon (özellikle aldosteron ve ADH) duyarlılığı artar (18).

2.1.3. Sıvı-Elektrolit Dengesi ve Asit-Baz Düzenlemesi

Bebekler ve çocuklar, yüksek metabolik hız ve gelişmekte olan böbrek yapısı nedeniyle sıvı-elektrolit dengesizliklerine erişkinlerden daha yatkındır. Örneğin, yenidoğanların günlük su gereksinimi kg başına erişkinlere göre daha yüksektir. Ancak renal immatürite nedeniyle idrar konsantrasyonu yetersiz olabilir ve hipernatremi veya hiponatremi gibi bozukluklar daha kolay gelişebilir. Benzer şekilde, renal asit atılım mekanizmaları tam gelişmediğinden, pediatrik popülasyonda metabolik asidoz ve alkaloz tabloları sıklıkla görülür (19).

2.2. Patofizyolojik Mekanizmalar ve Pediatrik Böbrek Hastalıkları

2.2.1. Konjenital ve Genetik Faktörler

Pediatrik dönemde böbrek hastalıklarının önemli bir kısmı konjenital veya genetik temellidir. Örneğin polikistik böbrek hastalığı, vezikoüreteral reflü ve obstrüktif üropati gibi konjenital malformasyonlar erken yaşta kronik böbrek hastalığına (KBH) neden olabilir. Bu hastalıklar sıklıkla nefron oluşum sürecine veya böbrek outflow (ıkış) yollarına zarar vererek böbreğin gelişimini ve işlevini kısıtlar (20).

• **Konjenital Anomaliler:** Doğumsal  reteropelvik bileşke darlıkları, renal agenezi veya hipoplazi gibi anormallikler erken dönemde ciddi böbrek fonksiyon kaybına yol açabilir.

• **Genetik Sendromlar:** Alport sendromu, nefronoftizi gibi hastalıklar, ilerleyici böbrek bozukluğunun temel nedenleri arasında yer alır.

2.2.2. Akut Böbrek Hasarı (ABH)

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarının ani ve genellikle geri dönüşlü şekilde bozulmasıyla karakterizedir. Pediatrik popülasyonda, son yıllarda yapılan çalışmalarla, AKI (Acute Kidney Injury) ve pRIFLE (pediatric RIFLE), KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) gibi evreleme sistemleri tanımlanmış ve bu alanda standart terminoloji kullanımı yaygınlaşmıştır (21). ABH, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) veya serum kreatinin düzeyindeki hızlı artış ya da idrar çıkışındaki ciddi azalma (oligüri)  zerinden tanımlanır. Pediatrik hastalarda

serum kreatinin baz değerini bilmek zordur, bu nedenle ABH tanısı ve sınıflaması, klinisyenler açısından daha dikkatli değerlendirme gerektirir.

Akut böbrek hasarı, primer olarak u ana kategoriye ayrılır: prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal (obstrüktif) (22)..

Prerenal: Hipovolemi, sepsis, kardiyak yetersizlik, yanıklar veya Şiddetli dehidratasyon gibi nedenlerle böbreğe giden kan akımının azalması sonucu geliŐir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda dehidratasyon çok hızlı ortaya çıkabilir, dolayısıyla prerenal ABH en sık görülen formdur.

Renal (intrinsik): Doğrudan böbrek parankim hasarını içerir. Akut tübüler nekroz (ATN), akut glomerülonefrit, interstisyel nefrit ve vaskülit gibi durumlar bu grupta yer alır. Nefrotoksik ilaç kullanımı (aminoglikozidler, nonsteroid antiinflanmatuar ilaçlar, kemoterapötikler vb.) da renal dokuyu hasara uğratabilir.

Postrenal (obstrüktif): İdrar akışının üreter, mesane veya üretra seviyesinde tıkanması sonucu ortaya çıkar. Doğumsal obstrüktif ropatiler (r. Posterior retral valv) veya akut tıkanma (taŐ, tümör vb.) postrenal ABH gelişimine neden olabilir. ABH, ocuklarda sıklıkla oligüri (idrar miktarının <1 mL/kg/saat veya <0.5 mL/kg/saat olması), anüri veya nonspesifik semptomlarla (halsizlik, iştahsızlık, kusma, konfüzyon) kendini gösterebilir. Sıvı yüklenmesi belirtileri (dem, hipertansiyon) veya dehidratasyon bulguları da tanı sürecinde ipucu verir (23). Laboratuvar incelemelerinde serum kreatinin, kan üre nitrojeni (BUN) ve elektrolit dengesizlikleri (hiperkalemi, hiponatremi, hiperfosfatemi vb.) sık rastlanan bulgulardır.

Görüntüleme (renal ultrasonografi vb.), ABH etiyolojisinin (rneğin postrenal tıkanıklık varlığı) belirlenmesinde önemli rol oynar. Bazı merkezlerde böbrek biyopsisi, intrarenal nedenlerin ayırıcı tanısında gerekebilir.

ABH tedavi ve yönetiminde temel ilkeler Őunlardır (24):

- **Prerenal nedenlerin düzeltilmesi:** Sıvı replasmanı, hemodinamik stabilizasyon.
- **Renal nedenlerde destek tedavi:** Nefrotoksik ilaçların kesilmesi, intravenöz sıvı ve elektrolit ayarlaması, gerekirse diyaliz.

- **Postrenal nedenlerde obstrüksiyonun giderilmesi:** Cerrahi veya girişimsel radyolojik yöntemler (ör. stent yerleştirme).

Çocuklarda acil diyaliz endikasyonları arasında şiddetli hiperkalemi, aşırı sıvı yüklenmesi ve üremi sayılabilir. Prerenal ABH vakalarında, hızlı ve uygun tedavi ile böbrek fonksiyonları genellikle geri dönebilirken, renal doku hasarının derin olduğu vakalarda kronik böbrek hastalığına geçiş söz konusu olabilir.

2.2.3. Kronik Böbrek Hasarı (KBH)

Kronik böbrek hastalığı (KBH), üç aydan uzun süren yapısal veya fonksiyonel böbrek anormalliği olarak tanımlanır. Pediatrik popülasyonda, GFH'nin 60 mL/dk/1.73 m²'nin altına düşmesi (ya da proteinüri, hematuri, görüntüleme yapısal bozukluk varlığı gibi kalıcı böbrek hasarı belirtilerinin üç aydan uzun sürmesi) KBH tanısına işaret eder (20, 25). KBH, evrelendirme sisteminde evre 1'den (normal veya hafif azalmış GFH) evre 5'e (son dönem böbrek yetmezliği) kadar sınıflandırılır.

Erişkin popülasyonda diyabet ve hipertansiyon en yaygın KBH nedenleri iken, pediatrik hastalarda konjenital anomaliler, genetik hastalıklar veya glomerülonefritler ön plandadır. Sık görülen etyolojiler arasında şunlar sayılabilir (26):

- **Konjenital anomaliler** (Renal hipoplazi, displazi, vezikoüreteral reflü, posterior üretral valv vb.)
- **Herediter kistik hastalıklar** (Örneğin polikistik böbrek hastalığı)
- **Kronik glomerülonefrit** (FSGS, IgA nefropatisi vb.)
- **Tekrarlayan pyelonefrit ve üriner enfeksiyonlar**

Prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı ve intrauterin büyüme geriliği de KBH gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Ayrıca kontrolsüz hipertansiyon ve proteinüri, böbrek hasarını hızlandıran faktörler arasında yer alır.

KBH, erken dönemde asemptomatik seyredebilir. Çocuklar çoğunlukla geç dönemde fark edilen büyüme geriliği, anemi, kemik-mineral bozuklukları (renal osteodistrofi), elektrolit dengesizlikleri (hiperkalemi, hiperfosfatemi) ve üremiye bağlı semptomlarla (bulantı, kusma, iştahsızlık) ortaya çıkar (27). Hipertansiyon ve

sıvı retansiyonu da sıkça gözlenir. KBH tanısında serum kreatinin, eGFR hesaplamaları (Schwartz formülü vb.), idrar tetkiki (proteinüri, hematüri), görüntüleme çalışmaları (ultrasonografi, sintigrafi) ve gerekirse genetik testler yol göstericidir. İlerleyici böbrek hasarı saptandığında, çocuk düzenli izleme alınarak böbrek fonksiyonlarındaki değişimler, büyüme ve beslenme durumu takip edilir. Kardiyovasküler risklerin azaltılması da yönetimin önemli bir parçasıdır (28).

KBH yönetiminin temel hedefleri, progresyonu yavaşlatmak ve komplikasyonları (hipertansiyon, anemi, kemik-mineral bozuklukları vb.) hafifletmektir. Ana yaklaşımlar şu şekilde özetlenebilir:

Diyet ve Beslenme Desteği: Protein, fosfor, sodyum kısıtlaması vb. Çocukların büyümesini destekleyecek yeterli kalori alımı önemli olduğundan, diyet planı bireyselleştirilir.

Medikal Tedavi

- Antihipertansif ilaçlar (ACE inhibitörleri, ARB'ler),
- Fosfat bağlayıcılar, aktif D vitamini,
- Eritropoietin tedavisi (anemi kontrolü için),
- Büyüme hormonu (bazı endikasyonlarda).

Renal Replasman Tedavileri

- Periton diyalizi veya hemodiyaliz,
- Böbrek nakli (en etkin uzun vadeli seçenek).

Çocuğun evre 5 (son dönem böbrek yetmezliği) düzeyine gelmesi, diyaliz veya nakil gerekliliğini doğurur. Pediatrik yaş grubunda nakil, sadece yaşam süresini artırmakla kalmaz, büyüme ve gelişmeyi de destekler. Uzun dönemde nakil hasta takipleri, immünsupresif tedavinin yan etkileri ve greft fonksiyonunu koruma stratejilerini içerir (29).

2.2.4. Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY)

Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY), GFH'nin 15 mL/dk/1.73 m²'nin altına inmesi veya böbrek işlevlerinin hayatı sürdüremeyecek ölçüde azaldığı aşamadır (30). Bu dönemde hastalar, diyaliz (hemodiyaliz veya periton diyalizi) veya böbrek nakli gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Pediatrik popülasyonda, SDBY'ye kadar ilerleyen birçok olgu konjenital ya da herediter böbrek hastalıklarından kaynaklanmaktadır.

Hemodiyaliz: Çocuklarda vasküler erişim zorlayıcı olabilir. Arteriyovenöz fistül veya santral venöz kateterle uygulanan hemodiyaliz, intradialitik hipotansiyon, kanama ve enfeksiyon riski gibi ek sorunları beraberinde getirebilir.

Periton Diyalizi: Pediatrik yaş grubunda sıklıkla tercih edilir. Evde uygulanabilme, daha az kardiyovasküler dalgalanma, okula devam edebilme gibi avantajları bulunsa da peritonit, kateter tıkanması gibi komplikasyonlar mevcuttur.

Diyaliz, geçici bir çözüm olup, nihai hedef genellikle böbrek naklinin gerçekleştirilmesidir. Bununla birlikte, tüm çocuklar nakil için hemen uygun olmayabilir; altta yatan ek hastalıklar veya cerrahi engeller diyalizin uzun süreli uygulanmasını gerektirebilir (31).

2.3. Pediatrik Böbrek Nakli

Pediatrik böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tanısı konan çocuklarda, diyalizin orta veya uzun vadede getirdiği komplikasyonlar ve yetersizlikler düşünüldüğünde, daha etkin ve uzun süreli bir tedavi seçeneğidir. Yetişkin popülasyonuna kıyasla nakil yapılan çocuklarda hedef sadece hayatta kalmak değil, aynı zamanda büyüme ve gelişme potansiyelini en üst düzeyde tutmak, sosyal ve duygusal gelişimi desteklemektir. Bu nedenle pediatrik böbrek nakli, multidisipliner bir yaklaşım ile dikkatli bir planlama ve sıkı bir izlem gerektirir (26).

Pediatrik hastalarda nakil endikasyonu, erişkinlerle benzer şekilde SDBY'nin (GFH <15 mL/dk/1.73 m²) varlığı olarak özetlenebilir. Ancak çocuklarda bu durum, çoğu zaman konjenital anomaliler, vezikoüreteral reflü, polikistik böbrek hastalığı, nefronoftizi, Alport sendromu veya kronik glomerülonefrit gibi farklı nedenlere dayanır. Dolayısıyla altta yatan hastalığın karakteri ve ek sistemik bulgular da (ör. kemik deformiteleri, karaciğer tutulumları,

genetik sendromlar) nakil kararı alırken göz önünde bulundurulmalıdır (20). Nakil donör tipleri ve donör seçimi iki şekilde olup;

- **Canlı Vericili Nakil;** Pediatrik nakillerde en sık donör kaynağı ebeveynlerdir. Canlı vericiden naklin avantajı, planlanabilir bir cerrahi olması ve genellikle doku uyumunun daha iyi olmasıdır.

- **Kadavra Donör Nakli;** Bazı ülkelerde pediatrik hastalar için özel düzenlemeler veya bekleme listeleri mevcuttur. Ancak kadavradan organ bekleme süresi uzun olabilir. Bu da çocukların daha uzun süre diyalize bağlı kalmasına, büyüme ve gelişme geriliğinin derinleşmesine yol açabilir (32).

2.3.1. Nakil Sonrası İmmüsupresif Tedavi

Pediatrik organ nakli hastalarında immüsupresif tedavi, greft reddini önlemek ve uzun dönem greft sağ kalımını artırmak amacıyla uygulanmaktadır. Ancak, bu tedavi enfeksiyonlara yatkınlık, büyüme ve gelişme üzerinde olumsuz etkiler, kardiyovasküler risk faktörlerinde artış ve aşı yanıtlarında azalma gibi çeşitli klinik sonuçları da beraberinde getirmektedir (33). Özellikle COVID-19 pandemisi, bağışıklığı baskılanmış pediatrik nakil hastalarında aşılama stratejilerinin önemini artırmış ve bu popülasyonda bağışıklık yanıtının değerlendirilmesi kritik bir araştırma alanı haline gelmiştir (34).

Pediatrik nakil hastalarında kullanılan immüsupresif rejimler genellikle kalsinörin inhibitörleri (tacrolimus, siklosporin), antiproliferatif ajanlar (mikofenolat mofetil, azatioprin), glukokortikoidler (prednizon, metilprednizolon) ve biyolojik ajanları (belatacept, timoglobulin) içermektedir (35). Kalsinörin inhibitörleri, T-hücre aktivasyonunu baskılayarak greft reddini önlerken, uzun dönem kullanımda nefrotoksisite, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi komplikasyonlara neden olabilir (36). Mikofenolat mofetil ve azatioprin gibi antiproliferatif ajanlar, lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek immün yanıtı baskılar; ancak, özellikle mikofenolat mofetilin aşılarla karşı antikor yanıtını azaltabileceği gösterilmiştir (37). Glukokortikoidler, immüsupresyonun temel bileşenlerinden biri olmakla birlikte, uzun süreli kullanımda büyüme geriliği, osteoporoz, hiperglisemi ve hipertansiyon gibi önemli yan etkilere yol açabilmektedir (38).

İmmünespresif tedavi altındaki pediatrik hastalarda enfeksiyon riski, immün baskılanmanın derecesine bağılı olarak değişkenlik gösterir. Özellikle *Cytomegalovirus* (CMV), *Epstein-Barr virüsü* (EBV) ve *Pneumocystis jirovecii* gibi fırsatçı enfeksiyonlar, morbidite ve mortaliteyi artıran önemli patojenlerdir (35). Enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla antiviral (valgansiklovir, asiklovir), antifungal (vorikonazol, flukonazol) ve *Pneumocystis jirovecii* profilaksisi uygulanmaktadır. Bununla birlikte, bu hastalarda aşılama stratejileri, bağışıklık yanıtlarının zayıf olması nedeniyle standart popülasyondan farklı bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

COVID-19 pandemisi, bağışıklığı baskılanmış çocuk nakil hastalarında aşı etkinliğini değerlendirmek için önemli bir dönüm noktası olmuştur. Pfizer-BioNTech (BNT162b2) mRNA aşısının bu hasta grubundaki immün yanıtı, genel popülasyona göre daha düşük olabilir. Mikofenolat mofetil ve yüksek doz steroid kullanan hastalarda, aşı sonrası nötralizan antikor seviyelerinde belirgin azalma görülmüştür. Bu nedenle, aşılama sonrası bağışıklık yanıtının yakından takip edilmesi ve gerekirse ek dozlarla desteklenmesi önerilmektedir.

2.3.2. İmmünespresif Protokol

Transplantasyon gününde 500 mg/m² dozunda başlanan metilprednizolon, ikinci günde 80 mg/m²'ye düşürülür ve üçüncü ayda 5 mg/m²/gün dozuna ulaşana kadar kademeli olarak azaltılır. Üç veya daha fazla HLA uyumsuzluğu bulunan alıcılarda ek olarak antitimosit globulin veya basiliksimab kullanılır.

Standart salınımlı tacrolimus preparatları, operasyonun bir gün öncesinde 0.15 mg/kg/doz olacak şekilde, günde iki kez başlanmaktadır. Tacrolimus tedavisine ek olarak, idame immünespresif tedavi kapsamında antiproliferatif ajanlar (mikofenolat mofetil 1200 mg/m²/gün, mikofenolik asit 860 mg/m²/gün veya azatioprin 1–2 mg/kg/gün) ve prednizon (5 mg/gün) kullanılmaktadır.

Hedeflenen takrolimus kan düzeyleri şu şekilde belirlenmektedir:

- İlk 6 ay: 10–12 ng/mL
- İkinci 6 ay: 8–10 ng/mL
- İlk yıldan sonra: 4–8 ng/mL

Bu protokol, greft sağkalımını optimize etmek ve akut rejeksiyon riskini en aza indirmek amacıyla uygulanmaktadır.

2.3.3. Pediatrik Özellikler ve Komplikasyonlar

- **Büyüme Üzerine Etkiler:** Steroidlerin büyüme baskılayıcı yan etkisi, çocukluk döneminde önemli bir sorundur. Uzun süreli steroid kullanımına bağlı obezite, hipertansiyon ve hiperglisemi gibi sorunlar da çocukları olumsuz etkiler.
- **Nefrotoksisite:** Özellikle tacrolimus gibi ilaçlar, uzun dönemde hem kronik hem de akut nefrotoksisiteye yol açarak greft fonksiyonunu tehdit edebilir.
- **İlaç Uyumu:** İmmüsupresiflerin düzenli ve yeterli dozda alınması, rejeksiyon ataklarının önlenmesinde kritik önemdedir. Ancak özellikle ergenlik dönemindeki hastalarda ilaç uyumu sorunları sık görülmektedir.

Rejeksiyon Tipleri

- **Akut Rejeksiyon:** Genellikle ilk altı ay içerisinde görülebilir ve yüksek doz steroid veya diğer rejeksiyon tedavileri ile kontrol altına alınabilir.
- **Kronik Rejeksiyon:** Yavaş ilerleyici bir seyir gösterir, uzun dönemde greft fonksiyon kaybına neden olabilir. Düşük düzeyde immünolojik aktivite, vasküler değişiklikler, toksik ilaç etkileri gibi çoklu faktörler rol oynar (39).

Nakil sonrası dönemde sıkı bir multidisipliner takip protokolü uygulanır. Başlıca izlenmesi gereken parametreler:

- **Greft Fonksiyonunun Değerlendirilmesi:** Serum kreatinin, BUN, eGFR ve idrar miktarı takip edilir; bu değerlerdeki ani değişiklikler akut rejeksiyona veya teknik sorunlara işaret edebilir.
- **Enfeksiyon Riski:** İmmüsupresyon altında olan çocuklarda viral (CMV, EBV, BK virüs), bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar yakından izlenir. Profilaktik ilaçlar (ör. kotrimoksazol) sıklıkla verilir.
- **Büyüme ve Gelişme:** Yakın izlem, diyet düzenlemeleri ve gerekirse büyüme hormonu tedavisi ile desteklenebilir.
- **Metabolik Yan Etkiler:** Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus gibi komplikasyonlar düzenli kontrollerde değerlendirilmeli, gerekli durumlarda medikal tedaviye eklenmelidir (40).

Başarılı bir pediatrik böbrek nakli, çocuklarda diyalize kıyasla daha iyi büyüme, gelişme ve fiziksel aktivite imkânı sunar. Ayrıca, okul devamlılığı ve sosyal uyum açısından nakil, çocukların yaşam kalitesini belirgin şekilde yükseltir. Literatür verileri, çocuklarda nakil sonrası 1 ve 5 yıllık greft sağkalım oranlarının

erişkin popülasyonla benzer veya bir miktar daha üstün olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, uzun dönemde kronik rejeksiyon, tekrarlayan enfeksiyonlar, ilaç uyumu ve psikososyal faktörler greft kaybı veya suboptimal böbrek fonksiyonlarıyla sonuçlanabilmektedir (40).

2.4. COVID – 19 GENEL BİLGİLER

COVID-19, 2019 yılının sonlarında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde ortaya çıkan, "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan bir koronavirüsün etken olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19'u pandemi olarak ilan etmiştir (41). SARS-CoV-2, damlacık ve temas yoluyla bulaşan yüksek enfektivite kapasitesine sahip bir virüstür. Özellikle kapalı ve kalabalık ortamlarda, hava yoluyla taşınan damlacıkların solunması veya kontamine yüzeylere temas sonrasında ellerin yıkanmadan yüze teması ile enfeksiyon hızla yayılabilmektedir.

Koronavirüs ailesinden olan SARS-CoV-2, daha önce SARS-CoV ve MERS-CoV gibi önemli salgınlara neden olan virüslerle benzerlik göstermektedir. Spike (S) proteini aracılığıyla insan hücre yüzeyindeki ACE2 (anjiyotensin dönüştürücü enzim 2) reseptörüne bağlanarak hücre içine girer ve çoğalır. Özellikle akciğer dokusunda ve diğer bazı organlarda (böbrek, kalp, damar endotelinde) ACE2 reseptörünün varlığı, virüsün çoklu organ tutulumuna yol açabilmesine zemin hazırlar (42).

Pandeminin ilerlemesiyle birlikte SARS-CoV-2, spike proteininde mutasyonlar göstererek yeni varyantlar (Alfa, Beta, Delta, Omikron vb.) üretmiştir. Bu varyantlar, bulaştırıcılık, klinik seyir ve aşılarla karşı duyarlılık bakımından farklılıklar sergileyebilir (43). Örneğin, Omikron varyantı çok yüksek bulaş potansiyeline sahipken, ağır hastalık oranının görece daha düşük olduğu bildirilmektedir. Ancak immünsupresif tedavi altındaki hastalar veya ek komorbiditeleri bulunan bireyler için bu varyantların dahi ciddi tablolara yol açma riski söz konusu olabilir.

COVID-19, hızlı bulaşma özelliği nedeniyle kısa süre içinde dünya geneline yayılmıştır. DSÖ verilerine göre milyarlarca vaka ve milyonlarca ölüm rapor edilmiştir. Pandeminin başlangıcında en yüksek mortalite ve morbidite riskinin ileri

yaş gruplarında ve komorbid hastalığı olanlarda (hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik akciğer ve böbrek hastalıkları, immünsuprese durumlar) olduğu ortaya konmuştur (44). Çocuklar ve genç erişkinler, başlangıçta daha düşük oranda ağır seyre sahip gibi görünse de, vaka sayısı arttıkça ciddi enfeksiyonların ve Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) gibi komplikasyonların pediatrik popülasyonda da görülebildiği anlaşılmıştır.

SARS-CoV-2, hücre içine girdikten sonra hızlı replikasyon potansiyeline sahiptir ve konağın immün sistemiyle etkileşime girerek yoğun inflamatuvar yanıt oluşturabilir. Özellikle IL-6, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımına yol açan “sitokin fırtınası”, akciğerler başta olmak üzere çeşitli organlarda doku hasarına neden olabilir (45). Akciğerlerde gelişen alveoler hasar ve inflamasyon, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tablosuna yol açarken, vasküler endotel hasarı tromboz riskini yükseltmekte, kardiyak tutulum da ciddi aritmi ve miyokard hasarı oluşturabilmektedir.

Klinik olarak erişkinlerde en sık görülen semptomlar; ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı, tat ve koku kaybı, halsizlik, miyalji olabilirken nefes darlığı, hipoksi, pnömoni, ARDS, sepsis ve çoklu organ yetmezliği gibi ağır tablolar görülebilir. Çocuklarda çoğu vaka asemptomatik veya hafif semptomlarla seyredebilmekle birlikte, yüksek ateş, şiddetli öksürük, karın ağrısı ve ishal gibi semptomlar da gelişebilir (46). Özellikle yeni doğanlar ve ek kronik hastalığı olan çocuklar, ağır seyir riski taşımaktadır. Ayrıca, enfeksiyonu atlatan bazı çocuklarda MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) denilen, ateşle birlikte kalp, böbrek, beyin gibi birçok organ sistemini etkileyen ağır bir inflamatuvar tablo ortaya çıkabilir. Bu sendrom, tedavi edilmediği takdirde şok ve organ yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

2.4.1. COVID-19 Tanısı

COVID-19 tanısında ilk aşama, klinik semptomların ve epidemiyolojik öykünün değerlendirilmesidir. Özellikle semptomatik çocuklarda (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, tat-koku kaybı, karın ağrısı veya ishal vb.) ve son 14 günde doğrulanmış vaka teması varsa, COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenmek gerekir. Bununla birlikte, çocuklar asemptomatik veya minimal semptomlarla da hastalığı geçirebilir. Pediatrik popülasyonda belirtiler erişkinlere göre daha hafif

olabileceğinden, tanıda klinik öykü ve yakın temas hikâyesi daha da önem kazanır (47).

2.4.2. Laboratuvar Testleri

RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)

• Altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilir. Nazofaringeal veya orofaringeal sürüntü ile alınan örnekte virüsün genetik materyali (RNA) saptanır. Çocuklarda numune alımı sırasında iş birliği sorunu yaşanabileceğinden, burun içi sürüntü tekniğine özen gösterilmelidir.

• PCR testinin sensitivite ve spesifitesi yüksek olsa da, preanalitik faktörler ve örnek alma zamanının hastalığın evresine göre değişmesi test sonuçlarını etkileyebilir.

Antijen Testleri

• Hızlı sonuç vermesi nedeniyle tarama amaçlı kullanılabilir. Fakat erişkinlerde olduğu gibi, pediatrik hastalarda da antijen testlerinin duyarlılığı PCR'a oranla daha düşüktür. Semptom süresi 5-7 günden fazla olan çocuklarda yalancı negatif sonuç riski artar.

Antikor (Serolojik) Testleri

- IgM ve IgG gibi antikorların tespiti, enfeksiyonun geçirilip geçirilmediği hakkında bilgi verebilir; ancak akut tanıda rutinde tercih edilen bir yöntem değildir.
- MIS-C (Multisistem İnflamatuar Sendrom) şüphesinde, serolojik testlerin pozitifliği çocukta daha önce asemptomatik veya hafif semptomlarla geçirilmiş COVID-19'u destekleyebilir (46).

Görüntüleme Yöntemleri

- **Akciğer Grafisi:** Pediatrik olgularda hafif bulgular olduğunda normal olabilir; ancak pnömonisi olan hastalarda infiltrasyon alanları gözlenebilir.
- **Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Erişkinlere kıyasla çocuklarda radyasyon maruziyetini azaltma kaygısı daha yüksek olduğu için BT endikasyonu kısıtlıdır. Özellikle komplike seyrettiği düşünülen vakalarda, buzlu cam opasiteleri, bilateral infiltrasyonlar ve konsolidasyon gibi tipik bulgular saptanabilir.

Diğer Laboratuvar Bulguları; Çocuklarda genelde lenfopeni, CRP ve ferritin yüksekliği erişkinlere kıyasla daha sınırlı olabilir. Ağır vakalarda IL-6 gibi enflamatuvar sitokin düzeylerinin yükseldiği, D-dimer ve fibrinojen seviyelerinin de arttığı gözlenebilir. MIS-C şüphesi olan vakalarda kardiyak enzimler (troponin, BNP) ve ekokardiyografik değerlendirmeler önemlidir (48).

2.4.3. COVID-19 Tedavisi

COVID-19 enfeksiyonunun pediatrik hastalardaki tedavisi, büyük ölçüde semptom şiddetine, çocuğun yaşına, altta yatan ek hastalıkların varlığına ve olası komplikasyonların erken tanısına bağlı olarak değişmektedir. Çoğu vakada çocuklar, erişkinlere kıyasla daha hafif veya asemptomatik bir seyirle hastalığı geçirir de, belirli bir grup pediatrik hastada ciddi solunum yetmezliği, çoklu sistem tutulumları veya multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) gibi ağır tablolar görülebilir (49, 50). Bu nedenle tedavinin temel yaklaşımları; semptomları hafifletmek, virüsün vücutta yayılımını sınırlamak ve gelişebilecek komplikasyonları zamanında kontrol altına almaktır.

Hafif ve orta şiddetteki COVID-19 olgularında, çoğunlukla semptomatik ve destekleyici tedavi yeterli olmaktadır (49). Ateş, öksürük veya boğaz ağrısı gibi belirtilerde parasetamol veya ibuprofen kullanılabilir; sıvı kaybı olan küçük çocuklarda ise oral veya intravenöz sıvı replasmanı planlanarak dehidratasyonun önüne geçilir. Beslenme durumunun yakından izlenmesi ve gerekirse kalori-protein takviyesinin yapılması, özellikle büyüme çağındaki hastaların genel durumunu düzeltmek açısından önem taşır (50). Ayrıca, hafif hipoksisi olan çocuklarda nazal kanül veya basit maske ile oksijen desteği sağlanarak oksijen saturasyonunun %92–94 ve üzerinde kalması hedeflenir. Altta yatan kardiyopulmoner, nörolojik veya immüsupresif hastalığı olan çocuklar ise hastalığın hafif formda olsa dahi yakın takip gerektirebilir; bu durumda, hastaneye yatış endikasyonu daha düşük eşik değerlerle konulabilir (48, 49)

Daha ciddi seyre sahip, pnömoni veya akut solunum sıkıntısı yaşayan çocuklarda hastanede yatış ve yoğun bakım desteği gerekebilir. Bu aşamada antiviral ilaçlardan (örneğin remdesivir) yararlanılabileceği gibi, tabloya eşlik eden hiperinflamasyon bulguları varsa kortikosteroidler (deksametazon vb.) eklenerek inflamatuvar yanıt kontrol altına alınmaya çalışılır (51). Çocuklarda solunum

yetmezliğinin derinleŖtiđi olgularda invaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon devreye sokulur (52). Sıvı yönetimi, hipotansiyon ve Ŗok belirtileri olduğu takdirde inotropik destekler ve gerekirse ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) gibi ileri yoğun bakım yöntemleri değerlendirilir. Tüm bu süreçte, potansiyel bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskini göz önüne alarak, uygun indklenmiŖ veya profilaktik antibiyotik kullanımı da gündeme gelebilir; ancak bu karar, pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve yoğun bakım ekibinin ortak değerlendirmesiyle alınır (49).

Çocuklar arasında en dikkat çekici komplikasyonlardan biri olan MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) tablosu, COVID-19 enfeksiyonunun akut dönemi veya sonrasında ortaya çıkar (48, 50). Bu tablo, yüksek ateŖ, karın ağrısı, döküntü, konjonktivit, miyokardit ve diğer organ tutulumlarıyla seyreder. MIS-C tanısı konan çocuklarda birincil tedavi, intravenöz immün globulin (IVIg) ve yüksek doz kortikosteroid uygulamasını içerir (50). Ağır vakalarda tocilizumab veya anakinra gibi ek immünmodülatör ilaçlar da gündeme gelebilir. Aynı zamanda, destek tedavileri ve kardiyak izlem de ihmal edilmemeli; kalp fonksiyonları gerektiğinde ekokardiyografi ve biyokimyasal kardiyak belirteçlerle düzenli olarak takip edilmelidir (48).

Taburculuk sürecine yaklaŖılırken çocukların beslenme durumları, klinik bulguları ve laboratuvar değerleri stabil hle getirilir. Evde izleme dönemi için aileye semptom takibi, ilaç uyumu ve koruyucu önlemler (maske, el hijyeni, kalabalık ortamlardan kaçınma) konusunda bilgi verilir (47, 49, 50). AŖılanma durumu da gözden geçirilmeli; varsa eksik aŖılar (zellikle COVID-19 aŖısı, pnömokok, influenza vb.) planlanmalıdır (49, 50). İmmünsupresyon altında olan veya ek kronik hastalığı bulunan çocukların, taburculuk sonrası pediatrik nefroloji, kardiyoloji ya da ilgili branŖlarla multidisipliner Ŗekilde takibi de önemlidir. Böylece hastalığın ilerleyen dönemlerinde oluŖabilecek geç sekeller (rneğin kardiyak, nörolojik veya böbrek fonksiyon bozuklukları) erken dönemde fark edilip tedavi edilebilir.

COVID-19'un pediatrik hastalardaki tedavisinde temel yaklaŖım, olgu bazında risk değerlendirmesi yapılarak semptom kontrolü ve komplikasyon önlemeye odaklanmaktır (49, 50). Hafif formlar çoğunlukla destek tedavisiyle

linik iyileşme gösterirken, ağır pnömoni, ARDS veya MIS-C gelişen çocuklar yoğun bakım ve özel tedavi protokolleri gerektirir. İmmünmodülatör ilaçlar ve antiviral tedaviler seçilmiş vakalarda uygulanmakla birlikte, her bir ilacın etkinliği ve güvenliği konusunda pediatrik veriler kısıtlı olduğundan, bu süreçte multidisipliner ekip çalışması ve güncel kılavuzların rehberliği esastır (51, 52).

2.4.4. Pediatrik Böbrek Nakil Hastalarında COVID-19

Pediatrik böbrek nakilli hastalar, immünsupresif tedavi altında olmaları nedeniyle COVID-19 enfeksiyonuna karşı sağlıklı popülasyona kıyasla daha hassas bir gruba temsil eder (53). İmmünsupresyonun derecesi ve türü, T lenfosit fonksiyonları başta olmak üzere konağın savunma mekanizmalarını baskılayarak, SARS-CoV-2'nin vücutta daha kolay çoğalmasına ve enfeksiyonun daha ağır seyretmesine yol açabilir. Bu durum, ağır pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi ciddi komplikasyonları beraberinde getirebilir (54). Üstelik atipik veya hafif semptomlarla seyretme ihtimali, tanıda gecikmelere neden olabilir ve geç kalınan müdahaleler hem nakledilen organın hem de hastanın genel durumunun olumsuz etkilenmesiyle sonuçlanabilir.

COVID-19'un genel pediatrik popülasyonda gözlenen hafif-orta dereceli tabloya benzer şekilde başlayabilmekle birlikte, nakil hastalarında yüksek viremi riski ve yetersiz immün yanıt, enfeksiyonun hızla ilerleyip ağır formlara evrilmesine neden olabilir. Tanı sürecinde RT-PCR testi altın standart yöntem olarak kabul edilir; ancak immünsupresif tedavinin viral temizlenmeyi geciktirmesi, test sonuçlarının güvenilirliğini azaltabileceğinden, klinik şüphe ve laboratuvar bulgularıyla birlikte hareket etmek gerekir (48). Bazı hastalarda akciğer BT'sindeki belirgin infiltrasyonlar veya buzlu cam opasiteleri, tanıya yardımcı olurken, böbrek fonksiyon bozukluğu gelişen veya nakil reddi kuşkusu bulunan çocuklarda ek ürolojik ve nefrolojik incelemeler de yapılabilir.

Tedavi yaklaşımında, COVID-19 ile mücadelenin gerektirdiği antiviral ve immünmodülatör ilaçların seçimi, nakil hastalarında bağışıklık sisteminin dengesi gözetilerek planlanır (55). Ağır tablolarda remdesivir gibi antiviral ajanların yanı sıra, kortikosteroid veya tocilizumab gibi ek ilaçlar da düşünülebilir; ancak mikofenolat mofetil veya tacrolimus dozlarının geçici olarak azaltılması veya

kesilmesi konusunda, rejeksiyon riski göz önünde bulundurularak çok dikkatli karar verilir (56). Özellikle yüksek doz kortikosteroidler, sitokin fırtınasını baskılayarak hastalığın şiddetini azaltabilirken, ek enfeksiyon riskini de yükseltebilmektedir. Çocuğun kliniğinde ani kötüleşme veya laboratuvar parametrelerinde (kreatinin, CRP, ferritin, D-dimer gibi) hızlı değişimler, tedavinin yoğunlaştırılmasını gerektirebilir.

Hastalık süresince düzenli böbrek fonksiyonu takibi, olası akut veya kronik rejeksiyon ataklarının erken saptanması için kritik önemdedir. Çocuklarda, yoğun bakım desteğini gerektiren solunum yetmezliği veya ARDS geliştiğinde oksijen tedavisi, mekanik ventilasyon ve sıvı dengesinin hassas yönetimi esastır (52). Taburculuk sonrası dönemde ise nakil ekibi, çocuk nefrolojisi, enfeksiyon hastalıkları ve gerekirse immünoloji uzmanlarıyla sıkı iş birliği devam eder; çünkü COVID-19 atlatılmış olsa bile, ek kardiyak veya renal sekellerle karşılaşma olasılığı söz konusudur. Ayrıca, bu dönemde hastanın COVID-19 aşılama durumu da tekrar gözden geçirilmeli; nakil sonrası dönemde genelde 3-6. ayda önerilen aşı uygulamaları, varyantlara göre güncellenebilecek rapel (hatırlatma) dozlarıyla desteklenebilir (55).

2.5. mRNA Aşıları ve Pfizer-Biontech Aşısı

mRNA aşıları, bir patojene (örneğin SARS-CoV-2) ait hedef proteini kodlayan mRNA dizisinin lipid nanoparçacıklar içinde sunulmasına dayanan oldukça yenilikçi bir aşı teknolojisidir (57). Bu yaklaşım, hücreye giren mRNA'nın ribozomlar tarafından okunarak virüsün spike proteini gibi antijenik bölgelerini sentezletmesi ve bağışıklık sisteminin bu proteine karşı antikor ve T hücreleri yanıtı geliştirmesi temelinde çalışır. mRNA aşılarının hızlı üretilebilmesi, genetik dizilim güncellemelerine elverişli olması ve hücre çekirdeğine girmediği için konak DNA'sına kalıcı etki riskinin düşük görülmesi gibi avantajları, COVID-19 pandemisinde dünya çapında büyük ilgi uyandırmıştır (58). Bununla birlikte, -70°C gibi düşük ısılarda saklama gerekliliği, lojistik açıdan zorluklar yaratmış; anafilaksi veya miyokardit gibi nadir ancak ciddi yan etkiler, özellikle ergen ve genç erişkin erkeklerde dikkat çekmiştir (59).

Pfizer-BioNTech (BNT162b2) aşısı, mRNA teknolojisinin COVID-19'a karşı kullanımındaki öncü örneklerden biridir ve Faz 3 çalışmalarında %90'ın

üzerinde koruma oranı sergilemesiyle öne çıkmıştır (60). Bu aşındaki mRNA, SARS-CoV-2'nin spike proteininin prefüzyon konformasyonunu kodlayan, modifiye edilmiş nükleotitler içeren bir dizilime sahiptir. Enjekte edildiğinde, hücre sitoplazmasına giren mRNA spike proteini sentezletir ve bu protein antijen sunan hücreler tarafından immün sistemdeki lenfositlere tanıtılır. Böylece hem humoral (B hücresi-antikorlara dayalı) hem de hücresele (T hücresi aracılı) bağışıklık yanıtı tetiklenir. Milyonlarca dozun dünya çapında uygulanması sonucunda, yaygın bildirilen yan etkiler enjeksiyon bölgesinde ağrı, hafif ateş, baş ağrısı ve yorgunluk gibi semptomlar olurken; miyokardit, perikardit ya da anafilaksi vakaları nispeten daha seyrek ancak önemli reaksiyonlar olarak kayıtlara geçmiştir (59). Uygulanan doz rejimleri yaş gruplarına ve yerel sağlık otoritelerinin belirlediği protokollere göre değişebilmekte; örneğin 12 yaş üstündekiler için tam doz, 5-11 yaş arası çocuklar için düşük doz kullanılmaktadır (61).

Aşının etkinliği, SARS-CoV-2'nin Alfa, Beta, Delta ve Omikron gibi varyantlarıyla ortaya çıkan antijenik değişikliklere rağmen ağır hastalık ve hastaneye yatış riskini belirgin ölçüde düşürerek devam etmiştir. Buna rağmen, varyantların bağışıklık kaçış mekanizmaları ve zamanla azalan antikör seviyeleri gibi faktörler, rapel (hatırlatma) dozlarının uygulamasını gündeme getirmiştir (62). mRNA teknolojisinin varyantlara adaptasyonu görece kolay olması, Pfizer-BioNTech ve benzeri aşılarda içerik güncellemeleriyle koruma düzeyinin korunabileceği umudunu doğurmuştur. Son dönemde organ nakilli veya immünsuprese çocuklar gibi yüksek riskli gruplarda da Pfizer-BioNTech aşısının kullanımına dair araştırmalar yoğunlaşmış; bu grupta antikör düzeylerinin sağlıklı bireylere göre düşük kalabilmesine rağmen, ağır COVID-19'un engellenmesi bakımından belirgin yarar sağladığı rapor edilmiştir (63). Gelecekte yapılacak uzun süreli takip ve yeni varyant temelli aşı güncellemeleri, mRNA aşılardının bu popülasyonlarda optimal doz rejimlerini daha net ortaya koyacaktır.

2.5.1. Pediatrik Böbrek Nakil Hastalarında Aşılama ve Pfizer-Biontech

Aşısı

Pediatrik böbrek nakilli hastalarda, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sağlıklı bireylere göre daha ağır seyretme potansiyeli taşır. İmmünsupresyon, çocuğun konak savunma mekanizmalarını baskılayarak virüsün yayılımını kolaylaştırırken,

aynı zamanda konakçıya ait enflamatuar tepkilerin sinsi gelişmesine veya aşırıya kaçmasına neden olabilir (54). Bu bağlamda, COVID-19'a karşı mRNA aşıları, özellikle Pfizer-BioNTech (BNT162b2), çocukluk döneminde organ nakli yapılmış hastaların korunmasında anahtar role sahiptir. Literatür, bu popülasyonda antikor yanıtının sağlıklı akranlara göre daha düşük olabileceğini, ancak yine de şiddetli hastalık ve hastaneye yatış riskini önemli ölçüde azalttığını bildirmektedir (63).

Nakil sonrası yoğun immünsupresif protokoller, çoğu zaman tacrolimus, mikofenolat mofetil ve kortikosteroid kombinasyonundan oluşur. Bu ilaçların özellikle B ve T lenfosit yanıtlarını baskılaması, aşılara karşı gelişen hümorale ve hücresele bağışıklığı kısmen engelleyebilir. Örneğin, mikofenolat mofetil, B hücre çoğalmasını doğrudan etkileyerek antikor oluşumunu azaltabilir; dolayısıyla Pfizer-BioNTech aşısıyla sağlanan korumanın düzeyi de daha sınırlı kalabilir (11). Bununla birlikte, antikor yanıtı düşük saptanan bazı nakil hastalarında, T hücresi aracılı bağışıklık yanıtının sağlandığına dair raporlar mevcuttur ve bu durumun ağır COVID-19 geçirme riskini yine de düşürebileceği öne sürülmüştür.

Aşı zamanlaması, nakil sonrası dönemin özelliğine göre planlanmalıdır. Uzman görüşleri ve kılavuzlar genellikle naklin ardından ilk 3-6 aylık sürede yoğun immünsupresyon olduğu için aşı yanıtının çok düşük kalabileceğini belirtir; ancak pandemi koşullarında enfeksiyon riski yüksek seyrediyorsa, klinik kararlar daha erken aşılama da tercih edilebilmektedir (64). Bazı transplant merkezleri, nakil çocuklarda aşı öncesi ve sonrasında antikor düzeylerini (örn. anti-spike IgG) ve gerektiğinde T hücresi aktivitesini izleyerek ek doz planlaması yapar. Üçüncü hatta dördüncü doz rapel uygulamalarının, düşük antikor düzeylerini belirgin şekilde yükselttiği gösterilmiştir (65).

Ek rapel dozları ile varyant güncellemeli aşılar, nakil hastalarında COVID-19 kaynaklı morbidite ve mortalite riskini daha da azaltma potansiyeline sahiptir. mRNA aşı teknolojisinin esnekliği, ortaya çıkan SARS-CoV-2 varyantlarına (Örneğin Omikron) karşı aşı içeriğinin hızla uyarlanabilmesine imkân tanır. Literatürde, güncellenmiş formülasyonların nakilli hastalarda da benzer düzeyde güvenlik profili ve tatmin edici bir bağışıklık yanıtı oluşturabileceği üzerinde durulmaktadır (58). Bu bağlamda, nakilli çocukların aşı takvimi periyodik antikor

ölçümleri, ek rapel dozu gereksinimi ve varyant adaptasyonları dikkate alınarak sürekli güncellenmelidir.

Pediyatrik böbrek nakilli hastaların Pfizer-BioNTech (BNT162b2) aşısı ile aşılanması, bağışıklığın immünyüpresyon altında dahi COVID-19'un ciddi komplikasyonlarına karşı belirgin koruma sağlayabileceğini göstermiştir. Antikor yanıtının kısmen baskılanması, tek başına aşılama başarısızlığı anlamına gelmez; hücresel immünyitenin sağlanması ve ek dozlarla antikor düzeyinin artırılması mümkündür. Bu süreçte, nakil ekibi, çocuk nefrolojisi, enfeksiyon hastalıkları ve immünyoloji uzmanlarının iş birliği hayati önem taşır. Aşı öncesi ve sonrası dönemlerde greft fonksiyonunun ve genel sağlığın yakından izlenmesi, riskli semptomların erken tespiti ve müdahalesiyle organ reddi ve ağır COVID-19 vakaları en aza indirilebilir (64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Popülasyon

Bu çalışma, prospektif, gözlemsel ve tek merkezli bir kohort araştırmasıdır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda izlenen kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısı almış ve böbrek nakli olmuş çocuk hastalarda, SARS-CoV-2 aşısına karşı gelişen hümmoral ve hüccresel bağışıklık yanıtı değerlendirilmiştir.

Hastalarda SARS-COV-2 aşı etkinliği hastaların mRNA aşısı/aşıları olduktan 1 ay ve 1 yıl sonra incelenmek istenmiştir. Dahil edilme kriterlerine uyan böbrek nakli olmuş hastalar ve KBH hastaları telefonla aranarak, mRNA aşısı ve çalışmamız hakkında detaylı bilgi verilmiş, aşının gerekliliği anlatılmış ve aşı uygulaması sonrasında 7 Ekim 2021 – 1 Nisan 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğine çağırılarak kan örnekleri alınmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- 12–18 yaş arasında olmak
- KBH evre III–V tanısı almış olmak (KDIGO 2012) ve böbrek nakli öyküsünün bulunması
- SARS-CoV-2 aşısı (mRNA) planlanmış olmak
- Bilgilendirilmiş onamın ebeveyn(ler)den ve 12 yaş üzeri bireylerden alınmış olması

Hariç tutma kriterleri:

- Aşılama öncesi PCR ile doğrulanmış COVID-19 geçirmiş olmak
- İmmün sistemi etkileyen başka bir hastalık
- Aşı sonrası ciddi advers reaksiyon (anafilaksi, febril atak, nörolojik olay vb.)

3.2. Veri Toplama

Tüm hastalar için “Hasta Kayıt Formu” doldurulmuştur. Formda aşağıdaki veriler yer almaktadır:

- Demografik bilgiler: Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, BKI
- Klinik bilgiler: Tanı, tanı yaşı, diyaliz/Tx süresi, primer hastalık
- İlaçlar: İmmüsupresif tedavi protokolü

- COVID-19 ile ilişkili veriler: Semptomlar, aşı tarihleri, yan etkiler

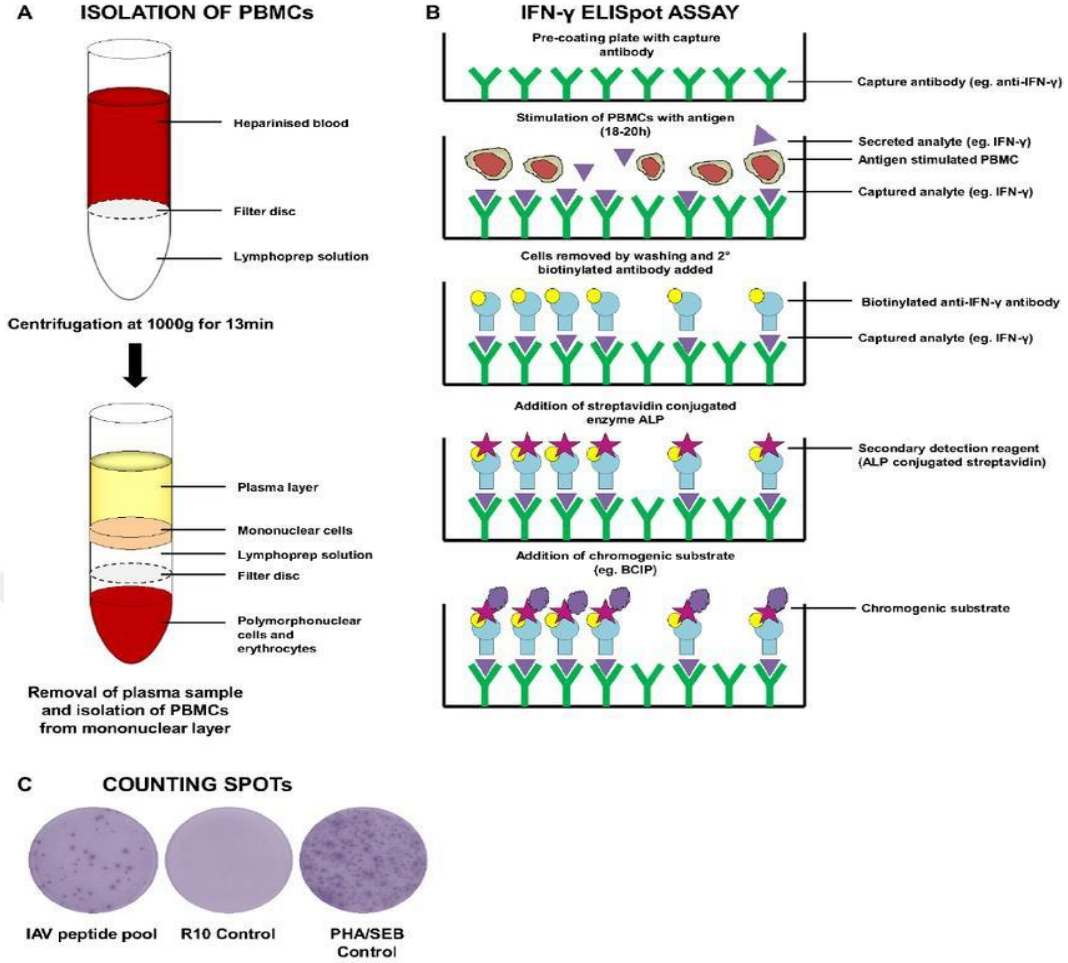
3.3. Hümmoral Yanıt Analizi

Serum örnekleri -80°C'de saklanarak Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 S1 IgG ELISA kiti ile test edilmiştir. Ölçümler mikrotitre okuyucu ile 450 nm absorbans dalga boyunda yapılmış, sonuçlar RU/mL (Relative Units) olarak ifade edilmiştir. Pozitiflik eşik değeri ≥ 11 RU/mL olarak kabul edilmiştir (66).

3.4. Hüccresel Yanıt Analizi

PBMC İzolasyonu ve ELISPOT Testi:

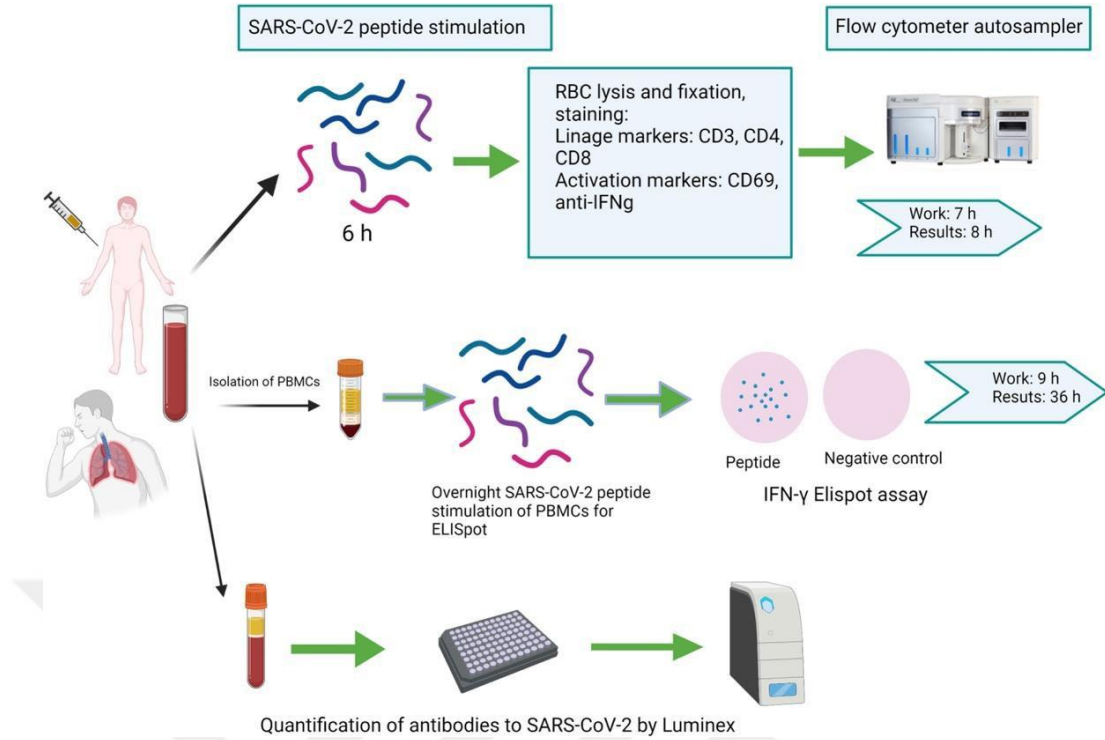
- Heparinli venöz kandan Ficoll-Paque yoğunluk gradyanı ile PBMC izole edilmiştir.
- PBMC'ler Spike protein peptid kokteyli ile 16 saat inkübe edilerek IFN- γ üretimi ELISPOT ile değerlendirilmiştir.
- Spot forming unit (SFU)/ 10^6 PBMC olarak raporlanmıştır (69).



Şekil 1. Periferik kan mononükleer hücrelerinin izole edilmesi ve IFN- γ ELISPOT yöntemiyle antijen-spesifik T hücre yanıtlarının kantitatif olarak değerlendirilmesini gösteren deneysel çalışma akışı (67)

3.5. SARS-CoV-2 IGRA Testi:

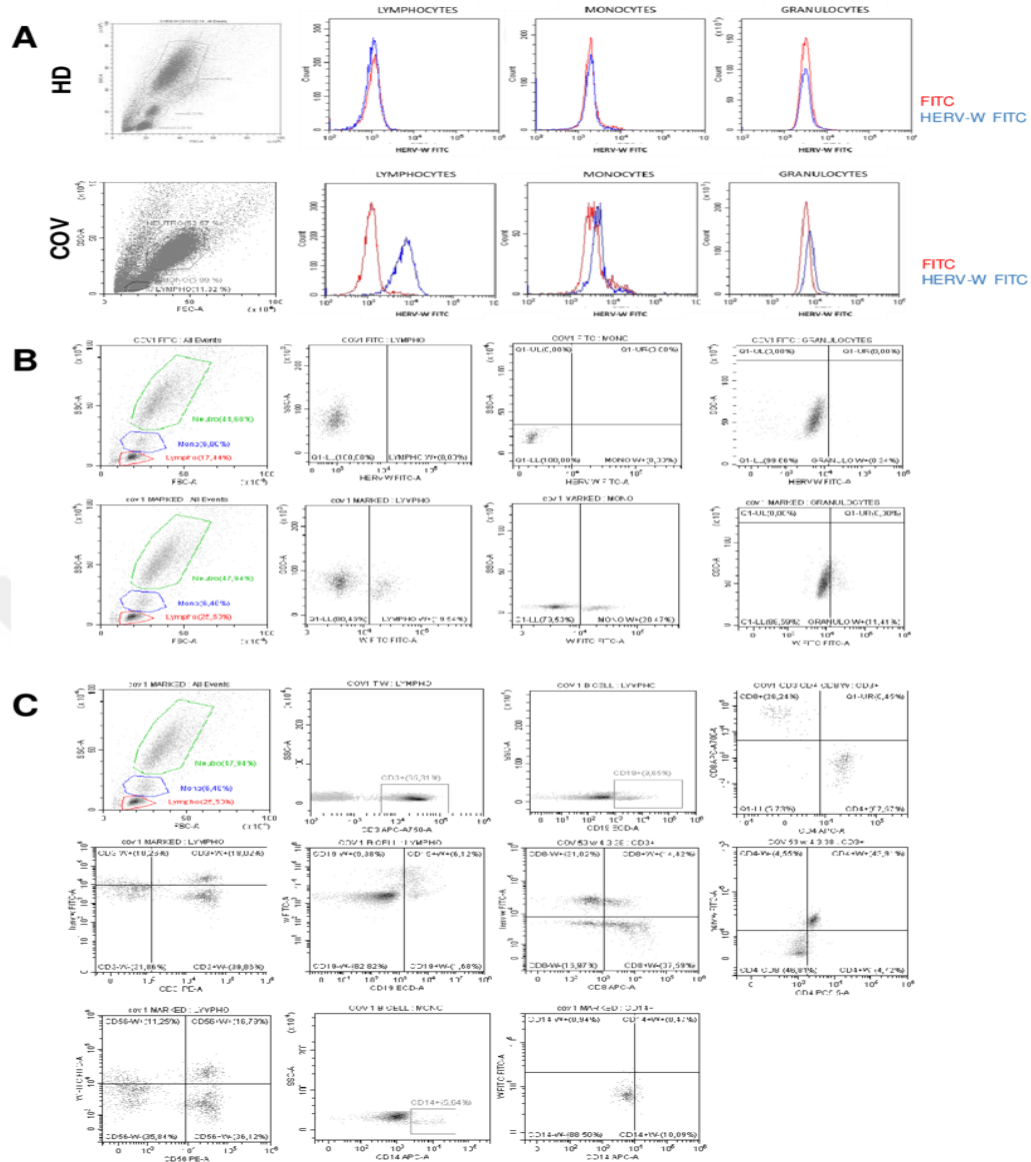
Lityum-heparinli tüplere alınan periferik venöz kan örnekleri, SARS-CoV-2'ye özgü antijenler içeren CoV-2 IGRA stimülasyon tüplerine aktarılmış ve üretici firmanın protokolüne uygun olarak inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında elde edilen plazma örneklerinde salınan interferon- γ düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak kantitatif olarak ölçülmüştür. Ölçümler mikrotitre plakalarda, 450 nm dalga boyunda absorbans değerlendirmesi ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen IFN- γ düzeyleri, bireylerin SARS-CoV-2'ye karşı gelişen antijen spesifik (uyarıcı tüp) ve nonspesifik (pozitif kontrol tüp) hücresel immün yanıtını ortaya koymak amacıyla yorumlanmıştır (68).



Şekil 2. SARS-CoV-2'ye özgü antijenlerle stimüle edilen PBMC'ler kullanılarak, ELISPOT ve akım sitometrisi yöntemleriyle interferon- γ (IFN- γ) salınımı üzerinden hücresel bağışıklık yanıtının değerlendirildiği SARS-CoV-2 IGRA test protokolünün şematik gösterimi. Protokol kapsamında ayrıca SARS-CoV-2'ye özgü antikorlara yönelik kantitatif analiz Luminex teknolojiyle gerçekleştirilmiştir (69).

Flow Sitometri ile Bellek T ve B Hücresi Analizi:

- Yüzey işaretleme: CD3, CD4, CD8, CD19, CD45RA, CCR7
- İntraselüler sitokinler: IFN- γ , TNF- α , IL-2
- Cihaz: BD FACS Canto II
- Veri analizi: FlowJo v10 yazılımı ile yapılmıştır.
- Gating stratejisi: Singlet > Lenfosit > CD3+ > CD4+/CD8+ > Sitokin+ hücreler (70).



Şekil 3. Sağlıklı bireyler (HD), COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş bireyler (COV) ve HERV-W pozitif örneklerde lenfosit, monosit ve granulosit popülasyonlarının akım sitometrisiyle değerlendirilmesini gösteren hücresel boyama paternleri ve floresan yoğunluk histogramları (71).

3.6. İstatistiksel Analizler

Mevcut tezde 36 hastanın bulguları IBM SPSS 25 ve Jamovi paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Betimleyici istatistikler için N, %, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler verilmiştir. Grup karşılaştırmaları Ki-kare, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis Test kullanılarak yürütülmüştür. Sürekli değişkenler arası ilişkiler için Pearson r Korelasyon analizi yapılmıştır. Alfa anlamlılık kriteri $< .05$ olarak ele alınmıştır.

3.7. Etik Onay

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Tüm hastalardan ve/veya ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır (72).

Proje BAP tarafından karşılanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 36 hastanın 24'ü erkek (%66.7) ve 12'si kızdır (%33.3). Hastaların yaş ortalaması 17.7 ± 1.5 yıl (14-20) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan 36 hastadan 31 hasta (%86,1) böbrek nakli olmuş, 5 hasta (%13.9) ise Kronik böbrek hastalığı (KBH) tanılı olup hemodiyaliz almakta idiler.

Tablo 1. Hastaların Klinik ve Demografik Verileri

	N	%
Cinsiyet		
Erkek	24	66,7
Kız	12	33,3
Renal tx/ KBH Durumu		
Renal tx	31	86,1
KBH (Hemodiyaliz)	5	13,9

Tablo 2. Böbrek Nakli Olan Hastaların Demografik Özellikleri

Donör tipi		%			
Kadavra	9	29			
Canlı verici	22	71			
	Med. (Yıl)	Ort. (Yıl)	SD (Yıl)	Min. (Yıl)	Maks. (Yıl)
Yaş	18	17,67	$\pm 1,51$	14	20
Nakil Yaşı	10	10,39	$\pm 4,01$	2	17
Post-Tx Takip Süresi	6	6,9	$\pm 3,51$	2	14

Donör tipine dair veriler değerlendirildiğinde, en yaygın donör kaynağının canlı verici olduğu saptanmıştır (n = 22, %71). Bunu, kadavra nakilleri (n = 9, %29) takip etmektedir.

Nakil yaşı değişkeninde M = 10,39 yıl, Med = 10 yıl, SD $\pm 4,01$ olarak hesaplanmış; minimum ve maksimum değerler sırasıyla 2 ve 17 yıldır. Takip süresi

değişkeni için ise M = 6,9 yıl, Med = 6 yıl, SD ±3,51 olup, değerler 2 ile 14 yıl arasında değişmektedir.

Tablo 3. Post-Transplant Tedavi Protokolü

	N	%
Tacrolimus	30	96,7
MMF	30	96,7
Prednizolon	28	90,3

Tablo 3. Post-transplant uygulanan immüsupresif tedavi rejimlerinde kullanılan ilaçların dağılımını göstermektedir. Hastaların %96,7'si MMF ve tacrolimus, %90,3'ü prednizolon tedavisi almaktadır. Bunlara ek olarak, sadece bir hastaya eculizumab tedavisi verildiği belirlenmiştir.

Nakil olan hastaların %42'inde (n=13) rejeksiyon atağı görülmezken, geri kalan %58'inde (n=18) farklı zamanlarda ve farklı tedavi protokolleriyle yönetilmiş rejeksiyon atakları mevcuttur. Rejeksiyon atağı yaşayan hastaların tedavi geçmişi incelendiğinde, en yaygın kullanılan yöntemler pulse steroid tedavisi, plazmaferez, intravenöz immünglobulin (IVIg), anti-timosit globulin (ATG), Tocilizumab ve Soliris gibi immün baskılayıcı tedavilerdir.

Hastaların %72'si (n=26) aşı sonrasında COVID-19 enfeksiyonu geçirmezken, %28'inde (n=10) COVID-19 PCR testi pozitifliği saptanmıştır. COVID-19 PCR pozitifliği incelendiğinde, %25'inin (n=9) bir kez, %2,8'inin (n=1) ise iki kez aşılama sonrasında COVID-19 enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır.

Hastaların 1. Ay değerlendirme öncesi mRNA aşı dozu sayısı incelendiğinde, tek doz aşı olanların oranı %11 (n=4) olarak kaydedilmiştir. İki doz aşı olanların oranı %42 (n=15), üç doz aşı olanların oranı %36 (n=13) ve dört doz aşı olanların oranı %11 (n=4) olarak saptanmıştır.

Araştırmanın hedefleri doğrultusunda hastaların SARS-CoV2 antikor düzeyleri Pfizer-Biontech aşıları yapıldıktan sonraki 1. Ay ve 12. Ayda incelenmiştir. Birinci ay değerlendirme sonuçlarına göre, hastaların antikor yanıtı %78'i (n=28) pozitif, %22'si (n=8) negatif olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışmada Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 S1 IgG ELISA testi ile saptanan hümorale yanıt sonuçlarının ortalama değeri 83,9 RU/ml olup, standart sapma SD ±51,9 RU/ml

olarak hesaplanmıştır. Minimum değer 1 RU/ml, maksimum değer ise 120 RU/ml'dir. Pozitiflik eşik değeri ≥ 11 RU/mL olarak kabul edilmiştir (66).

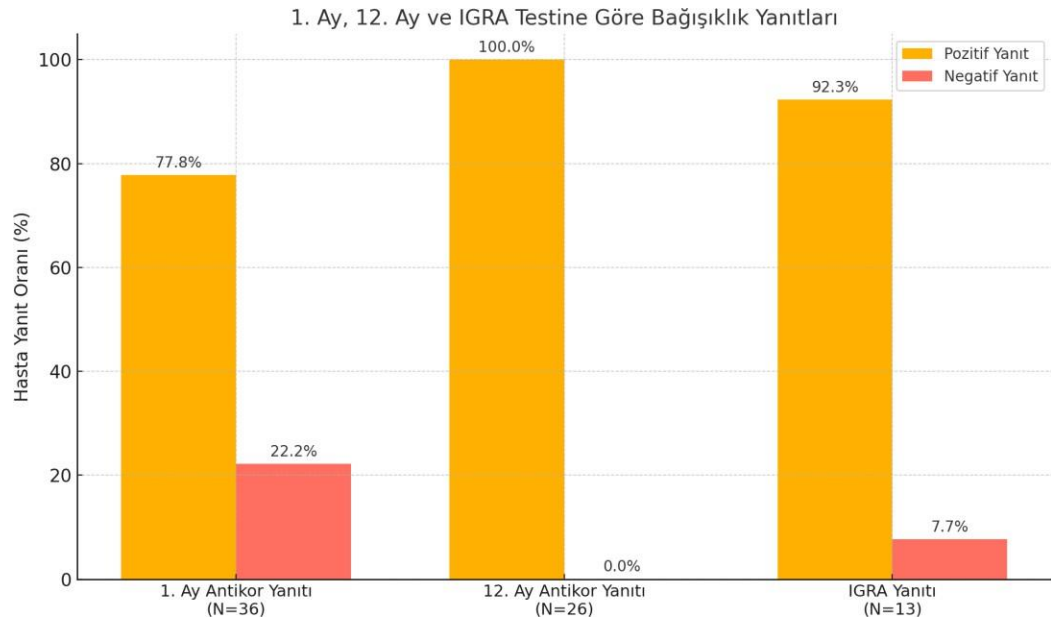
Tablo 4. SARS-COV2 Hücresel ve Hümorale Yanıt Bulguları

Çalışma	Sonuç	N	%	Med. Antikor Titresi	Ort. Antikor Titresi	SD
1. Ay Antikor Yanıtı	NEGATİF	8	22	1,97	2,65	$\pm 2,15$
1. Ay Antikor Yanıtı	POZİTİF	28	78	120	107,1	$\pm 31,17$
12. Ay Antikor Yanıtı*	POZİTİF	26	100	120	108	$\pm 25,4$
12. Ay Antikor Yanıtı*	NEGATİF	0	0	-	-	-
IGRA**	POZİTİF	12	92,3	-	-	-
IGRA	NEGATİF	1	7,7	-	-	-

*2. Çalışmada 10 hastanın sonuçlarına bakılmamıştır.

** IGRA testinde 10 hastanın sonuçlarına bakılmamıştır. 13 hastada geçersiz bulgu vardır.

Şekil 4. 1. Ay ve 12. Ay Antikor Yanıtı ve IGRA Testi Yanıt Oranları



mRNA aşılması sonrasında 12. ayda yeniden SARS-CoV2 hümorale antikor yanıtı değerlendirilmesi ve IGRA testi yapılmıştır. Bu değerlendirmenin sonuçlarında, hastaların %100'ü (n=26) pozitif sonuç alırken, 10 hastada hümorale antikor yanıtı bakılamamıştır. 12. Ay sonunda hümorale antikor yanıtının kantitatif değeri ortalaması 108,4 RU/ml, standart sapması 25,4, minimum değeri 25,23 ve maksimum değeri 120 RU/ml olarak belirlenmiştir.

Hastaların IGRA test sonuçları; 12 hastada (%92,3) pozitif, 1 hastada (%7,7) negatif, 13 hastada teknik nedenlerden dolayı geçersiz sonuç alınmıştır, 10 hastada IGRA testi bakılmamıştır. Hastaların 12. Ay antikor yanıt titrelerinin, 1. Ay antikor yanıt titrelerine göre daha yüksek bir ortalamaya sahip olduğu saptanmıştır.

Tablo 5, mRNA aşısı sonrası bakılan 1. aydaki antikor yanıtının çeşitli demografik ve klinik değişkenlere göre karşılaştırmaktadır. Yaş ortalaması antikor yanıtı negatif grubunda 17,2 (SD±2,4), pozitif grubunda ise 17,8 (SD±1,4) olarak bulunmuş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,384). Nakil yaşı açısından antikor yanıtı pozitif grupta M = 10,3, SD ± 4,2 yıl, antikor yanıtı negatif grupta ise M = 10,5, SD± 3,5 yıl olup fark anlamlı değildir (p = 0.928). Takip süresi (Post-transplant süresi) antikor yanıtı pozitif grupta M = 7,0, SD ± 3,8 yıl, antikor yanıtı negatif grupta ise M = 6,8, SD ± 2,7 yıl olarak bildirilmiştir; bu fark da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p = 0.889).

Cinsiyet dağılımı antikor yanıtı pozitif grupta 20 erkek ve 8 kız; antikor yanıtı negatif grupta ise 4 erkek ve 4 kız olarak kaydedilmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir cinsiyet farkı bulunmamaktadır (p = 0.257).

Donör tipi incelendiğinde antikor yanıtı pozitif grupta 15 canlı vericiden nakil ve 8 kadavradan nakil; antikor yanıtı negatif grupta 7 canlı vericiden nakil ve 1 kadavradan nakil hastası bulunmaktadır (p = 0.232). Rejeksiyon atağı açısından antikor yanıtı pozitif grupta 9, antikor yanıtı negatif grupta ise 4 kişide rejeksiyon atağı saptanmıştır (p = 0.592).

COVID-19 PCR pozitifliği değerlendirildiğinde antikor yanıtı pozitif grupta 8 hastada, negatif grupta ise 2 hastada COVID-19 PCR pozitifliği saptanmıştır; bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p = 0.842).

Tablo 5. 1. Ay Antikor Yanıtının Klinik ve Demografik Karşılaştırması

1.Ay Antikor Yanıtı	Negatif (n=8)	Pozitif (n=28)	Toplam (n=36)	p
Yaş (ort±SD)	17.2 ± 2.4	17.8 ± 1.4	17.7 ± 1.5	0.384
Nakil yaşı (ort±SD)	10.5 ± 3.5	10.3 ± 4.2	10.4 ± 4.0	0.928
Post-Tx Takip Süresi	6.8 ± 2.7	7.0 ± 3.8	6.9 ± 3.5	0.889
Cinsiyet				0.257
Erkek	4 (16.6%)	20 (83.4%)	24 (66.7%)	
Kız	4 (33.3%)	8 (66.7%)	12 (33.3%)	
Donör Tipi				0.232
Canlı Verici	7 (31.8%)	15 (68.2%)	22 (71%)	
Kadavra	1 (%11.2)	8 (%88.8)	9 (%29)	
Rejeksiyon Atağı	4 (30.7%)	9 (69.3%)	13 (41.9%)	0.592
COVID-19 PCR Pozitifliği	2 (20%)	8 (80%)	10 (27.8%)	0.842

Bu sonuçlar, aşı sonrası 1. ay antikor yanıtı ölçümlerinde bağışıklık durumu ile demografik ve klinik değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunmadığını göstermektedir.

12. Ay antikor yanıtı tüm hastalarda pozitif gözlendiği için karşılaştırmalar yürütülemedi.

Tablo 6. IGRA Test Sonucuna Göre Demografik Verilerin Karşılaştırması

IGRA Test Sonucu	Pozitif (n=12)	Negatif (n=1)	Toplam (n=13)	p
Yaş (M ± SD)	17.5 ± 1.4	19.0 (-)	17.5 ± 1.5	0.639
Nakil Yaşı (M ± SD)	10.4 ± 4.4	0.0 (-)	10.0 ± 4.0	0.841
Post-Tx Takip Süresi (M ± SD)	6.8 ± 4.3	6.0 (-)	7.0 ± 3.7	0.943
Cinsiyet				0.486
Erkek	7 (100%)	0 (0%)	7 (53.8%)	
Kız	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6 (46.2%)	
Donör Tipi				0.182
Canlı Verici	7 (87.5%)	1 (12.5%)	8 (61.5%)	
Kadavra	2 (66.6%)	1 (33.4%)	3 (23%)	
Rejeksiyon Atağı Öyküsü	3 (75%)	1 (25%)	4 (30.8%)	0.761
COVID-19 PCR Pozitifliği	2 (%66.6)	1 (%33.4)	3 (%23)	0.164

Tablo 6' incelendiğinde; IGRA testi yapılan 13 hastanın 12'sinde (%92,3) pozitif, 1'inde (%7,7) ise negatif sonuç saptanmıştır. IGRA pozitif olan hastaların yaş ortalaması 17,5±1,4 yıl, negatif olan tek hastanın yaşı ise 19'dur. Cinsiyet

dağılımı pozitif grupta 7 erkek (%58,3) ve 5 kız (%41,7) şeklindeyken, negatif olan hasta kızdır. Canlı verici oranı IGRA pozitif grupta %87,5, kadavra verici oranı ise %66,7'dir. Rejeksiyon atağı öyküsü IGRA pozitiflerde 3 hastada (%25), negatif grupta ise 1 hastada (tek hasta) mevcuttur. COVID-19 PCR pozitifliği ise pozitif grupta 2 hastada (%16,7), negatif grupta ise 1 hastada saptanmıştır. Demografik ve klinik değişkenler açısından IGRA pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm $p>0,05$).

Tablo 7. IGRA Testi ile 1. Ay ve 12. Ay Antikor Yanıtı Karşılaştırması

IGRA Testi	1. Ay Antikor Yanıtı Pozitif	1. Ay Antikor Yanıtı Negatif	12. Ay Antikor Yanıtı Pozitif
Pozitif (n=12)	9 (%75)	3 (%25)	12 (%100)
Negatif (n=1)	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)
Toplam (n=13)	10 (%76.9)	3 (%23.1)	13 (%100)

IGRA testi toplamda 13 hastanın 12'sinde (%92,3) pozitif saptanmış; bu 12 hastanın 9'unda (%75) 1. ay antikor yanıtı pozitifken, 3'ünde (%25) ise 1. ay antikor yanıtı negatif bulunmuştur. IGRA testi negatif olan 1 hastada ise hem 1. hem de 12. ayda antikor yanıtı pozitif olarak izlenmiştir. Tüm hastalarda 12. ayda antikor yanıtı pozitifliğinin sürmesi, hümmoral bağışıklık yanıtının uzun vadede korunabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, hümmoral ve hümmoral yanıt arasında istatistiksel açıdan tam korelasyon olmadığını göstermektedir. 10 hastaya IGRA testi yapılamamış ve 13 hastanın test sonucu teknik yetersizlik nedeniyle geçersiz olarak sonuçlanmıştır.

1. Ay ve 12. Ay değerlendirmeleri antikor titreleri ortanca değerleri ile klinik ve demografik bulgular karşılaştırılmıştır ve tablo 8'de sunulmuştur. 1. Ay değerlendirmesinde erkeklerde ortalama değer $M = 85,4$, $SD \pm 49,8$, kadınlarda $M = 80,8$, $SD \pm 58,0$ olup, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.802$). İkinci çalışma grubunda ise erkeklerde ortalama $M = 116,3$, $SD \pm 14,3$, kadınlarda $M = 97,5$, $SD \pm 33,1$ olarak gözlenmiş ve cinsiyete göre fark anlamlılığa yaklaşmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.060$).

Tablo 8. Demografik Veriler ve Antikor Yanıtı

			1. Ay Değerlendirmesi	12. Ay Değerlendirmesi
	N		36	26
Cinsiyet	Erkek	(N=24)	85.4 ±49.8	116.3 ±14.3
	Kız	(N=12)	80.8 ±58.0	97.5 ±33.1
	p		0.802	0.060
Donör Tipi*	Canlı Verici	(N=22)	69.6 ±57.1	106.7 ±29.5
	Kadavra	(N=9)	98.7 ±39.7	105.8 ±23.9
	p		0.344	0.581
Böbrek Nakli KBH	Böbrek Nakli	(N=31)	79.0 ±54.1	105.1 ±29.7
	KBH	(N=5)	120.0 ±0.0	116.1 ±8.7
	p		0.238	0.639
Rejeksiyon Atağı*	Yok	(N=13)	66.6 ±55.7	112.1 ±20.9
	Var	(N=18)	86.3 ±52.2	103.7 ±30.9
	p		0.321	0.528
COVID-19 PCR Pozitifliği	Hayır	(N=26)	82.1 ±52.8	108.7 ±26.2
	Evet	(N=10)	88.6 ±51.8	107.2 ±24.6
	p		0.739	0.899
mRNA Aşı Dozu Sayısı	4	(N=4)	90.2 ±59.5	120.0 ±0.0
	3	(N=13)	111.3 ±31.4	118.2 ±5.9
	2	(N=15)	64.6 ±53.5	91.7 ±35.3
	1	(N=4)	60.8 ±68.4	120.0 ±0.0
	p		0.081	0.059

Tablo içinde M ±SD değerleri sunulmuştur.
*Donör tipi ve Rejeksiyon atağı böbrek nakli hastaları için hesaplanmıştır. (N=31)

Donör tipi, nakil sayısı, rejeksiyon atağı olup olmaması, COVID-19 enfeksiyonu geçirip geçirmemesi, mRNA aşısı olup olmaması ve mRNA aşı dozu 1.ay değerlendirmesi ile 12. Ay değerlendirmesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılığa yol açmamıştır (p'ler > .05).

Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın 1.ay değerlendirmesinden önce olduğu aşı dozu sayılarına bakıldığında; %83.3'ü (n = 30) iki doz, %11.1'i (n = 4) bir doz ve %5.6'sı (n = 2) üç doz aşı olmuştur. 12. Ay değerlendirmesinde ise %42.3'ü (n = 11) iki doz, %38.5'i (n = 10) üç doz, %11.5'i (n = 3) bir doz ve %7.7'si (n = 2) dört doz aşı olmuştur.

Tablo 9. 12. Ay Değerlendirilen Hastalar ve COVID-19 Enfeksiyon Öyküsü

	COVID-19 Enfeksiyonu Geçirenler	COVID-19 Enfeksiyonu Geçirmeyenler	Toplam Hasta Sayısı
Hasta Sayısı	6	20	26
12. Ay Antikor Yanıtı Pozitif	6/6 (%100)	20/20 (%100)	26/26 (%100)
Ortalama Antikor Titresi	107.18 RU/ml	111.72 RU/ml	
1. Ay Antikor Yanıtı Pozitif	4/6 (%66)	15/20 (%75)	19/26 (%73)
Ortalama Antikor Titresi	117.88 RU/ml	81.01 RU/ml	
IGRA Test Sonucu Pozitif *	2/3 (%66.6)	10/10 (%100)	12/13 (%92,3)

*13 hastada IGRA testi geçersiz sonuçlanmıştır.

12. ay değerlendirmesinde, COVID-19 enfeksiyonu geçiren (n=6) ve geçirmeyen (n=20) hastalar karşılaştırıldığında, her iki grupta da 12. ayda seropozitivite oranı %100 olarak saptanmıştır. Ortalama antikor titresi enfeksiyon geçiren hastalarda 107,18 RU/ml, enfeksiyon geçirmeyenlerde ise 111,72 RU/ml olarak belirlenmiştir. Bu hastaların aşı sonrası 1. ay antikor yanıtı, enfeksiyon geçiren hastalarda %66 (4/6), enfeksiyon geçirmeyenlerde ise %75 (15/20) oranında pozitif bulunmuştur. 1. ay ortalama antikor titresi, enfeksiyon geçirenlerde 117,88 RU/ml, geçirmeyenlerde ise 81,01 RU/ml olarak hesaplanmıştır. Hücresel bağışıklık değerlendirmesinde, IGRA testi yapılan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin %66,6'sı (2/3), geçirmeyenlerin ise %100'ü (10/10) pozitif bulunmuştur. Bulgularımız, 12. ayda hem doğal enfeksiyon hem de yalnızca aşı ile bağışıklık kazanılan hastalarda yüksek ve sürdürülebilir bir seropozitivite oranı elde edildiğini düşündürmektedir. Ayrıca, enfeksiyon geçiren hastalarda 1. ayda gözlenen daha yüksek ortalama antikor titresi, doğal enfeksiyonun erken dönemde humoral yanıtı artırabileceğine işaret etmektedir.

Tablo 10. Yaş ile Aşı Sonrası Antikor Yanıtı Arasındaki Korelasyonel İlişki

		Yaş	Nakil Yaşı
1. Ay Antikor Yanıtı Değerlendirmesi	r	0.156	-0.099
	p	0.365	0.596
12. Ay Antikor Yanıtı Değerlendirmesi	r	0.403*	0.131
	p	0.041	0.572
* p < .05			

Tablo 10’da, yaş ile aşı sonrası antikor yanıtı arasındaki korelasyonel ilişkiler incelenmiştir. Bulgulara göre, 12. ay antikor yanıtı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.403$, $p=0.041$). Diğer taraftan, 1. ay antikor yanıtı ile yaş veya nakil yaşı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Nakil yaşı ile antikor yanıtı arasında ise hem 1. ay hem de 12. ay değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bu veriler, özellikle uzun dönem bağışıklık takibinde yaşın önemli bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 11. Bağışıklık Değerlendirmesinden Önce Olunan Aşı Dozu Sayısı

1. Ay Öncesi Aşı Dozu Sayısı	N = 36	Birinci çalışma	NEGATİF	POZİTİF	1. Ay	M ±SD	IGRA	POZİTİF	NEGATİF
1	4 (11%)		2 (50%)	2 (50%)		60.8 ±68.4		3 (100%)	0 (0%)
2	30 (83%)		6 (20%)	24 (80%)		84.6 ±51		9 (40.9%)	1 (4.5%)
3	2 (5.6%)		0 (0%)	2 (100%)		120 ±0		0 (0%)	0 (0%)
Toplam			8 (22.2%)	28 (77.8%)		83.9 ±51.9		12 (46.2%)	1 (3.8%)
p		0.295			0.425		0.314		
12. Ay Öncesi Aşı Dozu Sayısı*	N = 26	İkinci çalışma	POZİTİF		12. Ay	M ±SD	IGRA	POZİTİF	NEGATİF
4	2 (7.7%)		2 (100%)			120 ±0		0 (0%)	0 (0%)
3	10 (38%)		10 (100%)			118.1 ±6.1		5 (50%)	0 (0%)
2	11 (42%)		11 (100%)			94.3 ±34.5		4 (36.4%)	1 (9.1%)
1	3 (12%)		3 (100%)			120 ±0		3 (100%)	0 (0%)
Toplam			26 (100%)			108.4 ±25.4		12 (46.2%)	1 (3.8%)
p					0.108		0.323		
* 12. Ayda 10 hastaya bakılamamıştır. 13 Hastada IGRA Geçersiz gözlenmiştir.									

Tablo 11’de 3 ve üzeri doz aşı olan hastalar (N=17) ile 2 veya daha az doz aşı alan hastalar (N=19) gruplandırılmış ve hem hümmoral hem hüccresel bağışıklık yanıtı ölçütlerle değerlendirilmiştir.

1. ay antikor yanıtı değerlendirmesinde, 3 ve üstü doz aşı alan grupta 15 kişi antikor yanıtı pozitif, 2 kişi antikor yanıtı negatif sonuç vermiştir. Buna karşın, 2 ve altı doz aşı alan grupta antikor yanıtı pozitif sonuç sayısı 13, antikor yanıtı negatif sonuç sayısı 6’dır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = .153$). Ancak, 1. ay antikor titreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p = .012$). 3 ve üzeri doz aşı alan grupta antikor titreleri daha yüksektir. 1. Ay değerlendirmesinde, 3 ve üstü doz aşı olan hastaların ortalama düzeyi $M = 106,3$, $SD \pm 38,6$ iken; 2 ve altı doz aşı olan hastaların ortalaması $M = 63,8$, $SD \pm 54,8$ olarak bulunmuştur.

12. ay antikor yanıtı değerlendirmesinde, her iki grupta da pozitif bağışıklık yanıtı gösteren hastaların oranı %100’dür; bu nedenle gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 1$). 12. Ay antikor titreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p = .038$). Yine 3 ve üzeri doz aşı olan grupta ortalama düzey $M = 118,5$, $SD \pm 5,4$ iken; 2 ve altı doz aşı olanlarda $M = 98,2$, $SD \pm 33,0$ olarak saptanmıştır, bu da gruptaki bireyler arasında daha geniş bir varyasyon olduğunu göstermektedir. Son olarak, IGRA testi sonuçları da aşı doz gruplarına göre değerlendirilmiştir. 3 ve üzeri doz aşı olanlarda IGRA testi 6 kişi pozitif; 2 ve altı doz olan grupta da 6 kişi pozitif ve 1 kişi negatif sonuç vermiştir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = .584$).

Tablo 12. COVID-19 Aşı Dozu Sayısı ve Geçirilen Enfeksiyona Dair Veriler

	N	%
COVID-19 Enfeksiyon Öyküsü		
<i>Yok</i>	26	72
<i>Var</i>	10	28
COVID-19 PCR Pozitifliği (Aşı Sonrası)		
<i>1 kez</i>	9	90
<i>2 kez</i>	1	10
COVID-19 Aşı Dozu		
1 Doz Aşı	4	11
2 Doz Aşı	15	42
3 Doz Aşı	13	36
4 Doz Aşı	4	11

Tablo 12 incelendiğinde; çalışmaya dahil edilen 36 hastanın 10’unda (%28) COVID-19 enfeksiyon öyküsü mevcutken, 26 hastada (%72) COVID-19 enfeksiyonu öyküsü saptanmamıştır. Aşı sonrası PCR ile doğrulanmış enfeksiyon gelişen hastaların 9’unda (%90) tek enfeksiyon atağı izlenmiş, yalnızca 1 hastada (%10) iki kez enfeksiyon saptanmıştır. Hastaların 4’ü (%11) yalnızca 1 doz mRNA aşısı, 15’i (%42) 2 doz, 13’ü (%36) 3 doz ve 4’ü (%11) ise 4 doz COVID-19 aşısı ile immünize edilmiştir. Bu dağılım, çalışmamızda hastaların çoğunun iki veya daha fazla doz mRNA aşısı aldığını ve tekrarlayan dozların klinik pratikte uygulandığını göstermektedir.

Tablo 13. Aşı Doz Sayısı Grupları ile Hümorale/Hücresele Bağışıklık İlişkisi

	>3 Doz Aşı Olan Hastalar (N=17)	<2 Doz Aşı Olan Hastalar (N=19)	p
1. AY ANTİKOR YANITI			0.153
NEGATİF	2 (11.8%)	6 (31.6%)	
POZİTİF	15 (88.2%)	13 (68.4%)	
1. AY ANTİKOR TİTRESİ			0.012
M ±SD	106.3 ±38.6	63.8 ±54.8	
12. AY ANTİKOR YANITI			1
POZİTİF	13 (100%)	13 (100%)	
NEGATİF	0 (%0)	0 (%0)	
12. AY ANTİKOR TİTRESİ			0.038
M ±SD	118.5 ±5.4	98.2 ±33	
IGRA*			0.584
POZİTİF	6 (46.2%)	6 (46.2%)	
NEGATİF	0 (0%)	1 (7.7%)	

* IGRA testinde 10 hastanın sonuçlarına bakılmamıştır. 13 hastada teknik geçersiz sonuçlanmıştır.

Tablo 13'te, hastaların aşı dozu gruplarına göre hümorale ve hücresele bağışıklık yanıtları karşılaştırılmıştır. Üç ve üzeri doz mRNA aşısı uygulanan hastalarda, 1. ayda pozitif antikor yanıtı oranı %88,2 iken, iki veya daha az doz alan hastalarda bu oran %68,4 olarak bulunmuştur; bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte (p=0.153), çok doz uygulanan grupta antikor titrelerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, 1. ay ve 12. ayda ölçülen ortalama antikor düzeyleri, üç ve üzeri doz alan hastalarda sırasıyla 106,3±38,6 RU/ml ve 118,5±5,4 RU/ml olarak, iki veya daha az doz alan grupta ise 63,8±54,8 RU/ml ve 98,2±33 RU/ml olarak tespit edilmiş; her iki dönemde de daha fazla doz aşı olanlarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek antikor titresi elde edilmiştir (p=0.012 ve p=0.038). 12. ayda tüm hastalarda seropozitivite %100 olarak saptanmıştır. IGRA testi ile hücresele bağışıklık değerlendirilmesinde ise, her iki grupta da pozitif yanıt oranı %46,2 olup, aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.584). IGRA testi 10 hastaya yapılamamış ve 13 hastada teknik nedenle sonuç alınamamıştır.

Tablo 14. Böbrek Nakli Hastalarında Aşı Dozu Sayılarına Göre Demografik Özellikler

Böbrek Nakil Hastaları	>3 Doz Aşı Olan Hasta (N=13)	<2 Doz Aşı Olan Hasta (N=18)	Toplam (N=31)	p
Yaş (ort±SD)	17.6 ±1.3	17.7 ±1.7	17.7 ±1.5	0.773
Nakil Yaşı (M ±SD)	9.2 ±4.5	11.2 ±3.5	10.4 ±4.0	0.177
Post-Tx Takip Süresi (M ±SD)	8.4 ±4.0	5.8 ±2.7	6.9 ±3.5	0.043
Donör Tipi				0.856
Canlı verici	9 (40.9%)	13 (50.1%)	22 (71.0%)	
Kadavra	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9 (29.0%)	
Nakil Sayısı				0.114
Tek Nakil	11 (39.2%)	17 (60.8%)	28 (90.3%)	
İki Nakil	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (9.7%)	
Rejeksiyon Atağı				0.253
Yok	7 (53.8%)	6 (46.2%)	13 (41.9%)	
Var	6 (33.3%)	12 (66.7%)	18 (58.1%)	
COVID-19 PCR Pozitifliği				0.199
Saptanmadı	11 (47.8%)	12 (52.2%)	23 (74.2%)	
Saptandı	2 (25%)	6 (75%)	8 (25.8%)	

Tablo 14’te aşı dozu sayılarına göre böbrek nakil hastalarının demografik verileri karşılaştırılmıştır. Böbrek nakli yapılan 31 hastanın aşı dozu sayılarına göre demografik özellikleri incelendiğinde, 13 hastanın üç ve üzeri doz mRNA aşısı olduğu, 18 hastanın ise iki veya daha az doz aşı ile immünize edildiği saptanmıştır. Her iki grupta da yaş ortalaması benzer olup, >3 doz aşı alanlarda ortalama yaş 17,6±1,3 yıl, <2 doz aşı alanlarda ise 17,7±1,7 yıl olarak hesaplanmıştır (p=0,773). Nakil yaşı >3 doz aşı alanlarda 9,2±4,5 yıl, <2 doz aşı alanlarda ise 11,2±3,5 yıl olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,177). Post-transplant takip süresi >3 doz aşı grubunda istatistiksel olarak daha uzun bulunmuştur (8,4±4,0 yıl vs. 5,8±2,7 yıl; p=0,043). Her iki grupta da donör tipi ve nakil sayısı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır; toplamda 22 hasta canlı vericiden, 9 hasta ise kadavra vericiden böbrek nakli olmuştur. Rejeksiyon atağı öyküsü >3 doz aşı alanlarda %46,2, <2 doz alanlarda ise %66,7 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,253). COVID-19 PCR pozitifliği ise >3 doz aşı grubunda %25, <2 doz aşı grubunda ise %75 oranında saptanmıştır (p=0,199). Bu bulgular, böbrek nakli yapılan çocuklarda aşı dozu ile temel demografik ve klinik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığını, ancak

post-transplant takip süresinin daha fazla aşı yapılan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmıştır.

Tablo 15. KBH ve Nakil Olan Hastalar Arasında Aşı Bağışıklığı Değerlendirmesi

	KBH Olan Hastalar (N=5)	Nakil Olan Hastalar (N=31)	Toplam Hasta (N=36)	p
Yaş				0.835
M ±SD	17.8 ±1.1	17.6 ±1.6	17.7 ±1.5	
COVID-19 PCR Pozitifliği				0.676
Hayır	4 (80%)	22 (71%)	26 (72.2%)	
Evet	1 (20%)	9 (29%)	10 (27.8%)	
PCR Pozitiflik Sayısı				0.671
M ±SD	0.4 ±0.9	0.3 ±0.5	0.3 ±0.5	
1. Ay Antikor Yanıtı				0.198
NEGATİF	0 (0%)	8 (25.8%)	8 (22.2%)	
POZİTİF	5 (100%)	23 (74.2%)	28 (77.8%)	
1. Ay Antikor Titresi				0.094
M ±SD	120.0 ±0.0	78.1 ±53.7	83.9 ±51.9	
12. Ay Antikor Yanıtı				
POZİTİF	5 (100%)	21 (100%)	26 (100%)	
12. Ay Antikor Titresi				0.458
M ±SD	116.1 ±8.7	106.5 ±27.7	108.4 ±25.4	
IGRA*				0.734
POZİTİF	3 (60%)	9 (42.9%)	12 (46.2%)	
NEGATİF	0 (0%)	1 (4.8%)	1 (3.8%)	
mRNA Aşı Dozu Sayısı				0.452
4 Doz	1 (20%)	3 (9.7%)	4 (11.1%)	
3 Doz	3 (60%)	10 (32.3%)	13 (36.1%)	
2 Doz	1 (20%)	14 (45.2%)	15 (41.7%)	
1 Doz	0 (0%)	4 (12.9%)	4 (11.1%)	

* IGRA testinde 13 kişi geçersiz sonuç almıştır.

KBH ve nakil hastaları arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. KBH grubunda yaş ortalaması 17,8 yıl (SD ±1,1), nakil yapılan grupta ise 17,6 yıl (SD ±1,6) olup her iki grubun yaş ortalaması birbirine oldukça

yakındır ($p = 0.835$). Benzer şekilde, COVID-19 enfeksiyonu geçirip geçirmeme durumu açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. KBH grubunda yalnızca 1 hasta COVID-19 enfeksiyonu geçirmişken, nakil grubunda bu sayı 9'dur ($p = 0.676$). COVID-19 enfeksiyonu geçirme sayısı da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir; KBH grubunda ortalama 0.4 ($SD \pm 0.9$), nakil grubunda ise 0.3 ($SD \pm 0.5$) olarak hesaplanmıştır ($p = 0.671$).

Genel olarak değerlendirildiğinde, KBH hastaları ile nakil yapılan hastalar arasında yaş, COVID-19 enfeksiyonu öyküsü, antikor yanıtı değerlendirmesi, COVID-19 enfeksiyonu geçirme sıklığı ve aşı dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. KBH hasta grubunun oldukça dar olması istatistiksel incelemenin güvenini azaltmaktadır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, böbrek nakli olmuş ya da KBH tanısıyla hemodiyaliz tedavisi alan 36 çocuk ve adölesan hastada Pfizer-BioNTech (BNT162b2) mRNA COVID-19 aşısı sonrası gelişen hümorale ve hücresele bağışıklık yanıtları, demografik ve klinik parametrelerle birlikte çok yönlü olarak incelenmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 17,5 yıl olup, 24'ü erkek (%66,7) ve 12'si kızdır (%33,3). 31 hasta (%86,1) böbrek nakli olmuş; 5 hasta (%13,9) ise hemodiyaliz tedavisi almaktadır. Bu hasta dağılımı, hem transplantasyon sonrası hem de nakil dışı ciddi kronik böbrek hastalığında mRNA aşısı sonrası hümorale ve hücresele bağışıklık yanıtının analiz edilmesini sağlamaktadır.

Böbrek nakli yapılan hastalarda donör tipi olarak 22'ünde canlı donör (%71), 9 hastada (%29) ise kadavra donör saptanmıştır. 28 hasta bir kez, 3 hasta iki kez böbrek nakli olmuşken, 5 hasta hemodiyalize giren KBH hastalarıdır. Nakil sonrası ortalama takip süresi 7 yıl, ikinci kez nakil olanlarda ise ortalama 4 yıl olarak saptanmıştır. Bu süre, uzun dönem bağışıklık yanıtının değerlendirilmesine olanak tanımıştır.

Hastalarda en sık kullanılan immünsupresif tedavi kombinasyonu tacrolimus, mikofenolat mofetil (MMF) ve metilprednizolondur. Tek bir hastada ilave olarak eculizumab kullanılmıştır. Rejeksiyon atağı geçiren hasta sayısı 18'dir (%50) ve bu hastalarda yoğun immünsupresyon (pulse steroid, IVIG, plazmaferez, ATG vb.) tedavileri uygulanmıştır. Bu durum, bağışıklık yanıtının sadece ilaç rejimiyle değil; aynı zamanda tedavi süresi, yaş ve ek klinik faktörlerle de şekillendiğini düşündürmektedir.

Hastaların tamamı (%100) en az bir doz mRNA aşısı ile immünize edilmiştir; 30 hasta (%83,3) iki veya daha fazla doz aşı almıştır. COVID-19 enfeksiyonu geçiren hasta sayısı 11'dir (%30,5) ve bu hastaların tamamında klinik tablo hafif seyretmiş, hiçbir hastada hastane yatışı gerekmemiştir.

Aşıdan sonraki 1. ayda seropozitivite oranı %78,95, 12. ayda %100 olarak saptanmıştır. 1. ve 12. ayda ortalama antikor düzeyleri sırasıyla 84,96 ve 107,18 RU/ml'dir. 12. ayda antikor düzeyindeki artış muhtemelen tekrarlayan dozların ve immün belleğin etkisini göstermektedir. IGRA testiyle değerlendirilen hücresele bağışıklık yanıtı ise %92,3 pozitif olup, testin teknik sınırlamaları 13 hastada

geçersiz sonuç elde edilmiştir. Bu bulgular, böbrek nakli yapılan çocuklarda hem hümmoral hem de hüccresel immünitinin varlığını ve klinik önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, üç ve daha fazla doz mRNA aşısı uygulanan 29 hastada (%80,6), 1. ve 12. ayda saptanan seropozitivite oranlarının yüksek seyretmesi, hümmoral bağışıklık yanıtının sürdürülebilirliğine işaret etmektedir. Ayrıca yaş ile antikor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,01$), bu da yaşın artmasıyla birlikte antikor yanıtının artabileceğini düşündürmektedir. Crane ve ark.'nın (73) çalışmasında ise, yaş ortalaması 19 yıl olan 25 adölesan böbrek nakli alıcısında, iki doz mRNA SARS-CoV-2 aşısı sonrası 4-8. haftalarda yapılan değerlendirmede, yalnızca %52 oranında spike protein antikor pozitifliği bildirilmiştir. Bu çalışmada, immünsupresif tedavi olarak kalsinörin inhibitörü, kortikosteroid ve çoğunlukla mikofenolat ya da azatiyoprin kullanılmış; mikofenolat içeren protokollerde antikor yanıtı anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır. Ayrıca, daha düşük doz mikofenolat kullanan olgularda antikor yanıtı daha yüksek gözlenmiştir. Önceden COVID-19 geçirmiş olan tüm hastalarda antikor yanıtı pozitifdir. Crane ve ark.'nın sonuçları, adölesan böbrek nakli alıcılarında hümmoral yanıtın genel popülasyona göre belirgin şekilde düşük seyrettiğini, ancak erişkin solid organ transplant alıcılarıyla karşılaştırıldığında benzer düzeylerde olduğunu ortaya koymaktadır. Kendi çalışmamızda saptanan yüksek seropozitivite oranları, özellikle yaş ve aşı dozu gibi değişkenlerle antikor titrelerindeki pozitif korelasyon, yaş ve aşı doz sayısının hümmoral bağışıklık üzerindeki etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Kendi çalışmamızda, üç ve daha fazla doz mRNA aşısı uygulanan 29 hastada (%80,6) seropozitivite oranının yüksek olması ve yaş ile antikor düzeyi arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptanması ($p=0,01$), hümmoral bağışıklık yanıtının bu iki parametre ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca, COVID-19 geçirmiş 11 hastanın tümünde (%100) seropozitivite saptanmıştır. Ziv ve ark.'nın (74) yaptığı prospektif çalışmada ise, böbrek nakli yapılmış 38 çocuk hasta ve 42 sağlıklı kontrol bireyinde, doğal enfeksiyon veya COVID-19 aşılması sonrası oluşan antikor düzeyleri karşılaştırılmıştır. Doğal enfeksiyon geçiren böbrek nakli hastalarında, kontrol grubuna göre daha yüksek

antikor titresi gözlenmiştir [medyan (IQR): 1695 (982–3520) vs. 716 (368–976) AU/mL]. Aşılanan çocuklarda ise, böbrek nakli alıcılarının antikor düzeyleri sağlıklı çocuklara göre belirgin şekilde daha düşük saptanmıştır [medyan (IQR): 803 (206–1744) vs. 8023 (3032–30.052) AU/mL, $p < 0,001$]. Ancak üçüncü doz aşısı sonrası, böbrek nakli hastalarının antikor düzeyleri sağlıklı bireylerin iki doz sonrası seviyelerine benzer bulunmuştur [medyan (IQR): 5923 (2295–12.278) vs. 8023 (3034–30.052) AU/mL, $p = 0,37$]. Ayrıca, enfeksiyon sonrası antikor düzeyleri, aynı grupta aşısı sonrası oluşan düzeylerden anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Kendi çalışmamız ile birlikte değerlendirildiğinde, pediatrik böbrek nakli popülasyonunda hümmoral yanıtın oluşmasında hem tekrarlayan dozların hem de geçirilmiş doğal enfeksiyonun etkili olduğu ve özellikle üçüncü doz aşısı uygulamasının hümmoral bağışıklık yanıtında önem arz ettiği görülmektedir.

Kendi çalışmamızda, üç ve daha fazla doz mRNA aşısı uygulanan 29 hastada (%80,6) seropozitivite oranı %100 olarak saptanmış ve 12. ayda ortalama antikor düzeyi 107,2 RU/ml olarak ölçülmüştür. Ayrıca, IGRA testi yapılan 13 hastanın 12'sinde (%92,3) pozitif hümmesel bağışıklık yanıtı saptanmıştır. Bu veriler, immümsupresif tedavi altında bulunan pediatrik transplant popülasyonda hem hümmoral hem de hümmesel bağışıklığın oluşabildiğini göstermektedir. Lalia ve ark.'nın (75) gerçekleştirdiği prospektif gözlemsel çalışmada, 5–11 yaş grubundaki böbrek nakli yapılmış 9 çocuk, proteinürik glomerulonefrit tanılı 4 çocuk ve sağlıklı 8 çocukta primer BNT162b2 aşılması sonrası bağışıklık yanıtı değerlendirilmiştir. Çalışmada, böbrek nakli alıcılarında serokonversiyon oranı %56 olarak saptanırken, proteinürik glomerulonefritli ve sağlıklı çocuklarda bu oran %100 bulunmuştur. Antikor titreleri transplant grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Üçüncü doz sonrası transplant grubunda hümmoral yanıt artış göstermiştir. Ancak antijen-spesifik CD4+ ve CD8+ T hümmesel sıklığı yönünden gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bununla birlikte, transplant hastalarında salgılanan sitokin profiline göre antiviral kapasitenin düşük olduğu rapor edilmiştir. Kendi çalışmamız ile birlikte değerlendirildiğinde, pediatrik böbrek nakli hastalarında serolojik yanıtın artması için ek doz aşılamların önem taşıdığı ve hümmesel bağışıklık yanıtının da izlenmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

Kendi çalışmamızda, 12. Ayda antikor yanıtı değerlendirmesi yapılan 26 hastanın hepsine IGRA testi uygulanmış 13 hastada geçersiz sonuç elde edilmiş, kalan 13 hastanın 12'sinde (%92,3) pozitif hücresel bağışıklık yanıtı gözlenmiştir. IGRA test sonucu negatif sonuçlanan 1 hastanın (%8,3) birinci ay ve on ikinci ay hümorale yanıt değerlendirmesinde antikor yanıtı pozitif saptanmıştır. Bu da hücresele ve hümorale yanıt arasında her zaman pozitif korelasyon olamayabileceğini düşündürmüştür. Benzer şekilde, Bermejo-Gómez ve ark.'nın (76) 5–18 yaş aralığındaki kalp nakli yapılan çocuklarda yürüttüğü prospektif kohort çalışmada, tüm hastalarda hümorale yanıt saptanmış, ancak anti-SARS-CoV-2 antikor düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,003). Hücresele bağışıklık yanıtı açısından ise transplant alıcıları ile sağlıklı çocuklar arasında yanıt varlığı ve büyüklüğü yönünden anlamlı fark izlenmemiştir. Bununla birlikte, yüksek anti-S IgG düzeyleri, CD8+ T hücrelerinde SARS-CoV-2'ye spesifik yanıt ile pozitif korelasyon göstermiştir. Roznik ve ark.'nın (77) gerçekleştirdiği çalışmada ise, çocukluk çağında solid organ nakli yapılmış hastalar ile sağlıklı kardeşleri karşılaştırılmış; transplant alıcılarının primer aşı serisi ve ek dozlar sonrasında hem eski hem de Omicron varyantlarına karşı hümorale yanıt geliştirdiği ve bu yanıtların sağlıklı kontrollerle benzer düzeyde olduğu bildirilmiştir. Erişkin nakil alıcılarına kıyasla çocuk transplant hastalarında hümorale bağışıklık yanıtının daha belirgin ve kalıcı olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, pSOTR'larda S-protein spesifik CD8+ T hücresi yanıtlarının sınırlı kaldığı, CD4+ T hücrelerinin ise sağlıklı kontrollere göre farklı bir sitokin profili (daha düşük IFN- γ , daha yüksek IL-2 ve TNF üretimi) sergilediği bildirilmiştir. Bivalan aşı uygulanan bazı çocuk transplant hastalarında hümorale yanıt artmış olsa da, T hücre yanıtında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Kendi çalışmamızda, rejeksiyon atağı geçiren veya yoğun immünsupresif protokol uygulanan pediatrik böbrek nakli hastalarında dahi, hümorale antikor titrelerinin yüksek kaldığı gözlemlenmiştir. Üç ve daha fazla doz mRNA aşısı uygulanan hastalarda seropozitivite oranının daha yüksek olması, doz sayısı ile antikor yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon bulunduğunu göstermektedir. Bu bulgu, bağışıklık yanıtının yalnızca kullanılan immünsupresif ilaç rejimine değil, aynı zamanda yaş ve uygulanan aşı dozu gibi

bireysel faktörlere de bağı olabileceğini ortaya koymaktadır. Nitekim, literatürde mikofenolat mofetil (MMF) ve yüksek doz takrolimus gibi immünsüpresanların bağışıklık yanıtını baskılayıcı etkileri vurgulanmaktadır. Ancak, bizim çalışmamızda özellikle ileri yaş grubuna ait, 3 ve üzeri dozda aşılansmış hastalarda bu etkinin kısmen kompanse edilebildiği izlenmiştir. Casotti ve ark.'nın (78) çalışmasında, immünsüpresif tedavi altındaki pediatrik solid organ transplant hastalarında aşuya karşı bağışıklık yanıtı, sağılıklı bireylere kıyasla genellikle daha düşük seyretmektedir. MMF ve yüksek doz tacrolimus gibi ilaçların immün baskılayıcı etkileri nedeniyle, bu hasta grubunda aşı etkinliğinin sınırlı olabileceği vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, çocuklarda uygulanan aşı programlarının zamanlaması, tamamlanma oranı, yaş ve uygulanan doz sayısı, bağışıklık yanıtının başarısında belirleyici faktörler olarak öne çıkmaktadır. Casotti ve ark., aşılama stratejilerinin mümkünse transplantasyon öncesinde tamamlanmasını, aksi durumda post-transplant dönemde bağışıklık izleminin dikkatle yapılmasını ve gerektiğinde ek doz aşuların uygulanmasını önermektedir. Ayrıca, immünsüpresyonun derecesi ve süresi, aşuya verilen yanıt üzerinde belirleyici rol oynamaktadır.

Çalışmamızda, SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren pediatrik böbrek nakli hastalarının hiçbirinde ağır klinik tablo, hastane yatışı ya da mortalite gözlenmemiştir. Bu bulgu, aşılama sonrası elde edilen bağışıklık yanıtının, transplant popülasyonda sadece serolojik düzeyde değil, aynı zamanda klinik koruyuculuk açısından da etkili olduğunu göstermektedir. Laue ve ark.'nın (79) Avrupa merkezli prospektif çok merkezli çalışmasında, pediatrik karaciğer ve böbrek nakli hastalarında mRNA aşılması sonrası elde edilen serolojik yanıt düzeylerinin, erişkin transplant alıcılarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada, 42 pediatrik (16 karaciğer, 26 böbrek nakli) ve 117 erişkin karaciğer nakli alıcısında, aşı sonrası 7. ve 32. haftalarda değerlendirilen anti-spike IgG düzeyleri çocuk hastalarda erişkinlere göre her iki zaman noktasında da belirgin şekilde yüksek saptanmıştır (7. hafta: 114.220 vs. 8.757 AU/mL, $p < 0.0001$; 32. hafta: 46.113 vs. 8.207 AU/mL, $p = 0.0032$). Ayrıca, pediatrik transplant alıcılarında antikor düzeylerinin organ tipinden bağımsız olarak yüksek kaldığı ve antikor yanıtının erişkinlere göre daha uzun süre korunabildiği

gözlemlenmiştir. Laue ve ark.'nın çalışmasında elde edilen bu veriler, çocuk yaş grubunda aşılar karşı daha etkin bir bağışıklık yanıtının gelişebileceğini ve çocuk transplant hastalarının aşıya daha güçlü bir immün yanıt verebildiğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, bizim çalışmamızda da izlenen klinik olarak stabil enfeksiyon seyriyle de uyum göstermektedir. Sonuç olarak, elde ettiğimiz bulgular, pediatrik böbrek nakli hastalarında COVID-19 mRNA aşılarının hem bağışıklık yanıtı hem de klinik koruyuculuk açısından güvenli ve etkili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda, uygulanan mRNA temelli COVID-19 aşıları sonrasında hiçbir pediatrik böbrek nakli hastasında ciddi advers reaksiyon veya klinik olarak anlamlı bir yan etki bildirilmemiştir. Bu bulgu, mRNA aşılarının pediatrik solid organ transplant alıcılarında güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğunu gösteren mevcut literatürle uyumluluk göstermektedir. Spinner ve ark.'nın (80) retrospektif analizinde, ortanca yaşı 17,1 olan kalp nakli yapılmış çocuk ve adölesanlarda mRNA aşılarının güvenlik profili detaylı olarak değerlendirilmiş ve aşılardan 98 hastanın hiçbirinde ciddi advers olay, özellikle miyokardit gibi kardiyak komplikasyonlar, bildirilmemiştir. Ayrıca, bu çalışmada genel antikor yanıtı %70 oranında saptanmış; antikor yanıtı gelişmeyen hastalarda ise rituksimab kullanımı, nötropeni ve diyabet gibi ek immünolojik risk faktörlerinin rol oynadığı vurgulanmıştır. Pre-transplant dönemde aşılardan tüm hastalarda ise serokonversiyon oranı %100 olarak bildirilmiştir. Spinner ve ark.'nın bulguları, çocuk transplant popülasyonunda mRNA bazlı aşıların hem güvenlik hem de immünojenite açısından kabul edilebilir seviyelerde olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamız ile birlikte değerlendirildiğinde, pediatrik böbrek nakli hastalarında mRNA temelli COVID-19 aşılarının hem hümmoral bağışıklık yanıtı oluşturma kapasitesi hem de güvenlik profili açısından uzun dönem klinik uygulamada önemli bir koruyucu potansiyele sahip olduğu düşündürmektedir. Ayrıca, yalnızca serolojik değerlendirme ile sınırlı kalmayıp, IGRA gibi hümmesal bağışıklık yanıtını ölçen testlerin de kullanılması, bu hasta grubunda bağışıklık durumunun daha bütüncül şekilde izlenmesine ve uzun vadeli bağışıklık koruyuculuğunun daha sağlıklı değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır. Elde edilen bulgular, yaş, uygulanan aşı doz sayısı, immünsupresif tedavi rejimi ve hasta

bazlı klinik durumların, transplant popülasyonda bireyselleştirilmiş ve çok dozlu aşı stratejilerinin planlanmasında etkili olabileceğini göstermektedir.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya toplam 36 çocuk ve adölesan hasta dahil edildi; 31 hasta böbrek nakli alıcısı, 5 hasta ise hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek hastasıdır.
2. Hastaların 24'ü (%66,7) erkek, 12'si (%33,3) kızdı.
3. Yaş ortalaması $17,5 \pm 2,5$ yıl olarak saptandı (en küçük 12, en büyük 21 yıl).
4. 28 hasta (%77,7) bir kez, 3 hasta (%8,3) iki kez böbrek nakli geçirmiştir; 5 hasta (%13,8) hemodiyaliz tedavisi almaktadır.
5. Böbrek nakli yapılan 31 hastanın 22'si (%71) canlı donörden, 9'u (%29) kadavra donörden nakil olmuştur.
6. Ortalama nakil yaşı $10,4 \pm 4,0$ yıl olarak hesaplanmıştır, nakil sonrası ortalama takip süresi 7 yıl, ikinci kez nakil olanlarda ise 4 yıldır.
7. 18 hastada (%58,1) nakil sonrası rejeksiyon atağı öyküsü bulunmakta olup, bu hastalara yoğun immünsupresif tedavi uygulanmıştır.
8. En sık kullanılan immünsupresif protokol tacrolimus, mikofenolat mofetil (MMF) ve metilprednizolondur; bir hastada ek olarak eculizumab tedavisi uygulanmıştır.
9. 11 hastada (%30,5) COVID-19 enfeksiyonu öyküsü mevcuttur ve enfeksiyonun klinik seyri tümünde hafif olarak kaydedilmiştir.
10. Tüm hastalar Pfizer-BioNTech (BNT162b2) mRNA COVID-19 aşısı ile aşılanmıştır.
11. 30 hasta (%83,3) iki veya daha fazla doz aşı ile immünize edilmiştir.
12. Aşıdan sonraki 1. ayda seropozitivite oranı %78,95 olarak belirlenmiştir.
13. Aşıdan sonraki 12. ayda seropozitivite oranı %100 olarak saptanmıştır; tüm hastalarda bu dönemde antikor varlığı gösterilmiştir.
14. Aşıdan sonraki 1. ayda ortalama antikor düzeyi 84,96 RU/ml, 12. ayda ise ortalama antikor düzeyi 107,18 RU/ml olarak ölçülmüştür. 12. ayda gözlenen artış, tekrarlayan dozların ve immün belleğin etkili olabileceğini düşündürmektedir.
15. IGRA testiyle değerlendirilen hücresel bağışıklık yanıtı %92,3 oranında pozitif bulunmuş; toplam 13 hastada ise teknik nedenlerle IGRA sonucu elde edilememiştir.

16. Hastaların hiçbirinde aşıya bağlı ciddi advers reaksiyon veya klinik olarak anlamlı yan etki gözlenmemiştir.
17. İzlem süresince ciddi COVID-19 komplikasyonu, hastaneye yatış veya ölüm tespit edilmemiştir.
18. COVID-19 enfeksiyonu geçiren 11 hastanın tamamında antikor yanıtı pozitif saptanmıştır.
19. Aşı sonrası oluşan hümmoral ve hüccresel yanıtlar arasında tam korelasyon izlenmemiş; IGRA testi negatif sonuçlanan 1 hastada 1. Ay ve 12. Ay seropozitivite saptanmıştır.
20. Hastaların yaşı ile aşı sonrası elde edilen immün yanıt (12. Ay değęerlendirmesi) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.403, p=0.041$).
21. Aşı dozu arttıkça seropozitivite oranı anlamlı şekilde yükselmiştir. Özellikle, üç ve üzeri doz aşı yapılan hastalarda 1. ayda seropozitivite oranı %88,2 iken, iki veya daha az doz aşı yapılan grupta bu oran %68,4 olarak bulunmuştur. 12. ayda ise her iki grupta da seropozitivite %100'e ulaşmıştır. Ayrıca, üç ve üzeri doz aşı yapılan hastalarda ortalama antikor düzeyi 1. ayda 106,3 RU/ml, iki veya daha az doz yapılan grupta ise 63,8 RU/ml olarak saptanmıştır; 12. ayda ise bu değęerler sırasıyla 118,5 RU/ml ve 98,2 RU/ml'dir.
22. Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda (KBH grubu, N=5), aşı sonrası 1. ayda %100 seropozitivite oranı ve ortalama 120.0 RU/ml antikor düzeyi ile böbrek nakli olan hastalara (N=31) kıyasla daha yüksek bir antikor titresi gözlenmiştir (1. ay seropozitivite oranı %74.2, ortalama antikor düzeyi 78.1 RU/ml). Ancak, 12. ayda her iki grupta da %100 seropozitiviteye ulaşmış ve ortalama antikor düzeyleri (KBY için 116.1 RU/ml, nakil için 106.5 RU/ml) benzerlik göstermiştir. Hüccresel immün yanıtlar ise her iki grupta da pozitif bulunmuştur.
23. Hem hümmoral hem de hüccresel immün yanıtın değęerlendirilmesiyle, Pfizer-BioNTech (BNT162b2) mRNA COVID-19 aşısının pediatrik böbrek nakli ve KBH hastalarında immün yanıt oluşturduğu saptanmıştır.

7. ÖZET

Böbrek Nakli Olmuş Çocuklarda Sars-CoV2 Aşı Etkinliği

Bu çalışma, böbrek nakli olmuş veya hemodiyaliz tedavisi almakta olan kronik böbrek hastalığı (KBH) tanılı toplam 36 çocuk ve adölesan hastada, Pfizer-BioNTech (BNT162b2) mRNA COVID-19 aşısı sonrası gelişen hümorale ve hücresele bağışıklık yanıtlarını, demografik ve klinik parametrelerle birlikte değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 17,5 yıl olup, hastaların 24'ü (%66,7) erkek, 12'si (%33,3) kızdır. 31 hasta (%86,1) böbrek nakli olmuş, 5 hasta (%13,9) ise hemodiyaliz tedavisi almakta KBH tanılı hastalardır.

mRNA aşılmasını takiben 1. Ay değerlendirmesinde seropozitivite oranı %78,9, 12. Ay değerlendirmesinde ise %100 olarak saptanmıştır. Ortalama antikor düzeyleri sırasıyla 1. ayda 84,96 RU/ml, 12. ayda 107,18 RU/ml olarak bulunmuştur. Üç ve üzeri doz mRNA aşısı uygulanan hastalarda, 1. ayda (Ort: 106,3 RU/ml; p=0,012) ve 12. ayda (Ort: 118,5 RU/ml; p=0,038) antikor düzeylerinin, iki veya daha az doz alanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yaş ile antikor düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmış (r=0,403; p=0,041), bu da yaş ilerledikçe hümorale yanıtın daha güçlü olabileceğini düşündürmektedir. Hücresele bağışıklık değerlendirmesinde IGRA testi yapılan hastaların %92,3'ünde pozitif sonuç elde edilmiş; ancak teknik nedenlerle 13 hastada geçersiz sonuç elde edilmiştir. Aşıya bağlı olarak hiçbir hastada ciddi advers reaksiyon veya klinik olarak anlamlı bir yan etki gözlenmemiştir. İzlem süresince, aşılanan hastalarda gelişen COVID-19 enfeksiyonları hafif seyretmiş; komplikasyon, ağır hastalık veya hastaneye yatış ihtiyacı olmamıştır.

Elde edilen bulgular, pediatrik böbrek nakli ve KBH hastalarında mRNA temelli COVID-19 aşılarının hümorale/hücresele bağışıklık yanıtı oluşturduğunu, aynı zamanda güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermektedir. Bu veriler, özellikle immünespresif tedavi altındaki yüksek riskli pediatrik hasta gruplarında bireyselleştirilmiş ve çok dozlu aşılama stratejilerinin uzun dönem bağışıklık ve klinik koruma sağlanmasında temel bir yaklaşım olduğunu desteklemektedir.

8. ABSTRACT

SARS-CoV-2 Vaccine Efficacy in Pediatric Kidney Transplant Recipients

This study aimed to evaluate the humoral and cellular immune responses following Pfizer-BioNTech (BNT162b2) mRNA COVID-19 vaccination in 36 pediatric and adolescent patients diagnosed with chronic kidney disease (CKD) who had either undergone kidney transplantation or were receiving hemodialysis. The mean age of the study population was 17.5 years, with 24 (66.7%) male and 12 (33.3%) female participants. Among them, 31 patients (86.1%) were kidney transplant recipients, while 5 patients (13.9%) were on maintenance hemodialysis due to CKD.

Following mRNA vaccination, the seropositivity rate was 78.9% at the 1st month and reached 100% at the 12th-month assessment. The mean antibody titers were 84.96 RU/mL at 1 month and 107.18 RU/mL at 12 months. Patients who received three or more doses of mRNA vaccine exhibited significantly higher antibody levels at both the 1st month (mean: 106.3 RU/mL; $p = 0.012$) and 12th month (mean: 118.5 RU/mL; $p = 0.038$) compared to those who received two or fewer doses. Additionally, a positive correlation was observed between age and antibody titers ($r = 0.403$; $p = 0.041$), suggesting that older age may be associated with a stronger humoral immune response. Cellular immunity, assessed using the IGRA test, was positive in 92.3% of tested patients; however, results were invalid in 13 patients due to technical limitations.

No serious adverse events or clinically significant side effects related to vaccination were observed in any patient. During the follow-up period, all COVID-19 infections among vaccinated individuals were mild, and no cases required hospitalization or resulted in severe disease or complications.

These findings demonstrate that mRNA-based COVID-19 vaccines induce robust and durable humoral and cellular immune responses in pediatric kidney transplant and CKD patients while maintaining a favorable safety and tolerability profile. The results support the implementation of individualized and multi-dose vaccination strategies in high-risk pediatric populations under immunosuppressive therapy to ensure long-term immunological protection and clinical efficacy.

Keywords: Pediatric kidney transplantation, COVID-19, mRNA vaccine, humoral immunity, cellular immunity



9. KAYNAKÇA

1. Jiang S, Shi Z, Shu Y, Song J, Gao GF, Tan W, Guo D. A distinct name is needed for the new coronavirus. *Lancet* (London, England). 2020;395(10228):949.
2. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. 2005;67(6):2089-100.
3. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6).
4. Gorbalenya A, Baker S, Baric RS, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*. 2020;5(4):536-44.
5. Team CC-R, Team CC-R, Team CC-R, Bialek S, Gierke R, Hughes M, et al. Coronavirus disease 2019 in children—United States, february 12–april 2, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(14):422-6.
6. Teoh CW, Gaudreault-Tremblay M-M, Blydt-Hansen TD, Goldberg A, Arora S, Feber J, et al. Management of pediatric kidney transplant patients during the COVID-19 pandemic: guidance from the Canadian Society of Transplantation Pediatric Group. *Canadian journal of kidney health and disease*. 2020;7:2054358120967845.
7. Boyarsky BJ, Ou MT, Werbel WA, Avery RK, Clarke WA, Tobian AA, et al. Early development and durability of SARS-CoV-2 antibodies among solid organ transplant recipients: a pilot study. *Transplantation*. 2021;105(5):e52-e3.
8. Frenck Jr RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(3):239-50.
9. Mazzola A, Todesco E, Drouin S, Hazan F, Marot S, Thabut D, et al. Poor antibody response after two doses of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccine in transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;74(6):1093-6.
10. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, Olagne J, Heibel F, Braun-Parvez L, et al. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney international*. 2021;99(6):1487-9.
11. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *American Journal of Transplantation*. 2021;21(8):2719-26.
12. Marinaki S, Adamopoulos S, Degiannis D, Roussos S, Pavlopoulou ID, Hatzakis A, Boletis IN. Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2021;21(8):2913-5.
13. Potter EL, Ullery BW, Nygaard M. Structural development of the kidney in pediatrics. *Pediatric Nephrology*. 2021.
14. Saxena AK, Minocha P. Pediatric renal physiology. *Indian Journal of Pediatrics*. 2022;89(4):321-9.

15. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(11):1832-43.
16. Srivastava R. *Pediatric nephrology*: JP Medical Ltd; 2016.
17. Sulemanji M, Vakili K, editors. *Neonatal renal physiology. Seminars in pediatric surgery*; 2013: Elsevier.
18. Guignard J-P, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics*. 1999;103(4):e49-e.
19. Yap H-k, Teo S, Lu L, Ng K-h. *Pediatric Nephrology On-The-Go*: World Scientific; 2024.
20. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric nephrology*. 2012;27:363-73.
21. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis L, Washburn K, Jefferson L, Goldstein S. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney international*. 2007;71(10):1028-35.
22. Ruas AFL, Lébeis GM, de Castro NB, Palmeira VA, Costa LB, Lanza K, Simões e Silva AC. Acute kidney injury in pediatrics: an overview focusing on pathophysiology. *Pediatric Nephrology*. 2022;37(9):2037-52.
23. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Current opinion in pediatrics*. 2012;24(2):191-6.
24. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatric nephrology*. 2009;24(2):253-63.
25. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney int*. 2013;3(1):5-14.
26. Harmon W. *Pediatric kidney transplantation. Textbook of Organ Transplantation*. 2014:1370-89.
27. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatric nephrology*. 2007;22(12):1999-2009.
28. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
29. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5):713-35.
30. Warady BA, Neu AM, Schaefer F. Optimal care of the infant, child, and adolescent on dialysis: 2014 update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;64(1):128-42.
31. Fischbach M, Zaloszczyk A, Schaefer B, Schmitt CP. Optimizing peritoneal dialysis prescription for volume control: the importance of varying dwell time and dwell volume. *Pediatric Nephrology*. 2014;29:1321-7.
32. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(6):549-58.
33. Gulleroglu K, Baskin E, Moray G, Ozdemir H, Arslan H, Haberal M. Rituximab Therapy and Infection Risk in Pediatric Renal Transplant Patients. *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2016;14(2):172-5.

34. Manothummetha K, Chuleerarux N, Sanguankeo A, Kates OS, Hirankarn N, Thongkam A, et al. Immunogenicity and risk factors associated with poor humoral immune response of SARS-CoV-2 vaccines in recipients of solid organ transplant: a systematic review and meta-analysis. *JAMA network open*. 2022;5(4):e226822-e.
35. Comoli P, Ginevri F. Monitoring and managing viral infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric nephrology*. 2012;27(5):705-17.
36. Feißt M, Krupka K, Awan A, Benetti E, Duzova A, Guzzo I, et al. Age-related differences in rejection rates, infections and tacrolimus exposure in pediatric kidney transplant recipients—a benchmark study of the CERTAIN registry. 2024.
37. Pollack S, Plonsky M, Tibi R, Libinson-Zebegret I, Yakobov R, Eisenstein I, Magen D. Prevention of post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatric Nephrology*. 2025;40(3):829-34.
38. Kelly E, Awan A, Sweeney C, Wildes D, De Gascun C, Hassan J, Riordan M. Torque Teno Virus Loads as a Marker of Immunosuppression in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Pediatric Transplantation*. 2024;28(7):e14857.
39. Smith JM, Nemeth TL, McDonald RA. Current immunosuppressive agents in pediatric renal transplantation: Efficacy, side-effects and utilization. *Pediatric Transplantation*. 2004;8(5):445-53.
40. (AST) ASoT. Pediatric Transplantation Guidelines. American Society of Transplantation (AST).
41. Organization WH. World Health Organization coronavirus disease (COVID-19) dashboard. World Health Organization. 2020.
42. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*. 2020;181(2):271-80. e8.
43. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*. 2020;182(4):812-27. e19.
44. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
45. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
46. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European journal of pediatrics*. 2021;180:2019-34.
47. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization; 2020.
48. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EW, Fowler TA, Falconer CL, Murphy OB, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): what do we know about children? A systematic review. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(9):2469-79.
49. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. World Health Organization; 2020.

50. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):334-46.
51. Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):693-704.
52. Group PALICC. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric critical care medicine*. 2015;16(5):428-39.
53. Azzi Y, Parides M, Alani O, Loarte-Campos P, Bartash R, Forest S, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney international*. 2020;98(6):1559-67.
54. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: results from the TANGO International Transplant Consortium. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(11):3140-8.
55. Khawaja F, Papanicolaou G, Dadwal S, Pergam SA, Wingard JR, El Boghdady Z, et al. Frequently asked questions on coronavirus disease 2019 vaccination for hematopoietic cell transplantation and chimeric antigen receptor T-cell recipients from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy and the American Society of Hematology. *Transplantation and cellular therapy*. 2023;29(1):10-8.
56. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *American journal of transplantation*. 2020;20(7):1800-8.
57. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nature reviews Drug discovery*. 2018;17(4):261-79.
58. Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan JF-W, Wang M, Liu L, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature*. 2022;602(7898):676-81.
59. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Hasin T, Bromberg M, Goldberg L, et al. Myocarditis after BNT162b2 vaccination in Israeli adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(10):998-9.
60. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England journal of medicine*. 2020;383(27):2603-15.
61. COVID M. vaccine EUA letter of authorization. Sect Section.564(1).
62. Hall VG, Ferreira VH, Ierullo M, Ku T, Marinelli T, Majchrzak-Kita B, et al. Humoral and cellular immune response and safety of two-dose SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2021;21(12):3980-9.
63. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AA, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *Jama*. 2021;325(21):2204-6.
64. Malinis M, Cohen E, Azar MM. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in fully vaccinated solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2021;21(8):2916-8.
65. Bertrand D, Hamzaoui M, Lemée V, Lamulle J, Laurent C, Etienne I, et al. Antibody and T-cell response to a third dose of SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2

- vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney International*. 2021;100(6):1337-40.
66. AG E. Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG) Kit Manual. Lübeck, Germany: Euroimmun AG; 2021.
67. Coughlan L, Lambe T. Measuring cellular immunity to influenza: methods of detection, applications and challenges. *Vaccines*. 2015;3(2):293-319.
68. Kalyuzhny AE. Chemistry and biology of the ELISPOT assay. *Handbook of ELISPOT: methods and protocols*. 2005:15-31.
69. Egri N, Olivé V, Hernández-Rodríguez J, Castro P, De Guzman C, Heredia L, et al. CoVITEST: a fast and reliable method to monitor anti-SARS-CoV-2 specific T cells from whole blood. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:848586.
70. A. F. *Discovering Statistics Using SPSS*. 5 ed. London: SAGE Publications; 2017.
71. Ziegler CG, Miao VN, Owings AH, Navia AW, Tang Y, Bromley JD, et al. Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19. *Cell*. 2021;184(18):4713-33. e22.
72. (TİTCK) TİvTCK. Klinik Araştırmalar Yönetmeliği. Ankara: TİTCK; 2014.
73. Crane C, Phebus E, Ingulli E. Immunologic response of mRNA SARS-CoV-2 vaccination in adolescent kidney transplant recipients. *Pediatric Nephrology*. 2022:1-5.
74. Ziv N, Gimelraikh Y, Ashkenazi-Hoffnung L, Alfandary H, Borovitz Y, Dagan A, et al. Serologic response to COVID-19 infection or vaccination in pediatric kidney transplant recipients compared to healthy children. *Transplant Immunology*. 2023;78:101839.
75. Lalia JK, Schild R, Lütgehetmann M, Dunay GA, Kallinich T, Kobbe R, et al. Reduced humoral and cellular immune response to primary COVID-19 mRNA vaccination in kidney transplanted children aged 5–11 years. *Viruses*. 2023;15(7):1553.
76. Bermejo-Gómez A, Tarancon-Diez L, Lazaro-Martin B, Santiago-Garcia B, Villanueva NG, Alonso R, et al. Humoral and cellular response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in paediatric heart transplant recipients. *Heliyon*. 2025;11(1).
77. Roznik K, Xue J, Stavrakis G, Johnston TS, Kalluri D, Ohsie R, et al. COVID-19 vaccination induces distinct T-cell responses in pediatric solid organ transplant recipients and immunocompetent children. *npj Vaccines*. 2024;9(1):73.
78. Casotti V, Stroppa P, Bravi M, Tebaldi A, Loglio A, Viganò M, et al. Vaccinations in Paediatric Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Vaccines*. 2024;12(9):952.
79. Laue T, Ballester MP, Meoli L, Grabitz C, Uson E, McLin V, et al. Pediatric Liver and Kidney Transplant Recipients Demonstrate Greater Serological Response to SARS-CoV-2 Vaccination Than Adults. *Transplantation Direct*. 2025;11(5):e1787.
80. Spinner JA, Julien CL, Olayinka L, Dreyer WJ, Bocchini CE, Munoz FM, Devaraj S. SARS-CoV-2 anti-spike antibodies after vaccination in pediatric heart transplantation: a first report. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2022;41(2):133-6.