

|  
T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK TRANSPLANTASYONLU HASTALARDA  
MEVSİMSEL İNFLUENZA AŞILAMASINA KARŞI  
PANEL REAKTİF ANTİKOR YANITLARI**

**İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi  
DR. BAYARMAA KHİSHİGSUREN**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MEHMET ŞÜKRÜ SEVER**

**İSTANBUL**

**2015**

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No:41100

Proje Adı: Böbrek Transplantasyonlu Hastalarda Mevsimsel İnfluenza Aşılmasına Karşı Panel Reaktif Antikor Yanıtları.

## ÖNSÖZ

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ihtisasım sırasında bana emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Şükrü PALANDUZ ve nezdinde tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim dönemimde ve tez konusu belirleme, uygulama ve yazım aşamasında her zaman desteği, anlayışı ve sabrı nedeniyle sayın Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVER hocama,

Gerek uzmanlık eğitimim sırasında, gerek tez yazım aşamasında her zaman yardımlarını gördüğüm, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Halil YAZICI ve Doç. Dr. Yaşar ÇALIŞKAN'a,

İhtisasım döneminde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, tezin yürütülmesinde büyük emek harcayan Hemşire Sevda ERSEVER, Tıbbi Biyoloji ekibi ve Biyolog Dr. Sebahat USTA AKGÜL ile İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyeleri ve sağlık personeline,

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, büyük emek sahibi çok sevdiğim aileme,

Sevgi, saygı ve minnet duygularıyla  
şükranlarımı sunarım.

Dr. Bayarmaa KHİSHİGSUREN

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa no</b>
Kısaltmalar	1 – 2
Tablolar Dizini	3
Şekiller Dizini	4
Özet	5
Abstract	6
Giriş ve Amaç	7 – 9
Genel Bilgiler	10 – 25
Materyal ve Metod	26 – 28
Bulgular	29 – 32
Tartışma	33 – 42
Kaynaklar	43 - 46
Özgeçmiş ve İletişim Bilgileri	47

**KISALTMALAR 1**

<b>AZA</b>	Azatiyoprin
<b>BUN</b>	Kan üre azotu
<b>CMV</b>	Sitomegalovirüs
<b>CREDIT</b>	'Chronic Renal Disease in Turkey'
<b>Cyc-A</b>	Siklosporin A
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>EBV</b>	Ebstein Barr virüs
<b>FK</b>	Takrolimus
<b>GFR</b>	Glomeruler Filtrasyon Hızı
<b>HBV</b>	Hepatiti B virüs
<b>HCV</b>	Hepatit C virüs
<b>HHV6</b>	İnsan herpesvirüs
<b>HIV</b>	İnsan immünyetmezlik virüs
<b>HLA</b>	İnsan Lökosit Antijeni
<b>HSV</b>	Herpes Simpleks virüs
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>HTLV</b>	İnsan T hücreli lenfotrofik virüs
<b>ID</b>	İdentifikasyon
<b>IgG</b>	İmmunglobulin G
<b>IgM</b>	İmmunglobulin M
<b>KKK</b>	Kızamık, kızamıkçık, kabakulak
<b>Kr.GN</b>	Kronik glomerulonefrit
<b>LAIV</b>	Canlı, zayıflatılmış influenza aşısı
<b>LCMV</b>	'Lymphocytic choriomeningitis virus'
<b>M1</b>	Matriks proteini 1
<b>M2</b>	Matriks proteini 2
<b>MFI</b>	'Mean fluorescent intensity'
<b>MHC</b>	Major histokompatibilite kompleksi
<b>mTOR</b>	'mammalian Target of Rapamycin'
<b>MMF</b>	Mikofenolat Mofetil
<b>MYF</b>	Mikofenolat Sodyum
<b>NC</b>	Negatif kontrol

**KISALTMALAR 2**

<b>NEP</b>	Nüklear eksport proteini
<b>NP</b>	Nükleoprotein
<b>PA</b>	Polimeraz asidik
<b>PB1</b>	Polimeraz bazik 1
<b>PB2</b>	Polimeraz bazik 2
<b>PBS</b>	'Phosphate buffered saline'
<b>PC</b>	Pozitif kontrol
<b>PE</b>	Fitoeritrin
<b>PBH</b>	Polikistik Böbrek Hastalığı
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>mRNA</b>	mesenger ribonükleik asit
<b>RPM</b>	Dakikada devir hızı
<b>PRD</b>	Prednizolon
<b>RSV</b>	Respiratuar sinsitiyal virüs
<b>SLE</b>	Sistemik lupus eritematozis
<b>TIV</b>	Trivalent inaktif influenza aşısı
<b>TURDEP</b>	Türkiye Diabet Prevalans Çalışması
<b>VUR</b>	Vezikoureteral reflü

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: 2013 yılında ölen böbrek transplantasyonlu hastaların ölüm nedenlerine göre dağılımı .....	8
Tablo 2: Pre/Posttransplant dönemde önerilen aşılar .....	9
Tablo 3: 2013 yıl sonu itibariyle kronik hemodiyaliz/periton diyaliz programında olan ve fonksiyone graftla izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) renal replasman tedavi tipine göre dağılımı .....	12
Tablo 4: Posttransplant dönemdeki medikal komplikasyonlar. ....	13
Tablo 5: Transplantasyonda epidemiyolojik karşılaşma .....	14
Tablo 6: Alıcının immun sistemine etki eden faktörler .....	15
Tablo 7: İnfluenza aşı formulleri .....	21
Tablo 8: Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri. ....	26
Tablo 9: Hastaların bazal özellikleri. ....	29
Tablo 10: Aşılı ve kontrol hastaların kullandığı immunsupresif tedavi. ....	30
Tablo 11: Aşılı ve kontrol hastaların primer hastalıkları.....	30
Tablo 12: Aşılı ve kontrol hastaların aşı öncesi ve 6. ay kreatinin değerleri.....	31
Tablo 13: Aşılı hastalarda aşı öncesinde ve sonrasında panel reaktif antikor sınıf I ve II pozitiflik oranları.....	31
Tablo 14: Aşılı ve kontrol hastalarında mevsim boyunca gribal infeksiyon geçirme sıklığı.....	32
Tablo 15: Posttransplant kontrendike aşılar .....	38

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Türkiye’de yıllara göre yapılan böbrek transplantasyon sayıları .....	7
Şekil 2: Türkiyede renal replasman tedavisi gören hasta sayısının yıllar içindeki değişimi .....	10
Şekil 3: Renal replasman tedavisi gören hastalarda birincil etiyolojinin yıllar içindeki değişimi.....	11
Şekil 4: İnfluenza virüsünün yapısı .....	17
Şekil 5: İnfluenza virüsün replikasyonu .....	18
Şekil 6: İnfluenza A virüsünde antijenik kayma (drift) ve antijenik sapma(shift) .....	19
Şekil 7: İnfluenza virüsüne karşı kazanılmış immün yanıt mekanizmaları.....	20
Şekil 8: Posttransplant dönemde ortaya çıkış zamanına göre infeksiyonlarda rol alan muhtemel patojenler .....	36

## ÖZET

**Amaç-** Mevsimsel influenza aşılmasının solid organ transplantlı hastalarda her yıl uygulanması önerilmektedir. Ancak, aşılamanın hücrel ve humoral alloimmunitiyi uyarabileceği ve graft hasarına yol açabileceği endişesi artmıştır. Biz bu çalışmamızda renal transplantlı ve graft fonksiyonu stabil hastalarda influenza aşılama sonrasında humoral alloimmunitie cevabını araştırmayı amaçladık.

**Yöntem-** Kasım 2013 ile Ocak 2014 tarihleri arasında toplam 41 gönüllü hastaya mevsimsel influenza aşısı (VAXIGRIP®- Sanofi Pasteur SA) uygulandı. Bu hastalardan aşı öncesi, aşılama 30. ve 180. gün sonra olmak üzere serumlar alındı, Luminex yöntemi kullanılarak panel reaktif antikor sınıf I ve II tayinleri yapıldı.

**Bulgular-** Aşılama öncesi 3 hastada panel reaktif antikor sınıf I pozitifliği, 1 hastada panel antikor sınıf I ve II pozitifliği mevcuttu; aşılama sonrasında (30. ve 180. günlerde) titreleri aynı düzeylerde devam etti. 180. günü kontrolünde bir hastada panel reaktif antikor sınıf I ve sınıf II birlikte pozitifleştiği saptandı. Hiçbir hastada akut rejeksiyon atağı veya graft yetmezliği bu süreç içinde gözlenmedi.

**Sonuç-** Mevsimsel influenza aşılması renal transplant hastalarında alloimmunitiyi tetiklemez ve güvenlidir. Renal transplant hastalarında her yıl periyodik olarak mevsimsel influenza aşılması uygulanması önerilir.

## ABSTRACT

**Background-** Administration of seasonal influenza vaccination is recommended in solid organ transplant patients annually. However, there is a concern that vaccination can trigger cellular and humoral alloimmunity and lead to graft damage. In this trial, we aimed to investigate humoral alloimmunity by determining serum levels of panel reactive antibody titres after influenza vaccination in renal transplant patients with stable graft function.

**Methods-** A total of 41 volunteer renal transplant patients were vaccinated with seasonal influenza vaccine (VAXIGRIP®- Sanofi Pasteur SA) between November 2013 and January 2014. Sera were taken before vaccination and 30, 180 days after vaccination. Luminex solid-phase assay was used to investigate Class I and Class II panel reactive antibodies.

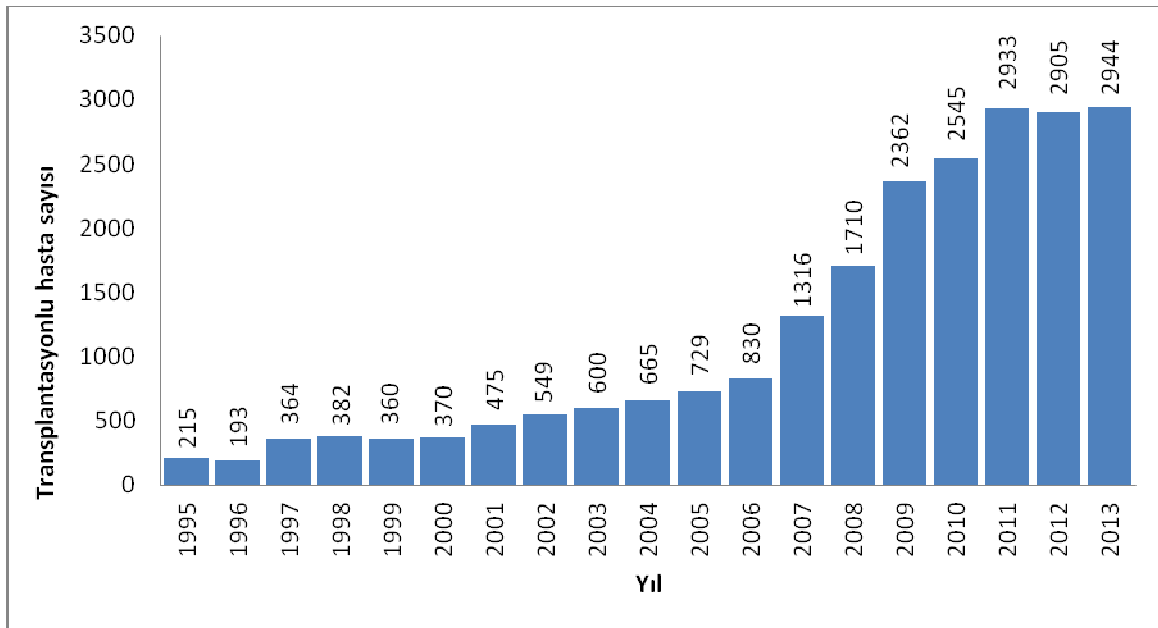
**Results-** Before vaccination, positive panel reactive antibodies Class I were observed in 3 patients, panel reactive antibodies Class I and Class II were positive in 1 patient; after vaccination (30 and 180 days) these titrations persisted in same level. On the 180th day control, only one patient developed both Class I and Class II panel reactive antibodies. During the course, neither acute rejection nor graft failure were observed in any patient.

**Conclusion-** Seasonal influenza vaccination seems to be safe and does not trigger alloimmunity in renal transplant patients. Annually administration of seasonal influenza vaccination in renal transplant patient is recommended.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetersizliği, Türkiye’de ve dünyada sıklığı giderek artan bir sağlık sorunudur. Türk Nefroloji Derneği kayıt sisteminin raporuna göre 2013 yıl sonu itibariyle toplam (çocuk hastalar dahil) 66711 hastanın renal replasman tedavisi aldığı tespit edilmiştir [1].

Günümüzde uygulanan 2 renal replasman tedavisi; diyaliz ve transplantasyondur. Türkiye’de son dönem böbrek yetersizliği tedavisinde en çok diyaliz uygulansa da tıbbi, sosyal ve ekonomik açısından en uygun tedavi böbrek transplantasyondur. Diyaliz hastalarına kıyasla böbrek transplantasyon yapılmış hastaların ömürleri daha uzundur, fizik ve psikiyatrik rehabilitasyonları daha iyidir, ekonomik olarak sisteme çok daha az yük getirirler. Ülkemizde böbrek transplantasyonlu hasta sayısı yıllar içinde artış göstermiştir [1]. (Şekil 1).



Şekil 1: Türkiye’de yıllara göre yapılan böbrek transplantasyon sayıları [1]

Türk Nefroloji Derneği’nin kayıtlarına göre 2013 yılına kadar fonksiyone graft ile izlenmekte olan transplant hastaları 9499’a ulaşmıştır [1]. Bu sayının muhtemelen daha fazla olduğu tahmin edilmekte (yaklaşık 12-13000) ancak kayıt sistemindeki sorunlar sebebiyle yeterince istatistiklere yansıtılmamaktadır. İmmünespresif ajanların gelişimi ile hasta ve graft sağkalım başarısı giderek artmıştır. Aynı zamanda immunolojik incelemelerdeki teknik gelişmeler, desensitizasyon protokollerinin geliştirilmesi, fırsatçı infeksiyonlardan koruyucu kemoprofilaksinin uygulanır olması graft ve hasta yaşam süresi üzerine olumlu katkılarda bulunmuştur.

Öte yandan, post-transplant dönemde uygulanan immunsupresyondan dolayı infeksiyon riski artar ve infeksiyonlar bu dönemdeki morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. 2013 Türk Nefroloji Derneği raporuna göre de ölüm nedenlerin en başında infeksiyon olduğu Tablo 1’de gösterilmiştir [1].

**Tablo 1: 2013 yılında ölen böbrek transplantasyonlu hastaların ölüm nedenlerine göre dağılımı [1].**

	%
İnfeksiyon	51,43
Kardiyovasküler	25,71
Serebrovasküler	8,57
Malignite	5,71
Akciğer embolisi	2,86
Gastrointestinal kanama	2,86
Diğer	2,86
Toplam	100,00

Posttransplant dönemde infeksiyöz komplikasyonlarından korunmak için pre-transplant verici ve alıcı taramaları, profilaksiler ve aşılar uygulanmaktadır. Tablo 2’de pre-posttransplant dönemde uygulanan endike ve kontrendike olan aşılar gösterilmiştir [2].

Canlı virüs aşıları dissemine hastalık yapma riski nedeniyle transplantasyon sonrasında kontrendikedir. Transplantasyon sonrası rutin önerilen aşılar influenza (her yıl), pnömokok (3-5 yılda bir), tetanoz (10 yılda bir) ve hasta seronegatif ise hepatit B aşısıdır [2].

Mevsimsel influenza her yıl geniş epidemiler ve/veya pandemiler yaparak böbrek ve diğer solid organ transplantasyonlu hastalarında önemli morbidite ve mortaliteye neden olur [3-5] İnfluenza, hastalığı komplikasyonsuz bir şekilde atlatabilen hastalarda da iş gücü kaybına yol açmakta, böylece ekonomik sorunlara sebep olmaktadır. Özetle, genel toplumda, özel olarak da immunosuprese hastalarda mevsimsel influenza önemli bir sağlık problemidir. Bu hastalıktan korunmanın en etkin yolu influenza aşılmasıdır.

Genel kanı, immunokompetan kimselere göre (genelde serumda hemaglutinasyon inhibisyon testi ile antikor titresi ölçülerek değerlendirilen) aşı yanıtının immunosuprese hastalarda daha az etkili olduğudur [6-8]. Ancak, influenza aşısının etkinliği hakkında çelişkili raporlar vardır. Bu çelişkiler değişik faktörlere (örneğin: transplant tipi, transplant süresi/yılı, kullanılan immunsupresif rejim, kullanılan aşının tipi, dozajı, uygulama protokolü vb.) bağlı olabilir. Öte yandan, söz konusu değişkenler literatürde net olarak tarif edilmemiştir [7, 8]. Ayrıca, bu hastalarda aşılamanın ardından ortaya çıkabilecek immun yanıtın zaman

içinde nasıl bir seyir göstereceği de bir merak konusudur; bu alanda literatürde yeterli çalışma yoktur.

**Tablo 2: Pre/Posttransplant dönemde önerilen aşılarda [2].**

Aşılarda	İnaktif/Canlı	Pretransplant önerilir.	Posttransplant önerilir.	Titre monitorizasyonu
İnfluenza	İnaktif	Evet	Evet	Yok
Hepatit B	İnaktif	Evet	Evet	Var
Hepatit A	İnaktif	Evet	Evet	Var
Tetanoz	İnaktif	Evet	Evet	Yok
Boğmaca	İnaktif	Evet	Evet	Yok
İnaktif Polio	İnaktif	Evet	Evet	Yok
<i>S. pneumoniae</i>	İnaktif	Evet	Evet	Var
<i>N. meningitidis</i>	İnaktif	Evet	Evet	Yok
KKK	Canlı	Evet	Hayır	Yok
Varicella	Canlı	Evet	Hayır	Var
BCG	Canlı	Evet	Hayır	Yok

KKK: kızamık, kızamıkçık, kabakulak. 2 numaralı kaynaktan değiştirilerek hazırlanmıştır.

Aşılama konusunda önemli bir çekince de şudur: aşılama ile vücuda bir antijen verilmekte ve böylece genel olarak immün yanıt uyarılabilmektedir. Sonuç olarak, rejeksiyon ataklarının tetiklenmesi riski söz konusu olabilir. Bu sav sınırlı sayıda çalışmaya konu olmuştur; ancak söz konusu araştırmalara göre rejeksiyon riskinde bir artış söz konusudur [9-11].

İlginç olarak, söz konusu kısıtlı bilgilere rağmen mevsimsel influenza'nın yol açabileceği olumsuz faktörleri dikkate alan farklı rehberler organ transplantasyonu hastalarında mevsimsel influenza aşılama'sının periyodik olarak her yıl yapılmasını önermektedir [2, 12, 13].

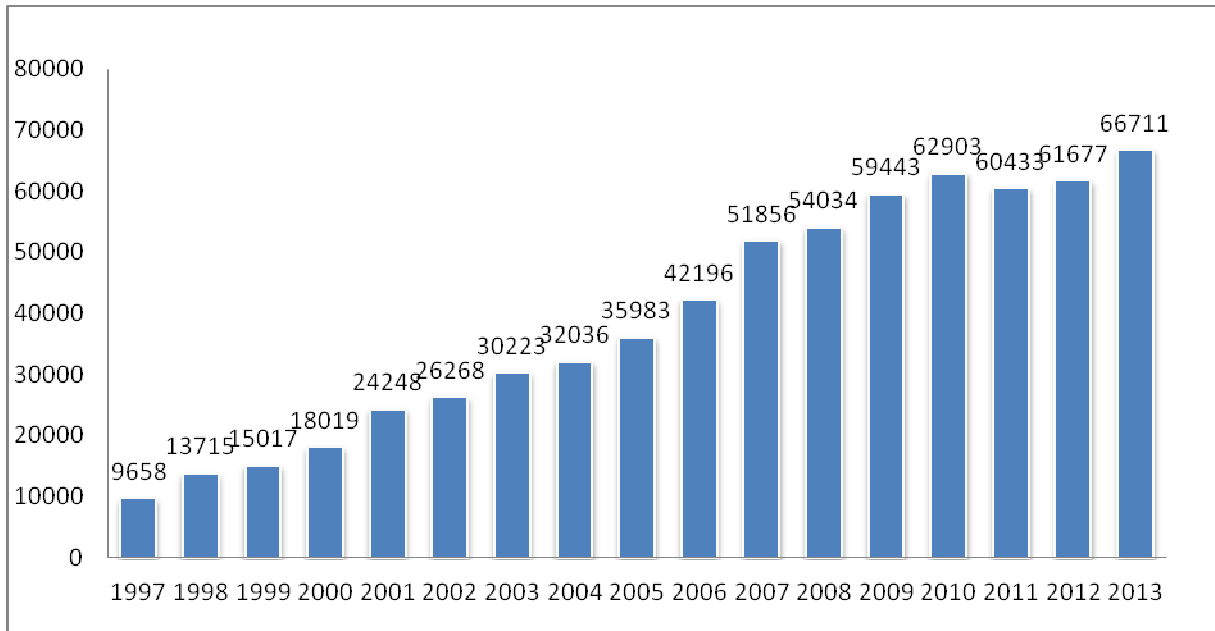
Biz bu çalışmamızda transplantasyonu polikliniğimizde takipli renal transplantlı hastalardan gönüllü olarak mevsimsel influenza aşısı yaptıran ve yaptırmayan hastaları inceledik. Aşılama'nın indükleyebileceği immün yanıtın graft için aylar içinde bir risk oluşturup oluşturmayacağını araştırmak amacı ile de bu hastalarda panel reaktif antikor titrasyonlarını tayin etmeyi planladık. Klinik parametre olarak da her iki grupta mevsim boyunca influenza enfeksiyonu gelişme sıklığını ve aşının klinikteki koruyuculuğunu araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE SON DÖNEM BÖBREK YETERSİZLİĞİ

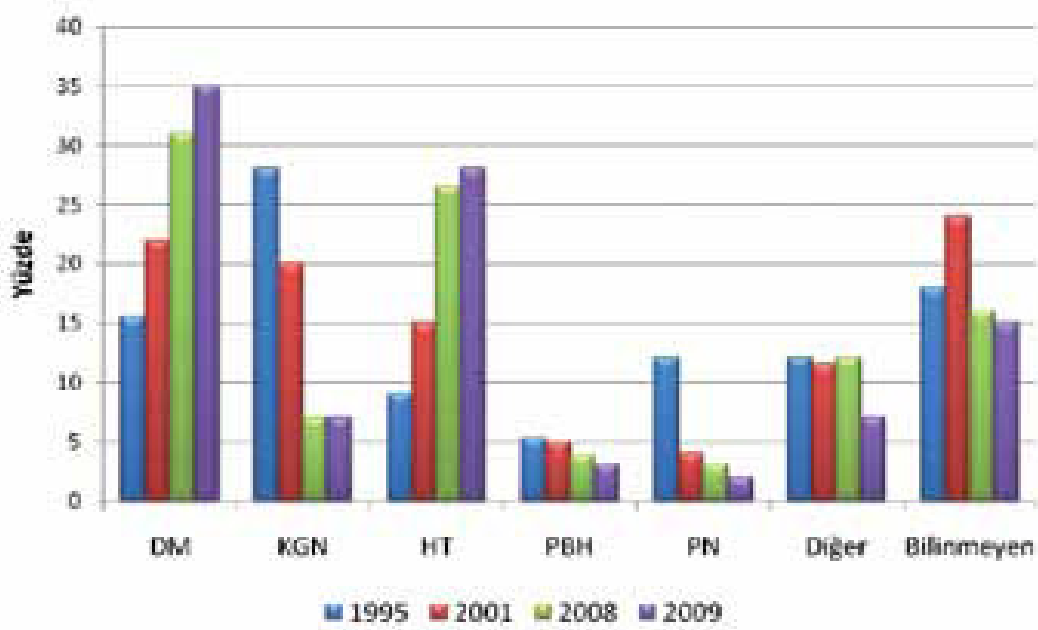
Son dönem böbrek yetersizliği, kardiyovasküler hastalık riski ve mortalitesi yüksek olan global sağlık sorunudur [14]. Kronik böbrek hastalığı, üç aydan uzun süren böbrek hasarı bulgusunun varlığı ve/veya glomerul filtrasyon hızının 60ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altında olması şeklinde tanımlanır. Glomerul filtrasyon hızının seviyesine göre kronik böbrek hastalığı 5 evreye ayrılabilir ve glomerul filtrasyon hızının 15 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altına inmesi evre 5 veya son dönem böbrek yetersizliği olarak adlandırılır [14, 15]. Glomerul filtrasyon hızının 30ml/dk/1.73m<sup>2</sup> 'nin altına inmesi ile hastalar renal replasman tedavisi açısından bireysel olarak değerlendirmeye alınması önerilmektedir [16].

Son dönem böbrek yetersizliği dünyada insidansı ve prevalansı her geçen sene artan, maliyeti yüksek bir sağlık sorunudur. Türk Nefroloji Derneği raporuna göre 2013 yıl sonu itibariyle toplam (çocuk hastalar dahil) 66711 hastanın renal replasman tedavisi aldığı tespit edilmiştir [1]. Türkiye'de de renal replasman tedavisi gören hasta prevalansın yıllar içinde giderek artış gösterdiği Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Türkiyede renal replasman tedavisi gören hasta sayısının yıllar içindeki değişimi [1].

Son dönem böbrek yetersizliği olgularının etiyolojik dağılımında diabetes mellitus birinci sıraya geçmiştir [17] (Şekil 3).



Şekil 3: Renal replasman tedavisi gören hastalarda birincil etiyolojinin yıllar içindeki değişimi. DM: Diabetes Mellitus, KGN: Kronik glomerulonefrit, HT: Hipertansiyon, PBH: polikistik böbrek hastalığı, PN: Piyelonefrit [17].

Toplumumuzda sıklığı giderek artmakta olan diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite ve metabolik sendrom hem kronik böbrek hastalığı hem de kardiyovasküler hastalık açısından büyük riskler oluşturmaktadır. Türk toplumunda yapılan TURDEP I, II ve CREDİT çalışmalarında diabetes mellitus prevalansının son 10 yıl içinde 2 kat artış gösterdiği ve her 6-7 erişkinden birisi kronik böbrek hastalığı olduğu saptanmıştır. Diyabet olanlarda kronik böbrek hastalığı prevalansın oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz yapmak gibi yaşam tarz değişikliklerin toplum tarafından benimsenmesi ve obezite ile savaşmak toplumda diyabet ve kronik böbrek hastalığı sıklığının kontrolünde önemli katkı sağlayacağı belirtilmiştir [18, 19].

## BÖBREK TRANSPLANTASYONU

Böbrek transplantasyonu son dönem böbrek yetersizliğinin en seçkin bir tedavi modelidir. Dünyada ve Türkiye’de transplantasyon hasta sayısı giderek artış göstermektedir. Türk Nefroloji Derneği 2013 yılı raporunda, son dönem böbrek yetersizliği hastalarının renal replasman tedavi tipine göre dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir [1].

Transplantasyonun ilk uygulamaya başladığı elli yıl öncesinde transplantasyon deneysel, riskli ve sınırlı yapılan bir tedavi seçeneği iken immunsupresif ajanların gelişim ve çeşitliliğindeki artışı ile hasta ve graft sağkalımında başarı giderek artmıştır.

**Tablo 3: 2013 yıl sonu itibariyle kronik hemodiyaliz/periton diyaliz programında olan ve fonksiyone graftla izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) renal replasman tedavi tipine göre dağılımı [1].**

	n	%
Hemodiyaliz	52675	78,96
Periton diyaliz	4537	6,80
Transplantasyon	9499	14,24
Toplam	66711	100.0

Aynı zamanda doku uyumu tayininin daha iyi yapılabilir olması, desensitizasyon protokollerin geliştirilmesi, fırsatçı infeksiyonlardan koruyucu kemoprofilaksinin uygulanması ile böbrek transplantasyon başarısına önemli katkılarda bulunmuştur. Böbrek transplantasyonu, hastaların hayat kalitesini yükselten, iş gücü kaybını azaltan bir tedavi seçeneği olmasının yanında, kronik diyaliz tedavisine göre hasta ve graft uzun dönem sağkalımını artırır. Transplantasyonun maliyeti posttransplant ilk yılda idame diyalizin maliyetini aşıya da sonraki yıllarda diyalize göre çok daha düşüktür [20]. Transplantasyon uygulananlarının uzun dönem başarısında immunolojik ve non-immunolojik bir çok faktörler katkıda bulunur; hastanın sosyoekonomik durumu, ko-morbiditeler, diyaliz süresi, verici ve alıcı özellikleri, ilaçlara uyumu, immun ve genetik özellikleri, sağlık politikaları bu faktörleri arasında sayılabilir [21]. Posttransplant dönemde görülen medikal komplikasyonlar iki ana başlık altında incelenebilir; allograftta gözlenenler ve sistemik komplikasyonlar (Tablo 4).

## **İNFEKSİYONLAR**

İnfeksiyonlar böbrek transplantasyonlu hasta grubu için önemli komplikasyonların başına gelmektedir. Uygulanan immunsupresif tedaviler nedeniyle ağır infeksiyona rağmen klinik ve radyolojik bulgular ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle posttransplant dönemde ortaya çıkan atipik semptomların (halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, subfebril ateş vb.) sebebinin infeksiyöz bir durum olabileceği akla getirilmelidir. Ayrıca postransplant dönemde, ateş yüksekliğin saptanması durumunda infeksiyöz etyolojilerin (bakteriyel, fungal, viral) dışında non infeksiyöz etyolojileri (rejeksiyon, atelektazi, ilaç toksisitesi vb.) de akla getirmelidir [22, 23].

Posttransplant dönemde infeksiyon riski alıcının net immunsupresyonuna ve epidemiyolojik karşılaşmasına bağlı olarak değişmektedir. Epidemiyolojik karşılaşma (temas) verici veya alıcı kaynaklı infeksiyonlar, toplum veya hastanede edinilmiş infeksiyonlar şeklinde tanımlanabilir (Tablo 5).

Tablo 4: Posttransplant dönemdeki medikal komplikasyonlar.

A. Allograftta gözlenen komplikasyonlar	B. Sistemik komplikasyonlar
<b>Erken dönem komplikasyonları</b> <i>Rejeksiyonlar</i> Hiperakut rejeksiyon Akselere rejeksiyon Akut rejeksiyon Akut tubuler nekroz Akut kalsinörin inhibitörü toksisitesi Üriner sistem infeksiyonları Diğer komplikasyonlar Perfüzyon nefropatisi ALG nefropatisi <b>Geç dönem komplikasyonları</b> Orijinal hastalığın allograftta nüksü <i>De novo</i> glomerulonefrit Üriner sistem infeksiyonları Transplantta interstisyel nefrit Kronik kalsinörin inhibitörü toksisitesi Geç akut rejeksiyon Kronik rejeksiyon ve kronik allograft nefropatisi Polyomavirüs BK nefropatisi	I. İnfeksiyonlar II. Neoplaziler III. Diğer sistemik komplikasyonlar Sıvı-elektrolit, asid-baz dengesi bozuklukları Kardiyovasküler sistem komplikasyonları Pulmoner komplikasyonlar Gastrointestinal sistem komplikasyonları Hematolojik komplikasyonlar Metabolik ve endokrin komplikasyonlar Lokomotor sistem komplikasyonları Psikiyatrik komplikasyonlar Göz ile ilgili komplikasyonlar

Alicının net immunsupresyonu ise infeksiyon riskini kolaylaştıran tüm faktörleri kapsar; en önemlileri kullanılan immunsupresif ilaçlar, dozları, süreleri, indüksiyon tedavileridir. Aynı zamanda hastanın ileri yaşta olması, uzamış nötropeni, altta yatan metabolik bozukluklar (üremi, malnütrisyon, diyabet gibi) ve mukokütanöz bariyerde bozukluk da immunsupresyona katkıda bulunmaktadır (Tablo 6). İmmun modülatör virüsler ile olan infeksiyonlar (Sitomegalovirüs-CMV, İnsan herpesvirüs 6-HHV6, İnsan immün yetmezlik virüs- HIV) da immunitiyi olumsuz etkilemektedir [22, 24].

Transplantasyon sonrası infeksiyonların görülme zamanı kullanılan immunsupresif tedavi protokollerinin ve profilaksilerin görece standardize edilmesi nedeniyle öngörülebilmektedir. Ancak immunsupresif rejimlerde yapılan değişiklikler yeni infeksiyon paternlerine neden olur. Örneğin; *Pneumocystis jirovecii* pnömoni riski, steroid içermeyen rejimler ve trimetoprim/sulfametaksazol profilaksisi ile oldukça azalmışken, her akut rejeksiyon tedavisi ya da yoğun immunsupresif kullanımı (yüksek doz steroid) ile fırsatçı infeksiyon riski artar.

Tablo 5: Transplantasyonda epidemiyolojik karşılaşma [23].

<p><b>Verici kaynaklı</b></p> <p><b>Viral</b></p> <p>Herpes (CMV, EBV, HHV-6,-7,-8, HSV)</p> <p>Hepatitler (Hepatit B ve C)</p> <p>Retrovirüsler (HIV, HTLV-1 ve -2)</p> <p>LCML</p> <p>Kızamık</p> <p><b>Bakteriyel</b></p> <p>Gram pozitif ve gram negatif bakteriler (Staphylococcus spp, Pseudomonas spp, Enterobacteriaeciae)</p> <p>Mikobakteri (tuberküloz ve non- tuberküloz)</p> <p>Nokardia</p> <p><b>Fungal</b></p> <p>Candida spp</p> <p>Aspergillus spp</p> <p>C. Neoformans</p> <p>H. Capsulatum, C. immitis, B. Dermatiditis</p> <p><b>Parazitler</b></p> <p>Toxoplasma gondii</p> <p>Trypanosoma cruzi</p> <p><b>Nosokomiyal kaynaklı</b></p> <p>Metisilin rezistan S. Aureus</p> <p>Vankomisin rezistan enterokok</p> <p>Aspergillus spp</p> <p>Candida non-albicans</p> <p><b>Toplum kökenli</b></p> <p>Su ve besin kaynaklı (L.monocytogenes, Salmonella spp, Cryptosporidium spp, hepatit A, Campylobacter spp)</p> <p>Solunum virüsleri (RSV, influenza, parainfluenza, adenovirüs, metapnömovirüs)</p> <p>Diğer yaygın virüsler ( coxackievirus, parvovirüs, polyomavirüs, papillomavirüs)</p> <p>Atipik solunum yolu patojener ( Legionella spp, mycoplasma spp, Chlamidia)</p> <p>Cryprococcus, P. Jirovecii</p> <p><b>Parazitler</b></p> <p>Strongyloides stercoralis</p> <p>Leishmania spp</p> <p>Toxoplasma gondii</p> <p>Trypanosoma cruzi</p> <p>Naeglaeria fowleri</p>
<p>CMV:Sitomegalovirüs, EBV:Ebstein Barr virüs, HHV: İnsan Herpes virüs, HSV: Herpes simpleks virüs, HIV: İnsan immun yetmezlik virüs, HTLV: insan T hücreli lenfotrofik virüs, LCMV: lenfositik koriyomeningit virüs, RSV: respiratuar sinsityal virüs.</p>

Tablo 6: Alıcının immun sistemine etki eden faktörler [24].

<p>İmmüsupresif tedaviler (halen uygulanan veya geçmişte uygulanmış olan)</p> <p>Tedavi öyküsü (kemoterapi, antimikrobik tedaviler)</p> <p>Mukokütanoz bütünlük (kateter, damar yolu, dren)</p> <p>Nötropeni, lenfopeni</p> <p>İmmün yetmezliği (hipogammaglobulinemi, SLE)</p> <p>Metabolik durum (üremi, malnütrisyon, diyabet, siroz)</p> <p>Viral ko-infeksiyonlar ( CMV, HCV, HBV)</p> <p><b>Transplantasyonda risk değerlendirmesi</b></p> <p><i>Yüksek infeksiyon riski</i></p> <p>İndüksiyon tedavisi- lenfosit sayısını azaltan tedaviler</p> <p>Yüksek doz kortikosteroid uygulanması</p> <p>Plazmaferez</p> <p>Antirejeksiyon tedaviler</p> <p>Aktif/latent verici/alıcı infeksiyonu</p> <p>Teknik komplikasyonlar</p> <p>Anastomoz sızıntısı</p> <p>Kanama</p> <p>Yara infeksiyonu/kötü yara iyileşmesi</p> <p>Uzamış entübasyon/yoğun bakım ihtiyacı</p> <p>Cerrahi, vasküler veya üriner kateter uygulanması</p> <p><i>Düşük infeksiyon riski</i></p> <p>İmmunolojik tolerans sebebiyle immüsupresyonun kesilmesi</p> <p>İyi HLA uyumu sebebiyle immüsupresif tedavinin düşük dozda verilmesi</p> <p>Cerrahi tekniğin başarılı olması</p> <p>İyi greft fonksiyonu</p> <p>Uygun cerrahi profilaksi</p> <p>Efektif antiviral profilaksi</p> <p>CMV profilaksi</p> <p>P. Jirovecii profilaksi</p> <p>Uygun aşılama</p>
<p>SLE: Sistemik lupus eritematozis, CMV: Sitomegalovirüs, HCV: Hepatit C virüs, HBV: hepatit B virüs, HLA: human lökosit antijen.</p>

Post-transplant dönemde gelişen infeksiyonların zamanlaması 3 dönemden oluşur [24, 25]:

*A. Posttransplant 1. ay içinde görülen infeksiyonlar:* Bu dönemde görülen infeksiyonlar ya pretransplant dönemde kazanılmış ve klinik olarak belirgin hale gelmiştir veya transplantasyon dışındaki diğer cerrahi girişimlerde de gözlenebilen yüzeysel veya derin yara, kateter giriş yeri, bakteriyemi, üriner sistem, akciğer infeksiyonları şeklindedir. Eğer

donörde infeksiyon varsa, allograft ile nakledilen infeksiyonlar da bu dönemde gözlenir. Dikkati çeken nokta, bu dönemde oportunistik infeksiyonların hemen hiç görülmemesidir. Bu bulgular, net immunosupressif durum üzerine uygulanan ilaçların dozu kadar, uygulama süresinin de etki ettiği varsayımı ile açıklanır.

*B. Posttransplant 1. ve 6. ay arasında görülen infeksiyonlar:* Transplantasyondan sonraki 1 - 6 aylık dönemde, uygulanan bazal immunosupressif ilaçların dozu yüksektir, sıkça görülen rejeksiyon atakları nedeniyle pek çok hastaya antirejeksiyon tedaviler uygulanmaktadır ve maksimal immunosupresyon için de yeterli zaman geçmiştir. Bu nedenlerle oportunistik infeksiyonların sıklığı çok fazladır. Oportunistik infeksiyonlar immun yetersizlik durumunda endojen florada mevcut bazı patojenlerin ciddi infeksiyonlara yol açması ile ortaya çıkar. En sık rastlanılan etkenler; kandida, sitomegalovirus, kriptokokkus, aspergillus, pnömosistis karinii (jirovecii) ve koliform mikroorganizmalardır. Bu infeksiyonların zemininde başka ajanlara bağlı olarak süperinfeksiyonlar da gelişebilir (45).

*C. Posttransplant 6. aydan sonra görülen infeksiyonlar:* Bu hastalarda görülen infeksiyonlar 3 kategoride incelenir.

1. Daha önceden kazanılmış olan bazı infeksiyonların uzayan etkileri ile ortaya çıkanlar (örneğin; CMV korioretiniti, kronik hepatit vb.),

2. Minimal immunosupressif tedavi alan hastalarda, genel popülasyonda görülenlere benzer tipte infeksiyonlar (örneğin; grip, pnömokoksik pnömoni, üriner sistem infeksiyonu vb.),

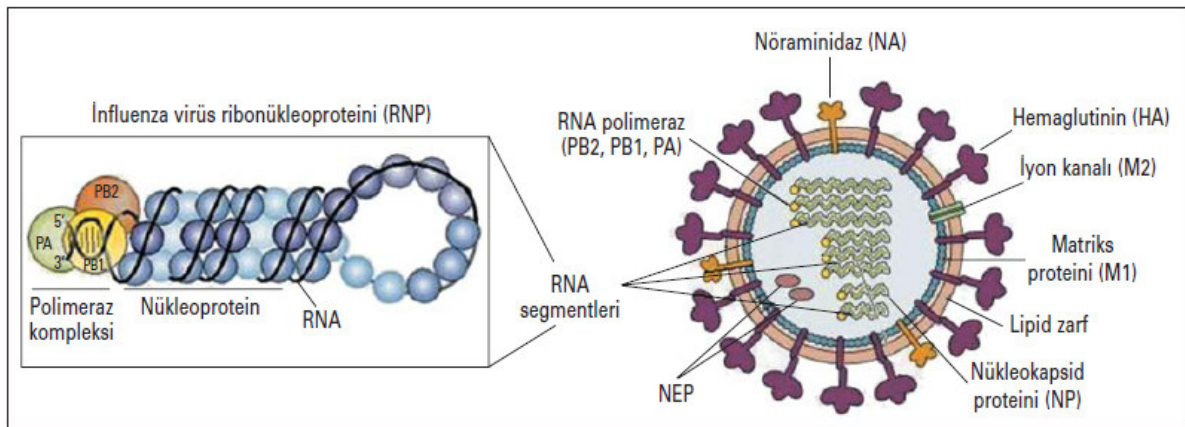
3. Kronik rejeksiyonu bulunan ve kısmen yüksek dozda immunosupressif alan hastalarda ortaya çıkabilen oportunistik infeksiyonlar (örneğin; kriptokokkus ve listeria gibi ajanlara bağlı merkezi sinir sistemi infeksiyonları).

Böbrek transplantasyon alıcılarında bir çok infeksiyöz komplikasyon önlenabilir. Bu amaçla pretransplant verici ve alıcı taramaları, profilaksiler ve aşılarda koruma önlemleri olarak yapılmaktadır. Canlı virüs aşılarda diseminasyon hastalık riski nedeniyle transplantasyon sonrası kontrendikedir. Rutin önerilen aşılarda mevsimsel influenza (her yıl), pnömokok (3-5 yılda bir) tetanoz (10 yılda bir) ve hasta seronegatif ise hepatit B aşısıdır [2, 12, 13].

## İNFLUENZA

İnfluenza virüsü, genetik değişime uğrama özelliği, yaş cinsiyet ve ırk gözetmeksizin her bireyi infekte etme yeteneği ile her sene büyük iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açar. Epidemilere yol açması ve yüksek mortalite ile seyretmesi, ayrıca ne zaman ortaya çıkacağı bilinmeyen pandemilere neden olması sebebi ile önemli bir sağlık sorunu oluşturur.

*Orthomyxoviridae* ailesinin üyeleri olan influenza virüsleri, heliksel nükleokapsidli, zarflı RNA virüsleridir. Sekiz segmentli (influenza C’de yedi segment) RNA genomu, dokuz yapısal, bir yapısal olmayan proteini kodlar [26, 27]. İnfluenza virüsünün yapısal özellikleri Şekil 4’de gösterilmiştir.

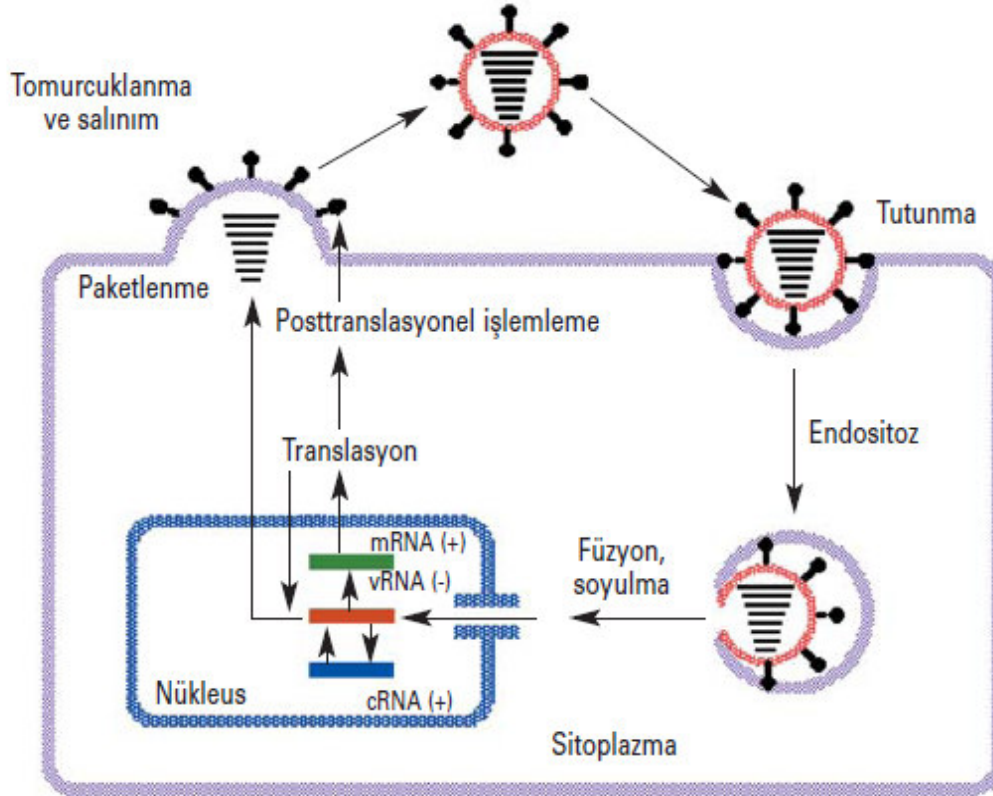


Şekil 4: İnfluenza virüsünün yapısı [27]. RNA: Ribonükleik asit, PA: polimeraz asidik, PB: polimeraz bazik, NEP: nükleer eksport proteini.

Polimeraz kompleksi (polimeraz bazik (PB)2, PB1, polimeraz asidik (PA) ) ve nükleoprotein (NP) viral RNA’nın replikasyonu ve transkripsiyonunda rol oynar. Matriks proteini (M1) ve nükleer eksport proteini (NEP) sentezlenen viral ribonükleoprotein komplekslerinin nükleusdan sitoplazmaya taşınmasından sorumludur. İyon kanalı proteini olan M2, endozom membranıyla füzyonu ve viral nükleik asitlerin sitoplazmaya geçişini sağlar. Zarf üzerinde yer alan iki önemli glikoproteinden birisi olan hemagglütinin, virüsün hücreye tutunmasından, bir diğeri olan nöraminidaz ise sialik asidi parçalayarak virüsün infekte hücre yüzeyinden ayrılmasından sorumludur. Hemagglütinin ve nöraminidaz glikoproteinleri, influenza virüslerinin genetik çeşitliliğini ve konak immun yanıtını belirleyen antijenlerdir [26, 27].

İnfluenza virüsü ve retrovirüsler, replikasyonlarını nükleusta gerçekleştiren RNA virüslerdir. Replikasyonlarını nükleusta gerçekleştirmelerinin sebebi, RNA polimeraz kompleksin aktive edilmesi için hücresel RNA polimeraz II enzime ihtiyaç duyması ve konak

hücre mRNA'sının 5' ucundaki "cap" bölgesini primer olarak kullanmasıdır. İnfluenza virüslerinin replikasyonu Şekil 5'de gösterilmiştir.



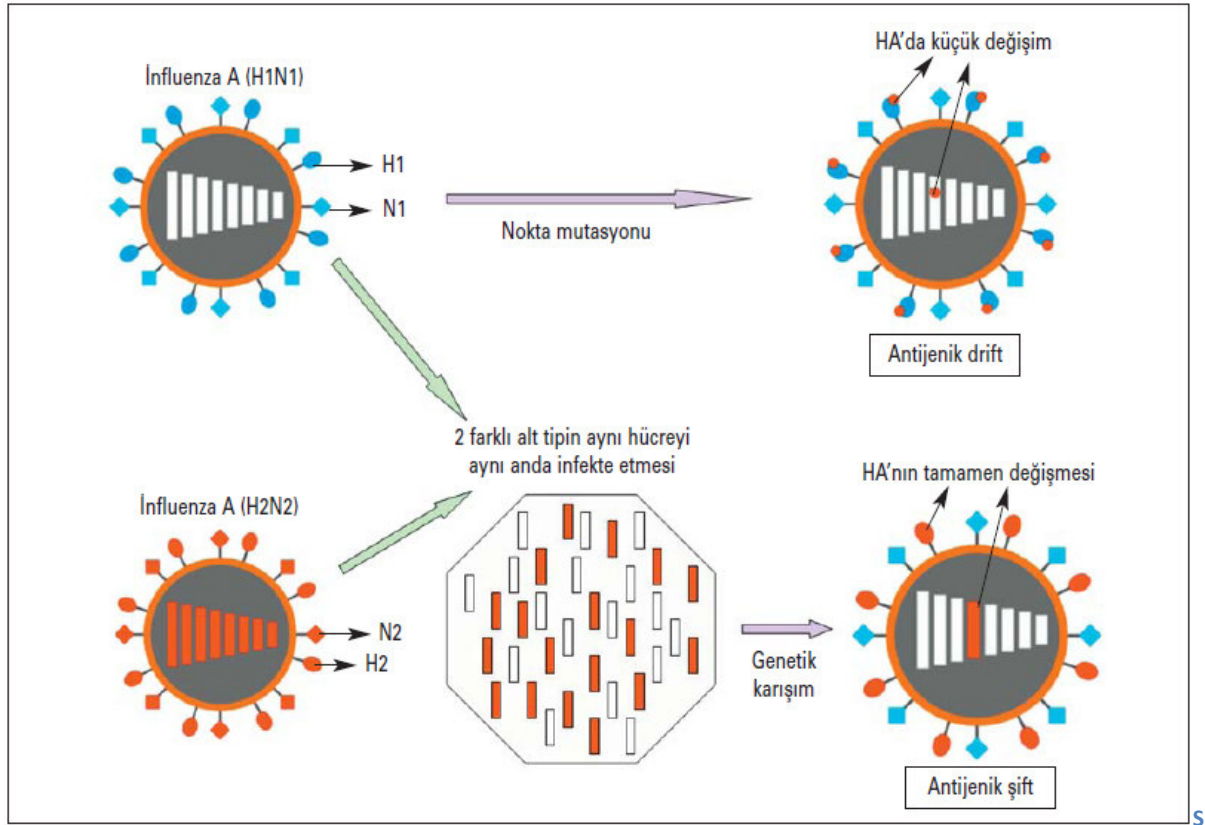
Şekil 5: İnfluenza virüsün replikasyonu [27]. cRNA: komplet ribonükleik asit, mRNA: mesenger ribonükleik asit, vRNA: viral ribonükleik asit.

Nükleus içinde replikasyonu tamamlayıp sitoplazmaya geçen nükleokapsidler hücre yüzeyine doğru taşınır, hücre membranında entegre edilmiş olan hemaglütinin ve nöraminidaz ile birlikte paketlenerek tomurcuklanma yoluyla hücreden çıkar. Bu safhada nöraminidaz, hücre membranındaki sialik asiti parçalayarak virüsün salınmasını kolaylaştırır. Virüs hücrelerde lizise yol açmaz, normal hücresel molekül sentezinin bozulması sonucu hücre ölümüne neden olmaktadır [26, 27].

İnfluenza virüsleri A, B ve C olmak üzere üç tipe ayrılır. Yüzey glikoproteinindeki (hemaglütinin, nöraminidaz) antijenik özelliklerine göre sadece influenza A tipleri alt tiplere ayrılır. Bugüne kadar 16 hemaglütinin ve 9 nöraminidaz alt tipi tanımlanmıştır. İnsana adapte olmuş üç hemaglütinin (H1, H2, H3) ve iki nöraminidaz (N1, N2) mevcuttur [26].

Tüm RNA virüslerinde olduğu gibi, influenza RNA polimeraz enzimi onarım yeteneğinden yoksundur ve bundan dolayı replikasyon sürecinde mutasyonlar sıklıkla oluşmaktadır. Viral antijenlerin (özellikle hemaglütinin ve nöraminidaz) değişikliğe uğramasına sebep olan küçük mutasyonlara antijenik drift denir [26, 27]. Bu mutasyonları ile

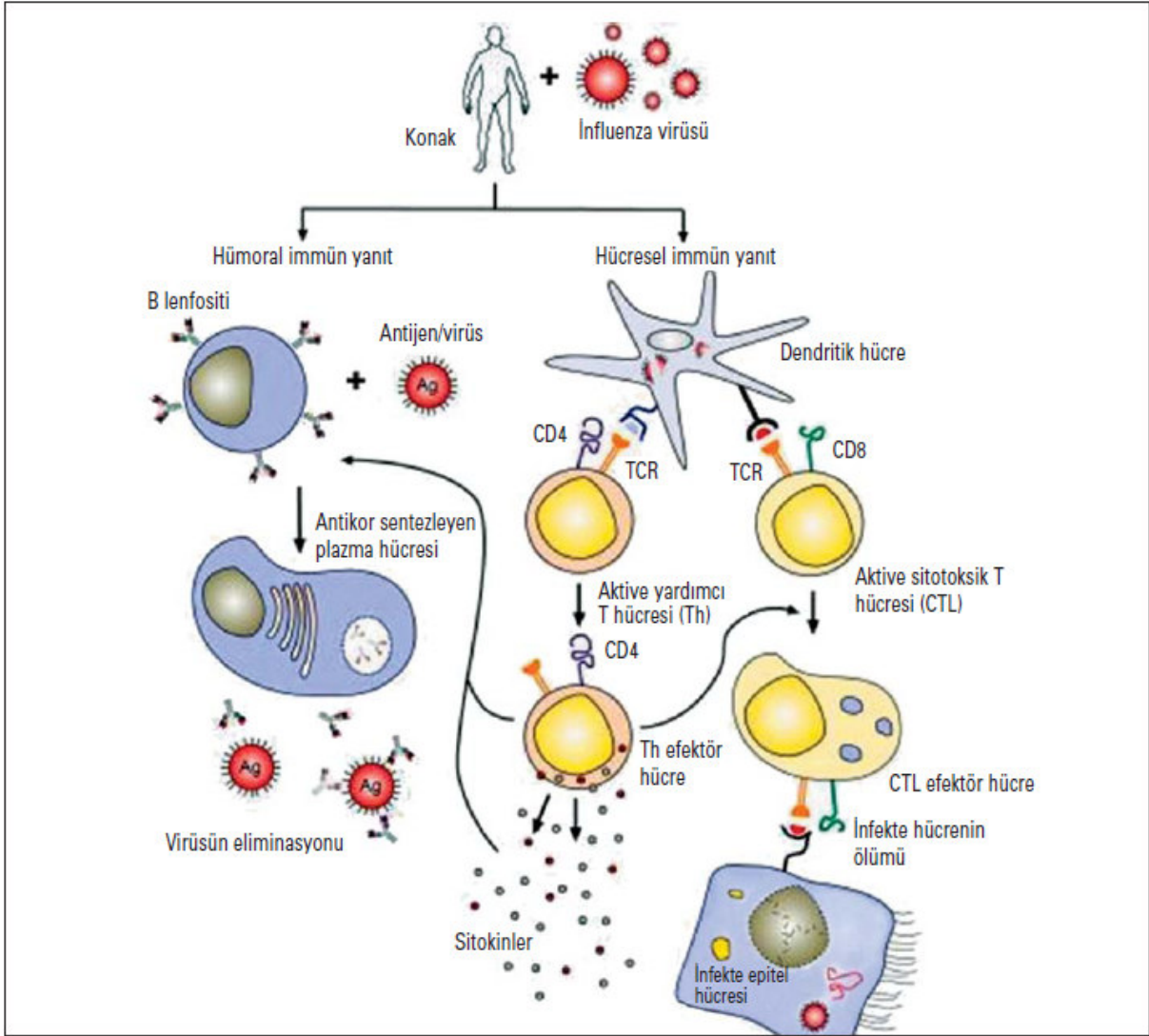
yeni bir animoasidin oluşması uzun zaman alır (0.5-1/yıl). Bu olay her üç tip influenza için geçerlidir. Genetik karışımı ya da rekombinasyon ile hemaglütinin ve nöraminidazı kodlayan yeni gen segmentlerinin kazanılmasına ise antijenik shift denir ve sadece influenza A virüslerinde gerçekleşmektedir. Oluşan yeni tipler pandemilere yol açar [27, 28] (Şekil 6).



Şekil 6: İnfluenza A virüsünde antijenik kayma (drift) ve antijenik sapma(shift) [27].

İnfluenza A virüslerin başlıca konağı yabani kuşlardır, ancak bir çok konak özelliği (örn. domestik kuşlar, domuz, insan, at, sığır, deniz memeliler vb.) göstermektedir. İnfluenza B'nin doğal konağı insandır, influenza C'nin ise insan ve nadiren domuzdur. İnfluenza A virüsünün geniş konak özelliği, karşımıza iki sorun çıkarır; biri insan ve hayvan tipleri arasındaki karışım sonucu pandemi ortaya çıkma olasılığı, diğeri ise hayvan konaklardaki çeşitlilik nedeniyle aşılama ile eradikasyon olasılığının bulunmamasıdır.

Solunum yolu epitel hücreleri, influenza A virüsünün primer hedefidir. İnfluenza virüsleri vücuda girdikten sonra 5-7 günde hücresel, 10 gün içerisinde de humoral yanıt oluşur, bu immunité tipe ve alttiplere özgül olup homotipik reenfeksiyona karşı koruma uzun sürelidir. Korumada hemaglütinin ve nöraminidaz antijenlerine karşı oluşan antikorlar büyük önem taşırken, virüsün diğér proteinlerine karşı oluşan antikorların herhangi bir koruyuculuğu yoktur. İnfluenza virüsüne karşı gelişen immün yanıtı Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7: İnfluenza virüsüne karşı kazanılmış immün yanıt mekanizmaları [27].

Toplumda influenza reinfeksiyonları sık görüldüğünden ve birçok kişide önceden oluşmuş antikorlardan dolayı, tek bir serum örneğinde influenzaya özgül IgG veya total antikor pozitifliğinin hiçbir anlamı yoktur. Serokonversiyon için antikor titre artışının 4 kat ve daha fazla olması gerekmektedir [26-28].

## AŞILAMA

Mevsimsel influenza aşılması, influenza infeksiyonu ve ilişkili komplikasyonlarından korunmanın en etkin yöntemidir. Aşı, yeni beliren antijen suşlarını kapsaması için Dünya Sağlık Örgütü ve Food and Drug Administration tarafından her yıl yeniden düzenlenir.

İki çeşit influenza aşısı mevcuttur; biri trivalent inaktif influenza aşısı ve diğeri ise canlı, zayıflatılmış influenza aşısıdır. Her ikisi de influenza A'nın iki, B'nin bir suşundan oluşur (A/H1N1, A/H3N2 ve B). Trivalent inaktif influenza aşısı konakta replikasyon özelliği

olmadığından 6 ay üstü tüm bireylerde uygulanabilir. Trivalent inaktif influenza aşılarında bulunan antijen yükü değişken olduğu Tablo 7’de gösterilmiştir [29].

**Tablo 7: İnfluenza aşı formülleri [29].**

Aşı türü	Antijen yükü	Yaş	Açıklama
TIV -intramuskuler	7,5µg	<36 ay	İlk aşılama 2 doz uygulanır
TIV -intramuskuler	15µg	≥36 ay	Genellikle pre-post transplant erişkinde kullanılır
TIV -intramuskuler	60µg	≥65yaş	İmmüno-kompromize hastalarda çalışmalar sürüyor
TIV-intradermal	9µg	18-59 yaş	Posttransplant dönemde çalışma yok
TIV -intradermal	15µg	≥60 yaş	Transplantasyon hastalarında çalışmalar sürüyor
TIV -intramuskuler	15µg	≥65 yaş	Erişkin kalp transplant ve çocuk böbrek transplant hastalarında küçük çalışmalar mevcut
LAIV -intranazal	106,5-7,5 FFU her 3 influenza /0,2 mL doz	2-49 yaş 2-59 yaş(Kanada)	Posttransplant dönemde kontrendike
TIV=trivalent inaktif influenza aşısı; LAIV=canlı, zayıflatılmış influenza aşısı; FFU=Fluoresen fokus üniteler.			

Canlı, zayıflatılmış influenza aşısı ise intranazal sprey şeklinde uygulanır ve viral replikasyona bağlı hafif respiratuar semptomlara neden olabilir. Canlı, zayıflatılmış influenza aşısının astmatik ve immunosupresse hastalarda uygulanması kontrendikedir ve sadece sağlıklı, gebe olmayan 2-49 yaş bireylere uygulanması önerilmektedir. Teorik olarak canlı, zayıflatılmış influenza aşısı, her ne kadar ısıya duyarlı olduğu bilinse de (33°C de burun boşluğunda replikasyona uğrayabilirken daha sıcak ortamda 37°C alt solunum yollarında replikasyon yapmaz) transplantasyon hastalarında uygulanması diseminasyon endişesi ile önerilmemektedir [29]. Transplantasyon hastaların ailesine ve sağlık hizmetleri nedeniyle yakın temasda bulunan bireylerine trivalent inaktif influenza aşısı önerilmektedir. Aşının koruyuculuğu hemagglütinin inhibisyon antikor titreleri ile ölçülür.

Transplantasyon hastalarda influenza aşılamaına karşı immun yanıtlar değişken olabilir ve bu durum değişik faktörlere (örneğin: transplantasyon tipi, transplantasyon süresi, kullanılan immunsupresif rejim, kullanılan aşının tipi, dozajı, uygulama protokolü vb.) bağlı olabilir. Değişken immun yanıtı rağmen, klinik çalışmaların çoğunda influenza aşılamaına,

transplantasyon hastalarında ciddi yan etkiler yapmaksızın efektif immun yanıt oluşturalırlar. Bu sebepten her yıl mevsimsel influenza aşılması önerilmektedir [2, 6, 29].

## **TRANSPLANTASYON İMMUNOLOJİSİ**

### **Major Histokompatibilite Kompleksi**

Doku ve organ nakillerinin başarısı alıcı ve vericinin arasındaki insan lökosit antijen (HLA) uyumuna bağlıdır. Hücre yüzeyinde eksprese edilen bu molekül oldukça polimorfik özelliğine sahiptir. Şimdiye kadar 1600'den fazla insan lökosit antijen alleli insanoğlunda gösterilmiştir [30]. Major histokompatibilite kompleksi gen kümesi, insanda 6. kromozom kısa kolunda lokalizedir ve insan lökosit antijen moleküllerini kodlar [31]. İnsan lökosit antijen molekülleri sınıf I ve II olmak üzere iki sınıfa ayrılır.

Sınıf I molekülleri (HLA-A,-B, ve -C) poliformik ağır zinciri ( $\alpha$  zincir, 44 kDa) ve non-polimorfik hafif zincir ( $\beta 2$  mikroglobulin,12 kDa) den oluşmaktadır. Sınıf I molekülleri hemen hemen bütün çekirdekli hücre yüzeyinde bulunan glikoproteinlerdir, genellikle küçük endojen proteinleri, örneğin hücre içersinde sentezlenmiş viral veya kendi antijenleri CD8 + T hücrelerine sunar. Sınıf II molekülleri ise (HLA-DP, DR ve -DQ ) polimorfik  $\alpha$  zincir (35 kDa) ve  $\beta$  zincir (31 kDa) lerden oluşmaktadır. Bu moleküller temel olarak özel antijen sunan hücreler olan makrofajlar, B hücreleri, dendritik hücreleri ve deri Langerhans hücrelerinin yüzeyinde bulunan glikoproteinlerdir. Ayrıca pro-inflamatuar sitokin uyarımı sonucunda epitel ve vasküler endotel hücrelerin yüzeyinde de eksprese edilebilmektedir. Bunlar bakteri proteinleri gibi fagosite edilmiş mikroorganizmalara ait hücre dışı antijenleri CD4+ T hücrelerine sunar [31, 32].

T hücrelerinin antijen tanıma yeteneği, antijenin sınıf I veya sınıf II proteinlerle eşleşebilmesine bağlıdır. Oysa B hücrelerinin bu gereksinimi olmayıp plazmada çözülmüş antijenleri, antijen reseptörü olarak davranan yüzey monomer İgM'leri ile tanıyabilmektedir. Sınıf I ve II HLA molekülleri sadece peptid yapıdaki antijenleri sunar, diğer yapıdaki maddelere bağlanmaz ve dolayısıyla sunmaz [31].

Verici ve alıcı arasındaki HLA mismatch derecesi, rejeksiyon ve graft kaybı riskini belirler. Böbrek, pankreas transplantasyonunda geleneksel olarak HLA-A, -B ve -DR (3 çift, 6 antijen) doku tiplemesi ve uyumu için kullanılmaktadır. HLA-DP ve -DQ tiplemesi ve uyumu bir çok merkezde kullanılmaktadır. Böbrek transplantlarda uzun dönem graft

sağkalımı en iyi olanı yaşayan tek yumurta ikizler arasında yapılan transplantasyondur. Böbrek transplantasyondaki uyum önemine göre sıralanacak olursa en önemli antijen HLA-DR, sonrasında HLA-B en sonunda ise HLA-A antijendir [31].

Akut ve kronik graft rejeksiyonu HLA aynı olan transplantlarda da gelişmesi non-HLA antijenlerine karşı immun yanıtın olduğunu gösterir. Örnek olarak, ABO kan grubu antijenleri eritrosit dışında vasküler endotel hücreleri ve diğer hücrelerde eksprese edilmektedir. ABO uyumsuz organ nakli yapıldığında daha önce var olan hemaglutinin A ve B antikolar aracılığı ile hiperakut rejeksiyon gelişmektedir. Bundan dolayı kan transfüzyonunda olduğu gibi organ transplantasyonda ABO uyumu önemlidir. *Rhesus Rh* faktörü endotelde eksprese edilmediğinden organ transplantasyon da önemi yoktur [31-33].

### **Panel Reaktif Antikor**

Anti-HLA antikor tespiti (Panel Reaktif Antikor) verici popülasyonunu temsil eden seçilmiş HLA antijen havuzuna karşı gelişmiş antikorların alıcı kanında varlığı şeklinde tanımlanır. Hastanın kanı ortalama 50 kişiden elde edilmiş bir panel ile inkübe edilerek tayin edildiği için bu ismi almıştır. Bu inkübasyon aşamasında panelde lizise uğrayan hücreler saptanır ve yüzde (%) olarak ifade edilir. Sensitize olmayan hastalarda bu oran %10'dan daha azdır; ciddi bir şekilde sensitizasyon söz konusu olanlarda %50'den fazladır (hiperimmunize hastalar). Sensitizasyona yol açan nedenler pretransplant kan transfüzyonları, gebelik ve daha önceden rejeksiyona uğramış allograftlardır. Nadiren infeksiyonlara ve diğer başka nedenlere bağlı olarak da sensitizasyon gelişebilir. Panel reaktif antikor değeri yüksek saptandığında uyumlu böbrek bulunma şansı düşer, transplantasyon bekleme listesinde bekleme süreci uzar. Günümüzde panel reaktif antikor tayini için ELİSA, multiplexed particule-based flow cytometri (Luminex) kullanılmaktadır [33].

### **Rejeksiyon**

Rejeksiyon, vücudun grafta karşı immun yanıtıdır; 3 ana başlık altında incelenir: Hiperakut, akut ve kronik rejeksiyonlar.

### **Hiperakut rejeksiyon**

Hastanın kanında, donörün 1. ve 2. sınıf major transplantasyon antijenlerine karşı sitotoksik antikorların varlığında ortaya çıkar; 1. sınıf antijenlere karşı gelişmiş antikorlar

daha önemlidir; çünkü bu antijenler organizmadaki nüveli hücrelerin tümünde (bu arada allograft vasküler endotelinde de) temsil edilmektedir.

Transplantasyon operasyonu sırasında renal arter ve venin anastomozu bittikten ve deklampaj yapılarak hastanın kanı ile graft dokusunun karşılaşmasından hemen sonra endotelde temsil edilen anijenler ile hastanın kanında bulunan antikolar reaksiyona girer; kompleman sistemi ve pıhtılaşma kaskadı aktifleşir; terminal kompleman yolu (C5) membran atak kompleks gelişimine yol açar; bu kompleks doğrudan hücre lizisi yapabilir; ayrıca kompleman aktivasyonu ile C3a ve C5a gibi kemoatraktanlar ve inflamatuvar mediatörler açığa çıkar; böylece inflamasyon hücreleri graftı infiltre ederek hasara katkıda bulunur [34]. Tedavisi yoktur; allograft aynı seansta çıkarılıp atılır.

### **Akut rejeksiyon**

En sık rastlanılan rejeksiyon tipidir; ancak yeni immunosupresif rejimler ile pek çok merkezde sıklığı %10'un altına düşmüştür [35]. Genellikle transplantasyondan sonraki ilk 3 ay içerisinde görülür; ancak bazen, yıllar sonra da ortaya çıkabilir (*geç akut rejeksiyon*). Özellikle erken dönemde ortaya çıkan akut rejeksiyonlar graft yaşam süresi üzerine kötü etki yaparlar; serum kreatinin düzeyi tedavi sonrasında normal değerlere geri gelmez ise bu kötü etki daha belirgindir. Allograftta ağrı ve hassasiyet, ateş, halsizlik, eklem ağrıları ve iştahsızlık gibi sitokin salgılanmasına bağlanan klinik belirti ve bulgular olguların ancak %25'inde vardır. Posttransplant dönemde oligüri ve serum kreatinin yükselmesini açıklayabilecek başka nedenler söz konusu değilse, öncelikle akut rejeksiyon düşünülmelidir. Kesin tanı allograft biyopsisi ile konur. Akut rejeksiyonlar fizyopatolojilerine ve histopatolojik bulgularına göre 2 ayrı başlıkta incelenir: akut T-hücre ilişkili (veya hücresel) rejeksiyon ve antikor ilişkili (humoral veya vasküler) rejeksiyon.

#### *Akut hücresel rejeksiyon*

T-lenfositlerinin (CD8+ sitotoksik lenfositlerin) tetiklediği rejeksiyon tipidir [36]; ancak CD4+ helper T-lenfositler, B-lenfositler ve makrofajlardan oluşan değişik hücreler de bu tip rejeksiyonda rol alır. Erken posttransplant dönemdeki akut rejeksiyonların %90'ını oluşturur.

Histolojik incelemede allograftta yoğun lenfosit, polimorf, makrofaj, plazma hücresi ve eozinofil infiltrasyonu vardır; tubulus epitel hücrelerinin sitoplazmaları içinde lenfositler

saptanır (*tubulit*). Bazen akut tubuler nekroz ile karışabilir. Glomeruller tamamen salim olabilir veya bazen mesangiumda, kapiler lumende ve Bowman boşluğunda lenfosit ve polimorf infiltrasyonu görülebilir [37].

T-hücre ilişkili rejeksiyonlarda tedavilere genellikle çok iyi yanıt alınır.

*Akut antikor ilişkili rejeksiyon [Akut humoral (vasküler) rejeksiyon]*

Antikor ilişkili (eski ismi ile humoral veya vasküler) rejeksiyon terimi ile patogenezinde “kanda dolaşan ve greftta temsil edilen I. ve II. sınıf HLA antijenlerine yönelik donör-spesifik IgG antikorların rol aldığı” rejeksiyon tipi anlaşılır [38]. Genellikle bu antikorlar pretransplant dönemde (kan transfüzyonları, gebelikler veya önceki transplantasyonlar sonucunda) mevcuttur; posttransplant dönemde titrelerinin artması veya yeni antikor gelişmesi bu tip rejeksiyonları tetikler; bazen ise posttransplant antikor gelişmesi söz konusudur. Antikor ilişkili rejeksiyonda asıl hedef greftin vasküler endotelidir; bu sebeple damar duvarı lezyonları sık olduğu için bu red tipine *vasküler rejeksiyon* adı da verilmiştir.

Son 20 yılda T-hücre ilişkili rejeksiyon oranları %10'lara kadar düştüğü halde [39] antikor ilişkili rejeksiyonların sıklığı tanı kriterlerine, immunize hastaların yoğunluğuna ve immunosupressif rejimlere bağlı olarak (özellikle sensitize hastalarda) bazı serilerde %30'lara kadar yükselmektedir [40].

Basitçe, antikor ilişkili rejeksiyon tanısını koymak için 3 temel parametreye ihtiyaç vardır: [41-43]

(i) Akut doku hasarının morfolojik kanıtları (örnek: peritubuler kapilerlerde ve/veya glomerullerde nötrofiller ve/veya mononükleer hücreler ile akut tubuler hasar),

(ii) Donör HLA'sına veya endotelyal antijenlere karşı donör spesifik antikorların kanda gösterilmesi [44],

(iii) Antikor ilişkili bir reaksiyonu gösteren immunopatolojik kanıtlar (örnek C4d pozitifliği).

Graft kaybı akut T-hücre ilişkili rejeksiyonlarda %4'ler civarında olduğu halde, akut antikor ilişkili rejeksiyonlarda değişik serilerde %29-75 oranlarında rapor edilmiştir [38]. Bazen her iki rejeksiyon aynı anda ortaya çıkabilir.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışmanın kapsamına İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon Polikliniği tarafından izlenmekte olan böbrek transplantlı hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8: Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri.**

<p><b>Dahil olma kriterleri</b></p> <p>1- 18 yaş üstü</p> <p>2- Böbrek nakilli</p> <p>3- İkili, üçlü immunsupresif tedavi</p> <p><b>Dahil olmama kriterleri</b></p> <p>1- 18 yaş altı</p> <p>2- Son 3 ay içinde antirejeksiyon tedavi görmüş olmak</p> <p>3- Aktif infeksiyonu olmak</p> <p>4- Aktif tumor bulunması</p>
--

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan imzalı onam formu alındı. Hastalardan bazal kan örnekleri alındıktan sonra mevsimsel influenza aşısı (VAXIGRIP®-Sanofi Pasteur SA) transplantasyon ünitesinde görevli bir hemşire tarafından deltoid kas içine uygulandı. Aşılamadan ardından hastalar herhangi bir yan etki riskine karşı üniteye yarım saat süre ile gözlem altında tutuldu. Evlerine döndükten sonra da ortaya çıkabilecek lokal (aşı yerinde ağrı, kızarıklık vb) ve sistemik (ateş, kırgınlık, kas ve eklem ağrısı, ve halsizlik) yan etkiler konusunda uyarıldı. Aşılamadan 30 ve 180 gün sonra hastalardan tekrar serum örnekleri alınarak test çalışılana kadar -80°C’de saklandı.

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı HLA laboratuvarlarında Panel reaktif antikor tayinleri Lumineks yöntemi ile yapıldı.

### **Anti-HLA sınıf I ve sınıf II antikor tarama testi:**

Test 96 kuyucuklu plaklar kullanılarak yapıldı. Kullanıma başlamadan önce HLA antijenleri kaplanmış boncuklar vortekslendi. 5 µl LabScreen Mixed boncuğu örnek sayısı kadar kuyuya konuldu. Her bir kuyuya 20µl hasta serumu eklendi. Her testte ayrıca bir kuyuya negatif kontrol serumu konuldu. Karanlıkta 20-25°C de 30 dakika inkübe edildi. 10X yıkama tamponu distile su ile 1X’e seyreltildi. İnkübasyon sonunda hazırlanan yıkama tamponundan her bir kuyuya 150µl eklendi. Plak vortekslendi. Plak 3000 RPM’da 5 dakika

santrifüj edildi. Kuyucuklardan yıkama tamponu plak silkelenerek boşaltıldı. Plağın test için kullanılan tüm kuyucuklarına 200µl yıkama tamponu ilave edildi. Plak vortekslendi. Plak 3000 RPM'da 5 dakika santrifüj edildi. Kuyucuklardan yıkama tamponu plak silkelenerek boşaltıldı. Aynı şekilde plak bir kez daha tekrarlandı. Her bir test için; 1µl 100X PE bağlı anti-insan IgG, 99µl 1X yıkama tamponu ile seyreltildi. 1X PE bağlı anti-insan IgG'den her kuyuya 100µl eklendi. Plağın kapağı kapatılıp, vortekslendi. Karanlıkta 20-25°C de 30 dakika inkübe edildi. Plak 3000 RPM'da 5 dakika santrifüj edildi. Kuyucuklardan 1X PE bağlı anti-insan IgG plak silkelenerek boşaltıldı. Plak yıkanır. Her kuyuya 80 µl PBS eklenip plak Lumineks cihazında okutuldu.

### **Testin geçerliliği**

Herbir boncuk 50'den fazla sayıldı. Pozitif kontrol değeri 500'ün üstünde ve negatif kontrol değerinin en az 2 katı olan testler değerlendirildi.

### **Sonuçların Değerlendirilmesi**

Test plakları LabScan Lumineks cihazında ürün kiti katalog ID ve grup numarasına göre okutuldu. Testler kullanılan kitin markası ve numarasına uygun yazılım programı ile değerlendirildi. Lumineks tarama testlerinde MFI >1000 üstünde çıkan hastalar pozitif olarak kabul edildi.

Çalışma kapsamına alınan hastalara ait demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri bu amaçla hazırlanmış olan formlara kaydedildi. Hastalara ait tüm klinik bilgiler ve rutin takiplerinde kullanılan laboratuvar test sonuçları (serum BUN, kreatinin, albumin, tam kan sayımı) İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon polikliniği kayıtlarından sağlandı. Toplam 91 hastanın 41'i gönüllü olarak aşılandı, diğer katılımcılar aşılanmadan izlendi.

### **İstatistik analiz**

Çalışmada SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programı kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü.

Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U Test ve bağımsız örneklem t-test kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde Mc Nemar test ve Wilcoxon istatistik kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 41 aşıli hastanın ortalama yaşı  $42,8 \pm 8,8$  [26-64 yıl] idi. 20 (%48,8) hasta canlı, 21 (%51,2) hasta kadavra dönerden organ almışlardı. Aşılama döneminde hastaların transplantasyon sonrası geçen süre ortalaması  $77,7 \pm 66$  [7-270 ay] olarak bulundu. Çalışmaya katılan 50 kontrol hastasının ortalama yaşı  $40,7 \pm 11,6$  [19-63 yıl] saptandı. Kontrol grubunda 37 (%74) hasta canlı, 13 (%26) hasta ise kadavra dönerden böbrek almıştı. Transplantasyon sonrası geçen süre ortalaması  $81,4 \pm 57,5$  [7-263 ay] olarak bulundu. Her 2 hasta grubunda bazal laboratuvar özellikleri benzer idi (Tablo 9).

**Tablo 9: Hastaların bazal özellikleri.**

	Aşıli hastalar	Kontrol hastalar
Sayı, (n)	41	50
Yaş*, (yıl)	$42,8 \pm 8,8$	$40,7 \pm 11,6$
Kadın/erkek	17/24	21/29
Transplantasyon süresi, (ay) <sup>□</sup>	$77,7 \pm 66$ [7-270]	$81,4 \pm 57,5$ [7-263]
Transplantasyon tipi, (canlı/kadavra)	20/21	37/13
Bazal laboratuvar veriler*		
Hg, (g/dL)	$12,6 \pm 1,6$	$12,9 \pm 2$
Lökosit, ( $10^3/\mu\text{l}$ )	$8,3 \pm 2,4$	$8,5 \pm 2,4$
Kreatinin, (mg/dL)	$1,3 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,5$
BUN, (mg/dL)	$20,5 \pm 7,6$	$20,3 \pm 7,4$
Total protein, (g/dL)	$7,1 \pm 0,4$	$7 \pm 0,4$
Albumin, (g/dL)	$4,6 \pm 0,4$	$4,3 \pm 1,1$
*veriler ortalama $\pm$ standart sapma ile gösterildi.		
□ veri median ile minimum ve maksimum değerler.		

Tüm katılımcılar ikili veya üçlü immunsupresif ajan kullanmaktaydı. Kalsinörin inhibitörler, antimetabolit ve prednizolon kombinasyonu en sık kullanılan kombinasyon olduğu ve aşıli ve kontrol hasta grubunda sırayla %80 ve %88 oranında olduğu saptandı (Tablo 10).

Primer hastalık 7 gruba sınıflandırıldı; aşıli hasta grubunda 3 (%7) hipertansiyon, 6 (%15) kronik glomerulonefrit, 1 (%2) polikistik böbrek hastalığı, 7 (%17) veziköüretal reflü, 5 (%12) diğer ve 19 (%46) bilinmeyen olarak saptanırken, kontrol hasta grubunda ise 1 (%2) diyabet, 3 (%6) hipertansiyon, 9 (%18) kronik glomerulonefrit, 1 (%2) polikistik böbrek hastalığı, 11 (%22) veziköüretal reflü, 5 (%10) diğer ve 20 (%40) bilinmeyen olarak

saptandı (Tablo 11).

**Tablo 10: Aşılı ve kontrol hastaların kullandığı immunsupresif tedavi.**

	Aşılı Hastalar		Kontrol Hastalar		
	n	%	n	%	
İmmunsupresif Tedavi	AZA, mTOR, PRD	1	2%	0	0%
	AZA, PRD	0	0%	1	2%
	Cyc-A, AZA, PRD	6	15%	5	10%
	Cyc-A, MMF, PRD	12	29%	14	28%
	Cyc-A, mTOR	0	0%	1	2%
	Cyc-A, PRD	0	0%	1	2%
	FK, AZA, PRD	5	12%	6	12%
	FK, MMF, PRD	10	24%	19	38%
	MMF, mTOR, PRD	5	12%	2	4%
	mTOR, PRD	2	5%	0	0%
	MYF, PRD	0	0%	1	2%

AZA: azatiyoprin, Cyc-A: siklosporin, FK: takrolimus, MMF: mikofenolat mofetil, mTOR: mammarian Target of Rapamycin, MYF: mikofenolat sodyum, PRD: prednizolon.

**Tablo 11: Aşılı ve kontrol hastaların primer hastalıkları.**

	Aşılı hastalar		Kontrol Hastalar		
	n	%	n	%	
Primer hastalık	Diyabet	0	0%	1	2%
	Hipertansiyon	3	7%	3	6%
	Kr. GN	6	15%	9	18%
	PBH	1	2%	1	2%
	VUR	7	17%	11	22%
	Diğer	5	12%	5	10%
	Bilinmeyen	19	46%	20	40%

Kr.GN: kronik glomerulonefrit, PBH: polikistik böbrek hastalığı, VUR: veziköüretal reflü.

Aşılı hastaların aşı öncesi serum kreatinin ortalaması  $1,3\pm 0,5$  mg/dL idi. Aşı yapıldıktan 6 ay sonrasında bakılan kreatinin ortalaması ise  $1,2\pm 0,5$  mg/dL bulundu. Aşılanmadan takip edilen kontrol hastaların kreatinin ortalaması 6 ay ara ile bakıldığında  $1,4\pm 0,5$  mg/dL ve  $1,4\pm 0,4$  mg/dL olarak saptandı. Her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. (Tablo 12).

Aşılama öncesinde panel reaktif antikor sınıf I pozitif 4 hasta (%10) mevcuttu, panel reaktif antikor sınıf II pozitif olarak yalnızca 1 hasta (%2) vardı. İlginç olarak panel reaktif antikor sınıf I ve II birlikte pozitif 1 hasta (%2) mevcuttu.

Tablo 12: Aşılı ve kontrol hastaların aşı öncesi ve 6. ay kreatinin değerleri.

		Aşılı hastalar			Kontrol hastalar			p
		Ort.±s.s.	Med (Min-Mak)		Ort.±s.s.	Med (Min-Mak)		
Serum kreatinin düzeyi (mg/dL)	Aşı Öncesi	1,3 ± 0,5	1,2	0,7 - 3,0	1,4 ± 0,5	1,3	0,7 - 3,0	0,328
	6. ay	1,2 ± 0,5	1,1	0,6 - 2,9	1,4 ± 0,4	1,3	0,7 - 2,4	0,106
<b>Değişim p</b>		0,060			0,422			
Ort.±s.s.: ortalama ± standart sapma, Med: median, Min: minimum, Mak: maksimum. Mann-Whitney u test / Wilcoxon test								

Bu hastaların antikor titreleri çalışma boyunca belirgin değişiklik göstermeden devam etti. Aşılardan yaklaşık bir ay süre içinde bakılan panel reaktif antikor sınıf I ve II antikorlarının titrasyonlarında bir değişiklik saptanmadı. Aşılardan ortalama 180 gün sonra yapılan incelemelerde mevcut pozitiflik oranları devam etmekle beraber bir hastada hem sınıf I, hem de sınıf II antikorlarının pozitifleştiği saptandı. Bu hastanın renal fonksiyonları normal düzeylerde seyretti; klinik olarak da gribal infeksiyon geçirmediği tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13: Aşılı hastalarda aşı öncesinde ve sonrasında panel reaktif antikor sınıf I ve II pozitiflik oranları.

		n	%	Aşı Öncesine Göre Değişim p	30. Güne Göre Değişim p
Aşılardan önce PRA Sınıf I	Pozitif	4	10%	1,0	
	Negatif	37	90%		
30. gün PRA Sınıf I	Pozitif	4	10%	1,0	
	Negatif	37	90%		
180. gün PRA Sınıf I	Pozitif	5	12%	1,0	1,0
	Negatif	36	88%		
Aşılardan önce PRA Sınıf II	Pozitif	1	2%	1,0	
	Negatif	40	98%		
30. gün PRA Sınıf II	Pozitif	1	2%	1,0	
	Negatif	40	98%		
180. gün PRA Sınıf II	Pozitif	2	5%	1,0	1,0
	Negatif	39	95%		
PRA: Panel Reaktif Antikor. Mc Nemar Test					

Çalışma süresince hiçbir hastada graft disfonksiyonu ve/veya rejeksiyon atağı gelişmedi. Mevsim boyunca grip ve benzeri semptomu geçiren hasta sıklığı aşılı hasta grubunda 14 (%34), kontrol hasta grubunda 8 (%16) bulundu (Tablo 14). Hiçbir hastada hastaneye yatış gerektirecek ağır solunum yolu infeksiyonu gelişmemiştir. Aşı yapılmayan kontrol grubunda aşılı hasta grubuna göre daha az grip ve benzeri semptom gelişmiştir. (p

değeri 0,044).

**Tablo 14: Aşılı ve kontrol hastalarında mevsim boyunca gribal infeksiyon geçirme sıklığı.**

		Aşılı hastalar		Kontrol hastalar		<b>P</b>
		n	%	n	%	
Klinik/Grip	Geçirdi	14	34%	8	16%	<b>0,044</b>
	Geçirmedi	27	66%	42	84%	

## TARTIŞMA

Kronik böbrek yetersizliği oldukça sık görülen önemli bir sağlık sorunudur. Türk Nefroloji Derneği'nin kayıtlarına göre, 2013 yılında ülkemizde yeni ortaya çıkan son dönem böbrek yetersizlikli hasta sayısı 10601'dir. Nüfusumuz göz önüne alınırsa, bu rakam milyon nüfus başına her yıl için 138 hastanın bu tabloya gireceğini gösterir. Öte yandan, yine 2013 yılında SDBY nedeniyle replasman tedavisi gören tüm olguların sayısı 66711'dir (prevalans: milyon nüfus başına 870).

Kronik böbrek yetersizliği bir kez geliştikten sonra hastaların çoğu son dönem böbrek yetersizliğine ilerler; hayatta kalmak için diyaliz veya transplantasyona gereksinim duyar.

Son dönem böbrek yetersizliğinin hem ekonomik, hem sosyal, hem de tıbbi boyutları çok önem taşır.

*Ekonomik boyut:* Bir hemodiyaliz hastasının yıllık tedavi maliyeti ortalama 25.000 Amerikan Dolarıdır [45]. Ülkemizde halen yaklaşık 52675 diyaliz hastasının bulunduğu göz önüne alınırsa bir yılda yalnızca diyaliz hastaları için ayrılan kaynak yaklaşık 1,316,875,000 Amerikan Doları'na erişir ki; problemin ekonomik boyutunu bu rakamdan anlayabilmek mümkün olur. Bu problemlerin çözümü için hospitalizasyon ve ilaç tutarlarının eklenmesi ile SDBY'nin ülke ekonomisine getirdiği yük kolayca anlaşılır.

*Sosyal boyut:* Son dönem böbrek yetersizliğinin yol açtığı sosyal sorunlar, hastalığın ekonomik yönünü geri plana attırarak kadar büyüktür. Öncelikle, yukarıda bahsedilen rakamlar göz önüne alınır ise, sosyal sağlık güvencesi olmayan bir hastanın hayatta kalabilmesi için her yıl çok büyük ödemeler yapmasının zorunlu olduğu anlaşılır ki; ülkemizin kişi başına ortalama gelir düzeyi düşünülür ise, böyle bir tedaviye ancak çok az hastanın imkanlarının elvereceği ortaya çıkar.

Öte yandan, bir hastanın diyaliz imkanına kavuşması da sosyal problemlerini çözmez. Hemodiyaliz hastalarının sürekli olarak bir sağlık merkezine bağımlı yaşamalarının, periton diyalizi hastalarının uygulamak zorunda olduğu tıbbi manipülasyonların, transplantasyon hastalarının sürekli immunosupresif ilaç kullanmalarına bağlı komplikasyonların getireceği güçlükler bu hastaların günlük aile yaşamlarında önemli problemlere yol açar. Diyaliz hastaları için gerekli olan diyet uygulamalarının yol açabileceği maddi ve manevi zorluklar, eşlerin ailelerine karşı sorumluluklarını yerine getirmelerindeki güçlükler ve benzeri sorunlar

bu hasta grubunda sosyal problemlerin ve boşanmaların çok sık olmasına yol açar. Bu aile ortamındaki çocukların büyütölmeleri, eğitimi, psikişik ve sosyal gelişmeleri sağlıklı bir aile ortamına göre çok daha zor şartlarda gerçekleşir.

*Tıbbi boyut:* Son dönem böbrek yetersizlikli hastaların medikal problemleri hem çok sık, hem de çözümü için genellikle uzman hekimler gerektirecek kadar komplikedir. Bu hastalarda hemen hemen tüm organ ve sistemlerin üremik ortamdan etkilenmesi ile beklenen yaşam süresi genel popölasyona göre anlamlı derecede kısaldır [46]. Öyle ki; ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte, diyaliz hastalarındaki 1 yıllık mortalite oranı %15 ile %25 arasında değişmektedir ve tüm teknolojik gelişmelere rağmen, halen son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların ortalama ömür beklentisi 10 yıldan daha azdır.

Diyaliz tedavisine kıyasla transplantasyon, son dönem böbrek yetersizliğinin seçkin tedavi şeklidir. Çünkü, gerek canlı vericiden, gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek transplantasyonlarında:

- a). Diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil, endokrin fonksiyonlar da dahil olmak üzere tamamı yerine getirilir.
- b). Gerek tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden, gerekse hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı yaşam kalitesi daha iyidir.
- c). Hem kadavra, hem de canlı donörlerden yapılan transplantasyonlarda yaşam süresi diyaliz tedavisindeki hastalara kıyasla daha uzundur.

Öte yandan, uygulanan ilaçlar nedeniyle, hastalar ileri derecede immunosuprese olduğu için ortaya çıkan komplikasyonlar klinikte önemli sorunlara yol açabilir. Söz konusu komplikasyonların tanılarının konulması çok güçtür; çünkü klinik belirti ve bulguları genellikle silik seyredir. Bu aşamada hastaların hem subjektif yakınmaları azdır, hem de fizik muayene bulguları çoğu kez atipiktir; ayrıca genellikle ağır bir klinik seyir gösterir; graft, hatta, hasta kaybına yol açabilir.

Genel olarak posttransplant dönemde görölen komplikasyonlar cerrahi veya medikal olabilir. Transplantasyon operasyonundan sonra geçen süre arttıkça cerrahi komplikasyonlar ile karşılaşma olasılığı azalırken, medikal komplikasyonların görölme sıklığı artar.

Posttransplant dönemde görülen medikal komplikasyonlar iki ana başlık altında incelenebilir: Allograftta gözlenenler ve sistemik komplikasyonlar (Tablo 4) gösterilmiştir.

Bu bölümde söz konusu yan etkilerin tümünü tartışmayacağız; ancak tezimizin konusu da olduğu için ve de çok önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olduğu için infeksiyonlar üzerine yoğunlaşacağız.

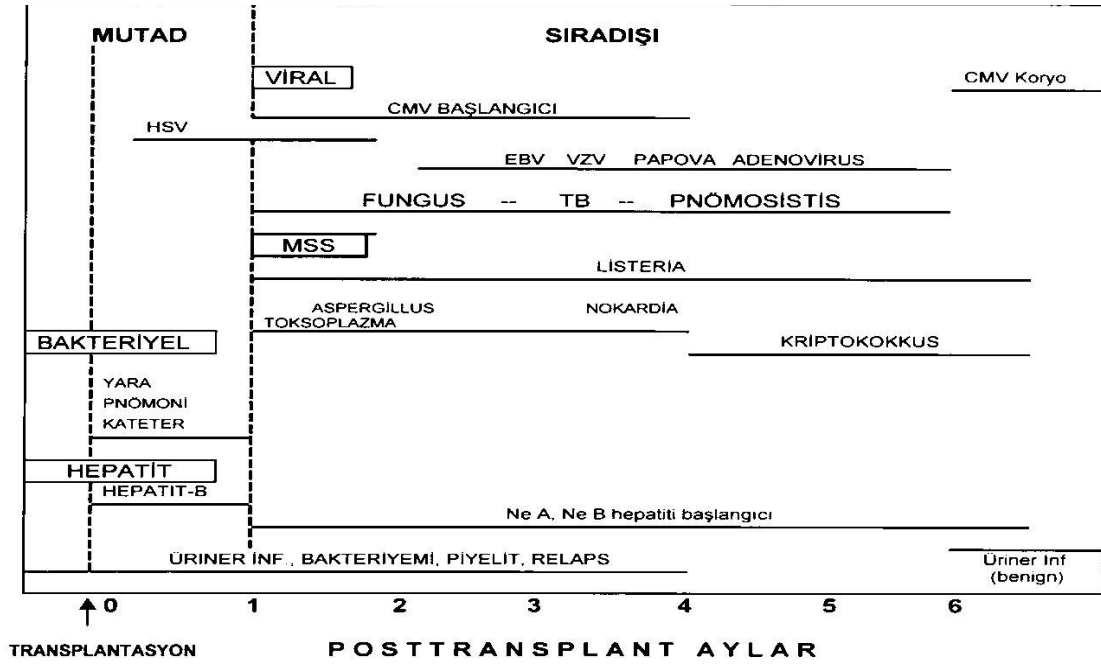
#### *Posttransplant dönemde infeksiyöz komplikasyonlar*

Cerrahi teknikte, immunosupressif tedavide, infeksiyonların tanı ve tedavisinde kaydedilen tüm gelişmelere rağmen böbrek transplantasyonundan sonra infeksiyöz komplikasyonlar halen önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. Yapılan bir çalışmada, dört yıl süre ile izlenen hastaların 1/3'ünün, infeksiyöz bir komplikasyon nedeni ile hastanede hiç değilse 1 kez yatırılarak tedavi gördüğünü ortaya koymuştur. Diğer bir seride, posttransplant dönemde gözlenen ölümlerin % 87 gibi çok büyük bir oranının infeksiyonlar ile alakalı olduğu rapor edilmiştir [22, 24, 47, 48].

Transplant hastalarda uygulanan immunosupressif tedaviler nedeniyle, ağır infeksiyonlara rağmen, ateş, ense sertliği, periton irritasyonu v.b. klinik belirtiler bazen görülemeyebilir. Bu nedenle postransplant dönemde ortaya çıkan atipik pek çok semptomun (halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, eklem ağrıları, subfebril ateş v.b) altında infeksiyöz bir etyolojinin de yatabileceğini akla getirmelidir. Hastaların yaşının 40'ın üzerinde olması, hiperglisemi, lökopeni, azotemi gibi faktörler infeksiyona zemin hazırlar.

*Posttransplant infeksiyonların zamanlaması:* Retrospektif araştırmalar posttransplant dönemde görülen infeksiyonların cinsinin, transplantasyondan sonra geçen süre ile yakından alakalı olduğunu göstermiştir. Bu durum, maksimal immunosupresyonun ortaya çıkması için uygulanan ilaçların dozu yanında, belli bir sürenin de geçmesi gerektiği varsayımı ile açıklanmaktadır. Rubin ve ark.'nın yaptığı, "infeksiyonların zamanlaması" takvimine göre posttransplant dönemde gözlenen infeksiyonlar 3 ayrı zaman diliminde incelenir [25] (Şekil-8).

*A. Posttransplant 1. ay içinde görülen infeksiyonlar:* Bu dönemde görülen infeksiyonlar ya pretransplant dönemde kazanılmış ve klinik olarak belirgin hale gelmiştir veya transplantasyon dışındaki diğer cerrahi girişimlerde de gözlenebilen yüzeysel veya derin yara, kateter giriş yeri, bakteriyemi, üriner sistem, akciğer infeksiyonları şeklindedir.



Şekil 8: Posttransplant dönemde ortaya çıkış zamanına göre infeksiyonlarda rol alan muhtemel patojenler . Kısaltmalar: CMV: Cytomegalovirus, koryo.: koryoretinit, EBV: Epstein-Barr virüsü, VZV: Varicella zoster virüsü, TB: Tüberküloz, MSS: Merkezi sinir sistemi, Üriner Inf.: Üriner sistem infeksiyonu

Eğer donörde infeksiyon varsa, allograft ile nakledilen infeksiyonlar da bu dönemde gözlenir. Dikkati çeken nokta, bu dönemde oportunistik infeksiyonların hemen hiç görülmemesidir. Bu bulgular, net immunosupressif durum üzerine uygulanan ilaçların dozu kadar, uygulama süresinin de etki ettiği varsayımı ile açıklanır.

*B. Posttransplant 1. ve 6. ay arasında görülen infeksiyonlar:* Transplantasyondan sonraki 1 - 6 aylık dönemde, uygulanan bazal immunosupressif ilaçların dozu yüksektir, sıkça görülen rejeksiyon atakları nedeniyle pek çok hastaya antirejeksiyon tedaviler uygulanmaktadır ve maksimal immunosupresyon için de yeterli zaman geçmiştir. Bu nedenlerle oportunistik infeksiyonların sıklığı çok fazladır. Oportunistik infeksiyonlar immun yetersizlik durumunda endojen florada mevcut bazı patojenlerin ciddi infeksiyonlara yol açması ile ortaya çıkar. En sık rastlanılan etkenler; kandida, sitomegalovirus, kriptokokkus, aspergillus, pnömosistis karinii (jirovecii) ve koliform mikroorganizmalardır. Bu infeksiyonların zemininde başka ajanlara bağlı olarak süperinfeksiyonlar da gelişebilir [25].

*C. Posttransplant 6. aydan sonra görülen infeksiyonlar:* Bu hastalarda görülen infeksiyonlar 3 kategoride incelenir.

1. Daha önceden kazanılmış olan bazı infeksiyonların uzayan etkileri ile ortaya çıkanlar (örneğin; CMV korioretiniti, kronik hepatit vb.),

2. Minimal immunosupressif tedavi alan hastalarda, genel popülasyonda görülenlere benzer tipte infeksiyonlar (örneğin; grip, pnömokoksik pnömoni, üriner sistem infeksiyonu vb.),

3. Kronik rejeksiyonu bulunan ve kısmen yüksek dozda immunosupressif alan hastalarda ortaya çıkabilen oportünistik infeksiyonlar (örneğin; kriptokokkus ve listeria gibi ajanlara bağlı merkezi sinir sistemi infeksiyonları).

Son grup hastalarda, oportünistik infeksiyonlar sonucunda hayati tehlike ortaya çıkabilir. Bu nedenle, graftı kurtarabilmek için çok yoğun immunosupressif tedaviler uygulamaktan ve hastayı riske atmaktan kaçınılmalıdır.

Özetle, transplantasyon sonrasında infeksiyonlar önemli bir ölüm sebebidir ve tedavileri güçlük gösterir. O nedenle, infeksiyonları tedavi etmek yerine onlardan korunmak büyük önem taşır. Korunma için en etkili yöntemlerden biri aşılamadır.

### **Posttransplant dönemde aşılama**

Posttransplant dönemde aşılama hakkında aşağıdaki genel kurallar geçerlidir:

- Böbrek transplantlı hastalarda uygulanan inaktif aşular ile ilgili çok az yan etki tanımlanmıştır.
- İmmunosuprese hastalarda (böbrek transplantlı hastalar dahil) çoğu aşuya karşı antikor yanıtı gelişir, ancak aşı yanıtı azalmıştır.
- Böbrek transplant hastalarda uygulanan inaktif aşuların faydaları, aşılamaya bağlı gelişen yan etkilerden çok daha fazladır.
- Canlı aşular, immunosuprese hastalarda ve böbrek transplant hastalarda ciddi infeksiyona sebep olabilir.
- Canlı aşular, böbrek transplant hastalarda yarardan çok zararlı olabilir. Bu konu ilgili yeterli veri yoktur.
- Eğer böbrek transplant hastalarında uygulanan immunsupresif tedavi dozları olabilecek en az dozda tutulursa, immunsupresyon da azalır ve böylece aşılamaların daha etkin olması mümkündür [36].

Ancak, inaktif aşuların etkinliği ile ilgili veriler kısıtlıdır. Genel kanı, böbrek transplant hastalarda aşı yanıtının transplantasyon öncesine göre daha az etkili olduğudur. Bu yüzden

böbrek transplant hastalarda aşılama için en uygun zaman transplantasyon öncesi dönemdir. Ancak, bu durum her zaman mümkün olmaz ve bazı durumlarda posttransplant dönemde aşının tekrar yapılması gerekmektedir. Solid organ transplantasyon sonrasında inaktif aşuların etkinliğini gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır [36].

*Aşılamanın zamanı:* Böbrek transplant hastalarda aşılara karşı gelişen yanıtın farklılık göstermesi büyük olasılıkla kullanılan immunsupresif ilaçlara bağlıdır. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar yoksa da hastalarda kullanılan immunsupresif tedavi dozları olabilecek en az dozda uygulanırsa, aşı yanıtının en üst düzeye ulaşacağı düşünülmektedir [49]. Akut rejeksiyon riski yüksek olduğu için posttransplant ilk aylarda immunsupresif tedavi en üst düzeydedir. Posttransplant ilk 6-12 aylarında, akut rejeksiyon atağı gelişmezse, immunsupresif tedaviler idame en az doza indirilir, ve bu dönem aşılama için en uygun zaman olabilir. Akut rejeksiyon tedavi gören hastalarda ise immunsupresif tedavide idameye geçme ve optimal aşılama zamanı farklı olabilir. Posttransplant dönemde kontrendike aşular Tablo 15’de gösterilmiştir [36].

**Tablo 15: Posttransplant kontrendike aşular [36].**

Varicella zoster BCG Çiçek hastalığı Intranazal influenza Canlı oral tifo Ty21a ve diğer yeni aşular Kızamık (salgın dönemi dışında) Kabakulak Kızamıkçık Oral polio Canlı Japon B ensefalit aşısı Sarı humma
---

### **İnfeksiyon kurullarının aşı rehberlerinin önerileri:**

#### *İmmunosuprese hastalarında influenza aşısı önerileri:*

- 6 ay üstü immunosupresse tüm hastalara inaktif influenza aşısı yıllık uygulanması önerilir. Ancak aşı yanıtının yeterli olmayacağı hastalarda örneğin; yoğun kemoterapi alan ve anti- B hücre antikor tedavisi 6 ay içinde uygulananlar hastalar önerinin dışında kalır.

- Canlı, zayıflatılmış influenza aşısı immunkonpreme hastalarda uygulanması önerilmez [49].

### **Influenza:**

İmmunosuprese hastalarda çok sık ve bir o kadar da önemli olan bir infeksiyon influenzadır. İnfluenza, genel populasyonda önemli mortalite ve morbiditeye sebep olmakta ve yılda yaklaşık 39000 kişi bu nedenle hayatını kayıp etmektedir [5]. Genelde kış mevsiminde salgınlara sebep olan influenza, pandemiye yol açtığına toplumun yarısı etkilenebilmekte ve böylece influenzaya bağlı ölüm oranları dramatik olarak artmaktadır. İnfluenza, tüm yaş grubunu etkiler ve sıklığı okul çağındaki çocuklarında en fazla iken; yeni doğanlarda, yaşlılarda ve kronik hastalığı olan hastalarda ise hastalığı ağır geçirme riski en yüksektir [28].

Kronik akciğer ve kalp hastalığı, diyabeti, son dönem böbrek yetersizliği ve organ transplant hastalarında influenza A ile ilişkili ciddi komplikasyonların gelişme riski yüksektir ve hemorajik bronşit, pnömoni (primer veya sekonder bakteriyel) ve ölüm ile sonuçlanır. Hemorajik bronşit ve pnömoni saatler içinde gelişir ve semptomların başlangıcından 48 saat gibi kısa süre içinde hastalık hızla ilerleyerek dispne, siyanoz, hemoptizi, akciğer ödem ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir [28]. İnfluenza aşılması ve antiviral ilaçların teröpatik veya profilaktik olarak uygulanımı ile influenza hastalığı önlenir.

*Influenza aşılması:* İnfluenza infeksiyonu, böbrek transplant hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli sebebinden biridir. Böbrek ve diğer organ transplant hastalarında influenza aşılması genelde etkin ve güvenlidir [50, 51].

Mevsimsel influenza aşısı her yıl uygulanması gerekmektedir. Yoğun immunsupresyon uygulanan böbrek transplant hastalarında aşılamanın zamanında uygulanması, gecikmiş aşılama göre çok daha faydalı olduğu gösterilmiştir [36].

İnfluenza aşılması organ transplantlı hastalarda en geniş şekilde araştırılmıştır. Böbrek transplant hastalarda influenza aşısı yanıtı yıldan yıla değişken olabilmekle beraber aşı transplant hastaların %30-100 oranında koruyucu antikor titrasyonu sağlanabilmektedir. Pediatrik transplant hastalarda erişken transplant hastalarına göre influenza aşısı etkinliği daha iyi olduğu gösterilmiştir [52].

İnfluenza, mevsimsel salgınlara yol açtığı için transplant sonrası yeterli zaman geçene kadar veya düşük doz immunsupresyona geçene kadar aşının geciktirilmesi mümkün değildir. İnaktif viral aşı çok erken uygulandığında immunizasyon geliştirmez. Aşının faydaları göz önüne alındığında, posttransplant en az bir ay geçirmiş hastaya mevsim öncesinde influenza aşının uygulanması önerilmektedir. Bu zamanlama, özellikle indüksiyon tedavisi almış transplant hastalarında transplant sonrası ilk ay içinde aşının en az etkin olacağı göz önünde bulundurarak seçilmiştir.

Son dönem böbrek yetersizliği hastalarında 40 yılı aşkın süredir trivalent inaktif influenza aşısı önerilmektedir [53]. Sağlıklı bireylere göre hemodiyaliz hastalar mevsimsel influenza aşılmasına karşı daha az immun yanıt oluşturduğu gösterilmiştir [54].

*KDIGO transplantasyon Rehberi önerileri:[36]*

- Transplant alıcılarında canlı aşılardan kaçınmalıdır.
- Posttransplant ilk 6 ayda aşılarından kaçınmalı; ancak grip aşısı yapılabilir
- Her grip sezonu öncesinde tüm hastalara influenza aşısı yapılmalı

*Aşılamamanın muhtemel yan etkileri:*

Posttransplant dönemde aşılama yapmanın en korkutucu yan etkisi antikor gelişmesi ve rejeksiyon riskidir. Bu konuda çelişkili görüşler vardır: şöyle ki; KDIGO transplantasyon rehberinde organ transplant hastalarında influenza aşılama ile rejeksiyon gelişimi arasında ilişki kanıtlanmadığı vurgulanmıştır [36]. Bu nedenle böbrek transplant hastalarına ve yakınlarına her sene influenza aşısı uygulanması önerilmektedir.

2009 yılında ortaya çıkan H1N1 pandemi (Domuz gribi) döneminde Katerinis ve ark.'nın [55] yaptığı çalışmada, böbrek transplant hastalarına mevsimsel influenza aşısına ek olarak 2 doz adjuvan H1N1 aşısı uygulamış ve aşılarından sonra *de novo* anti-HLA antikor gelişip gelişmeyeceği prospektif olarak incelemişler. İki ayrı grupta incelenen hastalarda anti-HLA antikor gelişme sıklığı %17,5 ve %11,9 oranında saptanmış. Bu antikor düzeyleri çoğunlukla düşük titrasyonda olduğu ve 6-8 ay sonra tekrar bakıldığında birçok antikor düzeylerin gerilediği, hatta bazı antikorların tamamen kaybolduğu saptanırken 2 hastada *de novo* anti-HLA antikor titrasyonu artarak persiste ettiği saptanmış. Sonuç olarak adjuvan aşılar, multipl doz aşılar transplant hastalarında anti-HLA antikor gelişimini tetikleyebileceği

vurgulanmıştır. Ancak pandemi döneminde yapılan bir çalışma olduğundan bu hastalar H1N1 infeksiyonu geçirmiş olabileceği ve sonuç olarak infeksiyonun immunitiyi tetiklemiş olabileceği de tartışma konusu olmuştur.

Candon ve ark.'nın [56] yaptığı bir başka çalışmada, influenza aşılama sonrası 66 stabil böbrek transplant hastaların 3 ünde düşük titrede donör spesifik antikor geliştiği ve takibinde hiçbir hastada rejeksiyon atağı gelişmediği gözlemlenmiştir.

Vermerian ve ark.'nın [57] yaptığı toplam 169 solid organ transplantlı (136'sı böbrek transplant hastalar) hastaların dahil edildiği çalışmanın sonucunda 136 böbrek transplant hastaların 5'inde (%3,7) *de novo* anti-HLA gelişmiş. 3 hastada anti-HLA antikor titreleri az düzeyde olduğu, bir hastada ise sınıf II anti-HLA antikor yüksek titrede pozitifleştiği bulunmuş. Bir diğer hastada aşılama sonrası 8 ay sonra donör spesifik sınıf II antikor yüksek titrede pozitifleştiği ve bu hastada aynı zamanda antikor aracılı rejeksiyon biyopsi ile gösterilmiştir. Sonuç olarak, 169 hastaların sadece birinde (%0,6) influenza aşılama sonrasında donör spesifik antikor geliştiği ve bu oranın çok düşük olduğunu influenza aşılamanın zarardan çok faydalı olduğu vurgulanmıştır.

Broeders ve ark.'nın [58] 111 böbrek transplant hastaları dahil edildiği çalışmada, anti-HLA sınıf I ve sınıf II antikorların prevalansı adjuvan influenza aşılama öncesinde sırasıyla %15 ve %14, aşılama sonrasında bu oranlar %14 ve %14 oranlarında değişmediği bulunmuştur.

Scharpe ve ark.'nın [6] 165 böbrek transplantlı hastalarında yapılan çalışmada ise influenza aşılması etkin ve güvenli bulunmuştur.

Danziger ve ark.'nın [59] yaptığı çalışma sonucunda influenza aşılamanın alloimmunitiyi tetikleyebileceği bulunmuştur. Çoğunu böbrek transplant hastalarının oluşturduğu çalışmaların sonucunda genel kanı, influenza aşının güvenli olduğu ve her ne kadar alloimmunitenin tetiklendiği bazı çalışmalarda gösterilse de klinik olarak akut rejeksiyon atağın gözlemlenmediğidir. Ancak, yine de akut rejeksiyona sebep olmasada uzun dönemde kronik allograft nefropati üzerine aşının etkisi bilinmediği de vurgulanmıştır.

Biz yukarıda bahsettiğimiz üzere hastalarımızı influenzadan koruyabilmek amacıyla her yıl influenza aşılması uyguluyoruz. Aşılamaların potansiyel yarar ve zararlarının coğrafik bölgelere göre değişkenlik gösterebileceği KDIGO transplantasyon rehberinde

vurgulanmıştır [36]. O sebeple, literatürde bu konudaki bilgiler her ülke için geçerli olmayabilir. Bizde kendi ülkemizde ve merkezimizde bu aşılama sonrasında panel reaktif antikor titrasyonları konusunda merkezimizde henüz bir çalışma yapılmamış olması sebebiyle bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda özetle 41 sayıda hastayı aşıladık; Yalnızca bir hastada 180. gün kontrolunda sınıf-I ve II'de panel reaktif antikor titrelerinde pozitifleşme izledik. İzlem süresince hiç rejeksiyon atağı görmedik. Öte yandan, tek bir hasta bile olsa antikor titrasyonlarında pozitifleşme gözlemiş olmamız dikkatimizi çekti. Posttransplant dönemde antikor artışlarının rejeksiyon atağını tetikleyebileceği çok sayıda çalışmada bildirilmiştir [9-11]

O sebeple, bu hastalarda son yıllarda yayınlanan immunolojik monitorizasyon önerilerinin [60] daha dikkatle yapılması ve graft fonksiyonlarında bir oynama olacak olursa hızla biyopsi yapılması şarttır.

Yapmış olduğumuz çalışmanın önemli limitasyonları vardır. Öncelikle vaka sayısı kesin sonuçlara varmak için oldukça azdır. Ayrıca aşının etkinliği konusunda fikir sahibi olabilmek için aşıda temsil edilmekte olan antijenlere karşı koruyucu antikorların titrasyonlarının da bakılmış olması yararlı olacaktır. Ancak, başlangıçta planlandığı halde teknik imkansızlıklar sebebi ile bu antikorların tayinleri yapılamamıştır.

Antikor titrasyonlarının artması dışında influenza aşılması sonrasında çok önemli yan etki yoktur. Bazen aşılama bölgesinde lokal reaksiyonlar, konstitüsyonel semptomlar ortaya çıkabilir. Literatürde, influenza aşılama sonrası bir karaciğer transplantlı hastada Guillian-Barre sendromu geliştiği, bir başka böbrek transplantlı hastada ise rabdomyolize yol açtığı ve graft kaybı, retransplantasyona sebep olduğu belirtilmiştir [61, 62]. Çalışmamız süresince bu yan etkilere rastlamamış olmamız da aşılamanın güvenli olabileceği konusunda bizlere bir ön fikir vermiştir.

Sonuç olarak, risk yarar oranı göz önüne alınınca mevsimsel influenza aşılmasının gerekli olduğu kanısına vardık. Bu konuda daha kesin sonuçlara varabilmek amacı ile daha fazla sayıda hastayı içeren prospektif çalışmaların yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Suleymanlar, G., *Registry of the Nefrology, Dialysis and Transplantation in Turkey, Registry 2013*. 2014.
2. Danziger-Isakov, L., D. Kumar, and A.S.T.I.D.C.o. Practice, *Vaccination in solid organ transplantation*. Am J Transplant, 2013. **13 Suppl 4**: p. 311-7.
3. Kumar, D., et al., *Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study*. Lancet Infect Dis, 2010. **10(8)**: p. 521-6.
4. RA, V., *Influenza Virus Infection in Adult Solid Organ Transplant recipients*. Am J Transplant, 2002.
5. Simonsen, L., et al., *Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population*. Arch Intern Med, 2005. **165(3)**: p. 265-72.
6. Scharpe, J., et al., *Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients*. Am J Transplant, 2008. **8(2)**: p. 332-7.
7. Eckerle, I., et al., *Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review*. PLoS One, 2013. **8(2)**: p. e56974.
8. Gangappa, S., et al., *Immune responsiveness and protective immunity after transplantation*. Transpl Int, 2008. **21(4)**: p. 293-303.
9. Wiebe, C. and P. Nickerson, *Posttransplant monitoring of de novo human leukocyte antigen donor-specific antibodies in kidney transplantation*. Curr Opin Organ Transplant, 2013. **18(4)**: p. 470-7.
10. Martin, S., et al., *Posttransplant antidonor lymphocytotoxic antibody production in relation to graft outcome*. Transplantation, 1987. **44(1)**: p. 50-3.
11. Ginevri, F., et al., *Posttransplant de novo donor-specific hla antibodies identify pediatric kidney recipients at risk for late antibody-mediated rejection*. Am J Transplant, 2012. **12(12)**: p. 3355-62.
12. Pittet, L.F. and K.M. Posfay-Barbe, *Immunization in transplantation: review of the recent literature*. Curr Opin Organ Transplant, 2013.
13. Rubin, L.G., et al., *2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host*. Clin Infect Dis, 2014. **58(3)**: p. e44-100.
14. Levey, A.S. and J. Coresh, *Chronic kidney disease*. Lancet, 2012. **379(9811)**: p. 165-80.

15. Levey, A.S., et al., *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int*, 2005. **67**(6): p. 2089-100.
16. *2006 Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations*. 2006.
17. Suleymanlar, G., et al., *Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of Turkish Society of Nephrology 2009 Annual Registry Report*. *Turkish Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011. **20**(01): p. 1-6.
18. Suleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study*. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. **26**(6): p. 1862-71.
19. I, S., *Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey*. *Diabetes Care* 2002, 2002.
20. Abecassis, M., et al., *Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQIM) conference*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3**(2): p. 471-80.
21. Arend, S.M., et al., *Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up*. *Nephrol Dial Transplant*, 1997. **12**(8): p. 1672-9.
22. Fishman, J.A., *Infection in solid-organ transplant recipients*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(25): p. 2601-14.
23. Fishman, J.A., *Infection in renal transplant recipients*. *Semin Nephrol*, 2007. **27**(4): p. 445-61.
24. Fishman, J.A., *Introduction: infection in solid organ transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2009. **9 Suppl 4**: p. S3-6.
25. Rubin, R.H., *Infectious disease complications of renal transplantation*. *Kidney Int*, 1993. **44**(1): p. 221-36.
26. S, B., *Pandemik influenza A (H1N1) 2009 epidemiyolojisi*. *Türk Pediatri Arşivi*, 2010: p. 25-30.
27. AD, U., *Pandemik influenza infeksiyonunda etyopatogenez ve laboratuvar tanı yöntemleri*. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2010: p. 13-27.
28. Taubenberger, J.K. and D.M. Morens, *The pathology of influenza virus infections*. *Annu Rev Pathol*, 2008. **3**: p. 499-522.
29. Kumar, D., et al., *Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations*. *Am J Transplant*, 2011. **11**(10): p. 2020-30.
30. Sumitran-Holgersson, S., *Relevance of MICA and other non-HLA antibodies in clinical transplantation*. *Curr Opin Immunol*, 2008. **20**(5): p. 607-13.
31. Warren Levinson, E.J., : , *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji: Büyük Doku-Uyuşum Karması ve Transplantasyon*; 454-59. 2004. **7**: p. 454-59.

32. Vella J, S.A., *Transplantation Immunobiology*. 2013.
33. *HLA and ABO sensitization in renal transplantation*. 2014. 2014.
34. Moll, S. and M. Pascual, *Humoral rejection of organ allografts*. Am J Transplant, 2005. **5**(11): p. 2611-8.
35. Matas, A.J., et al., *OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney*. Am J Transplant, 2014. **14 Suppl 1**: p. 11-44.
36. *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 3**: p. S1-155.
37. Solez, K., et al., *International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology*. Kidney Int, 1993. **44**(2): p. 411-22.
38. Puttarajappa, C., R. Shapiro, and H.P. Tan, *Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review*. J Transplant, 2012. **2012**: p. 193724.
39. Cohen, D.J., et al., *Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995-2004*. Am J Transplant, 2006. **6**(5 Pt 2): p. 1153-69.
40. Roberts, D.M., S.H. Jiang, and S.J. Chadban, *The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review*. Transplantation, 2012. **94**(8): p. 775-83.
41. Racusen, L.C., *Pathology and the allo-immune response*. Am J Transplant, 2003. **3**(12): p. 1461-2.
42. Ponticelli, C. and G. Graziani, *Proteinuria after kidney transplantation*. Transpl Int, 2012. **25**(9): p. 909-17.
43. Archdeacon, P., et al., *Summary of FDA antibody-mediated rejection workshop*. Am J Transplant, 2011. **11**(5): p. 896-906.
44. Solez, K., et al., *Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions*. Am J Transplant, 2008. **8**(4): p. 753-60.
45. Erek, E., et al., *Cost of renal replacement therapy in Turkey*. Nephrology (Carlton), 2004. **9**(1): p. 33-8.
46. Go, A.S., et al., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Engl J Med, 2004. **351**(13): p. 1296-305.
47. Blumberg, E.A., et al., *Foreword: Guidelines 3*. Am J Transplant, 2013. **13 Suppl 4**: p. 1-2.
48. Green, M., *Introduction: Infections in solid organ transplantation*. Am J Transplant, 2013. **13 Suppl 4**: p. 3-8.
49. *Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients*. Am J Transplant, 2004. **4 Suppl 10**: p. 160-3.

50. Keshtkar-Jahromi, M., et al., *Antibody response to influenza immunization in kidney transplant recipients receiving either azathioprine or mycophenolate: a controlled trial*. Am J Nephrol, 2008. **28**(4): p. 654-60.
51. Sanchez-Fructuoso, A.I., et al., *Influenza virus immunization effectivity in kidney transplant patients subjected to two different triple-drug therapy immunosuppression protocols: mycophenolate versus azathioprine*. Transplantation, 2000. **69**(3): p. 436-9.
52. Burroughs, M. and A. Moscona, *Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients*. Clin Infect Dis, 2000. **30**(6): p. 857-69.
53. Eickhoff, T.C., *Immunization against influenza: rationale and recommendations*. J Infect Dis, 1971. **123**(4): p. 446-54.
54. Brydak, L.B. and M. Machala, *Humoral immune response to influenza vaccination in patients from high risk groups*. Drugs, 2000. **60**(1): p. 35-53.
55. Katerinis, I., et al., *De novo anti-HLA antibody after pandemic H1N1 and seasonal influenza immunization in kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2011. **11**(8): p. 1727-33.
56. Candon, S., et al., *Humoral and cellular immune responses after influenza vaccination in kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9**(10): p. 2346-54.
57. Vermeiren, P., et al., *Influenza vaccination and humoral alloimmunity in solid organ transplant recipients*. Transpl Int, 2014. **27**(9): p. 903-8.
58. Broeders, N.E., et al., *Influenza A/H1N1 vaccine in patients treated by kidney transplant or dialysis: a cohort study*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(11): p. 2573-8.
59. Danziger-Isakov, L., et al., *Effects of influenza immunization on humoral and cellular alloreactivity in humans*. Transplantation, 2010. **89**(7): p. 838-44.
60. Tait, B.D., et al., *Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation*. Transplantation, 2013. **95**(1): p. 19-47.
61. Moon, J.S. and N. Souayah, *Guillain-Barre syndrome triggered by influenza vaccination in a recipient of liver transplant on FK506*. Liver Transpl, 2006. **12**(10): p. 1537-9.
62. Raman, K.S., et al., *Influenza vaccine-induced rhabdomyolysis leading to acute renal transplant dysfunction*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(2): p. 530-1.

## ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ

Y.T.C. KİMLİK NO	: 99133029736
ÜNVANI ADI SOYADI	: Dr. Bayarmaa KHİSHİGSUREN
DOĞUM TARİHİ ve YERİ	: 21/04/1982 – Moğolistan
YAZIŞMA ADRESİ	: İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Çapa/FATİH, 34093, İSTANBUL
TEL :	0554 747 41 89
e-posta :	<a href="mailto:hbayarma@yahoo.com">hbayarma@yahoo.com</a>

ÖĞRENİM DÖNEMİ	DERECE (*)	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2010-2015	Tıpta Uzmanlık	İÜ İstanbul Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları Uzmanlık
2003-2009	Lisans	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıp
1997-2000	Lise	Darkhan-Uul aimag	Lise öğrenimi