



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA REJEKSİYON TEDAVİSİ VE
ENFEKSİYON İLİŞKİSİ**

Dr. Ela ÖZDEMİR

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2025**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA REJEKSİYON TEDAVİSİ VE
ENFEKSİYON İLİŞKİSİ**

Dr. Ela ÖZDEMİR

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa ARICI**

**ANKARA
2025**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez çalışma sürecimde desteğini hissettiren, bilgi birikimini ve tecrübesini benimle paylaşan, çalışma disiplininden, bilimsel düşünce yetkinliğinden ilham aldığım tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Arıcı'ya;

Tez sürecimde her daim yanımda olan ve bilgisi ve tecrübesiyle her zaman kendime örnek aldığım Uzm. Dr. Güldehan Haberal'a;

Araştırma görevlisi olarak görev yaptığım bu 4 yılda her daim varlıklarıyla destek olan, her zorlukla mücadelede varlığını hissettiğim ve her zorluğun üstesinden birlikte geldiğim canım dostlarım Dr. Ozan Şakır ve Dr. Ali İhsan Bayram'a;

Tezimin istatistiğini yapmamda tecrübeleri ile yardımcı olan Dr. Öğretim Üyesi Sevilay Karahan'a;

Sabırla, anlayışla ve sevgiyle beni büyüten, hayallerimi gerçekleştirmem için her zaman arkamda duran canım aileme; annem Songül Özdemir, babam Rıza Özdemir'e, abim Murat Özdemir'e, ablam Şenay Özdemir'e ve kardeşim Eda Özdemir'e gönülden teşekkür ederim.

Her zaman bilimi rehber olarak gösteren, kurduğu cumhuriyetin sağladığı kazanımlar ve fırsat eşitliği sayesinde bugünlere gelebildiğim ve ilkelerini kendime rehber edindiğim, Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ela ÖZDEMİR

Nisan 2025, Ankara

ÖZET

Özdemir E. Böbrek Nakli Alıcılarında Rejeksiyon Tedavisi ve Enfeksiyon İlişkisi; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2025. Böbrek nakli sonrası enfeksiyonlar, greft ve hasta sağkalımı üzerinde ciddi sonuçlara yol açabilen önemli komplikasyonlardır. Bu çalışmada, böbrek nakli sonrası ilk yıl içinde rejeksiyon gelişiminin enfeksiyon sıklığı ve risk faktörleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2010–2023 yılları arasında böbrek nakli yapılan 553 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş; ilk yıl içerisinde rejeksiyon gelişen 119 hasta ile gelişmeyen 434 hasta karşılaştırılmıştır. Hastaların %55,5’inde enfeksiyon geliştiği, bu oranın rejeksiyon öyküsü olan grupta %72,3’e yükseldiği saptanmıştır. En sık gözlenen enfeksiyon türü üriner sistem enfeksiyonu olup, bunu BK viremişi ve CMV viremişi izlemiştir. Rejeksiyon sonrası viral ve fırsatçı enfeksiyonların anlamlı şekilde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Tüm örnekleme yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde, kadın cinsiyet, ATG ile indüksiyon tedavisi, nörojen mesane, posttransplant diabetes mellitus (PTDM) gelişimi, nakil öncesi sık enfeksiyon öyküsü ve bir yıl içerisinde rejeksiyon gelişimi enfeksiyon gelişimiyle anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Karıştırıcı değişkenleri azaltmak amacıyla alıcı cinsiyeti, indüksiyon immüsupresifi ve gecikmiş greft fonksiyonuna göre propensity skor eşleştirmesi sonrası elde edilen homojen gruplarda, rejeksiyon öyküsü enfeksiyon gelişimi için en güçlü bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 4.142; $p<0.001$). Bunun yanında, nörojen mesane (OR: 10.02; $p=0.037$) ve kadavra verici (OR: 2.28; $p=0.044$) de enfeksiyon açısından anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Ancak rejeksiyon tedavisinde kullanılan immüsupresif ajanların enfeksiyonla doğrudan ilişkisi gösterilememiştir. Rejeksiyon sonrası artan immüsupresyon yükü, enfeksiyon sıklığını artıran temel etken olarak öne çıkmaktadır. Bulgular, rejeksiyon sonrası dönemde enfeksiyon açısından dikkatli izlem ve bireyselleştirilmiş profilaksi stratejilerinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, rejeksiyon, enfeksiyon, immüsupresyon, fırsatçı enfeksiyon

ABSTRACT

Özdemir E. The Relationship Between Rejection Treatment and Infection in Kidney Transplant Recipients; Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Specialization Thesis; Ankara, 2025. Infections are major complications following kidney transplantation, with the potential to adversely affect both graft and patient survival. This study aims to evaluate the impact of acute rejection episodes within the first year after kidney transplantation on the incidence of infections. In this retrospective study, clinical data of 553 kidney transplant recipients between 2010 and 2023 were analyzed. 119 patients who developed rejection within the first year were compared with 434 patients without rejection. Infections occurred in 55.5% of the overall cohort, increasing to 72.3% among patients with a history of rejection. The most common type of infection was urinary tract infection, followed by BK viremia and cytomegalovirus viremia. Viral and opportunistic infections were significantly more frequent among patients with rejection. In multivariate logistic regression analysis, female sex, induction with anti-thymocyte globulin (ATG), presence of neurogenic bladder, development of post-transplant diabetes mellitus (PTDM), pretransplant history of frequent infections and rejection within the first year were found to be significantly associated with infection development. To reduce the impact of confounders, propensity score matching was performed based on recipient sex, type of induction immunosuppressants, and delayed graft function. In the matched cohort, rejection history remained the strongest independent risk factor for infection (OR: 4.142; $p < 0.001$), while neurogenic bladder (OR: 10.02; $p = 0.037$) and deceased donor transplantation (OR: 2.28; $p = 0.044$) were also found to be significant. Although no direct association was found between specific immunosuppressive agents used in rejection treatment and infection, increased overall immunosuppression burden following rejection appeared to be a major contributing factor. These findings highlight the importance of vigilant infection surveillance and individualized prophylaxis strategies in the post-rejection period.

Keywords: Kidney transplantation, rejection, infection, immunosuppression, opportunistic infection

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı için Risk Faktörleri ve Etiyoloji	7
2.2. Renal Replasman Tedavileri	8
2.3. Böbrek Nakli	9
2.3.1. Organ Nakli Tariçesi.....	9
2.3.2. Dünya’da ve Türkiye’de Güncel Böbrek Nakli Verileri.....	10
2.3.3. Böbrek Nakli Sonrası İmmüsupresif Tedavi Yaklaşımları.....	11
2.4. Böbrek Nakli Hastalarında Allograft Disfonksiyonuna Yaklaşım.....	12
2.4.1. Renal Allograft Patolojilerinin Banff Sınıflaması	13
2.4.2. Akut Rejeksiyon.....	14
2.4.3. T hücre aracılı Rejeksiyon Tedavi Yaklaşımları	15
2.4.4. Antikor İlişkili Rejeksiyon Tedavi Yaklaşımları.....	15
2.5. Böbrek Nakli Sonrası Enfeksiyöz Komplikasyonlar.....	16
2.5.1. Erken Dönem Enfeksiyonlar (İlk 30 Gün).....	19
2.5.2. Böbrek Naklinin 1 ile 6-12. Ayı Arası Görülen Enfeksiyonlar	19

2.5.3. Böbrek Nakli Sonrası Geç Dönem Enfeksiyonları (>6–12 Ay)	20
2.5.4. Böbrek Nakli Alıcılarında Enfeksiyon Profilaksisi	22
2.6. Rejeksiyon Tedavisi-Enfeksiyon İlişkisi	22
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	24
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Evreni	24
3.2. Çalışma Popülasyonu	24
3.3. İmmüsupresif Tedavi, Rejeksiyon Tedavisi ve Profilaksi Protokolleri	26
3.4. İstatistiksel Analiz	27
3.5. Araştırmanın Etik Yönü	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR	68
8. EKLER	75
Ek-1: Veri Toplama Formu	75
Ek-2: Etik Kurul Onayı	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABMR	: Antikor aracılı rejeksiyon (<i>Antibody-Mediated Rejection</i>)
ACR	: Albumin/kreatinin oranı
AER	: Albumin Ekskresyon Hızı
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
AKI	: Akut böbrek hasarı (<i>Acute Kidney Injury</i>)
AKD	: Akut böbrek hastalığı
Anti-GBM	: Anti-glomerüler bazal membran hastalığı
AP-1	: Aktivatör Protein-1
APOL1	: Apolipoprotein L1
APSGN	: Akut poststreptokokal glomerülonefrit
ASN	: Amerikan Nefroloji Derneği (<i>American Society of Nephrology</i>)
ATG	: Anti-timosit globulin
ATN	: Akut tübüler nekroz
BK	: BK polyomavirüs
BUN	: Kan üre azotu (<i>Blood Urea Nitrogen</i>)
CI	: Güven aralığı (<i>Confidence Interval</i>)
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	: Sitomegalovirüs
CNI	: Kalsinörin inhibitörü (<i>Calcineurin Inhibitor</i>)
CREDİT	: Chronic Renal Disease in Turkey
CRP	: C-reaktif protein
DGF	: Gecikmiş greft fonksiyonu (<i>Delayed Graft Function</i>)
DSA	: Donöre özgü antikor (<i>Donor-Specific Antibody</i>)
EAR	: Erken akut rejeksiyon
EBV	: Epstein-Barr virüsü
E. coli	: Escherichia coli
E. Faecalis	: Enterococcus faecalis
E. Faecium	: Enterococcus faecium
ERA	: Avrupa Böbrek Derneği (<i>European Renal Association</i>)

ESBL/CRE	Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten / karbapenem dirençli enterobakteriler
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
FMF	: Ailevi akdeniz ateşi
FSGS	: Fokal segmental glomerüloskleroz
GA	: Güven aralığı
GAR	: Geç akut rejeksiyon
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GPA	: Granülatöz polianjitis
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
H/D	: Hemodiyaliz
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	: İnsan lökosit antijeni (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HPV	: İnsan Papilloma Virüsü (<i>Human papillomavirus</i>)
HR	: Hazard oranı (<i>Hazard Ratio</i>)
HSV	: Herpes simpleks virüs
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
İAE	: İnteraabdominal enfeksiyon
IBM SPSS	: International Business Machines- Statistical Package for the Social Sciences
IFTA	: İnterstitiyel fibrozis/tübüler atrofi
IL-2RA	: İnterlökin-2 reseptör antagonisti
ISN	: Uluslararası Nefroloji Derneği (<i>International Society of Nephrology</i>)
IVIG	: İntrevenöz immünoglobulin
JC virüsü /	: John Cunningham virüsü / Progresif multifokal
PML	lökoensefalopati
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
K.	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>
pneumonia	

LCMV	: Lenfositik koryomenenjit virüsü
MMF	: Mikofenolat mofetil (<i>Mycophenolate Mofetil</i>)
MPGN	: Membranoproliferatif glomerülonefrit
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus epidermidis</i>
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
MVI	: Mikrovasküler inflamasyon / hasar
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
PTDM	: Nakil sonrası yeni gelişen diyabet (<i>Post-transplant diabetes mellitus</i>)
OR	: Odds oranı (<i>Odds Ratio</i>)
P. Aeruginosa	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAN	: Poliarteritis nodosa
PCP	: <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
P/D	: Periton diyalizi
PKBH	: Polikistik böbrek hastalığı
PKD	: Polikistik böbrek hastalığı geni
PML	: Progresif multifokal lökoensefalopati
PRA	: Panel reaktif antikor
PTLD	: Post-transplant lenfoproliferatif hastalık
RPGN	: Hızlı ilerleyici glomerülonefrit
RRT	: Renal replasman tedavisi
RSV	: Respiratuvar sinsityal virüs
RTX	: Rituksimab
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SS	: Standart sapma
TCMR	: T-hücre aracılı rejeksiyon (<i>T-cell Mediated Rejection</i>)
Th1	: T helper 1
TIN	: Tübülointerstisyel nefrit

TMA	: Trombotik mikroanjiopati
TMP-SMZ	: Trimetoprim-sülfametoksazol
tGFH	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
USRDS	: Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi (<i>United States Renal Data System</i>)
ÜSE	: Üriner sistem enfeksiyonu
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VRE	: Vankomisine dirençli enterokok
VUR	: Veziköüretal reflü
VZV	: Varicella zoster virüsü
WNV	: Batı Nil Virüsü

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığının insidansı ve prevalansı	11
Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması.....	33
Şekil 4.2. Alıcılarda greft böbrek biyopsisi, birinci yılda rejeksiyon ve enfeksiyon durumuna göre dağılım	34
Şekil 4.3: Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon olan ve olmayan hastaların kümülatif enfeksiyon insidansı (HR:1.613, 95%GA (1.257, 2.071), p<0.001)	50
Şekil 4.4: Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon-genel sağkalım ilişkisi (HR: 1.366, 95%GA (0.688-2.71), p= 0.373).....	51
Şekil 4.5. Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon-genel sağkalım ilişkisi (HR:0.952, 95%GA (0.523-1.733), p=0.873).....	52
Şekil 4.6. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon- greft sağkalım ilişkisi (HR:1.023, 95%GA (0.445-2.35), p=0.958).....	52
Şekil 4.7. Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon- greft sağkalım ilişkisi (HR:1.199, 95%GA (0.609-2.362), p=0.6).....	53

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri	3
Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalığının glomerüler filtrasyon hızına göre evrelemesi	4
Tablo 2.3. Kronik böbrek hastalığında albuminüri kategorileri	4
Tablo 2.4. Glomerüler filtrasyon hızı ve albuminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu.	5
Tablo 2.5. Kronik böbrek hastalığı gelişimi risk faktörleri	8
Tablo 2.6. Renal allograft patolojilerinin Banff sınıflaması	13
Tablo 2.7. Alıcının net immünsupresyon düzeyini etkileyen faktörler	17
Tablo 2.8. Böbrek nakil alıcılarında kullanılan immünsupresif ajan-ilişkili enfeksiyon ve klinik durumlar	18
Tablo 2.9. Nakil sonrası dönemlere göre sık görülen enfeksiyonlar	21
Tablo 4.1. Böbrek nakli alıcı ve vericilerinin demografik ve klinik özellikleri	30
Tablo 4.2. Böbrek nakli alıcılarında primer tanı ve komorbiditeler (n=553)	32
Tablo 4.3. Alıcı-verici HLA uyumsuzluk (<i>Mismatch</i>) oranı (n=552)	33
Tablo 4.4. Nakil sonrası birinci yılda yapılan greft biyopsilerinin patoloji sonuçları.....	35
Tablo 4.5. Nakil sonrası birinci yılda gelişen toplam enfeksiyonların enfeksiyon türlerine göre dağılımı.....	36
Tablo 4.6. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon- enfeksiyon ilişkisi	37
Tablo 4.7. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon-enfeksiyon türü ilişkisi.....	38
Tablo 4.8. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon- birinci yılda enfeksiyon türü arası ilişki	38
Tablo 4.9. Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon durumuna göre hastaların özellikleri	42
Tablo 4.10. Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon gelişenlerde kültür sonucuna göre üreyen etken mikroorganizma (n=307)	43

Tablo 4.11. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon tedavisi ve enfeksiyon ilişkisi.....	44
Tablo 4.12. Nakil Sonrası birinci yılda rejeksiyon tedavisi-BK viremisi ilişkisi.....	45
Tablo 4.13. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon ile enfeksiyon sebebiyle yatış/ölüm öyküsü.....	46
Tablo 4.14. Böbrek nakil alıcılarında nakil sonrası birinci yıl içinde rejeksiyon geliştiren hastaların çoklu lojistik regresyon analizi.....	47
Tablo 4.15. Böbrek nakil alıcılarında birinci yılda enfeksiyon geliştiren hastaların çoklu lojistik regresyon analizi	48
Tablo 4.16. Alıcı cinsiyet, nakil indüksiyon immunsupresifi ve gecikmiş greft fonksiyonuna göre yapılan propensity skor eşleştirme analizi sonrasında nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon ile enfeksiyon ilişkisi	49
Tablo 4.17. Alıcı cinsiyet, nakil indüksiyon immunsupresifi ve gecikmiş greft fonksiyonuna göre yapılan propensity skor eşleştirme analizi sonrasında nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon geliştiren hastaların çoklu lojistik regresyon analizi	49

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemidir. KBH süreci son dönem böbrek hastalığına ilerleyerek risk oluşturduğu oranda artmış kardiyovasküler komplikasyonlar için de önemli bir risk faktörüdür. KBH, yapısal veya fonksiyonel böbrek anormalliklerinin üç aydan uzun süre devam etmesi ve bunun sağlık açısından klinik sonuçlara yol açması durumudur (1). Tüm yaş grupları için küresel hastalık yükü verilerinin analiz edildiği projenin 2017 yılı yayınında, KBH prevalansının dünya çapında %9,1 olduğu gösterilmiştir (2). Türkiye’de KBH prevalansının incelendiği ilk epidemiyolojik çalışma niteliği taşıyan ve Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen 10.748 bireyin dahil edildiği “*Chronic Renal Disease in Turkey*”(CREDIT) çalışmasında kronik böbrek hastalığı prevalansı %15,7 olarak bulunmuştur (3).

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan bireylerde renal transplantasyon önerilen tedavi seçeneklerinden biridir. Türkiye’de transplantasyon oranlarına bakıldığında canlı vericilerden nakillerin kadavradan nakillere oranla daha sık gerçekleştirildiği görülmektedir. Türk Nefroloji Derneği’nin 2023 yılı verilerine göre, Türkiye’de yapılan böbrek transplantasyonu verilerinde canlı vericiden yapılan transplantasyon yüzdesi %78.32 iken kadavra vericiden transplantasyon yüzdesinin %21.68 olduğu görülmüştür (4).

Böbrek nakli sürecinde rejeksiyon, allografttaki yabancı antijenin alıcı tarafından tanınması sonucu allografta karşı gelişen immünolojik bir mekanizma ile ortaya çıkar. Histopatolojik ve immünolojik özelliklere göre sınıflandırılan böbrek rejeksiyonunun farklı formları vardır. Hiperakut rejeksiyon, nakilden sadece dakikalar sonra ortaya çıkar ve genellikle alıcıda önceden mevcut olan anti-donör antikorları veya ABO kan grubu uyumsuzluğu ile ilişkilidir. Akut rejeksiyon, nakil sonrası herhangi bir zamanda, sıklıkla ilk günler veya haftalar içinde gelişebilir. Akut antikor aracılı rejeksiyon (ABMR) veya akut T hücre aracılı rejeksiyon (TCMR) olmak üzere iki ana alt tipe ayrılır. Kronik rejeksiyon genellikle nakilden üç ay veya daha uzun bir süre sonra gelişir (5).

Akut rejeksiyon riskini artıran başlıca faktörler; alıcının yaşının genç olması, donör yaşının ileri olması, donöre özgü antikor (*Donör specific antibody*, DSA) varlığı, immünolojik uyumsuzluk, kan grubu uyumsuzluğu, nakil öncesi gebelikler veya kan ürünlerine maruz kalma (daha yüksek panel reaktif antikor seviyeleri), gecikmiş greft fonksiyonu (*Delayed Graft Function*, DGF), soğuk iskemi süresinin 24 saatin üzerinde olmasıdır (6, 7).

Organ nakillerinde immüsupresif tedavi rejimlerinin zaman içerisinde gelişmesi, akut rejeksiyon insidansının azalmasını sağlamıştır. Ancak bu ilerleme, beraberinde enfeksiyonlara ve malignitelere yatkınlıkta artış gibi yeni riskleri de beraberinde getirmiştir. Transplant alıcılarında enfeksiyonların yönetiminde temel hedef, erken ve hızlı tanı konulması ve etkin tedavinin mümkün olan en kısa sürede başlatılmasıdır (8). Böbrek nakli yapılan bir hastada herhangi bir zaman diliminde enfeksiyon gelişme riski alıcının ve donörün epidemiyolojik maruziyet öyküsü ve alıcının net immüsupresyon durumu olmak üzere iki temel parametrenin etkileşimiyle belirlenir (9).

Son yıllarda organ nakli alıcılarında rejeksiyonun ve rejeksiyon tedavisinin enfeksiyon gelişimi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (10-12). Biz de bu çalışmada nakil sonrası 1. yıl içinde rejeksiyon tedavisi almış hastalar ile rejeksiyon öyküsü olmayan hastalarda enfeksiyon gelişimi riski ve sıklığını karşılaştırarak incelemeyi; rejeksiyon tedavisi ile enfeksiyon gelişim riski arasındaki ilişkiyi ve bunun graft sağkalımı üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemidir. KBH süreci son dönem böbrek hastalığına ilerleyerek risk oluşturduğu oranda artmış kardiyovasküler komplikasyonlar için de önemli bir risk faktörüdür. KBH, yapısal veya fonksiyonel böbrek anormalliklerinin üç aydan uzun süre devam etmesi ve bunun sağlık açısından klinik sonuçlara yol açması durumudur (1). Nefron kaybına yanıt olarak, kalan nefronlar organizmanın devam eden hemodinamik ve metabolik gereksinimlerini karşılamak amacıyla fonksiyonel ve yapısal adaptasyonlara uğrar. Ancak, bu değişiklikler böbrek hücrelerinin homeostazını sürdüremeyecek bir noktaya ulaştığında, kalan nefronların kaybı hızlanır ve KBH'nin ilerlemesi kaçınılmaz hale gelir. Bireyin glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve albuminüri düzeyindeki değişimler, nefron kaybının derecesini ve kalan nefronların adaptasyon kapasitesini yansıtan önemli biyolojik göstergelerdir (13, 14).

KBH tanı kriterleri, 2024 Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu [*Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*] 'undan yararlanılarak Tablo 2.1'de gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri (2024 Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu '*Kidney Disease Improving Global Outcomes*' (KDIGO)'undan uyarlanmışır (1).)

En az 3 aydır aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin varlığı;	
Böbrek hasar belirteçleri (≥ 1 belirteç)	-Albuminüri (ACR ≥ 30 mg/g)
	-İdrar sediment anormallikleri
	-Kalıcı hematüri
	-Tübüler bozukluklara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler
	-Histoloji ile tespit edilen anormallikler
	-Görüntüleme ile tespit edilen yapısal anormallikler
	-Böbrek nakli öyküsü
Azalmış GFH	GFH < 60 ml/dk/1.73 m ² (GFH G3a–G5)

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ACR: Albumin /kreatinin Oranı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi

2024 Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu (*Kidney Disease Improving Global Outcomes-KDIGO*)'na göre Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)'nın, sınıflandırması ve evrelemesi, böbrek hastalığının etiolojisi dikkate alınarak iki temel ölçüt üzerinden böbrek fonksiyon kaybının ciddiyetini belirleyerek yapılmaktadır. Bu ölçütlerden ilki GFH düzeyidir; böbreğin atılım fonksiyonunu gösteren bu parametre, tahmini GFH (tGFH) ile değerlendirilmektedir ve G1-G5 olacak şekilde derecelendirilmektedir. İkinci ölçüt ise böbreğin filtrasyon bariyer fonksiyonunu yansıtan albuminüri derecesidir ve A1-A3 grupları şeklinde derecelendirilmektedir (1). (Tablo 2.2 ve Tablo 2.3) GFH ve albuminüri derecesine göre KDIGO 2024 Kılavuzu'nda renk kodlu bir risk tablosu (KDIGO Risk Isı Haritası) kullanılmaktadır. (Tablo 2.4)

Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalığının glomerüler filtrasyon hızına göre evrelemesi (2024 Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu '*Kidney Disease Improving Global Outcomes*' (KDIGO)'undan uyarlanmıştır(1).)

GFH kategorisi	GFH (ml/dk/1.73 m2)	Tanımlar
G1	≥90	Normal ya da artmış
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ciddi derecede azalmış
G4	15-29	Ciddi derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 2.3. Kronik böbrek hastalığında albuminüri kategorileri (2024 Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu '*Kidney Disease Improving Global Outcomes*' (KDIGO)'undan uyarlanmıştır (1).)

Kategori	AER (mg/24 h)	ACR (yaklaşık eşdeğer)		Tanımlar
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal ya da hafif artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>30	>300	Ciddi artmış

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, AER: Üriner Albumin Ekskresyon Hızı, ACR: Albumin-Kreatinin Oranı

Tablo 2.4. Glomerüler filtrasyon hızı ve albuminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu (2024 Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu ‘*Kidney Disease Improving Global Outcomes*’ (KDIGO)’undan uyarlanmıştır (1).

KDIGO: KBH'nin GFH ve albuminüri kategorilerine göre prognozu				Kalıcı Albuminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış <30 mg/g <3 mg/mmol	Orta dereceli artmış 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Ciddi artmış >300 mg/g >30 mg/mmol
GFH kategorileri (mL/dk/1.73m ²)	G1	Normal/artmış	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta azalmış	45-59			
	G3b	Orta-ciddi azalmış	30-44			
	G4	Ciddi azalmış	15-29			
	G5	Böbrek Yetmezliği	<15			

Yeşil: Düşük risk (Eğer başka böbrek hasarı bulgusu yoksa, KBH yoktur)

Sarı: Orta derecede artmış risk

Turuncu: Yüksek risk

Kırmızı: Çok yüksek risk

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı; KBH: Kronik böbrek hastalığı; KDIGO: Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*)

2.1.3. Epidemiyoloji

Küresel hastalık yükünün 2017 verilerine göre, tüm yaş grupları için toplam KBH vaka sayısının 697,5 milyon olduğu tahmin edilmektedir (%95 GA: 649,2–752,0 milyon). Bu sayılar küresel KBH prevalansının %9,1 (%8,5–9,8) olduğunu göstermektedir (2). 2021 yılına gelindiğinde, Amerikan Nefroloji Derneği (ASN), Avrupa Böbrek Derneği (ERA) ve Uluslararası Nefroloji Derneği (ISN) tarafından yayımlanan ortak bir bildiriye göre, dünya çapında 850 milyondan fazla insanın bir tür

böbrek hastalığıyla yaşadığı belirtilmiştir. Bu sayı, diyabet hastalarının (422 milyon) yaklaşık iki katı olup, kanser (42 milyon) ve HIV/AIDS (36,7 milyon) hastalarından 20 kat daha fazladır (1). 2022’de yayınlanmış bir çalışmada ise dünya genelinde KBH’nin %10’dan fazla bireyi etkilediği ve toplamda 800 milyondan fazla insanın bu hastalıkla yaşadığı bildirilmektedir (15). Renal replasman tedavisi alan kişi sayısı günümüzde 2,5 milyonu aşmış olup, 2030 yılına kadar iki katına çıkarak 5,4 milyona ulaşması öngörülmektedir. Ancak, birçok ülkede böbrek replasman tedavisi hizmetlerinde ciddi yetersizlikler bulunmaktadır ve bu durum nedeniyle tahmini 2,3-7,1 milyon yetişkinin tedaviye erişemediği için erken yaşta hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (2).

Türkiye’de KBH prevalansının incelendiği ilk epidemiyolojik çalışma niteliği taşıyan Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen 10.748 bireyin dahil edildiği “*Chronic Renal Disease in Turkey*”(CREDIT) çalışmasında kronik böbrek hastalığı prevalansı %15,7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) evrelerine göre prevalansı sırasıyla Evre 1 için %5,4, Evre 2 için %5,2, Evre 3 için %4,7, Evre 4 için %0,3 ve Evre 5 için %0,2 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmaya göre ülkemizde 2009 yılında 7.317.315 kişinin KBH tanısı olduğu ve bu hastaların 2.369.059’unun evre 3-5 KBH olduğu tahmin edilmiştir. KBH’nin kadınlarda (%18,4), erkeklere (%12,8) göre daha fazla oranda görüldüğü, yaşla birlikte riskin belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir (3).

2017 yılında dünya genelinde 1,2 milyon kişi (%95 güven aralığı: 1,2–1,3 milyon) KBH nedeniyle hayatını kaybetmiştir. 1990 ve 2017 yılları arasında, KBH’ye bağlı tüm yaş gruplarındaki ölüm oranı %41,5 (%95 güven aralığı: %35,2–%46,5) artış göstermiştir. Ancak, yaşa standardize edilmiş mortalite oranında anlamlı bir değişiklik olmamış ve yalnızca %2,8’lik bir artış (%95 güven aralığı: –%1,5 ila %6,3) gözlenmiştir (2).

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), küresel ölüm nedenleri sıralamasında 2000 yılında 13. sıradayken, 2019 yılında 10. sıraya yükselmiştir. Mevcut eğilimler göz önüne alındığında, 2040 yılına kadar KBH’nin dünya çapında 5. en yaygın ölüm nedeni olması beklenmektedir (16). KBH’ye bağlı mortalite yalnızca doğrudan hastalık kaynaklı ölümleri değil, aynı zamanda böbrek hastalığına bağlı

kardiyovasküler komplikasyonlardan kaynaklanan ölümleri de içermektedir. KBH'nin doğrudan neden olduğu ölümler ile KBH'ye atfedilen kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler birlikte değerlendirildiğinde, bu oran küresel ölümlerin %4,6'sını oluşturmaktadır (2, 15).

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı için Risk Faktörleri ve Etiyoloji

KBH'nin etiyojisi, erişkinler ve çocuklar arasında farklılık göstermekte olup, aynı zamanda dünya genelinde bölgesel olarak değişiklikler göstermektedir. Erişkinlerde, düşük-orta ve yüksek gelirli ülkelerde KBH etiyojisinde rol oynayan en yaygın risk faktörleri arasında diabetes mellitus, hipertansiyon, glomerülonefrit ve polikistik böbrek hastalığı (PKBH) yer almaktadır (17). Ancak, orta ve düşük gelirli ülkelerde tekrarlayan akut böbrek hasarı (AKI) ve enfeksiyon sonrası glomerülonefrit daha yaygın görülmekte olup, bu bölgelerde KBH gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (1, 14). Hipertansiyon KBH ile güçlü bir ilişkiye sahiptir ve uzun yıllardır bu ilişkinin nedensel olduğu düşünülmüştür. Ancak, son yıllarda yapılan kapsamlı çalışmalar, hipertansiyonun genellikle KBH'nin ilk belirtisi olduğunu ve albuminüri veya kreatinin seviyelerindeki değişikliklerden önce ortaya çıktığını göstermektedir (14). Diabetes mellitus, tüm KBH vakalarının %30 ila %50'sinden sorumludur ve dünya genelinde yaklaşık 285 milyon yetişkini (%6,4) etkilemektedir. Mevcut eğilimler göz önüne alındığında, 2030 yılına kadar diyabetin küresel yükünün yüksek gelirli ülkelerde %69, düşük ve orta gelirli ülkelerde ise %20 oranında artması beklenmektedir. Bu artış, diyabetin KBH gelişiminde oynadığı kritik rolü daha da önemli hale getirmekte ve erken teşhis ile etkin yönetim stratejilerinin gerekliliğini vurgulamaktadır (17). KBH gelişimi için risk faktörleri Tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Kronik böbrek hastalığı gelişimi risk faktörleri (2024 Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu ‘*Kidney Disease Improving Global Outcomes*’ (KDIGO)’undan uyarlanmıştır (1).)

KBH Risk Faktörleri	Örnek Durumlar
Ortak Risk Faktörleri	Hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık (kalp yetmezliği dahil), geçirilmiş akut böbrek hasarı (AKI) veya akut böbrek hastalığı (AKD)
Coğrafi Faktörler	Belirlenemeyen nedene bağlı KBH'nin endemik olduğu bölgeler, APOL1 genetik varyantlarının yüksek olduğu bölgeler, çevresel maruziyetler
Ürogenital Hastalıklar	Üriner sistem anomalileri, tekrarlayan böbrek taşları
Multisistemik Hastalıklar / Kronik İnflamasyon	Sistemik lupus eritematozus, vaskülit, HIV
İyatrojenik Faktörler	İlaç kaynaklı nefrotoksisite, radyasyon nefriti
Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler	Polikistik böbrek hastalığı (PKD) geni, APOL1 aracılı böbrek hastalığı, Alport sendromu
Gebelikle İlişkili Faktörler	Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi/eklampsi
Mesleki ve Çevresel Maruziyetler	Kadmiyum, kurşun, cıva maruziyeti, polisiklik, hidrokarbonlar, pestisitler

AKD: Akut böbrek hastalığı, AKI: Akut böbrek hasarı, APOL1: Apolipoprotein L1, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, KBH: Kronik böbrek hastalığı, PKD: Polikistik böbrek hastalığı

2.2. Renal Replasman Tedavileri

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), ilerleyici bir süreç olup glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 15 mL/dak/1,73 m²'nin altına düştüğünde hastalık son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olarak tanımlanır. Bu aşamaya gelen hastalarda renal fonksiyon kaybı geri dönüşümsüz hale gelir ve yaşamın sürdürülebilmesi için renal replasman tedavisi (RRT) gereklidir. RRT seçenekleri arasında hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli bulunmaktadır (18). Son 30 yıl içinde, dünya genelinde idame diyaliz tedavisi gören hasta sayısında önemli bir artış gözlemlenmiştir. 2010 yılı itibarıyla, dünya çapında yaklaşık 2,5 milyon hastanın RRT tedavisi aldığı tahmin edilmektedir. Mevcut modelleme çalışmalarına göre, bu sayının 2030 yılına kadar iki kattan fazla artarak önemli bir küresel sağlık yükü haline gelmesi beklenmektedir. Diyaliz hastalarının sayısındaki bu hızlı artış, birden fazla faktörün birleşik etkisiyle açıklanabilir; genel yaşam süresinin uzaması, diyaliz hastalarında mortalite oranlarının

azalması, KBH insidansındaki artış, böbrek replasman tedavisine kabul kriterlerinin genişlemesi, düşük ve orta gelirli ülkelerde diyalize erişimin artması gibi faktörler bunlar arasında yer almaktadır (19).

2.3. Böbrek Nakli

2.3.1. Organ Nakli Tarihçesi

Organ nakli, modern tıbbın en büyük başarılarından biri olarak kabul edilmekte olup, son dönem organ yetmezliği hastaları için en etkili tedavi seçeneğidir. Organ ve doku nakline dair girişimler antik çağlardan beri var olsa da, bilimsel anlamda başarılı organ nakli uygulamaları 20. yüzyılda gelişmeye başlamıştır (20). İlk aşamalarda, nakil işlemleri deneysel olarak hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiş ya da hayvan organları donör olarak kullanılmıştır. Bu bağlamda, 1902 yılında Avusturyalı cerrah Emerich Ullmann tarafından gerçekleştirilen köpekten köpeğe böbrek nakli, literatürde başarıyla tamamlanan ilk hayvan deneylerinden biri olarak kaydedilmiştir (21).

İnsanlarda böbrek nakline yönelik ilk girişimler ise 1906 yılında Jaboulay ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiş olup, bir vakada domuz, diğesinde ise keçi böbreği kullanılmıştır. Ancak türler arası organ nakli (*xenotransplantasyon*) girişimleri başarısızlıkla sonuçlanmıştır. 1939 yılında Rus cerrah Yurii Voronoy, kadavradan insana ilk böbrek naklini gerçekleştirmiştir. Ancak nakledilen böbrek fonksiyon göstermemiş ve hasta operasyon sonrası iki gün içinde hayatını kaybetmiştir (20, 22).

Uzun dönem başarılı sonuç veren ilk böbrek nakli, 23 Aralık 1954 tarihinde Joseph Murray ve ekibi tarafından Boston'daki Peter Bent Brigham Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Bu operasyonda, böbrek yetmezliği olan Richard Herrick'e, sağlıklı monozigotik ikiz kardeşi Ronald'dan alınan böbrek nakledilmiş ve greft sekiz yıl boyunca fonksiyon göstermiştir. İkiz kardeşi Ronald ise ameliyattan sonra majör komplikasyon geliştirmemiş ve nakilden sonra 50 yıldan uzun yaşamıştır. Murray, böbrek nakli alanındaki öncü çalışmaları nedeniyle 1990 yılında Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülmüştür (22, 23).

Türkiye'de organ nakli uygulamaları, 1969 yılında ilk kalp nakilleri ile başlamıştır. Bu iki kalp nakli girişimi, ne yazık ki başarıyla sonuçlanmamıştır. 1970'li

yıllarda, Türkiye’de organ nakli alanında deneysel çalışmalar yürütülmüş ve bu kapsamda özellikle domuz ve köpekler üzerinde karaciğer nakli denemeleri gerçekleştirilmiştir. Ancak, o dönemde organ teminine ilişkin yasal düzenlemelerin bulunmaması, nakil uygulamalarının gelişimini büyük ölçüde sınırlayan bir engel olmuştur (24).

3 Kasım 1975 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Hastanesi’nde, Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından bir annenin 12 yaşındaki çocuğuna bağışladığı böbrekle Türkiye’nin ilk canlı vericili böbrek nakli başarıyla gerçekleştirilmiştir (25). İlk kadavradan böbrek nakli ise yine Hacettepe Üniversitesi Hastanesi’nde 10 Ekim 1978 tarihinde Haberal ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu dönemde yaşanan bu gelişmeler, Türkiye’de organ nakli uygulamalarının temelini oluşturarak, daha sonraki yıllarda gerçekleştirilecek başarılı nakil operasyonlarına zemin hazırlamıştır. 1979 yılında, organ ve doku alımı, saklanması, aşılması ve nakline dair yasal düzenlemeler yürürlüğe girmiş; aynı yıl, ilk yerel kadavradan böbrek nakli gerçekleştirilmiştir. 2001 yılında, Sağlık Bakanlığı tarafından Ulusal Koordinasyon Merkezi kurulmuş, bu sayede organ nakli faaliyetleri hız kazanmıştır (24, 25).

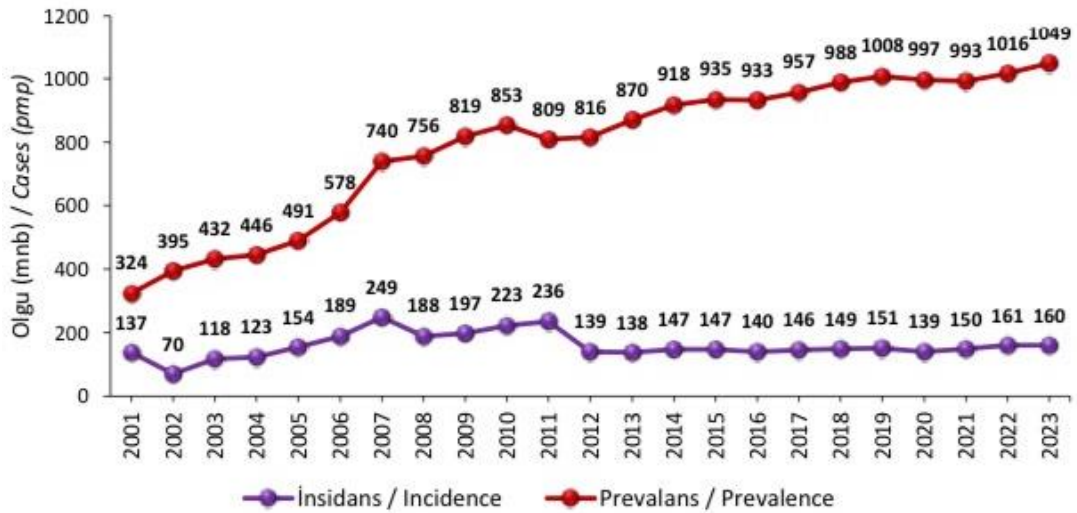
2.3.2. Dünya’da ve Türkiye’de Güncel Böbrek Nakli Verileri

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan bireylerde renal transplantasyon önerilen tedavi seçeneklerinden biridir. Organ Bağışı ve Nakli Küresel İzleme Merkezi [*Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT)*] 2023 verilerine göre Dünya genelinde toplam 111.135 böbrek nakli gerçekleştirilmiştir. 2022 yılı ile kıyaslandığında böbrek nakli sayısında yaklaşık %9’luk bir artış gözlenmiştir. Bu nakillerin %39’u canlı vericiden yapılmıştır. Türkiye en çok böbrek nakli gerçekleştiren ülkeler arasında 18. sırada yer almıştır (26).

Türk Nefroloji Derneği’nin 2023 yılı verilerine göre, Türkiye’de 89.527 hasta renal replasman tedavisi almaktadır. Bu hastaların büyük bir kısmı hemodiyaliz (%70,88) ile tedavi edilirken, %25,01’si böbrek nakli ve %4,11’i periton diyalizi ile tedavi edilmektedir. Son dönem böbrek hastalığının insidansı her yıl artış göstermektedir ve bu artışın en önemli nedenleri arasında diyabet sıklığındaki yükseliş ve yaşlı nüfus oranındaki artış yer almaktadır. Türkiye’de transplantasyon verilerine

bakıldığında canlı vericilerden nakillerin kadavradan nakillere oranla daha sık gerçekleştirildiği görülmektedir. 2023 yılı sonu itibariyle Türkiye’de yapılan böbrek transplantasyonu verilerinde canlı vericiden yapılan transplantasyon yüzdesi %78,32 iken kadavra vericiden transplantasyon yüzdesinin %21,68 olduğu görülmüştür (4). (Şekil 2.1)

2023 yılı sonu itibariyle Türkiye’de yapılan nakillerin SDBH etiyojisine göre dağılıma bakıldığında ise hipertansiyon %30,6 ile birinci sıradayken diyabet %23,9 ile ikinci sırada, etiyojisi bilinmeyen nakiller %17,65 olarak bulunmuşken glomerülonefritler %10,1 ile 4. sırada yer almıştır. Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı geliştiğine dair şüpheler olduğu da belirtilmiştir (4).



Şekil 2.1. Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığının insidansı ve prevalansı. (Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2023’ten uyarlanmıştır (4).)

2.3.3. Böbrek Nakli Sonrası İmmüsupresif Tedavi Yaklaşımları

Renal transplantasyon sonrası immüsupresif tedavi rejimlerinin amacı, allograft reddini önlemek, graft fonksiyonunu korumak ve alıcının yaşam süresini uzatmaktır. Ancak immüsupresyonun artırılması, enfeksiyonlar ve maligniteler gibi riskleri de beraberinde getirir. Bu nedenle, tedavi planı her hasta için bireyselleştirilmeli, rejeksiyon riski ile immüsupresyona bağlı yan etkiler arasındaki denge gözetilmelidir

(6). Antimetabolitler ve kalsinörin inhibitörlerine (CNI) dayalı immünsupresif tedavilerin kullanıma girmesi, akut rejeksiyon oranlarında belirgin bir azalma sağlayarak kısa dönem transplant sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir (27).

KDIGO 2009 kılavuzu, böbrek nakli alıcılarında, başlangıç immünsupresif tedavi rejiminin bir parçası olarak biyolojik bir ajan ile indüksiyon tedavisinin uygulanmasını önermektedir. Nakil alıcılarında birinci basamak indüksiyon tedavisi olarak interlökin-2 reseptör antagonisti (IL-2RA) kullanılması önerilmektedir. Yüksek immünolojik risk taşıyan nakil alıcılarında, IL-2RA yerine lenfosit deplesyonu sağlayan bir biyolojik ajan (anti-timosit globulin (ATG) gibi) kullanılması önerilmektedir. Kılavuz, nakil sonrası idame immünsupresif tedavide kombinasyon tedavisini önerir. Bu rejim genellikle kalsinörin inhibitörü (CNI) (takrolimus veya siklosporin), antiproliferatif ajan (mikofenolat mofetil (MMF) veya azatiyoprin) ve/veya kortikosteroid tedaviden oluşur (6) .

2.4. Böbrek Nakli Hastalarında Allograft Disfonksiyonuna Yaklaşım

Böbrek nakli rejeksiyonu, allografttaki yabancı antijenin alıcı tarafından tanınması sonucu allograftta karşı gelişen immünolojik bir mekanizma ile ortaya çıkar. Histopatolojik ve immünolojik özelliklere göre sınıflandırılan böbrek rejeksiyonunun farklı formları vardır. Hiperakut rejeksiyon, nakilden sadece dakikalar sonra ortaya çıkar ve genellikle alıcıda önceden mevcut olan anti-donör antikorları veya ABO kan grubu uyumsuzluğu ile ilişkilidir. Ancak günümüzde, nakil öncesi uygulanan yüksek duyarlılıklı çapraz karşılaştırma (*crossmatch*) testleri sayesinde bu tür rejeksiyon son derece nadir hale gelmiştir. Akut rejeksiyon, nakil sonrası herhangi bir zamanda, sıklıkla ilk günler veya haftalar içinde gelişebilir. Akut antikor aracılı rejeksiyon (ABMR) ve akut T hücre aracılı rejeksiyon (TCMR) olmak üzere iki ana alt tipe ayrılır (5). Kronik rejeksiyon genellikle nakilden üç ay veya daha uzun bir süre sonra gelişir. İmmünolojik olarak iki alt tipe ayrılabilir; kronik antikor aracılı rejeksiyon ve kronik T hücre aracılı rejeksiyon. Kronik rejeksiyon, uzun dönem greft kaybının en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilir (5) .

2.4.1. Renal Allograft Patolojilerinin Banff Sınıflaması

İlk kez 1991 yılında düzenlenen konsensus toplantısıyla oluşturulan Banff allograft patolojisi sınıflaması, nakil böbrek biyopsilerinin değerlendirilmesinde küresel ölçekte benimsenmiş standart bir raporlama çerçevesi sunmuştur. Kendi alanında ilk uluslararası sınıflandırma sistemi olan Banff, hem klinik tanı sürecine rehberlik etmek, hem de böbrek naklinde tanı, tedavi ve sonuçların değerlendirildiği araştırmalar ve klinik çalışmalar arasında karşılaştırılabilirliği sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Banff sınıflandırmasına ait tanısal kategoriler, Banff 2017 güncellemesinde yapılandırılmış bir tablo halinde sunulmuş, bunu takiben 2019 ve 2022 güncellemeleri ile önemli değişiklikler geçirmiştir (28-30). Bu sınıflama, Tablo 2.6’da özetlenmiştir.

Tablo 2.6. Renal allograft patolojilerinin Banff sınıflaması (Banff 2017 kriterlerinin 2019 ve 2022 güncellemeleri dikkate alınarak uyarlanmıştır. Ref (31))

Kategori 1	Normal Biyopsi veya Nonspesifik Değişiklikler
Kategori 2	Antikor Aracılı Rejeksiyon ve Mikrovasküler Hasar (ABMR/MVI)
	Aktif ABMR Kronik Aktif ABMR Kronik ABMR Rejeksiyon kanıtı olmaksızın C4d boyanma Mikrovasküler inflamasyon/hasar (MVI) (DSA ve C4d negatif) Olası ABMR C4d(+) ve Akut tübüler hasar
Kategori 3	Şüpheli (Borderline) Akut T-Hücre Aracılı Rejeksiyon (TCMR)
Kategori 4	T-Hücre Aracılı Rejeksiyon (TCMR)
	Akut TCMR (Banff IA, IB, IIA, IIB, III) Kronik Aktif TCMR (Banff IA, IB, II)
Kategori 5	İnterstisyel Fibrozis/Tübüler Atrofi (IFTA)
Kategori 6	Diğer Tanılar (Akut veya kronik rejeksiyon dışı)
	Polyomavirüs nefropatisi Post-transplant lenfoproliferatif hastalık CNİ toksisitesi Akut tübüler hasar Reküren/ de novo glomerulonefrit Piyelonefrit İlaça bağlı interstisyel nefrit

ABMR: Antikor ilişkili rejeksiyon (Antibody mediated rejection); MVI: Mikrovasküler inflamasyon/hasar; DSA: Donör spesifik antikor; TCMR: T-hücre aracılı rejeksiyon; IFTA: İnterstisyel fibrozis/tübüler atrofi; CNİ: Kalsinörin inhibitörü

2.4.2. Akut Rejeksiyon

Böbrek nakli sonrası gelişen graft rejeksiyonu ve graft kaybı, birçok faktörün etkileşimiyle şekillenir. Bu risk faktörleri temel olarak donöre ait faktörler, alıcıya ait faktörler, donör-alıcı uyumu ve peri-/postoperatif süreçlerle ilgili değişkenler olarak dört ana grupta incelenebilir (7). Akut rejeksiyon riskini artıran başlıca faktörler; alıcının yaşının genç olması, donör yaşının ileri olması, donöre özgü antikor (*Donor-Specific Antibody* (DSA)) varlığı, immünolojik uyumsuzluk, kan grubu uyumsuzluğu, nakil öncesi gebelikler veya kan ürünlerine maruz kalma (daha yüksek panel reaktif antikor seviyeleri), gecikmiş greft fonksiyonu (*Delayed Graft Function*, DGF), soğuk iskemi süresinin 24 saatin üzerinde olması olarak belirtilmiştir (6, 7) .

Akut allograft rejeksiyonunun en yaygın formu olan akut selüler rejeksiyon, alıcının T lenfositlerinin donöre ait alloantijenleri, antijen sunan hücreler (*antigen presenting cells* (APC)) aracılığıyla tanınmasıyla başlar. Akut rejeksiyon gelişen greftlerde, T lenfositleri interstisyel alana infiltre olur ve burada proliferasyona uğrar. Bu hücreler daha sonra renal tübülleri istila ederek tubulite yol açar (32). Tübüllerdeki ve arterlerdeki inflamasyonun ciddiyetine bağlı olarak borderline, IA, IB, IIA, IIB ve III olarak derecelendirilir (29).

Akut antikor aracılı rejeksiyon ise (ABMR), donöre özgü antikorlar (DSA) ile allograft endotel hücrelerinin yüzeyindeki uyumsuz HLA veya HLA olmayan moleküller arasındaki etkileşimin bir sonucudur ve genellikle kompleman yolu aktivasyonu ile sonuçlanır. Akut rejeksiyonun donöre özgü bir antikordan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için genellikle bazı histolojik ve serolojik kriterler kullanılır (peritübüler kapiller damarların C4d ile boyanması, dolaşımda bulunan anti-HLA veya donöre özgü bir antikorun (DSA) varlığı veya peritübüler kapiller damarlarda polimorfonükleer hücrelerin varlığı) (6).

Rejeksiyona aracılık edebilen antikorlar, insan lökosit antijenlerini (HLA), endotel hücre antijenlerini ve ABO kan grubu antijenlerine karşı gelişen antikorları içerir. Çoğu böbrek nakli alıcısında, transplantasyon öncesinde anti-HLA antikorları saptanmaz. Ancak, bu tür antikorların gelişmesi genellikle alloantijenlere maruziyet ile ilişkilidir. Bu durumlar arasında gebelik, kan transfüzyonu ya da önceki

transplantasyonlar yer almaktadır; bu süreçler bireylerde sensitizasyona neden olarak donöre özgü antikorların (DSA) gelişmesini tetikleyebilir (28).

2.4.3. T hücre aracılı Rejeksiyon Tedavi Yaklaşımları

Akut hücrel rejeksiyonun (TCMR) tedavisinde kortikosteroidler birinci basamak ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin immünosupresif etkisi, başta Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ve Aktivatör Protein-1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörlerini baskılayarak sitokin ekspresyonunu inhibe etmeleri yoluyla gerçekleşir. Böylece interlökin-2 (IL-2) üretiminin engellenmesiyle T hücre proliferasyonu baskılanır, *T helper 1* (Th1) hücrelerinin farklılaşması azalır, eozinofillerin apoptozu tetiklenir, makrofaj fonksiyonları bozulur. Bu çok fazla etki sayesinde kortikosteroidler, allografttaki akut inflamatuvar yanıtı baskılamada etkin rol oynarlar (33).

KDIGO kılavuzu, steroid tedavisine dirençli hücrel rejeksiyon vakalarında, T lenfositlerini hedef alan tüketme (*deplezyon*) ilaçlarının kullanımını önermektedir (6). Bu amaçla en yaygın tercih edilen ilaçlardan biri, çok sayıda antijene karşı poliklonal antikor içeren bir preparat olan anti-timosit globulin (ATG)'dir. ATG sadece T hücreleri ile değil; B hücreleri, monositler ve nötrofillerde bulunan bazı ortak yüzey reseptörleriyle de etkileşime girebilen bir ilaç olup, bağışıklık sistemi üzerinde geniş spektrumlu bir immünosupresif etki oluşturur. Komplemana bağımlı hücre lizisi yoluyla lenfositlerin hızla yok edilmesi ve aktive olmuş T hücrelerinde apoptozun uyarılması yoluyla etkisini göstermektedir (34).

2.4.4. Antikor İlişkili Rejeksiyon Tedavi Yaklaşımları

Antikor aracılı rejeksiyona (ABMR) yönelik tedavi yaklaşımlarının temel amacı, dolaşımdaki donöre özgü anti-HLA antikorlarının ortadan kaldırılması ve/veya bu antikorların etkilerinin engellenmesi ya da üretimlerinin azaltılmasıdır. Günümüzde bu amaçla klinik uygulamada en sık kullanılan yöntemler arasında plazmaferez, intravenöz immünoglobulin (IVIg) ve glukokortikoid tedavileri yer almaktadır (6, 35).

Donöre özgü antikor üretimini azaltmak amacıyla kullanılan ilaçlar arasında B hücrelerini hedef alan anti-CD20 monoklonal antikor rituksimab ve plazma hücrelerini baskılayan proteazom inhibitörü bortezomib yer almaktadır. Son yıllarda, antikor ilişkili rejeksiyon tedavisinde kompleman sisteminin hedef alınması yönünde artan bir ilgi söz konusudur. Özellikle komplemanın terminal yolunu bloke eden anti-C5 monoklonal antikor eculizumabın, yüksek HLA duyarlılığı olan böbrek nakli alıcılarında erken dönemde ABMR gelişme riskini azaltabileceği yönünde çalışmalar da yapılmaktadır (36, 37).

2.5. Böbrek Nakli Sonrası Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Organ nakillerinde immüsupresif tedavi rejimlerinin zaman içerisinde gelişmesi, akut rejeksiyon insidansının azalmasını sağlamıştır. Ancak bu ilerleme, beraberinde enfeksiyonlara ve malignitelere yatkınlıkta artış gibi yeni riskleri de beraberinde getirmiştir. Böbrek nakli yapılan hastalarda enfeksiyonların klinik olarak tanınması, birçok faktör nedeniyle güçleşmektedir. İnflamasyon bulgularının baskılanmış olması, nakil cerrahisinin oluşturduğu anatomik değişiklikler, greftin denervasyonu ve alıcının sahip olduğu diabetes mellitus veya siroz gibi eşlik eden sistemik hastalıklar, enfeksiyonun klasik semptomlarını maskeleyebilir. Ayrıca, transplant alıcılarında görülen ateş gibi semptomlar yalnızca enfeksiyona değil; rejeksiyon, ilaç reaksiyonları veya otoimmün durumlar gibi enfeksiyon dışı nedenlere de bağlı olabilir. Bu durumlar, enfeksiyon tablosunu taklit ederek yanıltıcı klinik bulgulara neden olabilir. Dahası immüsupresif tedavi altında gelişen bir enfeksiyon, bu hasta grubunda daha ağır seyretmekte ve yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Öte yandan, özellikle de altta yatan organ fonksiyon bozukluğu mevcutsa, enfeksiyon tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlar, kullanılan immüsupresif ajanlarla etkileşime girebilir ve bu durum, ilaç toksisitelerini artırabilir. Bu nedenle, transplant alıcılarında enfeksiyonların yönetiminde temel hedef, erken ve hızlı tanı konulması ve etkin tedavinin mümkün olan en kısa sürede başlatılmasıdır (8).

Böbrek nakli yapılan bir hastada herhangi bir zaman diliminde enfeksiyon gelişme riski, iki temel parametrenin etkileşimiyle belirlenir; alıcının ve donörün epidemiyolojik maruziyet öyküsü (hastanın veya organ donörünün geçirmiş olduğu yakın dönem/nozokomiyal/geçirilmiş enfeksiyon öyküsü) ve alıcının net

immüsupresyon durumu. Alıcının net immüsupresyon durumu sadece uygulanan immüsupresif ilaç rejimini değil, aynı zamanda tedavi süresi, doz yoğunluğu, eşlik eden metabolik veya hematolojik bozukluklar, graft fonksiyon bozukluğu gibi birçok klinik parametreyi kapsayan kapsamlı bir değerlendirmeyi içermektedir (9) (Tablo 2.7, Tablo 2.8.).

Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi (*United States Renal Data System-USRDS*) 2024 yıllık raporuna göre; 2012-2015 ve 2018-2021 kohortları karşılaştırıldığında, tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış oranında anlamlı bir değişiklik gözlenmemişken her iki dönemde de nakil sonrası 1 yıl içinde enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış oranı, kardiyovasküler nedenlere bağlı yatışlardan yaklaşık üç kat daha fazla saptanmıştır (38). Gelişmiş ülkelerde, böbrek nakli sonrası mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklar olup, bunu enfeksiyonlar ve maligniteler takip etmektedir. Buna karşın, gelişmekte olan ülkelerde, böbrek nakli sonrası ölüm nedenleri arasında enfeksiyonlar ilk sırada yer almakta, ardından kardiyovasküler komplikasyonlar gelmektedir (39).

Tablo 2.7. Alıcının net immüsupresyon düzeyini etkileyen faktörler (9 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır (9).)

-
- Uygulanan immüsupresif tedavi rejiminin tipi, süresi ve yoğunluğu
 - Kemoterapi alma öyküsü
 - Uzun süreli antibiyotik kullanımı
 - Cilt bariyerinin bütünlüğünün bozulması (Örn. kateter, dren, yara)
 - İyatrojenik nötropeni, lenfopeni, hipogamaglobulinemi (Örn. ilaç kaynaklı)
 - Cerrahi komplikasyonlar (Graft hasarı, sıvı koleksiyonları, yara enfeksiyonu)
 - Konjenital veya edinsel immün yetmezlikler
 - Metabolik bozukluklar (Üremi, malnütrisyon, diyabet, alkolizm/siroz, ileri yaş)
 - Viral enfeksiyonlar: herpes virüsleri, hepatit B/C, HIV, RSV, influenza
-

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

Tablo 2.8. Böbrek nakil alıcılarında kullanılan immüsupresif ajan-ilişkili enfeksiyon ve klinik durumlar (2017’de yayınlanan *Fishman JA, Infection in Organ Transplantation* adlı derlemeden uyarlanmıştır (9).)

İmmüsupresif Ajan	İlişkili Enfeksiyon ve Klinik Sendromlar
Antilenfosit globulinler (litik tüketme ‘deplezyon’)	T lenfositler: Latent virüs reaktivasyonu, ateş, sitokin salınımı B lenfositler: Enkapsüle bakteriyel enfeksiyon
Plazmaferez	Enkapsüle bakteriyel enfeksiyonlar, santral kateter ilişkili enfeksiyonlar
Kostimülasyon blokajı (örn. belatacept)	Olası EBV/PTLD risk artışı
Kortikosteroidler	Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar (özellikle <i>P. jirovecii</i>), hepatit B reaktivasyonu, yara iyileşme bozukluğu
Azatiyoprin	Nötropeni, olası HPV reaktivasyonu
Mikofenolat mofetil	Erken dönem bakteriyel enfeksiyon, B hücrelerinin baskılanması, geç dönemde CMV enfeksiyonu
Kalsinörin inhibitörleri (takrolimus, siklosporin)	Herpes virüs replikasyonunun artışı, dış eti enfeksiyonları, hücre içi patojenlere yatkınlık
mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus)	Yara iyileşmesinde gecikme, diğer ajanlarla birlikte enfeksiyon sıklığında artış, idiyosenkratik interstisyel pnömonit

CMV: Sitomegalovirüs; EBV: Ebstein barr virüsü; HPV: Human papillomavirus (İnsan Papilloma Virüsü); mTOR: Mammalian target of rapamycin; PTLT: Post-transplant lenfoproliferatif hastalık; *P. jirovecii*: *Pneumocystis jirovecii*

Böbrek nakli sonrası enfeksiyonlar nakilden sonraki 30 gün, 1 ile 6-12 ay arası dönem ve 12. aydan sonrası olmak üzere üç dönemde incelenmiştir (40). Nakil sonrası görülmesi beklenen enfeksiyonların nakil sonrası zamana göre dağılımı Tablo 2.9’te verilmiştir.

Böbrek nakli sonrası enfeksiyonların zamanlaması, enfeksiyonun tipi, kaynağı, hastanın immün durumu ve kullanılan proflaktik tedavilere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İlk ay içinde gelişen enfeksiyonlar genellikle sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar iken, 6–12 aydan sonraki geç dönemde görülen enfeksiyonlar çoğunlukla toplum kökenlidir (41).

2.5.1. Erken Dönem Enfeksiyonlar (İlk 30 Gün)

Transplantasyon sonrası ilk 30 gün içinde gelişen enfeksiyonlar, genellikle cerrahi veya hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Bu sebeple de dirençli mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlarla bu dönemde daha sık karşılaşılır. Bu dönemde en sık görülen enfeksiyonlar şunlardır:

- Cerrahi alan enfeksiyonları
- Pnömoni
- Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE)
- Bakteriyemi
- *Clostridium difficile* koliti

Bu dönemde alıcı kaynaklı enfeksiyonlar (nakil adaylarında, transplantasyon sırasında ya da öncesinde henüz belirti vermeyen gizli enfeksiyonlar) veya donör kaynaklı enfeksiyonlar (donör organında var olan ve transplantasyon yoluyla alıcıya bulaşan mikroorganizmalar) da enfeksiyon etkeni olabilir. Bu dönemde ortaya çıkan teknik sorunlarla ilişkili enfeksiyonlar da etken olabilir (kanama, anastomoz darlıkları veya kaçaqları, greft hasarı gibi). Bu dönemde immünsupresyon henüz yoğunlaşmamış olduğundan, düşük virülansa sahip fırsatçı patojenlerin invaziv hastalık oluşturma olasılığı düşüktür. Bu nedenle, naklin 1. ayında *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi gibi fırsatçı enfeksiyon etkeni sebepli enfeksiyonlar transplant öncesi immünsupresif tedavi alma öyküsü olmayan bireylerde nadiren saptanır (9, 41).

2.5.2. Böbrek Naklinin 1 ile 6-12. Ayı Arası Görülen Enfeksiyonlar

Böbrek nakli sonrası 1 ile 6-12 ay arasında alıcılarda ortaya çıkan enfeksiyonların etiyojisi oldukça çeşitlidir. Bu zaman aralığında gelişen enfeksiyonların ayırıcı tanısında, birçok fırsatçı enfeksiyon ajanı ve viral reaktivasyon göz önünde bulundurulmalıdır. Bu dönemde uygulanan enfeksiyon profilaksisi stratejileri görülen enfeksiyöz durumlarda farklı senaryolara yol açmaktadır. CMV profilaksisi ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) kullanımı, enfeksiyonların görülme biçimini önemli ölçüde değiştirmiştir. TMP-SMZ profilaksisi, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) gelişimini önlemesi dışında, günlük kullanım dozajı ile

Toxoplasma gondii enfeksiyonuna karşı koruma sağlamakta, idrar yolu enfeksiyonlarını, *Listeria monocytogenes* menenjitini ve *Nocardia* türlerinin neden olduğu enfeksiyonları da azaltmaktadır (9).

2.5.3. Böbrek Nakli Sonrası Geç Dönem Enfeksiyonları (>6–12 Ay)

Transplantasyonun üzerinden 6–12 ay geçtikten sonra, allograft fonksiyonu stabil olan alıcılarda idame immüsupresyon düzeyi genellikle azaltılabilir, bu da enfeksiyon riskinin azalmasına katkı sağlar. Ancak bu dönemde bağışıklık sistemi tamamen normalleşmemiş olduğundan, hastalar özellikle toplum kaynaklı enfeksiyonlara karşı duyarlılığını sürdürür (9). Hastalar zamanla normal sosyal ve fiziksel aktivitelere döndükçe, çevresel maruziyetler veya seyahat gibi faktörlerle enfeksiyon riski artmaktadır. Ayrıca, diabetes mellitus gibi komorbid hastalıkları olan alıcılarda tekrarlayan cilt enfeksiyonları da gözlenebilir. Geç dönemde bazı hastalarda viral enfeksiyonların nüks etmesi söz konusu olabilir (geç dönem CMV enfeksiyonları, EBV ilişkili post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD), BK polyomavirüs enfeksiyonları gibi). Bu geç dönemde nadiren de olsa bazı fırsatçı enfeksiyonlar görülebilir (Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) gibi). Bu tür enfeksiyonlar genellikle immüsupresyonun devam ettiği veya yeniden artırıldığı klinik durumlarda ortaya çıkar (41).

Tablo 2.9. Nakil sonrası dönemlere göre sık görülen enfeksiyonlar (41)

Nakil Sonrası Dönem	Enfeksiyon Türü
Erken Dönem Enfeksiyonları (İlk 30 Gün)	<p><u>Hastane Kökenli Enfeksiyonlar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dirençli mikroorganizmalar (MRSA, VRE, ESBL/CRE) • <i>Clostridium difficile</i> koliti • Cerrahi alan enfeksiyonları • İdrar yolu enfeksiyonları • Katetere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları • Pnömoni <p><u>Donör Kaynaklı Enfeksiyonlar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik seyirli enfeksiyonlar (LCMV, WNV, <i>T. cruzi</i>, HCV, bakteriyemi, endemik mikozlar) <p><u>Alıcı Kaynaklı Enfeksiyonlar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Latent veya kolonize haldeki patojenler (İnfluenza, <i>Pseudomonas</i>, <i>Aspergillus</i> gibi)
İmmüsupresyonun En Yoğun Olduğu Dönem (1 ay ile 6-12 ay arası)	<p><u>Profilaksi Uygulanırken Gelişen Enfeksiyonlar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Polyoma virüs, HCV, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Strongyloides</i>, <i>Leishmania</i>, PTLD <p><u>Profilaksi Kesildikten Sonra Gelişenler:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi, Herpes virüsleri (CMV, HSV, VZV), HBV, <i>Listeria</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Toxoplasma</i>; • Toplum kökenli enfeksiyonlar (üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, <i>C. difficile</i> koliti)
Geç Başlangıçlı Enfeksiyonlar (>6-12 ay)	<p><u>Fırsatçı Enfeksiyonlar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CMV; JC virüsü / PML; PTLD / EBV; <i>Nocardia</i> <p><u>Toplum Kökenli Enfeksiyonlar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toplum kökenli pnömoni; idrar yolu enfeksiyonları, influenza; <i>Aspergillus</i>, atipik küfler; Hepatit B veya C; Batı Nil Virüsü

CMV: Sitomegalovirüs ; EBV: Ebstein-barr virüsü; ESBL/CRE: Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten / karbapeneme dirençli enterobakteriler; HBV: Hepatit B virüsü ; HCV: Hepatit C virüsü; HIV: insan immün yetmezlik virüsü; HSV: Herpes simpleks virüs; JC/PML: John Cunningham virüsü (JC virüsü) /Progresif multifokal lökoensefalopati; LCMV: Lenfositik koryomenenjit virüsü; MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus Aureus*; PCP: Pnömocytis pneumonia; PTLD: Post-transplant lenfoproliferatif hastalık; VRE: Vankomisine dirençli enterokoklar; VZV: Varisella zoster virüsü; WNV: Batı nil virüsü

2.5.4. Böbrek Nakli Alıcılarında Enfeksiyon Profilaksisi

KDIGO kılavuzu, böbrek nakli alıcılarında, CMV enfeksiyonunu önlemek amacıyla oral gansiklovir veya valgansiklovir ile kemoprofilaksi uygulanmasını önermektedir (Donör ve alıcının her ikisinin de CMV serolojisi negatif olduğu durumlar hariç). Bu profilaksinin, nakil sonrası en az 3 ay süreyle devam ettirilmesi önerilmektedir. Rejeksiyon tedavisi için T-hücrelerini baskılayan (deplesyon yapan) antikörlerle tedavi edilen hastalarda, bu tedavi sonrası 6 hafta süreyle CMV profilaksisine devam edilmesi de önerilmektedir.

Pneumocystis jirovecii pnömonisini (PCP) önlemek amacıyla ise günlük Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) kullanımı önerilmektedir. Bu profilaksinin, nakil sonrası en az 3 ila 6 ay boyunca sürdürülmesi gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca, akut rejeksiyon tedavisi gören hastalarda, bu tedavi süresince ve sonrasında en az 6 hafta boyunca PCP profilaksisinin devam ettirilmesi önerilmektedir. Trimetoprim-sülfametoksazolün haftada üç kez uygulanması PCP profilaksisi için yeterli kabul edilmekle birlikte, günlük kullanımın hem idrar yolu enfeksiyonlarına karşı koruma sağlayacağı hem de hasta uyumunu artırma açısından daha avantajlı olabileceği vurgulanmıştır (6).

2.6. Rejeksiyon Tedavisi-Enfeksiyon İlişkisi

Böbrek nakli alıcılarında akut rejeksiyon tedavisi, çoğunlukla immüsupresyonun geçici olarak artırılmasını gerektirir. Bu durum enfeksiyona yatkınlığı artıran önemli bir risk faktörüdür. Rejeksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan yüksek doz kortikosteroidler, anti-timosit globulin (ATG), rituksimab ve plazmaferez gibi uygulamalar hem hücre sel hem de humoral bağışıklığın baskılanmasına neden olarak fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (10, 11). Özellikle plazmaferez ve anti-CD20 ajanlarıyla tedavi edilen hastalarda, hipogamaglobulinemi ve kompleman düzeylerinde azalma sonucu sitomegalovirüs (CMV), BK polyomavirüs nefropatisi ve invaziv fungal enfeksiyonlar gibi komplikasyonların riski artmaktadır (10). Bazı çalışmalarda, rejeksiyon tedavisini takiben gelişen enfeksiyonların hem greft kaybı hem de mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (11). Bu nedenle, rejeksiyon tedavisi sonrası

dönemde enfeksiyon profilaksisi ve yakın klinik izlem büyük önem taşımaktadır. Ayrıca kullanılan rejeksiyon tedavi stratejilerinin enfeksiyon riski üzerindeki etkilerinin farklılık gösterdiği göz önüne alınarak profilaksi ve izlem yaklaşımlarının bireyselleştirilmesi gerekmektedir.



3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Evreni

Bu çalışma tek merkezli, gözlemsel, retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalında yürütüldü. Araştırma 22 Mayıs 2024–22 Nisan 2025 tarihleri arasında yapıldı.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 01 Ocak 2010 ve 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde böbrek nakli yapılmış hastalar dahil edildi. Hastaların verilerine elektronik hasta kayıtları yoluyla ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardı: Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde böbrek nakli olmak, 18 yaş ve üzeri olmak, nakil sonrası Hacettepe Üniversitesi Nefroloji polikliniğinde takiplerine devam etmek; vaka grubu için nakil sonrası birinci yıl içinde biyopsi ile gösterilmiş rejeksiyon tanısı almış olmak, kontrol grubu için nakil sonrası 1 yıl içinde rejeksiyon tanısı almamış olmak.

Vaka grubunda nakil sonrası 1 yıl içinde en az 1 kez biyopsi ile kanıtlanmış rejeksiyon tanısı almış ve buna yönelik tedavi almış olan hastalar değerlendirildi. Tedavi almış olan akut T hücre aracılı rejeksiyon (TCMR), akut antikor aracılı rejeksiyon (ABMR), mikst tip (Akut antikor aracılı+selüler) rejeksiyon, şüpheli '*borderline*' selüler rejeksiyon ve kronik aktif antikor aracılı ve kronik aktif selüler rejeksiyon saptanmış olan hastalar değerlendirildi. Nakil tarihinden bir yıl sonra rejeksiyon gelişen hastalar vaka grubuna dahil edilmedi. Her hasta için birinci yıl içinde gelişen tüm rejeksiyon epizodlarına ait veriler toplandı; ancak analizlerde yalnızca ilk rejeksiyon epizodu kullanıldı.

Araştırma kriterleri neticesinde, araştırmaya dahil edilmeye uygun olan hastaların verileri Ek 1'deki veri toplama formunda yer alan bilgiler doğrultusunda toplandı.

Çalışmada alıcıların primer tanıları aşağıda belirtildiği şekilde sınıflanarak analiz edildi:

- Glomerüler hastalıklar: IgA nefropatisi, fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), amiloidozis, IgM nefropatisi, lupus nefriti, membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), anti-glomerüler bazal membran hastalığı (Anti-GBM), Alport sendromu, membranöz glomerulonefrit, hemolitik üremik sendrom (HÜS), hızlı ilerleyici glomerülonefrit (RPGN), akut poststreptokokal glomerülonefrit (APSGN), granülomatöz polianjitis (GPA), poliarteritis nodosa (PAN)
- Ürolojik hastalıklar: Veziko-üreteral reflü (VUR), nefrolitiazis, atrofik böbrek
- Kistik böbrek hastalıkları: Polikistik böbrek hastalığı, medüller sünger böbrek
- Tübüler hastalıklar: Tübülointerstisyel nefrit (TIN), juvenil nefrofitizis, sistinozis
- Diğer: Piyelonefrit, medüller nefrokalsinozis.

Greft böbrek biyopsi patolojileri ise şu şekilde sınıflandırıldı:

- Hücresel rejeksiyon (T hücre aracılı rejeksiyon-TCMR): Akut hücresel rejeksiyon, borderline hücresel rejeksiyon, kronik aktif hücresel rejeksiyon
- Antikor ilişkili rejeksiyon (ABMR): Akut antikor aracılı rejeksiyon, kronik aktif antikor ilişkili rejeksiyon
- Tübüler hasar: Kalsinörin inhibitör (CNI) toksisitesi, tübülointerstisyel nefrit (TİN), akut tübüler nekroz (ATN), BK polyomavirüs (BKV) nefropatisi
- Diğer patolojiler: Trombotik mikroangiopati (TMA), piyelonefrit, glomeruloskleroz, normal bulgular

Vaka grubunda rejeksiyon tedavisinden sonraki 12 ay içinde ve kontrol grubunda transplantasyon tarihinden sonraki 12 aya kadar olan sürede gelişen enfeksiyonlara ait veriler toplandı. Enfeksiyonlar hem klinik notlar hem de

mikrobiyolojik veriler incelenerek tanımlandı. Tüm enfeksiyonlar, pozitif mikrobiyolojik test sonuçları (kan, vücut sıvısı ya da doku kültürü gibi) ile klinik enfeksiyon belirtilerinin bulunması halinde tanımlandı. Asemptomatik bakteriüriler dışlandı. Vaka grubunda rejeksiyon öncesi gelişen enfeksiyonlar, rejeksiyonun enfeksiyon üzerindeki etkisini araştırmak amaçlandığı için çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmada fırsatçı enfeksiyonlar (*opportunistic infections-Oİ*) da tanımlandı. Oİ'ler, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde hastalık yapan ancak sağlıklı bireylerde genellikle patojen olmayan enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Fırsatçı enfeksiyon sınıflaması için Fishman tarafından tanımlanmış daha önceki Oİ tanımı kullanıldı. Bu tanıma göre fırsatçı enfeksiyonlar; *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, herpes virüs enfeksiyonları (herpes simpleks, varisella-zoster, CMV, EBV), *Listeria*, *Nocardia*, *Toxoplasma*, BK polyomavirüs nefropatisi ve viremisi, *John Cunningham virüsü* (JC poliyomavirüs) enfeksiyonu, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis* veya atipik mikobakteri enfeksiyonları, *aspergillus*, atipik küfler, mukor türleriyle gelişen enfeksiyonlar olarak sınıflandırıldı (40) .

Bu çalışmada, nakil sonrası 1. yılda rejeksiyon gelişen renal transplant alıcıları ile rejeksiyon öyküsü olmayan hastalar arasında nakil sonrası enfeksiyon riskini karşılaştırmak amacıyla propensity skor eşleştirme analizi uygulanmıştır. Analiz kapsamında, çalışmaya dahil edilen toplam 553 hastanın alıcı cinsiyeti, nakil indüksiyon immüsupresyonu ve gecikmiş greft fonksiyonu değişkenlerine göre yapılan propensity skor eşleştirme ile nakil sonrası 1 yılda rejeksiyon öyküsü olan 119 hasta, nakil sonrası 1 yılda rejeksiyon öyküsü olmayan 109 hasta ile eşleştirilmiştir. Böylece toplam 228 hasta içeren iki karşılaştırılabilir grup oluşturulmuştur.

3.3. İmmüsupresif Tedavi, Rejeksiyon Tedavisi ve Profilaksi Protokolleri

Nakil indüksiyonu için anti-timosit globulin (ATG) veya basiliksimab kullanılmaktadır. 2015 yılına kadar indüksiyon ajanı olarak basiliksimab kullanılmış olup, ATG'nin ülkemizde kullanımının yaygınlaşması ile hastanın immünolojik riski göz önünde bulundurularak yüksek riskli hastalara ATG, düşük riskli hastalara ise basiliksimab verilmiştir. Ancak son 2 yılda basiliksimab temin problemleri sebebiyle indüksiyon amaçlı daha çok ATG kullanılmaktadır (özellikle 2022 ve sonrasında).

Anti-timosit globulin (ATG) içeren indüksiyon immünsupresifi 5 gün süreyle 3–5 mg/kg dozunda uygulanmakta; doz ayarlamaları hastaların tam kan sayımı sonuçlarına göre yapılmaktadır. İdame immünsupresif tedavide glukokortikoid, kalsinörin inhibitörü (takrolimus veya siklosporin) ve anti-metabolit (mikofenolat mofetil veya azatiyoprin) içeren standart üçlü tedavi kullanılmaktadır. Prednizolon uygulamasına postoperatif 0. günde 500, 250, 160, 80, 40 ve 20 mg/gün dozlarında başlanarak birinci ayın sonuna kadar devam edilmekte, birinci ve ikinci aylar arasında doz her hafta azaltılarak 5 mg/gün idame dozuna indirilmektedir.

Rejeksiyon epizotlarında tedavi KDIGO kılavuzlarına göre düzenlenmektedir (6). Akut hücrel rejeksiyon vakalarında, 5–7 gün süreyle 250-500 mg dozunda pulse steroid tedavisi uygulanmakta olup eğer hücrel rejeksiyon Banff 1B veya üzeri olarak sınıflandırılmışsa tedaviye ATG eklenmektedir. Akut antikör aracılı rejeksiyon (ABMR) tedavisinde ise, pulse steroid tedavisine ek olarak plazmaferez ve intravenöz immünglobulin (IVIg); gerekli görüldüğünde eculizumab, rituksimab ve bortezumib gibi ajanlar tedaviye eklenmektedir.

Nakil sonrası *Pneumocystis jirovecii* pnömonisine karşı tüm hastalara trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMX) profilaksisi 6 ay süreyle uygulanmaktadır. Sitomegalovirüs (CMV) açısından yüksek riskli alıcılar (donör seropozitif, alıcı seronegatif, D+/R-) için valgansiklovir profilaksisi 6 ay boyunca sürdürülürken; orta ve düşük riskli hastalarda (D+/R+ veya D-/R+) profilaksiye 3 ay devam edilmektedir.

Rejeksiyon tedavisinin ardından, özellikle kortikosteroid pulse tedavisi veya lenfosit *deplezyonuna* neden olan tedaviler sonrası TMP/SMX profilaksisine 3 ay süreyle yeniden başlanmaktadır. Rejeksiyon tedavisi sonrasında CMV için önleyici-*'preemptif'* yaklaşım kullanılmaktadır. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-*Polymerase Chain Reaction*) ile CMV DNA kantitatif ölçümü takibi yapılmakta olup viral DNA saptanması halinde CMV için tedavi başlanmaktadır.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 26.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca [çeyrekler arası

aralık:25.-75.yüzdellik] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile araştırıldı. Gruplar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) kontrol edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki bağımsız grup arası farklılıklar; parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Rejeksiyon ve enfeksiyon gelişmesini etkileyen faktörler çoklu lojistik regresyon analizi ile belirlendi. Enfeksiyona kadar geçen süre, rejeksiyona kadar geçen süre ve ölüme kadar geçen sürelerin tahmini Kaplan Meier çarpım limit kestirim yöntemi ile yapıldı. Rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen, enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen grupların sağkalım eğrileri log rank testi ile karşılaştırıldı. Birim zamanda enfeksiyon, rejeksiyon ve ölüm gelişme riski Cox regresyon analizi ile belirlendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

Rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen grupları cinsiyet, nakil indüksiyon immünsupresyonu ve gecikmiş greft fonksiyonu değişkenlerine göre eşleştirilmiş duruma getirmek için propensity skor eşleştirmesi uygulandı. Propensity skor eşleştirmesinde iki grubu eş duruma getirmek için en yakın komşuluk yöntemini kullanan lojistik regresyon modeli kullanıldı.

3.5. Araştırmanın Etik Yönü

“Böbrek nakli alıcılarında rejeksiyon tedavisi ve enfeksiyon ilişkisi” başlıklı proje önerisi Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu SBA 24/561 araştırma numarası ile 21.05.2024 tarih ve 2024/09-24 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır (Ek-2: Etik Kurul Onayı).

4. BULGULAR

Çalışmaya 2010-2023 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde böbrek nakli olmuş 553 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların nakil zamanındaki ortalama yaşı 37 olup, çeyrekler arası genişlik 27 ile 48 yıl arasında değişmekteydi. Yaş gruplarına göre dağılım incelendiğinde, en büyük hasta grubunu %30,8 ile 18-29 yaş aralığındaki bireyler oluştururken, 60 yaş ve üzerindeki bireyler ise %7,2 ile en küçük grubu temsil etmekteydi. Alıcıların cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde, hastaların 237'si kadın (%42,9), 316'sı erkek (%57,1) idi. Verici özellikleri incelendiğinde, vericilerin nakil zamanındaki ortalama yaşı 49 yıl olup, çeyrekler arası genişlik 41 ile 58 yıl arasında değişmekteydi. Vericilerin 321'i kadın (%58,4), 229'u erkek (%41,6) idi. Nakillerin büyük çoğunluğu, canlı vericilerden (%86,4) gerçekleştirilmiş olup, kadavra vericilerden yapılan nakillerin oranının %13,6 olduğu saptandı.

Canlı vericili nakillerde (n=478), alıcı ile verici arasındaki yakınlık incelendiğinde, 1. derece akrabaların (anne, baba ve çocuk) en sık verici olduğu görüldü (%41,2). Bunu sırasıyla 2. derece akrabalar (kardeş) (%22,8), eşler (%14,3) ve 3. derece akrabalar (teyze, hala, amca, dayı, yeğen) (%3,6) takip ediyordu. Akriba dışı vericiler ise toplam canlı nakillerin %3,1'ini oluşturuyordu.

Alıcıların nakil öncesi renal replasman tedavisi (RRT) öyküsü değerlendirildiğinde, hastaların 302'sine preemtif (%54,6) olarak nakil yapıldığı; hastaların 229'una hemodiyaliz (H/D) (%41,41) sonrası, 22'sine ise periton diyalizi (P/D) (%3,98) sonrası nakil yapıldığı saptandı. Nakil öncesinde RRT süresinin ortalama değeri 19 ay olup, çeyrekler arası genişlik 7 ile 72 ay arasında değişmekteydi. Diyaliz süresi üç ayın altında olan veya hiç diyaliz yapılmamış hastalar preemtif nakil olarak değerlendirildi. Toplamda yapılan 302 preemtif naklin 224'üne hiç diyaliz yapılmamışken, 25 hastaya 1 aydan kısa, 53 hastaya ise 1-3 ay arasında diyaliz yapılma öyküsü vardı. Nakil sonrası takip süresinin ortalama değeri ise 72 ay olup, çeyrekler arası genişlik 37 ile 109,5 ay arasında değişmekteydi. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Böbrek nakli alıcı ve vericilerinin demografik ve klinik özellikleri

Klinik Özellikler	
Alıcı Yaşı, yıl, Ortanca (Çeyrekler Arası Genişlik)	37 (27- 48)
Alıcı Yaş Dağılımı (%)	
18- 29	30,8
30- 39	25,1
40- 49	20,1
50-59	16,8
60+	7,2
Alıcı Cinsiyet n (%)	
Kadın	237(42,9)
Erkek	316(57,1)
Alıcı VKİ – kg/m² (Ortalama±SS)	24,0±4.6
Verici Yaşı, yıl, Ortanca (Çeyrekler Arası Genişlik)	49(41-58)
Verici Cinsiyet n (%)	
Kadın	321(58,4)
Erkek	229(41,6)
Verici Tipi n (%)	
Canlı verici	478(86,4)
Kadavra	75(13,6)
Alıcı ile yakınlık(n=478) (%)	
1.derece akraba	41,2
2. derece akraba	22,8
3.derece akraba	3,6
4.derece akraba	1,4
Eşi	14,3
Akraba Dışı	3,1
Diyaliz Öyküsü n (%)	
Preemptif *	302(54,6)
Nakil öncesi H/D	229(41,4)
Nakil öncesi P/D	22(4,0)
Nakil Öncesi RRT süresi, ay, Ortanca (Çeyrekler Arası Genişlik)	19(7-72)
Takip Süresi (ay), Ortanca (Çeyrekler Arası Genişlik)	72(37,0-109,5)

RRT: Renal replasman tedavisi, H/D: Hemodiyaliz, P/D: Periton diyalizi, VKİ: Vücut kitle indeksi, SS: Standart sapma

*Preemptif nakil: Hiç diyalize girmemiş veya <3 ay diyaliz öyküsü olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen böbrek nakli alıcılarının primer tanılarını incelendiğinde, en sık görülen hastalık grubunun %32,4 ile glomerüler hastalıklar olduğu tespit edildi. Etiyolojisi bilinmeyen kronik böbrek hastalıkları ikinci sırada (%23,7) yer almaktaydı. Bunları sırasıyla ürolojik hastalıklar (%15,4), hipertansif nefropati (%10,7), diyabetik böbrek hastalığı (%7,1), kistik böbrek hastalıkları (%5,1) ve tübüler hastalıklar (%3,1) izlerken, diğer nadir etiyojiler toplam hasta grubunun %2,7'sini oluşturuyordu. Glomerüler hastalıklar kategorisinde en sık etiyojileri 37 hasta ile IgA nefropatisi, 34 hasta ile fokal segmental glomerulosklerozi (FSGS) ve 32 hasta ile amiloidozis oluşturmaktaydı. Ürolojik hastalık kategorisinde ise en sık etiyojinin 56 hasta ile veziko-üreteral reflü (VUR) olduğu görüldü.

Alıcıların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde, en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (%70,3) idi. Diabetes mellitus hastaların %12,8'inde, obezite %10,5'unda ve koroner arter hastalığı %9,8'inde vardı. Nakil sonrası yeni başlayan diyabet (*Posttransplant Diabetes Mellitus*) gelişen 69 hasta (%12,5) vardı. (Tablo 4.2)

Böbrek nakli alıcılarında kullanılan indüksiyon immünespresif tedavi rejimlerine bakıldığında hastaların yaklaşık yarısına anti-timosit globulin (ATG) (%49,7, n=275) uygulanırken, %47,4'üne (n=262) basiliksimab verildiği görüldü. 16 hastanın eski sistem bilgileri tarandığında indüksiyon rejimine ulaşılamadı. İdame immünespresif tedavi rejimleri incelendiğinde ise çalışmaya dahil edilen 553 hastanın 514'üne (%92,9) steroid+mikofenolat mofetil (MMF)+takrolimus kombinasyonu verildiği görüldü. Alternatif immünespresif rejimlerden steroid+MMF+siklosporin kombinasyonunun 36 hastada (%6,5); steroid+azatiyoprin+takrolimus kombinasyonunun 2 hastada (%0,4); steroid+takrolimus+everolimus kombinasyonunun ise 1 hastada kullanıldığı görüldü.

Tablo 4.2. Böbrek nakli alıcılarında primer tanı ve komorbiditeler (n=553)

Primer Tanı	Sayı	Yüzde (%)
Glomerüler Hastalıklar*	179	32,4
Etiyolojisi Bilinmeyen	131	23,7
Ürolojik Hastalıklar**	85	15,4
Hipertansif Nefropati	59	10,7
Diyabetik Nefropati	39	7,1
Kistik Böbrek Hastalıkları***	28	5,1
Tübüler Böbrek Hastalıkları****	17	3,1
Diğer*****	15	2,7
Komorbiditeler		
Hipertansiyon	389	70,3
Diabetes mellitus	71	12,8
Posttransplant Diabetes Mellitus	69	12,5
Obezite	58	10,5
Koroner Arter Hastalığı	54	9,8
Ailevi akdeniz ateşi (FMF)	28	5,1
Post-transplant malignite	17	3,1
Preoperatif malignite	16	2,9
Sistemik lupus eritematozus (SLE)	13	2,4

*Glomerüler hastalık: IgA nefropatisi (n=37), FSGS (n=34), amiloidozis (n=32), diğer glomerulonefrit (n=18), IgM nefropatisi (n=2), lupus nefriti (n=13), MPGN (n=8), anti-GBM (n=6), Alport sendromu (n=6), membranöz glomerulonefrit (n=5), HÜS (n=6), RPGN (n=5), APSGN (n=1), GPA (n=4), PAN (n=2)

**Ürolojik hastalık: VUR (n=56), nefrolitiazis (n=17), soliter/atrofik böbrek (n=12)

***Kistik böbrek hastalıkları: polikistik böbrek hastalığı (n=27), medüller sünger böbrek (n=1)

****Tübüler hastalıklar: TIN (n=7), juvenil nefronofitizis (n=6), sistinozis (n=4)

*****Diğer: piyelonefrit (n=10), medüller nefrokalsinozis (n=1)

FSGS: Fokal segmental glomerulosklerozis; MPGN: Membranoproliferatif glomerulonefrit; Anti-GBM: Anti-glomerüler bazal membran hastalığı; HÜS: Hemolitik üremik sendrom; RPGN: Hızlı ilerleyici glomerulonefrit (kresentik glomerulonefrit); APSGN: Akut poststreptokokal glomerulonefrit; GPA: Granümatöz polianjitis; PAN: Poliarteritis nodosa; VUR: Vesiko-üreteral reflü; TIN: Tübülointerstisyel nefrit

Çalışmaya dahil edilen böbrek nakli alıcılarında HLA uyumsuzluk (*mismatch*) dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmektedir. Hastaların %7,6'sına tam uyumlu nakil yapıldığı; %6'sına ise tam uyumsuz nakil yapıldığı görülmektedir. En sık gözlenen uyumsuzluk düzeyi 3/6 HLA uyumsuzluğu olup, toplam 231 hastada (%41,8) saptandı.

Tablo 4.3. Alıcı-verici HLA uyumsuzluk (*Mismatch*) oranı (n=552)

HLA <i>Mismatch</i>	Sayı	Yüzde (%)
0/6	42	7,6
1/6	21	3,8
2/6	77	13,9
3/6	231	41,8
4/6	80	14,5
5/6	68	12,3
6/6	33	6,0

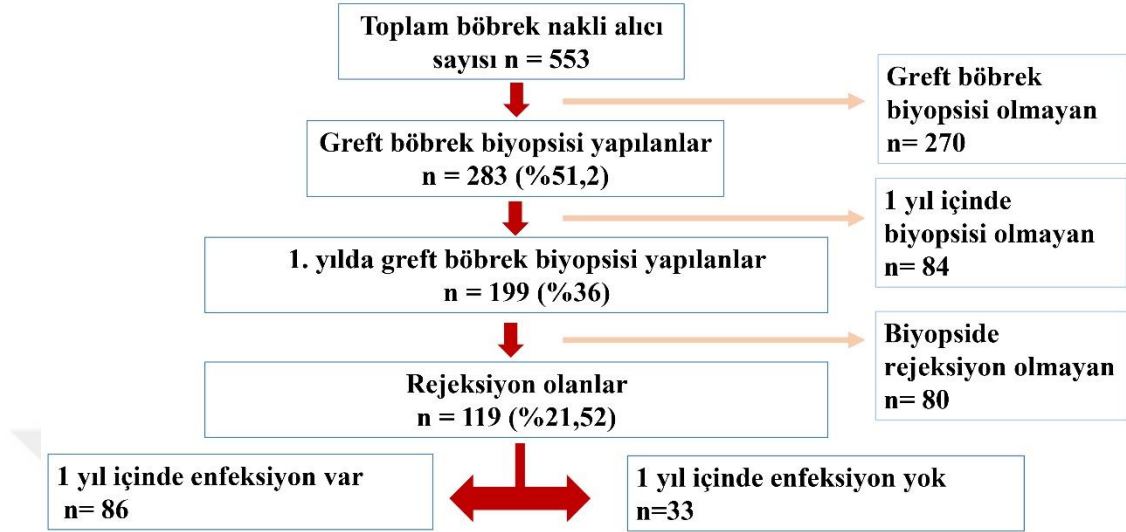
HLA: İnsan lökosit antijeni (human leukocyte antigen)

Belirlenen tarihler arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde nakil olmuş 570 hasta olduğu saptandı. Hastaların seçimi akış şeması Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

**Şekil 4.1.** Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması

Nakil yaşı 18'den küçük olan ve hiç erişkin Nefroloji polikliniğine başvurmamış 17 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen toplam 553 böbrek nakli alıcısının 283'üne(%51,2) greft böbrek biyopsisi uygulandığı, 199 hastaya birinci yıl içinde greft böbrek biyopsisi yapıldığı görüldü. Greft böbrek biyopsisi yapılan 283 hastanın %70,31'ine nakil sonrası bir yıl içinde biyopsi yapıldığı saptandı. Nakil sonrası ilk yıl içinde biyopsi yapılan 119 hastada (%21,52) rejeksiyon saptandığı görüldü; bu grupta 86 hastada (%72,3) rejeksiyon tedavisi sonrası 1. yıl

içinde enfeksiyon geliştiği saptandı. Alıcıların greft böbrek biyopsisi, 1. yıl rejeksiyon ve enfeksiyon durumuna göre dağılımı ise şekil 4.2’de gösterildi.



Şekil 4.2. Alıcılarda greft böbrek biyopsisi, birinci yılda rejeksiyon ve enfeksiyon durumuna göre dağılım

Nakil sonrası birinci yıl içinde greft biyopsisi yapılan 199 hastada yapılan toplam 227 biyopsinin patoloji sonuçları Tablo 4.4’te özetlenmiştir. Hastaların 27’sine ilk yıl içinde birden fazla biyopsi yapılmıştır (26 hastaya 2 defa, 1 hastaya 3 defa). Patoloji sonuçları incelendiğinde en sık saptanan sonuç hücresel rejeksiyon (TCMR)’dur. Biyopsi yapılan hastaların yaklaşık yarısında, 97 hastada hücresel rejeksiyon saptanmıştır. (%48,7). Bu grupta 65 hastada akut hücresel rejeksiyon gelişirken, 30 hastada borderline hücresel rejeksiyon saptanmıştır. 36 hastada tübüler hasar (%18,1), 19 hastada mikst (hücresel + antikor aracılı) rejeksiyon (%9,6), 16 hastada antikor ilişkili rejeksiyon (ABMR) (%8,0), 23 hastada non-spesifik değişiklikler (%11,6), 8 hastada nüks hastalık (%4,0) ve 28 hastada diğer patolojiler (%14,1) tespit edilmiştir. Tübüler hasar bulguları saptanan hastaların 11’inde kalsinörün inhibitör (CNI) toksisitesi, 11’inde tübülointerstisyel nefrit (TİN), 9’unda akut tübüler nekroz (ATN), 5’inde ise BK virüs nefropatisi tespit edilmiştir. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Nakil sonrası birinci yılda yapılan greft biyopsilerinin patoloji sonuçları

Nakil sonrası birinci yılda yapılan biyopsilerin patoloji sonucu	Sayı	Vakalar içindeki yüzde (%) n=199
Hücrel rejeksiyon (TCMR)*	97	48,7
Tübüler hasar**	36	18,1
Mikst (hücrel+antikor aracılı) rejeksiyon	19	9,6
Antikor ilişkili rejeksiyon (ABMR)***	16	8,0
Non-spesifik değişiklikler	23	11,6
Nüks hastalık	8	4,0
Diğer****	28	14,1

*Hücrel rejeksiyon (TCMR): Akut hücrel rejeksiyon (n=65), borderline hücrel rejeksiyon (n=30), kronik aktif hücrel rejeksiyon (n=2)

**Tübüler Hasar: CNI toksisitesi (n=11), TİN (n=11), ATN(n=9), BKV nefropatisi (n=5)

***Antikor İlişkili Rejeksiyon (ABMR): Akut antikor aracılı rejeksiyon (ABMR) (n=15), kronik aktif antikor ilişkili rejeksiyon (n=1)

****Diğer: TMA (n=2), piyelonefrit (n=2), glomeruloskleroz (n=1), normal bulgular (n=1)

TCMR: T hücre aracılı rejeksiyon; ABMR: Antikor ilişkili Rejeksiyon; CNI: Kalsinörin inhibitör; TİN: Tübülointerstisyel nefrit; ATN: Akut tübüler nekroz; BKV: BK Polyomavirüs; TMA: Trombotik mikroanjiopati

Çalışmaya dahil edilen 553 hastanın 119'unda nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon görülürken, 12 hastada ilk yılda 1'den fazla rejeksiyon saptanmıştır (11 hastada 2 rejeksiyon; 1 hastada 3 rejeksiyon epizodu).

Nakil sonrası birinci yıl içinde en az bir enfeksiyon atağı geçiren 307 hasta olduğu görülmüştür. Bu hastalarda toplam 462 enfeksiyon atağı saptanmıştır. Enfeksiyon atakları incelendiğinde en sık görülen enfeksiyon türü %39,4 ile üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) olup, böbrek nakli alıcılarında en yaygın enfeksiyon kaynağını oluşturmuştur. Bunu sırasıyla, BK virüs enfeksiyonu (%12,3), sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu (%8,0) ve pnömoni (%8,0) takip etmiştir. Diğer enfeksiyonlara bakıldığında yara yeri enfeksiyonları (%6,5); *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) (%4,1) ve COVID-19 enfeksiyonları (%4,1) görülme sıklığı ile dikkat çekmektedir. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Nakil sonrası birinci yılda gelişen toplam enfeksiyonların enfeksiyon türlerine göre dağılımı

Nakil sonrası birinci yılda görülen enfeksiyon türü (n=462)	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Üriner sistem enfeksiyonu	182	39,4
BKV enfeksiyonu	57	12,3
CMV enfeksiyonu	37	8
Pnömoni	37	8
Yara yeri enfeksiyonu	30	6,5
PCP enfeksiyonu	19	4,1
Covid enfeksiyonu	19	4,1
Bakteriyemi	18	3,9
İntraabdominal enfeksiyon	14	3
Sepsis	9	1,9
Diğer*	40	8,7

*Diğer enfeksiyonlar: Yumuşak doku enfeksiyonu (n=7), Gastroenterit-ishal (n=6), Abse (n=6), HSV enfeksiyonu (n=5), ÜSYE-tonsillit (n=5), Nötropenik ateş (n=4), Zona zoster (n=3), Kandidiyazis/Kandidemi (n=2), HCV enfeksiyonu (n=1), Parvovirüs enfeksiyonu (n=1)
 BKV: BK polyomavirüs; CMV: Sitomegalovirüs; PCP: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi; HSV: Herpes simplex virüsü; ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu; HCV: Hepatit C virüsü

İlk yıl içinde rejeksiyon öyküsü olan 119 hastanın 86'sında (%72,3) nakil sonrası 1. yıl içinde enfeksiyon gelişirken; rejeksiyon öyküsü olmayan 434 hastanın 221'inde (%50,9) enfeksiyon geliştiği görülmüştür. Rejeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyon gelişme oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Rejeksiyon sayısına göre enfeksiyon oranları değerlendirildiğinde ise bir rejeksiyon atağı geçiren hastaların %70,1'inde (n=75), iki veya daha fazla rejeksiyon atağı geçiren hastaların ise %91,7'sinde (n=11) enfeksiyon geliştiği gözlenmiştir. İlk yılda rejeksiyon sayısı arttıkça enfeksiyon oranlarının belirgin şekilde yükseldiği görülmekte olup, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon- enfeksiyon ilişkisi

Kategori	Naklin birinci yılında enfeksiyon		Toplam	p değeri	
	Var	Yok			
Naklin birinci yılında rejeksiyon				<0.001	
Var	n (%)	86(72,3)	33(27,7)	119	
Yok	n (%)	221(50,9)	213(49,1)	434	
Naklin birinci yılında rejeksiyon sayısı					
0	n (%)	221 (50,9)	213 (49,1)	434	<0.001
1	n (%)	75(70,1)	32(29,9)	107	
2 ve daha fazla	n (%)	11(91,7)	1(8,3)	12	
Toplam	n	307	246	553	

Nakil sonrası uygulanan idame immüsupresif tedavi rejimleri ile ilk yıl içinde rejeksiyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.733$). En yaygın kullanılan idame immüsupresif rejim olan steroid + mikofenolat mofetil (MMF) + takrolimus kombinasyonu uygulanan hastalarda rejeksiyon oranı %21,4 ($n=110$) olarak bulunmuştur. Steroid + MMF + siklosporin rejimi alan hastaların %22,2'sinde ($n=8$) ilk 1 yıl içinde rejeksiyon gelişmiştir. Daha az sayıda hastaya uygulanan alternatif immüsupresif rejimlerden steroid + azatiyoprin (AZA) + takrolimus kombinasyonu alan 2 hastadan 1'inde rejeksiyon gelişirken, steroid + takrolimus + everolimus tedavisi alan hastalarda rejeksiyon gözlenmemiştir.

Nakil alıcılarının primer böbrek hastalığı ile ilk yıl içinde rejeksiyon gelişme oranları karşılaştırıldığında, alıcı primer tanısı ile rejeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlenmiştir ($p=0.655$).

Böbrek nakli sonrası 1. yıl içinde rejeksiyon gelişimi ile viral, bakteriyel, fungal ve fırsatçı enfeksiyon görülme sıklıkları karşılaştırılmıştır (Tablo 4.7). Birinci yıl içinde rejeksiyon gelişen hastalarda viral enfeksiyon oranı %46,2 iken, rejeksiyon gelişmeyen hastalarda bu oran %14,3 olarak bulunmuştur ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Rejeksiyon ile fırsatçı enfeksiyon gelişimi

arasındaki ilişki incelendiğinde ise rejeksiyon gelişen hastalarda fırsatçı enfeksiyon oranı %41,2 iken, rejeksiyon gelişmeyen hastalarda bu oran %11,8 olarak tespit edilmiştir ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 4.7. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon-enfeksiyon türü ilişkisi

Naklin birinci yılında rejeksiyon	Viral enfeksiyon (%)	Bakteriyel enfeksiyon (%)	Fungal enfeksiyon (%)	Fırsatçı enfeksiyon (%)
Var	46,2	50,4	2,5	41,2
Yok	14,3	44,9	1,4	11,8
p değeri	<0.001	0.287	0.413	<0.001

Bakteriyel enfeksiyon gelişimi açısından rejeksiyon öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.287$). Rejeksiyon öyküsü olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon oranı %50,4 iken, rejeksiyon gelişmeyen hastalarda %44,9 olarak tespit edilmiştir. Fungal enfeksiyon için de rejeksiyon hikayesi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.413$). Rejeksiyon gelişen hastalarda fungal enfeksiyon oranı %2,5 iken, rejeksiyon gelişmeyenlerde %1,4 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.7).

Böbrek nakli sonrası ilk yıl içinde rejeksiyon gelişimi ile farklı enfeksiyon türleri arasındaki ilişki de analiz edilmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon- birinci yılda enfeksiyon türü arası ilişki

Naklin birinci yılında rejeksiyon	ÜSE	Pnömoni	İAE	CMV viremisi	BK viremisi	PCP	Total
Var	32	16	8	24	25	9	119
n (%)	(26,9)	(13,4)	(6,7)	(20,2)	(21)	(7,6)	
Yok	150	21	6	13	32	10	434
n (%)	(34,6)	(4,8)	(1,4)	(3)	(7,4)	(2,3)	
p değeri	0.115	0.002	0.003	<0.001	<0.001	0.01	

ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, İAE: İntraabdominal enfeksiyon, CMV: Sitomegalovirüs; PCP: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, BK: BK polyomavirüs

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) açısından rejeksiyon öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.115$). Rejeksiyon gelişen hastalarda ÜSE oranı %26,9 iken, rejeksiyon öyküsü olmayan hastalarda bu oran %34,6 olarak bulunmuştur. Pnömoni açısından bakıldığında rejeksiyon öyküsü olan hastalarda pnömoni gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0.002$). Rejeksiyon öyküsü olan hastaların %13,4'ünde pnömoni gelişmişken, rejeksiyon gelişmeyen hastaların %4,8'inde pnömoni gelişmiştir. Rejeksiyon öyküsü olan hastalarda intraabdominal enfeksiyon oranı %6,7 iken, rejeksiyon gelişmeyen hastalarda %1,4 olarak bulunmuştur ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.003$). Nakil sonrası 1. yıl rejeksiyon öyküsü ile Sitomegalovirus (CMV) viremisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Rejeksiyon gelişen hastalarda CMV viremisi oranı %20,2 iken, rejeksiyon gelişmeyen hastalarda %3'tür. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon öyküsü ile BK viremisi arasında da anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.001$). Rejeksiyon gelişen hastalarda BK viremisi oranı %21 iken, rejeksiyon gelişmeyen hastalarda bu oran %7,4'tür. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) enfeksiyonu açısından bakıldığında rejeksiyon gelişen hastalarda anlamlı bir artış vardır. Rejeksiyon gelişen hastalarda PCP enfeksiyonu oranı %7,6 iken, rejeksiyon gelişmeyen hastalarda %2,3 olarak tespit edilmiştir ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.01$) (Tablo 4.8).

Çalışmada ilk yıl içinde rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen böbrek nakil alıcılarının demografik ve klinik özellikleri de karşılaştırılmıştır. Rejeksiyon gelişen hastaların ortanca yaşı 35 yıl (28-47) iken, rejeksiyon gelişmeyen hastaların ortanca yaşı 37 yıl (27-49)'dır. Alıcı cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde, rejeksiyon öyküsü erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$). Kadın hastalarda rejeksiyon oranı %14,3 iken, erkek hastalarda bu oran %26,9'dur. Verici tipi açısından canlı ve kadavra vericili nakiller arasında rejeksiyon gelişme oranı açısından anlamlı bir fark yoktur ($p=0.681$). Canlı vericili nakil yapılan hastalarda rejeksiyon oranı %21,1 iken, kadavra vericili nakil yapılan hastalarda bu oran %24'tür. Preemptif nakil yapılan ve yapılmayan hastalar arasında rejeksiyon gelişme oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.833$). Preemptif nakil yapılan hastalarda rejeksiyon oranı %21,9 iken, preemptif olmayan hastalarda bu oran %21,1 olarak bulunmuştur. Gecikmiş greft fonksiyonu (*delayed graft function-DGF*) gelişen hastalarda rejeksiyon

oranı anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.001$). DGF gelişen hastalarda rejeksiyon oranı %51,2 iken, DGF gelişmeyen hastalarda bu oran %19'dur. İndüksiyon immüsupresyon rejimi açısından bakıldığında ise ATG kullanılan hastalarda rejeksiyon oranı %25,1, basiliximab kullanılan hastalarda ise %18,3 olarak hesaplanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.057$). HLA uyumsuzluk ve rejeksiyon arasındaki ilişkiye bakıldığında ise, HLA uyumsuzluğu 0/6 olan hastalarda rejeksiyon oranı %4,8 iken, 6/6 uyumsuzluk olan hastalarda rejeksiyon oranı %39,4 olarak bulunmuştur. HLA uyumsuzluk oranı arttıkça rejeksiyon riskinin arttığı saptanmıştır ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.006$). Nakil sonrası 1. yılda rejeksiyon hikayesi olanlarda kullanılan tedavi rejimlerine bakıldığında; ilk yılda rejeksiyon gelişen 115 hastanın rejeksiyon tedavilerine ulaşılmış olup 99 hastaya pulse steroid (%86,1), 35 hastaya ATG (%30,4) uygulandığı, 20 hastaya plazmaferez uygulandığı (%17,4), 19 hastaya intravenöz immunoglobulin (IVIg) (16,5%) uygulandığı ve 14 hastaya ise rituximab (%12,2) uygulandığı görülmüştür.

Çalışmamızda, toplam 553 hastadan 520'si bir kez nakil olurken, 33'ü ise iki ve daha fazla nakil olmuştur (1 hasta 3 nakil, 32 hasta 2 nakil). Bir kez nakil olan hasta grubunda, hastaların %21,7'sinde (113/520) ilk yıl içinde rejeksiyon gelişmiştir. Buna karşın, iki ve daha fazla nakil alan hastalarda rejeksiyon oranı %18,2 (6/33) olarak saptanmıştır ($p = 0.793$).

İlk yıl içinde enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen böbrek nakil alıcılarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.9'da karşılaştırılmıştır. Nakil sonrası 1. yıl içinde enfeksiyon gelişen hastaların ortanca yaşı 38 yıl (28-49) iken, enfeksiyon gelişmeyen hastaların ortanca yaşı 36 yıl (26-48)'dir. Cinsiyet dağılımı açısından kadın hastalarda enfeksiyon gelişme oranı anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0.001$). Kadın hastalarda enfeksiyon oranı %63,3 iken, erkek hastalarda bu oran %49,7 olarak hesaplanmıştır. Canlı ve kadavra vericili nakiller arasında enfeksiyon gelişme oranı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.066$). Kadavra vericili nakil yapılan hastalarda enfeksiyon oranı %65,3 iken, canlı vericili nakil yapılan hastalarda bu oran %54 olarak belirlenmiştir. Preemptif nakil yapılan hastalarda enfeksiyon oranı %54 iken, preemptif olmayan hastalarda bu oran %57,4 olarak belirlenmiştir ve nakil öncesi diyaliz öyküsü ile enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmamıştır ($p=0.424$). Alıcı komorbiditeleri ile ilk yılda enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, nörojen mesane, nakil sonrası yeni gelişen diyabet (posttransplant diabetes mellitus) ve vezikoüreteral reflü (VUR) olan hastalarda enfeksiyon oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Nörojen mesane öyküsü bulunan hastaların %84,4'ünde, VUR öyküsü olan hastaların %74,5'inde, PTDM öyküsü olan hastaların ise %69,6'sında nakil sonrası 1. yıl içinde enfeksiyon geliştiği görülmüştür (p değeri sırasıyla 0.001; 0.007; 0.017). Buna karşın, diyabet, nefrolitiazis ve hipertansiyon gibi diğer komorbiditeler ile enfeksiyon gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.717$, $p=0.557$ ve $p=0.459$).

İndüksiyon immüsupresyon rejimi açısından ATG ve basiliximab kullanılan hastalar arasında enfeksiyon gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.121$). ATG kullanılan hastalarda enfeksiyon oranı %58,2 iken basiliximab kullanılan hastalarda ise %51,5 olarak hesaplanmıştır. İdame immüsupresif tedavi rejimleri ile enfeksiyon gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında da tedavi rejimleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0.173$). Nakil öncesi sık enfeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyon gelişme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Nakil öncesinde sık enfeksiyon geçiren hastaların %86'sında nakil sonrası 1 yıl içinde enfeksiyon geliştiği görülmüştür ($p<0.001$). Pretransplant dönemde immüsupresif tedavi kullanımı ile enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.153$) (Tablo 4.9).

Çalışmaya dahil edilen ve bir kez nakil olan hasta grubunda ($n=520$), hastaların %54,6'sında (284/520) ilk yıl içinde enfeksiyon gelişmiştir. Buna karşın, iki ve daha fazla nakil olan hastalarda ($n=33$) enfeksiyon oranı %69,7 (23/33) olarak saptanmıştır ($p=0.131$).

Böbrek nakil alıcılarının primer tanıları ile ilk yıl içinde enfeksiyon gelişme oranları karşılaştırılmış olup, primer tanı grupları arasında enfeksiyon gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.11$). Ancak, bazı hasta gruplarında enfeksiyon oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ürolojik hastalıklar nedeniyle nakil yapılan hastalarda enfeksiyon gelişme oranı en yüksek bulunmuştur. Bu hastaların %68,2'sinde ilk yıl içinde enfeksiyon gelişirken, %31,8'inde enfeksiyon gelişmemiştir.

Çalışmamızda, CMV viremisi açısından yüksek riskli olan (CMV serolojisi pozitif donör, CMV serolojisi negatif alıcı, D+/R-) toplam 5 hasta olduğu görülmüş olup bu hastaların %80'inde ilk yıl içinde CMV viremisi gelişmiştir. Buna karşın, CMV viremisi açısından orta ve düşük riskli (R+ ve D-/R-) hastalarda CMV viremisi gelişme oranı %5,9 olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olup, $p < 0.001$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.9. Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon durumuna göre hastaların özellikleri

Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon öyküsü olanların özellikleri	Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon var	Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon yok	p değeri
Yaş, yıl, Ortanca (Çeyrekler Arası Genişlik	38(28-49)	36(26-48)	0.294
Cinsiyet n (%)			
Kadın, n=237	150(63,3)	87(36,7)	0.001
Erkek, n=316	157(49,7)	159(50,3)	
Verici Tipi n (%)			
Canlı verici, n=478	258(54)	220(46)	0.066
Kadavra, n=75	49(65,3)	26(34,7)	
Diyaliz Öyküsü n (%)			
Preemptif *n=302	163(54)	139(46)	0.424
Preemptif değil n=251	144(57,4)	107(42,6)	
VKİ – kg/m² (Ortalama±SS)	23.9± 4.75	24.05±4.38	0.721
Komorbiditelerin (%)			
Diyabet n=71	38(53,5)	33(46,5)	0.717
PTDM n=69	48(69,6)	21(30,4)	0.017
Nörojen Mesane n=32	27(84,4)	5(15,6)	0.001
VUR n=51	38(74,5)	13(25,5)	0.007
Nefrolitiazis n=42	21(50)	21(50)	0.557
Hipertansiyon n=389	212(54,5)	177(45,5)	0.459
İndüksiyon İmmüsupresif n (%)			
ATG, n=275	160(58,2)	115(41,8)	0.121
Basiliximab, n=262	135(51,5)	127(48,5)	
Pretransplant immüsupresif kullanımı, n=71 n (%)	45(63,4)	26(36,6)	0.153
Nakil öncesi sık enfeksiyon öyküsü, n=43 n (%)	37(86,0)	6(14,0)	<0.001

VKİ: Vücut kitle indeksi; PTDM: Transplant sonrası yeni başlangıçlı diyabet (Posttransplant diabetes mellitus); VUR: Vesikoureteral reflü; ATG: anti-timosit globulin; HLA: İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen)

*Preemptif nakil: Hiç diyalize girmemiş veya <3 ay diyaliz öyküsü olan hastalar

Nakil sonrası 1. yılda enfeksiyon gelişen 307 hastanın kültür sonuçlarına göre en sık izole edilen etken *Escherichia coli* (%37,13, n=114)'dir. Bunu *Klebsiella pneumoniae* (%19,21, n=59) izlemekte olup, *Enterococcus faecalis* (%4,89, n=15) ve *Enterococcus faecium* (%4,56, n=14) diğer sık etkenler olarak saptanmıştır. Metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE, %3,26, n=10) ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA, %1,3, n=4) gibi dirençli gram-pozitif mikroorganizmalar da kültür sonuçlarında yer almıştır. *Acinetobacter baumannii* (%2,60, n=8) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%1,95, n=6) gibi diğer gram-negatif etkenler, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önem taşıyan patojenler olarak dikkat çekmektedir. *Enterobacter cloacae* (%1,95, n=6) ve *Proteus mirabilis* (%1,3, n=4) nispeten daha düşük sıklıkta izole edilmiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon gelişenlerde kültür sonucuna göre üreyen etken mikroorganizma (n=307)

Mikroorganizma	Sayı	Yüzde (%)
<i>E. coli</i>	114	37,13
<i>K. pneumonia</i>	59	19,21
<i>E. faecalis</i>	15	4,89
<i>E. faecium</i>	14	4,56
MRSE	10	3,26
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	2,60
<i>P. aeruginosa</i>	6	1,95
<i>Enterobacter cloaca</i>	6	1,95
MRSA	4	1,3
<i>Proteus mirabilis</i>	4	1,3
Diğer	13	4,23

Diğer: MSSA (n=3), *Serratia marcescens* (n=2), *Morganella morgagni* (n=2), *Streptococcus mitis/oralis* (n=2), *S. maltophilia* (n=1), *Candida spp* (n=1), *Nocardia spp* (n=1), *Aspergillus fumigatus* (n=1)

E. coli: *Escherichia coli*; *K.pneumonia*: *Klebsiella pneumoniae*; *E. Faecalis*: *Enterococcus faecalis*; *E. Faecium*: *Enterococcus faecium*; MRSE: Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*; *P. Aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Nakil sonrası 1 yıl içinde rejeksiyon tanısı alan hastalarda uygulanan farklı tedavi yaklaşımları (plazmaferez, IVIG, rituksimab [RTX], pulse steroid, ATG) ile enfeksiyon gelişme sıklıkları Tablo 4.11'te özetlenmiştir.

Tablo 4.11. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon tedavisi ve enfeksiyon ilişkisi

Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon tedavisi		Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon var		Toplam	P değeri
		Sayı	Yüzde (%)		
Plazmaferez	Var	17	85,0	20	0.294
	Yok	67	70,5		
IVIĞ	Var	17	89,5	19	0.138
	Yok	67	69,8		
Rituximab	Var	13	92,9	14	0.108
	Yok	71	70,3		
Pulse steroid	Var	72	72,7	99	1
	Yok	12	75,0		
ATG	Var	27	77,1	35	0.669
	Yok	57	71,3		

IVIĞ: İntervenöz immunoglobulin; ATG: Anti-timosit globulin

Plazmaferez, IVIĞ, RTX, pulse steroid ve ATG kullanımı ile enfeksiyon gelişimi arasında gözlemlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Plazmaferez uygulanan hastaların %85,0'inde ilk yıl içinde enfeksiyon gelişmiş iken, plazmaferez uygulanmayan hastalarda bu oran %70,5 olarak tespit edilmiştir ($p=0.294$). IVIĞ alan hastaların %89,5'inde enfeksiyon saptanmışken, IVIĞ almayanlarda %69,8 olarak belirlenmiştir ($p=0.138$). Rituksimab (RTX) alan hastaların %92,9'unda ilk yılda enfeksiyon gelişmişken, RTX almayanlarda %70,3 bulunmuştur ($p=0.108$). Pulse steroid tedavisi alan hastaların %72,7'sinde, almayanların ise %75,0'inde enfeksiyon geliştiği görülmüş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1$). ATG ile tedavi edilen hastaların %77,1'inde enfeksiyon saptanmışken, ATG almayan hastalarda %71,3 olarak tespit edilmiştir ($p=0.669$).

Nakil sonrası 1. yılda uygulanan rejeksiyon tedavileri (plazmaferez, IVIĞ, rituksimab [RTX], pulse steroid, ATG) ile CMV viremisi gelişme oranları karşılaştırılmış olup tedavi alan ve almayan gruplar arasında CMV viremisi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.55$; $p=0.2$; $p=0.47$; $p=0.5$; $p=1$).

İlk yıl içerisinde rejeksiyon tedavisi alan hastalarda, uygulanan tedavi yöntemleri ile BK viremi gelişimi arasındaki ilişki Tablo 4.12’te sunulmuştur.

Tablo 4.12. Nakil Sonrası birinci yılda rejeksiyon tedavisi-BK viremi ilişkisi

Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon tedavisi		BK viremi		Toplam Sayı	P değeri
		Var			
		Sayı	Yüzde (%)		
Plazmaferez	Var	6	30,0	20	0.373
	Yok	19	20,0	95	
IVIG	Var	8	42,1	19	0.030
	Yok	17	17,7	96	
Rituximab	Var	8	57,1	14	0.002
	Yok	17	16,8	101	
Pulse steroid	Var	24	24,2	99	0.188
	Yok	1	6,3	16	
ATG	Var	11	31,4	35	0.155
	Yok	14	17,5	80	

IVIG: İntravenöz immunoglobulin; ATG: Anti-timosit globulin; BK: BK polyomavirüs

IVIG uygulanan hastalarda BK viremi %42,1 (8/19) oranında saptanırken, IVIG almayan grupta bu oran %17,7 (17/96) olarak tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.030). Rituximab uygulanan hastalarda BK viremi %57,1 (8/14) iken, Rituximab almayan grupta %16,8 (17/101) oranında belirlenmiştir. Rituximab grubunda elde edilen bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0.002).

Plazmaferez uygulanan hastalarda BK viremi %30,0 (6/20) iken, uygulanmayan grupta %20,0 (19/95) olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.373). Pulse steroid tedavisi alan hastalarda BK viremi %24,2 (24/99) iken, bu tedaviyi almayan grupta %6,3 (1/16) olarak belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.188). ATG uygulanan hastalarda BK viremi %31,4 (11/35) oranında gözlemlenirken, ATG almayan hastalarda %17,5 (14/80) oranında saptanmıştır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.155) (Tablo 4.12).

İlk yıl içinde rejeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyon nedeniyle yatış öyküsü %55,5 (66/119) iken, rejeksiyon öyküsü olmayan hastalarda bu oran %41,0 (178/434) olarak saptanmıştır. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.005).

Enfeksiyon sebebiyle ölüm durumu incelendiğinde, rejeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyon kaynaklı ölüm %3,4 (4/119) iken, rejeksiyon öyküsü olmayan hastalarda bu oran %0,9 (4/434) olarak bulunmuştur. Ancak, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.07) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon ile enfeksiyon sebebiyle yatış/ölüm öyküsü

		Enfeksiyon nedeniyle yatış öyküsü	Enfeksiyon sebebiyle ölüm öyküsü	Toplam
Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon	Var n (%)	66 (55,5)	4 (3,4)	119
	Yok n (%)	178 (41,0)	4 (0,9)	434
p değeri		0.005	0.07	

Rejeksiyon anında ölçülen kreatinin, tGFH, ürik asit, lökosit ve nötrofil değerleri ile enfeksiyon gelişimi arasında ilişki incelendiğinde rejeksiyon anında bakılan laboratuvar değerleri ile enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.14'te böbrek nakil alıcılarında nakil sonrası 1 yıl içinde rejeksiyon gelişimini etkileyen bağımsız değişkenler için yapılan çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları yer almaktadır. Modelde anlamlı bulunan değişkenler ve bunların rejeksiyon gelişimi üzerindeki etkileri Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) ile değerlendirilmiştir. Alıcı cinsiyetinin erkek olmasının, rejeksiyon gelişme olasılığını 2,63 kat artırdığı saptanmıştır (OR: 2.631, %95 GA: 1.624-4.262, p<0.001). Gecikmiş greft fonksiyonu (DGF) varlığı, rejeksiyon riskini 7.56 kat artırdığı bulunmuştur (OR: 7.562, %95 GA: 3.592-15.919, p<0.001). Nakil alıcılarında HLA uyumsuzluğu (HLA *mismatch*) genel olarak rejeksiyon gelişiminde anlamlı bir rol oynamıştır (p=0.033). Tam uyuma göre karşılaştırıldığında HLA *mismatch* $\geq 3/6$ olan hastalarda rejeksiyon

gelişme riskinin anlamlı derecede arttığı gözlemlenmiştir. En yüksek risk artışı 6/6 uyumsuzluk bulunan hastalarda tespit edilmiştir (OR: 15.856, %95 GA: 3.035-82.845, p=0.001).

Tablo 4.14. Böbrek nakil alıcılarında nakil sonrası birinci yıl içinde rejeksiyon geliştiren hastaların çoklu lojistik regresyon analizi

Değişken	Odds oranı (OR)	%95 CI (Güven aralığı)	p değeri
Alıcı cinsiyet (erkek)	2.631	1.624- 4.262	<0.001
Gecikmiş greft fonksiyonu (DGF)	7.562	3.592- 15.919	<0.001
Nakil indüksiyon immünespresifi (ATG)	1.40	0.874 – 2.252	0.161
HLA uyumsuzluk (mismatch) oranı			
1/6	7.800	1.322- 46.027	0.023
2/6	4.158	0.841- 20.556	0.080
3/6	6.804	1.513- 30.604	0.012
4/6	5.717	1.191- 27.437	0.029
5/6	7.351	1.526- 35.425	0.013
6/6	15.856	3.035- 82.845	0.001

CI: Güven aralığı (Confidence Interval); ATG: Anti-timosit globulin; HLA: İnsan lökosit antijeni (Human Leukocyte Antigen)

Tablo 4.15'te böbrek nakil alıcılarında nakil sonrası ilk yıl içinde enfeksiyon gelişimi için yapılan çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları gösterilmektedir. Analizde yer alan değişkenlerin Odds Oranı (OR), %95 güven aralığı (GA) ve p değerleri hesaplanmıştır. Alıcı cinsiyetinin kadın olması, enfeksiyon gelişme olasılığını 2,17 kat artırmıştır (OR: 2.173, %95 GA: 1.480-3.192, p<0.001). Nakil sırasında ATG kullanımı, enfeksiyon gelişme riskini 1,63 kat artırmıştır (OR: 1.638, %95 GA: 1.124-2.387, p=0.01). Verici tipinin kadavra olması, enfeksiyon gelişme riskini artırmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (OR: 1.618, %95 GA: 0.927-2.826, p=0.091). Alıcıda PTDM gelişimi, enfeksiyon gelişme olasılığını 2.12 kat artırmıştır (OR: 2.124, %95 GA: 1.184-3.809, p=0.012). Alıcıda nörojen mesane varlığı, enfeksiyon gelişme riskini 4,88 kat artırmıştır (OR: 4.883, %95 GA: 1.195-19.956, p=0.027).

Tablo 4.15. Böbrek nakil alıcılarında birinci yılda enfeksiyon geliştiren hastaların çoklu lojistik regresyon analizi

Değişken	Odds oranı (OR)	%95 CI (Güven aralığı)	p değeri
Alıcı cinsiyet (Kadın)	2.173	1.480- 3.192	<0.001
Nakil indüksiyon immünesupresif (ATG)	1.638	1.124- 2.387	0.01
Verici tipi (kadavra)	1.618	0.927- 2.826	0.091
Alıcıda diyabet	1.069	0.613- 1.865	0.815
Alıcıda PTDM gelişimi	2.124	1.184- 3.809	0.012
Alıcıda nörojen mesane	4.883	1.195- 19.956	0.027
Alıcıda VUR varlığı	1.209	0.434 – 3.378	0.716
Pretransplant immünesupresif kullanımı	1.552	0.888- 2.714	0.123
Nakil öncesi sık enfeksiyon öyküsü	3.422	1.318- 8.884	0.011
Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon	2.413	1.493-3.901	<0.001
İlk yılda rejeksiyon sayısı = 1	2.196	1.344- 3.588	0.002
İlk yılda rejeksiyon sayısı = 2	9.796	1.172- 81.892	0.035

CI: Güven aralığı (Confidence Interval); ATG: Anti-timosit globulin; PTDM: Transplant sonrası yeni başlangıçlı diyabet (Posttransplant diabetes mellitus); VUR: Vesikoüreteral reflü

Pretransplant immünesupresif kullanımı, enfeksiyon gelişme riskini artırmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (OR: 1.552, %95 GA: 0.888-2.714, p=0.123). Nakil öncesi sık enfeksiyon öyküsü, enfeksiyon gelişme riskini 3.42 kat artırmıştır (OR: 3.422, %95 GA: 1.318-8.884, p=0.011). Nakil sonrası ilk yıl içinde rejeksiyon gelişimi, enfeksiyon gelişme riskini 2.41 kat artırmıştır (OR: 2.413, %95 GA: 1.493-3.901, p<0.001). İlk yıl içinde rejeksiyon sayısına göre enfeksiyon riskine bakıldığında; bir kez rejeksiyon geçiren hastalarda enfeksiyon gelişme riski 2.19 kat yüksek iken iki ve daha fazla rejeksiyon geçiren hastalarda 9.79 kat yüksek olduğu bulunmuştur (Sırasıyla OR: 2.196, %95 GA: 1.344-3.588, p=0.002; OR: 9.796, %95 GA: 1.172-81.892, p=0.035) (Tablo 4.15).

Yapılan propensity skor eşleştirme analizinde nakil sonrası 1 yılda rejeksiyon öyküsü olan 119 hasta, nakil sonrası 1 yılda rejeksiyon öyküsü olmayan 109 hasta ile eşleştirilerek karşılaştırıldığında rejeksiyon gelişen hastalarda nakil sonrası 1 yıl içinde enfeksiyon gelişme oranı %72,3; rejeksiyon öyküsü olmayan hastalarda ise %38,5

olarak bulunmuştur. Rejeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyon gelişme riski anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Alıcı cinsiyet, nakil indüksiyon immunsupresifi ve gecikmiş greft fonksiyonuna göre yapılan propensity skor eşleştirme analizi sonrasında nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon ile enfeksiyon ilişkisi

		Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon		Toplam	p değeri
		Var	Yok		
Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon	Var n (%)	86(72,3)	33(27,7)	119	<0.001
	Yok n (%)	42 (38,5)	67(61,5)	109	
Toplam		128	100	228	

Alıcı cinsiyet, nakil indüksiyon immunsupresifi ve gecikmiş greft fonksiyonuna göre yapılan propensity skor eşleştirme analizi sonrasında eşleştirilmiş 2 grubu içeren toplam 228 hastanın, nakil sonrası ilk yıl içinde enfeksiyon gelişimi için yapılan çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.17’de gösterilmektedir.

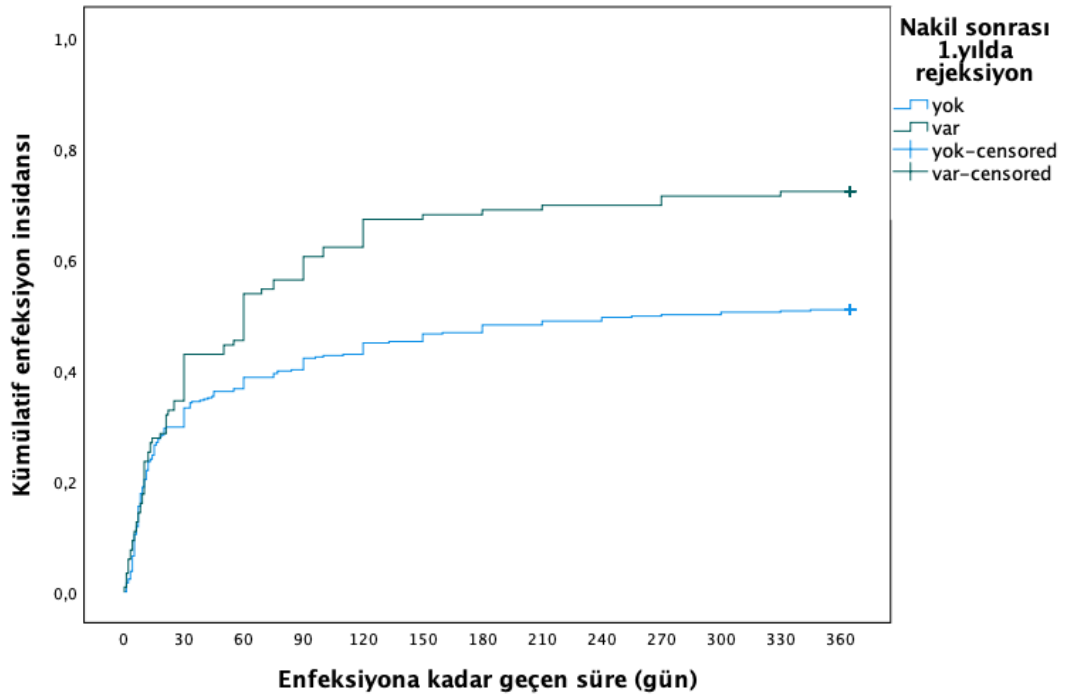
Tablo 4.17. Alıcı cinsiyet, nakil indüksiyon immunsupresifi ve gecikmiş greft fonksiyonuna göre yapılan propensity skor eşleştirme analizi sonrasında nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon geliştiren hastaların çoklu lojistik regresyon analizi

Değişken	Odds oranı (OR)	%95 CI (Güven aralığı)	p değeri
Alıcı cinsiyet (kadın)	1.213	0.618-2.382	0.575
Nakil indüksiyon immünsupresif (ATG)	1.68	0.86-3.278	0.129
Verici tipi (kadavra)	2.28	1.021 – 5.08	0.044
Alıcıda diyabet	2.05	0.812 – 5.177	0.129
Alıcıda PTDM gelişimi	1.29	0.545- 3.055	0.563
Alıcıda nörojen mesane	10.02	1.15 – 87.28	0.037
Alıcıda VUR varlığı	0.513	0.114 – 2.315	0.385
Pretransplant immünsupresif kullanımı	1.768	0.704 – 4.441	0.225
Nakil öncesi sık enfeksiyon öyküsü	3.519	0.895 – 13.832	0.072
Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon	4.142	2.264-5.575	<0.001

CI: Güven aralığı (Confidence Interval); ATG: Anti-timosit globulin; PTDM: Transplant sonrası yeni başlangıçlı diyabet (Posttransplant diabetes mellitus); VUR: Vesikoureteral reflü

Nakil sonrası 1 yılda rejeksiyon (OR: 4.142, $p < 0.001$), kadavra vericili nakil (OR: 2.28, $p = 0.044$) ve nörojen mesane varlığı (OR: 10.02, $p = 0.037$), nakil sonrası 1 yıl içinde enfeksiyon gelişimi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Nakil öncesi sık enfeksiyon öyküsü olan hastalarda, enfeksiyon gelişme riski yüksek olmasına rağmen istatistiksel sınırdan anlamlılık göstermektedir (OR: 3.519, $p = 0.072$) Alıcı cinsiyeti (kadın), nakil indüksiyon immünsüpresyonu (ATG), alıcıda diyabet, PTDM gelişimi, alıcıda vezikoüreteral reflü (VUR) varlığı ve pretransplant immünsüpresif kullanımı enfeksiyon gelişimiyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4.17).

Nakil sonrası ilk yıl içinde rejeksiyon gelişimi ile enfeksiyon insidansı arasındaki ilişki, Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak değerlendirildi (Şekil 4.3).

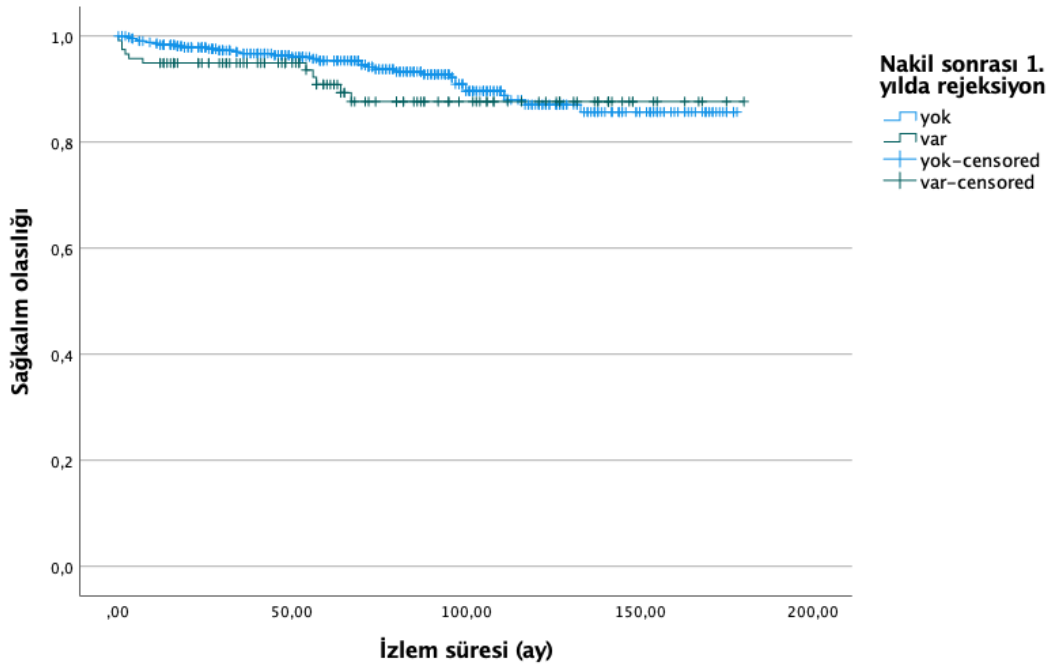


Şekil 4.3. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon olan ve olmayan hastaların kümülatif enfeksiyon insidansı (HR:1.613, 95%GA (1.257, 2.071), $p < 0.001$)

Şekil 4.3'te, nakil sonrası 1. yılda rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların enfeksiyon gelişme insidansına göre sağkalım eğrileri gösterilmektedir. Rejeksiyon gelişen hastalarda enfeksiyon insidansı daha yüksek bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu gözlemlenmiştir (HR: 1.613, %95 GA: 1.257-2.071, $p < 0.001$).

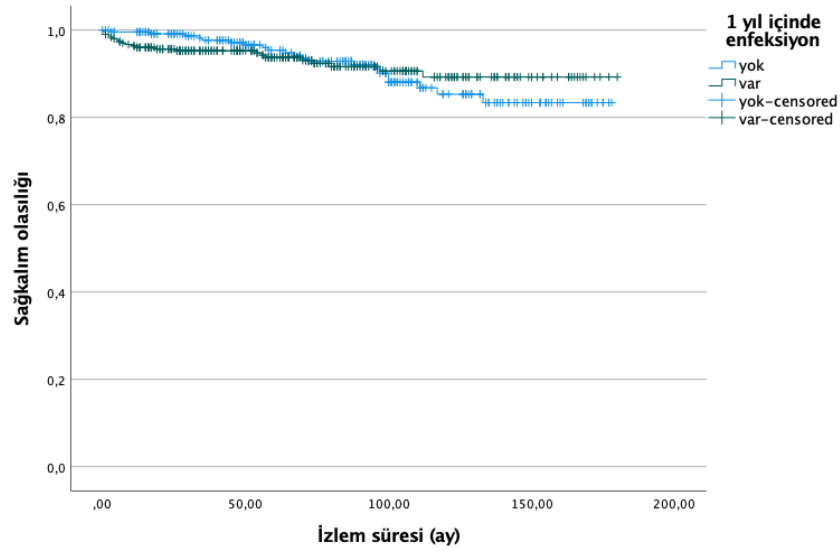
Cox regresyon analizine göre, nakil sonrası 1. yılda rejeksiyon geçiren hastalarda enfeksiyon gelişme riski %61,3 oranında artmaktadır.

Nakil sonrası sağkalım üzerine rejeksiyon ve enfeksiyonun etkisini değerlendirmek amacıyla Kaplan-Meier sağkalım analizi gerçekleştirildi ve gruplar arasındaki fark Log-rank testi ile değerlendirildi. Şekil 4.4 'te, nakil sonrası ilk yıl içinde rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların uzun dönem sağkalımı karşılaştırılmıştır. Rejeksiyon gelişen hastalar ile rejeksiyon gelişmeyen hastalar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.373$).



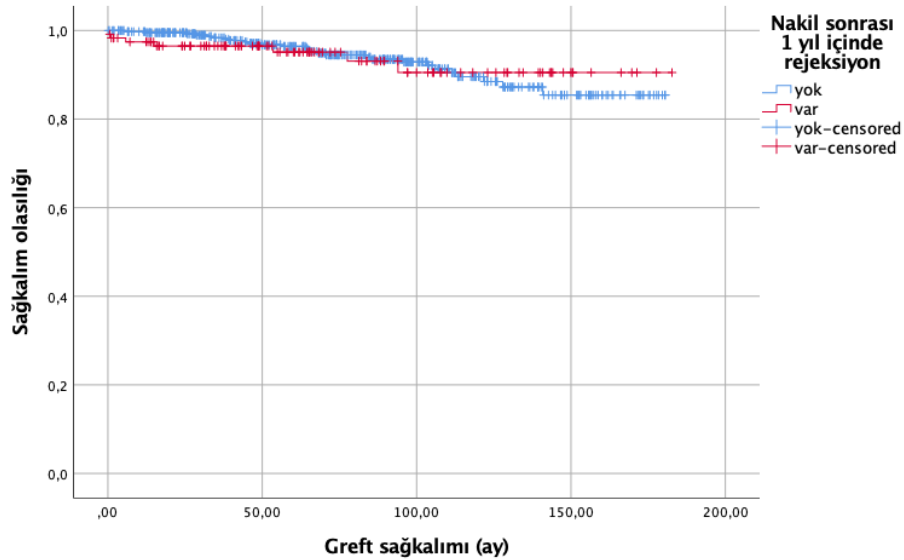
Şekil 4.4. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon-genel sağkalım ilişkisi (HR: 1.366, 95%GA (0.688-2.71), $p= 0.373$)

Şekil 4.5'te ilk yıl içinde enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen hastaların sağkalımı karşılaştırılmıştır. Enfeksiyon öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.873$).



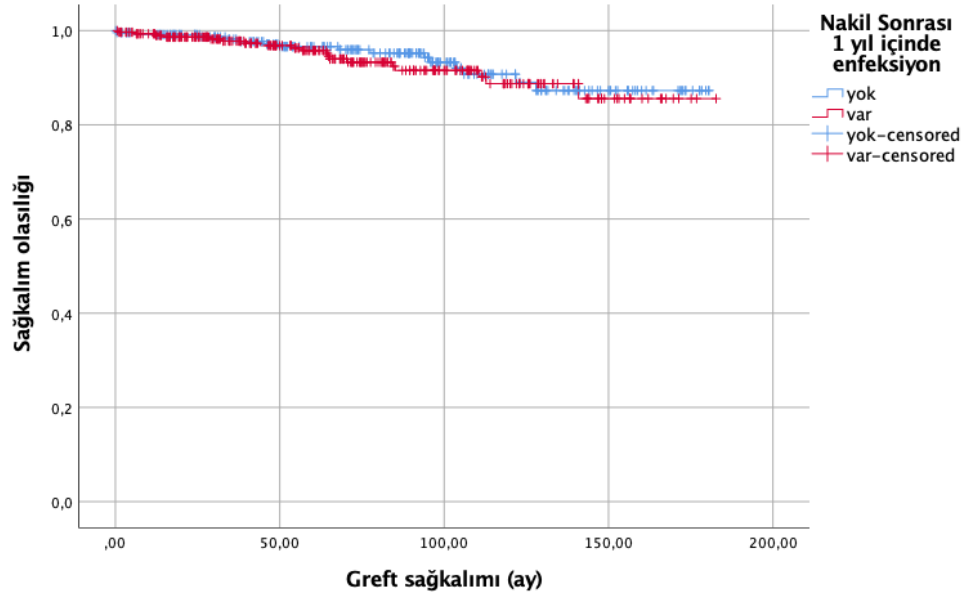
Şekil 4.5. Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon-genel sağkalım ilişkisi (HR:0.952, 95%GA (0.523-1.733), p=0.873)

Şekil 4.6’ında böbrek nakli yapılan hastalarda nakil sonrası 1 yıl içinde rejeksiyon gelişiminin greft sağkalımı üzerindeki etkisi değerlendirilmektedir. Her iki grupta da zamanla kümülatif greft sağkalımında bir miktar azalma izlenmekle birlikte, eğriler arasında anlamlı bir ayrışma gözlenmemektedir (HR: 1.023, %95 GA: 0.445–2.35; p = 0.958).



Şekil 4.6. Nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon- greft sağkalım ilişkisi (HR:1.023, 95%GA (0.445-2.35), p=0.958)

Şekil 4.7 böbrek nakli alıcılarında nakil sonrası 1 yıl içinde enfeksiyon gelişiminin greft sağkalımı üzerindeki etkisini göstermektedir. Hem enfeksiyon gelişen (kırmızı çizgi) hem de gelişmeyen (mavi çizgi) gruplarda zamanla greft sağkalımında kademeli bir düşüş izlenmekle birlikte iki grubu temsil eden eğriler büyük oranda paralel seyretmektedir. Hazard oranı (HR) 1.199 (95% GA: 0.609–2.362) ve p değeri 0.6 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.7. Nakil sonrası birinci yılda enfeksiyon- greft sağkalım ilişkisi (HR:1.199, 95%GA (0.609-2.362), p=0.6)

Nakil sonrası 1. yılda rejeksiyon ve enfeksiyon gelişiminin, 1 yıllık sağkalım üzerine etkisi incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p = 0.064; p= 0.173) Nakil sonrası bir yıl içinde rejeksiyon ve enfeksiyon gelişimi ile 1 yıllık greft sağkalımı arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında 1 yıllık greft sağkalım eğrileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (HR: 0,799; %95 GA: 0,113–5,675; p =0,823). 1.yıl içinde rejeksiyon olan hastalarda 1 yıllık greft sağkalımı daha az olup, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (HR: 11.188; %95 GA: 1.164–107.56; p = 0.037).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, böbrek nakli alıcılarında rejeksiyon gelişiminin enfeksiyon sıklığı ve enfeksiyon alt türleri üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamış; elde edilen veriler, rejeksiyonun enfeksiyon gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Bu çalışmaya dahil edilen böbrek nakli alıcılarının nakil sırasındaki ortalama yaşı 37 (27–48 yıl) olup, alıcıların %55,9'u 40 yaş altındadır. Bu oran, Türk Nefroloji Derneği'nin 2023 yılı verilerinde %42,6 ile 45–64 yaş grubunun baskın olduğu dağılıma kıyasla dikkat çekicidir; ayrıca 65 yaş ve üzeri hasta oranı Türkiye genelinde %17,8 iken çalışmamızda bu oran yalnızca %7,2'dir (4). Bu çalışmadaki hasta popülasyonu, genel Türkiye verilerine kıyasla daha genç yaş grubunu temsil etmektedir. Çalışmamızda erkek hastalar %57,1 ile çoğunluğu oluşturmakta olup, bu oran Türkiye genelinde %56,2, dünya genelinde ise %64 olarak bildirilmiştir (4, 26). Bu durum, erkek cinsiyetin böbrek nakli alıcıları arasında daha önde olduğunu ulusal ve uluslararası düzeyde destekleyen bir eğilimi yansıtmaktadır. Nakil tipi değerlendirildiğinde, çalışmamızda canlı vericiden nakil oranı %86,4, kadavra vericiden nakil oranı ise %13,6'dır. Türkiye genelinde canlı verici oranı %78,3, kadavra oranı %21,7 olup; dünya genelinde ise bu oranlar tersine dönmekte ve kadavra verici oranı %61'e kadar çıkmaktadır (4, 26). Bu farklılıklar, ülkemizde kadavra donör teminindeki güçlükler ve organ bağıışı konusundaki farkındalık eksiklikleri ile açıklanabilir. Çalışmaya dahil edilen böbrek nakli alıcılarının primer hastalık nedenleri arasında en sık glomerüler hastalıklar (%32,4), ürolojik nedenler (%15,4) ve hipertansif nefropati (%10,7) bulunmakta; diyabetik böbrek hastalığı ise %7,1 oranıyla dördüncü sırada yer almaktadır. Türkiye genelinde ise hipertansiyon (%30,6), diyabetik böbrek hastalığı (%23,9) ve glomerülonefrit (%10,1) ilk üç sıradadır (4). Bu etiyolojik farklılıklar, merkezimizin üçüncü basamak bir referans hastanesi olmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmada, nakil sonrası birinci yılda 553 hastanın 119'unda rejeksiyon geliştiği ve 12 hastada birden fazla rejeksiyon atağı izlendiği saptanmıştır. Rejeksiyon gelişen hastaların ortalama yaşı 35 (28–47) yıl olup, erkek cinsiyetin rejeksiyon gelişimi

açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Aynı şekilde, gecikmiş greft fonksiyonu (DGF) varlığı ve HLA uyumsuzluk sayısındaki artışın da rejeksiyonla ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$ ve $p=0.006$). Çoklu lojistik regresyon analizinde de bu üç değişkenin rejeksiyon gelişimini öngören bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Bulgularımız, KDIGO 2009 kılavuzunda bildirilen ve rejeksiyon açısından yüksek risk taşıyan hasta profiliyle örtüşmektedir. KDIGO kılavuzuna göre genç alıcı yaşı, HLA uyumsuzluğu ve DGF varlığı rejeksiyon için önemli risk faktörleridir (6). Pratschke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde genç yaş, daha önce transplantasyon öyküsü, gebelik veya kan transfüzyonu öyküsü, yüksek panel reaktif antikor (PRA) düzeyleri, özellikle HLA-DR ve HLA-DQ uyumsuzluğu ile DGF, rejeksiyon gelişimini öngördüren başlıca faktörler olarak tanımlanmıştır (42). Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda saptanan rejeksiyon risk faktörleri mevcut literatürle uyumludur.

Nakil sonrası ilk yıl içerisinde enfeksiyon gelişme riski değerlendirildiğinde, çalışmadaki 307 hastada (%55,5) en az bir enfeksiyon atağı gelişmiştir. Kadın cinsiyet, enfeksiyon gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuş; kadın hastaların %63,3'ünde enfeksiyon gelişirken, erkeklerde bu oran %49,7 olarak saptanmıştır ($p=0.001$). Çoklu lojistik regresyon analizinde kadın cinsiyetin enfeksiyon gelişimini 2,17 kat artırdığı gösterilmiştir ($p<0.001$). Bu durum, kadınlarda anatomik yatkınlık nedeniyle özellikle üriner sistem enfeksiyonlarının daha sık görülmesi ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca nörojen mesane, nakil sonrası yeni gelişen diyabet (PTDM) ve vezikoureteral reflü (VUR) varlığı da enfeksiyon gelişimiyle anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Özellikle nakil öncesinde sık enfeksiyon öyküsü bulunan hastalarda enfeksiyon gelişme riski belirgin olarak artmıştır; bu hastaların %86'sında ilk yıl içinde enfeksiyon gelişmiştir ($p<0.001$). Buna karşın, diyabet ve hipertansiyon gibi diğer komorbiditelerle enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bu bulgular, literatürde daha önce yapılan çalışmalarla büyük ölçüde uyumludur. Ariza-Heredia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çoğunluğu canlı vericiden böbrek nakli olmuş 301 hastanın %34'ünde en az bir üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) atağı gözlenmiş, bu atakların %25'inin ilk yıl içinde gerçekleştiği

bildirilmiştir. Kadın cinsiyet, transplantasyon öncesi tekrarlayan ÜSE öyküsü ve üriner sistem anomalileri enfeksiyon açısından anlamlı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (43). Jackson ve arkadaşlarının çalışmasında da kadın cinsiyet, ileri yaş, eşlik eden diyabet ve hipertansiyon, uzun diyaliz süresi gibi faktörler enfeksiyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (44). Ancak bu çalışmada, yaş ve bazı komorbiditeler enfeksiyon açısından anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır. Çalışmamızın bulguları ile bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, böbrek nakli alıcılarında özellikle kadın hastaların yakın izlenmesi ve uygun profilaktik stratejilerin uygulanmasının, ÜSE gelişimini önlemede önemli olduğu söylenebilir.

Enfeksiyon gelişimini öngören çoklu lojistik regresyon analizinde kadın cinsiyetin yanı sıra ATG ile yapılan indüksiyon tedavisi, PTDM gelişimi, nörojen mesane öyküsü, nakil öncesi sık enfeksiyon öyküsü, ilk yıl içinde rejeksiyon gelişimi ve rejeksiyon sayısı anlamlı risk faktörleri arasında yer almıştır. Özellikle birden fazla rejeksiyon atağı geçiren hastalarda enfeksiyon riski yaklaşık 9,8 kat artmıştır. Bu durum, tedavi sayısı arttıkça immüsupresyon yükünün de artmasıyla açıklanabilir. Dikkat çekici olarak, tek değişkenli analizde anlamlı bulunan VUR, çok değişkenli analizde anlamını yitirmiş; buna karşılık ATG ile indüksiyon tedavisi, çok değişkenli modelde enfeksiyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, ATG kullanımının diğer etkileşimli değişkenlerle birlikte değerlendirildiğinde enfeksiyon riski üzerinde bağımsız bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Pretransplant dönemde immüsupresif tedavi kullanımı ile enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.153$). Massicotte-Azarniouch ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında da glomerulonefrit tedavisi için uygulanan pretransplant immüsupresyonun böbrek nakli sonrası viral ya da bakteriyel enfeksiyon gelişimini artırmadığı gösterilmiştir (45). Bu sonuçlar, çalışmamızda bulunan sonuçlarla örtüşmekte olup uygulanan pretransplant immüsupresif tedavinin böbrek nakli sonrası hastaları enfeksiyona yatkın hale getirecek düzeyde ek bir immüsupresyon yükü oluşturmadığını düşündürmektedir.

Nakil sonrası birinci yılda en az bir enfeksiyon atağı geçiren hasta oranı %55,5 olup en sık enfeksiyon türü %39,4 ile üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Bunu BK virüs enfeksiyonu, pnömoni ve CMV viremisi takip etmektedir. İzole edilen en sık etken E.

coli olup (%37,13), gram-negatif patojenlerin baskınlığı dikkati çekmektedir. Ayrıca dirençli patojenlerin varlığı da bu hasta popülasyonunda enfeksiyon kontrol önlemleri ve uygun antibiyotik yönetiminin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Khedr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da canlı vericiden böbrek nakli yapılan genç bir hasta grubunda, nakil sonrası ilk yıl içinde gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar incelendiğinde, çalışmaya dahil edilen hastaların %47'sinde nakil sonrası ilk yıl içerisinde enfeksiyon geliştiği saptanmış ve en sık etkenin E. coli olduğu bildirilmiştir (46). Sommerer ve ark.'nın Almanya'da yaptığı bir çalışmada, böbrek nakli yapılan 804 alıcının %54,6'sında nakil sonrası ilk yıl içinde toplam 972 enfeksiyon saptanmıştır. En sık enfeksiyon odağı üriner sistem olup (%42,4), en sık izole edilen bakteri Enterococcus spp. (%20,9), ardından E. coli (%17,6) olarak raporlanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların %65,2'si erkek olup, ortalama yaşları 51 ± 14 yıl olarak bildirilmiştir. İzole edilen en sık etkenin çalışmamızla farklı olmasında çalışma popülasyonundaki bu farklılık etkili olmuş olabilir. Nitekim bu çalışmada 50 yaş altı alıcılarda en sık izole edilen bakteri E. coli iken, ileri yaş gruplarında Enterococcus türleri ön planda yer almaktadır (47). Jackson ve ark.'nın yaptığı benzer çalışmada da böbrek nakli sonrası enfeksiyonların kümülatif insidansı 1. yılda %53,7 olarak bulunmuştur; en sık bildirilen enfeksiyon türü ise üriner sistem enfeksiyonları (%46,8)'dir (44). Alangaden ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise nakil sonrası ÜSE en sık gözlenen enfeksiyon tipi iken en sık saptanan patojen Enterococcus spp. (%33) olup günümüzde kullanılan immünsupresif rejimlerin, posttransplant enfeksiyonların mikrobiyolojik profilinde değişikliğe yol açabileceği vurgulanmıştır (48).

Çalışmamızda rejeksiyon öyküsü ile enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Rejeksiyon gelişen hastaların %72,3'ünde enfeksiyon gelişirken, rejeksiyon atağı sayısı arttıkça enfeksiyon oranları da belirgin şekilde yükselmiştir. Ancak, rejeksiyon sırasında ölçülen laboratuvar parametreleri (kreatinin, tGFH, ürik asit, lökosit, nötrofil) ile enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda rejeksiyon olanlarda viral enfeksiyon oranı %46,2; fırsatçı enfeksiyon oranı %41,2 olarak saptanmıştır. Bu iki enfeksiyon türü rejeksiyon olmayan gruba göre belirgin yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ($p<0.001$). Rejeksiyon öyküsünün belirli enfeksiyon türlerinin görülme sıklığını etkilediği gösterilmiştir. Rejeksiyon gelişen hastalarda pnömoni, intraabdominal enfeksiyon, CMV viremisi, BK viremisi ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Buna karşın, üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) açısından rejeksiyon öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu bulgular, literatürde yer alan bazı çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Perrottet ve arkadaşlarının akut antikor aracılı rejeksiyon (ABMR) sonrası enfeksiyonları değerlendirdikleri çalışmada, hastaların %63,6'sında enfeksiyon geliştiği ve bu enfeksiyonların önemli bir kısmının bakteriyel enfeksiyon olduğu; fırsatçı patojenlere ve viral enfeksiyonlara bağlı enfeksiyonların belirgin olarak arttığı da vurgulanmıştır (10).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, doku invazif CMV hastalığı, rejeksiyon öyküsü olan hastalarda anlamlı derecede daha sık görülmüştür (%8'e karşı %3; $p=0.04$) (49). Felipe ve ark'nın yaptığı retrospektif bir kohort çalışmasında, akut hücrel rejeksiyon tedavisi alan ve preemtif CMV tedavisi uygulanan böbrek nakli alıcılarının %47'sinde ilk yıl içerisinde CMV enfeksiyonu veya hastalığı geliştiği bildirilmiştir (50). Daha önce yapılmış benzer bir çalışmada da akut rejeksiyon tedavisinden sonra CMV enfeksiyonu/hastalığı insidansı %48 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, CMV enfeksiyonunun rejeksiyon tedavisi dışında da bazı risk faktörleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle tavşan antitimosit globulin (r-ATG) ile indüksiyon tedavisi alan hastalarda insidans %69 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir (51). Literatürde yapılan birçok çalışmada lenfosit *deplezyonuna* neden olan antitimosit globulin (ATG) gibi ajanların, özellikle rejeksiyon tedavisinde uygulandıklarında, CMV hastalığı gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ajanların hücrel immün yanıtı baskılaması, latent CMV enfeksiyonunun reaktivasyonuna zemin hazırlamakta ve ciddi enfeksiyon tablolarına yol açabilmektedir (52). Fakat çalışmamızda rejeksiyon öyküsü ile CMV viremisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olmasına rağmen uygulanan spesifik tedavi modaliteleri (plazmaferez, IVIG, rituksimab, pulse steroid, ATG) ile CMV viremisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Elde edilen bulgular, güncel kılavuzlar doğrultusunda, rejeksiyon tedavisi sonrasında CMV'ye yönelik antiviral profilaksinin yeniden

başlatılması veya sıkı preemtif izlem stratejilerinin uygulanması gerektiğini desteklemektedir.

Gupta ve arkadaşlarının böbrek ve karaciğer nakli yapılan hastalarda yaptığı çalışmada rejeksiyon tedavisi alan 257 nakil hastasının %43,6'sında rejeksiyon tedavisini takiben enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir. Çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde kadın cinsiyetinin enfeksiyon gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu; rejeksiyon atak sayısındaki artışın da enfeksiyon riskini artıran önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak rejeksiyon sırasında saptanan yüksek nötrofil sayısının enfeksiyon gelişim riskini artırdığı belirtilmiştir. Söz konusu çalışma ve aynı çalışma grubunun 2 yıl sonra yaptığı diğer çalışmada da rejeksiyon sonrası artmış immüsupresyonun enfeksiyon riskini artırdığı, ancak spesifik bir tedavi ajanının (ATG, IVIG, plazmaferez, IV steroid) enfeksiyon için bağımsız belirleyici olmadığı gösterilmiştir (11, 12). Benzer şekilde, çalışmamızda da plazmaferez, IVIG, rituksimab, pulse steroid ve ATG gibi tedavi modaliteleri ile enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, enfeksiyon sıklığındaki artışın belirli bir tedaviye değil, toplam immüsupresyon yüküne bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Klinik uygulamada, bu hasta grubunda enfeksiyon profilaksisinin yeniden düzenlenmesi ve sıkı takip stratejilerinin uygulanması gerektiği açıktır.

Perrottet ve arkadaşlarının akut antikor aracılı rejeksiyon gelişen hastalarda yaptığı çalışmada, plazmaferez hem genel enfeksiyonlar için hem de fırsatçı enfeksiyonlar için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş; rituksimab bakteriyel enfeksiyon riskini artıran etken olarak tanımlanmış ve IVIG'nin bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir. (10). Bizim çalışmamızda ise bu tedavi ajanlarının enfeksiyonla ilişkisi anlamlı bulunmamakla birlikte, örneklem büyüklüğü sınırlılığı bu sonuçta etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda rejeksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan ATG ile enfeksiyon gelişimi arasında doğrudan ilişki kurulamamışken, induksiyon rejimi olarak ATG kullanımının çoklu lojistik regresyon analizinde enfeksiyon açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Literatürde ise ATG'nin özellikle bakteriyel ve viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğu, rejeksiyon tedavisinde

kullanıldığında bu riskin daha da arttığı bildirilmiştir (48, 53). Alangaden ve ark'nın yaptığı çalışmada indüksiyon rejiminde ATG kullanımı bakteriyel enfeksiyon riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. (OR=3.3; p=0.009) (48) Issa ve ark'nın yaptığı bir çalışmada ise antitimosit globulin (ATG) ile yapılan indüksiyon tedavisinin, IL-2R antagonistlerine kıyasla CMV, EBV ve BK virüs enfeksiyonları ile daha fazla ilişkilendirildiği; özellikle rejeksiyon tedavisinde kullanılan T hücresi depresyonuna neden olan ajanların, fırsatçı enfeksiyon riski açısından daha yüksek tehlike taşıdığı bildirilmektedir. Bu artmış risk, rejeksiyon tedavisinde immüsupresyonun yoğunlaştırılması ve sıklıkla enfeksiyon profilaksisi ile yeterince desteklenmemesiyle açıklanmaktadır (53).

Rejeksiyon tedavisinde kullanılan immüsupresif ajanların BK virüs reaktivasyonu üzerindeki etkisi incelendiğinde ise özellikle IVIG ve rituksimab tedavisi alan hastalarda BK viremi oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. IVIG alan hastalarda BK viremi oranı %42,1; rituksimab alan hastalarda ise oran %57,1 gibi oldukça yüksek düzeyde saptanmıştır. Los-Arcos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada böbrek nakli alıcılarında ABMR sonrası ilk yıl içerisinde CMV replikasyonunun kontrol grubuna göre daha sık izlendiği, ancak BK virüs (BKV) replikasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (54). HLA-duyarlı hastalarda IVIG ve rituksimab ile yapılan desensitizasyon sonrası BK viremi gelişme riski üzerine yapılan geniş örneklemli bir çalışmada ise bu ajanlarla tedavi edilen grupta BK vireminin %20 oranında görüldüğü, desensitize edilmeyen grupta ise bu oranın %10 olduğu bildirilmiştir (p<0.001). Çok değişkenli analizde, yalnızca IVIG ve rituksimab ile desensitizasyonun, BK viremi gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (HR: 2.13; p=0.009) (55). Bu literatür bulgusu, çalışmamızda rituksimab ve IVIG tedavisi uygulanan hastalarda izlenen yüksek BK viremi oranlarıyla uyumlu olup, bu ajanların özellikle viral replikasyon açısından yakın takip gerektiren tedavi seçenekleri olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda rejeksiyon tedavisinde IVIG kullanımı ile BK viremi arasında ilişki bulunmuşken literatürde BK virüs enfeksiyonu tedavisinde IVIG kullanımı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. BK viremi tedavisi transplantasyon merkezine

özgüdür ve immüsupresyonun azaltılması tedavinin temelini oluşturur. İmmüsupresyon azaltımına yanıt vermeyen hastalarda leflunomid ve IVIG kullanımına yönelik çalışmalar mevcuttur (55-57). 2024 yılında yayınlanan İkinci Uluslararası BK Poliomavirüs Konsensus Kılavuzu'na göre; BK viremisi ve biyopsi ile doğrulanmış BK virüs nefropatisi için risk faktörleri arasında takrolimus tedavisi, akut rejeksiyon ve yüksek doz steroid maruziyeti yer almaktadır. Persistan BK viremisi ya da biyopsi ile doğrulanmış BK nefropatisi durumunda, immüsupresyon azaltımı öncelikli tedavi olarak önerilmekle birlikte güncel kanıtların leflunomid, sifofovir, kinolonlar veya IVIG gibi ajanların rutin kullanımını desteklemediği vurgulanmıştır (58). Fakat bizim çalışmamız, BK virüs tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek amacıyla tasarlanmamıştır.

Çalışmamızda, rejeksiyonun enfeksiyon gelişimi üzerindeki bağımsız etkisini daha güvenilir bir şekilde değerlendirmek amacıyla propensity skor eşleştirmesi yöntemi uygulanmış; alıcı cinsiyeti, indüksiyon immüsupresyonu ve gecikmiş greft fonksiyonu gibi önemli klinik değişkenlere göre benzer özelliklere sahip iki grup oluşturulmuştur. Eşleştirme sonrasında yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde, nakil sonrası ilk yıl içinde enfeksiyon gelişimiyle en güçlü ilişkiyi gösteren değişkenin rejeksiyon öyküsü olduğu saptanmıştır (OR: 4.142; %95 GA: 2.264–5.575; $p < 0.001$). Bu bulgu rejeksiyon sonrası artan immüsupresyon yükünün enfeksiyon açısından kritik bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Analizde ayrıca, kadavra donör (OR: 2.28; $p = 0.044$) ve nörojen mesane varlığı (OR: 10.02; %95 GA: 1.15- 87.28, $p = 0.037$) da enfeksiyon gelişimi ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Nörojen mesane daha yüksek bir odds oranına sahip olmakla birlikte, geniş güven aralığı nedeniyle etkisinin tahmini daha belirsizdir. Bu durum, rejeksiyonun enfeksiyon gelişiminde daha öngörülebilir ve belirgin bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Propensity skor eşleştirme öncesi enfeksiyon gelişimi ile ilişkili bulunan alıcının cinsiyeti, ATG ile yapılan indüksiyon tedavisi, alıcıda PTDM gelişimi ve nakil öncesi sık enfeksiyon öyküsü ise eşleştirme sonrası yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Verici tipinin kadavra olması çalışmamızda yapılan tek değişkenli analizde ve çoklu lojistik regresyon analizinde bir risk faktörü olarak öne çıkmamışken, propensity skor eşleştirmesi sonrasında enfeksiyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak

bulunmuştur. Bu bulgu, propensity skor eşleştirmesinin, klasik istatistiksel yöntemlerle göz ardı edilebilecek risk ilişkilerini ortaya çıkarma gücünü göstermektedir. Kadavradan nakil tek başına değerlendirildiğinde karıştırıcı değişkenler nedeniyle anlamlı görünmese de propensity skor eşleştirmesi ile dengelenmiş örnekleme diğer etkilerden arındırılmış olarak değerlendirildiğinde, enfeksiyon gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak ön plana çıkmıştır. Bu durum, kadavra donörlerden yapılan nakillerde dikkatli enfeksiyon izlemi gerekliliğini vurgularken, propensity skor eşleştirmesi gibi ileri istatistiksel yöntemlerin klinik araştırmalarda önyargısız sonuçlara ulaşmada sağlayabileceği katkıyı da ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, propensity skor eşleştirmesi sonrası yapılan çok değişkenli analizde kadavra vericiden yapılan nakillerin, enfeksiyon gelişimini 2.28 kat artırdığı saptanmıştır ($p=0.044$). Bu bulgu, literatürde yer alan ve donör tipi ile enfeksiyon riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarla da uyumludur. Nitekim, 198 çalışmanın sistematik olarak tarandığı ve dört gözlemsel çalışmanın meta-analize dahil edildiği bir derlemede, kadavra verici alıcılarında enfeksiyon gelişme riskinin canlı verici alıcılarına göre 2,65 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, kadavra donörlerde sıklıkla görülen uzamış iskemi süresi, donör yaşı, sepsis öyküsü gibi faktörlerle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (59). Bu bulgular kadavra vericili nakillerde iskemi süresinin azaltılmasından, enfeksiyonun önlenmesi ve kontrolüne kadar birçok noktada özel protokoller oluşturulması gerekliliğini vurgulamaktadır.

Propensity skor, literatürde gözlemsel (randomize olmayan) çalışmaların bazı açılardan randomize kontrollü çalışmalara benzetilmesini sağlayan bir yöntem olarak tanımlanmıştır. Özellikle, propensity skoru ile eşleştirme yapıldığında, eşleştirilen gruplar arasında başlangıçtaki değişkenlerin dağılımı dengelenmiş olacaktır; bu da karşılaştırmaların daha önyargısız ve güvenilir şekilde yapılmasına olanak tanıdığı vurgulanmıştır. Literatürde propensity skora dayalı farklı analiz yaklaşımları tanımlanmıştır: skor üzerinden eşleştirme (*matching*), tabakalaştırma (*stratification*), ters olasılık ağırlıklı analiz ve kovaryat ayarlamalı modeller gibi (60). Çalışmamızda tercih edilen yöntem olan propensity skora göre eşleştirme, rejeksiyon öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında önemli klinik özelliklerin benzer hale getirilmesini sağlamış ve bu sayede enfeksiyon gelişimi ile rejeksiyon arasındaki ilişkinin daha doğru ve karıştırıcılardan arındırılmış biçimde analiz edilmesine olanak vermiştir.

Çalışmamızda, nakil sonrası 1. yılda gelişen rejeksiyonun ve enfeksiyonun uzun dönem sağkalım veya greft sağkalımı üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Literatürde akut rejeksiyonun greft sağkalımı üzerindeki etkisine ilişkin çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, 5 yıllık greft sağkalımı rejeksiyon gelişmeyen hastalarda %97 iken, erken akut rejeksiyon (EAR) geçirenlerde %89 ve geç akut rejeksiyon (GAR) geçirenlerde %85 olarak bildirilmiş ve her iki rejeksiyon alt tipi de anlamlı şekilde greft kaybı ile ilişkilendirilmiştir (EAR için HR: 3.37; GAR için HR: 5.32; $p < 0.001$). Rejeksiyonun zamanı açısından karşılaştırma yapıldığında ise erken ya da geç rejeksiyon gelişimi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular, rejeksiyonun süresi veya tipi fark etmeksizin greft prognozunu olumsuz etkilediğini göstermektedir (61). Bir başka çalışmada da nakil sonrası ilk yıl içinde gelişen rejeksiyonların greft kaybı riskini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir; 0–90. günler arasında gelişen rejeksiyonlarda HR 1.35, 91–180. günlerde HR 2.05 ve 181–365. günler arasında HR 2.74 olarak bildirilmiştir (tüm p değerleri < 0.001) (62). Çalışmamızda ise rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında greft sağkalımı açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu durum, merkezimizde rejeksiyon sonrası uygulanan tedavi protokollerinin etkinliğine, immüsupresyonun yeniden düzenlenmesine ve olguların sıkı takibine bağlı olarak rejeksiyonun greft prognozu üzerindeki etkisinin sınırlanmış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, enfeksiyonların tipi de önemlidir; örneğin, sepsis, pnömoni veya fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi seyirli olgular, greft ve hasta sağkalımı üzerinde daha fazla etki yaratabilirken, çalışmamızda en sık gözlenen enfeksiyon olan üriner sistem enfeksiyonları genellikle iyi seyirlidir. Örneklem büyüklüğü ve rejeksiyon ve enfeksiyon epizotlarının sadece ilk yıl içinde olanların analize dahil edilmesi de bu sonuca yol açmış olabilir.

Benzer şekilde, Gupta ve ark'nın yaptığı güncel çalışmada da rejeksiyon ile greft sağkalımı ve hasta sağkalımı arasında doğrudan bir ilişki saptanmamıştır. Fakat bu çalışmada rejeksiyon tedavisi sonrası gelişen enfeksiyonların, greft sağkalımı ve genel hasta sağkalımı üzerinde olumsuz etkiler yarattığı gözlenmiştir (11, 12). Jackson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da böbrek nakli hastalarında enfeksiyon gelişiminin greft kaybı riskini 1,9 kat; mortalite riskini ise 2,22 kat artırdığı rapor edilmiştir (44).

Bizim çalışmamızda rejeksiyonun sağkalım üzerine doğrudan etkisi gösterilememekle birlikte, rejeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyon gelişimi sonrası hastaneye yatış oranlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Rejeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyon nedeniyle yatış öyküsü %55,5 iken, rejeksiyon öyküsü olmayan hastalarda bu oran %41,0 olarak saptanmıştır. (p=0.005) Bu bulgu, rejeksiyon sonrası gelişen enfeksiyonun doğrudan mortalite ya da greft kaybına neden olmasa da rejeksiyon geçiren hastalarda klinik seyri olumsuz etkileyebileceğini, morbiditeyi artırabileceğini ve sağlık sistemi üzerinde ek yük oluşturabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, rejeksiyon geçiren hastalarda enfeksiyon gelişimini önleyici stratejiler ve yakın klinik takip hasta yönetiminde kritik öneme sahiptir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Bu araştırma retrospektif olarak tasarlandığı için veri toplama sürecinde bazı eksiklikler oluşmuştur. Bazı hastaların indüksiyon veya rejeksiyon tedavilerinde kullanılan immünesupresif ilaçlarına ilişkin eksik verileri bulunmaktadır. Ayrıca özellikle ayaktan tedavi edilen enfeksiyon epizotlarının tamamının verilerine ulaşamamıştır. Biyopsi verileri değerlendirildiğinde, biyopsi yapılan 199 hastanın %48,7'sinde hücresel tipte rejeksiyon (TCMR) saptanmış; antikör aracılı rejeksiyon (ABMR) ve mikst tip rejeksiyon oranları ise oldukça düşük bulunmuştur (sırasıyla %8 ve %9,6). Bu nedenle, ABMR ve mikst tip rejeksiyonların enfeksiyon gelişimi üzerindeki etkileri ayrı olarak değerlendirilememiştir. Ancak çalışmamızın temel amacı rejeksiyonun tüm alt tiplerini ve tedavi yaklaşımlarını bir bütün olarak ele alarak, genel etkilerini değerlendirmektir. Fakat bu rejeksiyon türlerinin tedavisinde kullanılan immünesupresif ajanların uygulandığı hasta sayısının sınırlı olması, çalışmamızda tedavi modaliteleri ile enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememesinin olası nedenlerinden biri olabilir.

Çalışmamızda, böbrek nakli sonrası ilk yıl içerisinde gelişen rejeksiyon ve enfeksiyonun greft kaybı ile toplam sağkalım (*overall survival*) üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Greft kaybı ve mortalite gibi nadir olayların analizinde yeterli istatistiksel güce ulaşmak için daha geniş örneklemeler ve daha uzun takip süreleri gerekmektedir. Bu nedenlerle, elde edilen bulgular dikkatle

yorumlanmalı; daha uzun süreli, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

İleriye dönük yapılacak araştırmalarda hasta kayıtlarının daha düzenli tutulması, özellikle retrospektif çalışmaların kalitesini ve gücünü artıracaktır. Daha fazla hasta içeren, uzun takip süresine sahip çalışmalarla rejeksiyon ve enfeksiyon ilişkisi daha net ortaya konabilir; ayrıca, rejeksiyon epizotlarında kullanılan spesifik immünsupresif ajanların enfeksiyon riskine etkisi daha ayrıntılı olarak değerlendirilebilir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, böbrek nakli alıcılarında rejeksiyon gelişimi ile enfeksiyon sıklığı ve enfeksiyon türleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş, özellikle rejeksiyon tedavisinin enfeksiyon üzerindeki etkileri ortaya konmuştur. Bulgularımıza göre, nakil sonrası birinci yılda rejeksiyon öyküsü enfeksiyon gelişimi açısından anlamlı ve güçlü bir risk faktörüdür. Rejeksiyon tedavisini takiben özellikle viral ve fırsatçı enfeksiyonların sıklığında belirgin bir artış gözlenmiştir. Rejeksiyon atağı sayısı arttıkça enfeksiyon insidansında da anlamlı bir artış saptanmıştır. Bunun yanı sıra; kadın cinsiyet, nörojen mesane, indüksiyon tedavisinde ATG kullanımı, kadavra vericiden nakil ve nakil öncesi sık enfeksiyon öyküsü gibi faktörlerin de enfeksiyon gelişimiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Rejeksiyon tedavisinde sık kullanılan plazmaferez, IVIG, rituksimab, pulse steroid ve ATG gibi ajanların enfeksiyon riski üzerinde bağımsız etkileri gösterilememiştir. Ancak, rejeksiyon sonrası artan immüsupresyon yükü enfeksiyon gelişimini tetikleyen temel mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Propensity skor eşleştirmesi yöntemi ile yapılan analizlerde, rejeksiyonun enfeksiyon gelişimini öngören en güçlü belirleyici olduğu saptanmıştır. Ayrıca rejeksiyon sonrası gelişen enfeksiyonların büyük kısmının hastaneye yatış gerektirdiği göz önünde bulundurulduğunda, bu enfeksiyonların klinik açıdan önemli sonuçlara yol açtığı açıktır. Bu nedenle rejeksiyon tedavisi alan hastalarda enfeksiyon açısından düşük eşikli, dikkatli ve kapsamlı bir klinik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bulgularımız, rejeksiyon sonrası dönemde sıkı ve yakın izlem gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda önerilerimiz şunlardır:

1. Rejeksiyon gelişen hastalarda tedavi sonrası enfeksiyon profilaksisi protokolleri gözden geçirilmeli ve bireyselleştirilmiş izlem stratejileri uygulanmalıdır.
2. Kadavra vericiden nakil yapılan hastalarda, uzamış iskemi süresi ve donör kaynaklı riskler dikkate alınarak enfeksiyon açısından daha dikkatli bir izlem planı oluşturulmalıdır.

3. Nakil öncesinde sık enfeksiyon geçiren veya nörojen mesane gibi ürolojik risk faktörlerine sahip hastalar, yüksek riskli grupta değerlendirilerek daha yakın takip edilmelidir.
4. Özellikle BK ve CMV gibi fırsatçı enfeksiyonlar için rejeksiyon tedavisi sonrasında antiviral profilaksinin yeniden başlatılması ya da sıkı preemtif izlem stratejilerinin uygulanması önerilmektedir.
5. Propensity skor eşleştirme gibi ileri istatistiksel yöntemlerin klinik çalışmalarda karıştırıcı değişkenlerin etkisini azaltarak daha güvenilir sonuçlara ulaşmayı sağladığı göz önünde bulundurulmalı ve benzer araştırmalarda bu yöntemlerin kullanımı teşvik edilmelidir.



7. KAYNAKLAR

1. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2024;105(4):S117-S314.
2. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395(10225):709-33.
3. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-71.
4. Derneği TN. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2023 Ankara, Türkiye: Türk Nefroloji Derneği; 2023, Access date:16.03.2025 [Available from: https://nefroloji.org.tr/uploads/pdf/REGISTRY2023_web.pdf].
5. Naik RH, Shavar SH. Renal Transplantation Rejection. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
6. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
7. Oweira H, Ramouz A, Ghamarnejad O, Khajeh E, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Nikbakhsh R, et al. Risk Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022;11(5).
8. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(2):273-83.
9. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(4):856-79.
10. Perrottet N, Fernández-Ruiz M, Binet I, Dickenmann M, Dahdal S, Hadaya K, et al. Infectious complications and graft outcome following treatment of acute

antibody-mediated rejection after kidney transplantation: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250829.

11. Gupta S, Gea-Banacloche J, Me HM, Chascsa DMH, Heilman RL, Budhiraja P, et al. Infections following rejection therapies in kidney and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(6):e13981.
12. Gupta S, Gea-Banacloche J, Heilman RL, Yaman RN, Me HM, Zhang N, et al. Impact of Early Rejection Treatment on Infection Development in Kidney Transplant Recipients: A Propensity Analysis. *J Transplant*. 2024;2024:6663086.
13. Luyckx VA, Rule AD, Tuttle KR, Delanaye P, Liapis H, Gandjour A, et al. Nephron overload as a therapeutic target to maximize kidney lifespan. *Nature Reviews Nephrology*. 2022;18(3):171-83.
14. Romagnani P, Agarwal R, Chan JCN, Levin A, Kalyesubula R, Karam S, et al. Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2025;11(1):8.
15. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2022;12(1):7-11.
16. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-90.
17. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
18. Lindholm B, Davies S. Timing of dialysis initiation and choice of dialysis modality. *Nature Reviews Nephrology*. 2011;7(2):66-8.
19. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, Gallieni M, Harris DCH, Lok CE, et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;96(1):37-47.

20. Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surg.* 2000;24(7):759-82.
21. Ullman E. TISSUE AND ORGAN TRANSPLANTATION. *Ann Surg.* 1914;60(2):195-219.
22. Vella I, di Francesco F, Accardo C, Pagano D, Petri S, Boggi U, et al. Review of the history of living donor solid organ transplants. *European Journal of Transplantation.* 2024;2:3-12.
23. Tan SY, Merchant J. Joseph Murray (1919-2012): First transplant surgeon. *Singapore Med J.* 2019;60(4):162-3.
24. Karakayali H, Haberal M. The History and Activities of Transplantation in Turkey. *Transplantation Proceedings.* 2005;37(7):2905-8.
25. Haberal M, Sert S, Aybasi N, Gulay H, Gokce O, Arslan G, et al. Living donor kidney transplantation. *Transplant Proc.* 1988;20(1 Suppl 1):353-5.
26. Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT) 2023 data: Global report Madrid, Spain2023, Access Date:21.03.2025 [Available from: <https://www.transplant-observatory.org/wp-content/uploads/2025/02/2023-data-global-report-20022025.pdf>].
27. Khan MA, Hanna A, Sridhara S, Chaudhari H, Me HM, Attieh RM, et al. Maintenance Immunosuppression in Kidney Transplantation: A Review of the Current Status and Future Directions. *Journal of Clinical Medicine.* 2025;14(6):1821.
28. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant.* 2018;18(2):293-307.
29. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2020;20(9):2318-31.

30. Naesens M, Roufosse C, Haas M, Lefaucheur C, Mannon RB, Adam BA, et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *Am J Transplant.* 2024;24(3):338-49.
31. Banff Foundation for Allograft Pathology Access date:22 Mart 2025 [Available from: <https://banfffoundation.org/central-repository-for-banff-classification-resources-3/>].
32. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1451-62.
33. Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):332-43.
34. Alasfar S, Kodali L, Schinstock CA. Current Therapies in Kidney Transplant Rejection. *J Clin Med.* 2023;12(15).
35. Burton SA, Amir N, Asbury A, Lange A, Hardinger KL. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. *Clin Transplant.* 2015;29(2):118-23.
36. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2405-13.
37. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(12):1150-60.
38. United States Renal Data System. 2024 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2024.
39. Ruppel P, Felipe CR, Medina-Pestana JO, Hiramoto LL, Viana L, Ferreira A, et al. The influence of clinical, environmental, and socioeconomic factors on five-year patient survival after kidney transplantation. *J Bras Nefrol.* 2018;40(2):151-61.

40. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-14.
41. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(2):286-95.
42. Pratschke J, Dragun D, Hauser IA, Horn S, Mueller TF, Schemmer P, et al. Immunological risk assessment: The key to individualized immunosuppression after kidney transplantation. *Transplantation Reviews*. 2016;30(2):77-84.
43. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant*. 2013;18:195-204.
44. Jackson KR, Motter JD, Bae S, Kernodle A, Long JJ, Werbel W, et al. Characterizing the landscape and impact of infections following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2021;21(1):198-207.
45. Massicotte-Azarniouch D, Detwiler RK, Hu Y, Falk RJ, Saha MK, van Duin D, et al. Infections Following Kidney Transplantation After Exposure to Immunosuppression for Treatment of Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2024;83(6):784-93.e1.
46. Khedr L, Teama N, El Sharkawy M. Infections in the first year of living related kidney transplantation in a young transplant cohort. *BMC Nephrology*. 2023;24(1):328.
47. Sommerer C, Schröter I, Gruneberg K, Schindler D, Behnisch R, Morath C, et al. Incidences of Infectious Events in a Renal Transplant Cohort of the German Center of Infectious Diseases (DZIF). *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(7):ofac243.
48. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006;20(4):401-9.

49. Lee YM, Kim YH, Han DJ, Park SK, Park JS, Sung H, et al. Cytomegalovirus infection after acute rejection therapy in seropositive kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(3):397-402.
50. Felipe C, Ferreira AN, de Paula M, Viana L, Cristelli M, Medina Pestana J, et al. Incidence and risk factors associated with cytomegalovirus infection after the treatment of acute rejection during the first year in kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(6):e13106.
51. Henrique Pinto C, Tedesco-Silva H, Jr., Rosso Felipe C, Nicolau Ferreira A, Cristelli M, Almeida Viana L, et al. Targeted preemptive therapy according to perceived risk of CMV infection after kidney transplantation. *Braz J Infect Dis.* 2016;20(6):576-84.
52. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:93-106.
53. Issa NC, Fishman JA, Snyderman DR. Infectious Complications of Antilymphocyte Therapies in Solid Organ Transplantation. *Clinical Infectious Diseases.* 2009;48(6):772-86.
54. Los-Arcos I, Len O, Perello M, Torres IB, Codina G, Esperalba J, et al. Is antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients a risk factor for developing cytomegalovirus or BK virus infection? Results from a case-control study. *J Clin Virol.* 2019;110:45-50.
55. Barbosa D, Kahwaji J, Puliyanda D, Mirocha J, Reinsmoen N, Lai CH, et al. Polyomavirus BK viremia in kidney transplant recipients after desensitization with IVIG and rituximab. *Transplantation.* 2014;97(7):755-61.
56. Anyaegbu EI, Almond PS, Milligan T, Allen WR, Gharaybeh S, Al-Akash SI. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of BK viremia and nephropathy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2012;16(1):E19-24.
57. Santeusanio AD, Lukens BE, Eun J. Antiviral treatment of BK virus viremia after kidney transplantation. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(24):2037-45.

58. Kotton CN, Kamar N, Wojciechowski D, Eder M, Hopfer H, Randhawa P, et al. The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2024;108(9):1834-66.
59. Taminato M, Fram D, Grothe C, Pereira RR, Belasco A, Barbosa D. [Prevalence of infection in kidney transplantation from living versus deceased donor: systematic review and meta-analysis]. *Rev Esc Enferm USP*. 2015;49(3):509-14.
60. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399-424.
61. Koo EH, Jang HR, Lee JE, Park JB, Kim SJ, Kim DJ, et al. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney Res Clin Pract*. 2015;34(3):160-4.
62. Opelz G, Döhler B. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation*. 2008;85(5):661-6.

8. EKLER

Ek-1: Veri Toplama Formu


- Hasta Numarası
- Verici tip (Canlı verici/Kadavra)
- Nakil tarihi
- Alıcının Cinsiyeti
- Alıcı nakil Yaşı
- Verici Cinsiyeti
- Verici Yaşı
- Verici ile yakınlık derecesi
- Nakil sayısı
- Alıcı primer renal hastalığı
- Alıcının Komorbiditeleri
- Nakil öncesi renal replasman tedavisi (RRT) hikayesi, tipi ve süresi (H/D, periton diyalizi)
- İndüksiyonda kullanılan immünsupresif tedavi rejimi (Anti-timosit globulin (ATG), Basiliksimab)
- Transplant sonrası idame immünsupresif tedavi rejimi (Takrolimus, Siklosporin, Prednizolon/Metil prednizolon, Mikofenolat mofetil/sodyum, Azathioprine)
- Profilaktik antibiyotik/antiviral hikayesi ve süresi (Sitomegalovirüs (CMV) ve *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonu (PCP) profilaksisi)
- Graft böbrek biyopsi hikayesi/ Biyopsi tarihi/ Biyopsi patolojisi (Rejeksiyon (Akut humoral rejeksiyon, Akut selüler rejeksiyon, Borderline selüler rejeksiyon bulguları, Kronik antikor ilişkili/selüler rejeksiyon), Akut CNI toksisitesi, Akut TIN, ATN, Nüks hastalık (IgA nefropatisi, Renal amiloidozis, FSGS, lupus nefriti, Membranöz glomerülopati), Trombotik Mikroanjiopati (TMA), BK virüs nefropatisi)
- İlk 1 yıl içinde graft böbrek biyopsi/ Biyopsi tarihi/ Biyopsi patolojisi
- Rejeksiyon sayısı

- İlk 1 yıl içinde rejeksiyon hikayesi ve sayısı
- Rejeksiyon tipi
- Rejeksiyonda uygulanan tedavi (Plazmaferez/IVIG/Pulse steroid/ Rituximab/ Anti-timosit globülin (ATG)/Eculizumab/Bortezomib)
- Nakil sonrası RRT hikayesi, Nakil ile RRT arası süre
- İlk 1 yıl içinde rejeksiyon hikayesi olan hasta grubunda
 - Rejeksiyon öncesi enfeksiyon hikayesi/Tipi
 - Rejeksiyon tedavisi sonrası ilk 1 yılda gelişmiş enfeksiyon hikayesi
 - Rejeksiyon ile enfeksiyon arası süre
 - Enfeksiyon tipi (Bakteriyel-fungal-viral-fırsatçı)
 - Fırsatçı enfeksiyon hikayesi (PCP, Herpes virüs enfeksiyonu (HSV, VZV, CMV, EBV), *Listeria*, *Nocardia*, *Toxoplasma*, *Leishmania*, *Trypanosoma cruzi*, BV virüs, *JC polyomavirus*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis* ya da atipik mikobakteriyal enfeksiyon, *Aspergillus* enfeksiyonu, Mukor enfeksiyonu)
 - Enfeksiyon sebepli hastane yatışı/ölüm
- İlk 1 yıl içinde rejeksiyon hikayesi olmayan kontrol grubunda
 - Nakil sonrası 1 yıl içinde enfeksiyon hikayesi
 - Nakil ile enfeksiyon arası geçen süre
 - Enfeksiyon tipi (Bakteriyel-fungal-viral-fırsatçı)
 - Fırsatçı enfeksiyon hikayesi
 - Enfeksiyon sebepli hastane yatışı/ölüm
- Sonlanım (Ölüm/Greft kaybı)
 - Varsa Ölüm tarihi:
- Sonlanım ile rejeksiyon arası süre
- Sonlanım ile enfeksiyon arası süre
- Laboratuvar parametreleri (Preoperatif, postoperatif, taburculuk sırasında, 1. Ay-3.ay-6. Ay-12. Ay, Rejeksiyon anında, rejeksiyon tedavisinin 1. Ay-3.ay-6.ay-12. ayında)
 - Serum kreatinin değeri
 - Tahmini glomerular filtrasyon hızı (tGFH)
 - Kan üre azotu (BUN) değeri


- Ürik asit değeri
- Serum albümin düzeyi
- Lökosit sayısı
- Nötrofil sayısı
- Akut faz reaktanları (C-reaktif protein (CRP), Sedimentasyon (ESH), Prokalsitonin)
- Tam idrar tetkikinde proteinüri
- Spot idrar protein/kreatinin oranı
- Spot idrar albümin/kreatinin değeri
- 24 saatlik idrar proteinüri miktarı
- Rejeksiyon sırasında BK viral yük (Serum/idrar)
- Rejeksiyon sırasında CMV viral yük
- Alıcının nakil öncesi Hepatit B/C serolojisi, EBV, CMV serolojisi/viral yük
- Vericinin Hepatit B/C serolojisi, EBV, CMV serolojisi/viral yük
- Enfeksiyon hikayesi olanlarda mikrobiyolojik-serolojik tanı
- Son ziyaret tarihi

Ek-2: Etik Kurul Onayı

Tarih: 28/05/2024 16:52
 Sayı: E-14969557.030.04.00003554142



09003554142



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
21.05.2024	2024/09	2024/09-24
Araştırma Numarası : SBA 24/561		Değerlendirme Tarihi : 21.05.2024

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mustafa ARICI'nın sorumlu araştırmacı olduğu, Uzm. Dr. Güldehan HABERAL ile birlikte çalışacakları ve Dr. Ela ÖZDEMİR'in uzmanlık tezi olan, SBA 24/561 kayıt numaralı **"Böbrek Nakli Alıcılarında Rejeksiyon Tedavisi ve Enfeksiyon İlişkisi"** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2010-31 Aralık 2023 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 22 Mayıs 2024 – 22 Mayıs 2025 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur.**

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı	Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN Kurul Üyesi	İZİNLİ Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi
Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi	Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi	İZİNLİ Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ Kurul Üyesi	İZİNLİ Prof. Dr. Betül ÇELEBİ SALTIK Kurul Üyesi
Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Gülten IŞIK KOÇ Kurul Üyesi	Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Melike Hacer ÖZKAN Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz ALAN Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Güneş GÜNER Kurul Üyesi	