



T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA TÜBERKÜLOZ,
SİTOMEGALOVİRUS VE PNÖMOSİTİS JİROVECİİ
PROFİLAKSİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülsüm Umay Topçu Karadenizli

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2022



T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA TÜBERKÜLOZ,
SİTOMEGALOVİRUS VE PNÖMOSİTİS JİROVECİİ
PROFİLAKSİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülsüm Umay Topçu Karadenizli

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tolga Yıldırım

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında çekinmeden tecrübesine başvurduğum, sorularımı yanıtsız bırakmayan, özverisini ve desteğini yanımda hissettiğim sayın tez danışmanım Prof. Dr. Tolga Yıldırım'a

Çocukları olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim canım annem Ümmühan Bilgin Topçu ve babam Hafız Topçu'ya,

Asistanlık hayatımı güzel hatırlamama vesile olacak canım arkadaşlarım Erdoğan Deniz, Ahmet Burak Fedai, Neslihan Koray Fedai ve Taha Koray Şahin ve onlar gibi desteklerini benden esirgemeyen canım arkadaşım Kübra Özkaya'ya,

Üniversite öğrenimimin başından bu yana beni her konuda sabırla destekleyen hayat arkadaşım Oğuz Han Karadenizli'ye teşekkürlerimi sunarım.

Gülsüm Umay TOPÇU KARADENİZLİ

ANKARA; 2022

ÖZET

Topçu Karadenizli G.U. Renal Transplantasyon Hastalarında Tüberküloz, Sitomegalovirus ve Pnömosistis Jirovecii Profilaksi Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2022. Böbrek nakli hastalarında enfeksiyonlar önemli morbidite nedenleri olup enfeksiyonlarla savaşıma stratejisinde profilaktik tedaviler ve aşılamlar önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada 01.10.2001- 01.02.2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan ve Erişkin Nefroloji Bölümünde takip edilen 630 hasta, aldıkları tüberküloz (TB), sitomegalovirus (CMV) ve *Pneumocystis Jirovecii* pnömonisi (PJP) profilaksileri açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı CMV ve PJP profilaksilerinin etkinliğini araştırmak ve literatürde önerilmesine karşın yan etki profili, direnç riski nedeniyle TB profilaksisi uygulanmayan hastanemizde hastaların TB enfeksiyonu sıklığını, morbidite ve mortalitesini araştırmaktır. Rutin TB profilaksisi kullanılmamasına rağmen 630 hastanın sadece 2'si TB enfeksiyonu geçirmiş olup bu iki hasta takiplerinde başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir ve graft kaybı veya mortalite olmamıştır. 3 hasta profilaktik izoniazid (INH) tedavisi almışken bu hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde ılımlı bir bozulma olmuş, ciddi komplikasyon olmamıştır. Hastaların %59.1'i CMV profilaksisi almış, bu gruptan %80.1'i profilaktik tedaviyi tamamlayabilmiş, kalan grupta başta sitopeni ve kreatinin artışı nedeniyle valgansiklovir profilaksisi kesilmiştir. Profilaksi alan hasta grubunda almayana göre CMV viremisi ($p=0.003$), rejeksiyon ($p=0.07$) ve ölüm ($p<0.001$) anlamlı derecede az görülmüştür. CMV profilaksisinin 3 aya tamamlanmasının ise mortaliteye bir etkisi yokken, viremi riskini azalttığı görülmüştür. ($p=0.030$). Hastaların %54,1'i PJP için profilaktik trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX) profilaksisi almış, bunların %66'sı profilaksi tamamlayabilmiş, kalan grupta başta kreatinin artışı ve sitopeni nedeniyle TMP-SMX profilaksisi kesilmiştir. PJP profilaksisi alan hasta grubunda almayana göre PJP enfeksiyonu ($p=0.008$), rejeksiyon ($p=0.025$) ve ölüm ($p<0.001$)

anlamalı derecede az görülmüştür. 3 ay ve 6 ay profilaksi alan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır($p=0.328$). Hastalarda CMV ve PJP profilaksisi birlikteliği anlamlı derecede yüksek görülmüştür ($p<0.001$). Sonuç olarak CMV profilaksisi ve PJP profilaksisinin morbidite, mortaliteye etkisi çalışmamızca desteklenmiştir. PJP profilaksisi 3 ve 6 ay uygulanmış hastalarda mortalite ve rejeksiyon açısından fark görülmemiştir. Kliniğimizde TB profilaksisi uygulanmamasına rağmen sadece 2 hastanın TB bulguları göstermesi TB profilaksisinin sorgulanması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, Enfeksiyon Profilaksisi, Sitomegalovirus, Pneumocystis Jirovecii, Tüberküloz, Valgansiklovir, TrimetoprimSulfometaksazol, İzoniazid

ABSTRACT

Topçu Karadenizli G.U. Evaluation of Tuberculosis, Cytomegalovirus and Pneumocystis Jirovecii Prophylaxis Efficacy in Renal Transplantation Patients, Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Thesis ANKARA, 2022. Infections are important causes of morbidity in kidney transplant patients and prophylactic treatments and vaccinations play an important role in the strategy to fight infections. In this study, 630 patients who were followed up by the Department of Adult Nephrology at Hacettepe University Hospital between 01.10.2001 and 01.02.2021 were evaluated in terms of tuberculosis, cytomegalovirus and Pneumocystis jirovecii prophylaxis. Although routine tuberculosis prophylaxis was not used, only 2 of the 630 patients had tuberculosis infection and these two patients were successfully treated during follow-up with no graft loss or mortality. While 3 patients received prophylactic isoniazid treatment, these patients had a moderate deterioration in liver function tests and no serious complications. Of the patients, 59.1% received CMV prophylaxis, 80.1% of this group were able to complete prophylactic treatment, and valganciclovir prophylaxis was discontinued in the remaining group, mainly due to cytopenia and increased creatinine. CMV viremia ($p=0.003$), rejection ($p=0.07$) and death ($p<0.001$) were significantly lower in the prophylaxis group compared to the non-prophylaxis group. Completion of CMV prophylaxis for 3 months had no effect on mortality, but reduced the risk of viremia ($p=0.030$). 54.1% of the patients received prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) prophylaxis for PJP, 66% of them were able to complete prophylaxis, and TMP-SMX prophylaxis was discontinued in the remaining group, mainly due to increased creatinine and cytopenia. PJP infection ($p=0.008$), rejection ($p=0.025$) and death ($p<0.001$) were significantly lower in the group of patients who received PJP prophylaxis compared to those who did not. There was no significant difference in mortality and rejection between patients receiving 3 months and 6 months prophylaxis ($p=0.328$). The association of CMV and PJP prophylaxis was significantly higher in patients ($p<0.001$). In conclusion, the effect of CMV prophylaxis and PJP prophylaxis on morbidity and mortality was supported by our study. Although tuberculosis prophylaxis was not administered in our clinic, the

fact that only 2 patients showed signs of tuberculosis suggests that tuberculosis prophylaxis should be questioned.

Keywords: Kidney transplantation, Infection Prophylaxis, Cytomegalovirus, Pneumocystis Jirovecii, Tuberculosis, Valganciclovir, TrimethoprimSulfometaxazole, Isoniazid



İÇİNDEKİLER

<i>TEŞEKKÜR</i>	I
<i>ÖZET</i>	II
<i>ABSTRACT</i>	IV
<i>İÇİNDEKİLER</i>	VI
<i>SİMGELER VE KISALTMALAR</i>	VIII
<i>TABLO DİZİNİ</i>	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1 Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı	3
2.1.2 Böbrek Fonksiyonlarının Ölçümü	3
2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığı Epistemolojisi	5
2.1.4 Kronik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi ve	5
Son Dönem Böbrek Hastalığı	
2.1.5 Son Dönem Böbrek Yetmeliği	7
Epidemiyolojisi	
2.1.6 Renal Replasman Tedavileri	7
2.2.Böbrek Nakli	8
2.2.1. Böbrek Nakli Öncesi Hasta Değerlendirme	8
2.2.1.1.Enfeksiyon Açısından Değerlendirme	12
2.2.1. 2.Aşılama	17
2.2.2. Böbrek Nakli Sonrası Komplikasyonlar	19
2.2.2.1. Böbrek Nakli Sonrası Enfeksiyon	22
Profilaksisi	
2.2.2.2.Böbrek Nakli Sonrası Enfeksiyon	27
Tedavisi	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu	35

3.2.Araştırmanın Etik Kurul Onayı	35
3.3. Araştırma Yöntemi ve Veri Toplama Araçları	35
3.4. Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde Böbrek Nakli Hastalarına Uygulanan Protokol	36
3.5. Verilerin Analizi	36
3.6. Araştırma Bütçesi	37
4. BULGULAR	38
4.1.Hastaların Demografik Özellikleri	38
4.2. Nakil Öncesi ve Sonrası Tüberküloz Tarama ve Profilaksi Bilgileri	40
4.3.Nakil Öncesi ve Sonrası Sitomegalovirus Tarama ve Profilaksi Bilgileri	43
4.4. Nakil Sonrası Dönemde Pneumocytis Tarama ve Profilaksi Bilgileri	44
4.5.Nakil Sonrası Dönemde Tüberküloz Bilgileri	45
4.6. Nakil Sonrası Pneumocytis Bilgileri	46
4.7. Nakil Sonrası Sitomegalovirus Bilgileri	49
5. TARTIŞMA	50
5.1. Tüberküloz	50
5.2. Sitomegalovirus Enfeksiyonu	53
5.3. Pneumocytis Jirovecii Pnömonisi	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
EK-1 : ETİK KURUL ONAYI	61
EK-2: VERİ TOPLAMA FORMU	62
7. KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADEİ Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

AFAS	Antifosfolipid Antikor Sendromu
AKO	Albumin / Kreatinin Oranı
ARB	Anyiotensin Reseptör Blokeri
ARDS	Akut Respiratuar Distress Sendromu
ATG	Anti-Timosit Globulin
AZA	Azatiopürin
B-HCG	İnsan Koryogonadotropini
BK Virus	<i>Brain-Kidney</i> Virus
BKI	Beden Kitle İndeksi
BUN	Kan üre nitrojeni
CKD- EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Sitomegalovirus
DFA	Direkt florasan antikor
DM	Diyabetes Mellitus
DSA	Donör Spesifik Antijen
EBNA	EBV- Nükleer Antijen
EBV	Ebstein-Barr Virus
EBV-VCA	EBV-Viral Kapsid Antijen
EC-MPS	Enterik Kapsüllü Mikofenolat Sodyum
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HBV	Hepatit B virus
HCV	Hepatit C virüs
HD	Hemodiyaliz
HIV	İnsan İmmun Yetmezlik Virusu
HLA	İnsan lökosit antijeni
HSV	Herpes Simpleks Virus
HPV	İnsan Papilloma Virus
HTLV	İnsan T Hücre Lenfotrofik Virusu
IGRA	Interferon Gama Salınım Testi

INH	İzoniazid
IVIG	İntravenöz İmmunglobulin
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KKK	Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak
KMD	Kemik Mineral Dansitometre
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NKF-KDOQI	<i>National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
MDRD	The Modification of Diet in Renal Disease
MGUS	<i>Monoclonal Gamopathy of Undetermined Significance</i>
MMF	Mikofenolat Mofetil
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NEOERICA	New Opportunities for Early Renal Intervention by Computerised Assessment
NHANES III	The National Health and Nutrition Examination Survey III
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCV-13	Pnömonokokal-Konjuge Aşı-13 valanlı
PJP	<i>Pneumocystis Jirovecii</i> Pnömonisi
PPV-23	Pnömonokokal Polisakkarit Aşı-23 valanlı
PRA	Panel Reaktif Antikorları
PTH	Paratiroid Hormonu
RFB	Rifabutin
RIF	Rifampisin
RPT	Rifapentin
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLE	Sistemik Lupus Eritematosus
SOT	Solid Organ Transplantasyonu
TB	Tüberküloz

TMP-SMX	Trimeroprim-sülfometaksazol
TNGFH	Tek nefron glomerüler filtrasyon hızı
TOF-MRG	‘Time-of-flight’ Manyeyik Resonans Görüntüleme
TST	Tüberkülin Deri Testi
VZV	Varisella Zoster Virus



TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1	Latent Tüberküloz Tedavi Stratejileri
Tablo 2.2	Böbrek Nakli Hastalarına Önerilen İnaktif Aşılar
Tablo 2.3	Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar
Tablo 3.1	Hastaların Demografik Özellikleri
Tablo 3.2	Hastaların Aktif ve Latent Tüberküloz Enfeksiyon Açısından Özellikleri
Tablo 3.3	Hastaların Enfeksiyon Profilaksi Öyküsü
Tablo 3.4	Hastaların Profilaksi Tamamlanamama Nedenleri
Tablo 3.5	Tüberküloz Nedeniyle Tedavi Alan Hastaların Demografik Özellikleri
Tablo 3.6	Tüberküloz Nedeniyle Tedavi Alan Hastaların Klinik Özellikleri
Tablo 3.7	Hastaların Pneumocystis Jirovecii Profilaksi Alma Süreleri ile Mortalite İlişkisi
Tablo 3.8	Hastaların Pneumocystis Jirovecii Profilaksi Alma Süreleri ile Rejeksiyon İlişkisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek nakli, günümüzde son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) optimal tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir. Gün geçtikçe Türkiye ve Dünya’da böbrek nakli olan hasta sayısı artmaktadır. Bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalıklar ve kanserle beraber enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenleridir.

Böbrek naklinde enfeksiyon sıklığının artmasının birçok nedeni mevcuttur. Bunlar altta yatan immünolojik anormallikler, kronik böbrek hastalığının (KBH) kendisi, altta yatan diyabet öyküsü, diyaliz öyküsüdür.

Böbrek nakli hastalarında enfeksiyon gelişimini önleme stratejileri hasta eğitimi, profilaktik tedaviler ve etkin aşılamadır. Böbrek nakil hastalarında önerilen profilaktik tedaviler tüberküloz (TB), sitomegalovirus (CMV), *Pneumocystis Jirovecii* pnömonisi (PJP) ve mantar profilaksileridir.

TB profilaksisi olarak literatürde ön planda INH’nin 9 aylık kullanımı önerilmektedir. Bu şekilde nakil sonrası TB sıklığının azaldığı görülmüş ve böbrek nakil merkezlerinde yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir. Buna karşın Türkiye’de dirençli TB enfeksiyonunun sıklığı nedeniyle INH profilaksisinin yeterli olmayabileceği, rifampisin ile kombine profilaksinin daha uygun olduğu ama bunun da ortaya çıkardığı ilaç etkileşimi potansiyeli düşüncesiyle hastanemiz organ nakil merkezinde böbrek nakil alıcılarına TB profilaksisi uygulanmamaktadır. Hastaların yakın takip edilmesi, TB için şüphe eşiğinin düşük tutulması ve nakil sonrası TB saptanırsa profilaksiye ek olarak sadece 2 ay pirazinamid, etambutol tedavisinin eklenmesi şeklinde bir yaklaşım mevcuttur. Çalışmamızın birinci amacı literatürdeki önerilerin aksine TB profilaksisi almayan bu geniş grubun TB açısından verilerinin değerlendirilmesi ve uyguladığımız yöntemin güvenlik ve etkinliğini ortaya koymaktır.

CMV ve Pneumocystis Jirovecii profilaksileri böbrek nakli hastalarında uzun süredir kullanılmakta olup nakil sonrası dönemde CMV ve Pneumocystis Jirovecii enfeksiyonlarını gerek erken gerek geç dönemde önlediği görülmüştür. Çalışmalarda

hastaların morbidite ve mortalite oranlarında düşüş ortaya konmuştur. Ancak bu profilaktik tedaviler ile ilgili de görüş farklılıkları mevcuttur. Özellikle profilaksilerin süresi konusunda net bir görüş birliği elde edilememiştir. Hastaların bir bölümünde profilaksilere bağlı yan etkiler olmakta, bu yan etkilerin hangilerinde profilaksinin kesileceği de bilinmemektedir. Organ nakil kliniğimizde 01.01.2012 tarihinden itibaren tüm erişkin böbrek nakil alıcılarına 3 ay süreyle valgansiklovir ve 6 ay süreyle trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX) profilaksisi uygulanmaktadır. Çalışmamızın ikinci amacı hastanemizde CMV ve Pneumocystis Jirovecii profilaksilerini almış ve almamış hastaları karşılaştırarak profilaksilerin etkinliğini, morbidite ve mortaliteye olan etkisini araştırmak, profilaksiler esnasında yaşanan sorunları gerçek yaşam verisi olarak saptamak ve son olarak da farklı sürelerde alınan profilaksilerin hastaların sağ kalımına olan etkisini gözlemlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünyada ve ülkemizde önemli sağlık sorunlarından biridir. *National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) tarafından hazırlanan 2002 yılı Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Sınıflama Kılavuzuna göre KBH; glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma olsun veya olmasın, sebepten bağımsız bir şekilde böbrekte üç ay veya daha uzun süre devam eden yapısal ve fonksiyonel anormallikler olması ya da böbrek hasarı olsun veya olmasın ACEv'nin ü ay veya daha uzun süredir 60 ml/dk/1,73 m²'den daha düşük olması olarak tanımlanmıştır. GFH kriterlerine göre KBH evrelerine ayrılmıştır (1,2).

2.1.2. Böbrek Fonksiyonlarının Ölçümü ve Evreleme

GFH böbrek fonksiyonunu ölçmekte en sık kullanılan parametredir. GFH'nin düşmesi progresif böbrek hastalığının en önemli göstergesidir (1). '*The Modification of Diet in Renal Disease*' (MDRD) çalışması formülü Amerika Birleşik Devletleri

(ABD) ve dünya genelinde GFH ölçümünde geçmiş dönemde sık kullanılmış bir formüldür (2). Ancak *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) formülünün daha doğru sonuç verdiği çeşitli çalışmalarda gösterildiğinden MDRD'nin yerine şu anda dünyada en geçerli formül olarak kullanılmaktadır (2,3). GFH ölçümünde sistatin C gibi kreatinine göre ırk ve kas kaybından daha az etkilenmesi nedeniyle daha güvenilir ve daha doğru yöntemler (3, 4) olsa da dünya genelinde kullanılabilirlik açısından en yaygın yöntem CKD-EPI olarak görülmektedir. 'Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı' bölümünde belirtildiği üzere hesaplanan GFH değerinin 60 mL/dakikanın altında olması çoğunlukla KBH olarak tanımlanır.

Böbrek hasarı terimi nativ veya transplante böbrekteki patolojik, radyolojik ya da laboratuvar anormalliklerini ifade eder. Böbrek hasarı çoğu zaman aşağıdaki klinik durumların biri veya birkaçının birlikteliğini içerir:

- Albuminüri: Albuminüriyi ölçecek birçok metot belirlenmiş olup spot idrarda gösterilen albümin/kreatinin oranı (AKO) en sık kullanılandır (5, 6). Genelde artmış albüminüri AKO'nın spot idrarda 30 mg/gr (3,4 mg/mmol) veya daha fazla olması olarak tanımlanmaktadır. AKO'nın 30 mg/gr veya üstü olması durumunda, GFH normal bile olsa bütün nedenlere bağlı morbidite ve mortalitede artış olduğu gösterilmiştir (7).
- İdrar sedimentinde anormallikler
- Görüntüleme yöntemleri ile saptanan anormallikler
- Patolojik anormallikler
- Böbrek nakli hikayesi

GFH ve/veya böbrek hasarı belirlendikten sonra tanı bölümünde belirtildiği üzere bu durumun 'kronik' olma durumunun belirlenmesi amacıyla hastanın son 3 aydaki değerleri ve görüntülemeleri incelenir. Eğer kronik olduğuna dair kanıt yoksa GFH veya AKO test tekrarı akut patolojilerin ekartasyonu için gerekmektedir (8, 9).

Evreleme; progresyon riski, hastaların uygun takibi, tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve KBH komplikasyonlarının yönetimi açısından önemlidir (10). Hastalar GFH (G evrelemesi) ve albüminüriye göre (A evrelemesi) göre evrelendirilir. KBH'nın nedeni de bu evreleme sistemine prognostik katkısı nedeniyle önemlidir.

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

KBH bir halk sağlığı problemidir. Ancak hastalığın erken ve orta dönemi genellikle asemptomatik seyrettiği için popülasyon tarama çalışmaları yapılmadan gerçek insidans ve prevalansı belirlemek güçtür. Bu konuda farklı ülkelerde farklı toplum temelli çalışmalar yapılmıştır (11). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 15626 hastada yapılan *The National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) çalışmasında mikroalbuminüri oranı %12, KBH oranı %11 (12); İngiltere'de 130226 hastada yapılan *New Opportunities for Early Renal Intervention by Computerised Assessment* (NEOERICA) çalışmasında KBH oranı kadınlarda %11, erkeklerde %6 (13); Tayvan'da 462293 hastada yapılan TAIWAN çalışmasında ise KBH sıklığı %12 bulunmuştur (14). KBH insidansını hesaplayan az sayıda çalışmadan biri olan Framingham Çalışmasında 18 senelik takip periyodunda hastaların %9'unun KBH geliştirdiği görülmüştür (15).

Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen *Chronic Renal Disease in Turkey* (CREDIT) çalışmasında ülkemizde 10748 hastada KBH prevalansı %15,7; mikroalbuminüri prevelansı %10,2; makroalbuminüri prevelansı %2 olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya göre Türkiye'de kadınlarda KBH prevalansı erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksektir (%18,4'e karşı %12,8; $p<0,001$). Bu durum ön planda altta yatan diyabet, hipertansiyon, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, obezite ve bağ dokusu hastalıklarının kadınlarda daha sık olmasına bağlanmıştır. Aynı şekilde yaşlanma ile prevalansın arttığı da gösterilmiştir. Eşlik eden hipertansiyon %32,7,

diyabet %12,7, obezite %20,1, abdominal obezite %32,1, metabolik sendrom %31,3, dislipidemi %76,3, aktif sigara kullanımı %35,2 olarak saptanmıştır.

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi ve Son Dönem Böbrek Hastalığı

KBH'nın başlangıç prezentasyonu asemptomatik hematüriden diyaliz gerektirecek böbrek yetmezliğine kadar geniş bir spektrumda olabilir. Hastalığın ilerlemesi uzun yıllara yayılan, yavaş bir seyirde olabileceği gibi, kısa sürede kötüleşen ve renal replasman tedavilerine (RRT) ihtiyaç duyan boyutta da olabilir. Hastalıkların primer özelliklerindeki değişikliklere ek olarak bu durum farklı hastalarda böbreğin hasara olan cevabındaki farklılıklardan da kaynaklanabilir. Böbrek, hasara karşı filtrasyon oranını hasar almayan normal nefronlarında artırma eğilimindedir. Bu durum adaptif hiperfiltrasyon olarak tanımlanır. Bu adaptasyona bağlı olarak hafif böbrek hasarı durumunda serum kreatinin konsantrasyonu, elektrolit değerleri ve vücut su dengesi normal veya normale yakın olarak ölçülür. Ancak adaptif hiperfiltrasyon başlangıçta homeostazinin sağlanması açısından yararlı olsa da uzun dönemde hasarlanmayan nefronların glomerüllerindeki hasarı artıran etkenlerden biridir. Bu durum primer hastalık inaktif olsa bile kronik böbrek sürecindeki ilerleme sürecinin mekanizmasını açıklar (16). Tek nefron glomerüler filtrasyon hızı (TNGFH) hesaplanması ile bu patofizyolojik mekanizma açıklanır (17). Artmış TNGFH; obezite, ailede SDBY öyküsü, artmış glomerulosklerozis ve aterosklerozisle doğru orantılıdır; bu değeri azaltan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEI), anjiyotensin 2 reseptör blokörleri (ARB) ve sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörlerinin (18) de böbreği koruyucu özelliklerinin olduğu ve KBH'nın ilerlemesini yavaşlattığı görülmüştür.

Başlangıçta KBH genellikle asemptomatiktir, ancak zaman içinde volüm yüklenmesi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hipertansiyon, anemi, kemik ve mineral

dansitesinde bozukluklar şeklinde kendini göstermeye başlar. SDBY durumunda üremik semptomlar denilen bir grup semptom ortaya çıkmaya başlar. Üremik semptomlar anoreksi, bulantı ve kusma, perikardit, periferik nöropati, çeşitli santral sinir sistemi anomalileri (konsantrasyon kaybı, koma, epilepsi nöbeti...) şeklinde kendini gösterebilir. Bu semptomlar ile serum üre düzeyi arasında direkt bir korelasyon yoktur. Bu semptomlar ortaya çıktıktan sonra hastalar renal replasman tedavileri (RRT) olarak ifade edilen hemodiyaliz (HD), periton diyalizi veya böbrek nakli seçeneklerinden birine ihtiyaç duyarlar.

2.1.5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi

Dünyanın farklı yerlerinde SDBY prevalans ve insidansı farklılık göstermektedir. ABD gibi yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde prevalans artmaya devam etmekle beraber, insidans stabil seyretmektedir. Düşük/orta gelir düzeyindeki ülkelerde ise RRT ulaşma oranının daha düşük seviyede olması nedeniyle SDBY oranları etkilenmektedir. Afrika ülkelerinde RRT ulaşma %15, Asya ülkelerinde %35'lere kadar düşmekte (19); bu coğrafyalardaki hastaların büyük bir bölümü RRT şansı bulamadan hayatlarını kaybetmektedirler. Amerika Birleşik Devletleri Renal Data Sistemin 2022 yılında yayınlanan verilerine göre SDBY hastasında insidans hızı 386/milyon/ yıl olarak hesaplanmıştır (20). SDBY prevalansındaki yükselme artmış RRT'ye bağlı olarak SDBY hastalarının sağ kalımındaki uzamaya bağlı olabilir.

Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre Türkiye'de SDBY prevalansı artmaktadır, 2020 yılı verilerine göre 996,8/1000000 olarak ölçülmüştür. Artışın en önemli nedeni olarak ülkemizde ciddi bir halk sağlığı problemi haline gelen diyabetes mellitus ve yaşlı nüfus oranının artışı gösterilmektedir (21).

2.1.6. Renal Replasman Tedavileri

SDBY durumunda hastalar RRT'ler açısından değerlendirilir. Bunlar hemodiyaliz (HD), periton diyalizi ve böbrek naklidir (22). Böbrek nakline uygun olmayan hastalar veya uygun olan ancak canlı vericisi olmadığı için kadavra böbrek bekleyen hastalarda hastaların komorbid hastalıkları, yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu ve volüm durumuna göre HD veya periton diyalizi seçenekleri değerlendirilir. Ayrıca bu seçeneklere sahip olamayacak gruptaki hastalar için konservatif tedavi seçenekleri uygulanır.

2.2. Böbrek Nakli

Böbrek nakli, SDBY'li hastalarda primer tedavi seçeneğidir. Başarılı böbrek nakli, HD'ye ve periton diyalizine kıyasla hastanın hayat kalitesini artırır; mortalite riskini düşürür. Diyalize başlamadan yapılan nakillerde greft sağ kalımının daha iyi olduğunun gösterilmiş olması nedeniyle pre-emptif böbrek naklinin artırılması amaçlanmalıdır (23).

2.2.1. Böbrek Nakli Öncesi Hastaların Değerlendirilmesi

SDBY hastalarının birçok komorbid durumu olması nedeniyle böbrek nakli öncesinde perioperatif ve nakil sonrası sağ kalım açısından dikkatli bir değerlendirilme yapılmalıdır. 2015 NKF-KDOQI kılavuzu GFH 30 mL/ dakikanın altına düşen her hastanın böbrek nakli açısından değerlendirilmesi için refere edilmesini önerir (24).

Bu aşamada RRT endikasyonu olmasa da ileri dönemde gelişebilecek nakil için kesin kontrendikasyonlar açısından değerlendirme ve rölatif kontrendikasyonlar açısından erken müdahaleye zaman kazandırıcı olması açısından erken yönlendirilme önemlidir (25).

Başlangıç değerlendirmede uygun öykü alma ve fizik muayene, fonksiyonel ve psikososyal değerlendirme, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri yer almaktadır. Bu değerlendirmenin amacı nakil sonrası hasta ve greft sağkalımını artırmak ve uygun seviyede immüsupresyonun belirlenmesidir.

Öyküde primer böbrek hastalığının etiyolojisi (26) ve varsa nativ böbrekten alınan biyopsi raporları; aile öyküsü, potansiyel sensitizasyon risk faktörleri, gebelik ve önceki nakil öyküleri, primer kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler veya periferik vasküler hastalık öyküsü, diyabet, pulmoner hastalıklar, hiperkoagülabiliteler, aktif kanser, aktif enfeksiyon gibi komorbid hastalıklar, immunizasyon öyküsü; psikiyatrik öykü, daha önceki cerrahi öyküleri bulunmalıdır. Fizik muayene vital değerlendirmeyi takiben özellikle beden kitle indeksi (BKİ), serebrovasküler hastalık değerlendirmesi ve bilateral femoral ve pedal nabızları da özellikle içecek şekilde ayrıntılı olmalıdır. Bütün hastalar ayrıntılı psikolojik muayeneden geçirilmeli, uzun dönem immüsupresif tedavi uyumu için psikososyal yeterlilik açısından değerlendirilmelidir (27). Ayrıca sigara, alkol veya madde bağımlılığı açısından sorgulanmalıdır. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2020 kılavuzu hastaların sigara kullanımının canlı donörden nakilden veya bekleme listesine alınmasından en az bir ay önce kesilmesini önerir. (28)

Başlangıç laboratuvar değerlendirmede; tam kan sayımı, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, elektrolitler (sodyum, kalsiyum, potasyum, fosfor), albümin, karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, paratiroid hormonu (PTH), hemoglobin A1c (diyabetik hastalar için), gebelik riski olabilecek her kadın için beta-HCG, idrar tetkiki ve idrar kültürü (idrar çıkışı olan hastalarda), kan grubu, HLA (insan lökosit antijenleri) ve antHLA antikorları, akciğer

grafisi ve elektrokardiyografi (EKG), bilinen diyabet öyküsü olmayan hastalar için açlık kan glukozu ve gerekirse oral glukoz tolerans testi yer alır (29).

SDBY hastalarında genel kanser sıklığında iki kat artış görülmüştür (30). Benzer şekilde başka bir çalışmada aynı yaş grubunda genel popülasyona kıyasla diyaliz hastalarında kanserden ölüm sıklığı 1,5 kat daha yüksek saptanmıştır (31). Kanser taraması kanser mortalitesini azaltmada en kabul gören yöntemdir. Alıcı adaylarında yaşlarına uygun kanser taraması yapılmalıdır.

Aktif malignansi öyküsü böbrek nakli için kontraendikasyon kabul edilmektedir. Bununla beraber Gleason skoru 6'nın altında prostat kanseri, superfisyal melanom-dışı deri kanseri ve <1 cm ve altındaki insidental renal tümörler gibi düşük dereceli kanserler bu tanımlamanın dışında kalır. Ayrıca non-metastatik bazal hücreli ve skuamöz hücreli deri tümörleri, karsinoma insitu tanısı, düşük dereceli <2 cm altında foliküler/papiller tiroid kanseri olanlar, superfisyal mesane tümörleri de nakli geciktirmez. Bu hastalarda küratif tedavi sonrasında nakil düşünülebilir. Küratif tedavi sonrasında böbrek nakli bekleme süreleri kılavuzdan kılavuza farklılık göstermektedir ve hastalar üroloji/ nefroloji/ onkoloji ve ilgili diğer bölümlerce multidisipliner olarak değerlendirilerek nakil zamanlaması kararı verilmelidir.

Nakil öncesi dönemde hastaların pulmoner değerlendirilmesi ile ilgili çalışma sayısı yeterli değildir. Hastalar nakil dışı ameliyatlar açısından kullanılan pulmoner değerlendirmelere göre değerlendirilirler. Akciğer dışı ameliyatların öncesinde rutin akciğer grafisi taramasının yararı gösterilmemişse de (32) böbrek nakli hastalarında sıvı yüklenmesini göstermek için akciğer grafisi sıklıkla kullanılır (33).

Kardiyak hastalık, diyaliz hastalarında ölümün en sık nedenidir. SDBY hastaları genel popülasyona göre artmış koroner arter hastalığı (KAH) (34), azalmış sol ventrikül fonksiyonu, pulmoner hipertansiyon ve kalp kapak hastalığı riski taşımaktadır. Bütün bu nedenlerle ve böbrek nakil operasyonunun morbidite ve mortalite riski nedeniyle hastalar nakil öncesi dönemde öncelikle öykü, fizik muayene ve EKG ile değerlendirilmelidir (35). Kardiyak açıdan asemptomatik hastaların yüksek riskli olan alt grubu (diyabetes mellitus (DM), önceden bilinen KAH, 1 yılın üstünde diyaliz öyküsü, ileri yaş, sigara, hipertansiyon ve dislipidemiden 3'ü veya daha fazla

olması) (36) ve düşük fonksiyonel kapasiteli hastalar için non-invaziv testlerle (örn. stres testi) tarama ve ardından revaskülarizasyon önerilmektedir. . New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre evre 3 ve 4 kalp yetmezliği, geri dönüşümsüz şekilde ejeksiyon fraksiyonunun %30'un altında olması ve çok ciddi kapak hastalığı böbrek nakli için kontraendikasyondur (simultane kalp/böbrek nakli ihtimali hariç).

Buna karşın nakil sonrası kardiyak fonksiyonların düzelebileceği öngörülen hastalarda izole böbrek nakli yapılabilir. Sistemik amiloidoz SDBY'ye neden olabilecek olan nadir bir multisistemik hastalıktır. Ciddi semptomatik kardiyak amiloidozu olan hastalara böbrek nakli yapılması uygun değildir.

SDBY hastalarında periferik arter hastalığı (PAH) öyküsü altta yatan hipertansiyon, DM, sigara kullanımı, anormal kalsiyum ve fosfor dengesi nedeniyle bozulmuştur. SDBY hastalarıyla yapılan bir çalışmada bu grupta %24 hastada PAH varlığı görülmüştür (37). Bu nedenle bu hastalara öncelikle öykü ve fizik muayene ile PAH açısından tarama, ardından yüksek riskli görünen gruba non-invaziv vasküler testler önerilmektedir.

Serebrovasküler olay sonrasında 6 ay ve geçici iskemik atak sonrasında 3 ay geçmeden böbrek nakli yapılmamalıdır (38). Asemptomatik hastaların karotis arter hastalığı açısından taranması önerilmez (39, 40). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan hastalarda eğer ailede intrakraniyal kanama öyküsü varsa ya da şiddetli baş ağrıları varsa '*time-of-flight*' MRG (TOF-MRG) ile tarama önerilir, çünkü bu hasta grubunda intrakraniyal anevrizma riski normal popülasyon ve diğer SDBY hastalarına göre artmıştır. Semptomatik periferik nöropatisi olan hastalara nöroloji muayenesi gerekmektedir, eğer bu nöropati üremiye bağlı progresif periferik bir nöropati olarak değerlendirilirse böbrek nakli açısından aciliyet endikasyonu olabilir.

Peptik ülser hastalığı nakil sonrası dönemde en yaygın gastrointestinal komplikasyondur (41). Peptik ülser hastalığı semptomları olan hastalara nakil öncesi dönemde endoskopik tarama önerilir. Çünkü nakil sonrası dönemde bu hastalarda peptik ülser hastalığının sıklığı ve şiddeti azalsa bile (42), nakil sonrası erken dönemde peptik ülser hastalığında alevlenmeler görülebilir (43). İnflamatuvar bağırsak hastalığı

olan hastalarda aktif hastalık durumunda böbrek nakli ertelenir. Bu hastalarda kolon kanseri açısından tarama lokal kılavuzlara göre yapılmalıdır.

Böbrek nakli adayı bütün hastalar karaciğer fonksiyon testleri ile taranmalıdır. Akut hepatit tablosunda olan hastaların nakli ertelenmelidir. Sirozu olan hastalarda gastroenteroloji konsültasyonu gereklidir, bu hastalarda simultane böbrek-karaciğer nakli düşünülebilir. Eğer izole böbrek nakli yapılacaksa hasta kompanse siroz tablosunda olmalıdırlar.

Arteriyel ve venöz tromboz erken greft kaybının nedenlerindendir (44). Böbrek nakli öncesinde tromboembolik olay, rekürren arteriovenöz tromboz, aterosklerotik olmayan arteriyel tromboz, ailede tromboembolik olay öyküsü olan hastalara trombofili açısından tarama önerilmektedir (38). Sistemik lupus eritematosus (SLE) veya antifosfolipid sendrom (AFAS) öyküsü olan hastalarda antifosfolipid antikor taraması önerilmektedir. Antiagregan tedavi; tekli olması durumunda nakle engel olmamakla beraber dual antiagregan tedavi alan hastalarda dual tedavi sonlanana kadar naklin ertelenmesi önerilmektedir. Antikoagülan tedaviler açısından varfarin, heparin önerilmektedir. Hastalar nakil önceki dönemde sitopenileri mevcut ise etiyoloji açısından araştırılmalıdır. Akut lösemi, yüksek dereceli lenfoma, multipl myelom tanısı olan hastalar nakilden dışlanırken, '*monoclonal gammopathy of undetermined significance*' (MGUS), myelodisplazi, kronik lösemi ve düşük dereceli lenfoma tanısı olan hastalar hematoloji konsültasyonundan sonra multidisipliner değerlendirme sonucu nakil olabilir.

SDBY hastalarının çoğunda kemik ve mineral metabolizma bozukluğu mevcuttur, çalışmalara göre böbrek naklinin ilk altı ayında kemik mineral dansitesi (KMD) %30 oranında kaybedilmektedir (45). Bu nedenle hastaların nakil öncesi dönemde bu açıdan değerlendirilmeleri önemlidir. Her hastada nakil öncesi dönemde PTH düzeyi değerlendirilmelidir.

Hastaların immünolojik değerlendirilmesinde sensitizasyona yol açabilecek durumların öyküsü (kan transfüzyonu, gebelik, aşılama, geçmişte immunsupresyon kullanımı, transplant nefrektomi, ciddi enfeksiyon) alınmalıdır. Sensitizasyona yol

açan durumlar HLA antikorlarının oluşmasına ve donör HLA durumuna göre nakil şansının azalmasına yol açabilir (46).

2.2.1.1. Enfeksiyonlar Açısından Değerlendirme

Böbrek nakli aday hastalar; altta yatan immünolojik anormallikler, KBH'nın kendisi, altta yatan diyabetes mellitus öyküsü, diyaliz öyküsü nedeniyle enfeksiyon hastalıkları açısından risk grubunda yer almaktadırlar.

Böbrek nakli bütün aktif enfeksiyonların klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik olarak eliminasyonuna kadar bekletilmelidir. HD hastalarında özellikle kateter ilişkili enfeksiyonlar (*Staphylococcus aureus* veya koagülaz negatif *Stafilokoklar*, gram negatif mikroorganizmalar ve maya mantarları) ortaya çıkabilir. Periton diyalizi hastalarında peritonit sık görülmekte, kültür negatif bile olsa periton diyalizi sıvısındaki lökosit sayısı ile tanı konulmaktadır. Bazı durumlarda periton diyaliz kateteri kaynaklı olan enfeksiyon durumu kronikleşmekte olup nakil sonrasında periton diyaliz kateterinin çekilmesi tedavi seçeneğidir. Deri ve yumuşak doku hastalıkları özellikle diyabetik hastalarda polimikrobiyaldir. Bu hastalarda osteomyelit veya mikobakteri enfeksiyonları gibi altta yatabilecek enfeksiyon tabloları dışlanmalıdır.

Asemptomatik bakteriyel, paraziter veya fungal kolonizasyonlar böbrek nakline engel değildir. Ancak semptomatik üriner sistem enfeksiyonları nakil öncesinde tedavi edilmelidir. Rutin profilaktik nefrektomi önerilmemekte olup bazı çalışmalarda polikistik böbrek tanısı olan, kist enfeksiyonu öyküsü olan hastaların transplant sırasında profilaktik nefrektomiye gitmelerinin post-transplant üriner sistem enfeksiyonu riskini azalttığı görülmüştür (47,48).

Viral olmayan bazı hastalıklar için nakil öncesinde tarama önerilmektedir. Sifilizin (*Treponema pallidum*) seroloji ile taranması ve pozitif vaka çıkması durumunda nakil öncesinde tedavi edilmesi önerilmektedir. Strongiloides, Chagas

hastalığı ve malarya için endemik bölgelerde nakil öncesinde serolojik tarama önerilmektedir.

Viral enfeksiyonlar nakil sonrası dönemde en sık görülen fırsatçı enfeksiyonlar olup bu nedenle nakil öncesinde risk değerlendirilmesi yapılması açısından taramalar önemlidir.

Varisella zoster virüs (VZV) açısından VZV IgG, kızamık, kızamıkçık, kabakulak için de IgG serolojilerinin bakılması; bu virüslere karşı immünizasyon yoksa nakilden en az 4 hafta önce canlı aşıların yapılması önerilir (Ancak hasta başka bir nedenden ötürü transplant öncesi dönemde de immunsuprese ise aşıların nakil öncesi dönemde yapılması zorunlu değildir). Herpes simplex virüs (HSV) açısından HSV IgG serolojisi bakılması önerilir. HSV açısından seronegatif hastaların seropozitif donörlerinin olması durumunda lokal ve disemine herpes enfeksiyonu riski artacağından antiviral profilaksi gündeme gelebilir. Endemik bölgelerde insan T-hücre lenfotrofik virüs (HTLV) 1-2 IgG serolojisinin taranması da önerilmektedir.

Renal transplant alıcı adaylarında rutin BK virüs taraması önerilmemektedir. BK viremi veya virüri durumunun hasta veya greft sağ kalımı üzerine etkisi konusunda yeterince çalışma bulunmamaktadır (49,50). BK virüs nefropatisine bağlı greft kaybından sonra yapılan yeni nakillerde nefrektominin faydaları açısından net bir görüş bulunmamaktadır. BK virüs nefropatisi tanısı alan 10 böbrek nakil hastasının değerlendirildiği bir çalışmada 7 hastanın nefroüretrektomiye gittiği ve bu hastaların sadece birinin rekürren BK virüs nefropatisi geçirdiği bildirilmişken (51), başka bir çalışmada nefrektominin bir faydasının gösterilmediği belirtilmiştir (52).

Tüberküloz Açısından Değerlendirme:

Özellikle endemik alanlarda yaşayan hastalarda KBH'lı hastaları etkileyebilecek bir enfeksiyon da TBdur (TB).

Aktif TB tedavisi süresi en az altı ay süren, kompleks ve komplikasyon oranları yüksek bir tedavidir (53). Çoklu ilaç direnci olan TB vakaları ise vakaların %2-5'ini oluşturmakta olup, primer TB tedavisi için kullanılan bazı ilaçlara direnç oranları %20'lere varmaktadır ve Dünya Sağlık Örgütü bu hastalara en az 20 ay tedavi önermektedir (54). Bir meta-analizde çoklu ilaç dirençli TB vakalarının sadece %65'inde kür oranlarına ulaşılabildiği saptanmıştır (55). Tercihen aktif TB olan hastalarda tedavi nakilden önce başlatılmalıdır. Ancak yapılan çalışmalarda terapinin 3 ve 6. ayı arasında yapılan nakillerin sonrasında da TB açısından kür elde edilebildiği saptanmıştır (56, 57). KDIGO 2020 Böbrek Nakli Kılavuzunda aktif TB olan hastaların en azından kültür negatif safhaya gelmeleri veya radyolojik gelişme göstermiş olmaları önerilmektedir (38). Diyaliz için uygun damar giriş imkanı bulanamayan hastalarda nakil tedavi öncesinde yapılmak durumunda kalınabilir, bu tip senaryolarda kar-zarar dengesi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Latent TB dünyada genel sağlık sorunudur ve dünya nüfusunun ¼'ü enfektedir. Post-transplant evrede TB reaktivasyon riski genel popülasyona göre 20-55 kat artmaktadır. Endemik olmayan ülkelerin (<20/100000 vaka) çoğunda temaslı sorgulanması ve tedavinin tamamlandığından emin olunmasına yönelik ülkemizde 'Doğrudan Gözetimli Tedavi' olarak adlandırılana benzer kontrol stratejileriyle yayılım kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır. Bu nedenle birçok kılavuz latent TB'nin 'TB Deri Testi' (TST) veya 'Interferon Gama Salınım Testi' (IGRA) veya akciğer grafisi ile taranmasını önermektedir. Özellikle TST'nin diyaliz hastalarında düşük sensitivitesi olması nedeniyle IGRA ve akciğer grafisi ile beraber değerlendirilmesi önerilen çalışmalar vardır (58). Bir çalışmada pozitif TST ve akciğer grafisinde iyileşmiş TB bulgularının görülmesi post-transplant TB için anlamlı bir risk faktörü olarak görülmüştür (59). TB için tarama yapılması durumunda tarama bekleme evresinde yıllık olarak devam etmelidir. Latent TB saptanması durumunda tedavi için birçok tedavi rejimi mevcuttur (56, 60, 61). Nakil öncesi dönemde tedavinin süresi hakkında ortak fikir olmamakla beraber genel yaklaşım anti-TB ilaçların tolere edildiği görüldükten sonra naklin gerçekleştirilmesidir. Eğer latent TB açısından tedavi başlanacak ve nakil öncesi dönemde başlanamamışsa, post-transplant TB vakalarının

ilk bir yılda daha çok görüldüğü göz önünde bulundurularak nakil sonrasında 1-2 hafta içinde tedavi başlanmalıdır (62, 63).

Düşük prevalanslı ülkelerde TB taraması nakil öncesi dönemde yapılmaktayken orta ve yüksek prevalanslı ülkelerde yüksek pozitiflik oranları ve primer anti-TB ilaçlara direnç oranları nedeniyle uygulanabilir ve kost-efektif olmamaktadır. Bu nedenle KDIGO 2020 Böbrek Nakli Kılavuzunda endemik ülkelerde tarama stratejilerinin lokal kılavuzlara göre yapılmasını, tercihen bu gruba minimum olarak akciğer grafisi taranmasından sonra profilaktik tedavinin TST ve IGRA'dan bağımsız bir şekilde uygulanması savunulmaktadır (38).

Önerilen profilaksi (latent TB tedavi) stratejileri Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1.: Latent Tüberküloz Tedavisi Stratejileri

Birinci basamak tedaviler	Alternatif tedaviler
9 ay INH *	6 ay INH
4 ay RIF **	4 ay RFB ****
Haftalık RPT***/INH x12 doz	3 ay INH/RIF
	3 ay INH + RIF (64)

(*İsoniazid, **Rifampisin, *** Rifapentin, ****Rifabutin)

Sitomegalovirus Açısından Değerlendirme:

Nakil öncesi dönemde CMV açısından değerlendirme donörün ve hastanın CMV IgG değerlerinin taranması şeklinde yapılmaktadır. Eğer aday CMV seronegatif, ancak donör seropozitif ise alıcı adayı CMV enfeksiyonu açısından yüksek riskli kabul edilmektedir. CMV reaktivasyonu açısından başka bir riskli grup anti-timosit globülin (ATG) alan hastalardır. Bu hastalarda profilaktik veya preemptif tedavi önerilmektedir (65). Eğer alıcı adayı CMV seronegatif ise seroloji nakil sonrasında tekrarlanmalıdır.

Bu konu da nakil sonrası profilaksiler kısmında ayrıntılı olarak değerlendirilecektir.

Hepatit Aısından Değerlendirme:

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu olması veya kompanse karaciğer sirozu olması nakil aısından kontrendikasyon oluşturmazken, dekompanse sirozu olan vakalar karaciğer-böbrek nakli aısından uygun merkeze sevk edilmelidir. HCV pozitifliği olan hastalara direk etkili antiviral tedavi nakil öncesi veya sonrasında önerilmektedir. Hastaların hepatit B virüs (HBV) aısından HbsAg, anti-HBs, antiHBc ile taranması, HBsAg ve anti- HBc pozitifliği olan hastalarda HBV-DNA görölmesi HbsAg ve HBV-DNA pozitifliği olan hastaların uygun antiviral tedavi aısından yönlendirilmesi önerilmektedir. AntiHBc pozitifliği olan hastalara ise reaktivasyon riski düşük ise tedavi önerilmemektedir. Post-nakil döneminde 1 sene HbsAg ve HBV-DNA ile takip önerilmektedir (66).

İnsan İmmun Yetmezlik Virusu (HIV) Aısından Değerlendirme

Böbrek nakline hazırlanılan bütün hastalara viral seroloji ile HIV taraması önerilir. HIV enfeksiyonu saptanan hastalar nakilden dışlanmaz, ancak bu hastalar, bu konuda tecrübeli olan bir merkeze yönlendirilmelidirler. Hastalar viral yükleri, T hücre sayıları, direnç oranları ile birlikte değerlendirilmelidirler. HIV pozitif olan hastalar antiretroviral tedavi altında stabil dönemdeyken nakil aısından değerlendirilmelidir. Böylelikle ilaç-ilacı etkileşimi riski de minimuma indirilmiş olur.

Epstein Barr Virus (EBV) Açısından Değerlendirme

Epstein-Barr virüs (EBV) açısından değerlendirmenin EBV viral kapsid antijen IgG ve/veya EBV nükleer antijen (EBNA) IgG ile yapılması önerilir. Alıcı adayının EBV seronegatif, donörün seropozitif EBV'ye sahip olması post-nakil dönemde EBV enfeksiyonu ve post-transplant lenfoproliferatif hastalık riskini artırır (67).

2.2.1.2. Aşılama

Aşılama enfeksiyon hastalıklarından korunmada en önemli stratejidir. Yapılan çalışmalarda SDBY hastalarında olan immün sistem zayıflığına rağmen, nakil sonrası ile karşılaştırıldığında nakil öncesi dönemde aşılarla immün cevabın daha iyi uyarılabildiği gösterilmiştir. Özellikle canlı atenué aşılar nakil sonrası kontrendike oldukları için nakil öncesi dönemde uygulanmalıdır.

Eğer değerlendirmede seronegatif olarak değerlendirildiyse hastalar nakil öncesi evrede Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık (KKK) aşısı (68) ve VZV (69) aşılarını olmalıdır. Nakil öncesinde yapılan Herpes Zoster aşısı 50 yaşın üstünde VZV IgG pozitif olan hastalarda nakil sonrası zona riskini önlemede etkilidir (70). İnaktive aşılar nakil öncesi veya sonrası dönemde uygulanabilmektedir. Böbrek nakli hastalarına önerilen inaktif aşılar Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Splenektomize olan veya post-transplant splenektomi açısından risk altında olan hastalara nakil öncesi dönemde hemofilus, pnömokok ve meningokok aşıları önerilir. Meningokok aşısı ayrıca endemik bölgelere seyahati olan hastalara da önerilmektedir. Arada 8 hafta olacak şekilde iki doz kuadrivalan aşı (A, C, Y, W-135) yeterlidir. Ancak ekulizumab veya başka kompleman inhibitörü tedavi alacak olan hastalarda uygulanacak meningokok aşısının serogrup B'yi de içermesi gerekmektedir. Hastalara seyahat öykülerine, yaşa, endemik bölgelerde bulunup

bulmamalarına göre kuduz, kene kaynaklı meningoensefalit, *Salmonella typhi*, sarı humma aşısı da önerilebilir.

Tablo 2.2.: Böbrek Nakli Hastalarına Önerilen İnaktif Aşılar

Rutin Aşılar	Öneriler
Difteri, Pertussis, Polio, Hemofilus İnfluenza tip B	
Pnömonokok aşısı (Pnömonokal valan), PPV23 (Pnömonokal polisakkarit aşı-23 valan)	PCV13 aşı-13 (Pnömonokal) Meningokok B aşısı Herpes Zoster Subunit
İnfluenza	
Hepatit B	Genelde çocukluk çağında yapılır.
Hepatit A	Bir doz PCV13 sonrasında bir doz PPV23 aşısı önerilir. Arada 8 hafta olması önerilir. İlk PPV23'ten 5 yıl sonra ek doz
İnsan Papillomavirus (HPV)	Yıllık tek doz önerilir 0,1,6. ayda önerilir. Anti-Hbs titresi yıllık kontrol edilir, eğer<10 IU/mL ise ek doz yapılır.
Meningokok kuadrivalan konjuge (Serogrup A, C, Y, W-135)	

0,2 ayda önerilir. Titre kontrol edilir. Yeterli değilse tekrarlanır.	Risk devam ediyorsa 5 yılda bir tekrarlanır.
9-45 yaş arası bütün kadın ve erkeklere 3 doz Ek doz yok.	Tek doz, eğer ekulizumab planı varsa
8 hafta aralı 2 doz ile yapılır. (splenektomi, endemik alana seyahat planı, ekulizumab planı varsa)	50 yaş ve üstü hastalarda, IgG pozitifse 2 doz (0, 2-6 aylarda) 50 yaşın altında yararı bilinmiyor.

2.2.2. Böbrek Nakli Sonrası Komplikasyonlar

Nakil sonrası dönemde komplikasyonlar erken dönem komplikasyonları ve geç dönem komplikasyonu olarak ikiye ayrılır.

Erken dönem komplikasyonlar hiperakut rejeksiyon, primer non-fonksiyone böbrek, gecikmiş greft fonksiyonu, greft disfonksiyonu, akut rejeksiyon, asit baz ve sıvı dengesizlikleri, cerrahi komplikasyonlar ve enfeksiyonlardan oluşmaktadır.

Hiperakut rejeksiyon anti-HLA, anti-A, anti-B ve anti-endothelial antikorlar nedeniyle ortaya çıkar. Günümüzde nakil öncesi etkin immünolojik tarama nedeniyle daha nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Antikorlar nakil sonrasında damar endoteline bağlanarak mikrovasküler tromboza ve nekroza neden olmaktadır; bu nedenle transplante böbrek siyanoza gider. Transplante edilen böbreğin eksizyonunu gerektiren geri dönüşümsüz bir olaydır.

Primer non-fonksiyone böbrek, genelde kadavra nakillerinde, sensitizasyonu olan ve aterosklerotik damar hastalığı olan hastalarda görülen ameliyat sonrasında transplante böbrek renal arter-veni açık olmasına ve immüsupresyon sağlanmasına rağmen böbreğin çalışmaması durumunu ifade eden nadir bir komplikasyondur. Bu durumda da transplante böbrek çıkarılmalıdır.

Gecikmiş greft fonksiyonu, nakil sonrası ilk haftada HD ihtiyacı görülmesi ve bu durumu açıklayacak rejeksiyon bulgusunun olmaması ile tanı alır. Böbrek fonksiyone olana kadar immüsupresyon devam ettirilmelidir. Nedenleri iskemi reperfüzyon hasarı, hipovolemi, marjinal böbrek kullanımı, nefrotoksitedir.

Greft disfonksiyonu, hasta serum kreatinininde 0,3 mg/dL ve/veya bazal serum kreatinininde %30-50'lik artış olarak tanımlanır. Bu durumlarda öncelikle prerenal nedenler (hipovolemi, sepsis, kalsinörin inhibitörlerin vazokonstriktif etkisi) ve postrenal nedenler ekarte edilmelidir.

Akut rejeksiyon, immün sistemin transplante böbreğe immün yanıt oluşturmada sonucu ortaya çıkan rejeksiyon tipidir. Akut rejeksiyon hücresel immünite, humoral immünite ve doğal immün sistem kaynaklı olabilir. T hücrelerin ön planda rol aldığı rejeksiyon akut hücresel rejeksiyon, hastada nakil öncesinde veya sonrasında gelişen donör spesifik antijenlerin (DSA) yol oynadığı rejeksiyon ise akut antikor aracılı rejeksiyon adını alır. Hücresel rejeksiyonda tanıda altın standart biyopsi olmakla beraber radyolojik olarak rezistif indeksin 0.8'in üstüne çıkması gibi belirteçler de tanı hakkında fikir verebilmektedir. Akut antikor aracılı rejeksiyon tanısı da aynı şekilde biyopside peritübüler kapillerlerde nötrofil ve mononükleer hücrelerin bulunması, C4d boyanması ve kanda DSA pozitifliğinin bulunması ile konmaktadır. Akut hücresel rejeksiyonda pulse steroid, eğer pulse steroide yanıtsızsa ATG kullanılırken; akut antikor aracılı rejeksiyonda ise ön planda plazma değişimi, intravenöz immünglobulin (IVIG), rituksimab tedavilerinin yeri vardır.

Asit-baz, sıvı elektrolit dengesizlikleri, özellikle hiponatremi, hiperkalemi, hipokalemi, hipofosfatemi ve hiperkalsemi sık görülmektedir. Hiponatremi volüm durumu ile; hiperkalemi transplante böbrekte fonksiyon bozukluğu nedeniyle metabolik asidozla, TMP-SMX ve kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı ile, hiperkalsemi SDBY sürecinde gelişmiş olan ve tedavi edilmeyen tersiyer hiperparatiroidi ile ilişkili olup her birine yönelik spesifik tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Cerrahi komplikasyonlar, kanama ve hematoma oluşumu, renal arter trombozu, renal ven trombozu, renal arter stenozu, üreter darlığı, üriner sistem kaçağı, lenfoselden oluşmaktadır.

Erken dönem enfeksiyonları (ilk 1 ay) daha çok verici kaynaklı, cerrahi yara yeri enfeksiyonları, karın içi enfeksiyonlar, kateter kaynaklı enfeksiyonlar olarak görülmektedir. Enfeksiyöz komplikasyonlar daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Geç dönem komplikasyonları ise malignite, kardiyovasküler komplikasyonlar, kemik-mineral metabolizmasında bozulma, kronik transplant nefropatisi ve enfeksiyondur.

Kronik immünsupresyon, kronik antijenik uyarı, uzamış immünsupresyona bağlı onkojenik virüslere olan duyarlılık artışı, bazı immünsupresif ilaçların direkt neoplastik etkisi, uzun süreli üremi öyküsü ve genetik predispozan faktörler nedeniyle böbrek nakli hastalarında maligniteye eğilim mevcuttur. Özellikle cilt skuamoz hücreli karsinomu, cilt bazal hücreli karsinomu (en sık), kaposi sarkomu (genelde bacaklarda ortaya çıkmakla beraber, üst ekstremiteler ve gövdede; zaman zaman da lenf düğümü, gastrointestinal sistem ve akciğerde de görülmektedir), post-transplant lenfoproliferatif hastalık (ikinci sıklıkta; ATG kullanan hastalarda daha belirgin; EBV ile ilişkili) riski belirgin artarken non-hodgkin lenfoma gibi hematolojik hastalıklar ve akciğer, kolon, serviks, meme gibi soliter tümörlere de yatkınlığın arttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Böbrek nakli hastalarında özellikle cilt malignitelerinin sık olması nedeniyle güneşten korunma (gerekirse koruyucu güneş kremleri kullanılması), yıllık dermatolojik muayene yapılması önemlidir. Hastalarda immünsupresif tedavi ile maligniteler arasında ilişki görülmüş olsa da mTOR (*mammalian target of rapamycin*) inhibitörü tedavilerine geçilmesiyle olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Başarılı böbrek nakli sonrasında kardiyovasküler mortalitede SDBY hastalarına göre azalma olsa da (71), bu hasta grubunda da kardiyovasküler risk normal popülasyona göre artmıştır (72). Özellikle 65 yaş altı grupta kardiyovasküler mortalite artışı, aterosklerotik plak sıklığı, damar hastalıkları riski artmıştır (73). Hastalarda hipertansiyon, DM, dislipidemi, sigara içimi, yaş (erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş üstü), cinsiyet, ırk, aile öyküsü, metabolik sendrom gibi nakilden bağımsız risk faktörlerinin yanı sıra nakille bağlantılı risk faktörleri de artan riskin nedenleri arasında yer alır. Bu risk faktörleri immünsupresif ilaçlar, KBH, proteinüri ve anemiden oluşmaktadır. Bütün bu nedenlerden dolayı böbrek nakli hastalarına yılda bir risk faktörü açısından değerlendirme, EKG, ekokardiyografi (EKO) taraması; iki veya daha fazla risk faktörü/ anormal EKG/anormal EKO durumunda her üç yılda bir girişimsel olmayan testler (örn: stress testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi); anormal bulgular

görülmesi veya hastanın semptomatik olması durumunda koroner anjiyografi ile değerlendirme önerilir. Sigara içen hastalara sigara bırakılması tavsiye edilmeli, obez hastalar uygun diyet tedavisine veya ek tedavi yöntemlerine yönlendirilmeli, kan basıncı hedefi 130/80 mmHg olacak şekilde normotansiyon sağlanmalı, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) 100 mg/dL'nin altı hedeflenecek şekilde gerekirse statin tedavisi başlanmalı, trigliserid seviyesi 500 mg/dL'nin altında tutulmalıdır (74).

Yapılan çalışmalarda böbrek nakli sonrasında ilk 6-12 ayda KMD'de hızlı düşüş olduğu görülmüştür (75). Bu hastalarda KBH nedenli kemik mineral bozukluğuna ve osteoporozun klasik risk faktörlerine ek olarak kronik steroid kullanımı başta olmak üzere immunsupresif tedavinin (76-78) etyolojide önemli yer oynadığı düşünülmektedir. Osteoporoz özellikle nakilden sonraki ilk altı ay kortikosteroid dozunun daha yüksek olduğu dönemde karşımıza çıkmaktadır (79). Tedavide ön planda glukokortikoidlerin minimalizasyonu ve D vitamini analoglar yer alır. Eğer persistan hiperparatiroidizm mevcutsa bu tablo tedavi edilmelidir.

Osteonekroz (avasküler veya iskemik nekroz) nakil sonrası sık komplikasyonlardan biridir (80). Glukokortikoidler bu durumda da ana nedeni oluşturmaktadır. Aynı şekilde nakil öncesi kemik mineral metabolizması bozuklukları, aşırı kilo alımı, pretransplant dönem diyaliz tedavisinin uzun olması, hiperparatiroidizm ve immün supresif tedavi (bazı yayınlarda siklosporinin osteoporoz ve osteonekroz riskini artırdığına ilişkin kanıtlar öne sürülmüştür (81). Tanıda altın standart manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). Tedavide cerrahi seçenekler ve kortikosteroidin kesilmesi önerilmektedir ancak avasküler nekroz durumu kortikosteroid kesilmesi ile geri dönmemektedir.

2.2.2.1. Böbrek Nakli Sonrası Enfeksiyon Profilaksisi

Nakil sonrası enfeksiyon sıklığı artmaktadır. Bu enfeksiyonlar toplum kaynaklı genel patojenler olabilecekleri gibi, fırsatçı etkenler de olabilmektedir. Ayrıcı immün cevabın baskılanması nedeniyle semptom ve bulgular silik olduğundan enfeksiyon

tanısı zorlaşabilmektedir. Tanıda yine baskılanan immün cevap nedeniyle serolojik testlerin yol göstericiliği azalabilir, daha çok polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), direkt antijen testleri veya doku biyopsileri ile görüntüleme yöntemleri ön plana geçer. Enfeksiyon tedavi döneminde ise ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Nakil sonrasında ilk 1 ay içinde verici kaynaklı enfeksiyonlar, cerrahi yara yeri enfeksiyonları ve karın içi enfeksiyonları, hastane kaynaklı enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonları sık görülmekteyken, 1-6. ay arası dönemde daha çok fırsatçı enfeksiyonlar öne çıkmaktadır. Bu dönem idame immünsupresif tedavinin devam ettiği, indüksiyon tedavisinin de etkisinin devam ettiği dönem olarak CMV, HSV, VZV, BK virüs, PJP, Aspergillus ve Nocardia enfeksiyonları açısından risklidir. Altıncı aydan sonraki dönemde ise toplum kaynaklı enfeksiyonlar fırsatçı enfeksiyonların önüne geçer ancak fırsatçı enfeksiyonlar da devam etmektedir. Rejeksiyon gibi durumlarda tekrar kuvvetlendirilen immünsupresif tedaviye bağlı olarak bu dönemde de fırsatçı enfeksiyonların sıklığı artabilir.

Viral enfeksiyonlar solid organ nakli sonrasında en sık görülen enfeksiyonlar olup bunların arasında CMV enfeksiyonları en ön plandadır. Nakil öncesinde alıcı ve verici CMV seroloji durumu taranmaktadır. Serolojik duruma göre antiviral profilaksi uygulanmaktadır. CMV profilaksisi ayrıntılı şekilde ele alınacaktır. Öte yandan HBV pozitif transplant alıcılarında hastalık tekrarının önlenmesi amacıyla greft fonksiyonu devam ettiği ve hasta immünsupresif tedavi aldığı süre boyunca antiviral profilaksi önerilmektedir. Enfeksiyon profilaksisinde aşılamanın rolü nakil hazırlık bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Sitomegalovirus Profilaksisi

CMV immünsupresif hastalarda nakil sonrası sıklıkla enfeksiyona yol açan bir patojendir (82). Nakil sonrası CMV enfeksiyonu allograft kaybı ve ölümle ilişkilendirmiştir (83). Profilaktik tedavi reaktivasyon riskini azaltmaktadır, ancak

tamamen bu riski yok etmemektedir. Tedavinin yarıda kesilmesi de benzer tablolara yol açabilmektedir (84).

CMV renal hücrelerde direkt sitopatik etkiye yol açarak allograft kaybına yol açabilir (85) veya indirekt olarak HLA ve adhezyon moleküllerinin upregülasyonuna yol açarak akut allograft rejeksiyonu ardından allograft kaybı ve ölüme yol açabilir (86).

CMV böbrek nakli hastalarında çeşitli tablolara karşımıza çıkabilmektedir: Aktif CMV enfeksiyonu; CMV'nin kanda semptomun olup olmamasından bağımsız bir şekilde çoğalmasına verilen isimdir. CMV hastalığı; semptomlarla beraber ilgili doku/örnekte CMV tespit edilebilmesidir. CMV hastalığı; CMV sendromu ve doku invaziv CMV hastalığı olarak ikiye ayrılır. CMV sendromu kanda CMV replikasyonunun gösterilmesi ile beraber ateş, halsizlik, artralji, lökopeni ve trombositopeninin gösterilmesi ancak doku tutulumu olmaması durumuna verilen isimdir. Doku invaziv CMV hastalığı ise son organ hasarına ait klinik semptomlar ile ilgili örnekten CMV'nin gösterilebildiği duruma verilen isimdir (87-89).

CMV enfeksiyonundaki primer risk faktörü hasta ve donörün serolojik durumudur. CMV IgG pozitif donör ve negatif alıcı (D+/R-) hastalar CMV hastalığı açısından en yüksek riske sahip olup (90), bu hastalarda profilaktik tedavinin uygulanmadığı durumlarda %70'e yakın CMV enfeksiyonu ve ardından % 56 CMV hastalığı gelişimi görüldüğü gösterilmiştir (91). Yapılan bir çalışmada yüksek riskli hasta grubunda kemoprofilaksinin CMV hastalığını %60 oranında azalttığı görülmüştür (92). R+ olgularda enfeksiyon riski benzer olmakla beraber CMV hastalığı riski daha düşüktür (91). D-/R- olgularda ise CMV enfeksiyonu ve hastalığı riski çok düşüktür (93).

CMV enfeksiyonu geçirmedeki diğer risk faktörleri böbrek nakli indüksiyon ve akut selüler rejeksiyon durumlarında lenfosit baskılayıcı ajan kullanımı (ATG gibi) (94), idame immünsupresyonda mikofenolat mofetil (MMF) kullanımı (95), nakil öncesi ve sonrası dönemde olan lenfopeni (96) ve belatacept (96) kullanımınıdır. Antilenfosit tedavi seçenekleri arasında basiliksimab ve daklizumab CMV insidansını artırmıyor görülmektedir (97). İmmünsupresif tedavilerle CMV enfeksiyonları

arasındaki ilişki araştırılan bir çalışmada siklosporin CMV riskini artırıyor görülmüşken sirolimus protektif olarak görülmüştür (98).

Profilaksi stratejileri immünsupresyonun optimizasyonu ve ilaç profilaksisidir. İmmünsupresyonun rutin olarak kontrolü, kan sayımı ile lenfosit sayımının düzenli olarak ölçülerek rejeksiyon riski de göz önünde bulundurularak gerekirse antimetabolit dozunun düşülmesi veya lenfopeninin olabilecek diğer nedenleri açısından hastaların araştırılması önemlidir.

CMV D-/R- hastalar dışındaki tüm alıcılara rutin profilaksi önerilmektedir. Nakil sonrasında 3-6 ay arasında kullanım önerilmektedir. Profilaktik tedavi stratejileri oral gansiklovir, yüksek doz oral valasiklovir, oral valgansiklovir veya CMV enfeksiyonu açısından haftalık veya iki haftada bir CMV PCR tarama sonucu tespit edildiğinde en az 21 gün iv gansiklovir veya oral valgansiklovir tedavisinin uygulandığı preemptif tedavidir (99). CMV profilaksisinin de lökopeni, diyare gibi bazı durumlarda %50'lere ulaşan yan etkileri olabilmektedir (100). Preemptif tedavi yöntemi bu durumdan korunmak üzere planlanmıştır. Profilaksi ve preemptif tedavinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda CMV enfeksiyonlarının profilaksi gurubunda anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (101, 102). CMV hastalığı açısından iki grupta benzer oranlar görülen çalışmalar mevcutken (103), bazı çalışmalarda da CMV hastalığı da preemptif grupta yüksek görülmesine rağmen allogreft rejeksiyonu ve ölüm oranları aynı olarak saptanmıştır (104, 105). Bütün bu nedenlerle D+/R+ ve D+/R- olgularda her iki yöntem de kullanılabilse de D+/R- olgulara ön planda profilaktik tedavi önerilir. D+/R- olgulara 6 ay günde 1 defa 900 mg valgansiklovir profilaksisi, R+ olgulara 3 ay 1 defa 900 mg valgansiklovir profilaksisi önerilmektedir. Hastalarda GFH'a göre doz ayarlaması gerekmektedir. Valasiklovir ve gansiklovir tedavisinin de hiç profilaktik tedavi vermemeye göre allogreft rejeksiyonunu azalttığı gösterilmiştir (104). Asiklovir ise böbrek yetmezlikli hastalarda trombotik mikroanjyopati ve ensefalopati riskini artırabileceğinden önerilmez. Maribavir de CMV önleme ve tedavide araştırılmakta olan bir ajandır. Valgansiklovir ve maribavirin karşılaştırmalı bir çalışmasında solid organ ve hematolojik kök hücre nakli sonrası CMV reaktivasyonunda iki ilaç arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir, ancak

maribavir kolunda gastrointestinal yan etkiler daha fazlayken valgansiklovir kolunda nötropeni daha sık görülmüştür (106).

Profilaktik tedavinin optimal süresi hakkında kesin görüş birliğine ulaşılamamıştır. Ancak yukarıda da bahsedildiği gibi yüksek riskli hastalarda 6 aya kadar olan profilaksinin etkin olduğuna ilişkin görüşler mevcuttur (107, 108). Doz olarak yüksek riskli hasta grubuna günlük 900 mg valgansiklovir önerilmektedir. 450 mg ile profilaksi bazı merkezlerde uygulansa da yüksek riskli hasta grubunda hem hastalık riski hem de direnç gelişimi açısından 900 mg önerilmektedir.

CMV profilaksisi aynı zamanda HSV için de koruma sağladığından dolayı sadece CMV profilaksisi yapılmayan CMV D-/R- olgulara günde 2 defa 200 mg asiklovir profilaksisi HSV enfeksiyonlarından korunma için önerilmektedir.

Pnömosistis Jirovecii Pnömonisi Profilaksisi

Pneumocystis jirovecii immün sistemi baskılanmış olan hastalarda pnömoni tablosuna yol açtığı bilinen bir mikroorganizmadır (109). Trimetoprim-sultamethoksazol (TMP-SMX) profilaksisi öncesinde nakil sonrasında %10-15'ten özellikle akciğer naklinde %70'lere varan PJP oranları saptanmıştır. Profilaksi sonrasındaki dönemde PJP oranlarında ciddi düşüş gözlenmiştir (110).

20 mg ve üzeri prednizolon ve eş değeri kortikosteroid tedavisini bir ay veya daha fazla süre kullanacak olan ve ek immünsupresif hastalığı olan veya immünsupresif ilaç kullanan hastalara TMP-SMX profilaksisi önerilmektedir.

Profilaksi dozu 480 mg günde 1 veya 960 mg haftada 2-3 tablet olarak belirlenmiştir. Bu profilaksi ile PJP'nin yanı sıra birçok üriner, respiratuar, gastrointestinal enfeksiyonlar, Toxoplasma, Listeria, Isospora ve Nocardia türlerine karşı da koruma sağlanmaktadır (111). Profilaktik tedavinin 6-12 ay arasında kullanımı

önerilmektedir. Sülfonamid hipersensitivitesi gibi tablolar nedeniyle TMP/SMX tedavisi alamayan hastalara alternatif profilaksi seçeneği olarak atovaquon, dapson veya pentamidin önerilmektedir. Bunlar HIV hastalarında yapılan çalışmalara göre TMP-SMX tedavisine göre daha düşük etkisi olan tedaviler olup pentamidinin bir avantajı TB karşı profilakside de kullanılabilir oluşudur.

PJP profilaksisi kesilmesi sürecinde hastanın aldığı tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek doz steroid tedavisi kullanan hastalarda tedavinin kesilmesi PJP riskinde artışa neden olabilir, bu nedenle bazı çalışmalarda HIV pozitif hastalarda olduğu gibi negatif hastalarda da CD4 sayısı göz önünde bulundurularak tedavi kesilmesi önerilmektedir (112). TMP-SMX yan etkileri arasında lökopeni, trombositopeni, ciddi dermatolojik yan etkiler, sülfonamid allerjisi, kreatininde artış, transaminazlarda artış ve hiperkalemi sayılabilir.

Profilaksi ile amaç kolonizasyonu ortadan kaldırmak değildir, TMP-SMX antiprotozoal bir ilaç olduğundan ancak antifungal bir ilaç olmadığından trofozoit formuna etkili iken kist formuna etkili değildir. Bu nedenle kolonizasyona bir faydası olmamaktadır. Bir çalışmada böbrek nakli hastaların %1,6'sında PJP kolonizasyonu olduğu bulunmuştur (113).

Tüberküloz Profilaksisi

TB endemik ülkelerde hala enfeksiyona bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindendir (114). TB nakil hastalarında fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilecek patojenlerden biridir (115). Bazı gözlemsel çalışmalarda organ nakil hastalarında TB prevalansı genel popülasyona göre 20-70 kat arası artmış olarak görülmektedir (115). Endemik ülkelerde bu insidans artmaktadır. Nakil hastalarında direkt transplante organın enfekte olması, multisistemik tutulum ve tedavide kullanılan ilaçlar nedeniyle ilaç etkileşimine yol açarak TB greft disfonksiyonundan sorumludur ve bu nedenle mortaliteyi artırdığı düşünülmektedir (115, 116). “Nakil öncesi hazırlık” bölümünde hastaların latent TB açısından nasıl tarandığı ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Mantar Profilaksisi

Oral ve özegageal kandidiasis profilaksisi açısından ilk 1-3 ay nistatinli ağız damlası ve gargaralar önerilmektedir. Akut rejeksiyon sonrası tedavilerden sonra da en az 1 aylık kullanım önerilmektedir. Mantar enfeksiyonunun sık görüldüğü merkezlerde oral flukonazol de önerilebilir.

2.2.2.2. Böbrek Nakli Sonrası Enfeksiyon Tedavileri

Daha önce de belirtildiği üzere böbrek nakli sonrasında enfeksiyon sıklığı artmış; nakil sonraki aya bağlı olarak çeşitli ajanlar ön plana çıkmıştır.

Böbrek Nakli Hastasında Sitomegalovirus Enfeksiyonu

CMV enfeksiyonu immünsuprese hastalarda sık görülen bir enfeksiyondur ve morbidite ve mortalitesi yüksek seyrederek (117). CMV enfeksiyonu toplumda seropozitifliği yaygın bir enfeksiyon olup birçok sebeple bulaşabilir. Anne kanından maruziyet, vajina/servikal sıvıdan veya anne sütünden geçişle, çocukluk çağında okuldan veya kreşten, cinsel yolla, erişkinlerin birbirinden temasıyla, kan transfüzyonu ile veya organ nakli ile bulaşabilir.

Nakil sonrası CMV enfeksiyon gelişimini belirleyen en önemli risk faktörü donör ve alıcının serolojik durumudur. D+/R- hastalar en büyük risk altındadır. CMV enfeksiyonu prognozu hastaların kullandığı immünsupresif ilaçlara, nakil öncesi SDBY kaç yıl sürdüğüne, nakilde HLA uyumu olup olmamasına, naklin

retransplantasyon olmasına, kadavra veya canlı donör olması durumuna bağlıdır (117). Özellikle ATG kullananlarda CMV enfeksiyonu sıktır. Çeşitli immünsupresif ajanlarla da etkisi araştırılmış ve bu ajanlardan başka bir ajanla net bir ilişki saptanamamıştır. Daha önce CMV enfeksiyonu/CMV sendromu profilaksi bölümünde anlatıldığı üzere CMV'nin böbrek nakli hücrelerine hem direkt hem indirekt etkisi mevcuttur. Tanıda histopatolojik olarak doku tanısı, serumdan seroloji, kanda antijen tayini, kanda PCR tayini kullanılır.

CMV tedavisi antiviral tedavi, immünsupresyonun azaltılması ve zaman zaman İVİG ile destekten oluşmaktadır. Antiviral ajan olarak sıklıkla IV gansiklovir kullanılmaktadır. Gansiklovir CMV ile enfekte hücrelerde fosfokinazı etkiler. 5 mg/kg dozunda 12 saatte bir 21 gün boyunca uygulama CMV retinisi ve bakteriyemisi için etkili bulunmuşken pnömoni veya gastrointestinal tutulumda daha az etkili bulunmuştur. Bu durumlarda bazı kılavuzlar İVİG eklenmesini savunmaktadır (118). Gansiklovir altında hastalar böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı ile izlenmelidir. Özellikle lökopeni gansiklovirin sık bir yan etkisidir. Oral valgansiklovir de tedavide kullanılabilen bir ajan olup VICTOR (*Randomized Study of Oral Valganciclovir versus Parenteral Ganciclovir Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients*) çalışmasında organ nakli hastalarında tedavi ve yan etki profili olarak intravenöz gansiklovir ve oral valgansiklovirin profilleri eşit olarak bulunmuştur (119). Özellikle ağır olmayan vakalarda tercih edilebilir. Foskarnet CMV'de kullanılan ayrı bir antiviral tedavi seçeneğidir. Ancak bu ajan nefrotoksitesitesi de olması nedeniyle daha çok gansiklovir direnci olan vakalarda kullanılır. Antiviral tedaviye 2-3 hafta içinde yanıt alınamayan olgularda direnç düşünülmelidir. En sık gansiklovire karşı direnç görülürken UL97 viral fosfotransferaz mutasyonu ile ilişkilidir. Dirençli hastalarda sidofovir ve foskarnete de çarpaz direnç olasılığı vardır (120).

Geç CMV enfeksiyonu profilaksi dönemi sonrasında ortaya çıkan CMV enfeksiyonlarına verilen bir ad olup bu durum genelde semptomatik seyretmektedir. Sıklığı %3-17 arasında değişir (121). Mortalite ve morbiditeyi etkilediği gösterilmiştir.

Böbrek Nakli Hastasında Pnömosistis Jirovecii Pnömonisi

Pneumocystis Jirovecii geçmişte HIV ile birlikteliği bilinen ancak son dönemlerde daha çok kanser, romatolojik hastalıklar ve nakil ile adı anılan bir protozoa türüdür (122). Bu canlının kültür ortamında üretimi olamaması nedeniyle yaşam döngüsü üzerine net bir çalışma yapılamamaktadır. Hastalığın ortaya çıkışı hakkında birçok teori mevcuttur. Bunlardan biri olan reaktivasyon teorisi; hastalığın CMV gibi latent virüslerdeki gibi bir yapıya sahip olduğunu, etkenle erken yaşta karşılaşıldıktan sonra etkenin vücutta latent kaldığını, ardından da immünsupresyon veya CMV enfeksiyonu gibi tetikleyici durumlarda hastalığın etkinleştiğini belirtir (123). Ancak günümüzde PJP bulaşımı ile ilgili daha farklı teoriler ortaya atılmaktadır. Bunlardan başka biri ve en sık bulaş yolu olduğu düşünülen immünkompromize konaktan geçiştir. İmmünkompromize konaklar hastalık geçirmeden etkeni taşıyabilirler (124). Bir diğeri çevreden bulaş teorisidir. Çalışmaların birinde *Pneumocystis jirovecii* ile enfekte bir HIV pozitif hastada alınan PJ DNA'nın, iki ay önce aynı odada kalan bir hastanın DNA'sı ile aynı genotipe sahip olduğu görülmüştür (124). Son olarak da asemptomatik taşıyıcılardan bulaşabileceği düşünülmüştür (125). İmmün baskılanmanın çok önemli olduğu böbrek nakli hastalarında da PJP özellikle profilaksi döneminden önce sık bir morbidite ve mortalite sebebi olarak kendini göstermekteyken profilaksi sonrasında morbidite ve mortalitede azalma olmuştur.

Profilaksi olmadığı durumlarda tüm nakil hastalarında PJP gelişme %24 olarak bulunmuştur (126). PJP genellikle kliniğe nefes darlığı şikâyeti ile başvurur, incelemelerde hastalarda hipoksemi saptanır. Nakil hastalarında diğer enfeksiyonlarla beraber (bakteriyel, CMV gibi) ortaya çıkabilir. Ateş görülmeyebilir. Laktat dehidrogenaz (LDH) değeri çok artar ancak C reaktif protein düzeyinde yükseliş olmayabilir. Ateşi olmayan ve C reaktif proteini düşük olan hastalar erken dönemde tanı alamayabilir. Akciğer grafisinde bilateral pulmoner infiltrasyonlar mevcut olur, bilgisayarlı tomografide ise periferi korunmuş santral yaygın buzlu cam dansiteleri mevcut olup spesifik bir görüntüsü yoktur.

Tanıda klinik semptomları görüntüleme yöntemleri (yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi), bronkoalveolar lavajda PCR ile veya DFA (direkt floresan antikor) ile gösterme, serum 1-3 beta-d-glukan düzeyinin tayini yardımcı olabilir.

Tedavide esas olarak TMP-SMX kullanılmaktadır ve herhangi bir ajanın bu tedaviden üstünlüğü gösterilmemiştir. Oral biyoyararlanımı da çok iyi olan bu ilaç genelde hastaların klinik durumu nedeniyle intravenöz olarak kullanılmaktadır. Standart dozu TMP 15-20 mg/kg/gün ve SMX 75-100 mg/kg/gün olacak şekilde bölünmüş dozlarla 6-8 saatte bir verilmesidir. Renal fonksiyon ve kan sayımı takibi yapılmalıdır. Çünkü TMP-SMX renal tübüllerde kreatinin ve potasyum sekresyonunu yarışmalı olarak (doz bağımlı) inhibe eder. Akut tübülointestisyel nefritin sık nedenlerindendir. Ayrıca lökopeni yapıcı etkisi vardır. Hastalarda ortaya çıkabilecek hipersensivite reaksiyonları açısından dikkat edilmelidir. Ayrıca tedavide orta ve ileri derece pnömonide glukokortikoidlerin de yararı gösterilmiş olup 5 gün günde 2 defa 40 mg dozunda prednizolon takibinde 5 gün günde 1 defa 40 mg prednizolon takibinde 11 gün boyunca günde 2 defa 20 mg prednizolon tedavisi önerilmektedir.

Böbrek Nakli Hastasında Tüberküloz Enfeksiyonu

TB dünyada enfeksiyon nedeniyle ölümün en büyük ikinci nedenidir ve önlenabilir olduğu kabul gören bir hastalıktır (127). 2016 Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre dünya nüfusunun ortalama üçte biri enfektedir. Türkiye’de 2017 yılında tanı alan hasta sayısı 12046 iken son 10 yılda TB insidansında %5 düşüş gerçekleşmiştir. Çoklu ilaca dirençli TB vaka sayısı ise Türk Toraks Derneği 2019 TB kılavuzuna göre 2017 yılında 191 olarak bulunmuştur ve bu hasta grubunda tedavi başarısı yirmi dördüncü ayda %67,8’dir. Solid organ nakli hastalarında endemik olmayan bölgelerde TB %1,2-%6,4 arasında seyrederken, endemik bölgelerde ise %12’ye kadar çıkar (128).

TB hastalığı böbrek nakli hastalarında genelde immunkompetan hastalarda görüldüğü şekliyle görülmez. Ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri gibi TB bulguları solid

organ transplantasyonu (SOT) hastalarında silik veya farklı seyredebilir. Klasik pulmoner kaviterler bile bazı SOT hastalarında yoktur (129). Nakil hastalarında vakaların %30'u normal vakaların tersine olarak ekstra pulmoner, %16'sı ise dissemine olarak seyreder (130). Literatüre göre aktif TB vakalarının 2/3'ü nakil sonrası ilk bir yılda, genelde 6-11 ay arasında ortaya çıkar (131). SOT hastalarında TB mortalitesi artmış olup özellikle dissemine TB olan ve primer greft rejeksiyonu nedeniyle anti-T hücre tedavi alan hastalarda bu oran daha fazladır, çalışmalarda postSOT TB hastalarında mortalite %10-30 olarak bulunmuştur (62, 132, 133). Aktif TB'de tanıda balgam örneklerinden başka invaziv örnekler de kullanılabilir. Tanıda hızlı nükleik asit amplifikasyon teknikleri örneğin Xpert MRB/RIF) ve antibiyotik resistansına karşı gelişmiş testler kullanılır. Latent TB tanısında ise TST, IGRA ve akciğer grafileri kullanılır. Ancak TST ve IGRA latent TB'yi aktif TB'den ayırt edemez ve iki test de immunsupresif ajanların etkileri nedeniyle negatif ve indetermine olarak raporlanabilir (134). Daha önce Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı olan hastalarda TST farklı değerlendirilmelidir, ayrıca böbrek nakli hastalarında, TST'nin yanlış negatiflik verme sıklığı nedeniyle IGRA kullanımı daha uygundur. Canlı donörlerde de kılavuzlarda latent TB açısından tarama önerilir (135). Eğer donörde geçirilmiş TB enfeksiyon bulgusu varsa, öncelikle aktif enfeksiyon durumu dışlanmalıdır. Latent TB olduğu saptanırsa tedavi düşünülür. Canlı olmayan donörlerde ise son iki yıl aktif TB öyküsünün bilinmesi önerilir.

SOT hastalarında optimal TB tedavisi normal popülasyondaki gibi 2 ay INH, rifampin (veya rifabutin), pirazinamid ve etambutolün kullanıldığı intensif faz sonrasında 4 ay INH ve rifampin kullanılan devam fazıdır (136). Bu tedavideki en önemli sorun ilaç etkileşimleri (özellikle rifampin ile) ve hepatotoksistedir. Buna rağmen rifampin kendi kümesindeki ilaçlara göre daha potent olması nedeniyle önerilmektedir (136). Rifampin mikrozomal enzimlerin (P450-3A4) önemli bir indükleyicisi olup; özellikle kalsinörin inhibitörü ve mTOR inhibitörlerinin metabolizması üzerine etkisi mevcuttur. Bu nedenle etkin ilaç seviyesine ulaşmak zordur. SOT hastalarında rifampin kullanımı ile ilişkili rejeksiyon epizodları raporlanmıştır (130). Rifampinin başarılı kullanımının raporlandığı çalışmalarda hastalarda siklosporin, takrolimus ve sirolimus dozlarının 2 ile 5 katına kadar

çıkarılması gerektiği görülmüştür (130). Bu nedenle rifampin kullanılan hastalarda rifabutin kullanımı stratejisine başlanmıştır. Ancak rifabutinine dünya genelinde ulaşım rifampisin kadar kolay değildir. TB için ikinci basamak tedavi ise moksifloksasin, sikloserin, kapreomisindir (137). Klofazamin lepröz ve atipik mikobakterial enfeksiyonlarda kullanılan bir ajan olup SOT TB hastalarında kullanımı hakkında çok az çalışma vardır. Multidrug resisten TB ise SOT hastalarında nadir görülmüştür.

Standart olarak tedavi süresi akciğer TB hastalarında 6 ay, santral sinir sistemi TB’de 9-12 ay, kemik ve eklem TB’de 9 ay ve dirençli veya disemine TB’de klinisyen görüşüne göre daha uzun olabilir. Akciğer TB olup ikinci ay sonunda balgam örneği pozitif olan hastaların tedavisini 9 aya tamamlama görüşü mevcuttur. TB’nin SOT hastalarında literatürdeki tedavi süreleri 7-18 ay arasında değişmektedir (130). Bu hastaların tedavisinde de normal popülasyonda olduğu gibi hastaların ilaç kullanma oranı ve ilaç uyumunun maksimize edildiği doğrudan gözetimli tedavi uygun olacaktır. TB tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları, GFH’dan etkilenme oranları, sık yan etkileri ve etkileştikleri önemli immünsupresif ilaçlar tablo 2.3’te sunulmuştur.

Tablo 2.3: Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İlaç	Günlük doz	BFT’ye göre doz ayarı	Sık Yan Etkiler	Önemli Supresif Etkileşimi	İmmün
1. basamak					

İzoniazid	4mg/kg	Minimal	Hepatotoksisite Nörotoksisite Sitopeniler Hepatotoksisite Sitopeni İdrarda turuncu kırmızı renk	Kortikosteroidler Azol antifungaller KNI Kortikosteroidler mTOR
Rifampin	10 mg/kg	Yok	İntertisyal nefrit Ciddi Döküntü	inhibitörleri Mikofenolat vb.
Rifabutin	5mg/kg	Yok	Rifampinle aynı Üveit	Rifampinle aynı ancak daha az
Rifapentin	10-20 mg/kg haftada bir	Yok	Rifampinle aynı Hipersensivite	Rifampinle aynı ancak daha az
Pirazinamid	40-55 kg: 1000 mg; 56-75 kg: 1500 mg; 76-90 kg: 2000 mg	Düşük	Hepatotoksisite Sitopeni Hiperürisemi İntertisyal nefrit Hepatotoksisite Nörotoksisite (optik nörit, görme kaybı) Sitopeniler	
Etambutol 2. basamak	15-20 mg/kg	Düşük		
Ethionamid	15-20 mg/kg	Düşük	Hepatotoksisite GI toksisite Nörotoksisite Hipotiroidizm Nefrotoksisite Ototoksisite Sitopeni Elektrolit İmbalansı Nefrotoksisite Ototoksisite Elektrolit İmbalansı	Siklosporin, İzoniazid
Streptomisin	15 mg/kg	Major	Nöromuskular blokaj	
Amikasin	15 mg/kg	Major		

Kapreomisin	15 mg/kg	Major	Nefrotoksisite Ototoksisite Elktrolit İmbalansı Nöromuskular blokaj Ciltte döküntü Sitopeni Hepatit Perikardit
PABA	8-12 gram	Düşük	Optik nörit Hipotiroidi <i>Clostridium</i> <i>difficile</i> asosiye diare QT uzaması
Levofloksasi n	500 mg-1 gr	Orta	Tendonit Disglisemi
Moksifloksas in	600 mg	Yok	Miyelosupresyon Gİ toksisite

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu

Araştırma retrospektif kohort tipinde bir çalışmadır. Araştırma Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalında yürütülmüştür. Çalışmaya 01.10.2001 ile 01.02.2021 arasında Hacettepe Üniversitesinde böbrek nakli yapılan ve Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalında takipli olan 630 hasta dahil edilmiştir.

3.2. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. (EK-1) (Onay Tarihi: 31.05.2022, Karar No: 2022/09-31, Kayıt Numarası: GO 22/549).

3.3. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

01.10.2001-01.02.2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde böbrek nakli yapılmış olan hastalar Z94.0 tanı koduyla bilgi işlem den temin edilmiştir. Nucleus sisteminde var olan anamnezler, laboratuvar sonuçları, patoloji raporları ve görüntülemelerine göre hastaların nakil öncesi dönemde geçirdiği enfeksiyonlar taranmıştır. Aynı şekilde nakil sonrası dönemde INH, TMP-SMX, valgansiklovir veya herhangi başka bir profilaksi alıp almadığı taranmış ve ardından bu hastaların profilaksiyle önlenabilir enfeksiyonlara yakalanıp yakalanmadığı greft ve hasta prognozları Nucleus veri sisteminden taranarak kaydedilmiştir.

3.4. Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde Böbrek Nakli Hastalarına Uygulanan Protokol

Araştırmada hastanemizde böbrek nakli hastalarına uygulanan standart tedavi yöntemleri ve profilaksi yöntemleri temel alınarak veri seti oluşturulmuştur.

Hastanemizde yüksek riskli böbrek nakil hastalarına indüksiyon tedavisi olarak ATG uygulanırken, düşük riskli böbrek nakli hastalarına indüksiyonda bir anti IL-2 tedavi olan basiliximab uygulanmaktadır. Hiçbir hastaya indüksiyon tedavisi olmadan böbrek nakli yapılmamaktadır. Nakil sonrasında hastalara rutin olarak 3'lü immun supresif tedavi başlanmaktadır. Bunlar steroid, kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus), anti-metabolit tedavi (mikofenolat mofetil veya azatiopürin)dir. Hiçbir hastaya nakilden hemen sonra mTOR inhibitörü tedavisi başlanmamaktadır. Klinik gereklilik halinde mTOR inhibitörleri idame tedavide hasta takiplerinde eklenmektedir. Steroid tedavisinin kesilmesi yaklaşımı erişkin hastalarda uygulanmazken, pediatrik hastalarda steroid tedavisi kesilmesi yaklaşımı uygulanabilmektedir. Hastanemizde 01.01.2012 tarihinden bu yana CMV enfeksiyonu için valgansiklovir, PJP enfeksiyonu için TMP-SMX profilaksisi rutin olarak uygulanmaktadır. Valgansiklovir için 3 aya, TMP-SMX için 6 aya tamamlama amaçlanmaktadır. Ayrıca mukokütanöz kandidiasis için 1 ay mikostatinli gargara da enfeksiyon profilaksisinde kullanılmaktadır. Hastanemizde TB açısından INH profilaksisi rutin olarak uygulanmamaktadır.

3.5. Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM, Armork, NY)* 28 kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada tanımlayıcı istatistikler hastaların karakteristik özelliklerinin ve profilaksi oranlarının belirlenmesinde

kullanıldı. Hasta gruplanması yapıldıktan sonra Ki-kare Testi ve gerekli durumlarda Fisher Testi ile grupların karşılaştırması sağlandı. Profilaksi süresinin mortalite, rejeksiyon ve tedaviye etkisinde Cox Regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p düzeyi <0.05 kabul edildi.

3.6. Araştırmanın Bütçesi

Araştırmanın bütçesi basit kırtasiye masrafları olup araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 630 hastanın bazal demografik özellikleri Tablo-3.1.'de sunulmuştur.

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Hastaların nakilde yaş ortancası 34 (IQR=26-46) idi. Hastaların %42,4'ü kadındı (n=267). Hastaların KBH nedeni %35,2 oranında bilinmiyorken; %22,9 hastada glomerulonefrit, %12,2 hastada ürolojik hastalıklar (soliter böbrek, vezikoüreteral reflü, posterior üretral valv, nörojenik mesane vb.), %6,5 hastada ailevi akdeniz ateşi (AAA)/amiloidoz, %6,2 hastada diyabetik nefropati, %4,6 hastada üriner sistem taş hastalığı, %4,1 hastada kistik böbrek hastalıkları nedeniyle nakil gerçekleştirilmişti. Hasta grubunda preemtif nakil oranı %32,7 (n=206) olarak bulundu. Nakillerin %22,9'u kadavradan, %77,1'i canlı donörden gerçekleştirilmişti. Anne (%24,0), baba (%12,2), eş (%11,7) ve kardeş (%20,2) canlı donör gurubunun büyük kesimini oluşturunuyordu. Çalışma verilerinin analizinin yapıldığı 2022 haziran ayı itibariyle çalışmaya alınan hastaların 523'ü yaşıyorken 81 hastanın (%12,9) eksitus olduğu saptandı. 26 hastanın yaşam bilgilerine ise ulaşamadı. Ölüm nedenleri olarak hastaların %38'inde septik şok, %4,0'ında malignite, %4,0'ında kardiyovasküler olay saptanmakla beraber; travma, ARDS (akut respiratuvar distres sendromu) gibi nedenlerle de az sayıda hastanın eksitus olduğu görüldü. 27 hastanın ölüm kayıtlarına,

39 hastanın ise ölüm nedenine ulaşamadı. Hastaların ortanca eksitus zamanı nakil sonrası 71,47 ay olarak bulunmuştur (IQR= 27,97-102,53). Nakil sonrasında hastaların %38,6'sında rejeksiyon saptandı.

Tablo 3.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Cinsiyet	Kadın	267	%42,4
	Erkek	363	%57,6
	Toplam	630	%100
Yaşama Durumu	Yaşıyor	523	%83,0
	Eksitus	81	%12,9
	Septik şok	30	%5,6
	ARDS	2	%0,3
	Kardiyak hastalık		
	Malignite	3	%0,6
	Travma	3	%0,5
	Bilinmiyor	1	%0,1
		39	%6,2
	Bilinmiyor	26	%4,1
	Toplam	630	%100
Donör	Kadavra	144	%22,9
	Canlı	486	%77,1
	Anne	151	%24,0
	Baba	77	%12,2
	Eş	74	%11,7
	Kardeş	127	%20,2
	Uzak akraba	36	%5,7
	Çocuk	16	%2,5
	Akraba dışı	15	%2,4
	Toplam	630	%100

Primer Renal Hastalık	Bilinmiyor/ Hipertansif Nefropati	222	%35,2
	Glomerulonefrit	144	%22,9
	Taş Hastalığı	29	%4,6
	Ürolojik Hastalıklar	76	%12,1
	Enfeksiyon	7	%1,1
	AAA/ Amiloidoz	41	%6,5
	Kistik Böbrek Hastalığı	26	%4,1
	Damar Hastalıkları	3	%0,5
	Diyabetik Nefropati	39	%6,2
	Tübülointertisyel nefrit	9	%1,4
	Diğer	33	%5,2
Toplam		630	%100

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

Tablo 3.1. Hastaların Demografik Özellikleri (devam)

Nakil zamanlaması	Preemptif	206	%32,7
	Preemptif değil	424	%67,3
	Toplam	630	%100
Rejeksiyon durumu	Rejeksiyon var	243	%38,3
	Rejeksiyon yok	387	%61,7
	Toplam	630	%100

Yapılan analizlerde donörün canlı veya kadavra olması karşılaştırıldı. Canlı donörlerden yapılan nakillerde mortalitenin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p<0.001$). Canlı/kadavra nakillerinde rejeksiyon anlamlı derecede farklılık göstermedi ($p=0,72$). Hastaların preemptif nakil veya kadavradan nakil olmasının mortalite ve rejeksiyon üzerindeki etkileri karşılaştırıldı ancak anlamlı bir fark görülmedi (sırasıyla $p=0,108$, $p=0,232$).

4.2. Nakil Öncesi ve Sonrası Tüberküloz Tarama ve Profilaksi Bilgileri

Hastaların birinde nakil öncesi dönemde IGRA bakılmış olup bu hastanın testinin pozitif olarak sonuçlandığı anlaşıldı. Ancak bu hasta takibinde TB profilaksisi almamıştı. Nakil sonrasında aktif TB bulgusu geliştirmedeği saptandı. Nakil sonrası dönemde ise 25 hastada IGRA bakılmış olduğu; bu hastaların 2'sinde pozitif (%8,0), 19'unda negatif (%76,0), 4 hastada belirsiz sonuç alındığı (%16,0) saptandı. Hastaların %95,6'sında iste nakil öncesi veya sonrası dönemde IGRA yapılmamıştı.

Nakil öncesi dönemde 5 hastaya TST testi yapılmış olup bu hastaların hepsinin TST sonuçlarının 5-10 mm arasında raporlandığı anlaşıldı. Bu gruptan 2 hasta TB profilaksisi almıştı. 13 hastaya ise nakil sonrası dönemde TST yapılmış olup bu hastaların 5'inde sonucun 0-5 mm arası, 3'ündde 5-10 mm arası, 3'ünde 10-15 mm arası, 2'sinde 15-20 mm arasında olduğu saptandı. 612 hastaya ise TST testi yapılmamıştı. Tablo 3.2'de hastaların IGRA, TST, ARB, TB kültür sonuçları ve tomografi sonuçlarının dağılımı özetlenmiştir.

Tablo 3.2: Hastaların Aktif ve Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Açısından Özellikleri

IGRA Pozitifliği		
Tanım	Sayı (n)	Yüzde (%)
Pozitif	3	
Nakil öncesi pozitif	1	%0,5
Nakil sonrası pozitif	2	%0,16
		%0,34
Negatif	19	%3,0
Belirsiz	4	%0,6
Bakılmamış	604	%95,6
Toplam	630	%100
TST (mm)		

Tanım	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bakılmamış	612	%97,0
Bakılmış	18	%3,0
0-5 mm*	10*	%1,6
5-10 mm 10-15	3	%0,5
15-20 mm	3	%0,5
	2	%0,3
Toplam	630	%100

ARB testi sonuçları (nakil sonrası)

Test bakılmamış	568	%90,2
Pozitif	5	%0,8
Negatif	57	%9,0
Toplam	630	%100

* Bu 10 hastanın 5'ine TST nakil öncesi dönemde 5'ine nakil sonrası dönemde uygulanmıştır.

Tablo 3.2: Hastaların Aktif ve Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Açısından Özellikleri (devam)

TB Kültür Sonuçları (nakil sonrası)

Tanım	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	579	%91,9
Pozitif	3	%0,5
Negatif	48	%7,6
Total	630	%100

TB Radyolojik Bulguları

Tanım	Sayı (n)	Yüzde (%)
Toraks BT yok	239	%37,9
TB bulgusu yok	372	%59,0
Geçirilmiş TB bulguları	17	%2,7
Aktif TB bulguları	2	%0,4
Toplam	630	%100

IGRA: Interferon Gama Salınım Testi, TST: Tüberkülin Deri Testi, ARB: Aside Resistan Boyanma, TB: Tüberküloz, BT: Bilgisayarlı Tomografi

Hastaların 3'ü (%0,5) nakil öncesi TB profilaksisi aldı. Bu hastaların ikisinin pediatrik yaş grubunda böbrek nakli yapılmış olup çocuk nefroloji ve çocuk göğüs hastaları bölümlerince TST testi 5-10 mm arasında olması nedeniyle 9 ay INH profilaksisi aldığı belirlendi. İki hastanın da geçirilmiş TB hastalığı veya TB temas öyküsü yoktu. Bir hastanın primer tanısı podosin mutasyonu pozitif fokal segmental glomerulonefrit olup nakil sonrası rejeksiyon öyküsü mevcuttu. Hasta nakilden on yıl sonra, rejeksiyon sonrasında KBH nedeniyle tekrar HD programına alındı. İkinci hastanın primer tanısı polikistik böbrek olup nakil sonrasında hiç rejeksiyon öyküsü yoktu. Profilaksi alan üçüncü hasta ise donörünün geçirilmiş TB tanısı olması nedeniyle erişkin nefroloji ve erişkin göğüs hastalıkları bölümü kontrolünde 9 ay boyunca INH profilaksisi kullanmıştı. Bu hastanın primer tanısı bilinmiyor olup rejeksiyon öyküsü olmadı. Her üç hastanın da profilaksi aldığı dönemde INH profilaksisine bağlı olarak karaciğer enzim değerlerinde (ALT ve AST üst sınırın iki katına kadar) ılımlı yükselme saptandı. Nakil hastalarından 20'sinin (%3,2) daha önce TB tedavisi alma öyküsü mevcuttu.

4.3. Nakil Öncesi ve Sonrası Sitomegalovirus Tarama ve Profilaksi Bilgileri

Çalışmamızda alıcı-verici çiftlerinin 5'i D-/R+ (%0,07), 5'i D+/R- (%0,07), 620'si D+/R+ (%98) idi. D-/R- alıcı-verici çifti yoktu.

Tablo 3.3: Hastaların Enfeksiyon Profilaksisi Öyküsü

Sayı (n)	Yüzde	Tanım
TB Profilaksisi	Var	3 623
Alma Öyküsü	Yok	%0,5
		%99,5
	Toplam	630
		%100

PJP Profilaksi Alma Öyküsü	Var	341	%54,2
	Profilaksi tamamlayan	226	%35
	Profilaksi tamamlayamayan	115	%19,2
	Yok	288	%45,8
	Toplam	630	%100
CMV Profilaksi Alma Öyküsü	Var	346	%59,1
	Profilaksi tamamlayan	279	%47
	Profilaksi tamamlamayan	67	%12,1
	Yok	284	%45,1
	Toplam	630	%100,0

CMV: Sitomegalovirus, PJP: Pneumocystis Jiovecii Pnömonisi, TB: Tüberküloz

Nakil sonrasında 346 hasta (%59,1) CMV profilaksisi almıştı. Bu hastaların 279'u (%80,9) profilaktik tedavisini tamamlayabilmişti. Tamamlayamayan 67 hastanın 40'ında (%52,6'sı) kreatinin artışı, 20'sinde (%26,3'ü) sitopeni nedeniyle profilaksinin kesildiği düşünüldü. Diğer kesilme nedenleri karaciğer enzim yüksekliği ve ishaldi. 6 hastada aralıklı kullanım ve hasta uyumsuzluğu nedeniyle aktif kullanım sağlanamamıştı. Tablo 3.3 ve Tablo 3.4'te hastaların profilaksi öyküleri ve profilaksilerinin kesilme nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 3.4: Hastaların Profilaksilerinin Tamamlanamama Nedenleri
Tanım Sayı Yüzde

PJP profilaksi tamamlanamama nedeni	Kreatinin artışı	64	%56,6
	Sitopeni	25	%22,1
	Hiperkalemi	3	%2,7
	Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma	2	%1,8
	İshal	1	%0,9
	Aralıklı kullanım/ Hasta uyumsuzluğu	3	%2,7
	Neden kesildiği bilinmiyor	15	%13,7
	Toplam	114	%100
CMV profilaksi tamamlanamama nedeni	Kreatinin yükselmesi	40	%52,6
	Sitopeni	20	%26,3
	KCFT yüksekliği	2	%2,6
	Tedavi dozuna geçilmiş	8	%10,5
	Aralıklı kullanım/ Hasta uyumsuzluğu	6	%7,9
	Toplam	76	%100

PJP: Pneumocystis Jirovecii, CMV: Sitomegalovirus

4.4. Nakil Sonrası Dönemde Pneumosis Tarama ve Profilaksi Bilgileri

Nakil sonrası dönemde 341 hasta (%52,4) PJP profilaksisi almıştı. Bu hastaların 226'sında (%66,0) planlanan altı aylık profilaksi süresi tamamlanmışken, 115'i profilaktik tedaviyi tamamlayamamıştı. PJP profilaksisinin en sık kesilme nedenleri %56,6 ile kreatinin artışı ve %22,1 ile sitopeni olup diğer hastalarda hiperkalemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, ishal nedeniyle kesildiği düşünüldü. Hastaların %9,7'sinin profilaksisinin neden kesildiği bilinmiyorken 3 hasta (%2,7) aralıklı kullanım ve hasta uyumsuzluğu nedeniyle profilaksisini etkin olarak kullanamamıştı.

4.5. Nakil Sonrası Dönemde Tüberküloz Bilgileri

Nakil sonrası dönemde TB şüphesi ile bakılan kültür ve aside resistan boyama (ARB) sonuçları değerlendirildi. TB'den şüphelenilen 62 hastadan bakılan ARB sonuçlarından 5'i pozitif olarak saptandı. 568 hastada ARB bakılmasını gerektirecek klinik durum saptanmadı. Uygun TB kültürleri ile TB tanısı araştırılan 51 hastanın 3'ünde kültür sonucu pozitif olarak saptandı (%3,0). Bu 3 hastanın ikisinin ARB'si pozitif, birinin ARB sonucu negatif idi. Bu hastalardan kültür ve ARB pozitifliği olan iki hasta anti-TB tedavi kullandı. Bir hastanın ARB negatif olması, kültür sonucunun tekrarı negatif gelmesi ve klinik bulgularının uyuşmaması nedeniyle yanlış olduğu değerlendirildi. ARB pozitifliği olan 5 hastanın 3'ünde bile kültür negatifliği olması ve ARB pozitifliğinin devam etmemesi nedeniyle tüberküloz olarak kabul görmedi.

Tablo 3.5. Tüberküloz Nedeniyle Tedavi Alan Hastaların Demografik Özellikleri

Geçirilmiş Primer	Tüberküloz	TB tanılı hastalar	Cinsiyet
Nakil yaşı	Nakil tarihi	tanı	Öyküsü

1. hasta	E	30	26.05.2007 VUR	Yok
2. hasta	K	42	11.05.2006 FSGS	Yok

E: Erkek, K: Kadın, FSGS: Fokal segmental glomerulonefrit, VUR: Vezikoüreteral reflü, TB: Tüberküloz

Nakil sonrası dönemde çeşitli endikasyonlarla 391 hastaya akciğer tomografisi çekildi. Bu hastaların 372'sinde (%95,0) TB bulgusu saptanmazken, 17'sinde (%4,0) geçirilmiş TB hastalığı bulguları olduğu görüldü. 2 hastada ise aktif TB bulguları saptanmış olup bu hastalar ARB ve kültür sonuçları pozitif olan hastalardı. Hastaların aktif veya latent TB açısından özellikleri tablo 3.5'te özetlenmiştir.

Tablo 3.6: Tüberküloz Nedeniyle Tedavi Alan Hastaların Klinik Özellikleri

TB tanılı TB Etkileri	TB tanı Yaşıyor	TB tanı Yaşıyor	TB tanı Yaşıyor	TB tanı Yaşıyor
TB Etkileri	TB Etkileri	TB Etkileri	TB Etkileri	TB Etkileri
1. hasta	Balgam kültürü TB PCR Yaşıyor pozitif Tomografi bulguları var.	INH + RIF 13.06.2022 + PZ+ EB artışı	Ürik asit	
2. hasta	ARB, TB kültür pozitif	INH + RIF asit Yaşıyor 17.01.2020 + PZ+ EB	GGT, ürik yüksekliği	

INH: İzoniazid, RIF: Rifampisin, EB: Etambutol, PZ: Pirazinamid, GGT: Gama-glutamil transferaz, TB: Tüberküloz, PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Nakil sonrası dönemde 2 hasta hastanemizde TB şüphesi ile tedavi almıştı. Hastalardan 2'sinde de ARB ve TB kültür sonucu pozitif. ARB ve kültür sonucu pozitif saptanan bu iki hasta optimal TB tedavisini tamamladı. Hastalar ilaç yan etkisi ve ilaç etkileşim riski açısından yakın takip edildi. Tedavi ilişkili komplikasyon yaşanmadı. TB nedeniyle tedavi alan hastaların özellikleri Tablo 3.5 ve 3.6'da özetlenmiştir.

4.6. Nakil Sonrası Dönemde Pnömosistis Bilgileri

Nakil sonrası dönemde 43 hasta (%6,7) PJP nedeniyle tedavi almıştı. Bu hastaların 28'i (%65,1'i) profilaktik tedavi almamışken, 15'i (%34,9'u) profilaktik tedavi almıştı. Profilaktik tedavi almanın PJP nedeniyle tedavi almayı anlamlı derecede azalttığı görüldü ($p=0,008$). PJP tedavisi alan hastaların 21'sinden gönderilen PJP-DFA veya PJP- PCR sonuçlarının 8'sinde pozitif olduğu saptanırken 13'ünde negatif olduğu görüldü. Kalan 22 hastanın ise 8'inin örneklerinin hastane dışı bir laboratuvar da pozitif geldiği öğrenildi. Negatif olan hasta grubunun tamamında şüpheli tomografi

bulguları nedeniyle tedaviye başlandığı görüldü. PJP profilaksisi alma ile hastaların yaşam ve ölüm istatistiklerine bakıldığında PJP profilaksisi almanın hastalarda ölüm oranını anlamlı derecede düşürdüğü görüldü ($p<0,001$). Hastaların nakilden sonra PJP tedavi başlangıcı ortanca 7 ay olarak bulundu (IQR= 4.00-42.00).

PJP tedavisi alınan ayın mortaliteye bir etkisi olmadığı görüldü ($p=0,138$). Rejeksiyon tedavisi alan hasta grubunda PJP nedeniyle tedavi alma istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,005$). Profilaksi almanın rejeksiyon oranlarını da anlamlı olarak düşürdüğü gözlemlendi ($p=0,025$).

Hastaların profilaksi süresinin PJP nedeniyle tedavi almaya, rejeksiyon ve mortalite oranlarına etkisi incelendi. Herhangi bir süre PJP nedeniyle tedavi alma ve rejeksiyon üzerine istatistiksel açıdan herhangi bir etkisi olmazken 1 ay ve üzeri alan grupta ($p=0,030$) ve 3 ay ve üzeri olan grupta ($p=0,011$) mortalite açısından anlamlı fark görüldü. 6 ay altı ve üzeri karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,328$) Tablo 3.6, 3.7 ve 3.8’de profilaksi sürelerinin tedavi, rejeksiyon oranı ve mortaliteye etkisi özetlenmiştir. 3 ay ve 6ay arasında yapılan analizlerde PJP profilaksisini 6 aya tamamlamanın ise PJP yakalanma oranına ($p=0,097$) veya ölüm oranları üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi ($p=0,252$) görülmedi. PJP profilaksi süresinin mortalite, rejeksiyon ve tedaviye etkisi Tablo 3.6, 3.7 ve 3.8’de özetlenmiştir.

Çalışmamızda siklosporin bazlı tedaviler ve takrolimus bazlı tedaviler karşılaştırıldığında PJP açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p= 0.117$) Ayrıca canlı nakiller ve kadavradan nakillerde PJP oranı istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermedi ($p=0,094$).

Tablo 3.7: Pneumocystis Jirovecii Profilaksi Süresinin Ölüm Oranlarına Etkisi

PJP profilaksisi alma		Yaşıyor		Eksitus		P değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
<1 ay		21	80,0%	5	20,0%	0.03
1 ay üzeri	287	94,0%	19 6,0%			
1-3 ay		63	85,0%	11	15,0%	0.011
3 ay üzeri	243	94,0%	15 6,0%			
3-6 ay		146	90,0%	15	10,0%	0.328
6 ay üzeri		160	93,0%	11	7,0%	

PJP: Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi

Tablo 3.8: Pneumocystis Jirovecii Profilaksi Süresinin Rejeksiyon Oranlarına Etkisi

PJP profilaksi alma süresi			Rejeksiyon var		Rejeksiyon yok		p değeri
			Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
<1 ay			9	7,0%	119	93,0%	0.90
1 ay üzeri	15	7,0%	188	93,0%			
1-3 ay			34	45,0%	40	55,0%	0.145
3 ay üzeri	94	36,0%	163	64,0%			
3-6 ay			66	41,0%	94	59,0%	0.351
6 ay üzeri			62	36,0%	109	64,0%	

PJP: Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi

4.7. Nakil Sonrası Sitomegalovirus Bilgileri

Hastanemizde CMV nedeniyle tedavi alan hasta grubu özelliklerine bakıldığında hastaların biri hariç hepsinde CMV viral yük yüksekliği saptanmış, üç hastanın kolonoskopi biyopsisinde, iki hastanın transplante böbrek biyopsisinde, iki hastanın gastrik biyopsisinde CMV ile boyama saptanması nedeniyle histopatolojik olarak tanı almışlardır. Doku biyopsisinde tanı alan hastalardan sadece kolonoskopik biyopsisi pozitif olan bir hasta dışında diğer hastaların kanda viral yük seviyesi yükselmiştir. Ancak bir hastada histopatolojik olarak CMV koliti tanısı olmasına rağmen kanda viral yük yüksekliği hiç saptanamamıştır.

Nakil sonrası dönemde 24 hastanın (%3) CMV nedeniyle tedavi aldığı saptandı. Bütün hastalara gansiklovir tedavisi başlanmıştı. Bir hastada gansiklovir direnci görülmesi nedeniyle foskarnet tedavisine geçildiği gözlemlendi. Bu hastaların 9'u (%37,5'i) profilaktik tedavi almamışken, 15'i (%63,5'u) profilaktik tedavi almıştı. Profilaktik tedavi almanın CMV enfeksiyonu/CMV bakteriyemisi nedeniyle tedavi almayı anlamlı derecede azalttığı görüldü ($p=0,003$). CMV profilaksisi almanın hastalarda ölüm oranını anlamlı derecede düşürdüğü görüldü ($p<0,001$). CMV profilaksisi alan hastalarda rejeksiyon oranlarının anlamlı derecede azaldığı görüldü ($p=0,007$). CMV profilaksisinin 3 aya tamamlanmasının ise mortalite üzerine bir etkisi görülmezken ($p= 0,354$), hastalarda CMV enfeksiyonu veya bakteriyemisi nedeniyle tedavi almayı anlamlı derecede azalttığı görüldü ($p= 0,030$). CMV tedavisi alan hasta grubunda PJP nedeniyle tedavi alma anlamlı derecede yüksek görüldü ($p<0.001$). Canlı nakillerde kadavradan nakillere göre CMV enfeksiyonu istatistiksel açıdan anlamlı

derecede az görüldü ($p<0.001$). Aynı şekilde preemptif naklin CMV ve PJP nedeniyle tedavi almayı azalttığı görülmedi (sırasıyla $p=0,564$, $p=0,555$).

65 hasta ilk indüksiyonu ATG ile almışken, 344 hasta basiliksimab temelli indüksiyon rejimleri almıştı. 2010 yılından önce nakil yapılan 221 hastanın ise indüksiyon rejimlerine ulaşamadı. ATG alan hasta grubu ile basiliksimab temelli indüksiyon alan hasta grubu CMV enfeksiyonları açısından karşılaştırıldı ancak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0.419$)

5. TARTIŞMA

Böbrek nakli hastalarında enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Dharnidharka ve arkadaşlarının çalışmasında böbrek nakli sonrası ilk 3 yılda enfeksiyon geçirme riski %70 olarak bulunmuştur. Erken dönemde (posttransplant 1 ay öncesi) hastane kaynaklı enfeksiyonlar, 1-6 ay arası dönemde fırsatçı enfeksiyonlar (CMV ve PJP de bu gruba dahildir, özellikle nakil öncesi ve sonrası profilaksi olmadığı dönemlerde), 6 aydan geç dönemde ise genel popülasyonla benzer enfeksiyonlar, HBV, HCV, mantar enfeksiyonları, Nocardia enfeksiyonları ve JC virüs enfeksiyonları görülür. Çalışmamızda böbrek nakli hastalarında TB profilaksisi başta olmak üzere CMV ve PJP profilaksisinin morbidite ve mortaliteye etkisini inceledik.

5.1. Tüberküloz

TB enfeksiyonu insan konağına girdiğinde üç olasılık vardır. Birincisi patojenin primer enfeksiyon oluşturması, ikincisi latent enfeksiyon olması, üçüncüsü bu latent enfeksiyonun %5-10 oranında reaktif olmasıdır; immun supresif alan hasta grubunda bu reaktivasyon durumunun daha çok arttığı belirlenmiştir (127). Bu durum SOT'larda profilaksinin rasyoneli olarak gösterilir. Ancak böbrek nakli hastalarında ek olan bazı faktörler latent TB tanısı ve profilaktik tedavi etkinliğini düşürmektedir. Öncelikle solid organ nakli hastalarında TST ve IGRA'nın yanlış negatif sonuç yaygınlığı

mevcuttur (115). Daha önce bilinen TB enfeksiyonu geçirme öyküsü olan hastalarda yapılan bir çalışmada, bu grupta dahi böbrek nakli öncesinde bu hastaların sadece %25'inde TST pozitif olarak bulunmuştur (115). Bu durumun nedeni olarak SDBY hastalarında anergi olarak gösterilmiştir. Kohort çalışmalarında hem TST hem IGRA testinin latent TB'den aktif TB'ye hastalık progresyonunu göstermekte düşük prediktif değere sahip olduğu ortaya çıkmıştır (138). Hastanemizde böbrek nakli öncesinde latent TB açısından rutin IGRA ve TST uygulaması olmamasının nedenlerinden biri budur. Hastanemizde bakılan 26 IGRA sadece 1'i nakil öncesi dönemde yapılmıştı, bu hastanın da daha önce aktif TB geçirme öyküsü mevcut, testi pozitif idi. Ancak daha önce geçirilmiş TB öyküsü olduğu bilinen hastalarda bakılan 3 IGRA testinden 2'si pozitif, 5 TST'den 1'i 0-5 mm arasında, 3'ü 5-10 mm arasında ve sadece 1'i 10-15 mm arasında bulundu. Bu, daha önce bilinen TB öyküsü olan hasta grubunda dahi TST testinin yanlış negatif sonuçlarının bir göstergesi olabilir.

Hastanemizde taranan böbrek nakli hastalarından sadece ikisi takiplerinde TB tanısı aldı. Tanı aldıktan sonra her üç hasta da önce 2 aylık 4'lü anti-TB ilaçla başlangıç tedavilerini aldıktan sonra 4 aylık tedavilerine devam edildi. Hastalarda TB nedenli mortalite veya tedavi nedenli komplikasyon yaşanmadı. Bu hastaların ikisine TB şüphelenildiği dönemde TST ve IGRA testi uygulandı. Her ikisinin de TST 5-10 mm arasında saptanmıştır. Rutin IGRA veya TST yapılmamasına ve profilaktik tedavi verilmemesine karşın hastanemizde TB tedavisi alan hasta sayısı 630 hastanın sadece 2'si olup bu hastalarda hasta oldukları dönemde dahi latent TB açısından bulguların kesin olarak saptanamaması tarama ve profilaksinin etkinliğini düşündürür niteliktedir. Aynı zamanda nakil sonrasında yakın takiple TB saptandığında erken tedavinin etkin olduğunu göstermiş olduk.

Çoğu kılavuzda immünsupresyon alacak latent TB hastalarının tedavi alması önerilir (139). Bunun altında yatan rasyonel olarak da transplante dönemde hastaların tanısının zorluğu, mortalite ve mortalite yüksekliği ve potansiyel halk sağlığı riskleri gösterilir. SDBY hastalarında latent TB tanısı konulması konusunda çeşitli zorluklar vardır. 2010 yılında ABD'de yapılan prospektif bir çalışmada 2244 SDBY hastasının 83'ünde TB tanısı olduğu gösterilmiş (140) ve bu hastalarda TST pozitifliğinin (%50

vs %80, $p<0.001$), ARB pozitifliğinin (%33 vs %53, $p=0.01$), akciğer radyografisi (%6 ve %12, $p=0.01$) pozitifliğinin normal popülasyona göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Bazı yazarlar endemik bölgelerde immunsupresyonun ilk yılında rutin INH profilaksisi önermektedir (141). Ancak bu endemik bölgelerdeki bir başka problem ilaca dirençli TB sıklığındaki artıştır. Dünya genelinde en yaygın dirençli TB formu INH dirençli TB'dir (142). Ayrıca her yıl yaklaşık yarım milyon insanın rifampisin-resistan TB ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların sadece 160684'ü tanı almış ve 139114'ü tedavi edilebilmiştir. Modellemelerde rifampisin-resistan TB insidansının duyarlı suşların aksine arttığı görülmektedir (143). Bu suşlar özellikle endemik bölgelerde artmış görünmektedir (144). INH veya rifampisin direnci ile ilgili araştırılan mekanizmalarda bir grup araştırmacı ilaç direncinin ilaca dirençli suş ile enfekte olan hastalarda ortaya çıktığını savunurken (145); ilaç direncine yol açan kazanılmış ilaç direnci (örneğin etkin serum ilaç konsantrasyonuna ulaşamama, ilaç *efflux* pompaları gibi) mekanizmalarının daha az rol oynadığı düşünülmektedir (146). Dirençli TB tedavisinde birçok tedavi seçeneği ortaya sunulmuş, tedavide bedaquiline (147), delamanid (148) gibi birçok yeni ilaç geliştirilmiş, linezolid (149) gibi bazı eski ilaçların TB'de kullanımı ile ilgili yeni çalışmalar yayınlanmıştır; ancak direnç sıklığının çok olduğu bölgeler veya bu suşlarla olduğu muhtemel latent TB için yeterli çalışma mevcut değildir. Eğer şüpheli temas öyküsü biliniyorsa teması olan kişideki suşa göre profilaksi verilmesi önerilmekteyken, dirençli TB açısından endemik bölgelerde uygulanması kabul görmüş bir latent TB protokolü bulunmamaktadır. Ülkemizde bu konudaki çalışmalar sınırlıdır. Ülkemizde yeni TB olgularına karşı en sık ilaç direnci INH karşı saptanmakta olup 2018 yılında bu direnç %11,6 olarak görülmüştür. Önceden tedavi edilen olgulara karşı bu direnç oranları daha yüksektir (%24'e kadar varmaktadır). 2018 yılı verilerine göre ikili ilaç olarak INH ve streptomisin direnci (%2,8), üçlü ilaç direnci %1,1 saptanmıştır. İlaç direnci çalışılan olgularda toplam direnç oranı %19,2 olarak saptanmıştır.

Latent TB tedavisinde en sık kullanılan ve kullanımı kabul görmüş tedavi INH profilaksisidir. Ancak bu profilaksi ile piridoksin (B6) eksikliğine bağlı olabilecek nörolojik semptomlar, akut karaciğer hastalığı ve ilaç etkileşimleri (özellikle CNI ile)

nadir değildir(150). INH direncinin yaygın olduğu bölgelerde genel popülasyonda kullanılan ilaç rifampisin ve rifabutin olup bu ilaç da özellikle idame immün baskılayıcı ilaçlarla etkileşmektedir. Bu nedenle INH halen ilk tedavi seçeneğidir.

Yapılan bir kohort çalışmasında SOT hastalarında latent TB tedavisi alanlarda dahi %2,1 oranında aktif enfeksiyon tablosunun ortaya çıkabileceği bulunmuştur (151). Hindistan’da 90 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada INH profilaksisinin TB sıklığını azaltmaya meyilli olduğu ancak TB sıklığı veya mortalite oranları üzerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (152). Aynı şekilde John ve arkadaşlarının çalışmasında da INH profilaksisi alan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir TB azalması görülmezken, sadece azalma trendi görülmüştür (153). Benzer şekilde Yıldız ve ark. 15 yılın retrospektif taramasında (154)., Spence ve ark. (155) ve Higgins ve ark(156) 13 yılın retrospektif taramasında da istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edememişlerdir. Apaydin ve ark. çalışmasında ise profilaksi alan ve almayan grupta ortalama 37 aylık takip sonrasında TB gelişimi açısından fark bulunmamıştır {Süheyla Apaydin, 2000 #39}. Yan etki profilleri açısından yapılmış çalışmalar da mevcuttur.

Latent TB profilaksisinin nakil sonrası aktif TB enfeksiyonu gelişiminde etkisi birçok çalışmada gösterilmiş olsa da belirtildiği üzere etkin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Hastaların greft sağ kalımları ve mortaliteleri ile ilgili ise çalışma sayısı yetersizdir. Hastanemizde bu nedenlerle latent TB tanısı konulmasında özellikle SDBY hastalarında ortaya çıkan güçlükler, Türkiye’deki dirençli TB sıklığı nedeniyle verilen INH profilaksisinin etkinliğinde oluşan soru işaretleri ve yan etki profili (özellikle karaciğer enzimleri üzerine), INH ile rifampisin kombinasyonu durumunda ise rifampisinin ilaç etkileşimi profili nedeniyle hastalara rutin profilaksi uygulanmamakta ve hastalar nakil öncesi dönemde rutin olarak latent TB açısından taranmamaktadırlar. Nakil sonrası hastalar yakın takip edilmekte ve erken tanı ile gerektiğinde dördü anti-TB tedavi uygulanmaktadır. Bu durumda alınması gereken INH ve rifampisin profilaksisine ek olarak sadece 2 ay pirazinamid ve etambutol verilmiş olmaktadır. Bu yaklaşım altında hastanemizde böbrek nakli gerçekleşen 630 hastadan sadece 2’sinde aktif TB enfeksiyonu gelişmiş; bu hastalar nakil sonrası

kontrollerinde sorgulanarak başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Bu sayede ilaç etkileşimi, yan etki riski bertaraf edilmiş olup hastalarda mortalite ya da greft kaybı görülmemiştir.

5.2. Sitomegalovirus

Böbrek nakli hastalarında CMV enfeksiyonu sık görülen bir enfeksiyöz komplikasyondur. Dünya genelinde CMV seropozitifliği erişkin yaş grubunda %80 olarak görülmüştür (157). Özellikle seropozitif donör ve seronegatif alıcı (D+/R-) olan durumlar en riskli olarak kabul görmektedir. Çalışmamızda hastaların 5'i D-/R+ (%0.07), 5'i D+/R- (%0.07), 620'si D+/R+ (%98) idi. D-/R- hasta yoktu (158). Daha önce Leaphorn ve ark. (159) ve Arthurs ve ark. çalışmalarında CMV serolojisi ile mortalite ve greft kaybı arasında bağlantı bulunmuşken bizim çalışmamızda D-/R- grup olmadığından bu karşılaştırma yapılamamıştır. Bischof ve ark. ise böyle bir ilişki bulamamıştır (158). Çalışmamızda D-/R- hasta olmaması nedeniyle bütün hastalar profilaksi veya preemptif tedavi aldı. D-/R- olan hasta grubuna ise tarama veya profilaksi önermeyen yaklaşımlar mevcuttur.

CMV profilaksisi alma literatürle uyumlu olacak şekilde çalışmamızda da CMV nedeniyle tedavi almayı istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaltmıştı ($p=0.003$). Yine literatürle uyumlu bir şekilde çalışmamızda CMV profilaksisi almanın ölüm ve rejeksiyon ihtimalini de azalttığı görüldü ($p<0.001$, $p=0.007$) (160, 161). Daha önce Sagedal ve ark. erken dönem CMV enfeksiyonunun uzun dönem sağ kalımı negatif yönde etkilediğini (162), 2014'te Smedbraten ve ark. çalışmasında erken dönem CMV enfeksiyonunun hastalarda geç greft disfonksiyonunu azalttığı göstermişti (163). Aynı şekilde Brennan ve ark. da CMV hastalığı veya asemptomatik CMV enfeksiyonunun CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre ölüm oranını artırdığını göstermişti (164). Ruenroengbun ve ark. meta-analizinde çalışmamıza benzer şekilde valgansiklovir profilaksisinin akut rejeksiyonu %20,5'a kadar azalttığını göstermiştir.

Profilaksi zamanı hakkında belirgin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmalarda da gösterilen ve valgansiklovirin yan etkisi olan lökopeni özellikle uzun profilaksi süresi olan hastalarda daha çok ortaya çıkmakta ve MMF ve AZA gibi ilaçların etkin kullanımını sınırlamakta; böylelikle de rejeksiyon ihtimalini artırmaktadır (165) Bu nedenle bizim hastanemizde rutin olarak valgansiklovir kullanılmakta ve 3 aylık profilaksi süresi protokolü uygulanmakta ancak hastaların takip viral yük ve klinik özelliklerine göre profilaksi sürelerinin uzatılmasına hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak karar verilmektedir. Çalışmamızda CMV profilaksisi alan 346 hastanın 20'sinde de sitopeniler nedeniyle tedavisi kesilmişti. Çalışmamızda CMV profilaksisinin 3 aya tamamlanmasının ise mortalite üzerine bir etkisi görülmezken ($p=0,354$), hastalarda CMV enfeksiyonu veya bakteriyemisi nedeniyle tedavi almayı anlamlı derecede azalttığı görüldü ($p=0,030$). Literatürde ise bazı çalışmalarda uzamış profilaksi süresinin (200 gün) özellikle yüksek riskli (D +/- R-) olan hasta grubunda 100 güne daha üstün olduğu gösterilmiştir (108). Ancak bu çalışmada da hastaların uzun süreli tedavide lökopeni yan etkisinin daha sık olduğu görülmüştür. Yine başka bir çalışmada 6 ay süreli valasiklovir ve valgansiklovirin ikisinin de CMV hastalığını anlamlı derecede düşürdüğü gözlenmiştir (166).

Hastanemizde CMV enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan hasta grubu özelliklerine bakıldığında CMV nedeniyle tedavi alan 57 hastanın 28'sinde (%49,1) kanda CMV viral yüklerinde klinik anlamlı bir yükselme saptanmıştır. CMV viral yükte artış olmayan hasta grubunda hastaların büyük çoğunluğunda tedaviye septik tablo nedeniyle erken dönem başlandığı, viral yük takibinin tedavi sonrası dönemde gittiği görülmüştür. 8 hasta doku biyopsisinden tanı alırken bunlardan sadece 'CMV koliti' teşhisi alan birinde CMV viral yük normal saptanmıştır. Bu durumun CMV koliti veya gastriti olan olgularda olabildiği literatürde belirtilmektedir, CMV gastrit veya kolitinin tanısı endoskopik biyopsi olarak kabul görmektedir (167).

Literatürde indüksiyon tedavi rejimleri ve CMV enfeksiyonu arasında ilişki saptanmış olup, özellikle ATG ile indüksiyon yapılan hastalar CMV enfeksiyonu açısından riskli kabul edilmektedir (168, 169). Hastanemizde indüksiyon tedavisinde yüksek riskli hastalara ATG uygulanmaktadır. 65 hasta ilk indüksiyonu ATG ile

almışken, 344 hasta basiliksimab temelli indüksiyon rejimleri almıştır. 2010 yılından önce nakil yapılan 221 hastanın ise indüksiyon rejimlerine ulaşamadı. ATG alan hasta grubu ile basiliksimab indüksiyonu alan hasta grubu CMV enfeksiyonları açısından karşılaştırıldı ancak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p = 0.419$) mTOR inhibitörlerinin CMV enfeksiyonu insidansını azalttığına yönelik yeni çalışmalar mevcuttur (170). Bu durumdan yola çıkılarak Brezilya’da yapılan 288 hastanın dahil edildiği bir çalışmada CMV için profilaksi kullanılmadan mTOR inhibitörlerinden everolimus/ATG alan, basiliksimab/enterik kapsüllü mikofenolat sodyum (EC-MPS), baliksimab/everolimus olan gruplar birbirleriyle karşılaştırılmış, sonlanım noktalarında everolimus alan grupta CMV enfeksiyonu pre-emptif tedavi almasalar bile düşük olarak saptanmıştır (%4,7 vs %11,8 vs %13,9) (171). Ayrıca ATG/everolimus alan grupta akut rejeksiyon oranı da daha düşük olarak bulunmuştur (ATG/EVR= %22,4, BAS/EVR= 34,3, BAS/EC-MPS=%28,7). Bu oran CMV oranlarındaki düşüklüğe bağlanmıştır. Aynı şekilde greft kaybı, greft disfonksiyonu ve ölüm oranları da bu çalışmada ATG everolimus alan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olmayan ancak daha düşük oranda bulunmuştur.

CMV enfeksiyonu ve rejeksiyon oranları arasındaki bağlantı da daha önceki çalışmalarda da araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda da CMV enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan hastalarda rejeksiyon oranları anlamlı ölçüde yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Aynı şekilde hastanemizde CMV profilaksisi alan hasta grubunda rejeksiyon öyküsü istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde düşük olarak bulundu ($p = 0.007$). Daha önce benzer durumlar diğer çalışmalarda da ortaya çıkmıştır. CMV replikasyonunun HLA’ların ekspresyonunu artırarak allogrefta karşı bir immun cevabı tetikleyebileceği görüşü vardır (172, 173). Diğer bir görüş ise rejeksiyon tedavisinde verilen immunsupresyonun CMV replikasyonunu artırarak CMV ilişkili hastalıklara yol açabileceğidir (174). CMV enfeksiyonu ve rejeksiyon durumları birbirini izlediğinden hangi durumun diğerinin nedeni olduğunun açıklanması güçleşmektedir. Ancak CMV profilaksisi alan hasta grubunda rejeksiyon oranları ve kronik greft vaskülopatisi sıklığının azaldığı ile ilgili birçok yayın mevcuttur (104, 175).

5.3. *Pneumocystis Jirovecii*

Pneumocystis Jirovecii geçmişte HIV ile birlikteliği bilinen ancak son dönemlerde daha çok kanser, romatolojik hastalıklar ve nakil ile adı anılan bir protozoa türüdür (122). İmmün baskılanmanın çok önemli olduğu böbrek nakli hastalarında da PJP özellikle profilaksi döneminden önce sık bir morbidite ve mortalite sebebi olarak kendini göstermekteyken profilaksi sonrasında morbidite ve mortalitede azalma olmuştur. Profilaksi olmadığı durumlarda tüm nakil hastalarında PJP gelişme %24 olarak bulunmuştur (126).

Literatürde geçen risk faktörleri açısından hastalar araştırıldı. HIV negatif hastalarda görülen PJP risk faktörlerinden biri kortikosteroidler olarak bilinmekte olup hastalar bu açıdan değerlendirildi. Böbrek naklinde gerek indüksiyon sırasında gerek de indüksiyon sonrası idame dönemde özellikle ilk bir yılda kortikosteroid dozu yüksek seyredebilmektedir. Daha önceki çalışmalarda kortikosteroidin zararlı ortanca dozu 30 mg/gün prednizon 12 hafta olarak değerlendirilmiştir (176). Kortikosteroidler böbrek nakli hastalarında önemli immün baskılayıcı stratejilerden olup hastalarımızın tamamında kullanılmaktadır. Rejeksiyon tedavilerinde de kortikosteroidlerin büyük rolü olmakta, bu hastalara pulse steroid tedavileri verilmektedir. Hastalarda özellikle rejeksiyon dönemlerinde artan PJP diğer immün baskılayıcılarla beraber özellikle kortikosteroidlere bağlanabilir. Antilenfosit tedaviler özellikle posttransplant 1- 6 aylık dönemde hastaların immün cevabını etkilemekte olup bu tedaviler arasında en riskli olarak alemtuzumab görülmektedir (177,178). İdame immünsupresiflerin PJP üzerine etkileri üzerine de literatürde çalışmalar mevcuttur. MMF ile yapılan hayvan çalışmalarında anti pnömosistik bir etki olduğu görülmüş ancak insan çalışmalarında bu saptanamamıştır (179). Yine immünsupresiflerin PJP'ye etkisi üzerine yapılan bir çalışmada siklosporin A yerine AZA'ya geçilen bir çalışmada PJP oranı %3'ten %9'a çıktığı görülmüş (180). Bir retrospektif çalışmada da siklosporin bazlı tedavilere göre takrolimus bazlı tedavilerde daha çok PJP olduğu ortaya çıktığı saptanmıştır (181). Çalışmamızda siklosporin bazlı tedaviler ve takrolimus bazlı tedaviler karşılaştırıldığında böyle bir etki saptanmadı ($p=0.117$). Lenfosit sayısındaki düşüklük

HIV ile eşlik eden PJP nedeniyle literatürde bilinen bir olgudur. Ancak nakil hastalarında lenfopeni ve uzamış nötropenin PJP riskine olan etkisi için yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastanemizde PJP nedeniyle tedavi alan hastalar araştırıldı. PJP nedeniyle tedavi alan 42 hastanın 19'u takiplerinde eksitus (%45,2) oldu. Greft kaybı oranları da eksitusa benzer şekilde yüksek bulundu. PJP geçiren 42 hastanın 25'inde rejeksiyon olduğu bunların 1 tanesinin tekrar KBH sürecine girdiği saptandı. PJP'de tedavi olarak literatürdekine benzer bir şekilde TMP-SMX kullanılmıştır. Profilakside de olduğu üzere hastalarda kreatinin ve potasyum seviyeleri ile hipersensivite reaksiyonları ve lenfopeni açısından takip yapılmıştır. Posttransplant dönemde ortaya çıkan PJP genelde ağır pnömoni tablosu ile karakterize olup mortalite ve morbidite açısından dikkatli olunmalıdır (182). Greft kaybı %35'lere kadar çıkabilirken bazı merkezlerde nakil sonrası PJP mortalite oranları %50'lere kadar ulaşmaktadır (183, 184). Post nakil bir yıldan sonra ortaya çıkan geç başlangıçlı PJP da greft kaybı ve rejeksiyon ile ilişkili bulunmuştur (184- 187). Bunun nedeni olarak rejeksiyon dönemlerinde yoğun olarak kullanılan immunsupresyon ve kortikosteroidler gösterilebilir. Ancak bu tek sebep değildir ve allogreft disfonksiyonu PJP gelişimde ayrıca bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bu nedenle yayınlar rejeksiyon sonrası dönemi PJP açısından yüksek riskli olarak değerlendirmekte ve rejeksiyon sonrası dönemde de PJP profilaksisi önermektedirler (188, 189).

PJP nedeniyle hastaların nakilden sonra tedaviyi ortanca 7 ayda aldığı saptandı (IQR= 4.00-33.00). 26 hasta (PJP nedeniyle tedavi alan hastaların %62,9'u) nakil sonrası ilk bir yıl içinde PJP yakalandı. Literatüre benzer şekilde ilk bir yılda indüksiyon ajanlarının etkisinin uzaması ve yüksek doz idame immünsupresif ajanların kullanılmasına bağlı olarak PJP oranları daha fazla idi. Geç dönem PJP enfeksiyonuna yakalanan 12 hastanın ise 6'sının hemen rejeksiyon sonrasında PJP yakalandığı görüldü. Rejeksiyon tedavisi alan hasta grubunda erken ve geç dönem PJP nedeniyle tedavi alma istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p= 0,008$). Daha önce yapılan çalışmalarda da akut rejeksiyon episodları ile PJP bağlantısı görülmüştü (190). PJP tedavisi alınan ayın mortaliteye bir etkisi olmadığı görüldü ($p= 0,138$).

CMV tedavisi alan hasta grubunda PJP nedeniyle tedavi alma anlamlı derecede yüksek görüldü ($p<0.001$). Literatürde de CMV enfeksiyonu ve PJP'nin birlikteliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. "Ölçülebilir CMV viremisinin" PJP için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda CMV nedeniyle tedavi alması kistas olarak alınmıştır. Ancak ilgili çalışmalarda viremi eşik değerleri farklı olarak tutulduğundan farklı sonuçlar çıkabildiğinden bir görüş birliği elde edilememiştir (185, 188, 191). Bu nedenle CMV viremisi ve PJP birlikteliği değerlendirilmemiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalara 2011 yılından itibaren PJP profilaksisi uygulanmaya başlamış olup bu tarihten itibaren profilaksi alan ve almayan hastaların kıyaslamasında PJP pnömonisi sıklığı, rejeksiyon oranları ve mortalite açısından önemli farklar olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 42 hasta PJP nedeniyle tedavi almakta olup bunların 27'sinde profilaksi almadığı görüldü. Bu da alan hasta grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir değerdi ($p= 0.008$).

PJP profilaksisi ile hastaların mortalitesi ve morbiditesinde bir azalma olduğu bilinmektedir. PJP profilaksisi alma ile hastaların yaşam ve ölüm istatistiklerine bakıldığında PJP profilaksisi almanın hastalarda ölüm oranını anlamlı derecede düşürdüğü görüldü ($p<0,001$). Aynı şekilde PJP profilaksi alan hasta grubunda rejeksiyonun anlamlı derecede azaldığı görüldü ($p=0.025$). Profilaksi olarak bizim çalışmamızdaki hastalarda TMP-SMX kullanılmış olup aynı ilacın tedavide kullanılan dozundan çok daha düşük dozlarda kullanıldığından ve yan etkileri (özellikle hiperkalemi, lökopeni ve kreatinin artışı) doz bağımlı olduğundan tedavideki kadar yan etki görülmemiştir. Ancak buna rağmen kiniğimizde 64 hastanın (profilaksisi 6 aya tamamlanamayan hastaların %56,6'sı) TMP-SMX profilaksisi kreatinin artışı nedeniyle kesilmiştir.

Literatürde PJP profilaksisinin süresi hakkında birçok çalışma mevcuttur. Genel kabul 6 ay TMP-SMX profilaksisi lehine olmakta olup bu konudaki çalışmalar sürmektedir. 6 aylık TMP-SMX profilaksisi hipersensivite, myelosupresyon, böbrek hasarı ve özellikle hiperkalemi gibi elektrolit bozuklukları nedeniyle sekteye uğramakta, doz azaltılmakta ve kimi zaman da erken kesilmektedir. Bu da tedavinin etkinliğini düşürebilmektedir. Literatürde 3 ay ve 6 aylık profilaksi süresinin

karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki grup arasında üriner sistem enfeksiyonu sıklığı benzer bulunmuşken PJP açısından uzun profilaksi süresi daha etkin olarak değerlendirilmiş; hastaların GFH, potasyum değerleri, lökopeni, eşlik eden mikofenolat dozu açısından da anlamlı fark saptanmamıştır (192). Avrupa Böbrek nakli kılavuzunda en az 4 ay (193), Amerikan Nakille İlişkili Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu kılavuzunda 6-12 ay (110), KDIGO'da en az 6 ay TMP-SMX profilaksisi önerilmektedir (194). ABD'de çok merkezli bir çalışmada hastaların %43'ünde 6 ayın altında profilaksi verildiği, %22'sinden az bir hastanın bir yıla profilaksisin tamamlandığı görülmüştür (195). Bazı merkezlerde PJP enfeksiyonu geçiren hastalara ömür boyu profilaksi uygulanmaktadır.

Hastalar PJP profilaksisini 1 ay ve 1'den fazla ay profilaksi alan grup ($p=0.030$) ve 3 ay ve 3'ten fazla ay profilaksi alan grup ($p=0.011$) olarak karşılaştırıldığında mortalite açısından anlamlı fark elde edildi. Ancak 6 ay altı ve üzeri alan grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edilmedi ($p=0.328$)

Hastaların profilaktik tedavilerini tamamlama oranlarına bakıldığında hastaların CMV profilaksisini %80 tamalayabildiği, PJP profilaksisinde ise bu oranın %66 olduğu görüldü. PJP profilaksisinin özellikle böbrek nakli hastalarında CMV profilaksisinden daha tolere edilebilir olduğu görüldü. ($p=.$)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Böbrek nakil alıcılarında enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

2. CMV ve PJP enfeksiyonlarına yönelik nakil sonrası profilaksiler bu enfeksiyonları ve enfeksiyona bağlı komplikasyonları azaltmaktadır.
3. CMV ve PJP enfeksiyonlarına yönelik profilaksiler rejeksiyon tedavilerinin sonrasında da uygulanmalıdır.
4. CMV ve PJP enfeksiyonlarına yönelik nakil sonrası güncel profilaktik rejimler önemli yan etkilere yol açar ve alternatif ilaçlara ihtiyaç vardır.
5. Her ne kadar nakil sonrası TB'ye yönelik INH profilaksisi rutin olarak önerilse de direnç ve yan etki potansiyeli nedeniyle profilaksi uygulanmaması da bir tercih olabilir.
6. Anti-TB profilaksisi uygulanmayan hastaların nakil sonrası yakın takipleri gerekmektedir.
7. Anti-TB profilaksisi uygulanmayan hastalarda nakil sonrası takipte TB şüphe eşiği düşük olmalıdır.

EK-1 : ETİK KURUL ONAYI

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 / **984**
Konu : **ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

Toplantı Tarihi : 31 MAYIS 2022 SALI
Toplantı No : 2022/09
Proje No : GO 22/549 (Değerlendirme Tarihi: 31.05.2022)
Karar No : 2022/09-31

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Tolga YILDIRIM'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Gülsüm Umay Topçu KARADENİZLİ'nin uzmanlık tezi olan, GO 22/549 kayıt numaralı "*Renal Transplantasyon Hastalarında CMV, PCP, Tüberküloz Profilaksilerinin Morbidite ve Mortaliteye Etkisi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2000 – 30 Haziran 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 01 Temmuz 2022 – 01 Ekim 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	Başkan)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK	(Üye)
2. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	(Üye)
3. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	(Üye)	10. Doç. Dr. Merve BATUK	(Üye)
4. Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN	(Üye)	11. Doç. Dr. Gülten KOÇ	(Üye)
5. Prof. Dr. Nüket Paksoy ERDAYDAR	(Üye)	12. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
6. Prof. Dr. Tolga YILDIRIM	(Üye)	13. Av. Buket ÇINAR	(Üye)
7. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN	(Üye)		

KATILMADI

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

EK-2: VERİ TOPLAMA FORMU

Veri Toplama Formu:

HASTA KODU:

HASTANIN YAŞI:

BÖBREK NAKLİ TARİHİ:

PRİMER RENAL HASTALIĞI:

DOĞUM YERİ:

DOĞUM TARİHİ:

ÖLÜM TARİHİ (VARSA):

ÖLÜM NEDENİ (VARSA):

BÖBREK NAKLİ ANINDA EK DAHİLİ HASTALIĞI:

DONÖR DURUMU: (CANLI/ KADAVRA):

DAHA ÖNCE TB ÖYKÜSÜ:

TB PROFİLAKSİSİ ALMA DURUMU (ALDI/ALMADI)

ALDIYSA TB PROFİLAKSİSİ ALMA NEDENİ:

SİTOMEGALOVİRUS (CMV) PROFİLAKSİSİ ALMA DURUMU (ALDI/ALMADI):

SİTOMEGALOBİRUS (CMV) PROFİLAKSİSİ ALMA ZAMANI:

SİTOMEGALOVİRUS (CMV) PROFİLAKSİSİ TAMAMLAMA DURUMU (TAMAMLADI/ TAMAMLAMADI):

TAMAMLAMADIYSA NEDENİ:

PNÖMOSİTİS KARİNİ (PJP) PROFİLAKSİSİ ALMA DURUMU (ALDI/ALMADI):

PNÖMOSİTİS KARİNİ (PJP) PROFİLAKSİSİ ALMA ZAMANI:

PNÖMOSİTİS KARİNİ (PJP) PROFİLAKSİSİ TAMAMLAMA DURUMU (TAMAMLADI/ TAMAMLAMADI):

TAMAMLAMADIYSA NEDENİ:

REJEKSİYON ÖYKÜSÜ: (VAR/ YOK)

VARSA;

ZAMANI:

TİPİ:

TEDAVİSİ:

SONRASINDA ALDIĞI PROFİLAKSİLER:

BAŞLANGIÇ İMMUNSUPRESİF TEDAVİSİ:

AMELİYATTA KULLANILAN İLAÇ:

TEDAVİ DEĞİŞİKLİKLERİ (VAR/YOK)

VARSA;

ZAMANI:

DEĞİŞİKLİK DURUMU:

NEDENİ:

TB GEÇİRME DURUMU: (GEÇİRDİ/ GEÇİRMEDİ)

TB GEÇİRME ZAMANI:

PJP ENFEKSİYONU GEÇİRME DURUMU: (GEÇİRDİ/ GEÇİRMEDİ)

PJP ENFEKSİYONU GEÇİRME ZAMANI:

CMV ENFEKSİYONU GEÇİRME DURUMU: (GEÇİRDİ/ GEÇİRMEDİ)

CMV ENFEKSİYONU GEÇİRME ZAMANI:

LABARATUVAR SONUÇLARI:

	Tarih	Sonuç
CMV viral yükünde anlamlı yükselme		
• CMV viral yük 1 • CMV viral yük 2		
Nakil öncesi CMV IgG (alıcı)		
Nakil öncesi CMV IgG (donör)		
PJP DFA:		
PJP PCR:		
TB ARB:		
TB kültür:		
Quantiferon:		
TST:		
BK virüs yükü (kan)		
BK virüs yükü (idrar)		

7. KAYNAKLAR:

1. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol. 1981;241(1):F85-93.

2. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2749-57.
3. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013;369(10):932-43.
4. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(3):395-406.
5. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4):617-22.
6. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem*. 2009;55(1):24-38.
7. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341-52.
8. Brook MO, Bottomley MJ, Mevada C, Svistunova A, Bielinska AM, James T, et al. Repeat testing is essential when estimating chronic kidney disease prevalence and associated cardiovascular risk. *Qjm*. 2012;105(3):247-55.
9. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):920-9.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
11. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165-80.
12. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):112.
13. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int*. 2007;72(1):92-9.
14. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet*. 2008;371(9631):2173-82.

15. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *Jama*. 2004;291(7):844-50.
16. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;362(1):56-65.
17. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2349-57.
18. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
19. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-82.
20. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, Israni AK, et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(4 Suppl 1):A8-a12.
21. Seyahi N AK, Süleymanlar G. Current Status of Renal Replacement Therapies in Turkey: Summary of Turkish Society of Nephrology Registry 2016 Report. *Turk J Nephrology*. 2020;29:6-11.
22. Gómez CG, Valido P, Celadilla O, Bernaldo de Quirós AG, Mojón M. Validity of a standard information protocol provided to end-stage renal disease patients and its effect on treatment selection. *Perit Dial Int*. 1999;19(5):471-7.
23. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*. 2001;344(10):726-31.
24. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930.
25. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):471-80.
26. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int*. 2017;92(2):461-9.
27. Dobbels F, De Geest S, Cleemput I, Fischler B, Kesteloot K, Vanhaecke J, et al. Psychosocial and behavioral selection criteria for solid organ transplantation. *Prog Transplant*. 2001;11(2):121-30; quiz 31-2.
28. Thomsen T, Villebro N, Møller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3):Cd002294.
29. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test.

Transplantation. 2011;91(7):757-64.

30. Wong G, Howard K, Webster AC, Chapman JR, Craig JC. Screening for renal cancer in recipients of kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1729-39.
31. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *Jama*. 2006;296(23):2823-31.
32. Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake ER, Lawrence VA, Smetana GW, et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006;144(8):575-80.
33. Rucker L, Frye EB, Staten MA. Usefulness of screening chest roentgenograms in preoperative patients. *Jama*. 1983;250(23):3209-11.
34. Gill JS, Ma I, Landsberg D, Johnson N, Levin A. Cardiovascular events and investigation in patients who are awaiting cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(3):808-16.
35. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77-137.
36. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-9.
37. Jones DW, Dansey K, Hamdan AD. Lower Extremity Revascularization in End-Stage Renal Disease. *Vasc Endovascular Surg*. 2016;50(8):582-5.
38. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-s103.
39. LeFevre ML. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(5):356-62.
40. Jonas DE, Feltner C, Amick HR, Sheridan S, Zheng ZJ, Watford DJ, et al. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and metaanalysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;161(5):336-46.
41. Sarkio S, Halme L, Kyllönen L, Salmela K. Severe gastrointestinal complications after 1,515 adult kidney transplantations. *Transpl Int*. 2004;17(9):505-10.
42. Troppmann C, Papalois BE, Chiou A, Benedetti E, Dunn DL, Matas AJ, et al. Incidence, complications, treatment, and outcome of ulcers of the upper gastrointestinal tract after renal transplantation during the cyclosporine era. *J Am Coll Surg*. 1995;180(4):433-43.

43. Ueda Y, Chiba T. Helicobacter pylori in solid-organ transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(6):586-91.
44. Phelan PJ, O'Kelly P, Tarazi M, Tarazi N, Salehmohamed MR, Little DM, et al. Renal allograft loss in the first post-operative month: causes and consequences. *Clin Transplant*. 2012;26(4):544-9.
45. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Mitterbauer C, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int*. 2003;63(3):1130-6.
46. Gralla J, Tong S, Wiseman AC. The impact of human leukocyte antigen mismatching on sensitization rates and subsequent retransplantation after first graft failure in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95(10):1218-24.
47. Kanaan N, Devuyst O, Pirson Y. Renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(8):455-65.
48. Darby CR, Cranston D, Raine AE, Morris PJ. Bilateral nephrectomy before transplantation: indications, surgical approach, morbidity and mortality. *Br J Surg*. 1991;78(3):305-7.
49. Bicalho CS, Oliveira RR, Pierrotti LC, Fink MC, Urbano PR, Nali LH, et al. Pre-transplant shedding of BK virus in urine is unrelated to post-transplant viruria and viremia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2016;30(7):796-801.
50. Mitterhofer AP, Tinti F, Pietropaolo V, Umbro I, Anzivino E, Bellizzi A, et al. Role of BK virus infection in end-stage renal disease patients waiting for kidney transplantation--viral replication dynamics from pre- to post-transplant. *Clin Transplant*. 2014;28(3):299-306.
51. Ramos E, Vincenti F, Lu WX, Shapiro R, Trofe J, Stratta RJ, et al. Retransplantation in patients with graft loss caused by polyoma virus nephropathy. *Transplantation*. 2004;77(1):131-3.
52. Hirsch HH, Ramos E. Retransplantation after polyomavirus-associated nephropathy: just do it? *Am J Transplant*. 2006;6(1):7-9.
53. Zumla A, Chakaya J, Centis R, D'Ambrosio L, Mwaba P, Bates M, et al. Tuberculosis treatment and management--an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *Lancet Respir Med*. 2015;3(3):220-34.
54. Organization WH. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed.; 2010.
55. Weiss P, Chen W, Cook VJ, Johnston JC. Treatment outcomes from community-based drug resistant tuberculosis treatment programs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:333.
56. Simkins J, Abbo LM, Camargo JF, Rosa R, Morris MI. Twelve-Week Rifapentine Plus Isoniazid Versus 9-Month Isoniazid for the Treatment of Latent Tuberculosis in Renal Transplant Candidates. *Transplantation*. 2017;101(6):1468-72.
57. de Castilla DL, Rakita RM, Spitters CE, Narita M, Jain R, Limaye AP. Shortcourse isoniazid plus rifapentine directly observed therapy for latent tuberculosis in solid-organ transplant candidates. *Transplantation*. 2014;97(2):206-11.

58. Segall L, Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1114-22.
59. Jung JY, Joo DJ, Lee CH, Park MS, Kim YS, Kim MS, et al. Pre-transplant risk factors for tuberculosis after kidney transplant in an intermediate burden area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(2):248-54.
60. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563-76.
61. Knoll BM, Nog R, Wu Y, Dhand A. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis treatment in solid organ transplant candidates. *Infection*. 2017;45(3):335-9.
62. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1266-77.
63. Subramanian AK, Morris MI. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:68-76.
64. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):715-22.
65. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60.
66. Knöll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation*. 2005;79(11):1631-3.
67. Allen UD, Preiksaitis JK. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:107-20.
68. Mori K, Kawamura K, Honda M, Sasaki N. Responses in children to measles vaccination associated with perirenal transplantation. *Pediatr Int*. 2009;51(5):617-20.
69. Kho MM, Zuijderwijk JM, van der Eijk AA, de Kuiper R, Boer-Verschragen MJ, Weimar W, et al. Humoral and cellular response after varicella vaccination in VZV IgG seronegative kidney transplant candidates. *Vaccine*. 2017;35(1):71-6.
70. Tseng HF, Luo Y, Shi J, Sy LS, Tartof SY, Sim JJ, et al. Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Patients 60 Years and Older With End-stage Renal Disease. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):462-7.
71. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM. Cardiovascular disease posttransplant. *Semin Nephrol*. 2007;27(4):430-44.
72. Hricik DE. Metabolic syndrome in kidney transplantation: management of risk factors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1781-5.
73. Marcén R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation--current controversies. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21 Suppl 3:iii3-8.
74. Chapman JR. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2010;89(6):644-5.
75. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med*.

1991;325(8):544-50.

76. Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A, Saag KG. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75(1):49-54.
77. Marcén R, Caballero C, Pascual J, Teruel JL, Tenorio M, Ocaña J, et al. Lumbar bone mineral density in renal transplant patients on neoral and tacrolimus: a four-year prospective study. *Transplantation*. 2006;81(6):826-31.
78. Evenepoel P, Behets GJ, Viaene L, D'Haese PC. Bone histomorphometry in de novo renal transplant recipients indicates a further decline in bone resorption 1 year posttransplantation. *Kidney Int*. 2017;91(2):469-76.
79. Rajapakse CS, Leonard MB, Bhagat YA, Sun W, Magland JF, Wehrli FW. Micro-MR imaging-based computational biomechanics demonstrates reduction in cortical and trabecular bone strength after renal transplantation. *Radiology*. 2012;262(3):912-20.
80. Nehme D, Rondeau E, Paillard F, Moreau JF, Nussaume O, Kanfer A, et al. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(2):123-8.
81. Abbott KC, Koff J, Bohlen EM, Oglesby RJ, Agodoa LY, Lentine KL, et al. Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United States. *Transplantation*. 2005;79(3):330-6.
82. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:93-106.
83. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(1):86-124.
84. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):840-6.
85. Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(5): 86. Borchers AT, Perez R, Kaysen G, Ansari AA, Gershwin ME. Role of cytomegalovirus infection in allograft rejection: a review of possible mechanisms. *Transpl Immunol*. 1999;7(2):75-82.
87. Santos CA, Brennan DC, Fraser VJ, Olsen MA. Delayed-onset cytomegalovirus disease coded during hospital readmission after kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;98(2):187-94.
88. Santos CA, Brennan DC, Olsen MA. Accuracy of Inpatient International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Coding for Cytomegalovirus After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47(6):1772-6.
89. Santos CAQ, Brennan DC. Cytomegalovirus: A Guide for the Perplexed. *Transplantation*. 2018;102(6):898-9.
90. Abbott KC, Hypolite IO, Viola R, Poropatich RK, Hsieh P, Cruess D, et al. Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol*. 2002;12(6):402-9.
91. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmestaeth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation*.

2006;82(2 Suppl):S15-7.

92. Hodson EM, Barclay PG, Craig JC, Jones C, Kable K, Strippoli GF, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):Cd003774.
93. Harvala H, Stewart C, Muller K, Burns S, Marson L, MacGilchrist A, et al. High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy. *J Med Virol*. 2013;85(5):893-8.
94. Luan FL, Samaniego M, Kommareddi M, Park JM, Ojo AO. Choice of induction regimens on the risk of cytomegalovirus infection in donor-positive and recipient-negative kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(6):473-9.
95. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant*. 2000;14(2):136-8.
96. Gardiner BJ, Nierenberg NE, Chow JK, Ruthazer R, Kent DM, Snyderman DR. Absolute Lymphocyte Count: A Predictor of Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2018;67(9):1395-402.
97. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(1):118-26.
98. San Juan R, Aguado JM, Lumberras C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;47(7):875-82.
99. Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecová M, Klaboch J, Treska V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(1):69-77.
100. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4(4):611-20.
101. Witzke O, Nitschke M, Bartels M, Wolters H, Wolf G, Reinke P, et al. Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: Long-term Results After 7 Years of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation*. 2018;102(5):876-82.
102. Jung C, Engelmann E, Borner K, Offermann G. Preemptive oral ganciclovir therapy versus prophylaxis to prevent symptomatic cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33(7-8):3621-3.
103. Singh N, Yu VL, Miele L, Wagener MM, Miner RC, Gayowski T. High-dose acyclovir compared with short-course preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1994;120(5):375-81.
104. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *International Valacyclovir Cytomegalovirus*

- Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(19):1462-70.
105. Zhang LF, Wang YT, Tian JH, Yang KH, Wang JQ. Preemptive versus prophylactic protocol to prevent cytomegalovirus infection after renal transplantation: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(6):622-32.
 106. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Doseranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1255-64.
 107. Doyle AM, Warburton KM, Goral S, Blumberg E, Grossman RA, Bloom RD. 24-week oral ganciclovir prophylaxis in kidney recipients is associated with reduced symptomatic cytomegalovirus disease compared to a 12-week course. *Transplantation.* 2006;81(8):1106-11.
 108. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1228-37.
 109. Fishman JA. *Pneumocystis jiroveci.* *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(1):141-57.
 110. Martin SI, Fishman JA. *Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation.* *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:272-9.
 111. Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis.* 2007;44(10):1307-14.
 112. Suryaprasad A, Stone JH. When is it safe to stop *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis? Insights from three cases complicating autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2008;59(7):1034-9.
 113. Fritzsche C, Riebold D, Fuehrer A, Mitzner A, Klammt S, Mueller-Hilke B, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization among renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton).* 2013;18(5):382-7.
 114. API TB Consensus Guidelines 2006: Management of pulmonary tuberculosis, extra-pulmonary tuberculosis and tuberculosis in special situations. *J Assoc Physicians India.* 2006;54:219-34.
 115. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis.* 2005;40(4):581-7.
 116. Cavusoglu C, Cicek-Saydam C, Karasu Z, Karaca Y, Ozkahya M, Toz H, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection and laboratory diagnosis in solid-organ transplant recipients. *Clin Transplant.* 2002;16(4):257-61.
 117. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
 118. Bonaros N, Mayer B, Schachner T, Laufer G, Kocher A. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis. *Clin Transplant.* 2008;22(1):89-97.
 119. Åsberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Kumar D, Aukrust P, et al.

Lessons Learned From a Randomized Study of Oral Valganciclovir Versus Parenteral Ganciclovir Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients: The VICTOR Trial. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1154-60.

120. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 3:24-40; quiz
121. Helanterä I, Kyllönen L, Lautenschlager I, Salmela K, Koskinen P. Primary CMV infections are common in kidney transplant recipients after 6 months valganciclovir prophylaxis. *Am J Transplant*. 2010;10(9):2026-32.
122. Maini R, Henderson KL, Sheridan EA, Lamagni T, Nichols G, Delpech V, et al. Increasing *Pneumocystis pneumonia*, England, UK, 2000-2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(3):386-92.
123. Thomas CF, Jr., Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2487-98.
124. Rabodonirina M, Vanhems P, Couray-Targe S, Gillibert RP, Ganne C, Nizard N, et al. Molecular evidence of interhuman transmission of *Pneumocystis pneumonia* among renal transplant recipients hospitalized with HIV-infected patients. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(10):1766-73.
125. Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of *pneumocystis* colonization. *J Infect Dis*. 2008;197(1):10-7.
126. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, Arroliga AC, Avery RK, Truesdell LaRosa L, et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii pneumonia* in solid organ transplant recipients ever be discontinued? *Clin Infect Dis*. 1999;28(2):240-6.
127. Horne DJ, Narita M, Spitters CL, Parimi S, Dodson S, Limaye AP. Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2013;57(10):1473-82.
128. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation*. 1996;61(2):211-5.
129. Giacomelli IL, Schuhmacher Neto R, Nin CS, Cassano PS, Pereira M, Moreira JDS, et al. High-resolution computed tomography findings of pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients. *J Bras Pneumol*. 2017;43(4):270-3.
130. Abad CLR, Razonable RR. *Mycobacterium tuberculosis* after solid organ transplantation: A review of more than 2000 cases. *Clin Transplant*. 2018;32(6):e13259.
131. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(2):106-12.
132. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(Rr5):1-25.
133. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1657-65.

134. Casas S, Muñoz L, Moure R, Castellote J, Guerra MR, Gonzalez L, et al. Comparison of the 2-step tuberculin skin test and the quantiFERON-TB Gold InTube Test for the screening of tuberculosis infection before liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17(10):1205-11.
135. Morris MI, Daly JS, Blumberg E, Kumar D, Sester M, Schluger N, et al. Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. *Am J Transplant.* 2012;12(9):2288-300.
136. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):111-5.
137. Regmi A, Singh P, Harford A. A case of multidrug-resistant monoarticular joint tuberculosis in a renal transplant recipient. *Transplant Proc.* 2014;46(1):274-7.
138. Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, Hoff ST, Villate JI, Borregaard B, et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection, compared with an interferon γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(4):259-68.
139. Holty JE, Gould MK, Meinke L, Keefe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Liver Transpl.* 2009;15(8):894-906.
140. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(12):1670-7. 141.
- Naqvi R, Akhtar S, Noor H, Saeed T, Bhatti S, Sheikh R, et al. Efficacy of isoniazid prophylaxis in renal allograft recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(7):20578.
142. Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcome of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):59-68.
143. Law S, Piatek AS, Vincent C, Oxlade O, Menzies D. Emergence of drug resistance in patients with tuberculosis cared for by the Indian health-care system: a dynamic modelling study. *Lancet Public Health.* 2017;2(1):e47-e55.
144. Mehra M, Cossrow N, Kambili C, Underwood R, Makkar R, Potluri R. Assessment of tuberculosis burden in China using a dynamic disease simulation model. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(9):1186-94.
145. Shah NS, Auld SC, Brust JC, Mathema B, Ismail N, Moodley P, et al. Transmission of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in South Africa. *N Engl J Med.* 2017;376(3):243-53.
146. Dheda K, Lenders L, Magombedze G, Srivastava S, Raj P, Arning E, et al. Drug-Penetration Gradients Associated with Acquired Drug Resistance in Patients with Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(9):1208-19.
147. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2017;49(5).

148. Ndjeka N, Conradie F, Schnippel K, Hughes J, Bantubani N, Ferreira H, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(8):979-85. 149.
- Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1508-18.
150. Antony SJ, Ynares C, Dummer JS. Isoniazid hepatotoxicity in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 1997;11(1):34-7.
151. Abad CLR, Deziel PJ, Razonable RR. Treatment of latent TB Infection and the risk of tuberculosis after solid organ transplantation: Comprehensive review. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(6):e13178.
152. Agarwal SK, Gupta S, Dash SC, Bhowmik D, Tiwari SC. Prospective randomised trial of isoniazid prophylaxis in renal transplant recipient. *Int Urol Nephrol*. 2004;36(3):425-31.
153. John GT, Vincent L, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JC. Cyclosporine immunosuppression and mycobacterial infections. *Transplantation*. 1994;58(2):247-9.
154. Yildiz A, Sever MS, Türkmen A, Ecdar T, Beşişik F, Tabak L, et al. Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1872-5.
155. Spence RK, Dafoe DC, Rabin G, Grossman RA, Naji A, Barker CF, et al. Mycobacterial infections in renal allograft recipients. *Arch Surg*. 1983;118(3):356-9.
156. Higgins RM, Cahn AP, Porter D, Richardson AJ, Mitchell RG, Hopkin JM, et al. Mycobacterial infections after renal transplantation. *Q J Med*. 1991;78(286):14553.
157. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int*. 1993;44(1):221-36.
158. Bischof N, Wehmeier C, Dickenmann M, Hirt-Minkowski P, Amico P, Steiger J, et al. Revisiting cytomegalovirus serostatus and replication as risk factors for inferior long-term outcomes in the current era of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(2):346-56.
159. Leeaphorn N, Garg N, Thamcharoen N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Cytomegalovirus mismatch still negatively affects patient and graft survival in the era of routine prophylactic and preemptive therapy: A paired kidney analysis. *Am J Transplant*. 2019;19(2):573-84.
160. Pascual J, Alarcón MC, Marcén R, Burgos FJ, Tato A, Tenorio MT, et al. Cytomegalovirus infection after renal transplantation: selective prophylaxis and treatment. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1756-7.
161. Selvey LA, Lim WH, Boan P, Swaminathan R, Slimings C, Harrison AE, et al. Cytomegalovirus viraemia and mortality in renal transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Lessons from the western Australian experience. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):501.
162. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int*. 2004;66(1):329-37.

163. Smedbråten YV, Sagedal S, Leivestad T, Mjøen G, Osnes K, Rollag H, et al. The impact of early cytomegalovirus infection after kidney transplantation on longterm graft and patient survival. *Clin Transplant*. 2014;28(1):120-6.
164. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(4):848-55.
165. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation*. 2012;93(1):61-8.
166. Leone F, Akl A, Giral M, Dantal J, Blancho G, Soulillou JP, et al. Six months anti-viral prophylaxis significantly decreased cytomegalovirus disease compared with no anti-viral prophylaxis following renal transplantation. *Transpl Int*. 2010;23(9):897-906.
167. Yerushalmy-Feler A, Padlipsky J, Cohen S. Diagnosis and Management of CMV Colitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(2):5.
168. Ulrich F, Niedzwiecki S, Pascher A, Kohler S, Weiss S, Fikatas P, et al. Long-term outcome of ATG vs. Basiliximab induction. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(9):971-8.
169. Abou-Jaoudé M, El Hage S, Akiki D, Fadlallah M, Ghaith AK, Dib A. Cytomegalovirus infection in kidney transplant patients: Prevalence, risk factors, and impact on outcome - A local multicentre experience. *Transpl Immunol*. 2021;69:101473.
170. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant*. 2015;15(10):2655-64.
171. Felipe C, Tedesco-Silva H, Ferreira Brigido A, Bessa A, Ruppel P, Hiramoto L, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Everolimus versus Mycophenolate in Kidney Transplant Recipients Receiving No Pharmacological Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection: A Short-Term Pharmacoeconomic Evaluation (12 Months). *Value Health Reg Issues*. 2017;14:108-15.
172. Toupance O, Bouedjoro-Camus MC, Carquin J, Novella JL, Lavaud S, Wynnckel A, et al. Cytomegalovirus-related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transpl Int*. 2000;13(6):413-9.
173. van den Heuvel H, Heutinck KM, van der Meer-Prins EMW, Yong SL, van Miert P, Anholts JDH, et al. Allo-HLA Cross-Reactivities of Cytomegalovirus-, Influenza-, and Varicella Zoster Virus-Specific Memory T Cells Are Shared by Different Healthy Individuals. *Am J Transplant*. 2017;17(8):2033-44.
174. Dickenmann MJ, Cathomas G, Steiger J, Mihatsch MJ, Thiel G, Tamm M. Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation. *Transplantation*. 2001;71(6):764-7.
175. Valantine HA, Gao SZ, Menon SG, Renlund DG, Hunt SA, Oyer P, et al. Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development

- of transplant atherosclerosis: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 1999;100(1):61-6.
176. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(1):5-13.
 177. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-14.
 178. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, Gribben JG, Baden LR. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):16-24.
 179. Oz HS, Hughes WT. Novel anti-Pneumocystis carinii effects of the immunosuppressant mycophenolate mofetil in contrast to provocative effects of tacrolimus, sirolimus, and dexamethasone. *J Infect Dis*. 1997;175(4):901-4.
 180. Hardy AM, Wajszczuk CP, Suffredini AF, Hakala TR, Ho M. Pneumocystis carinii pneumonia in renal-transplant recipients treated with cyclosporine and steroids. *J Infect Dis*. 1984;149(2):143-7.
 181. Lufft V, Kliem V, Behrend M, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R. Incidence of Pneumocystis carinii pneumonia after renal transplantation. Impact of immunosuppression. *Transplantation*. 1996;62(3):421-3.
 182. Haidinger M, Hecking M, Memarsadeghi M, Weichhart T, Werzowa J, Hörl WH, et al. Late onset Pneumocystis pneumonia in renal transplantation after longterm immunosuppression with belatacept. *Transpl Infect Dis*. 2009;11(2):171-4.
 183. Chapman JR, Marriott DJ, Chen SC, MacDonald PS. Post-transplant Pneumocystis jirovecii pneumonia--a re-emerged public health problem? *Kidney Int*. 2013;84(2):240-3.
 184. Neff RT, Jindal RM, Yoo DY, Hurst FP, Agodoa LY, Abbott KC. Analysis of USRDS: incidence and risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Transplantation*. 2009;88(1):135-41.
 185. Rostved AA, Sassi M, Kurtzhals JA, Sørensen SS, Rasmussen A, Ross C, et al. Outbreak of pneumocystis pneumonia in renal and liver transplant patients caused by genotypically distinct strains of Pneumocystis jirovecii. *Transplantation*. 2013;96(9):834-42.
 186. Radisic M, Lattes R, Chapman JF, del Carmen Rial M, Guardia O, Seu F, et al. Risk factors for Pneumocystis carinii pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis*. 2003;5(2):84-93.
 187. De Castro N, Xu F, Porcher R, Pavie J, Molina JM, Peraldi MN. Pneumocystis jirovecii pneumonia in renal transplant recipients occurring after discontinuation of prophylaxis: a case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(9):1375-7.
 188. Phipps LM, Chen SC, Kable K, Halliday CL, Firacative C, Meyer W, et al. Nosocomial Pneumocystis jirovecii pneumonia: lessons from a cluster in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;92(12):1327-34.
 189. Ye WL, Tang N, Wen YB, Li H, Li MX, Du B, et al. Underlying renal insufficiency: the pivotal risk factor for Pneumocystis jirovecii pneumonia in

- immunosuppressed patients with non-transplant glomerular disease. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(11):1863-71.
190. Arend SM, Westendorp RG, Kroon FP, van't Wout JW, Vandenbroucke JP, van Es LA, et al. Rejection treatment and cytomegalovirus infection as risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1996;22(6):920-5.
 191. Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14(6):633-41.
 192. Chapman FA, Dickerson JE, Daly C, Clancy M, Geddes C. Impact of Increased Duration of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Prophylaxis for *Pneumocystis Pneumonia* After Renal Transplant. *Ann Transplant*. 2019;24:625-30.
 193. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Longterm management of the transplant recipient. IV.7.1 Late infections. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:36-9.
 194. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010;77(4):299-311.
 195. Batiuk TD, Bodziak KA, Goldman M. Infectious disease prophylaxis in renal transplant patients: a survey of US transplant centers. *Clin Transplant*. 2002;16(1):18.