



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Böbrek nakli yapılan hastalarda nakil öncesi ve nakil sonrası enfeksiyon etkenlerinin sıklığı

Frequency of pre- and post-transplant infectious agents in kidney transplant patients

Suzan Dinkçi¹, Filiz Kibar², Erkan Demir³, Saime Paydaş⁴, Şeyda Erdoğan⁵, Akgün Yaman²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı, Doku Tiplendirme Laboratuvarı, ²Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ³Üroloji Anabilim Dalı, ⁴Nefroloji Bilim Dalı, ⁵Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2022;47(3):1050-1058

Abstract

Purpose: Renal transplantation is the most important and successful treatment method for renal failure. In this study, it was aimed to investigate the frequency of Cytomegalovirus (CMV), BK virus (BKV) and bacterial agents in kidney transplant recipient (KTR)s before and in the first six months after transplantation.

Materials and Methods: CMV and BKV were investigated by Real-time PCR in blood samples taken from patients who underwent kidney transplantation at the Organ Transplantation Center of our faculty, one week before the transplantation and in the first, third and sixth months after transplantation. Blood, urine, respiratory tract /wound (if necessary) cultures were performed. Decoy cells were evaluated in urine cytology.

Results: The mean age of KTRs was 32.60±11.71 years, 28 (62.2%) were male. Donor origins were living related donors 39 (86.7%) and cadaveric 6 (13.3%). After transplantation, BKV was detected in 11/38 (28.9%) patients, CMV was found in 25/41 (60.9%) patients, and Decoy cell positivity was detected in 11/31 (35.4%) patients. While the highest rate of Real-time PCR positivities were in the third months and sixth months for BKV and first, month for CMV and gradually decreased towards the sixth month. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida nonalbicans*, *Enterococcus faecalis* were most commonly grown in urine culture. *Staphylococcus hominis*, *Streptococcus epidermidis*, were grown in blood culture. *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* grew in the culture of respiratory tract samples.

Conclusion: Bacterial infections developed early in our KTRs. While the highest Real-time PCR positivity rate was in the third and sixth months for BKV, it was the first

Öz

Amaç: Böbrek nakli, böbrek yetmezliğinin en önemli ve başarılı tedavi yöntemidir. Bu çalışmada, böbrek nakli alıcılarında nakil öncesi ve nakil sonrası ilk altı ayda Cytomegalovirus (CMV), BK virüs (BKV) ve bakteriyel etkenlerin sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Fakültemiz Organ Nakli Merkezinde böbrek nakli yapılan hastalardan, nakilden bir hafta önce ve nakilden sonra birinci, üçüncü ve altıncı aylarda alınan kan örneklerinde Real-time PCR ile CMV ve BKV araştırıldı. Kan, idrar, balgam/yara (gerekliyse) kültürleri yapıldı. İdrar sitolojisinde Decoy hücreleri değerlendirildi.

Bulgular: Böbrek nakli alıcılarının yaş ortalaması 32,60±11,71 28 (% 62,2)'i erkek ve 39 (% 86,7)'u akraba olan canlı vericili, altısı kadavra vericili idi. Nakil sonrası 11/38 (% 28,9) hastada BKV, 25/41 (% 60,9) hastada CMV, 11/31 (% 35,4) hastada Decoy hücre pozitiflikleri saptandı. Real-time PCR pozitifliği en yüksek oran BKV için üçüncü ve altıncı aylarda iken, CMV için birinci ay olup altıncı aya doğru giderek azalma gösterdi. İdrar kültüründe *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *albicans-dışı Candida*, *Enterococcus faecalis*, kan kültüründe *Staphylococcus hominis*, *Streptococcus epidermidis*, solunum yolu örneklerinin kültüründe *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans* üredi..

Sonuç: Böbrek nakli alıcılarımızda bakteriyel enfeksiyonlar erken dönemde gelişti. Real-time PCR pozitiflik oranı en yüksek BKV için üçüncü ve altıncı aylarda iken CMV için birinci ay olup altıncı aya doğru giderek azalma gösterdi. Böbrek nakil hastalarında Decoy hücre pozitifliği de BKV enfeksiyonu tanısı için önemli olabilir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Suzan Dinkçi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı, Doku Tiplendirme Laboratuvarı, Adana, Turkey E-mail: sdinkci@cu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 11.04.2022 Kabul tarihi/Accepted: 17.07.2022

month for CMV and gradually decreased towards the sixth month. Decoy cell positivity may be also important for diagnosis of BKV infection in KTRs.

Keywords: Renal transplantation, CMV, BKV, bacteria, fungus.

Anahtar kelimeler: Böbrek transplantasyonu, CMV, BKV, bakteri, mantar

GİRİŞ

Böbrek yetmezliğinin en önemli ve başarılı tedavi yöntemi olan böbrek nakli ile ilgili çok önemli gelişmeler yaşanmasına rağmen bu konudaki en önemli problemlerden biri vericinin organına karşı alıcının immün sisteminde oluşan red reaksiyonları, bir diğeri ise günümüzde de hala sıklıkla görülmekte olan enfeksiyonlardır¹. Transplantasyondan sonra kullanılmaya başlanan etkili immünsüpresif ajanlarla transplant organ rejeksiyonu sıklığı azalmakta ancak özellikle erken dönemde fırsatçı enfeksiyon gelişme riski artmaktadır. Standart immünsüpresyon altındaki böbrek transplantı alıcılarının yaklaşık %80'i transplantasyondan sonraki bir yıl boyunca en az bir enfeksiyon atağı geçirmektedir². Genellikle solid organ transplantasyonlarından sonra meydana gelen enfeksiyonların, diğerlerine göre daha sık görüldüğü üç farklı dönem tanımlanmıştır. Transplantasyon sonrası birinci ayda (erken perioperatif dönem) görülen enfeksiyonlar bakteriyel ve *Candida spp.*'ye bağlı cerrahi alan enfeksiyonları, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, kateterle ilişkili enfeksiyonlar ve cerrahi operasyon geçirmiş olan diğer hastalarda da görülebilen hastane enfeksiyonları ile aynıdır³. Meena ve arkadaşları nakil sonrası idrar yolu enfeksiyonu riskinin birinci ayda en yüksek olduğunu, bu riskin üçüncü aya kadar devam ettiğini ve daha sonra azaldığını bildirmişlerdir⁴.

Transplantasyondan sonraki ikinci ve altıncı ay arasında (ikinci dönem) immünsüpresyon en üst seviyededir. Bu dönemde çoğunlukla karşılaşılan enfeksiyon etkenleri arasında CMV, BKV, *Pneumocystis*, *Aspergillus türleri*, *Nocardia türleri*, *Listeria spp.*, *Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis)* ve *Mycobacterium spp.*, yer almaktadır. Mella ve arkadaşları böbrek nakli yapılan hastalarda en yaygın olarak viral ve bakteriyel enfeksiyonları ve risk faktörlerini bildirmişlerdir⁵. Geç dönem (üçüncü dönem) olarak adlandırılan altıncı aydan sonraki dönemde ise toplumda yaşayan diğer bireylerde oluşan enfeksiyonlarla benzerlik gösteren enfeksiyonlara rastlanır. Saad ve arkadaşları nakil sonrası erken perioperatif dönemde, ikinci dönemde ve geç dönemde yaptıkları bir yıllık çalışmada, tüm

dönemlerde en sık görülen enfeksiyonlara bakterilerin (başlıca idrar yolu enfeksiyonları) neden olduğunu, en sık görülen viral enfeksiyonlara Cytomegalovirus'un (ağırlıklı olarak ikinci ve üçüncü dönemde) neden olduğunu bildirmişlerdir⁶.

Transplantasyon sonrası dönemde en fazla enfeksiyonun görüldüğü dönem enfeksiyon-zaman takvimine göre birinci ve altıncı ay arasındaki dönemdir^{2,7,8}. Enfeksiyona bağlı gelişen morbidite ve mortalite nedeni ile tüm enfeksiyonlar ve özellikle viral enfeksiyonların takip ve tedavisi için solid organ transplantasyonlarında enfeksiyon takip ve tedavi kılavuzlarına göre hastaların değerlendirilmesi önerilmektedir⁹. Hipotezimiz hastanemizde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, nakilden bir hafta önce ve nakil sonrasında birinci, üçüncü, altıncı aylarda alınan kan ve idrar örneklerinde CMV, BKV, bakteriyel ve fungal enfeksiyon etkenlerinin sıklığının enfeksiyon-zaman takvimine uygun olup olmadığının araştırılması şeklindedir. Elde edeceğimiz verilerin ilk altı ayda görülen enfeksiyonlar açısından daha sonra yapılacak çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızın aynı zamanda enfeksiyon-zaman takviminin bir geçerlilik kontrolü olarak ta literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiş (Tarih: 05.02.2016 ve Karar no: 22) ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerin yazılı onamı alınmıştır. Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezinde Mart 2016 ve Haziran 2018 tarihleri arasında canlı donör ve kadavra donörden böbrek nakli yapılan ve kriterleri karşılayan toplam 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri: KDIGO kılavuzuna göre renal transplantasyona uygun olmak, çalışmaya katılmak için onam vermek. Bu dönemde transplant yapılan 45 hastadan akut rejeksiyon gelişen ve transplantasyon sonrası diyaliz gerektiren böbrek fonksiyon bozukluğu düzelmeyen 4 hasta

değerlendirme dışı bırakıldı. Nakil sonrasında hastaların belirlenen sürelerde örnek vermeye gelmemesi nedeni ile CMV çalışmasında birinci ay bir hasta, altıncı ay altı hasta tetkikleri yapılamadığı için değerlendirme dışı bırakılırken, BKV çalışmasında birinci ay üç hasta, üçüncü ay dört hasta, altıncı ay altı hasta değerlendirme dışı bırakıldı.

Tüm hastaların verileri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi bilgisayar yönetim sisteminde kayıtlıdır. Hastaların muayene bulguları, kullandığı ilaçlar hastane dosyalarında mevcuttur. Tüm tetkikler merkez laboratuvarı ve Patoloji Anabilim Dalında standart yöntemlerle yapılmıştır. Hastalar Organ Nakli Merkezinde ve Dahiliye Nefroloji Bilim Dalında görevli öğretim üyeleri ve yan dal asistanları tarafından takip ve tedavi edilmiştir. Gerektiğinde ilgili kliniklerden konsültasyonlarla tedavileri planlanmıştır.

Örneklerin toplanması ve değerlendirilmesi

Hastalardan nakilden bir hafta önce ve nakilden sonra birinci, üçüncü ve altıncı aylarda alınan kan ve idrar örnekleri toplandı. İdrar örneklerinde bakteri, mantar kültürü ve idrarda sitolojik inceleme yapıldı. Ayrıca kan, balgam/yara (gerekliyse) kültürleri alındı. Örnek alınma tarihinde kontrole gelememesi nedeniyle bazı hastalardan örnek alınmadı. Rejeksiyon gelişen hastalar çalışmadan çıkartıldı. Kan örneklerinde Real-time PCR ile CMV ve BKV ölçüldü. CMV ve BKV için toplanan kan örneklerinin her biri 6000 xg'de 15 dk santrüfuj edilerek plazması ayrıldı ve DNA izolasyonu yapıldı, daha sonra Real-time PCR yöntemi ile CMV ve BKV spesifik DNA'sı araştırıldı. CMV ve BKV enfeksiyon değerlendirmesi ve CMV için antiviral profilaksi KDIGO 2009 kılavuzuna göre yapıldı⁹. BKV pozitif hastada antiviral profilaksi yapılmaksızın immünsüpresyon azaltıldı.

Nükleik asit izolasyonu ve viral DNA amplifikasyonu

Kitin önerdiği protokollere göre CMV ve BKV çalışmaları yapıldı. CMV çalışmasında COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan CMV kiti kullanıldı. (Roche, USA). Cobas AmpliPrep cihazı (Roche, USA) kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı ve Cobas Taqman (Roche, USA) cihazında, kantitatif Real-time PCR CMV virüs taraması gerçekleştirildi. Viral yük 150 kopya/ml üzeri tespit edilen olgularda CMV pozitif olarak değerlendirildi.

BKV DNA izolasyonu, MagNAPure LC Total Nucleic Acid Isolation kiti version 16 (Roche, Germany) kullanılarak MagNAPure LC cihazında yapıldı. LigtMix (TIB Molbiol GmbH, Germany) ve hibridizasyon problemleri (Roche, Germany) kullanılarak, kitin önerdiği protokole göre çalışma yapıldı. Light Cycler 480II Real-time PCR cihazında virüs taraması gerçekleştirildi. BKV için viral yük 100 kopya/ml üzeri tespit edilen olgular pozitif kabul edildi.

Real-time PCR sonuçlarının değerlendirilmesi

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

İdrar sitolojisi

İdrar örnekleri önce 1650 rpm'de beş dk Nüve (NF 1200) cihazında santrüfuj edildi. Thermo Shadon Cytospin dört sitosantrüfuj cihazında ise 1000 devirde üç dk sitosantrüfuj yapıldı. PAP (papanicola) boyası ile Compass "Staineroperator's Manual boyama cihazında boyandı. Boyama işlemi sonunda entellan ile preparat kapatılıp ışık mikroskopunda incelendi.

Klinik örneklerden kültür ile bakteri izolasyonu

İdrar ve kan örnekleri nakil sonrası üç farklı dönemde alındı. Nakil sonrası kan kültürü sadece ateşi olan hastalardan alınan örneklerde yapıldı. Balgam ve yara örnekleri ise klinik bulguları olan hastalardan gereklilik durumunda alındı. Hastalardan alınan idrar, kan, balgam ve yara örnekleri uygun besi yerlerine standart ekim yöntemleri kullanılarak ekildi. İdrar ve kan örnekleri için Kanlı agar, MacConkey's agar, balgam ve trakeal aspirasyon örnekleri için kanlı agar, MacConkey's agar ve Haemophilus çikolata 2 agar, Sabouraud Dekstroz agar, yara örnekleri için Kanlı agar, MacConkey's agar ve Çikolata agar kullanıldı. Konvansiyonel yöntemlerle izole edilen örnekler, Vitek2 cihazında tür düzeyinde identifiye edilip antibiyogramı yapıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket program kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler

ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi.

BULGULAR

Böbrek nakli yapılan toplam 45 hastanın yaş ortalaması $32,60 \pm 11,71$ (10-65), 28 (% 62,2)'i erkek olup, 39 (% 86,7)'una akraba olan canlıdan altısına kadavradan nakil yapıldı. Tüm hastaların 36 (% 80)'sı hayatta iken, takip süresi içerisinde 9 (% 20)'u hayatını kaybetti. Hayatını kaybeden dokuz kişiden biri dahil olmak üzere 4'ünde nakil sonrasında akut rejeksiyon gelişti. Rejeksiyon gelişen hastalar çalışmadan çıkartıldı. Nakilden sonra taburcu olana kadar, hastanede geçen yatış süresi $18,84 \pm 10,09$ (4-50) gündü. Böbrek nakli yapılan 45 hastanın demografik bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Böbrek nakli yapılan 45 hastanın demografik bilgileri

Özellikler	n=45
Cinsiyet ^a	
Erkek	28 (62,2)
Kadın	17 (37,8)
Nakil ^a	
Canlıdan	39 (86,7)
Kadavradan	6 (13,3)
Rejeksiyon durumu ^a	
Rejeksiyon gelişen	4 (8,9)
Rejeksiyon gelişmeyen	41 (91,1)
Son durum ^a	
Hayatta	36 (80,0)
Hayatta değil	9 (20,0)
Yaş ^b	$32,60 \pm 11,71$ 31 (10-65)
Hastanede yatış süresi(gün) ^b	$18,84 \pm 10,09$ 15 (4-50)

^aDeğerler n (%) olarak verilmiştir.

^bDeğerler ortalama \pm standart sapma ve medyan (min-maks) olarak verilmiştir.

Hastalardan birine ikinci diğerlerine ilk böbrek nakil yapıldı. HLA uyumu 0/6 olan 1 (% 2,2), 1/6 olan 6 (% 13,3), 2/6 olan 6 (% 13,3), 3/6 olan 24 (% 53,4), 4/6 olan 3 (% 6,7), 5/6 olan ise 3 (% 6,7) kişiydi. Hasta ve verici arasında 6/6 HLA uyumu olan sadece 2 (% 4,4) kişiydi. İndüksiyon tedavisi: 2 doz Basiliximab 28 (% 62,2) hastaya, Anti-Timosit Globulin (ATG) 14 (% 31,1) hastaya, ATG+Basiliximab 3 (% 6,7) hastaya uygulandı. İdame immünespresifler; prednisolon, mikofenolat mofetil, kalsinorin inhibitörleri (Siklosporin/Takrolimus) idi. Ayrıca tüm hastalar CMV için

Valganocyclovir profilaksisi aldı. BKV için ise sadece viral yüke göre immünespresifler ve dozları ayarlandı. Nakilden bir hafta önce ve nakilden sonra birinci, üçüncü ve altıncı aylarda CMV ve BKV çalışılan hasta sayıları ve CMV, BKV pozitifliği Tablo 2 ve Tablo 3'te özetlenmiştir. Nakil sonrasında sekiz hastada iki veya daha fazla sayıda PCR CMV pozitifliği saptandı. CMV pozitifliği birinci ve üçüncü ayda en yüksek oranda saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Nakilden 1 hafta önce ve nakil sonrası 1. 3. ve 6. aylarda CMV pozitifliği

Örnek alınma zamanı	CMV için test yapılan hasta sayısı	CMV pozitifliği n (%)
Nakilden 1 hafta önce	41	0
Nakilden sonra 1. ay	40	16 (40)
Nakilden sonra 3. ay	41	11 (26,8)
Nakilden sonra 6. ay	35	8 (22,9)

Böbrek nakli sonrası birinci aydan sonra alınan örneklerde BKV pozitifliğinde artış görüldü (Tablo 3). BKV viral yük takip edilerek immünespresif tedavi ve dozu ayarlandı ve hastalar takibe alındı. Nakil sonrasında hastaların beşinde iki veya daha fazla BKV DNA pozitifliği saptandı.

Tablo 3. Nakilden 1 hafta önce ve nakil sonrası 1. 3. ve 6. aylarda BKV pozitifliği

Örnek alınma zamanı	BKV için test yapılan hasta sayısı	BKV pozitifliği n (%)
Nakilden 1 hafta önce	30	0
Nakilden sonra 1. ay	38	3 (7,9)
Nakilden sonra 3. ay	37	7 (18,9)
Nakilden sonra 6. ay	35	6 (17,1)

Nakil sonrasında idrar sitolojisine bakılan 31 hastanın 11 (% 35,4)'inde Decoy hücresi pozitifliği tespit edildi. Decoy hücresi pozitifliği birinci ayda 2 (% 6,5), 3. ayda 9 (% 33,3), 6. ayda 8 (% 29,6) idi. Bunlardan altısında birden çok pozitiflik saptandı.

Böbrek nakli olan hastalardan dördü nakilden altı ay sonra, ikisi iki ay sonra, ikisi üç ay sonra çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle, biri ise beş ay sonra trafik kazası sonucu hayatını kaybetti. Enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybeden sekiz hastadan 5 (% 62,5)'inde CMV pozitifliği, 1 (% 12,5)'inde ise hem CMV hem de BKV pozitifliği tespit edildi. CMV pozitif hastalarda fırsatçı akciğer enfeksiyonu görüldü. Hayatını kaybeden 2 (% 25) hastada ise CMV ve BKV negatifti.

Nakil öncesinde idrar çıkışı olan ve idrar kültürü yapılan 19 (% 42,2) hastanın hiçbirinde üreme görülmedi. Nakilden bir ay sonra 41/45 hastanın 22 (% 53,6)'sinde, 3 ay sonra 33/45 hastanın 12 (% 36,3)'sinde, altı ay sonra 25/45 hastanın 8 (%32)'inde idrar kültüründe üreme oldu. Nakil sonrasında idrar kültürü yapılan hastaların üçünde; birinci, üçüncü ve altıncı ayda, beşinde; birinci ve üçüncü ayda, üçünde ise üçüncü ve altıncı ayda ortak üreme görüldü. En sık üreyen etkenler *Escherichia coli* (*E. coli*) 7 (% 31,9), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 5 (% 22,7), *albicans-dışı Candida* (*C. nonalbicans*) 5 (% 22,7), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) 5 (% 22,7) idi.

Nakil öncesinde çalışma protokolü nedeni ile kan kültürü yapılan 42/45 hastanın 2 (% 4,8)'sinde bakteri üredi. Nakil sonrasında ise gerekli olması nedeni ile 11 hastanın kan kültüründe en sık *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*) 4 (% 36,3), *Streptococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) 3 (% 27,2), *Pseudomonas aeruginosa* (*P.*

aeruginosa) 2 (% 18,1) ve *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) 2 (% 18,1) üredi.

Nakilden sonra solunum sistemi şikayeti bulunan 9 hastanın üst solunum yolu kültürlerinde *A. baumannii* 4 (% 44,4), *K. pneumoniae* 3 (% 33,3), *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) 1 (% 11,1), *Candida albicans* (*C. albicans*) 1 (% 11,1) üredi. Tüberküloz şüphesiyle 10 (% 22,2)'undan alınan örneklerde *M. tuberculosis* üremedi.

Hastalardan gereklilik halinde yara kültürü de yapıldı. Nakilden sonra yara kültürü yapılan 10 hastada *A. baumannii* 3 (% 30), *K. pneumoniae* 2 (% 20) ve *S. epidermidis* 2 (% 20) ve *Candida krusei* (*C. krusei*) 1 (% 10) üredi. Hastalarda nakil öncesi ve sonrası idrar, kan, balgam ve yara kültürlerinde üreme görülen hasta sayısı ve en sık üreyen enfeksiyon etkenleri tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Hastalara ait nakil öncesi ve sonrası idrar, kan, balgam ve yara kültürlerinde üreme görülen hasta sayısı ve en sık üreyen etkenler

Kültürler	Nakil öncesi	Nakil öncesi		Nakil sonrası	Nakil sonrası	
	Üreme görülen hasta sayısı	En sık üreyen etkenler	n (%)	Üreme görülen hasta sayısı	En sık üreyen etkenler	n (%)
İdrar Kültürü	- /19	Üreme görülmedi	0	22/41	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. nonalbicans</i> <i>E. faecalis</i>	7 (31,9) 5 (22,7) 5 (22,7) 5 (22,7)
*Kan kültürü	2/42	<i>Oligella ureolytica</i> <i>S. hominis</i>	1 (50) 1 (50)	11/11	<i>S. hominis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	4 (36,3) 3 (27,2) 2 (18,1) 2 (18,1)
*Balgam kültürü	-	-		9/9	<i>A. baumannii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>A. fumigatus</i> <i>C. albicans</i>	4 (44,4) 3 (33,3) 1 (11,1) 1 (11,1)
*Yara kültürü	-	-		10/10	<i>A. baumannii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>C. krusei</i>	3 (30) 2 (20) 2 (20) 1 (10)

*Nakil sonrası sadece ateşi olanlarda kan kültürü yapılmıştır.

*Balgam kültürü ve yara kültürüne sadece nakil sonrasında gereklilik durumunda bakılmıştır.

TARTIŞMA

Böbrek transplantasyonunda primer amaç rejeksiyonu önlemektir. Ayrıca, erken ve geç dönemde immünsüpresif tedavi ile ilişkili komplikasyonlardan ve özellikle enfeksiyonlardan korunmaktır.

Tüm gelişmelere rağmen transplant alıcılarında enfeksiyon önemli bir problem olmaya devam etmektedir ve enfeksiyonlara en sık birinci ve altıncı aylar arasında rastlanmaktadır^{2,7,8}. Transplantasyon sonrası viral enfeksiyonlar böbrek transplant alıcılarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir ve bu enfeksiyonlardan başlıca indüksiyon veya rejeksiyon tedavisi için kullanılan immünsüpresifler

sorumludur. CMV ve BKV böbrek nakli sonrasında en sık görülen viral enfeksiyonlardandır¹⁰.

Çalışmamızda canlı (% 86,7) ve kadavra donörden böbrek transplantasyonu yapılan toplam 45 hastanın demografik özellikleri, preoperatif ve postoperatif dönemdeki birinci, üçüncü ve altıncı ayda vücut sıvılarından alınan kültür örneklerinde bakteriyel enfeksiyon ve kanda PCR yöntemi ve idrarda Decoy hücresi değerlendirilerek CMV ve BKV enfeksiyon sıklığı araştırılmıştır.

Ersoy ve arkadaşları 2011 Haziran ve 2013 Ekim tarihlerinde retrospektif olarak yapmış oldukları çalışmada 126 böbrek transplant alıcısında Real-time PCR yöntemiyle CMV DNA pozitifliğini 35 (% 27,7) olarak saptamışlardır¹⁰. Erkmen ve arkadaşlarının Nisan 1992-Eylül 2017 tarihleri arasında böbrek transplantasyonu yapılmış 388 hastada yapmış oldukları çalışmada, 35 hastanın ilk bir ay içerisinde 3 (% 8,6)'ünde, birinci ve altıncı ay arasında 13 (% 37)'ünde, altıncı ay sonrasında 19 (% 54,3)'ünde CMV DNA pozitifliği tespit edilmiştir¹¹. Eidgahi ve arkadaşlarının 2012-2014 tarihleri arasında yapmış olduğu retrospektif çalışmada, ilk bir yıl içerisinde 247 hastanın 64 (% 25,9)'ünde Real-time PCR yöntemiyle CMV DNA pozitifliği bulunmuştur¹². Çalışmamızda hastalardan nakil öncesi alınan kan örneklerinde CMV DNA pozitifliği saptanmadı. Böbrek nakli sonrasında 41 hastanın 25 (% 60,9)'ünde CMV pozitifliği bulundu. CMV pozitifliği en yüksek birinci ayda olup takip eden aylarda bu oran daha düşük idi.

Çalışmamızda, nakil öncesi alınan kan örneklerinde BKV DNA pozitifliği saptanmadı. Böbrek nakli sonrasında BKV DNA pozitifliği en yüksek üçüncü ayda olup % 18,9 idi. CMV DNA pozitifliğinin aksine BKV DNA pozitifliği, birinci ayda, üçüncü ve altıncı aydan daha düşük idi. BKV enfeksiyon sıklığı diğer çalışmalara benzer idi. Alessandro ve arkadaşları 2015-2017 tarihleri arasında retrospektif çalışmalarında 78 hastanın (en az altı ay takip süresince) 14 (% 17,9)'ünde BKV DNA pozitif bulmuşlardır¹³. Pakfetrat ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında 108 hastanın birinci, ikinci ve üçüncü yıl boyunca takibinde 17 (% 15,7)'sinde BKV DNA pozitifliği bildirilmiştir¹⁴. Sanchez ve arkadaşları Şubat 2010 Aralık 2014 yılları arasında 244 hastayı en az bir yıl boyunca takip etmişler ve 32 (% 12,6) hastada BKV DNA'yı pozitif bulmuşlardır¹⁵.

Üroepitelde latent kalan ve sıklıkla immünsüpresyon sonucu reaktivasyonla oluşan enfeksiyonda, epitel hücrelerinden idrara dökülen enfekte hücreler (Decoy

hücreleri) oluşur. Böbrek nakillerinde Decoy hücre varlığının, BKV reaktivasyonunu belirlediği bildirilmiştir¹⁶. Maia ve arkadaşlarının çalışmasında 50 böbrek nakli alıcısında sitosantrüfuj yöntemiyle idrar sitolojisinde 12 (% 24) hastada idrarda Decoy hücresi saptanmıştır¹⁷. Gouvea ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış olduğu prospektif çalışmada 32 hastanın 18 (%56) 'inde hem idrar sitolojisinde Decoy hücresi hem de Real-time PCR ile BKV DNA pozitifliği bildirilmiştir¹⁸. Başka bir çalışmada 313 hastanın idrar sitolojisine bakılmış ve 56 (% 17,9)'sında Decoy hücresi pozitif gözlemlenmiştir¹⁹. Çalışmamızda nakil sonrasında 31 hastada idrar sitolojisinde Decoy hücresi pozitifliği 11 (% 35,4) olarak bulundu. Decoy hücresi birinci ayda iki, üçüncü ayda dokuz, altıncı ayda sekiz hastada pozitif bulundu. PCR BKV pozitifliği, üçüncü ve altıncı aylarda daha fazla idi. Bu hastalardan altısında, birden çok pozitiflik saptandı.

Maia ve arkadaşları çalışmalarında % 24, Gouvea ve arkadaşları % 56, Chakera ve arkadaşları ise % 17,6 Decoy hücresi pozitifliği bulmuştur^{17,18,19}. Bizim sonuçlarımız bu araştırmacıların buldukları değerler arasında yer almıştır. Gouvea ve arkadaşları çalışmalarında Decoy pozitifliği olan 18 hastanın Real-time PCR BKV DNA'sını da pozitif bulmuştur¹⁸. Bizim çalışmamızda ise Decoy pozitifliği tespit edilen 11 hastanın 8 (% 72,7)'inde BKV DNA pozitifliği tespit edildi. Decoy hücresi pozitifliği birinci, üçüncü ve altıncı aylarda pozitif olan hastamızda PCR BKV pozitifliği üçüncü ve altıncı aylarda saptandı. Decoy hücre pozitifliği PCR pozitifliğinden önce olması önemli olabilir. Ancak olgu sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Decoy hücre pozitifliği de BKV enfeksiyon tanısında ve hasta yönetiminde katkı sağlayabilir.

Bir çalışmada transplantasyon sonrası ilk altı ayda idrar örneklerinde en sık rastlanan enfeksiyon etkenleri sırasıyla *E. coli* (% 45), *K. Pneumoniae* (% 25), *P. aeruginosa* (% 5), *C. albicans* (% 5) olarak bildirilmiştir²⁰. Başka bir çalışmada transplantasyon sonrası ilk iki yılda idrar örneklerinde en sık *E. coli* (% 28) rapor edilmiştir²¹. Aytutuldu ve arkadaşları ise nakil sonrası ilk dört ayda idrar kültürlerinde en sık *E. coli* (% 29), *K. pneumoniae* (% 25), *C. frendii* ve *A. baumannii* (% 17) etkenlerini bildirmişlerdir¹. Arencibia ve arkadaşları nakil sonrası üç yıl içerisinde idrar örneklerinde en sık *E. coli* (% 27), *K. pneumoniae* (% 11) ve *E. faecalis* (% 7)'i saptamışlardır²². Çalışmamızda nakil sonrasında diğer çalışmalara benzer olarak idrar kültüründe en sık *E. coli* 7 (%

31,9), *K. pneumoniae* 5 (% 22,7), albicans-dışı *Candida* 5 (% 22,7), *E. faecalis* 5 (% 22,7) üredi.

Adamska ve arkadaşları transplantasyon sonrası ilk bir ay içerisinde kan kültürlerinde *K. pneumoniae* (% 43), *E. faecalis* ve *A. baumannii* (% 14) saptamıştır²³. Miller ve arkadaşlarının dört yıl süren çalışmalarında ise sırasıyla *Klebsiella spp.*, (% 28), *E. coli* (% 26), *KNS* (% 17) tespit edilmiştir²⁴. Diğer bir çalışmada ise sırasıyla *Staphylococcus spp.*, (% 81,6), *Enterobacter spp.*, (% 15,8) ve mantar (% 2,6) etkenleri tespit edilmiştir²⁵. Çalışmamızda nakil sonrasında kan kültüründe en sık *S. bovis* 4 (% 36,3), *S. epidermidis* 3 (% 27,2) üremiştir. Bunu *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* 2 (% 18,1) takip etmiştir.

Bir retrospektif çalışmada nakil sonrası yara örneklerinde *P. aeruginosa* (% 50), *Staphylococcus spp.* (% 25) ve *K. pneumoniae* (% 25) saptanmıştır². Adamska ve arkadaşları transplantasyon sonrası ilk bir ay içerisindeki yara örneklerinde enfeksiyon etkenlerini sırasıyla *S. epidermidis* (% 35), *K. pneumoniae* (% 24), *E. coli* (% 12) olarak bildirmişlerdir²³. Çalışmamızda nakil sonrasında yara kültürü yapılan 10 hastada en sık *A. baumannii* 3 (% 30), *K. pneumoniae* 2 (% 20), *S. epidermidis* 2 (% 20) ve *C. kerusei* 1 (% 10) etken olarak tespit edilmiştir.

Kalra ve arkadaşları 2001-2002 yılları arasında transplantasyon sonrası yapmış olduğu çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarında bakteriyel etkenlerin ilk sırada olduğu, bunu *M. tuberculosis* ve mantar (% 36,3) enfeksiyonlarının takip ettiğini bildirmişlerdir²⁶. Yu LX ve arkadaşlarının transplantasyondan sonraki altı ay içerisinde yapmış olduğu retrospektif çalışmada akciğer mantar enfeksiyonlarında *Candida spp.*, (% 95) ve *Aspergillus* (% 5) türlerini saptamışlardır²⁷. Kawecki ve arkadaşları ise transplantasyon sonrası solunum yolu örneklerinde *Staphylococcus spp.* (% 57,1), *A. baumannii* (% 14,3) ve *C. albicans* (% 28,6) etkenlerini bildirmişlerdir²⁵. Çalışmamızda transplantasyondan sonra solunum yolu şikayeti bulunan dokuz hastanın kültürlerinde; *A. baumannii* 4 (% 44,4), *K. pneumoniae* 3 (% 33,3), *A. fumigatus* 1 (% 11,1), *C. albicans* 1 (% 11,1) üredi. Çalışmamızda 10 (% 22,2) hastadan alınan örneklerde *M. tuberculosis* kültürlerinde üreme tespit edilmedi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısının az olması, tek merkezli olması ve tüm hastalarda hedeflenen tüm örneklerin alınamamış olması olarak belirtilebilir. Transplantasyon merkezine uzak şehirlerde oturan hastalardan belirlenen zaman aralıklarında alınamayan örnekler çalışmamızda kısıtlılıklara yol

açmıştır. Çalışmamızda erken dönemde bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra immünsüpresif tedavinin yoğun olarak uygulandığı birinci ve altıncı aylar arasında böbrek nakil alıcılarımızda Real-time PCR pozitiflik oranı en yüksek BKV için üçüncü ve altıncı aylarda iken CMV için birinci ay olup, altıncı aya doğru giderek azalma gösterdi. Böbrek nakil alıcılarında BKV enfeksiyon tanısında, Decoy hücre pozitifliği dikkat çekici idi.

Sonuç olarak hasta ve organ prognozunun iyileştirilmesi yönünden verici ve alıcıların hazırlık döneminde enfeksiyonlar yönünden değerlendirilmesinin yanı sıra transplant sonrası ilk 6 ayda önemli oranda gelişebilen CMV, BK enfeksiyonu ve solunum yolu ve üriner kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar yönünden de sıkı takibinin önemli olduğu söylenebilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, BKV ve CMV enfeksiyonu ve bunlara eşlik eden diğer bakteriyel etkenler açısından enfeksiyon-zaman takvimi ve literatürle uyumludur. Çalışmamız sonucunda enfeksiyon zaman takviminin geçerliliğini koruduğu gözlenmiştir. Daha fazla hasta sayısı içeren çalışmaların nakil sonrası ilk 6 aydaki enfeksiyon etkenlerinin ortaya konması açısından çok yararlı olacağı düşünülmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: AY, SD, ŞE, FK; Veri toplama: AY, SD, ŞE, FK; Veri analizi ve yorumlama: AY, SD, ŞE, FK; Yazı taslağı: AY, SD; İçerinin eleştirilme: AY; Sorumluluk: SD, FK, ED, SP, ŞE, AY; Teknik ve malzeme desteği: AY, SD, ED, SP; Süpervizyon: AY, SD, ED, SP; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 05.02.2016 tarih ve 50/22 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Teşekkür: Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma görevlisi Nazlı Totik ve Sevinç Püren Yücel'e, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı doktora öğrencisi Esra Zorluer'e katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Author Contributions: Concept/Design : AY, SD, ŞE, FK; Data acquisition: AY, SD, ŞE, FK; Data analysis and interpretation: AY, SD, ŞE, FK; Drafting manuscript: AY, SD; Critical revision of manuscript: AY; Final approval and accountability: SD, FK, ED, SP, ŞE, AY; Technical or material support: AY, SD, ED, SP; Supervision: AY, SD, ED, SP; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: Ethical approval was obtained for this study from the Ethics Committee of Non-Interventional Clinical Trials of the Faculty of Medicine of Çukurova University with the decision dated 05.02.2016 and numbered 50/22.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

Acknowledgement: We would like to thank Nazlı Totik and Sevinç Püren Yücel, research assistants at the Department of Biostatistics of the Faculty of Medicine, and Esra Zorluer, doctoral student at the Department of Medical Microbiology, for their contributions.

KAYNAKLAR

1. Aytutuldu A, Kurtaran B, Paydaş S, Candevir A, Balal M, Demir E et al. Renal transplantasyon sonrası erken dönemde görülen üriner sistem enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve risk faktörleri. ANKEM Derg. 2010;24:220-6.
2. Karadeniz A. Böbrek transplantı alıcılarında transplantasyon sonrası dönemde görülen enfeksiyonların sıklığı ve özellikleri (Uzmanlık tezi). İstanbul, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 2008.
3. Daskalaki E, Koukoulaki M, Bakalis A, Papastamopolulos V, Belesioutou E, Perivolioti E et al. Blood stream infections in renal transplant recipients:a single centre study. Transplant Proc. 2014;46:3191-3.
4. Meena P, Bhargava V, Rana DS, Bhalla AK. Urinary tract infection in renal transplant recipient: A clinical comprehensive review. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2021;32:307-17.
5. Mella A, Mariano F, Dolla C, Gallo E, Manzione AM, Di Vico MC et al. Bacterial and viral infection and sepsis in kidney transplanted patients. Biomedicines. 2022;10:701.
6. Saad EJ, Fernandez P, Cardozo AAE, Ellena V, Dız C, Giordano G et al. Infections in the first year after renal transplant. Medicina. 2020;80:611-21.
7. Svabodova I, Honsova C. Infections after kidney transplantation. Patol. 2015;51:120-2.
8. Novotna E, Viklicky O. BK viral infection after renal transplantation. Vnitř Lek. 2008;54:835-41.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009;9(Suppl 3):S1-155.
10. Ersoy A, Gültepe A, Sayılar EI, Ayar Y, Akalın H, Coşkun F et al. CMV profilaksisi alan böbrek nakli olan hastalarda CMV enfeksiyonu sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2013;43:84-9.
11. Erkmen PE, Yıldız S, Derici ZS, Avkan OV, Sayiner AA, Ellidokuz H et al. Böbrek nakli alıcılarında sitomegalovirüs enfeksiyonu ve hastalığının araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi hastanesi deneyimi, Türkiye Organ nakli kuruluşları koordinasyon derneği XII. Kongresi, Trabzon 2018:80.
12. Eidgahi ES, Lotfi Z, Tayefi M, Bahrami A, Shams SF, Shakeri S et al. Incidence and risk factors of common viral infections among renal transplant recipients during the first year post-transplant in north-eastern Iran. Saudi j Kidney Dis Transpl. 2019;30:597-605.
13. Alessandro MD, Poli L, Lai Q, Gaeta A, Nazzari C, Garofalo M et al. Automated intelligent microscopy for the recognition of decoy cells in urine samples of kidney transplant patients. Transplant Proc. 2019;51:157-9.
14. Pakfetrat M, Yaghoobi R, Salmanpoor Z, Roozbeh J, Torabinezhad S, Kadkhodaei S. Frequency of polyomavirus BK infection in kidney transplant patients suspected to nephropathy. Int J Organ Transplant Med. 2015;6:77-84.
15. Sanchez DM, Garcia LJ, Jimenez IL, Lujan IMS, Soriano MJG, Vinas SL et al. Renal function impairment in kidney transplantation: importance of early BK virus detection. Transplant Proc. 2019;51:350-52.
16. Alagöz S. Renal Transplant Hastalarında BK Virüs Enfeksiyonu (Uzmanlık tezi). İstanbul, İstanbul Üniversitesi, 2014.
17. Maia TMC, Silva SFR, Silva SL, Holanda MC, Nascimento JM, Ferreira MVP. Polyomavirus-infected decoy cells in cytocentrifuged urine cytology specimens from renal transplant recipients. Acta Cytol. 2011;55:445-8.
18. Gouvea ALF, Cosendey RIJ, Carvalho FR, Varela RB, Souza CF, Lopes PF et al. Pilot study of early monitoring using urinary screening for BK polyomavirus as a strategy for prevention of BKV nephropathy in kidney transplantation. Transplant Proc. 2016;48:2310-4.
19. Chakera A, Dyar OJ, Hughes E, Bennett S, Hughes D, Roberts ISD. Detection of polyomavirus BK reactivation after renal transplantation using an intensive decoy cell surveillance program is cost-effective. Transplantation. 2011;92:1018-23.
20. Kaya Ş, Ay N, Alp V, Beyazıt Ü, Anıl M, Kaya S et al. Böbrek nakli yapılan hastalarda idrar yolu enfeksiyonları: Sıklığı, etkenler ve risk faktörleri. Fırat Med J. 2015;20:161-4.
21. GarciaPrado ME, Cordero E, Cabello V, Pereira P, Torrubia FJ, Ruiz M et al. Complicaciones infecciosas en 159 receptores de trasplante renal consecutivos infectious diseases in 159 consecutive kidney transplant recipients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27:22-7.
22. Arencibia N, Agüera ML, Rodelo C, Lopez I, SanchezAgesta M, Hurtarte A et al. Short-term outcome of untreated versus treated asymptomatic bacteriuria in renal transplant patients. Transplant Proc. 2016;48:2941-3.
23. Adamska Z, Karczewski M, Cichanska L, Wieckowska B, Malkiewicz T, Mahadea D et al. Bacterial infections in renal transplant recipients. Transplant Proc. 2015;47:1808-12.
24. Hemmersbach-Miller M, Alexander BD, Sudan DL, Pieper C, Schmader KE. Infections after kidney transplantation. Does age matter? Clin Transplant. 2019;33:e13516.
25. Kawecki D, Wszola M, Kwiatkowski A, Grzelak AS, Durlak M, Paczek L et al. Bacterial and fungal infections in the early post-transplant period after kidney transplantation: etiological agents and their susceptibility. Transplant Proc. 2014;46:2733-7.

26. Kalra V, Agarwal SK, Khilnani GC, Kapil A, Dar L, Singh UB et al. Spectrum of pulmonary infections in renal transplant recipients in the tropics: a single centre study. *Int Urol Nephrol*. 2005;37:551-9.
27. Yu LX, Zeng MX. Pulmonary fungal infection after renal transplantation: analysis of 40 cases. *Journal of Southern Medical University/ Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2016;36:880-3.