



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

RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA PULMONER
ENFEKSİYONLARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Oğuzhan Sıtkı DİZDAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2012



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

RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA PULMONER
ENFEKSİYONLARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Oğuzhan Sıtkı DİZDAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Alparslan ERSOY

BURSA – 2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	15
Bulgular.....	19
Tartışma ve Sonuç	43
Kaynaklar.....	58
Ekler.....	64
Teşekkür.....	67
Özgeçmiş.....	68

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda en seçkin tedavi yöntemi olan renal transplantasyon sonrası görülen enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda renal transplant alıcılarındaki pulmoner enfeksiyon gelişimini etkileyen faktörleri ve bu enfeksiyonların özelliklerini incelemeyi amaçladık.

Ardışık 406 renal transplant alıcısının dahil edildiği çalışmamızda hastaların %20'sinde (82 hasta) pnömoni gelişmiştir. Pnömoni geçiren hastalarda mortalite oranı %34.1 (28 hasta) olup geçirmeyenlere göre anlamlı yüksekti. Pnömoni grubunda erkek cinsiyet oranı (%72) ve yaş ortalaması (37.6 ± 12.29 yıl) anlamlı yüksek bulundu. Akut rejeksiyon, hipertansiyon ve kardiyak hastalık öyküsü, ileri yaşta olma ve everolimus içeren immünsupresif protokolünü kullanmama pnömoni gelişim riskini artıran faktörler olarak tespit edilmiştir.

Ortalama pnömoni görülme zamanı (111 atakta) transplantasyondan sonra 22.2 ± 32.7 ay idi. Farklı kültür örneklerinde en sık üreyen mikroorganizmalar değişmekle birlikte balgam kültürlerinde en sık *Haemophilus influenza* üremesi görüldü. Hastane kökenli pnömonilerin daha az sıklıkta görüldüğü, nakilden sonra görülme zamanlarının toplum kökenli pnömonilerden daha erken olduğu ve mortalitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ortaya çıkış zamanına göre değerlendirildiğinde zaman farklılığı gösteren tek enfeksiyon invazif pulmoner aspergillozidi ve 1-6 ay arası daha sık görüldü. Herhangi bir enfeksiyon etkeninin mortaliteyi artırıcı etkisi görülmezken, son 3 ay içinde antibiyotik kullanmış olmanın, pnömoni anında daha yüksek CRP ve daha düşük albumin değerine sahip olmanın mortalite riskini artırdığı görüldü.

Sonuç olarak pnömonilerin renal transplant alıcılarında önemli bir mortalite nedeni olduğu görüldü. Alıcılarda pnömoni gelişimi ve mortalite açısından risk faktörlerinin belirlenmesi ile birlikte laboratuvar ve tanı

yöntemlerinin etkin kullanımıyla spesifik etkenlerin erken tanınması ve uygun ajanın tedavi edilmesinin prognoz açısından önemli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Renal transplantasyon, enfeksiyon, pnömoni, tanı, risk faktörleri

SUMMARY

Retrospective Analysis of Pulmonary Infections In Renal Transplant Recipients

Infections after renal transplantation which is the most prominent treatment modality in patients with end stage kidney disease are associated with significant mortality and morbidity. The aim of this study is to evaluate factors that affect occurrence of pulmonary infections and characteristics of these infections in renal transplant recipients.

In our study including consecutive 406 kidney transplant recipients, %20 (82 patients) of patients developed pneumonia. Mortality rate in patients with pneumonia was %34.1 (28 patients) and this rate was significantly higher than patients who did not have pneumonia. In pneumonia group, male sex rate (%72) and mean age (37.6 ± 12.29 year) were found significantly higher. History of acute rejection, hypertension and cardiac disease, being older and not using immunosuppressive protocol containing everolimus were factors that were determined to increase the risk of pneumonia.

Mean pneumonia time (in 111 attacks) after transplantation was 22.2 ± 32.7 month. While the most commonly isolated microorganism varied in different culture samples, the most common microorganism in sputum culture was *Haemophilus influenzae*. We determined that nosocomial pulmonary infections were less common and pneumonia occurrence time after transplantation in this setting was earlier than community-acquired pneumonias. Furthermore nosocomial pulmonary infections had higher mortality. Only one infection type (invasive pulmonary aspergilosis) had significant diversity in occurrence time of pneumonia and it was more common in 1-6 month interval after transplantation. While any infectious pathogen did not significantly increase mortality, antibiotic use in last three months, higher C-reactive protein and lower albumin level during pneumonia were associated with high mortality.

In conclusion pneumonias were confirmed to be an important cause of mortality in renal transplant recipients. We conclude that early recognition of the specific cause and appropriate treatment of this cause with determining risk factors for mortality and pneumonia and effective usage of laboratory and diagnostic technics in recipients are important for prognosis.

Key words: Renal transplantation, infection, pneumonia, diagnosis, risk factors

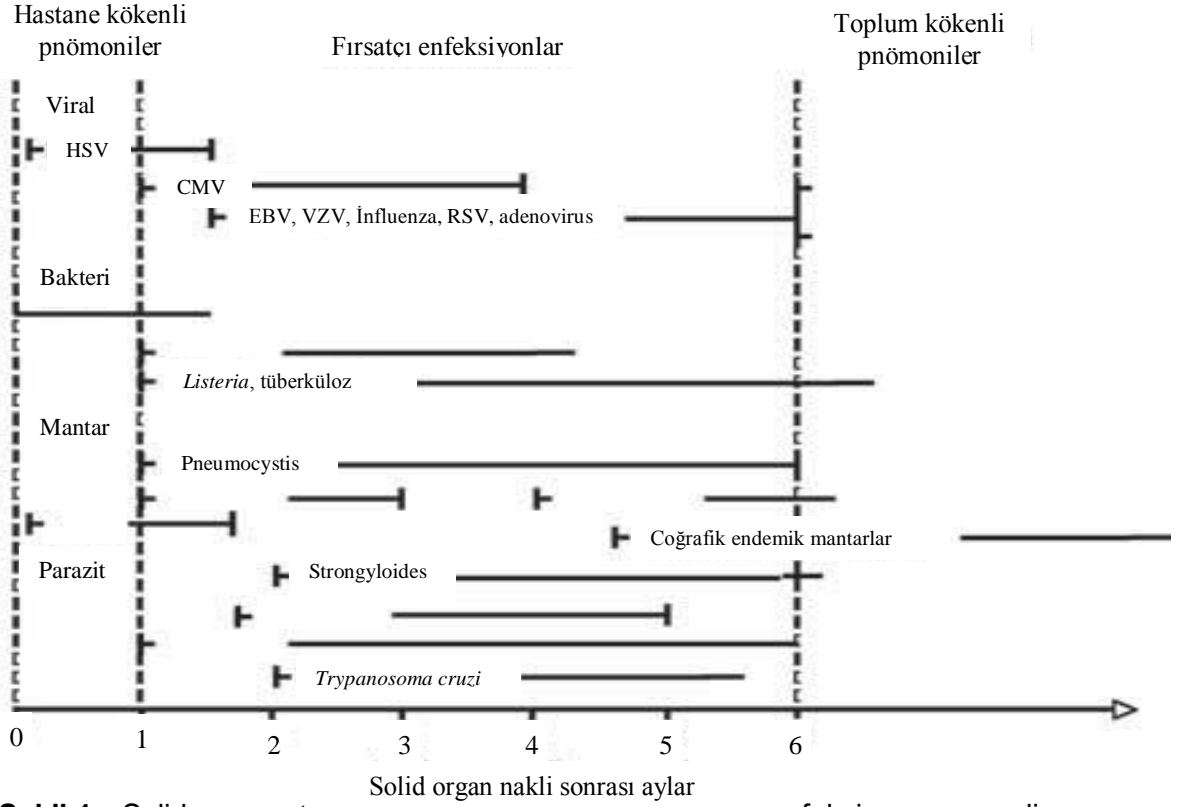
GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda en seçkin tedavi yöntemi renal transplantasyondur. Renal transplantasyonun başarısı ise greftin reddini engelleyerek yeterli immünsupresyon ile alıcıyı enfeksiyondan koruyacak yeterli düzeyde bağışıklığın sağlanması arasındaki dengeye bağlıdır. Enfeksiyon problemi böbrek transplantasyonunda morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Böbrek transplantasyonundaki enfeksiyonlar sıklıkla alışılmış patojenlerden kaynaklanmasına rağmen, fırsatçı enfeksiyonların sık ortaya çıkması enfeksiyon hastalıklarını da kapsayan çok disiplinli bir çalışmayı gerektirmektedir (1).

Solid organ transplantasyonları sonrası gelişen enfeksiyonlar incelendiğinde, etken mikroorganizmaların spektrumunun benzer olduğu görülür. Örneğin pnömoni, nakil sonrası herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Ancak ilk ayda gelişen pnömonilerde etkenler sıradan solunum bakterileri iken, 2-6. aylar döneminde etkenler *Pneumocystis Jiroveci* gibi fırsatçı mikroorganizmalar olmaktadır. Bu nedenle transplantasyon sonrası, enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların enfeksiyon etkeni olarak diğerlerine göre daha sık görüldüğü 3 farklı dönem tanımlanmıştır. Transplantasyon sonrası ilk 1 ay erken perioperatif dönem olarak kabul edilir ve bu dönemde görülen enfeksiyonlar daha çok cerrahi komplikasyonlar ile ilişkilidir. Bakteriyel ve *Candida* spp.'ye bağlı cerrahi alan enfeksiyonları, kateterle ilişkili enfeksiyonlar ve postoperatif pnömoni bu dönemde görülen enfeksiyonlar arasında sayılabilir ve cerrahi operasyon geçirmiş olan diğer hastalarda da görülebilen hastane enfeksiyonlarından farklı değildirler. Transplantasyondan sonra yeni başlanmış olan immünsupresif tedavinin bu dönemde gelişen enfeksiyonların oluşumuna katkısı en az düzeydedir (2, 3). Bu dönemde en sık görülen viral enfeksiyon ise genellikle daha önce Herpes simplex virüs (HSV) seropozitif olan transplant hastasında oluşan HSV reaktivasyonu sonrası gelişen primer HSV enfeksiyonudur. *Pneumocystis Jiroveci* ve *Nocardia* spp. gibi etkenlere bağlı fırsatçı enfeksiyonlar bu

dönemde nadirdir. İmmünsupresif dönem olarak da adlandırılan 1. ve 6.ay arasındaki 2. dönemde ise immünsupresyon en üst düzeydedir ve bu dönemde daha çok Cytomegalovirus (CMV), *Pneumocystis Jiroveci*, *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp., *Toxoplasma gondii* ve *Listeria monocytogenes* gibi fırsatçı etkenlerle oluşan enfeksiyonlarla karşılaşılır. Buna ek olarak, daha önceden geçirilmiş olan tüberküloz, viral hepatit veya gizli bir bakteriyel enfeksiyon odağı gibi enfeksiyonların reaktivasyonu da bu dönemde görülebilir. İmmünmodülatör etkileri nedeniyle CMV ve diğer viral enfeksiyonlar sırasında, bakteri-mantar süperenfeksiyonu ve rejeksiyon riski artar. 6. aydan sonraki (3. dönem, geç dönem) dönemde ise hastaların büyük çoğunluğunda allograftın fonksiyonu stabil seyrederek ve bu nedenle immünsupresif tedavi dozları idame düzeylere çekilir. Bu dönemde görülen enfeksiyonlar toplumda yaşayan diğer kişilerde görülenlerle benzerlik gösterir. İnfluenza, üriner sistem enfeksiyonları ve pnömokok pnömonisi bu dönemde görülen enfeksiyonlara örnek verilebilir. Bu dönemde fırsatçı enfeksiyonlar daha az sıklıkta olmakla birlikte, kronik rejeksiyon veya tekrarlayan akut rejeksiyon atakları nedeniyle aşırı immünsupresif ilaca maruz kalan hastalarda sık görülmeye devam eder (4–7). Solid organ transplantasyonu sonrası enfeksiyonların görülme zamanları şekil-1’de gösterilmiştir (8).

Böbrek transplantlı hastalarda hücresel bağışıklık bozulmuş olduğundan, solunum yolları enfeksiyonları normal kişilerden ve genel hastane hastalarından sık görülmektedir. Pnömoniler transplant alıcılarında en önemli hastalık ve ölüm nedenidir. Tablo-1’de akciğer infiltrasyonlarının olası nedenleri sunulmaktadır (1). Akciğer infiltrasyonlarının değerlendirilmesinde akciğer grafileri genellikle özgül değildir, ancak radyolojik infiltrat paterni ve klinik tablonun gelişme hızı birlikte değerlendirildiğinde enfeksiyon etkenlerine ilişkin ayırıcı tanı listesi daraltılabilir (Tablo-2) (8).



Şekil-1: Solid organ transplantasyonu sonrası akciğer enfeksiyonunun gelişme zamanına göre olası etkenler. HSV: Herpes simplex virus, CMV: Cytomegalovirus, EBV: Epstein-Barr virus, VZV: Variselle zoster virus, RSV: Respiratuar sinsityal virus

Tablo-1: Akciğer infiltrasyonlarının olası nedenleri

Bakteriyel enfeksiyon	Viral enfeksiyon	Fungal enfeksiyon	Paraziter enfeksiyon	Diğerleri
<i>S. pneumoniae</i>	Herpes virüsler	<i>Aspergillus</i> spp.	<i>S. stercoralis</i>	Akciğer embolisi
<i>S. aureus</i>	(özellikle CMV)	<i>Candida</i> spp.	<i>T. gondii</i>	KV ödem
GNB		<i>Mucorales</i>		AC vaskülit
<i>L.pneumophila</i>		<i>P. jirovecii</i>		İlaç pnömonisi
<i>Nocardia</i> spp.		<i>C. neoformans</i>		Tümör
<i>M. tuberculosis</i>				

KV: Kardiovasküler, AC: Akciğer, GNB: Gram negatifler

Tablo-2: Klinik seyir ve radyolojik görünümüne göre olası etkenler

Radyolojik görünüm	Akut	Subakut veya sinsi
Fokal (konsolidasyon)	Bakteriyel	<i>Aspergillus</i> spp.
	<i>Aspergillus</i> spp.	<i>Nocardia</i> spp.
	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>M. Tuberculosis</i>
Nodüler veya kaviteli	Bakteriyel akciğer absesi	<i>M. Tuberculosis</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Nocardia</i> spp.
		<i>Aspergillus</i> spp.
		<i>Cryptococcus neoformans</i>
Diffüz (interstisyel)	CMV	CMV
	<i>P.jiroveci</i>	<i>P.jiroveci</i>
		RSV
		Miliyer tüberküloz

RSV: Respiratuar sinsityal virüs

Alt solunum yolu enfeksiyonları böbrek transplant alıcılarında, diğer solid organ transplant alıcılarına göre daha düşük oranda görülmektedir. Böbrek transplant alıcılarında düşük oranda olmasının nedeni transplantasyon cerrahisinin diğerlerine göre daha kolay olması, operasyondan sonra yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacının daha az olması ve fonksiyonların sürdürülmesi açısından daha az immünsupresyona ihtiyaç olmasıdır (4, 7).

Renal transplant hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedeni olan akciğer enfeksiyonlarında erken tanı ve tedavi önemlidir. Tanı koymada anamnez, fizik bulguları ve radyolojik incelemelerin yanı sıra, invazif veya noninvazif yöntemlerle elde edilen solunum yolları örneklerinin mikrobiyolojik ve patolojik açıdan incelenmesi önem taşımaktadır. Ancak, bu hasta grubunda tanı güçlükleri yaşanmakta olup, bunun nedenleri arasında klinik ve laboratuvar bulgularının silik olması, geç ortaya çıkması, enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenlerin birlikte görülebilmesi, birden fazla enfeksiyon etkeninin birlikte bulunabilmesi, klinik örneklerin alınabilmesi için invazif

işlemlerin gerekmesi, ancak hastaların genel durumu ve altta yatan hastalığın bu tür tanısal girişimlere izin vermemesi yer almaktadır (8).

Kalender ve ark. (9) 1986-1998 yılları arasında 274 renal transplant hastasını inceledikleri çalışmalarında; 40 hastada (%15) fırsatçı etkenlerle alt solunum yolu enfeksiyonu geliştiğini bildirmişlerdir. Bu enfeksiyonların dağılımına bakıldığında ise 17 hastada akciğer tüberkülozu (%42.5), 8 hastada aspergilloz (%20), 5 hastada CMV (12.5), 3 hastada (%7.5) nokardiyoz, 1 hastada (%2.5) mukormikoz ve 6 hastada (%15) etkenin belirlenemediğini rapor etmişlerdir (4).

Böbrek transplant alıcılarında pnömoniye bağlı mortalite oranı %15 tesbit edilmiş olup en sık etkenler hastane kökenli pnömonilerde *P.aeruginosa*, toplum kökenli pnömonilerde *S.pneumoniae* olarak bildirilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise hastane kökenli pnömonilerde *P.aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* spp. en sık etkenler iken, toplum kökenli pnömonilerde *L.pneumophila*, *M.tuberculosis* ve *Aspergillus* spp. en sık etkenler olarak karşımıza çıkmaktadır (11). *Legionella* spp. etyolojik tanısı konmamış toplum kaynaklı pnömoni ve nozokomiyal pnömonilerin önemli bir nedenidir (12, 13).

Çevresel maruziyet immünsuprese hastalarda pulmoner enfeksiyon gelişiminde önemli rol oynar. Hava, toprak ve içme suyu patojenler için major kaynaklardır. Epidemik gram negatif pnömoni (*Legionella pneumophila* ve *Pseudomonas aeruginosa*) için kontamine sular veya hava kaynak oluşturabilirken, toprağa maruziyet ile *Aspergillus* spp. ve *Nocardia* spp. enfeksiyonları ilişkilendirilmiştir. Epidemiyolojik riskler de (seyahat, bahçivanlık) hastaların değerlendirilmesinde göz önüne alınmalıdır. Örneğin seyahat hikayesi olanlarda bazı endemik funguslar (Histoplasma, Coccidioides, Blastomyces) akla getirilmelidir. Hasta öyküsünde hastane koşullarına ilişkin özelliklere de dikkat edilmelidir. Örneğin hastanede inşaat varlığı *Aspergillus* enfeksiyonlarının sıklığını artırmaktadır (14).

Paraziter enfeksiyonlar immünsuprese hastalarda nadiren pulmoner tutulum yapmaktadır. *Strongyloides stercoralis* ve *Toxoplasma gondii* önde gelen paraziter enfeksiyon etkenleridir.

Renal transplant alıcılarında görülen pnömoniler etiyolojilerine göre bakteriyel, fungal ve viral pnömoniler olarak incelenebilir. Bunlardan önemli olanlar aşağıda vurgulanmıştır.

Bakteriyel Pnömoniler

Bakteriyel pnömoniler hastane veya toplum kökenli pnömoni (TKP) olarak ortaya çıkabilirler. Hastane kökenli pnömoniler (HKP) genellikle postoperatif bir komplikasyon olarak karşımıza çıkar. Vasküler kataterler, cilt ve gastrointestinal lezyonlar özellikle nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeninin akciğerlere hematogen yayılımı açısından kaynak oluşturabilir. Hastane kökenli enfeksiyonlar daha öncesinde akciğer hastalığı olanlarda (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşiektazi), entübasyon sürecinde veya aspirasyonu takiben ortaya çıkabilir. Operasyon sonrası mekanik ventilasyon desteğine olan ihtiyacın süresindeki artış, HKP için en önemli risk faktörüdür (4, 7). Dirençli gram-negatif basiller hastane kökenli bu enfeksiyonlarda etken olabilir. Örneğin *Klebsiella pneumoniae* ve *Stenotrophomonas maltophilia* ciltte, kateterde, endotrakeal tüplerde ve yara hematomlarında kolonize olabilen dirençli organizmalardır ve etken olarak karşımıza çıkabilirler (15).

TKP'ler genellikle transplantasyon sonrası geç dönemde ortaya çıkar. TKP'deki bakteriyel etkenler sıklıkla immün sistemi sağlam kişilerdeki etkenlerle benzerdir (16). Fakat antimikrobiyal direnç immünsuprese hastalardaki etkenlerde daha fazladır. Antimikrobiyal ajanların profilaksi ve tedavide kullanılması, hastane ortamına maruziyet ve devam eden mikrobiyal replikasyon bu direncin gelişmesinde etkilidir (17). Bu noktada yetersiz başlangıç (ampirik) tedavi mortalitede artışla ilişkilidir (18). *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Legionella* türleri en sık karşılaşılan bakteriler arasındadır.

Nocardia asteroides, solunum yoluyla bulaşan ve toprakta saprofit olarak bulunan gram pozitif bir bakteridir. Özellikle siklosporin içeren immünsupresif rejimlerde kortikosteroidlerin daha düşük dozlarda kullanılabilmesi ve *Pneumocystis* pnömonisi için profilaktik olarak

sülfonamidlerin kullanımı sayesinde transplantasyon hasta grubunda son zamanlarda oldukça nadir olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte alerji veya başka bir nedenle trimetoprim/sülfometaksazol (TMP/SMX) alamayan veya 1.yıl sonrası profilaksi kesilmiş olan ve TKP tanısı alan hastalarda bu bakterinin de etken olabileceği düşünülmelidir. Yüksek doz steroid, kalsinörin inhibitörü kullanımı ve CMV enfeksiyonu nocardia enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleridir (19). *Nocardia* spp'nin neden olduğu enfeksiyonlar en sık transplantasyonun 1. ayından sonra görülür. Hastalar asemptomatik olabilir veya ateş, prodüktif olmayan öksürük, plevra tutulumuna bağlı göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi ve kilo kaybı gibi semptomlarla subakut olarak da karşımıza çıkabilir. Özellikle organ nakli hastalarında lokalize veya tüm sistemleri tutan ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Birincil enfeksiyon bölgesi akciğerdir; ancak olguların 1/3'ünde bakteri beyin, cilt, yumuşak dokuya yayılabilir. Akciğer grafisinde ve akciğer bilgisayarlı tomografisinde (BT) bir veya birkaç nodül (kavite geliştirebilen), konsolidasyon ve daha az sıklıkla multipl nodüller görülür. Çeşitli solid organ transplant alıcılarında *Nocardia* spp'nin neden olduğu enfeksiyonlarda mortalite %0-30 arasındadır (4, 7).

Tüberküloz

Solid organ transplant alıcılarında tüberküloz insidansı genel olarak topluma göre 20-74 kez daha fazladır ve mortalite %30'lara ulaşır. Geçirilmiş latent tüberkülozun reaktivasyonu transplant sonrası tüberkülozun gelişmesindeki en yaygın mekanizmadır. Bununla birlikte tüberkülozun endemik olmadığı ülkelerde bu düşünceyi destekleyen yeterince kanıt yoktur (4). Pozitif tüberkülin (PPD) testi ve akciğer grafisinde geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonuna bağlı sekel değişiklikler latent enfeksiyon bulgusu olarak dikkate alınmalıdır. Tüberküloz daha nadir olarak nozokomiyal geçiş ya da graft ile de geçebilir (20, 21). Bu hasta grubunda tüberküloz oranları Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da %0.5-2, Hindistan gibi endemik bölgelerde ise %15'e varan yüksek oranlarda bildirilmiştir (4, 7). Transplantasyondan önce diyaliz süresinin uzun olması, enfeksiyon geçirme öyküsü, düşük

sosyoekonomik düzey ve rejeksiyon ilaçları tüberküloz gelişmesiyle ilişkili faktörlerdir (22, 23).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Sayiner ve ark. (24) 880 renal transplant hastasının 36'sında (%4.1), Apaydın ve ark. (25) 274 renal transplant hastasının 16'sında (%5.8), Çavuşoğlu ve ark. (21) ise 380 solid organ transplant hastasının (karaciğer ve böbrek transplantı) 10'unda (%2.63) tüberküloz saptandığını bildirmişlerdir. Ülkemizde genel olarak tüberküloz prevalansı %0.3 olarak bildirilmektedir (4).

Tüberkülozun ortaya çıkış zamanı incelendiğinde Çavuşoğlu ve ark. (21) transplantasyon ile tüberküloz tanısı arasındaki ortalama süreyi 15 ay (2-33 ay), Arslan ve ark. (26) ise transplantasyon sonrası tüberküloz gelişen 8 olguyu inceledikleri bir çalışmada ise ortalama süreyi 18 ay (6-90 ay) olarak saptamışlardır. Ülkemiz dışında yapılan başka bir çalışmada ise solid organ transplant alıcılarında gelişen 511 tüberküloz olgusu incelenmiş ve transplantasyon ile tüberküloz tanısı arasındaki ortalama süre 9 ay olarak bulunmuştur ve olguların yaklaşık 2/3'sinin ilk bir yıl içinde geliştiği bildirilmiştir (27).

1967-1997 yılları arasında solid organ transplant alıcılarında gelişen 511 tüberküloz olgusunun incelendiği çalışmada hastaların %51'inde akciğer tüberkülozu, %16'sında akciğer dışı tüberküloz, %33'ünde ise dissemine tüberküloz saptanmıştır. Dissemine olgular da dikkate alındığında akciğer tutulumu %71 olarak bulunmuştur. En yaygın semptom ateş olup, akciğer tüberkülozu olan olguların %66'sında saptanmıştır. Akciğer radyolojisinde ise; olguların %40'ında fokal infiltrasyonlar, %22'sinde miliyer tüberküloz, %13'ünde plevral effüzyon, %5'inde diffüz interstisyel infiltrasyon ve sadece %4'ünde kaviter akciğer tüberkülozu görülmüştür (4, 27).

Tüberkülozun diğer mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarla birlikte olması nadir değildir (4). Ersoy ve ark. pansitopeni gelişen bir hastada leishmaniosis ve tüberküloz birlikteliğini göstermişlerdir (28). Çavuşoğlu ve ark.'nın (21) çalışmasında ise tüberküloz ile hepatit-C birlikteliği mevcut olup bu hastaların bazılarında aspergilloz ve CMV enfeksiyonunun gelişebileceği gösterilmiştir.

Renal transplant hastalarında tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları da bildirilmiştir. Ancak akciğerin tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarının tanısı oldukça zordur ve tanı için klinik, radyolojik ve bakteriyolojik kriterlerin kombinasyonu gereklidir (4, 29).

Cytomegalovirus (CMV) Pnömonisi

CMV pnömonilerinin en yüksek oranda görüldüğü grup akciğer, en düşük oranda görüldüğü grup ise renal transplant hastalarıdır ve genellikle transplantasyondan 1-4 ay sonra ortaya çıkar (2). Renal transplant alıcılarının diğer organ transplantasyonlarına göre CMV enfeksiyonu gelişimi açısından daha düşük risk altında olmaları böbrekte latent virüs yükünün daha az olması ile açıklanmıştır (30). Böbrek transplantı alıcılarında CMV hastalığının sıklığı değişik merkezlerde %8-32 arasındadır (31). CMV enfeksiyonu gelişiminde hastaların immünsupresif durumları önem arz etmektedir. Bu hastaların çoğunluğu akut rejeksiyon geçirmiş olan (32) ve özellikle antitimosit globulin (ATG) gibi potent immünsupresif ajanlarla tedavi edilmiş hastalardır (33).

Bronkoskopik materyalin mikrobiyolojik olarak incelenmesi ile yapılan sürveyans çalışmalarında CMV pnömonilerinin %10-15'inin asemptomatik olduğu görülmüştür. Transplant hastalarının çoğunda ateş, halsizlik ve miyaljiden oluşan bir prodromal dönem sonrasında sıklıkla non-produktif öksürük ve nefes darlığının olduğu pnömoni kliniği ortaya çıkar. Pnömoni kliniği hafif bir nefes darlığından ciddi solunum yetmezliğine kadar değişebilmektedir. Bu klinik tabloya eşlik eden lökopeni, trombositopeni ve transaminaz yüksekliği, CMV pnömonisinin olabileceğine işaret eden önemli laboratuvar bulgularıdır (4, 7).

CMV pnömonisinin tanısı genellikle klinik bulgulara ilaveten akciğer radyolojisi bulguları ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı kültüründe virüsün üretilmesi veya BAL sıvısında CMV-pozitif hücrelerin (immün boyama veya sitopatojenik etki) saptanmasının kombinasyonu ile konur. CMV pnömonisinin kesin tanısı ise transbronşiyal veya açık akciğer biyopsisi

örneğinde enflamasyonun eşlik ettiği sitomegalik inklüzyon cisimlerinin görülmesi ile olmaktadır (4, 34). Ancak transbronşiyal biyopsi veya BAL ile alınmış histolojik veya sitolojik örneklerde karakteristik viral inklüzyonların gösterilmesi olasılığı nispeten düşüktür. Bu noktada açık akciğer biyopsisi invazif olmakla birlikte, tanı için oldukça kesin bir yöntemdir. BAL sıvısının kültürü, virüsün akciğerde saptanması için oldukça etkili bir yöntemdir. Ancak virüs solunum sisteminde akciğer dokusuna invazyon yapmaksızın da bulunabilir. Bu durumda kültür sonucu, klinik tablo ile birlikte yorumlanmalıdır (4, 7). BAL sıvısında veya akciğer örneğinde sadece PCR ile CMV'nin saptanması, CMV pnömonisi tanısı için çok duyarlı bir yöntemdir. Ancak kesin tanı için yeterli olmayabilir. Ayrıca CMV pp65 antijenemisi ile veya PCR ile periferik kanda yüksek CMV viral yükü saptanmasının semptomatik CMV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4, 35, 36).

Radyolojik olarak; CMV pnömonisi buzlu cam şeklinde opasite, konsolidasyon ve nodüllerle karşımıza çıkabilir. BT bulguları da çok özgül değildir. Bir çalışmada CMV pnömonili 10 transplant hastası incelenmiş ve en yaygın örnek olarak küçük nodüller ve konsolidasyon alanları saptanmıştır. Konsolidasyon alt akciğer alanlarında daha belirgindir (4, 37). Daha çok bakteriyel veya fungal enfeksiyonları düşündüren fokal konsolidasyonlar az sıklıkla da olsa CMV pnömonilerinde görülebilir (38). Göğüs radyografisinde karışık paternlerin görülmesi akla birden fazla etkenle oluşan enfeksiyonları getirmelidir (CMV ve PCP veya aspergillus). Zaten CMV enfeksiyonu genellikle benign başlamasına rağmen tanı karışıklığı yaratacak ölçüde pneumocystis ve mantarın da yer aldığı ikincil enfeksiyonlar için öncül rol oynar.

Kanada Transplantasyon Cemiyeti 2004 yılında yapmış olduğu uzlaşma toplantısında CMV pnömonisi tanısını muhtemel ve kesin olmak üzere iki gruba ayırmıştır.

Muhtemel CMV pnömonisi: başka bir nedene bağlanamayan akciğer hastalığı belirti ve/veya bulguları + CMV'nin periferik kan ve/veya BAL'da (kültür, antijen veya PCR ile) saptanması (aynı anda hem periferik kan hem de BAL'da saptanması olasılığı güçlendirir).

Kesin CMV pnömonisi: başka bir nedene bağlanamayan akciğer hastalığı belirti ve/veya bulguları + akciğer dokusunda immünohistokimyasal veya in situ hibridizasyon ile CMV'nin saptanması (tipik CMV inklüzyon cisimcikleri varlığı da bunu destekler) ± CMV'nin periferik kanda (kültür, antijen veya PCR ile) saptanması (4, 39).

Fungal Pnömoniler

Nakil sonrası fungal kolonizasyon siktir ve kolonizasyon sonrası invazif fungal enfeksiyon riski artar. Bir çok fungus akciğerde enfeksiyon nedeni olarak karşımıza çıkabilmekle birlikte solid organ transplant hastalarında invazif pulmoner enfeksiyonların önemli bir bölümünden *Aspergillus* spp. sorumludur. *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, zigomisetler (özellikle mukor türleri), *Scedosporium apiospermum* gibi funguslar ve endemik funguslar nadir olarak karşımıza çıkarlar (4, 7, 40). Renal transplant alıcılarının yaklaşık %14'ünde klinik fungal enfeksiyonların geliştiği belirtilmektedir (41).

İnvazif Pulmoner Aspergilloz

Aspergillus fumigatus, kan yoluyla beyin tutulumu gibi önemli komplikasyonlar yapmasına rağmen birincil enfeksiyon bölgesi akciğerler olan, sporlarının solunmasıyla enfeksiyon oluşturan hifalı, saprofit bir mantardır. İnvazif aspergilloz insidensi karaciğer, kalp ve akciğer organ transplant hastalarında yaklaşık %5 civarında iken renal transplant hastalarında daha düşük oranlarda (%0.7-4) bildirilmiştir, ancak mortalite oranı (%75-80) yüksektir (30). İnvazif hastalık genellikle ilk 6 ayda ortaya çıkar. Uzak bölgelere ve özellikle beyine yayılımı hastaların pek azında olur (4, 7).

Renal transplant hastalarında invazif aspergilloz için riski artıran faktörlerin steroidlerin yüksek dozda ve uzun süre kullanılması, graft fonksiyon bozukluğu nedeniyle hemodiyaliz gerekmesi ve etkin immünsüpresif tedavi uygulanması olduğu bulunmuştur (42). Tüm solid organ transplant hastalarında mortalitesi oldukça yüksektir (4).

Aspergillus spp. invazif pulmoner hastalığı olan transplant hastalarında balgamda %8-34, BAL sıvısı kültüründe %45-62 oranında izole edilirken, solunum yolu kültürlerinde %28-55 arasında yanlış pozitiflik olduğu da belirtilmiştir (7). Ancak solunum yolu kültürlerinin tekrar eden pozitifliği invazif aspergillozu düşündürmelidir (4).

İnvazif aspergillozun semptomları özgül değildir ve hastalarda genellikle ateş, öksürük, plevra tutulumuna bağlı göğüs ağrısı veya hemoptizi ile seyredilen nekrotizan hızlı seyirli bir bronkopnömoni gelişir. Radyolojik olarak pulmoner aspergilloz tek veya birden fazla nodüller, kaviteler veya alveolar konsolidasyon şeklinde görülebilir. Nodüler infiltrasyonlar bu hasta grubunda hastaların %27-30'unda saptanır ve "halo" belirtisi de oldukça nadirdir (4, 7, 42).

Galaktomannan antijeninin serumda saptanması, tanıda son yıllarda gündeme gelmiştir. Ancak nötropenik olmayan hastalarda testin duyarlılığı düşüktür (%15-30) ve organ transplant hastalarında bu test ile deneyim çok fazla değildir (4). Ayrıca trakeobronşiyal aspergilloz olgularında bu testin hiçbir olguda tanıya yardımcı olmadığı saptanmıştır. Tanıda kullanma çalışmalarının devam ettiği diğer testler ise serum 1,3-beta-D-Glukan testi, BAL ve serumda (veya plazmada) PCR ile *Aspergillus* spp. aranmasıdır (42).

Kandida Pnömonisi

Kandida pnömonileri bağışıklığı baskılanmış hasta grubunda bile nadiren ortaya çıkar. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir, ancak kesin tanısı kolay değildir ve histopatolojik olarak doğrulanmayı gerektirir. Balgam ve diğer alt solunum yolu örnekleri kültürlerinden *Candida* spp. üremesinin tanı değeri oldukça tartışmalıdır. Orofarinks ve gastrointestinal kanalda kolonize olan kandidalar solunum yollarına yayılabilir. Bu nedenle endobronşiyal örnekler pozitif olduğu halde pnömoniyeye ait klinik veya patolojik bulgu saptanmaz (4, 43).

Pneumocystis jiroveci Pnömonisi

Transplantasyon sonrası dönemde profilaktik olarak TMP-SMX veya alternatif bir antimikrobik kullanılması ile *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (PCP) etkin olarak önlenmektedir. PCP için en riskli dönem transplantasyon

sonrası 2. ve 6. aylar arasındadır. Akciğer transplant hastaları dışındaki transplant hastalarında PCP riski 1. yıldan sonra anlamlı olarak azalmaktadır. Bununla birlikte, böbrek transplant alıcılarında PCP'ye bağlı mortalite (%29-50) oldukça yüksektir. Böbrek transplant alıcılarında, CMV enfeksiyonu (muhtemelen CMV'nin alveolar makrofajlar ve T-lenfosit fonksiyonu üzerine olan inhibitör etkisiyle ilişkili) ve graft rejeksiyonu nedeniyle immünsupresyonun artması, PCP oluşumunda risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (4, 7). Tüberküloz, HCV enfeksiyonu ve takrolimus kullanımı ile PCP oluşumu arasında ilişki olduğunu destekleyen yayınlar da vardır (44).

Transplant hastalarında PCP subakut olarak ortaya çıkmaktadır. Gizli olarak ortaya çıkan ilerleyici nefes darlığı, prodüktif olmayan öksürük ve subfebril ateş PCP'nin en sık görülen semptomları olup yan ağrısı ile birlikte akut nefes darlığı pnömotoraks gelişimine işaret edebilir. Fizik muayenede taşipne, taşikardi ve bazen siyanoz mevcut olmakla birlikte solunum sesleri normaldir. Progresif taşipne ve dispneye arteriyel kan gazlarında bozulma da eşlik edebilir. PCP'nin tipik radyolojik bulgusu, ilerleyen hastalıkla birlikte hızlı bir şekilde homojen ve diffüz hale gelen bilateral perihiler interstisyel infiltrasyondur. Daha az sıklıkla soliter veya birden çok nodüller, pentamidin alan hastalarda üst lob infiltrasyonları, pnömatosel ve pnömotoraks görülebilir. Plevral efüzyon ve lenfadenopati nadir görülür. PA akciğer grafisinin normal olduğu durumlarda, daha duyarlı olan yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT) ile buzlu cam manzarası veya kistik lezyonlar görülebilir (4, 45).

P.jiroveci kültürde üretilmemektedir. PCP tanısı uyumlu klinik bulgular ile birlikte mikroorganizmanın balgam, BAL sıvısı veya akciğer dokusunda mikroskopik olarak görülmesi ile konur. İndüklenmiş balgam ile tanı konulamazsa BAL yapılmalıdır. Olguların %90'ında sadece BAL sıvısının incelenmesi ile tanı konulur. PCP olan hastalarda serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyinde artış saptanır. Bu artışın hastalığa özgü bir durumdan çok akciğerdeki enflamasyon ve hasarı gösterdiği düşünülmektedir (4, 7, 45).

Genel olarak literatürdeki renal transplant alıcılarında pnömonilerin incelendiği çalışmalara bakıldığında Munda ve ark.'nın (46), 1976'da yaptıkları çalışma hem az sayıda hastayı kapsıyordu, hem de kullanılan

immünesupresif ilaçlar günümüzdekilere göre farklılık göstermekteydi. Bu çalışmada renal fonksiyonlardaki bozulma ile pulmoner enfeksiyon gelişimi arasında ilişki de gösterilmiştir. Bu durumun humoral ve hücrel immünitadaki bozulma ile birlikte bozulmuş inflamatuvar cevap ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Hoyo ve ark'nın (10) yaptığı çalışma ise geniş bir hasta popülasyonunda renal transplant alıcılarındaki pnömoninin epidemiyolojisi üzerine idi. Bu çalışmada TKP'nin daha sık olduğu ve daha iyi klinik seyir gösterdiği ve bakteriyel nedenlerin de etyolojide en önemli yeri oluşturduğu gösterilmiştir (10, 11).

İnvazif ve noninvazif tanı yöntemlerinin pnömoni tanısında faydalı olduğu bilinmektedir (47). Buna rağmen Hoyo ve ark.'nın (10) yaptığı çalışmada pnömonilerin önemli bir kısmında (%47) etiyolojik nedenin tespit edilemediği gösterilmiştir. Bu noktada tanı yöntemlerinin etkin kullanımı önem arz etmektedir.

Çalışmamızda renal transplant alıcılarında önemli morbidite ve mortalite nedeni olan pulmoner enfeksiyonları incelemeyi amaçladık. Hasta popülasyonumuzda pulmoner enfeksiyonların sıklığı, etkenlerin dağılımı ve olası risk faktörleri ile olan ilişkileri, görüldükleri zaman aralıkları, klinik, laboratuvar ve radyolojik gereçlerin tanıya olan katkısı ve prognoz üzerine etkili olan faktörler araştırıldı. Ayrıca çalışmamızda farklı immünesupresyonların pnömoni gelişimi üzerine olan etkileri, renal fonksiyonlardaki bozulma ile pnömoni gelişimi arasındaki ilişki, kullanılan farklı tanı yöntemlerinin tanıya olan katkısı değerlendirilmiş olup TKP ve HKP'nin özelliklerinin karşılaştırması yapıldı. Böylece, kendi hastanemizde böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda görülen pulmoner enfeksiyonların sıklığı ve özelliklerini literatürdeki verilerle karşılaştırarak, hastanemizdeki durum hakkında fikir sahibi olmanın yanı sıra; bu riskli hasta grubuna yaklaşım açısından önerilerde bulunulması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Anabilim Dalında Aralık 1988-Nisan 2011 tarihleri arasında ardışık renal transplantasyon uygulanan 406 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı (etik kurul karar no: 2010-1/13, karar tarihi: 18.05.2010). Çalışmada hasta bilgilerine hastaya ait klasik ve elektronik dosyadan, Nefroloji Anabilim Dalı, Üroloji Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kayıtlarından ulaşıldı. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Özellikle hasta epikrizlerinden, transplantasyon öncesi hazırlık kayıtlarından, poliklinik kayıtlarından, yatarak tedavi gördükleri dönemlerde günlük klinik izlemlerden, kültür formlarından, konsültasyon formlarından, PA akciğer ve BT raporlarından faydalanıldı. Hastalara ait bazı verilere dosyada bulunmaması veya hastaların takip dışı kalması gibi nedenlerle ulaşılamamıştır. Verileri eksik olan hastalar o verinin değerlendirmesinde çalışmadan dışlandı. Verileri tam olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm renal transplant alıcı grubunda epidemiyolojik veriler (yaş, cinsiyet, donör tipi, diyaliz tipi, diyaliz süresi, primer hastalığı, viral serolojisi), donör kaynakları (canlı veya kadavra), tüberküloz geçirme öyküsü ve diyabetes mellitus (DM) varlığı başta olmak üzere ek hastalık varlığı, sigara kullanma öyküsü, nakilden sonra gecikmiş graft fonksiyonu, postop diyaliz ihtiyacı olup olmaması, akut veya kronik rejeksiyon geçirip geçirmemesi, başlangıç immünsupresif protokolü, 1. ay serum kreatinin değerleri ve transplantasyon sonrası geçirdikleri enfeksiyöz ve cerrahi komplikasyonlar kaydedilmiştir.

Pnömoni tanımı, "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından belirlenen kriterlere uygun olarak yapılmıştır. "Pnömoni" tanısı, fizik muayene bulgularına balgam çıkarma veya kan/balgam kültüründe üremenin eşlik ettiği durumda veya akciğer grafisinde yeni veya progresif infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral efüzyona, balgam

çıkarma veya kültür, patojene yönelik seroloji veya histopatoloji pozitifliğinin eşlik ettiği durumda uzman hekim tarafından konmuştur.

Tüm renal transplant alıcı grubu pnömoni geçiren ve geçirmeyen olarak ikiye ayrıldı ve hastalara ait özellikler 2 grup için karşılaştırılarak pnömoni gelişimi açısından riski artıran faktörler incelendi.

Pnömoni geçiren hasta grubunda her bir pnömoni atağı için pnömoni zamanı, pnömoni anındaki immünsupresif tedavisi, pnömoninin etiyojisi, pnömoni anında immünsupresyon artışı olup olmaması, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, hastanın geliş şikayetleri, fizik muayene bulguları, PA akciğer grafisi ve BT bulguları, atak sırasında biyokimyasal değerleri [kan sayımı, üre, kreatinin, albumin, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, LDH, AST, ALT, glukoz, kreatin kinaz (CK), total bilirubin], kan gazı incelemeleri, enfeksiyon etkenine yönelik kültür ve serolojik incelemeler, enfeksiyon tedavisinde kullanılan ajan, tedavi süresi, hastalarda pnömoni sırasında gelişen komplikasyonlar (böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma, sitopeni), pnömoniye eşlik eden diğer enfeksiyonlar, yoğun bakım ihtiyacının olup olmadığı ve tedaviye yanıtları kaydedilmiştir.

Transplantasyondan sonra saptanan pnömoniler incelenirken TKP ve HKP olmasına göre 2 gruba, görüldükleri zamana göre; ilk 1 aylık (erken perioperatif), 1-6 ay arası ve 6 aydan sonraki (geç) dönemde görülen pnömoniler olarak 3 gruba, etiyojisine göre; bakteriyel, viral ve fungal olarak 3 gruba, pnömoni anında lökopeni ($<4500/mm^3$) olmasına, DM hikayesinin olmasına ve hastanın akut rejeksiyon geçirme öyküsüne göre de 2 gruba ayrılmıştır. Gruplar arası klinik ve prognostik karşılaştırmalar yapılmıştır. Pnömoni atakları ölüm ile sonuçlanan ve sonuçlanmayan olmak üzere de 2'ye ayrılarak mortaliteyi etkileyen klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik faktörler araştırılmıştır.

TKP'lerde prognoz tahmininde CURB-65 skorlaması kullanılmıştır. Bu skorlamaya göre 5 faktör değerlendirilmiştir:

- Konfüzyon (yeni gelişen kişi, yer, zaman oryantasyon bozukluğu)
- Üre >20 mg/dl

- Solunum hızı >30/dk
- Sistolik kan basıncı <90 mmHg veya diyastolik kan basıncı <60 mmHg
- Yaş >65

Skorlama 0'dan 5'e kadar yapılmıştır. Yüksek skorlar prognoz açısından daha kötü olarak değerlendirilmiştir.

İmmüsupresif Protokol

Bütün hastalara intraoperatif 500 mg intravenöz metil prednizolon uygulandıktan sonra 1-2 mg mg/kg/gün prednizolon idamesine geçildi. Prednizolon dozu 1. ayda 30-40 mg/gün'e, 2. ayda 20-40 mg/gün'e ve 6. ayda da 10-20 mg/gün'e azaltıldı. Prednizolon tedavisine klinik takiplerde antimetabolitler (mikofenolat mofetil veya azatioprin) ve kalsinörin inhibitörleri (takrolimus veya siklosporin) ya da mTOR inhibitörleri (sirolimus veya everolimus) ilave edildi. Hastaların immüsupresif tedavilerinin belirlenmesinde hastanın immünolojik durumu ve medikal hastalıkları göz önüne alınarak hastaya özel tercihler yapılmıştır. İdame tedavisinde siklosporin sıklıkla 8-12 mg/kg dozunda kullanılmaktadır (48). İlk 3 ay için siklosporin hedef ilaç düzeyi 200-400 ng/mL, daha sonrası için 100-200 ng/mL kabul edildi. Takrolimus dozu 0.05-0.1 mg/kg olup hedef ilaç düzeyi ilk 3 ay için 8-10 ng/mL, daha sonraki aylar için ise 3-8 ng/mL olması hedeflendi. Akut rejeksiyon tedavisinde ilk tedavi olarak 3 gün 1 gr/gün metil prednizolon intravenöz uygulandı. Steroide dirençli rejeksiyonlarda anti-lenfosit tedavi uygulandı.

Antimikrobiyal Profilaksi

Hastanemiz transplantasyon ünitesinde renal transplantasyon yapılan tüm hastalarda uyguladığımız standart ve rutin bir antibiyotik profilaksisi bulunmaktadır. Yara yeri enfeksiyonlarını önlemeye yönelik geniş spektrum antibiyotiklerle perioperatif cerrahi antibiyotik profilaksisi

yapılmaktadır. PCP, üriner sistem ve nocardia enfeksiyonlarını engellemeye yönelik TMP-SMX profilaksisi 9 ay boyunca renal fonksiyonlara göre doz ayarı yapılarak verilmektedir. Viral enfeksiyonlardan korumaya yönelik asiklovir tedavisi 3 ay verilmekte olup, bu tedavi son 4 ay içinde nakil olan hastalarda valgansiklovir tedavisi şeklinde değiştirilmiştir. Valgansiklovir 10. ve 90. günler arasında verilmektedir. Tüberküloz öyküsü olan veya PPD>10 mm olanlarda 9 ay izoniazid (INH) profilaksisi yapılmaktadır. Ayrıca nakilden sonra ilk birkaç aylık dönemde oral nistatin antifungal profilaksisi de kullanılmaktadır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 istatistiksel analiz programıyla yapıldı. Çalışmamızda yer alan değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis ve/veya Mann Withney U testi kullanılmıştır. Kategorik değerlerin karşılaştırılmasında χ^2 testi veya Fisher'in kesin testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Mann Withney U testi kullanılmıştır. Tek değişkenli olarak incelenen ve anlamlı olan risk faktörleri için (oluşturulan model anlamlı çıktıktan sonra) çok değişkenli (multivaryete) lojistik regresyon analizi uygulandı. Pnömoni veya mortalite riskinin arttığı kesme (cut off) değer tespitinde ROC analizi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ kabul edildi. Tüm rakamsal değerler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda Aralık 1988-Nisan 2011 tarihleri arasında renal transplantasyon uygulanan toplam 406 hasta incelenmiştir. Bu hastaların 248'i erkek, 158'i kadın olup, 152'sine kadavradan 254'üne canlıdan nakil uygulanmıştır. Ortalama yaşları 34.5 ± 11.59 yıl olan hastaların transplantasyon öncesi 260'ı hemodiyaliz, 56'sı periton diyalizi programında idi. Hastaların ortalama diyaliz süreleri 4.7 ± 3.85 yıl idi. Transplantasyon öncesinde henüz diyalize girmemiş olan hasta (preemptif) sayısı ise 30 idi.

Renal transplantasyon yapılan 406 hastanın 82'sinde (%20) pnömoni gelişmiştir. Toplam pnömoni atak sayısı ise 111'dir. Hastaların 14'ü 2 atak, 6 tanesi 3 atak, 1 tanesi ise 4 pnömoni atağı geçirmiştir. Tüm hasta grubunda (406) kaybedilen hasta sayısı 69 olup bunların 28'i (%40.6) pnömoniye bağlı, 41'i (%59.4) diğer nedenlere bağlı gelişmiştir. Pnömoni geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında mortalite oranı açısından anlamlı farklılık mevcut idi ($p < 0.001$). Pnömoni geçiren hastaların %34.1'i kaybedilirken, pnömoni geçirmeyen hastaların %12.7'si kaybedildi.

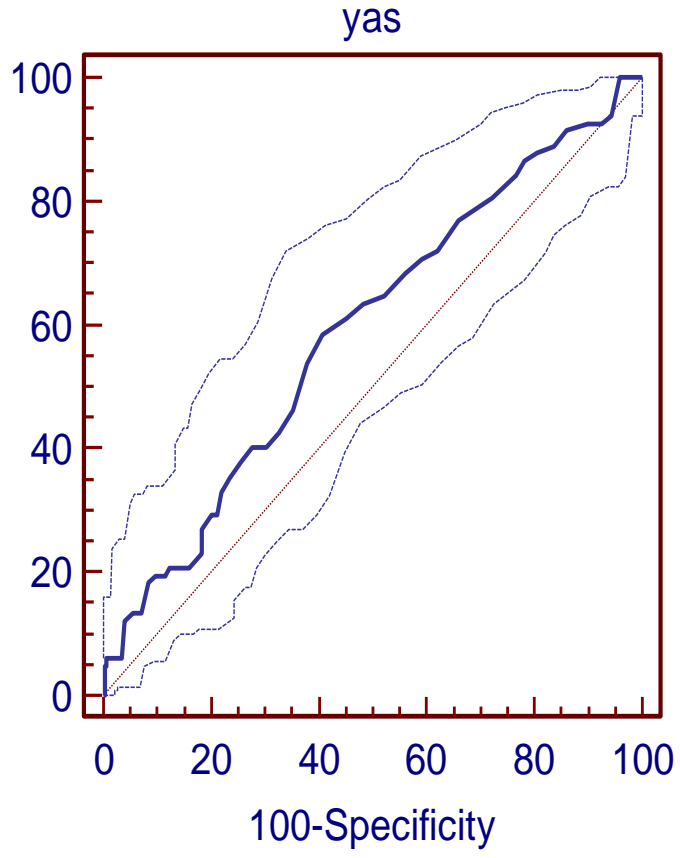
Transplant alıcılarının pulmoner enfeksiyon geçirmelerine göre epidemiyolojik özellikleri Tablo-3'de özetlenmiştir. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcut idi. Pnömoni geçiren hastaların 59'u (%72) erkek iken geçirmeyen hastaların %58.3'ü erkek idi. Ayrıca pnömoni geçiren hastaların yaş ortalamaları anlamlı düzeyde daha yüksek idi. Diğer epidemiyolojik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo-3: Pnömoni geçiren ve geçirmeyen hastaların epidemiyolojik özellikleri

	Pulmoner enfeksiyon negatif grup	Pulmoner enfeksiyon pozitif grup	P değeri
Cinsiyet, n(%)			0,024
Erkek	189 (58.3)	59 (72)	
Kadın	135 (41.7)	23 (28)	
Yaş, yıl	33.7 ± 11.2	37.6 ± 12.29	0,007
Donör tipi, n(%)			AD
Kadavra	125 (38.6)	27 (32.9)	
Canlı	199 (61.4)	55 (67.1)	
Diyaliz tipi, n(%)			AD
Hemodiyaliz	198 (74.7)	62 (76.5)	
Periton diyalizi	44 (16.6)	12 (14.8)	
Preemptif	23 (8.7)	7 (8.6)	
Diyaliz süresi, yıl	4.9 ± 3.96	4.19 ± 3.48	AD

AD: anlamlı değil

Pnömoni riskinin arttığı yaş değeri için belirlenen kesme (cut off) değer 34 yaşın üstü idi (sensitivite %58, spesifite %59.2) (Şekil-2). Pnömoni geçiren 82 hastanın 47'si 34 yaşın üzerinde idi.



Şekil-2: Pnömoni gelişiminin yaşla olan ilişkisi

Pnömoni geçiren ve geçirmeyen hastalar böbrek yetmezliğine neden olan primer hastalık açısından karşılaştırılmıştır. Ancak anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Tablo-4'de primer hastalıkların dağılımı özetlenmektedir.

Tablo-4: Pnömoni geçiren ve geçirmeyen hastalarda primer hastalıkların dağılımı*

	Pulmoner Enfeksiyon negatif grup	Pulmoner Enfeksiyon pozitif grup
Glomerülonefrit, n(%)	30 (12)	8 (9.8)
Polikistik böbrek, n(%)	10 (4)	6 (7.3)
Nefrotik sendrom, n(%)	0 (0)	1 (1.2)
Hipertansif nefropati, n(%)	43 (17.1)	13 (15.9)
Nefrolitiazis, n(%)	11 (4.4)	4 (4.9)
Amiloidoz, n(%)	7 (2.8)	2 (2.4)
Veziküloüretal reflü, n(%)	19 (7.6)	4 (4.9)
Alport sendromu, n(%)	3 (1.2)	2 (2.4)
Pyelonefrit, n(%)	7 (2.8)	3 (3.7)
Wegener granulomatosis, n(%)	0 (0)	1 (1.2)
Gut, n(%)	1 (0.4)	1 (1.2)
Diyabetik nefropati, n(%)	6 (2.4)	1 (1.2)
Lupus nefriti, n(%)	3 (1.2)	0 (0)
Konjenital atrofik böbrek, n(%)	3 (1.2)	0 (0)
Akut tubüler nekroz, n(%)	3 (1.2)	1 (1.2)
FSGS, n(%)	4 (1.6)	0 (0)
Renal arter stenozu, n(%)	1 (0.4)	0 (0)
Renal tubüler asidoz, n(%)	2 (0.8)	0 (0)
Hemolitik üremik sendrom, n(%)	1 (0.4)	0 (0)
Behçet hastalığı, n(%)	1 (0.4)	0 (0)
Crush sendromu, n(%)	1 (0.4)	0 (0)
Primeri bilinmeyenler, n(%)	94 (37.5)	35 (42.7)

FSGS: Fokal sklerozan glomerüloskleroz, *p>0.05

Viral serolojiler açısından karşılaştırıldığında pnömoni geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu. Pnömoni geçiren grupta Hepatit B 1 hastada, Hepatit C 8 hastada mevcuttu. CMV IgM ise pnömoni geçiren hastaların 10'unda pozitif idi.

Hastaların ek hastalıkları değerlendirildiğinde obezite, DM, hipertansiyon ve kardiyak hastalık açısından pnömoni geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Pnömoni gelişimi açısından risk oluşturması beklenen tüberküloz, bronşit, bronşiektazi, astım ve KOAH öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında ek hastalıkların dağılımı Tablo-5'de özetlenmiştir.

Tablo-5: Pnömoni geçiren ve geçirmeyen hastalarda ek hastalıkların dağılımı

	Pulmoner Enfeksiyon negatif grup	Pulmoner Enfeksiyon pozitif grup	p değeri
Tüberküloz Öyküsü, n(%)	15 (6.4)	5 (6.1)	AD
Obezite, n(%)	8 (2.4)	6 (7.3)	0.043
Diyabetes mellitus, n(%)	15 (4.8)	10 (12.2)	0.014
Hipertansiyon, n(%)	72 (22.9)	42 (51.2)	<0.001
Kardiyak Hastalık, n(%)	7 (3.5)	12 (14.6)	0.001
Bronşit, n(%)	0 (0)	1 (1.2)	AD
Bronşiektazi, n(%)	1 (0.4)	2 (2.4)	AD
Astım, n(%)	2 (0.8)	1 (1.2)	AD
KOAH, n(%)	0 (0)	1 (1.2)	AD

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, AD: anlamlı değil

Pulmoner enfeksiyon geçiren hastaların 26'sı (%31.7), geçirmeyen hastaların ise 49'u (%17.4) sigara kullanmakta idi. Sigara kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.005$). Ortalama sigara kullanım süresi pnömoni grubunda 10.8 ± 6.86 yıl idi.

Hastaların başlangıç immünosupresif tedavilerinin pnömoni gelişimi açısından risk oluşturup oluşturmadığına bakıldığında everolimus/mikofenolat

mofetil/steroid kullanan hasta grubunda pnömoni gelişiminin anlamlı olarak daha az olduğu tespit edildi. Diğer immünsupresif tedaviler ile pnömoni gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Tablo-6'da immünsupresif protokoller ve gruplar arasındaki dağılımı gösterilmiştir. Gecikmiş graft fonksiyonu, postoperatif diyaliz ihtiyacı ve kronik rejeksiyon geçirme ile pnömoni gelişimi arasında ilişki tespit edilmedi. Ancak akut rejeksiyon gelişen hastalarda pnömoni gelişimi anlamlı düzeyde daha fazla idi (Tablo-7).

Tablo-6: Başlangıç immünsupresif tedavilerin dağılımı

	Pulmoner Enfeksiyon negatif grup	Pulmoner Enfeksiyon pozitif grup	p değeri
MMF/Tac/steroid, n(%)	91 (30.6)	26 (31.7)	AD
MMF/CyA/steroid, n(%)	83 (27.9)	23 (28)	AD
AZA/CyA/steroid, n(%)	75 (25.2)	20 (24.4)	AD
Everolimus/MMF/steroid, n(%)	36 (11.1)	3 (3.7)	0.041
Sirolimus/MMF/steroid, n(%)	9 (3)	1 (1.2)	AD

MMF: mikofenolat mofetil, Tac: takrolimus, CyA: siklosporin, AZA: azathioprin, AD: Anlamlı değil

Tablo-7: Pnömoni gelişimine göre graft disfonksiyonu ve rejeksiyon değerlendirilmesi

	Pulmoner Enfeksiyon negatif grup	Pulmoner Enfeksiyon pozitif grup	p değeri
Gecikmiş graft fonksiyonu, n(%)	50 (33.3)	27 (32.9)	AD
Postoperatif diyaliz ihtiyacı, n(%)	53 (35.3)	24 (29.3)	AD
Akut rejeksiyon, n(%)	23 (12.5)	24 (29.3)	0.001
Kronik rejeksiyon, n(%)	34 (11.2)	11 (13.4)	AD

AD: Anlamlı değil

Pnömoni gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında transplantasyondan sonraki 1.ay ortalama serum kreatinin değerleri karşılaştırıldığında pnömoni gelişen grupta 1.ay serum kreatinin değeri (1.66 ± 0.98 mg/dL) anlamlı derecede daha yüksek idi (p=0.021). Pnömoni gelişmeyen grubun değeri ise ortalama 1,39 ± 0,47 mg/dL idi.

Erkek cinsiyet oranı, 34 yaşın üzerinde hasta oranı, obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyak hastalık oranı, sigara kullanımı ve akut rejeksiyonlu hasta oranı pnömoni geçiren hastalarda geçirmeyenlere göre anlamlı yüksekti. Bu olası risk faktörleri çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde ileri yaş, hipertansiyon, kardiyak hastalık ve akut rejeksiyon geçirme öyküsünün transplant alıcılarında pnömoni riskini artırdığı görüldü. Ayrıca everolimus/mikofenolat mofetil/steroid immünsupresif protokolünü kullanan hastaların daha az pnömoni riski taşıdığı görüldü (Tablo-8).

Tablo-8: Renal transplant alıcılarında pnömoni gelişimini etkileyen risk faktörlerinin analizi

Değişken	p değeri	Exp(B) (%95 güven aralığı)
Akut rejeksiyon öyküsü olmak	<0.001	11.29 (3.68 - 34.6)
Kardiyak hastalık öyküsü olmak	0.002	11.5 (2.36 - 56.08)
Hipertansiyonu olmak	0.003	3.02 (1.47 - 6.22)
İleri yaşta olmak	0.021	1.02 (1 - 1.05)
Everolimus/MMF/steroid kullanmamak	<0.001	10.69 (2.92 – 39.1)

Pnömoni Gelişen Hastaların Grup İçi Değerlendirmesi

Pnömoni gelişen hasta sayısı 82 idi, ancak toplam pnömoni atak sayısı 111 olduğu için bundan sonraki yapılacak grup içi değerlendirmeleri her bir pnömoni atağı için yapıldı. Ortalama pnömoni atak zamanı transplantasyondan sonra 22.2 ± 32.7 ay idi. Pnömoni gelişen hastaların genel özellikleri Tablo-9'da özetlenmiştir. Tanıda kullanılan yöntemler

içerisinde mikrobiyoloji olarak belirtilen durum alt solunum yolu kültürlerindeki üremeyi yansıtmaktadır.

Tablo-9: Pnömoni ataklarının genel özellikleri

Atak sayısı, n(%)	111
0-1 ay arası dönem	12 (10.8)
1-6 ay arası dönem	39 (35.1)
6 aydan sonraki dönem	60 (54.1)
Pnömoni zamanı, ay	22.2 ± 32.7
Toplum kökenli pnömoni, n(%)	62 (55.9)
Hastane kökenli pnömoni, n(%)	49 (44.1)
Bakteriyel pnömoni, n(%)	34 (30.6)
Fungal pnömoni, n(%)	25 (22.5)
Viral pnömoni, n(%)	10 (9)
Nedeni bilinmeyen pnömoni, n(%)	42 (37.9)
Tanı yöntemi, n(%)	
FM+PA akciğer grafi	35 (31.5)
FM+PA akciğer grafi+BT	29 (26.1)
FM+PA akciğer grafi+BT+mikrobiyoloji*	20 (18)
BAL	12 (10.8)
Sadece mikrobiyoloji	5 (4.5)
Sadece BT	4 (3.6)
Sadece FM	3 (2.7)
Akciğer biyopsisi	2 (1.8)
PA akciğer+mikrobiyoloji	1 (0.9)
Pnömoni hastane yatış süresi, gün	25.8 ± 20.5

FM: Fizik muayene, BT: Bilgisayarlı tomografi, BAL: Bronkoalveolar lavaj,

* Mikrobiyoloji alt solunum yolu kültürlerindeki üremeleri ifade etmektedir.

Hastaların bazılarında birden fazla enfeksiyon etkeni aynı anda tespit edildi. Bakteriyel + fungal enfeksiyon 10 atakta, viral + bakteriyel/fungal enfeksiyon birer atakta ve viral + bakteriyel + fungal enfeksiyon ise yine bir atakta mevcut idi.

Pnömoni tedavisi sırasında komplikasyon gelişen atak sayısı 40 (%36) idi. Bu komplikasyonların önemlilerinden hematolojik parametrelerde bozulma (lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni) 22 atakta, renal fonksiyonlarda bozulma 14 atakta, hepatotoksisite 7 atakta gelişti. Yoğun bakım ihtiyacı 30 atakta gelişmiş olup, mortalite ile sonuçlanan atak sayısı 28 idi. 38 (%34.2) pnömoni atağında pnömونيye eşlik eden başka bir enfeksiyon daha mevcut idi. Üriner enfeksiyon 11 atakta, oral kandidiazis 4 atakta, gastroenterit 4 atakta, sinüzit/farenjit 4 atakta, cerrahi enfeksiyon 4 atakta eşlik etti.

Hastaların en yaygın semptomu öksürük (81 atakta) iken, balgam çıkarma 51, nefes darlığı 24, hemoptizi 8, göğüs ağrısı 5 ve yan ağrısı 4 atakta görüldü. 111 pnömoni atağının 88'inde fizik muayenede oskültasyonda patolojik akciğer sesi tesbit edilirken, 23 atakta akciğer sesleri normaldi. Pnömoni ataklarının fizik muayene bulguları Tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo-10: Pnömoni ataklarında fizik muayene bulguları

Sistolik kan basıncı, mmHg	129.5 ± 23.5 (70 – 220)
Diyastolik kan basıncı, mmHg	78.5 ± 12.9 (40 – 110)
Nabız, vuru/dk	96 ± 15.1 (70 – 144)
Ateş, °C	37.9 ± 0.93 (36 – 40.5)
CURB-65 skoru	1.19 ± 0.67 (0 – 4)
İnce ral, n(%)	47 (42.3)
Kaba ral, n(%)	30 (27)
Ronküs, n(%)	19 (17.1)
Solunum seslerinde azalma, n(%)	11 (9.9)
Frotman, n(%)	1 (0.9)
Tuber sulf, n(%)	2 (1.8)

PA akciğer grafisinde patoloji tespit edilen pnömoni atak sayısı 97 iken, 14 atakta PA akciğer grafisi normaldi. Toraks bilgisayarlı tomografisi 46 pnömoni atağında çekilmezken, 4 pnömoni atağında normal tespit edilmiştir. 61 atakta ise toraks bilgisayarlı tomografisinde patolojik bulgulara rastlanmıştır. Pnömoni ataklarının radyolojik bulguları Tablo-11 ve 12’de özetlenmiştir.

Tablo-11: Pnömoni ataklarının PA akciğer grafi bulguları

Bulgular	Atak sayısı (n:111)
Konsolidasyon, n(%)	
Sağ AC /sol AC/ bilateral	44(39.6) / 21(18.9) / 32(28.8)
Üst zon	15 (13.5)
Orta zon	31 (27.9)
Alt zon	57 (51.3)
Yaygın	14 (12.6)
Multilobar	34 (30.6)
Plevral effüzyon, n(%)	16 (14.4)
Nodül, n(%)	8 (7.2)
Kavite, n(%)	10 (9)
Retikülonodüler görünüm, n(%)	2 (1.8)

AC:Akciğer

Tablo-12: Pnömoni ataklarının toraks bilgisayarlı tomografi bulguları

Bulgular	Atak sayısı (n:111)
Pulmoner ödem, n(%)	5 (4.5)
Nonspesifik enfeksiyon, n(%)	35 (31.5)
Spesifik enfeksiyon, n(%)*	22 (19.8)
Buzlu cam görüntüsü, n(%)	30 (27)
Konsolidasyon, n(%)	27 (24.3)
Etkilenen akciğer bölgesi, n(%)	
Sağ AC /sol AC/ bilateral	12(10.8) / 14(12.6)/ 34(30.6)
Üst zon	21 (18.9)
Orta zon	19 (17.1)
Alt zon	23 (20.7)
Yaygın	14 (12.6)
Multilobar	30 (27)
Plevral effüzyon, n(%)	23 (20.7)
Nodül, n(%)	15 (13.5)
Kavite, n(%)	13 (11.7)
Mediastinal lenf nodu, n(%)	13 (11.7)

AC: akciğer, * Spesifik etkenleri (invazif pulmoner aspergillozis gibi) işaret eden BT bulgularında spesifik enfeksiyon pozitif kabul edilmiştir

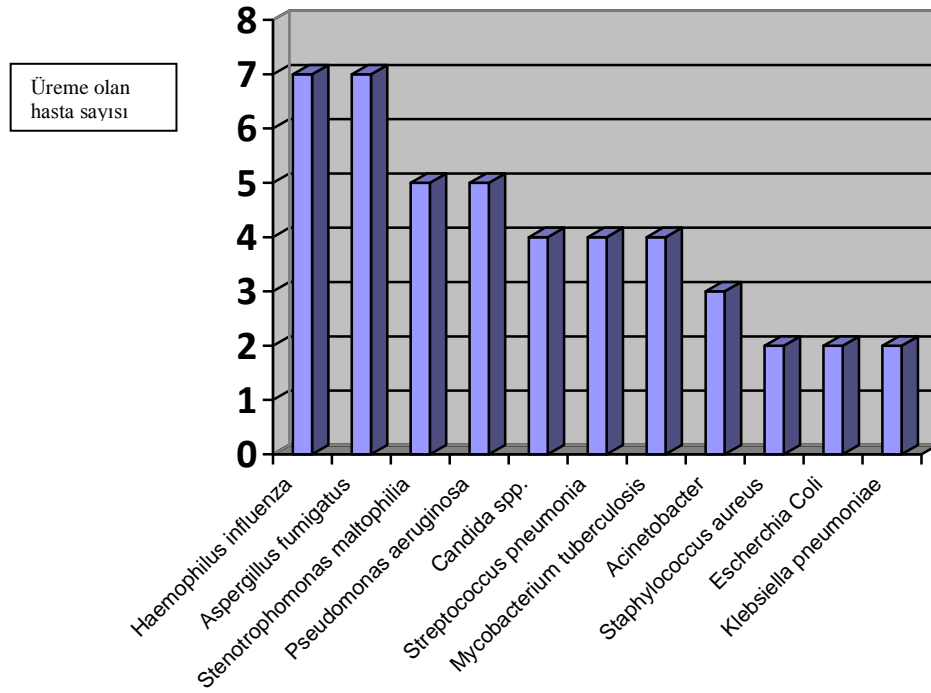
Hastaların pnömoni ataklarındaki laboratuvar bulguları Tablo-13'de özetlenmiştir.

Tablo-13: Hastaların pnömoni ataklarındaki laboratuvar bulguları

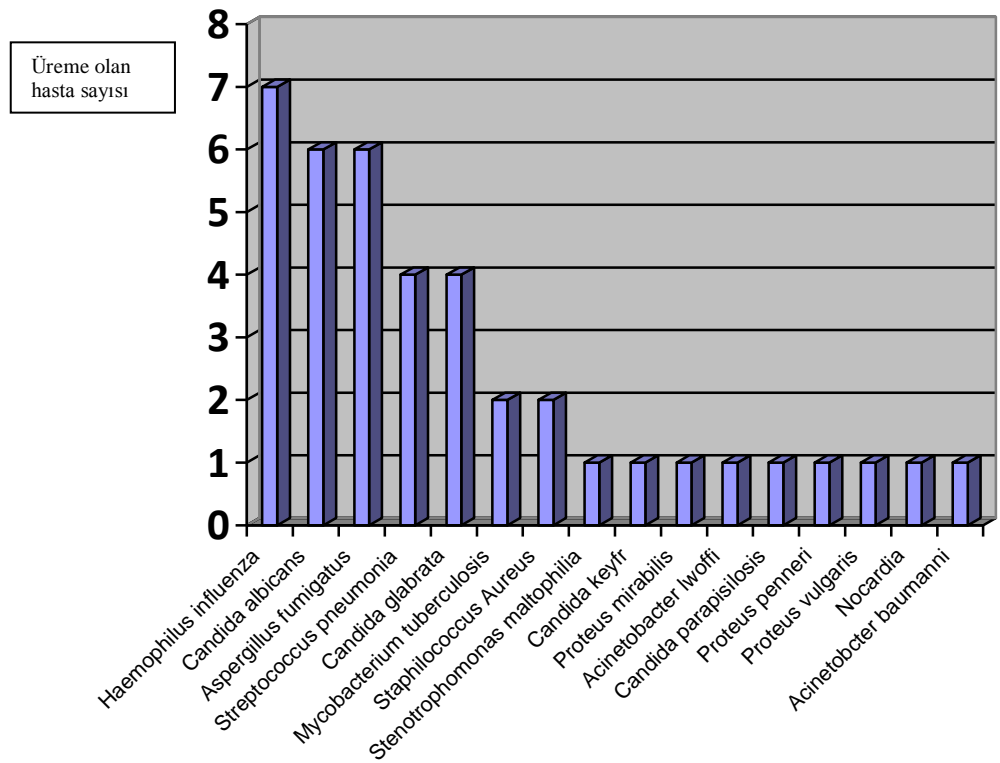
Pnömoni anındaki değer	Ortalama \pm SD	Minimum ve maksimum değerler
Sedimentasyon, mm/saat	59,9 \pm 34,8	7 – 155
Lökosit, /mm ³	10008 \pm 6564	750 – 61900
Kreatinin, mg/dL	2,6 \pm 1,9	0.7 – 11
CRP, mg/dL	7,9 \pm 7,8	0.3 – 40
Prokalsitonin, ng/mL	5,2 \pm 11,8	0.04 – 66.2
Üre, mg/dL	95,9 \pm 58,9	1 – 313
Hemoglobin, g/dL	10,6 \pm 2,5	6.2 – 17.4
Albumin, g/dL	3,1 \pm 0,78	1.3 – 6
LDH (U/L)	372 \pm 183,8	150 – 1458
AST (U/L)	30,3 \pm 33,7	6 – 261
ALT (U/L)	38,8 \pm 56	7 – 409
CK (U/L)	46,2 \pm 35,3	9 – 204
Total Bilirubin, mg/dL	0,59 \pm 0,51	0.13 – 5.2
Glukoz, mg/dL	139 \pm 92,2	52 – 700

CRP : C-reaktif protein, CK: kreatin Kinaz, LDH: Laktat dehidrojenaz

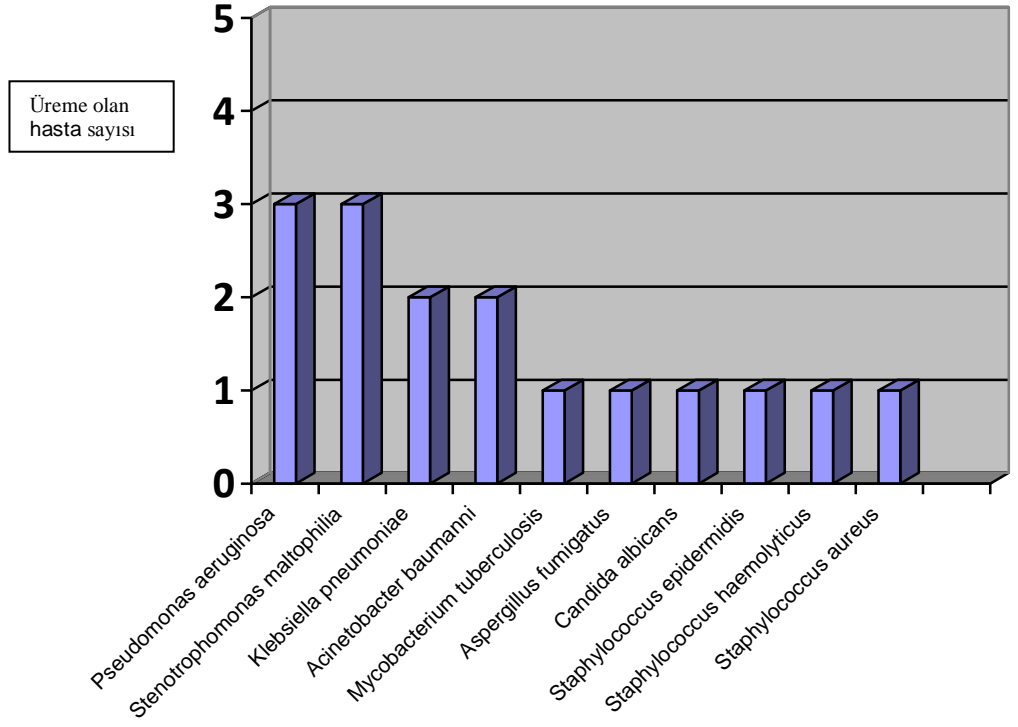
111 pnömoni atağının 39'unda alt solunum yollarına ait kültür örneklerinin (balgam, trakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj) birinden üreme elde edilmiştir. Tanı koyma açısından en değerli örneklerin bronkoalveolar lavajdan en az değerli örneklerin ise balgamdan elde edildiği düşünülerek yapılan değerlendirmede 12 hastada BAL, 9 hastada TAS, 24 hastada ise balgam örneklerinin tanı konulmasına katkı sağladığı tespit edilmiş olup, en sık karşılaşılan etkenlerin dağılımı şekil-3'de gösterilmiştir. Hastaların balgam, trakeal aspirat ve bronkoalveolar lavaj kültür üremeleri şekil-4, 5 ve 6'da özetlenmiştir. Balgam kültürlerinde *Haemophilus influenza* (n:7), trakeal aspirat (TAS) kültürlerinde *Pseudomonas aeruginosa* (n:3) ve *Stenotrophomonas maltophilia* (n:3) ve BAL kültürlerinde *Aspergillus fumigatus* (n:3) en çok üreyen patojenlerdir.



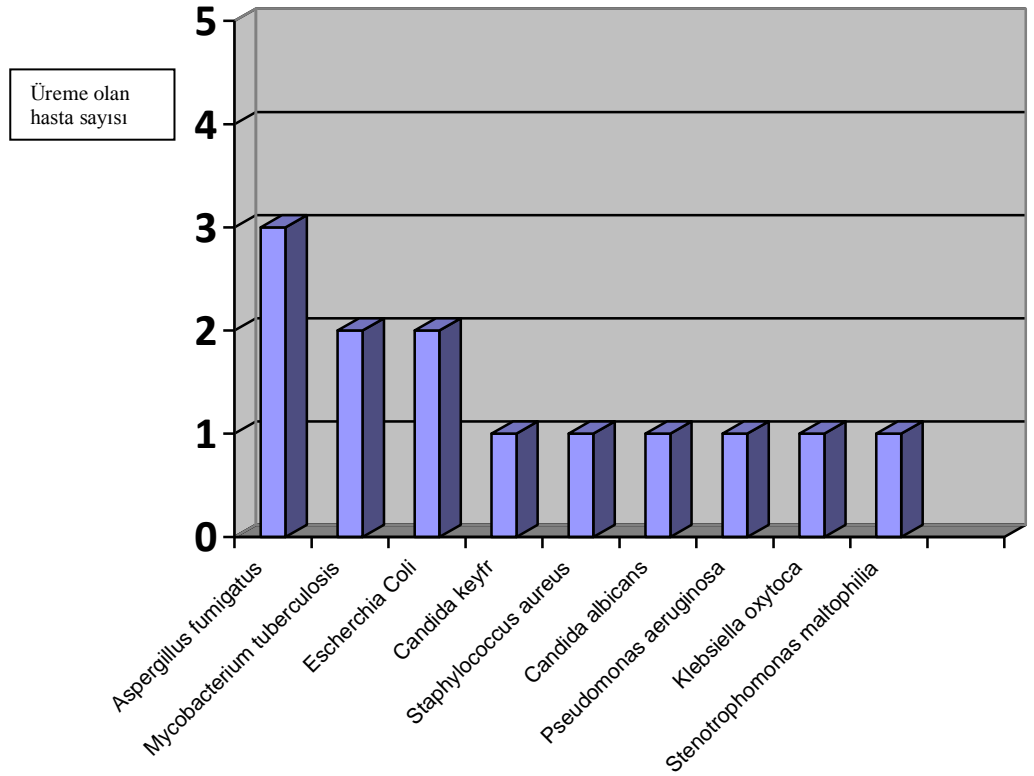
Şekil-3: Alt solunum yollarına ait kültür örneklerinde en sık karşılaşılan pnömoni etkenleri



Şekil-4: Balgam kültür üremeleri



Şekil-5: Trakeal aspirat kültür üremeleri



Şekil-6: Bronkoalveolar lavaj kültür üremeleri

Pnömoni Grubunda Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

Pnömoni ataklarından 28'i (%25.2) mortalite ile sonuçlandı. Bu pnömoni ataklarının transplantasyondan sonra meydana gelme zamanı mortalite ile sonuçlanmayanlara göre anlamlı derecede daha erkendi. Hastaların pnömoni anında kullandıkları immünsupresif ilaçların ve dozlarının mortalite üzerine anlamlı etkisi tespit edilemedi. Ancak pnömoni anındaki prednizolon dozu mortalite ile sonuçlanan pnömoni ataklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. İmmünosupresyonda artış mortalite ile sonuçlanan pnömoni atak grubunda anlamlı derecede daha fazla idi. Aynı şekilde son 3 ayda antibiyotik kullanımı da mortalite ile sonuçlanan pnömoni atak grubunda anlamlı derecede daha fazla idi (Tablo-14).

Tablo-14: Pnömoni ataklarının mortalite gelişimine göre değerlendirilmesi

	Mortalite ile sonuçlanmayan ataklar (n:83)	Mortalite ile sonuçlanan ataklar (n:28)	p değeri
Pnömoni zamanı, ay	27 ± 36.2	7.7 ± 8.7	0.009
Siklosporin, n(%)	34 (41)	14 (50)	AD
Mikofenolat mofetil, n(%)	55 (66.3)	14 (50)	AD
Azatioprin, n(%)	12 (14.5)	5 (17.9)	AD
Takrolimus, n(%)	40 (48.2)	11 (39.3)	AD
Everolimus, n(%)	1 (1.2)	1 (3.6)	AD
Sirolimus, n(%)	3 (3.6)	1 (3.6)	AD
Prednizolon dozu, mg	22 ± 21.8	61.7±184.5	0.008
İmmünosupresyon artışı, n(%)	34 (41)	20 (71.4)	0.005
Son 3 ayda AB kullanımı, n(%)	46 (55.4)	26 (92.9)	<0.001

AB: antibiyotik, AD: Anlamlı değil

HKP'ler mortalite ile sonuçlanan pnömoni ataklarının %71.4'ünü (20 atak) oluştururken mortalite ile sonuçlanmayan atakların %34.9'unu (29 atak) oluşturmaktadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Mortalite

ile sonuçlanan ataklar hastaneye yatıştan ortalama 27.9 ± 19.5 gün sonra meydana gelirken, mortalite ile sonuçlanmayan ataklar hastaneye yatıştan ortalama 18.3 ± 14.7 gün sonra meydana gelmektedir ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.043$).

Mortalite ile sonuçlanan pnömoni ataklarının %92.9'unda (26/28), mortalite ile sonuçlanmayan atakların ise %74.7'sinde (62/83) fizik muayenede patoloji mevcuttu. Mortalite ile sonuçlanan ataklar daha yüksek oranda pnömoni anında patolojik fizik muayene bulgularına sahipti ($p=0.04$). Aynı şekilde PA akciğer grafisinde patolojik bulgu olan hasta sayısı mortalite olan grupta anlamlı düzeyde daha yüksekti (28/28 ve 69/83; $p=0.019$).

Nabız değerleri mortalite olan grupta anlamlı düzeyde yüksekti. Diğer fizik muayene bulguları açısından iki grup arasında farklılık yoktu. Fizik muayene bulguları esas alınarak yapılan CURB-65 skorlaması yine mortalite olan grupta anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo-15).

Tablo-15: Fizik muayene bulgularının mortalite gelişimine göre değerlendirilmesi

	Mortalite ile sonuçlanmayan ataklar (n:83)	Mortalite ile sonuçlanan ataklar (n:28)	p değeri
Sistolik kan basıncı, mmHg	130.9 ± 19.3	125.3 ± 33	AD
Diyastolik kan basıncı, mmHg	80 ± 9.6	74 ± 19.1	AD
Nabız, vuru/dk	93.8 ± 14.4	102.5 ± 15.7	0.002
CURB-65 skoru	1.0 ± 0.4	2.3 ± 0.9	<0.001

AD: Anlamlı değil

Oksijen ihtiyacı olan hastalar mortalite olan grupta anlamlı derecede fazlaydı (28/28 ve 7/83; $p<0.001$). Mortalite olan grupta kültürde üremeler de anlamlı düzeyde fazla idi (20/28 ve 33/83; $p=0.004$). Özellikle kan, TAS ve kateter kültürlerinde mortalite olan grupta diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek kültürde üreme saptandı.

Laboratuvar bulgularının mortalite ile ilişkisi Tablo-16'da gösterilmiştir. Mortalite riskinin arttığı CRP değeri için belirlenen kesme değer 10 mg/dL'nin üstü (sensitivite %53.6, spesifite %78.3) idi. Prokalsitonin için ise mortalite riskini artıran kesme değer 8.8 ng/mL'nin üstü (sensitivite %41.2, spesifite %88.5) olarak bulundu.

Tablo-16: Laboratuvar değerlerinin mortalite gelişimine göre karşılaştırılması

Pnömoni anındaki değer	Mortalite ile sonuçlanmayan ataklar (n:83)	Mortalite ile sonuçlanan ataklar (n:28)	p değeri
Sedimentasyon, mm/saat	54.6 ± 31.9	75.5 ± 39.1	0.017
Lökosit, /mm ³	10483 ± 7039	8600 ± 4723	AD
Kreatinin, mg/dL	2.65 ± 1.92	2.63 ± 1.93	AD
CRP, mg/dL	7.18 ± 7.88	10.3 ± 7.25	0.008
Prokalsitonin, ng/mL	5.07 ± 13.2	5.78 ± 6.49	0.038
Üre, mg/dL	85 ± 48.7	128.2 ± 74.1	0.007
Hemoglobin, g/dL	11 ± 2.4	9.3 ± 2.44	0.001
Albumin, g/dL	3.3 ± 0.72	2.4 ± 0.54	<0.001
LDH, U/L	313 ± 113	546 ± 237	<0.001
AST, U/L	28 ± 34	34 ± 30	AD
ALT, U/L	36 ± 47	46 ± 76	AD
CK, U/L	48 ± 39	41 ± 24	AD
Total Bilirubin, mg/dL	0.50 ± 0.21	0.84 ± 0.92	0.009
Glukoz, mg/dL	140 ± 100	133 ± 63	AD

CRP : C-reaktif protein, CK: Kreatin Kinaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, AD: Anlamlı değil

Spesifik enfeksiyon etkenleri ile mortalite gelişmesi arasındaki ilişki Tablo-17'de gösterilmiştir. Ancak anlamlı bir ilişki mevcut değildi (p>0.05).

Tablo-17: Spesifik enfeksiyon etkenleri ile mortalite ilişkisi*

	Mortalite ile sonuçlanmayan ataklar (n:83)	Mortalite ile sonuçlanan ataklar (n:28)
Bakteriyel enfeksiyon, n(%)	22 (26.5)	12 (42.8)
Fungal enfeksiyon, n(%)	17 (20.4)	8 (28.5)
Viral enfeksiyon, n(%)	8 (9.6)	2 (7.1)
Nedeni bilinmeyen , n(%)	42 (50.6)	13 (46.4)

*p>0.05

Pnömoni gelişen renal transplant alıcılarında mortalite ile sonuçlanan ataklarda sonuçlanmayan ataklara göre anlamlı oranda yüksek olan parametreler çok değişkenli analiz ile değerlendirildi. Son 3 ay içinde antibiyotik kullanmış olmak, pnömoni anında daha yüksek CRP değerine ve daha düşük albumin değerine sahip olmanın transplant alıcılarında mortalite riskini artırdığı görüldü (Tablo-18).

Tablo-18: Pnömoni gelişen renal transplant alıcılarında mortalite gelişimini etkileyen risk faktörlerinin analizi

Değişken	p değeri	Exp(B) (%95 güven aralığı)
Son 3 ay içinde AB kullanmış olmak	0.004	19.3 (2.52 – 147.5)
Yüksek CRP değeri	0.021	1.08 (1.01 – 1.17)
Düşük albumin değeri	0.002	4.14 (1.66 – 10.3)

AB: Antibiyotik

Toplum ve Hastane Kökenli Pnömonilerin Karşılaştırılması

Toplam 111 pnömoni atağının 62'si toplum, 49'u hastane kökenli idi. HKP'lerin transplantasyondan sonra meydana gelme zamanı TKP'lere göre anlamlı derece daha erken idi (15 ay ve 27.9 ay, p<0.001). Hastaların pnömoni anındaki immünsupresif ilaçları ve dozlarında TKP ve HKP'ler arasında anlamlı farklılık yoktu. Ancak ortalama prednizolon dozu HKP'lerde

anlamli oranda yuksekti (15.7mg ve 52.7mg; $p < 0.001$). İmmüsupresyonda artış ve son 3 ayda antibiyotik kullanımı HKP'lerde anlamli derecede daha sık idi. Kültür pozitifliği de HKP'lerde istatistiksel olarak anlamli oranda daha fazla idi. Özellikle kan ve idrar kültürlerinde anlamli düzeyde daha fazla üreme elde edildi. HKP'lerde pnömoniye eşlik eden enfeksiyon anlamli düzeyde daha fazla idi ve 7 hastada üriner enfeksiyon, 4 hastada cerrahi enfeksiyon, 3 hastada oral kandidiazis, 2 hastada gastroenterit mevcuttu. Tablo-19'da TKP ve HKP'lerin karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo-19: Toplum ve hastane kökenli pnömonilerin karşılaştırması

	Toplum kökenli pnömoniler (n:62)	Hastane kökenli pnömoniler (n:49)	p değeri
İmmüsupresyon artışı, n(%)	17 (27.4)	37 (75.5)	<0.001
Son 3 ay da AB kullanımı, n(%)	33 (53.2)	39 (79.6)	0.004
Bakteriyel enfeksiyon, n(%)	16 (25.8)	18 (36.7)	AD
Fungal enfeksiyon, n(%)	7 (11.2)	18 (36.7)	0.002
Viral enfeksiyon, n(%)	6 (9.7)	4 (8.2)	AD
Oksijen ihtiyacı, n(%)	8 (12.9)	27 (55.1)	<0.001
Kültürde üreme, n(%)	23 (37.1)	30 (61.2)	0.012
Tedavi sırasında komplikasyon, n(%)	19 (30.6)	21 (42.9)	AD
Eşlik eden enfeksiyon, n(%)	14 (22.6)	24 (49.0)	0.004
Yoğun bakım ihtiyacı, n(%)	8 (12.9)	22 (44.9)	<0.001

AB: antibiyotik

Pnömoni anındaki nabız değerleri HKP'lerde anlamli düzeyde yuksekti. Diğer fizik muayene bulguları açısından iki grup arasında farklılık yoktu. Pnömoni nedeniyle hastanede yatış sürelerine bakıldığında HKP'lerin anlamli düzeyde daha uzun yatış sürelerine sahip olduğu tespit edildi (Tablo-20). İki grubun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması ise Tablo-21'de gösterilmiştir.

Tablo-20: Fizik muayene bulgularının ve yatış sürelerinin TKP ve HKP'lerde karşılaştırılması

	Toplum kökenli pnömoniler (n:62)	Hastane kökenli pnömoniler (n:49)	p değeri
Sistolik kan basıncı, mmHg	127.5 ± 17	132.3 ± 29.4	AD
Diastolik kan basıncı, mmHg	78.7 ± 11	78.3 ± 15.0	AD
Nabız, vuru/dk	93.4 ± 14.7	99.3 ± 15.1	0.013
Pnömoni yatış süresi, gün	20.8 ± 16.1	31.5 ± 23.4	0.01

AD: Anlamli değil

Tablo-21: Laboratuvar değerlerinin toplum ve hastane kökenli pnömonilerde karşılaştırılması

Pnömoni anındaki değer	Toplum kökenli pnömoniler (n:62)	Hastane kökenli pnömoniler (n:49)	p değeri
Sedimentasyon, mm/saat	56.2 ± 36	64.6 ± 33.1	AD
Lökosit, /mm ³	9980 ± 3806	10044 ± 8963	AD
Kreatinin, mg/dL	2.42 ± 1.6	2.93 ± 2.23	AD
CRP, mg/dL	6.84 ± 7	9.39 ± 8.5	AD
Prokalsitonin, ng/mL	1.88 ± 2.58	9.1 ± 16.5	0,018
Üre, mg/dL	80.1 ± 53.4	116 ± 60	<0,001
Hemoglobin, g/dL	11.4 ± 2.6	9.5 ± 1.9	<0,001
Albumin, g/dL	3.2 ± 0.7	2.9 ± 0.8	<0,005
LDH, U/L	335.5 ± 141.3	418.1 ± 219.4	<0,019
AST, U/L	24.5 ± 19.3	37.6 ± 45	AD
ALT, U/L	30.1 ± 34.8	49.8 ± 73.8	AD
CK, U/L	53.3 ± 42	38.7 ± 24.9	AD
Total Bilirubin, mg/dL	0.51 ± 0.21	0.68 ± 0.73	AD
Glukoz, mg/dL	128.5 ± 83.3	152.3 ± 101.6	AD

CRP : C-reaktif protein, CK: Kreatin kinaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, AD: Anlamli değil

Pnömoni Gelişme Zamanına Göre Pulmoner Enfeksiyonların Karşılaştırılması

Pulmoner enfeksiyonlar 0-1 ay arası, 1-6 ay arası ve 6 aydan sonra gelişenler olmak üzere 3'e ayrıldı. 0-1 ay arası 12 atak, 1-6 ay arası 39 atak ve 6 aydan sonra da 60 atak gelişti. Pnömoni etkenlerinin zamana göre dağılımı ve karşılaştırması Tablo-22'de yapılmıştır. İnvazif pulmoner aspergillozisin 6 aydan sonraki döneme göre 1-6 ay arası dönemde anlamlı düzeyde daha sık görüldüğü tespit edildi. Diğer etkenlerin dağılımında zamana göre anlamlı değişiklik yoktu. İmmünsupresyon artışının özellikle ilk 6 aylık dönemde yoğun olduğu görülürken, son 3 ayda antibiyotik kullanımının 1-6 ay arası dönemde en fazla olduğu tespit edildi (Tablo-22).

Tablo-22: Pnömoni ataklarının pnömoni zamanına göre karşılaştırılması

	0-1 ay arası dönem (n:12)	1-6 ay arası dönem (n:39)	6 aydan sonra ki dönem (n:60)
Bakteriyel enfeksiyon, n(%)	5 (41.6)	13 (33.3)	16 (26.6)
Fungal enfeksiyon, n(%)	3 (25)	12 (30.7)	10 (16.6)
Viral enfeksiyon, n(%)	0 (0)	6 (15.3)	4 (6.6)
Tüberküloz, n(%)	1 (8.3)	3 (7.6)	5 (8.3)
Nocardia, n(%)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)
İnvazif pulmoner aspergillozisin, n(%)	2 (16.6)	11 (28.2)	5 (8.3) ^a
<i>Pneumocystis jiroveci</i> , n(%)	0 (0)	1 (2.5)	2 (3.3)
Tedavi sırasında komplikasyon, n(%)	5 (41.7)	17(43.6)	18(30)
Eşlik eden enfeksiyon, n(%)	4 (33.3)	6 (15.4)	5 (8.3)
İmmünsupresyon artışı, n(%)	12(100) ^{bc}	28(71.8) ^c	14(23.3)
Son 3 ayda AB kullanımı, n(%)	5(41.7) ^d	35(89.7)	32(53.3) ^d
Mortalite, n(%)	3 (25)	14 (35.9)	11 (18.3)

a: p<0.001 vs 1-6 ay, b: p<0.05 vs 1-6 ay, c: p<0.001 vs >6 ay, d: p<0.001 vs 1-6 ay

Bakteriyel, Viral ve Fungal Pnömonilerin Tüm Pnömoni Grubuyla Karşılaştırılması

Bakteriyel pnömonilerde prokalsitonin düzeyi ortalama 10.2 ± 14.8 ng/mL idi ve bakteriyel pnömoni geçirmeyen hastaların prokalsitonin düzeyinden (3.3 ± 10 ng/mL) anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.001$). Bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı prokalsitonin kesme değeri 3.9 ng/mL'nin üstü (sensitivite %43, spesifite %90) olarak bulundu. Pnömoni anındaki ortalama nabız değeri bakteriyel pnömonilerde 100.7 ± 15.5 vuru/dk olup bakteriyel pnömoni geçirmeyen hastaların nabız değerlerinden (93.9 ± 14.6 vuru/dk) anlamlı yüksekti ($p = 0.017$). Diğer fizik muayene ve laboratuvar değerleri açısından bakteriyel pnömoni için anlamlı farklılık yoktu.

Viral pnömonilerde pnömoni anındaki ortalama CRP değeri 3.6 ± 3.2 mg/dL ($p = 0.025$) ve ortalama prokalsitonin değeri 0.78 ± 1.0 ng/mL ($p = 0.042$) olup viral pnömoni geçirmeyen hastalarinkinden anlamlı düzeyde düşüktü. Viral pnömoni açısından kesme değerlere bakıldığında CRP için ≤ 9.1 mg/dL (sensitivite %100, spesifite %37.6) iken prokalsitonin için ≤ 0.36 ng/mL (sensitivite %66.7, spesifite %70) olarak tespit edildi. Diğer fizik muayene ve laboratuvar değerleri açısından viral pnömoni için anlamlı farklılık yoktu.

Fungal pnömoni geçiren hastaların ortalama LDH değerleri 461.3 ± 255.5 U/L olup fungal pnömoni geçirmeyen hastalarinkinden (346 ± 149.2 U/L) anlamlı yüksekti ($p = 0.003$). LDH için fungal pnömoni riskinin arttığı kesme değer 407 U/L'nin üstü (sensitivite %56, spesifite %80.2) idi. Diğer fizik muayene ve laboratuvar değerleri açısından fungal pnömoni için anlamlı farklılık yoktu.

Son 3 ayda antibiyotik kullanmış olmak fungal pnömoni gelişimini anlamlı düzeyde artırmakta (25 fungal pnömoninin 22'sinde antibiyotik kullanımı mevcut, $p = 0.006$) iken bakteriyel ve viral pnömoniler için böyle bir ilişki gösterilememiştir. Tedavi sırasında komplikasyon gelişmesi fungal pnömonilerde anlamlı düzeyde fazlaydı (25 fungal pnömoninin 14'ünde tedavi sırasında komplikasyon gelişti, $p = 0.018$). Yine aynı şekilde pnömoniyeye eşlik eden enfeksiyon sayısında da fungal pnömonilerde anlamlı artış vardı (25 fungal pnömoninin 15'inde eşlik eden enfeksiyon mevcuttu, $p = 0.002$)

Lökopenik Hastaların Tüm Pnömoni Grubu İle Karşılaştırılması

Tüm pnömoni grubu içinde pnömoni anında lökopenik (lökosit <4500 /mm³) olan hasta sayısı 11 idi. Lökopenik hastalarda oksijen ihtiyacı, mortalite oranı ve tedavi sırasında komplikasyon gelişimi anlamlı düzeyde daha fazla idi. Lökopeni fungal pnömoni gelişimini anlamlı düzeyde artırırken, bakteriyel ve viral pnömoni gelişimi üzerine anlamlı etki tespit edilemedi (Tablo-23).

Tablo-23: Lökopenik hastaların tüm pnömoni grubu ile karşılaştırılması

	Lökopenik olmayan ataklar (n:100)	Lökopenik pnömoni atakları (n:11)	p değeri
Oksijen ihtiyacı, n(%)	28 (28)	7 (63.6)	0.034
Mortalite, n(%)	22 (22)	6 (54.5)	0.028
Tedavi sırasında komplikasyon, n(%)	32 (32)	8 (72.7)	0.016
Bakteriyel enfeksiyon, n(%)	29 (29)	5 (45.5)	AD
Fungal enfeksiyon, n(%)	19 (19)	6 (54.5)	0.015
Viral enfeksiyon, n(%)	9 (9)	1 (9.1)	AD

AD: Anlamlı değil

Diyabetik Hastaların Pnömoni Ataklarının Diğer Hastalarla Karşılaştırılması

Tüm pnömoni grubu içinde 10 diyabetik hastada 14 pnömoni atağı gelişti. Diyabetik hastalarda bakteriyel, viral ve fungal pnömoni gelişim sıklığı tüm gruptan farklı değildi. Ayrıca tüberküloz, invazif pulmoner aspergillozis ve *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonları için yapılan alt grup analizlerinde de diyabetes mellitus için anlamlı farklılık bulunmadı. Yine diyabetik hastaların pnömoni ataklarında oksijen ihtiyacı, tedavi sırasında komplikasyon gelişimi, eşlik eden enfeksiyon sıklığı, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranı tüm pnömoni grubundan anlamlı düzeyde farklı değildi. Ancak diyabetik

hastalarda HKP sıklığında anlamlı bir artış mevcut idi (49 HKP atağının 11'i diyabetik hastalarda gelişti, $p=0.006$).

Akut Rejeksiyon Geçiren Hastaların Pnömoni Ataklarının Diğer Hastalarla Karşılaştırılması

Tüm pnömoni grubunda akut rejeksiyon öyküsü olan 24 hastada toplam 31 pnömoni atağı gelişti. Hastaların akut rejeksiyon geçirmiş olmaları ile oksijen ihtiyacı, mortalite oranı, tedavi sırasında komplikasyon gelişimi ve yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Akut rejeksiyon geçiren hastalarda bakteriyel, viral veya fungal pnömoni atakları anlamlı düzeyde daha sık değildi. Aynı şekilde tüberküloz, invazif pulmoner aspergillozis ve *Pneumocystis jiroveci* enfeksiyonları gelişimi ile akut rejeksiyon öyküsü arasında anlamlı ilişki yoktu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Renal transplantasyon dünyadaki en yaygın solid organ transplantasyon şeklidir. Bütün transplantasyon prosedürleri içinde %5-8'lik birinci yıl mortalitesi ile en iyi hayatta kalıma sahip transplantasyon şeklidir (49). Günümüzde renal transplant alıcıları immünsupresyona bağlı çeşitli enfeksiyonlar ile komplike olmaktadır ve pulmoner enfeksiyonlar oldukça önemli yer tutmaktadır (50). Ayrıca renal transplant alıcılarında gelişen pulmoner komplikasyonlar içinde en sık görüleni de pulmoner enfeksiyonlardır (51). Pulmoner enfeksiyonlar transplant alıcılarında hayatı tehdit eden en önemli komplikasyonlardan biridir. Çalışmamızda renal transplant alıcılarında gelişen pulmoner enfeksiyonlar etiyolojileri, klinik bulguları, olası risk faktörleri ve komplikasyonları ile birlikte incelendi.

Çalışmamızda renal transplant hastalarının %20'sinde pnömoni tespit edildi ve literatürdeki değerlere göre daha yüksekti. Hoyo ve ark. (10) ise 610 renal transplant alıcısı üzerinde yaptığı çalışmada pnömoni insidensini %8.8 bulmuşken, Jha ve ark. (52) %18, Luo W. (53) %12 bulmuşlardır. Hoyo ve ark., Jha ve ark. ve Luo'nun çalışmaları ile çalışmamızın bulguları Tablo-24'de kıyaslanmıştır. Hoyo ve ark.'nın prospektif çalışması 610 renal transplant hastası üzerinde ve İspanya'da yapılmıştır. Jha ve ark.'nın çalışması ise 142 canlı donör transplant üzerinedir ve Hindistan'da yapılmıştır. Luo'nun Çin'de yaptığı çalışmada 475 renal transplant hastası incelenmiştir.

Tablo-24: Pnömonilerin özelliklerini inceleyen çalışmaların karşılaştırması

	Mevcut çalışma	Hoyo ve ark. (ref. 10)	Jha ve ark. (ref. 52)	Luo (ref. 53)
HKP, n(%)	49(44.1)	23(38)	4(14.8)	-
TKP, n(%)	62(55.9)	37(62)	23(85.1)	-
Etiyoloji				
Bakteriyel, n(%)	34(30.6)	26(43)	19(70.3)	38(71.9)
Fungal, n(%)	25(22.5)	4(7)	8(29.6)	6(10.5)
Viral, n(%)	10(9)	2(3)	0 (0)	0 (0)
Nedeni bilinmeyen, n(%)	55(49.5)	28(47)	4(14)	10(17.5)
Spesifik etkenler				
Tüberküloz, n(%)	9(8.1)	1(1.6)	10(37)	3(5.2)
<i>Pneumocystis jiroveci</i> , n(%)	3(2.7)	1(1.6)	2(7.4)	-
Aspergillosis, n(%)	18(16.2)	3(5)	2(7.4)	-
Nocardiyoz, n(%)	1(0.9)	0(0)	2(7.4)	-
0-1 ay arası dönem, n(%)	12(10.8)	6(10)	-	-
Komplikasyonlar				
Yoğun bakım ihtiyacı, n(%)	30 (27)	21 (35)	-	-
Renal fonk.da bozulma, n(%)	14(12.6)	34 (57)	-	-
Mortalite, n(%)	28(25.2)	9 (17)	11(40.7)	24(52)

Fonk: fonksiyon, ref: referans no

Çalışmamızın verileri Asya kıtasında yapılanlara kıyasla Avrupa'da yapılmış olan çalışmanın verilerine daha yakındı. TKP sıklığı daha fazla idi ve prognoz yine bu grupta daha iyi seyretmekte idi. Çalışmamızda HKP'lerin TKP'lere göre daha erken geliştiği tespit edildi, bu durum şekil-1'de gösterilen solid organ transplantasyonu sonrası akciğer enfeksiyonunun gelişme zamanına göre olası etkenler çizelgesine de uygundu (8).

Pnömoni etiyojisi açısından değerlendirildiğinde bakteriyel pnömonilerin Asya kıtasında önemli yer tutmakta olduğu ve özellikle Jha ve

ark.'nın çalışmasında tüberküloz insidensinin yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda pnömoni etkenlerinin dağılımı Hoyo ve ark.'nın çalışmasındakilere benzerdi. Ancak fungal pnömoni insidensi çalışmamızda daha yüksek saptandı. Sharifipour ve ark.'ı (54) fungal enfeksiyon gelişimi açısından riski artıran faktörlerin rejeksiyonu takiben artan immünsupresyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda da fungal enfeksiyon gelişen hastalarda son 3 ayda antibiyotik kullanımı anlamlı düzeyde fazla idi ve fungal enfeksiyon insidensi yüksekliği bu durum ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca çevresel faktörler de katkı sağlamış olabilir.

Daha önceki çalışmalarda böbrek transplant alıcılarında bakteriyel etkenlerin en sık pnömoni nedeni olduğu gösterilmişti. Bunlar arasında da *S.aureus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ve *Haemophilus influenzae* öne çıkan etkenlerdir (47, 55). Çalışmamızda solunum yollarından elde edilen kültürlerde *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumonia* ve *Stenotrophomonas maltophilia* en sık üreyen etkenlerdir.

Endemik alanlarda, solid organ alıcılarında tüberküloz genel popülasyona göre 8.5 kat daha sıktır (21). İmmünsupresif tedavinin tüberküloz gelişim riskini 100 kat arttırabildiği belirtilmektedir (56). Bu çoğunlukla da tüberkülozun reaktivasyonuna bağlıdır (57). Akciğerler tüberkülozun primer hedef organı olmasına rağmen transplant alıcılarında akciğer dışı tüberküloz insidensi de yüksektir (57). Ancak hasta serimizde karşılaştığımız 9 (%2.2) akciğer tüberküloz vakasının hiç birinde akciğer dışı hastalık bulgusu saptanmadı. Hasta popülasyonumuzun %2.2'sinde tüberküloz geliştiği düşünüldüğünde, bu oran Türkiye'deki çalışmalardaki oranlara benzer olup daha az olduğu dahi söylenebilir (4, 21, 24, 25). Çalışmamızda transplantasyon ile tüberküloz tanısı arasındaki ortalama süre 7 ay olup (1-29 ay) ülkemizde daha önce yapılmış benzer çalışmalara göre bu süre daha erkendir (4, 21, 26).

Viral akciğer enfeksiyonu çalışmamızda 10 atakta saptandı ve hepsi CMV'ye bağlı idi. Viral enfeksiyonlar transplantasyondan sonra ilk 1 ay içinde hiç görülmezken çoğunlukla 1-6 ay arası dönemde görüldü. CMV pnömonisi

için akciğer biyopsi örneklerinde sitomegalik hücrelerin görülmesi kesin tanı sağlar, ancak işlemin invazif olması ve olası riskleri nedeniyle vaka serimizde CMV pnömonisi tanısı klinik tabloya eşlik eden lökopeni, trombositopeni ve transaminaz yüküklüğü olması, akciğer grafisi bulguları olması ve PCR ile kan veya BAL örneklerinde virüsün saptanması ile konuldu. CMV pnömonisi tanısı konulmasındaki bu güçlükler muhtemelen bazı çalışmalardaki viral pnömoni insidensinin daha düşük saptanmasına neden olmaktadır.

İmmünsuprese hastalar toplum kaynaklı respiratuar virüslere bağlı pnömoni açısından da risk altındadır. Respiratuar sinsityal virüs, influenza virus diğer nadir viral pnömoni etkenleridir (58, 59). İnfluenza enfeksiyonu geçiren bir solid organ transplant alıcısında bu enfeksiyonun alt solunum yollarına ilerleme riski %13'tür (60). Ancak vaka serimizde bu etkenler için kesin tanı konulan hasta olmamıştır. Hastaların düzenli olarak aşılması buna neden olmuş olabilir.

İnvazif aspergilloz vaka serimizdeki fungal enfeksiyonların önemli bir kısmını oluşturmaktadır (25 fungal enfeksiyonun 18'i). İnvazif aspergillozun böbrek nakil hastalarında görülme oranı %0.7 - 4 arasında değişmekte olup (61) bu oran çalışmamızda %3.9 saptandı. Farklı çalışmalarda transplantasyondan sonra çoğunlukla 2 hafta ila 2 ay arasında görüldüğü belirtilmekte iken (62, 63), çalışmamızda anlamlı derecede 1-6 ay arasında en sık görüldü. Transplantasyon ile invazif aspergilloz tanısı arasındaki ortalama süre 3.5 ay idi (1-48 ay). İnvazif aspergillozun mortalite oranı literatürde %75-80'lerde iken (30, 61) hasta popülasyonumuzda bu oran %33.3 tesbit edildi. Lipozomal amfoterisin B'nin tedavide kullanıldığı Türkiye'den yapılmış iki çalışmada ise mortalite oranı %40 bulunmuştu (64, 65). Biz ise bu hastaların tedavisinde lipozomal amfoterisin B'nin dışında vorikonazol ve kaspofungin gibi antifungaller de kullandık. Mortalite açısından literatürle olan bu önemli farklılık yeni antifungallerin etkin kullanımı ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda PCP'si 3 hastada gözlemlendi. Renal transplant hastalarında PCP riskinin 1.yıldan sonra anlamlı olarak azaldığı bilinmektedir ancak bizim vakalarımızın 2'sinde 1.yıldan sonra PCP ortaya çıktı (bu

hastaların transplantasyon ile PCP tanısı arasında geçen süreleri 17 ve 96 ay). Bu iki hastanın TMP-SMX profilaksisi ilk 9 ayın sonunda kesilmişti. Diğer hastada ise PCP transplantasyondan sonra 6. ayda gelişti ve hasta TMP-SMX profilaksisini halen almakta idi. Ancak genel olarak postoperatif dönemde düşük doz kotrimoksazol ile oldukça etkin profilaksi sağlandığı bilinmektedir (30, 66, 67) ve profilaksinin yaygın olarak kullanımı ile bu fırsatçı patojenle oluşan enfeksiyon insidensi azalmıştır (44). Bir hastada eşlik eden CMV enfeksiyonu mevcutken, hastaların hiç birinde immünsupresyon artışı yoktu. Bir hasta takrolimus içeren bir immünsupresif rejim kullanmakta idi. Hastaların hiç birisinde PCP'si mortalite ile sonuçlanmadı. Hasta grubumuzdaki PCP gelişen hastaların ikisinde bu enfeksiyonun 1.yıldan sonra gelişmiş olması ve akut rejeksiyon ve immünsupresyon artışı geçirmemiş olmaları literatürden farklılık arz etmekte idi. Ancak hastalardan birinin CMV enfeksiyonu ile birlikte olması ve diğerinin takrolimus kullanıyor olması olası risk artırıcı etkenler olarak söylenebilir (44).

Nedeni tesbit edilemeyen pnömoni ataklarının %68'ini TKP'ler oluşturmakta idi. Bu durum tanısı konmamış TKP'lerin önemli bir nedeni olan *Legionella* spp.'nin (68) ve diğer atipik ajanların kültürde üretilmesinin zor olması ile ilişkilendirilebilir. Bir çok immünsuprese hastada atipik pnömoni varlığında kültür için yeterli balgam çıkışı olmaz. Serolojinin de tanı koymadaki rolü sınırlıdır. Sternberg ve ark. (69) 3 (%6) hastada, Chang ve ark. (47) ise 4 (%4) hastada atipik pnömoni tespit etmişlerdir. Atipik pnömoni düşünülen vakalarda antikor titrelerindeki artışın yanı sıra verilen tedaviye klinik yanıtın da değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (47). Çalışmamızda 3 hastada atipik pnömoni düşünüldü ancak hiçbirinde serolojik ve kültür ile atipik etkenler kanıtlanamadı. Ama ampirik tedavi başarılı oldu.

Nedeni tesbit edilemeyen pnömoni atak sayısı çalışmamızda 55 (%49.5) idi ve Hoyo ve ark.'nın (10) çalışmasında olduğu gibi, bu grup en geniş grubu oluşturmaktaydı. Çalışmamızda nedeni bilinmeyen pnömoni ataklarından mortalite ile sonuçlanan atak sayısı 13 idi ve istatistiksel olarak nedeni bilinen pnömonilerden anlamlı düzeyde fazla değildi. Ancak tanı yöntemlerinin doğru ve zamanında kullanılması ile nedeni bilinen pnömoni

sayısının artırılması gerekmektedir. Tablo-25’de farklı çalışmaların ve bizim çalışmamızın tüm hasta popülasyonu içinde kültür pozitifliklerinin karşılaştırması verilmektedir. Çalışmamızda daha yüksek kültür pozitifliği elde ettiğimiz görülmektedir. Sadece Cervera ve ark.’nın çalışmasında daha yüksek BAL kültür pozitifliği elde edilmiş, ama bronkoskopi yapılan hasta sayısı çalışmamıza göre daha fazla idi. Ancak nedeni bilinmeyen pnömoni insidensinde literatüre göre azalma elde edilemedi. Çünkü bazı hastalarda birden fazla örnek tipinde üreme elde edilebilirken, bazı hastaların hiçbir örnek tipinde üreme elde edilemedi. Yani elde ettiğimiz kültür üremelerinin bir kısmı aynı hastadaki farklı kültürler idi.

Tablo-25: Kültür pozitifliklerinin literatürle karşılaştırması

	Mevcut çalışma	Hoyo ve ark. (Ref. 10)	Cervera ve ark. (Ref.11)
Pozitif balgam kültürü, %	%27	%11	%15.6
Pozitif kan kültürü, %	%19.8	%16	%3
Pozitif BAL kültürü, %	%10.8	%8	%36.1

BAL: Bronkoalveolar lavaj. Ref: Referans no

Laboratuvar değerlendirmeleri klinik bulgulara yardımcı olarak kullanılabilir. Çalışmamızdaki C-reaktif protein, prokalsitonin, sedimentasyonun pulmoner enfeksiyon geçirenlerde artması beklenen bir bulgudur. Küpeli ve ark. da (51) renal transplant alıcılarında pulmoner komplikasyon gelişenlerde C-reaktif protein düzeyinin anlamlı düzeyde arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca çalışmamızda fungal pnömonilerde LDH düzeyinde anlamlı yükseklik saptandı. Bu artışın PCP olan hastalarda hastalığa özgü bir durumdan çok akciğerdeki enflamasyon ve hasarı gösterdiği düşünülmektedir (4, 7, 45). Çalışmamızda laboratuvar değerlerinden prokalsitonin bakteriyel pnömonilerde daha yüksekken viral pnömonilerde daha düşük tespit edilmiştir.

Pnömoni tanısında invazif ve noninvazif yöntemler kullanılabilir. Noninvazif yöntemlere (balgam ve kan kültürü, serolojik

testler) göre invazif yöntemler (bronkoskopi, akciğer biyopsisi) daha doğru sonuçlar vermekle birlikte olası riskler (kanama riski) nedeniyle daha az kullanılmaktadır. İmmünsuprese hastalarda akciğer infiltratlarının değerlendirilmesinde akciğer biyopsisi altın standart kabul edilir. Hasta grubumuzda 2 atakta kullandığımız akciğer biyopsisi ile spesifik tanılara ulaştık. Bronkoskopi ise 23 hastaya uygulandı ve bu hastalar genellikle multipl, bilateral veya diffüz pulmoner infiltratları olan veya 3 günlük tedaviye klinik ve radyolojik yanıt alınamayan hastalardı. Bronkoskopi ile fırçalama ve bronkoalveoler lavaj ile örnekler elde edildi. Bronkoskopi uygulanan 23 hastanın 12'sinde (%52.2) spesifik tanıya ulaşıldı. Bu oran Cervera ve ark.'nın (11) solid organ transplantasyonlu hastalar üzerinde yaptığı çalışmasında %66.6 (HKP için %77) idi. Çalışmamızda BAL literatüre göre daha düşük tanı başarısı sağlasa da, en iyi tanı yöntemlerinden biri olduğu görüldü. Fiberoptik bronkoskopinin rutin kullanımı konusunda ciddi komplikasyonları açısından ve tedavi modifikasyonu ve mortalite üzerine etkileri açısından bazı tartışmalar (70, 71) olsa da doğru hastalarda kullanımının güvenliği ve uygunluğu birçok çalışmada gösterilmiştir (47, 72, 73). Özellikle ciddi HKP'lerde erken kullanımı önerilmektedir (11).

Pulmoner enfeksiyonların tanısında ve etiyolojinin tahmininde radyolojik görüntüleme yöntemleri immünsuprese hastalarda önemli bilgiler verebilmektedir. Akut başlangıçlı fokal veya multifokal konsolidasyon alanları bakteriyel enfeksiyonları düşündürmektedir. PCP'nin tipik radyolojik bulgusu, hastalık ilerlerken hızlı bir şekilde homojen ve diffüz hale gelen bilateral perihiler interstisyel infiltrasyondur. Çalışmamızda PCP'si geçiren 3 hastanın 2'sinde bilateral akciğer tutulumu vardı ve bu tutulumlar yaygın multilobar karakterdeydi. Tüberkülozun akciğer radyolojisinde ise; yapılan bir çalışmada olguların %40'ında fokal infiltrasyonlar, %22'sinde miliyer tüberküloz, %13'ünde plevral effüzyon, %5'inde diffüz interstisyel infiltrasyon ve sadece %4'ünde kaviter akciğer tüberkülozu görülmüştür (4, 27). Çalışmamızda da benzer şekilde fokal infiltrasyon en sık tutulum şekliydi ve 9 tüberküloz vakasının 6'sında sağ akciğerde tutulum vardı. Yaygın infiltrasyon sadece 1 hastada iken, plevral efüzyon ve nodül hiçbir hastada görülmedi. Kavite

sadece 1 hastada mevcuttu. İnvazif pulmoner aspergillozis radyolojik olarak tek veya birden fazla nodüller, kaviteler veya alveolar konsolidasyon şeklinde görülebilir. Çalışmamızda invazif pulmoner aspergillozis saptanan 18 hastanın 9'unda kavite, 3'ünde nodül vardı. CMV pnömonisi ise radyolojik olarak; buzlu cam şeklinde opasite, konsolidasyon ve nodüllerle karşımıza çıkabilir. CMV pnömonili 10 transplant hastasının incelendiği bir çalışmada en yaygın örnek olarak küçük nodüller ve konsolidasyon alanları saptanmıştır. Konsolidasyon alt akciğer alanlarında daha belirgindir (4, 37). Çalışmamızda da en sık alt zonlarda tutulum varken, CMV pnömonili hastaların 2 tanesinde akciğer grafisinde nodül saptandı.

Bağışıklığı baskılanmış pnömoni olgularının %10'unda akciğer filmi normal çıkabilmektedir (74, 75). Bilgisayarlı tomografi bu noktada önem arz etmekte ve PA akciğer grafisinde saptanamayan patolojileri saptayabilmektedir. Bizde 4 pnömoni atağında akciğer grafisi normalken BT'de patolojik bulgulara rastladık. BT'de görülen kaviter lezyonlar Mikobakteri, Nocardia, Aspergillus ve bazı gram negatif basilleri (Pseudomonas, Klebsiella) düşündürürken, dens rejyonel veya lobar konsolidasyonlar bakteriyel pnömoniyi veya invazif fungal enfeksiyonu, peribronşial dağılım gösteren opasiteler aşırı sıvı yükünü, viral ve PCP'sini ve lenfadenopatiler ise akut viral enfeksiyonları (CMV) ve mikobakteri enfeksiyonlarını düşündürmektedir. BT'nin bir diğer önemli faydası da optimal örnekleme için uygun bölgeyi gösterebilmesi ve invazif işlemler için yol gösterici olmasıdır (76).

Bakteriyel, viral ve fungal pulmoner enfeksiyonların dağılımının transplantasyondan sonraki 0-1 ay, 1-6 ay ve 6 ay sonrası dönemler açısından incelendiğinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Aynı şekilde tüberküloz, *Pneumocystis jiroveci* ve *Nocardia* enfeksiyonları açısından da böyle bir farklılık yoktu. Sadece *Aspergillus* için 1-6 ay arası dönemde anlamlı bir artış vardı. Ancak immünsupresyonun en üst düzeyde olduğu transplantasyondan sonraki 1-6 ay arası dönemde daha çok CMV, *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus* türleri, *Nocardia* türleri, *M. tuberculosis*, *Toxoplasma gondii* ve *Listeria monocytogenes* gibi fırsatçı etkenlerle oluşan

enfeksiyonların daha sık görüldüğü bilinmektedir (2, 3). *Aspergillus* hariç diğer fırsatçı enfeksiyon etkenlerinin transplantasyondan sonraki 1-6 ay arası dönemde anlamlı artış göstermediği düşünülürse çalışmamız bu noktada literatürden farklılaşmaktadır. Ancak literatürde belirtilen bu etkenlerin zamana göre dağılımı epidemiyolojik maruziyetler veya rejeksiyon tedavileri gibi immüsupresyonun dozunun arttırıldığı durumlarda kaymalar gösterebilmektedir. Biz her iki durumun da hasta popülasyonumuzu etkilediğini düşünmekteyiz. Ayrıca nedeni bilinmeyen pnömonilerin oranının yüksek oluşu da sağlıklı değerlendirme yapmayı zorlaştırmaktadır. Çalışmamızdaki pnömonilerin zamana göre dağılımı da Hoyo ve ark.'nın çalışmasına benzerdi. İlk 1 ay pnömonilerin %10'u görülürken, çoğunluk 6 aydan sonra ortaya çıkmakta idi.

Çalışmamızda pnömoni ataklarının %34.2'sinde pnömoniyeye eşlik eden başka bir enfeksiyon daha mevcuttu. Bu enfeksiyonlardan en sık olanı üriner enfeksiyonlar idi ve bu durum literatürle de uyumluydu (46).

Enfeksiyöz nedenlerin dışında ilaçlara bağlı pulmoner infiltrasyonlar da görülebilir ve bu durumun tedavi stratejilerindeki değişikliklerden dolayı enfeksiyonlardan ayırt edilmesi önemlidir. Renal transplantasyon alıcılarında kullanılan ilaçlardan sirolimus'un interstisyel pnömonitis tablosuna yol açabildiği bilinmektedir (77). Vaka serimizde biz de bir hastada ilaca bağlı pulmoner infiltrasyon tespit ettik. Bilateral yaygın akciğer infiltrasyonu olan hastada akut faz reaktanlarında belirgin artış varken, yapılan bronkoalveolar lavajda enfeksiyöz bir etken tespit edilemedi. Ancak literatürde nadir bir pulmoner infiltrasyon nedeni olan siklosporin hipersensitivitesi (78) bu hastada etiyolojide suçlandı. İlacın kesilmesi ile dramatik iyileşme elde edildi.

Pnömoni gelişiminde riski artıran faktörlerin tespiti önemlidir. Çalışmamızda renal transplant alıcılarında hangi özelliklerin pulmoner enfeksiyon geçirme riskini artırdığı tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. Pnömoni geçirmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında erkek cinsiyet oranı, 34 yaşın üzerinde hasta oranı, obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyak hastalık oranı, everolimus/MMF/steroid protokolünü kullanmayan hasta oranı, sigara kullanımı ve akut rejeksiyonlu hasta oranı pnömoni geçiren hastalarda

anlamli yüksekti. Çok değişkenli analiz ise akut rejeksiyon, hipertansiyon ve kardiyak hastalık öyküsünün, ileri yaşta olmanın ve everolimus/MMF/steroid immünsupresif protokolünü kullanmamanın transplant alıcılarında pnömoni riskini artırdığını gösterdi. Burdan akut rejeksiyon ve ileri yaş gibi tahmin edilebilir risk faktörlerinin yanında komorbid hastalıkların varlığının da pnömoni gelişiminde önemli rol oynadığı sonucu çıkarılabilir.

Literatürde pnömoni riskini artıran faktörlerin değerlendirildiği çalışmalardan Hesse ve ark.'nın (79) yaptığı çalışmada siklosporin kullanan renal transplant alıcılarında pnömoni gelişme riskinin kadınlarda, diyabetik olmayanlarda ve canlı donörden nakil yapılanlarda daha az olduğu gösterilmişti. Bizim alışmamızda donör tipi ile pnömoni gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi, ancak bu çalışmaya benzer şekilde diyabetik olmayanlarda ve kadınlarda pnömoni daha azdı. Jha ve ark.'nın (52) yaptığı çalışmada ise lökopeni ile pulmoner enfeksiyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştu, ancak renal fonksiyonlarda bozukluk, diyabet, ileri yaş ve ilave immnsupresyonla pulmoner enfeksiyonlar arasında anlamlı ilişki tespit edilmemişti. Sever de (80) lökopeni ve azoteminin enfeksiyona zemin hazırladığını göstermişti. Bizim alışmamızda 111 pnömoni atağının sadece 11'i pnömoni anında lökopenik idi. Ancak lökopeninin pnömoni seyri açısından olumsuz etkileri olduğu gösterildi. Luo ve ark.'nın (53) yaptığı çalışmada ise rejeksiyon ataklarının insidensinin, artmış kan şekeri seviyesinin ve granlositopeninin pulmoner enfeksiyonların morbidite ve mortalitesini anlamlı derecede etkilediğini ortaya koymuştur. Munda ve ark.'nın (46) yaptığı çalışmada rejeksiyon atak sayısı, idame prednizolon dozu ve kan şekeri ile pnömoni arasında anlamlı ilişki bulunmamıştı. Ancak renal fonksiyonlardaki bozulmanın pulmoner enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmişti. Bizim alışmamızda da bu bulguyu destekler şekilde pulmoner enfeksiyon geçiren hastaların transplantasyondan sonra ki 1. ayda kreatinin değerleri anlamlı düzeyde daha yüksekti ve pnömoni anındaki ortalama kreatinin değerleri de 2.6 ± 1.9 mg/dL idi. Renal yetmezlikte hücresel ve humoral immün sistemde bozulma ile birlikte inflamatuvar cevapta bozulma vardır (81). Ayrıca remi akciğer bakteriyel klerensinde bozulmaya

da neden olur (82). Sonuçta pulmoner enfeksiyon insidensi renal yetmezlikte artar (81).

Akut rejeksiyon geçirmiş olmak renal transplant alıcılarında pnömoni gelişme riskini artırabilir. Ancak bu akut rejeksiyon geçirmiş olan hastalarda pnömoni özellikleri açısından genel pnömoni popülasyonu ile anlamlı farklılık gözlemlenmedi.

Hill ve ark. (83) ve Huertas ve ark. da (84) yaptıkları çalışmalarda immünsupresif ilaçların günlük dozları ile enfeksiyon ciddiyeti ve tipi arasında net bir ilişki bulunamamışlardı. Siklosporin ve azathioprin-antilenfosit globulin içeren rejimlerin karşılaştırıldığı prospektif çalışmada ise bir yıl pnömoni geçirmeyen hasta yüzdesi siklosporin grubunda daha yüksekti (%96.3). Ama viral, fungal, multibakteriyel nedenler açısından iki immünsupresif protokol arasında fark yoktu (79). Bizim çalışmamızda ise herhangi bir başlangıç immünsupresif protokolü ile pnömoni gelişimi arasında ilişki bulunmadı. Sadece everolimus/MMF/steroid protokolünde pnömoninin daha az geliştiği gözlemlendi. CMV enfeksiyonunun everolimus kullananlarda daha az görüldüğü bilinmekte (85) ancak literatürde everolimus içeren tedavi kullanan hastalarda pnömoni geliştiğine dair yayınlar da vardır (86). Bu konuda daha fazla araştırma sonucuna ihtiyaç vardır.

Anderson ve ark. (87) ve Sever (80) immünsuprese hastalarda kan şekeri seviyesi ile enfeksiyon gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermişti. Hiperglisemi enfeksiyona zemin hazırlayan faktörlerdendi. Bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda anlamlı derecede daha fazla pnömoni görüldü.

Candan ve ark. (88) yoğun bakıma alınan renal transplant hastalarında respiratuar problemlerin erkek cinsiyette anlamlı derecede daha fazla görüldüğünü tespit etmişlerdi. Bu bulgu çalışmamızdaki erkek cinsiyette pnömoni sıklığının daha yüksek saptanmasını desteklemektedir. Ancak literatürde bu riski destekleyen net bilgiler yoktur, geniş serilere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın öne çıkan bulgularından biri de ileri yaşın pnömoni riskini artırıyor olmasıdır. Renal transplant alıcılarının yaşının 40'ın üzerinde olmasının enfeksiyona zemin hazırladığı daha önce başka çalışmada

vurgulanmıştı (80). Çalışmamızda ise enfeksiyon riskini artıran yaş sınırı daha düşüktü (34 yaş).

Mortalite açısından çalışmamızda pnömoni zamanının anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Cervera ve ark. (11) ise solid organ transplantasyonu yapılan hastalar üzerindeki çalışmada transplantasyondan sonraki ilk 2 aylık dönemde mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştı. Ancak bu çalışmanın hasta grubu içinde böbrek dışındaki diğer organ transplantasyonları da olduğu için mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacının ve immünsupresyonun düzeyinin daha fazla olması ilk 2 aylık mortalitenin yüksek olmasına katkı sağlamış olabilir. Total mortalite oranı ise muhtemelen yine hasta profili ile ilişkili olarak bizim çalışmamızdan daha yüksekti (çalışmamızda %25.2, diğer çalışmada %35). Bununla birlikte Hoyo ve ark.'nın (10) sadece renal transplant hastalarında yaptığı çalışmada mortalite oranı %15 iken, Chang ve ark.'nın (47) çalışmasında %29.3 idi. Bu noktada çalışmamızda tespit ettiğimiz mortalite oranının solid organ transplantı yapılmış hastalardan daha düşük olmakla birlikte renal transplantasyon yapılmış hastalardaki oranlara yakın olduğu söylenebilir. Ancak renal transplantasyonun eskisine göre daha sık uygulandığı ve bu hastalarda enfeksiyonların hala önemli bir problem olmaya devam ettiği düşünülürse pnömoni geçiren hastalardaki mevcut mortalite oranlarının hala yüksek olduğu söylenebilir. Bu noktada mortalite açısından risk altındaki popülasyonun tespiti ve daha etkin tanı ve tedavi yöntemlerinin kullanılması doğru olacaktır. Çalışmamızda mortalite ile sonuçlanan pnömoni ataklarında immünsupresyon artışı, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı ve HKP sıklığı anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Ayrıca yine bu ataklarda pnömoni anındaki steroid dozu, HKP'ler için pnömoninin geliştiği andaki hastanede yatış süresi, akut faz yanıtı ve TKP'ler için CURB-65 skoru anlamlı düzeyde daha yüksekken hemoglobin ve albumin değerleri daha düşüktü. Çok değişkenli analiz ise son 3 ay içinde antibiyotik kullanmış olmanın, pnömoni anında daha yüksek CRP değerine ve daha düşük albumin değerine sahip olmanın transplant alıcılarında mortalite riskini artırdığını gösterdi. Cervera ve

ark. (11) yaptıkları çok değişkenli analizde HKP'leri ve mekanik ventilasyon ihtiyacını mortalite için risk faktörü olarak tespit etmişlerdir.

Yoğun bakım ünitesine alınan renal transplant alıcılarının mortalite oranının %16-40 arasında değiştii ve en sık ölüm nedeninin pnömoniler başta olmak üzere enfeksiyöz komplikasyonlar olduğu belirtilmektedir (89 - 91). Hastaların mekanik ventilatör ihtiyacı olmasının da mortaliteyi anlamlı düzeyde artırdığı tespit edilmişti (11). Bizim çalışmamızda ise 111 pnömoni atağının 30'unda hastaların yoğun bakım ihtiyacı oldu ve bu hastaların mortalite oranı %93.3 idi. Candan ve ark. (88) ise renal transplant hastalarında yoğun bakım mortalite oranını respiratuar problemi olan hastalarda %66.6 bulmuşlardı. Yoğun bakıma alınma kriterlerinin farklı oluşu, sadece mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve çoğu kez klinikte entübe edilmiş hastaların yoğun bakıma alınmış olması ve sadece pnömoni gibi spesifik bir grubun incelenmiş olması çalışmamızda yoğun bakım mortalitesinin yüksek çıkmasını açıklayabilir ve dolayısıyla diğer çalışmalardaki sonuçlarla karşılaştırılmasının doğru olmayacağı söylenebilir.

Hipoalbumineminin mortalite ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcut olup çalışmamızda da mortalite ile sonuçlanan ataklarda albumin düzeyi daha düşüktü (92, 93). Anemi renal transplantasyon sonrası karşılaşılan bir problem olup çeşitli enfeksiyonlarla birlikteliğinden literatürde bahsedilmektedir (94). Benzer şekilde çalışmamızda da pnömoni anında hastaların ortalama hemoglobin değerleri normal aralığın altında idi (10.6 ± 2.5 g/dL) ve bu değer kaybedilen hastalarda anlamlı düzeyde daha düşüktü.

Çalışmamızda lökopeninin pnömoni prognozu için olumsuz etkileri olduğu görüldü. Ayrıca lökopenik hastalarda fungal enfeksiyon sıklığı daha fazla tespit edildi. Bu durum literatürle de uyumluydu (95). Ancak Munda ve ark.'nın (46) çalışmasında fungal pnömoni ile lökopeni arasında böyle bir ilişki yoktu.

Sonuç olarak çalışmamızda renal transplant alıcılarında pulmoner enfeksiyonlar incelenmiş olup pnömoni geçirmenin mortalite riskini anlamlı artırdığı görülmüştür. Ayrıca akut rejeksiyon, hipertansiyon ve kardiyak hastalık öyküsü, ileri yaşta olma ve everolimus/MMF/steroid immünsupresif

protokolünü kullanmama pnömoni gelişim riskini artıran faktörler olarak tespit edilmiştir.

Son 3 ay içinde antibiyotik kullanmış olmak, pnömoni anında daha yüksek CRP değerine ve daha düşük albumin değerine sahip olmak transplant alıcılarında mortalite riskini artıran faktörler olarak tespit edilmiştir.

HKP'lerin nakilden sonra görülme zamanlarının toplum kökenli pnömonilerden daha erken olduğu, ancak daha az sıklıkla görüldüğü bununla birlikte mortalitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastalarda immünsupresyon artışı olmasının (daha yüksek prednizolon dozu) ve son 3 ay içinde başka bir nedenden dolayı antibiyotik kullanmalarının HKP riskini arttırdığı bulunmuştur.

Çalışmamızda pulmoner enfeksiyonlara zamana göre bakıldığında ortaya çıkması açısından zaman farklılığı gösteren tek enfeksiyon invazif pulmoner aspergillozistir ve 1-6 ay arası daha sık görüldü. Hasta popülasyonumuzda son 3 ayda antibiyotik kullanımının sık olması ve çevresel maruziyet ile ilişkilendirdiğimiz fungal enfeksiyon sıklığında artış vardı. Ancak mortalite yeni tedavi stratejilerinde katkısı ile daha düşük tespit edilmiştir.

Çalışmamızda nedeni bilinmeyen pnömoni sıklığının fazla oluşuna atipik pnömoniler de dahil, tanı koymadaki güçlüklerin katkı sağladığını düşünmekteyiz. Bu nokta da BT'nin daha erken planlanması ve invazif tanı yöntemlerinin daha etkin kullanılması önerilebilir.

Çalışmamızda pulmoner enfeksiyonların prognozunu belirlemede kullanabileceğimiz parametreler arasında yoğun bakım ihtiyacı olması, CURB-65 skoru ve tedavi sırasında komplikasyon gelişimi sayılabilir. Hastalardaki kötü prognostik seyrin sonucunda mortalite gelişimi istenmeyen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu parametreler göz önüne alındığında pnömonilerin nakilden sonra daha erken meydana gelmesi, immünsupresyon artışı olması (daha yüksek prednizolon dozu), son 3 ay içinde başka bir nedenden dolayı antibiyotik kullanmaları, hastane kökenli olması ve hastaneye uzun yatış sonunda meydana gelmesi, tanı anındaki nabız değerinin yüksek olması, akut faz reaktanlarının ve LDH'nin yüksekliği,

hemoglobin ve albumin dūşūklūđū ve lōkopeni olması kōtū prognostik faktōrler olarak sayılabilir. Bununla birlikte diđer hastalara gōre daha ciddi komplikasyonlarla karşılaştıkları bilinen diyabetik hastaların veya akut rejeksiyon geçirmiş olan hastaların çalıřmamızda pnōmoni etiyolojisi ve prognozu açısından tūm pnōmoni grubu ile karşılařtırıldıđında önemli bir farklılık oluřturmadıkları tespit edilmiřtir.

Sonuçta; pnōmonilerin renal transplant alıcı grubunda önemli bir mortalite nedeni olduđu, komorbid hastalıkların ve ileri yařın pnōmoni geliřim riskini artırdıđı gōrūldū. HKP'lerin daha az sıklıkta gōrūlmekle birlikte mortalitesinin yūksək olduđu, antibiyotik kullanım öyküsünün genel mortalite riskini artırıcı etkisi olduđu tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Apaydın S. Böbrek transplantasyonundan sonra gelişen enfeksiyon komplikasyonları. Erek E (editör). Böbrek transplantasyonu. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti; 1994. 364-70.
2. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
3. Patel R. Infections in recipients of kidney transplants. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:901-52.
4. Akalın H. Böbrek transplantasyonunda enfeksiyon komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2:70-8.
5. Ersoy A, Yıldız A. Böbrek transplantasyonunda viral olmayan infeksiyöz hastalıklarda medikal tedavi. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2010;3:55-62.
6. Snyderman DR. Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33:5-8.
7. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:22-48.
8. Kumbasar Ö, Akçay Ş, Akova M, et al. Bağışıklığı baskılanmış erişkinlerde gelişen pnömoni tanısı ve tedavi yaklaşımı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10:3-16.
9. Kalender B, Apaydın S, Altıparmak MR, et al. Opportunistic pulmonary infection after renal transplantation. *Transplan Proc* 2000;32:563-5.
10. Hoyo I, Linares L, Cervera C, et al. Epidemiology of pneumonia in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:2938-40.
11. Cervera C, Agusti C, Angeles Marcos M, et al. Microbiologic features and outcome of pneumonia in transplanted patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55:47-54.
12. Karadeniz A. Böbrek Transplant Alıcılarında Transplantasyon Sonrası Dönemde Görülen İnfeksiyonların Sıklığı ve Özellikleri (Uzmanlık tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2008.
13. Knirsch CA, Jakob K, Scoonmaker D, et al. An outbreak of Legionella micdadei pneumonia in transplant patients: evaluation, molecular epidemiology, and control. *Am J Med* 2000;108:290-5.
14. Öner-Eyüboğlu F, Karacan Ö, Akçay Ş, et al. Invasive pulmonary fungal infections in solid organ transplant recipients: A four-year review. *Transplant Proc* 2003;35:2689-91.
15. Gastmeier P, Gronoberg K, Weist K, Ruden H. A cluster of nosocomial Klebsiella pneumoniae bloodstream infections in a neonatal intensive care department: Identification of transmission and intervention. *Am J Infect Control* 2003;31:424-30.
16. Camps Serra M, Cervera C, Pumarola T, et al. Virological diagnosis in community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2008;31:618-24.

17. de Bruyn G, Whelan TP, Mulligan MS, et al. Invasive pneumococcal infections in adult lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:1366-71.
18. Fernandez Guerrero ML, Ramos JM, Marrero J, et al. Bacteremic pneumococcal infections in immunocompromised patients without AIDS: the impact of beta-lactam resistance on mortality. *Int J Infect Dis* 2003;7:46-52.
19. Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;44:1307-14.
20. Gasink LB, Blumberg EA. Bacterial and mycobacterial pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med* 2005;26:647-59.
21. Çavuşoğlu C, Çiçek-Saydam C, Karasu Z, et al. Mycobacterium tuberculosis infection and laboratory diagnosis in solid-organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2002;16:257-61.
22. Naqvi A, Akhtar F, Naqvi R, et al. Problems of diagnosis and treatment of tuberculosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:3051-2
23. Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:1344-5.
24. Sayiner A, Ece T, Duman S, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;15:1268-71.
25. Apaydin S, Altıparmak MR, Serdengeçti K, Ataman R, Öztürk R, Erek E. Mycobacterium tuberculosis infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 2000;32:501-5.
26. Arslan H, Ergin F, Öner-Eyüboğlu F, Akçay S, Karakayali H, Haberal M. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplan Proc* 2003;35:2670-81.
27. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998;27:1266-77.
28. Ersoy A, Güllülü M, Usta M, et al. A renal recipient with pulmonary tuberculosis and visceral leishmaniasis: review of superimposed infections and therapy approaches. *Clin Nephrol* 2003;60:289-94.
29. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1428-39.
30. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:86-124.
31. Said T, Nampoory MR, Johnny KV et al. Cytomegalovirus prophylaxis with ganciclovir in kidney transplant recipients receiving induction antilymphocyte antibodies. *Transplant Proc* 2004;36:1847-9.
32. Türkmen A, Yıldız A, Ecdar T, et al. Posttransplant cytomegalovirus disease. *Turk Neph Dial Transpl* 1998;1:35-9.

33. Jamil B, Nicholls K, Becker GJ, Walker RG. Impact of acute rejection therapy on infections and malignancies in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;68:1597.
34. de Maar EF, Verschuuren EA, Harmsen MC, The TH, van Son WJ. Pulmonary involvement during cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients. *Transpl Infect Dis* 2003;5:112-20.
35. Van Den Bergh AP, Van Der Bij W, Wan song WJ, et al. Cytomegalovirus antigenemia as a useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation: a report of 130 consecutive patients. *Transplantation* 1989;48:991-5.
36. Kas-Deelen AM, de Maar EF, van der Mark TW, Harmsen MC, van Son WJ. Pulmonary diffusion abnormalities in relation to cytomegalovirus antigenemia and cytomegalic endothelial cells in blood. *Transplant Int* 2001;14:180-3.
37. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomeglovirus infection and disease in transplant patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-7.
38. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
39. Preiksaitis JK, Brennan DJ, Fishman J, Allen U. Canadian Society of Transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 2005;5:218-27.
40. Bag R. Fungal pneumonias in transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:193-8.
41. Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1993;16:677-88.
42. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:44-69.
43. Akalın H. Nozokomiyal fungal enfeksiyonlar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editör). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 3.baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2008. 616-24.
44. Radisic M, Lattes R, Chapman JF, Carmen Rial M, Guardia O, et al. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis* 2003;5:84-93.
45. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumoniae*. *N Eng J Med* 2004;350:2487-98.
46. Munda R, Alexander JW, First MR, Gartside PS, Fidler JP. Pulmonary infections in renal transplant recipients. *Ann Surg* 1978;187:126-33.
47. Chang GC, Wu CL, Pan SH, et al. The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and noninvasive procedures. *Chest* 2004;125:541-7.
48. Cole E, Maham N, Cardella C, et al. Clinical benefits of neoral C2 monitoring in the long term management of renal transplant re-cipient. *Transplantation* 2003;75:2086-90.
49. Cecka JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry, *Clin Transpl* 1996, 1-14.

50. Pourmand G, Salem S, Mehraei A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand MR. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Infect Dis* 2007;9:302-9.
51. Kupeli E, Ulubay G, Colak T, et al. Pulmonary complications in renal transplant recipients after transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43:551-3.
52. Jha R, Narayan G, Jaleel MA, et al. Pulmonary infections after kidney transplantation. *J Assoc Physicians India* 1999;47:779-83.
53. Luo W. Pulmonary infections in renal transplant recipients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1991;71:246-8.
54. Sharifipour F, Rezaeetalab F, Naghibi M. Pulmonary fungal infections in kidney transplant recipients: an 8-year study. *Transplant Proc* 2009;41:1654-6.
55. Sileri P, Pursell KJ, Coady NT, et al. A standardized protocol for the treatment of severe pneumonia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2002;16:450-4.
56. Garcia-Gomez JF, Linares L, Benito N, et al: Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. *Transplant Proc* 2009;41:2268-70.
57. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;12:106-12.
58. Krinzman S, Basgoz N, Kradin R, et al. Respiratory syncytial virus-associated infections in adult recipients of solid organ transplants. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:202-10.
59. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002;2:287-91.
60. Machado CM, Boas LS, Mendes AV, et al. Low mortality rates related to respiratory virus infections after bone marrow transplantation. *Bone Marrow transplant* 2003;31:695-700.
61. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:123-138.
62. Rabito FJ, Pankey GA. Infections in orthotopic heart transplant patients at the Ochsner Medical Institutions. *Med Clin North Am* 1992;76:1125-34.
63. Singh N, Arnow PM, Bonham A, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. *Transplantation* 1997;64:716-20.
64. Altıparmak MR, Apaydın S, Trablus S, et al. Systemic fungal infections renal transplantation. *Scan J Infect Dis* 2002;34:284-8.
65. Usta M, Kahvecioğlu S, Akdağ I, et al. Aspergillus pneumonia in renal transplant recipients at a medical center in Turkey. *Transplant Proc* 2004; 36:2703-07.
66. Rubin RH, Rosenberg E. Infection in solid organ transplant: an introduction. In: Glauser M, Pizzo P (eds). *Management of infections in immunocompromised patients*. 1st edition. United Kingdom: WB Saunders; 2000. 247-65.
67. Sinha S, Jha R, Narayan G, et al. Pulmonary infections after kidney transplantation: impact of prophylaxis. *Transplant Proc* 2003;35:287-8.

68. Knirsch CA, Jakob K, Scoonmaker D, et al. An outbreak of Legionella micdadei pneumonia in transplant patients: evaluation, molecular epidemiology, and control. *Am J Med* 2000;108:290-5.
69. Sternberg RI, Baughman RP, Dohn MN, et al. Utility of bronchoalveolar lavage in assessing pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients. *Am J Med* 1993;95:358-64.
70. White D, Bonacum JT, Miller CB. Utility of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:681-7.
71. Murray PV, O'Brien ME, Padhani AR, et al. Use of first line bronchoalveolar lavage in the immunosuppressed oncology patient. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:967-71.
72. Torres A, Ewing S, Insausti J, et al. Etiology and microbial patterns of pulmonary infiltrates in patients with orthotopic liver transplantation. *Chest* 2000;117:494-502.
73. Lehto JT, Anttila V, Lommi J, et al. Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage in heart transplant recipients with suspected lower respiratory tract infection. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:570-6.
74. Leung AN, Muller NL. Pulmonary disease in the immunocompromised host (Non-AIDS) In: Chiles C, Putman CE (eds). *Pulmonary and Cardiac Imaging. Lung Biology in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker; 1997. 19-40.
75. Franquet T. Imaging of pulmonary infections: trends and algorithms. *Eur Respir Mon* 2004;30:51-75.
76. Greene R. Transthoracic needle aspiration biopsy. In: Athanazoulis C, Pfister R, Greene R, et al (eds). *Interventional radiology*. 1st edition. Philadelphia: WB Saunders; 1981. 587.
77. Hamour IM, Mittal TK, Bell AD, Banner NR. Reversible sirolimus-associated pneumonitis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:241-4.
78. Roelofs PM, Klinkhamer PJ, Gooszen HC. Hypersensitivity pneumonitis probably caused by cyclosporine. A case report. *Respir Med* 1998;92:1368-70.
79. Hesse UJ, Fryd DS, Chatterjee SN, et al. Pulmonary infections. The Minnesota randomized prospective trial of cyclosporine vs azathioprine-antilymphocyte globulin for immunosuppression in renal allograft recipients. *Arch Surg* 1986;121:1056-60.
80. Sever MŞ. Posttransplant dönemde gözlenen medikal komplikasyonlar. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996; 1:57-61.
81. Montgomerie JZ, Kalmanson GN, Guzze LB. Renal failure and infection. *Medicine* 1968;47:1-32.
82. Goldstein E, Green GM. The effect of acute renal failure on the bacterial clearance mechanisms of the lung. *J Lab Clin Med* 1966;68:531-42.
83. Hill RB Jr, Rowlands DT jr, Rifkind D. Infectious pulmonary disease in patients receiving immunosuppressive therapy for organ transplantation. *N Engl J Med* 1964; 271:1021-7.

84. Huertas VE, Port FK, Rozas VV, Niederhuber JE. Pneumonia in recipients of renal allografts. *Arch Surg* 1976;111:162-6.
85. Patel JK, Kobashiqawa JA. Everolimus: an immunosuppressive agent in transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1347-55.
86. Parada MT, Alba A, Sepulveda C, Melo J. Long term use of everolimus in lung transplant patients. *Transplant Proc* 2011;43:2313-5.
87. Anderson RJ, Schafer LA, Olin DB, Eickhoff TC. Infectious risk factors in the immunopressed host. *Am J Med.* 1973;54:453-60.
88. Candan S, Pirat A, Varol G et al. Respiratory problems in renal transplant recipients admitted to intensive care during long term follow-up. *Transplant Proc* 2006;38:1354-56.
89. Sadaghdar H, Chelluri L, Bowles SA, et al. Outcome of renal transplant recipients in the ICU. *Chest* 1995;107:1402-5.
90. Kirilov D, Cohen J, Shapiro M, et al. The course and outcome of renal transplant recipients admitted to a general intensive care unit. *Transplant Proc* 2003;35:606.
91. Nicolet L, Heng AE, Souweine B, et al. Outcome of renal transplant recipients and graft survival in the ICU. *Crit Care* 2001;5:221.
92. Zisman DA, Kawut SM, Lederer DJ, et al. Serum albumin concentration and waiting list mortality in idiopathic interstitial pneumonia. *Chest* 2009;135:929-35.
93. Edis EC, Hatipoğlu ON, Tansel O, Sut N. *Acinetobacter pneumonia: Is the outcome different from pneumonias caused by other agents.* *Ann Thorac Med* 2010;5:92-6.
94. Razeghi E, Hadadi A, Mansor-Kiaei M, et al. Clinical manifestation, laboratory findings, and the response of treatment in kidney transplant recipients with CMV infection. *Transplant Proc* 2007; 39:993-6.
95. Fishman JA, Marr KA, Thorner AR. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. In: *Up To Date*, 2010.

EKLER

EK-1: Renal Transplant Hastalarında Pulmoner Enfeksiyonları Tarama Formu

Adı Soyadı:	Doğum tarihi:	Yaşı:
Diyaliz tipi:	Diyaliz Süresi:	Primer hastalık:
Protokol no:	Donör yaşı:	Donör tipi:
Nakil tarihi:		
<u>Transplantasyon öncesi:</u>		
CMV IgG	CMV IgM	
Toxo IgG	Toxo IgM	
Herpes IgG	Herpes IgM	
HBsAg	AntiHBs	AntiHCV
PPD	AC Radyolojisi	AntiHIV

Daha önce TBC geçirmiş mi?

Bronşit: astım: KOAH:

Obezite: DM: HT: DL: KAH:

Sigara(adet/gün paket/ay/ yıl):

İmmüsupresif tedavisi (başlangıç ve sonrakiler):

Gecikmiş graft fonk.:

İlk hafta post op diyaliz ihtiyacı:

Akut Rejeksiyon:

Kronik Rejeksiyon:

1.ay kreatinin:

Transplantasyon sonrası profilaksi amacıyla kullanılan antimikrobiyal ajanlar:

Antimikrobiyal	Doz	Başlama tarihi	Bitiş tarihi
----------------	-----	----------------	--------------

1.

2.

Pnomoni : (Her bir atak için ayrı ayrı)

Toplum kökenli: Hastane kökenli (kaçıncı günü):

Zamanı (Transplant sonrası ay):

Pnomoni atağı öncesinde immüsupresif tedavide artış varmı:

Son 3 ay içinde AB kullanımı varmı/hangi AB:

Şikayetleri:

Muayene Bulguları (ilk ve sonrakiler):

TA:

Nabız:

Ateş:
Mental Durum:
S.Sayısı:
PA Ac grafi bulguları (ilk ve sonrakiler):

Toraks CT bulguları (ilk ve sonrakiler):

BAL:

Lab:

CMV: IG G:	IG M:	CMVDNA (SEYRİ):		
Tarih	CMV-DNA düzeyi	CMV Hastalığı	Tedavi	Sonuç
1.				
2.				

EBV:	Clamidya :	Legionella:
Mycoplasma:		
Q Fever:	Diğer:	
ESR:		
CRP:		
Prokalsitonin:		
WBC:		
Cre:		
Fibrinojen :		
D-dimer:		
Hgb:		Ure:
Albumin:		LDH:
AST:		ALT:
CK:		T-İ.bilirubin:
Glukoz/A1c:		Vit b12:
Folik asit:		Diğer:

Kan gazı(giriş ve sonraki seyri) (PO2,PCO2;PH,HCO3,SO2)

O2 ihtiyacı oldumu (kaç gün):

Periferik Yayma: PNL: Çomak: Lenfosit: Monosit: Eo: TG:

Kültürler:

Kan:
Balgam:
İdrar:
ARB:
Yara:
Mantar:
Kateter ucu:
Dışkı:
Diğer:

Üreyen bakteri e.coli veya klebsiella ise sefotaksime duyarlı mı?
Üreyen bakteri stafilokok ise oksasiline duyarlı mı?

Akciğer dışı tüberküloz varsa hangi organ:
Ailede tbc öyküsü var mı?

Aldığı antibiyotikler doz / süre:

Tedavi sırasında oluşan komplikasyonlar:

Kardiak durumu,EKO su:

Hastanede yatış süresi:
Diğer ilaçları:
Eşlik eden enfeksiyon:

Pnomoni atak sayısı:
Transplantasyon sonrası kaç kez enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatırılmış?
Daha önce gelişen diğer komplikasyonlar ve enfeksiyonlar:

Prognoz/Exitus:

TEŞEKKÜR

Beş yıllık öğrenim süresi boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma olmak üzere Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, Klinik Biyokimya Anabilim Dalları öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması ve hazırlanmasında büyük ilgi ve emeği olan, yakın ilgi ve desteği ile çalışmalarına yön veren, çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sayın hocam Prof Dr. Alparslan ERSOY'a teşekkür ederim. Ayrıca tezimin planlanma ve oluşturulmasında büyük emeği olan sayın hocam Prof Dr. Halis AKALIN'a katkılarından dolayı teşekkür ederim. Pnömoni geçiren hastaların takibinde ve tedavisinde önemli katkı sağlayan ve bu ekibin önemli bir parçası olan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve uzmanlarına özellikle teşekkür ederim.

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım 5 yıllık süre içinde tanımaktan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma ve eğitim süresi boyunca İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı olarak görev yapan sayın Prof Dr. Şazi İMAMOĞLU, Prof Dr. Selim Giray NAK ve Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği ve özverisi olan, desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen annem, babam ve kardeşime ve hayattaki en değerli varlıklarım eşim ve canım oğluma sonsuz teşekkürler.

Dr. Oğuzhan Sıtkı DİZDAR

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Kayseri’de doğdum. İlkokulu Ahmet Paşa İlköğretim Okulu’nda, orta okulu Kadıburhanettin Orta Okulu’nda, lise öğrenimimi Kayseri Lisesi’nde tamamladım. 2005 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen bu bölümde görevime devam etmekteyim.