



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

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDAKİ BK VİRÜS
ENFEKSİYONUNDA İMMÜNSUPRESYON TEDAVİSİNE
mTOR (MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCİN)
İNHİBİTÖRLERİNİN EKLENMESİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgün ŞANAL

Antalya, 2020



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

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDAKİ BK VİRÜS
ENFEKSİYONUNDA İMMÜNSUPRESYON TEDAVİSİNE
mTOR (MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCİN)
İNHİBİTÖRLERİNİN EKLENMESİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgün ŞANAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hüseyin KOÇAK

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde bilgi ve katkılarını benimle paylaşan, değerli danışman hocam Prof. Dr. Hüseyin Koçak'a;

Uzmanlık eğitimi boyunca her daim bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ender TERZİOĞLU olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm değerli öğretim üyelerine;

Uzmanlık eğitimi boyunca birlikte çalıştığım tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan, emeklerini ödeyemeyeceğim annem ve babama; varlıkları ile hayatıma anlam katan, bana mutluluk ve güç veren sevgili eşime ve kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgün ŞANAL

Mart 2020

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Böbrek Nakli	2
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evreleme	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji	3
2.1.3. Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) ve Böbrek Nakli	4
2.1.4. Nakil Öncesi İmmünolojik Değerlendirme	5
2.1.5. Nakil Sonrası İmmüsupresif Tedavi Rejimleri	6
2.1.5.1. İndüksiyon Tedavisi	6
2.1.5.2. İdame Tedavisi	7
2.2. BK Virüsü ve BK Virüs Nefropatisi (BKVN)	10
2.2.1. Epidemiyoloji	10
2.2.2. Patogenez	11
2.2.3. Risk Faktörleri	12
2.2.3.1. Alıcı ve Vericiye Bağlı Risk Faktörleri	12
2.2.3.2. Virüs İlişkili Risk Faktörleri	13
2.2.3.3. HLA Uyumu ve Viremi İlişkisi	13
2.2.3.4. İndüksiyon ve İdame Tedavisi	13
2.2.3.5. Nakil Sonrası Risk Faktörleri	14
2.2.4. Klinik	14
2.2.5. Tanı	14
2.2.5.1. Sitoloji	15
2.2.5.2. Plazma Zincir Reaksiyonu (PZR)	15
2.2.5.3. Böbrek Biyopsisi ve Histolojik Özellikler	16
2.2.5.4. İdrar Elektron Mikroskopisi	20
2.2.5.5. Seroloji	20

2.2.6. Tarama Testleri	20
2.2.7. Tedavi	20
2.2.7.1. İmmüsupresif Tedavinin Düzenlenmesi	21
2.2.7.2. Yardımcı Tedaviler	21
2.2.7.3. BKVN ve Akut Rejeksiyon	22
2.2.7.4. Yeniden Nakil (Retransplantasyon)	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Hasta Tanımı ve Sayısı	23
3.2. Nakil Alıcısı Hastalara Uygulanan Rutin Tedavi Protokolü	23
3.3. Verilerin Toplanması ve Çalışmaya Dahil Edilen Bilgiler	24
3.4. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verilerin Tanımlayıcı İstatistikleri	26
4.2. Verilerin tedavi grupları arasında karşılaştırmalı değerlendirilmesi	28
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	42
7. ÖZET	46
8. ABSTRACT	48
9. KAYNAKLAR	50
10. EKLER	58
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATG	Anti-Timosit Globulin
AZA	Azatiyoprin
BKV	BK Virüs
BKVN	BK Virüs Nefropatisi
BN	Böbrek Nakli
CD	Cluster of Differentiation (Yüzey Farklılaşma Antijenleri)
CDC	Kompleman Bağımlı Sitotoksiste
CMV	Sitomegalovirüs
CNI	Kalsinörin İnhibitörleri
CREDIT	Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevelansı Araştırması
CsA	Siklosporin-A
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSA	Donör Spesifik Antikorlar
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EVL	Everolimus
FCXM	Akım Sitometri Crossmatch
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN	Glomerülonefrit
HD	Hemodiyaliz
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HLA	İnsan Lökosit Antijenleri
HT	Hipertansiyon
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IMPDH	İnozin Monofosfat Dehidrogenaz
IV	İntravenöz

IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların Geliştirilmesi
KS	Kortikosteroidler
LCM	Lenfosit Crossmatch
MHC	Major Doku Uyumu Kompleksi
MMF	Mikofenolat Mofetil
MPA	Mikofenolik Asit
MPS	Mikofenolat Sodyum
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
mTOR-i	Mammalian Target of Rapamycin İnhibitörleri
NCCR	Noncoding Control Region (Kodlama Yapmayan Bölge)
NK	Natural Killer (Doğal Öldürücü)
ODPBH	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
OKT3	Muromonab-CD3
PO	Peroral
PRA	Panel Reaktif Antikor
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SAPD	Sürekli Ambulatuvar Periton Diyalizi
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SRL	Sirolimus
TAC	Takrolimus
tGFH	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
TİN	Tübülointerstisyel Nefrit
TND	Türk Nefroloji Derneği

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Glomerüler vasküler ünite (GVU) hücrelerinin BKV ile enfeksiyonu.	8



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albuminüri kategorileri	3
2.2. İmmüsupresif ilaçların toksisite profili	10
2.3. Polyomavirüs nefropatisi (PVN) için BANFF Histolojik Sınıflandırma Sistemi	19
4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri ve KBH etyolojileri	26
4.2. Hastalara nakil sonrasında verilen indüksiyon ve idame tedavileri ile BKV saptanması sonrasında verilen immüsupresif tedavi rejimleri	27
4.3. BK viremi saptanan hastalara yapılan böbrek biyopsisi sonuçları	28
4.4. BKV kopya sayılarına göre belirlenen tedavi yanıtlarının BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırılması	29
4.5. BK virüs titrelerinin BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırılması	30
4.6. BK viremi saptanması sonrasında uygulanan tedavi protokollerine göre plazma PZR ile ölçülen BKV DNA titrelerinin zamana göre değişimi	31
4.7. BKV kopya sayılarına göre tedaviye yanıtsız olarak belirlenen hasta grubunda BK virüs titrelerinin BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırılması	32
4.8. Serum kreatinin değerlerine göre belirlenen tedavi yanıtlarının BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırılması	33
4.9. BK viremi saptanması sonrasında 12 aylık takipteki rejeksiyon gelişimi oranlarının BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırılması	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişen hastalarda uygun bir vericiden yapılan böbrek nakli, yaşam kalitesi ve sağkalım açısından tüm diyaliz modellerinden daha üstün olduğu kanıtlanmış bir yöntemdir (1).

Son yıllarda immünsupresif tedavilerin yaygın olarak kullanımı sonrası, böbrek nakli hastalarında akut rejeksiyon oranlarında azalma sağlanmıştır. Ek olarak, uzun vadeli hasta ve greft sağkalım oranları, bu hastalarda kalsinorin inhibitörleri (CNI), anti-proliferatif ajanlar ve kortikosteroidler gibi üçlü ilaç içeren tedavi protokollerinin kullanılması ile belirgin iyileşme göstermiştir. Ancak bu immünsupresif ilaçların kullanımı artmış enfeksiyon riskine de yol açmaktadır ve son yıllarda özellikle BK virüs nefropatisi (BKVN) prevalansında artış ile ilişkili bulunmuştur (2,3).

Böbrek nakli yapılan bir hastanın idrarında BK virüsün varlığı ilk kez 1971'de tarif edildiğinden bu yana, BKVN'nin önemi giderek artmış ve tedavisinde birçok değişiklikler yapılmıştır (4). BKVN insidansı son yıllarda giderek artmıştır olup greft fonksiyonu ve greft sağkalımı açısından günümüzde hala önemli bir problemidir (5).

Şimdiye kadar tariflenen antiviral tedavilerin BKVN'de etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir (6). Bu nedenle mevcut tedavi önerileri, polyomavirüs ile mücadelede tek etkili araç olarak, immünsupresif tedavinin azaltılmasına yöneliktir (7).

Mammalian Target of Rapamycin inhibitörleri (mTOR-i), in vitro çalışmalarda gözlenen antiviral kapasitelerinden dolayı BKVN'de tercih edilebilecek olası immünsupresif ajanlar olarak önerilmiştir (8). mTOR inhibitörleri FK506 bağlayıcı proteinlere bağlanır ve bu kompleks, büyüme faktörü aracılı hücre proliferasyonunu bloke ederek, T hücresi aktivasyonunu azaltır (9). Kalsinorin inhibitörleri ile karşılaştırıldığında daha az nefrotoksik etkiye sahip olması, bu ajanların böbrek naklinde kullanımı yönünde birçok klinisyeni cezbetmiştir.

Böbrek nakli alıcılarında BKVN, allogreft kaybının önemli bir nedeni olup, günümüzde immünsupresyon dozunun azaltılması en çok kabul gören tedavi yaklaşımıdır. Bu çalışmada BK viremi saptanan hastaların immünsupresyon tedavisine mTOR inhibitörlerinin eklenmesinin; BK viremi ve BKVN seyrine olan etkisinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek sonuçların gelecekte uygulanacak tedavi protokolleri açısından yol gösterici olması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Böbrek Nakli

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evreleme

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyon ve yapısını, aylar ya da yıllar içerisinde geri dönüşümsüz olarak değiştiren bir hastalık olup, birçok farklı hastalık yoluyla ortaya çıkabilir. KBH tanısı, yapısal bir böbrek hasarı ve böbrek fonksiyonlarında kronik bir azalma olmasına dayanmaktadır.

Genel böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesi, zaman birimi başına işleyen nefronların tümü boyunca filtre edilen toplam sıvı miktarına eşit olan glomerüler filtrasyon hızıdır (GFH). KBH'nın tanımlanması ve sınıflandırılması, zaman içerisinde değişikliğe uğrasa da, mevcut uluslararası kılavuzlar KBH'nı, GFH'nın 1.73 m^2 başına 60 mL/dk 'dan daha düşük düzeyde azalmış böbrek fonksiyonu olması ve/veya altta yatan nedenden bağımsız olarak en az 3 ay süren 30 mg ve üzerinde idrar albümin atılımının saptandığı böbrek hasarı olarak tanımlamaktadır (7).

Böbrek hasarının belirteçleri; albuminüri, idrar sedimenti anormallikleri (eritrosit silendirleri, lökosit silendirleri vb.), tübüler bozukluklara bağlı gelişen elektrolit ve dansite bozuklukları, histolojik bozukluklar, görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler ve böbrek nakli öyküsüdür. Klinik uygulamalarda böbrek hasarını göstermede çok sık kullanılan albuminüri ise makromoleküller için bozulmuş glomerüler geçirgenliği göstermektedir (10).

Kronik böbrek hastalığı evrelemesi önceden sadece GFH değeri kullanılarak yapılmaktayken (11); merkezi Belçika'da bulunan, kâr amacı gütmeyen ve böbrek hastalığında kanıta dayalı klinik uygulama kılavuzları geliştiren/uygulayan, Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların Geliştirilmesi (KDIGO) tarafından 2012 yılında yayınlanan kılavuz ile kronik böbrek hastalığının evreleri GFH ve albuminüri düzeyleri temel alınarak yeniden oluşturulmuştur (7) (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında GFH ve albuminüri kategorileri

GFH Evreleri	GFH (mL/dk/1.73 m ²)	Tanımlar
G1	90 ve üzeri	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek Yetmezliği
Albuminüri Evreleri	Albuminüri (mg/gün)	Tanımlar
A1	<30	Normal/yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok yüksek

Yapılan çalışmalarda; albuminürisi (>30 mg/gün) olanlarda, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) benzer olsa dahi albuminürisi bulunmayanlara göre akut böbrek hasarı, KBH progresyonu, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişme riski, kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12). SDBH gelişme riskinin, mikroalbuminürisi olan tGFH değerleri normal olan bireylerde; tGFH ve idrar albümin düzeyi normal (<30 mg/gün) olan bireylere göre 11 kat fazla olduğu bulunmuştur (10).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Ülkemizde KBH prevalansı ve eşlik eden hastalıkların sıklığının araştırıldığı ve 23 ilde toplam 10748 katılımcı ile gerçekleştirilen Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması (CREDIT) çalışmasına göre; Türkiye’de KBH prevalansı %15,7 olarak bulunmuştur. Evre 3-5 KBH olan bireylerin oranı %5,1 olarak tespit edilmiştir. Buna göre ülkemizde 7.317.315 kişinin kronik böbrek hastası olduğu ve bu hastaların 2.369.059’unun evre 3-5 KBH olduğu tahmin edilmektedir.

Bu çalışmaya göre KBH’nın kadınlarda (%18,4), erkeklere (%12,8) göre daha fazla oranda görüldüğü, yaşla birlikte riskin belirgin bir şekilde arttığı, kırsal kesimde yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu, Marmara ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir (13,14).

KBH’na yol açan nedenlerin dağılımı ülkeye, ırka, yaşa ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Bununla birlikte, dünyanın her yerinde diyabete bağlı SDBH sıklığı giderek artmaktadır. Geçmişte KBH’na götüren en önemli neden

glomerülonefritler iken, günümüzde altta yatan en sık nedenler diyabet ve hipertansiyondur. Diyabetik nefropati tüm ırk ve etnik kökenlerde ilk sırada yer almaktadır (15).

Türk Nefroloji Derneği (TND) Böbrek Kayıt Sistemi verileri Türkiye’de de benzer bir tabloyu göstermektedir. Ülkemizde SDBH nedenleri arasında diyabet ve hipertansiyon oranları zamanla giderek artmış, glomerülonefritlerin oranı ise azalmıştır. İki bin on yedi yılı içinde ilk kez hemodiyalize başlanan insidan hastaların %65’inde etyolojik neden diyabet veya hipertansiyondur. Daha az sıklıkta görülen nedenler glomerülonefrit (%6), polikistik böbrek hastalığı (%3), ürolojik hastalıklar (%1), tübülointerstisyel nefrit (%1) iken; hastaların %14’ünde primer hastalık bilinmemektedir (16).

2.1.3. Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) ve Böbrek Nakli

Glomerüler filtrasyon hızı 1,73 m² başına 15 mL/dakikanın altına indiğinde, hasta artık böbrek fonksiyonlarının uzun vadede yaşamsal fonksiyonları sürdüremediği bir aşamaya ulaşır ve bu durum “son dönem böbrek hastalığı” (SDBH) olarak tanımlanır. SDBH böbrek fonksiyonlarının geri dönüşsüz kaybıdır. SDBH geliştiğinde hastaya böbrek replasman tedavi yöntemleri olan sürekli ambulator periton diyalizi (SAPD), hemodiyaliz (HD) veya böbrek nakli yöntemlerinden birisi uygulanmaktadır (15).

Türk Nefroloji Derneği’nin 2017 yılına ait verilerine göre, Türkiye’de 77.311 hastaya böbrek replasman tedavisi uygulanmaktadır. Bunlar da sırasıyla hemodiyaliz (%75,8), böbrek nakli (%19,8) ve periton diyalizidir (%4,3) (16).

Uygun bir vericiden yapılan böbrek nakli, böbrek replasman tedavileri incelendiğinde yaşam kalitesi ve sağkalım açısından tüm diyaliz modellerinden daha üstün olduğu kanıtlanmış bir yöntemdir (1).

Son yıllarda immüsupresif tedavilerin yaygın olarak kullanımı sonrası, böbrek nakli hastalarında akut rejeksiyon oranlarında azalma sağlanmıştır. Ek olarak, uzun vadeli hasta ve greft sağkalım oranları, bu hastalarda kalsinorin inhibitörleri (CNI), anti-proliferatif ajanlar ve kortikosteroidler gibi üçlü ilaç içeren tedavi protokollerinin kullanılması ile iyileşme göstermiştir. Ancak bu immüsupresif ilaçların klinik uygulamada kullanımı artmış enfeksiyon riskine yol açmaktadır ve son yıllarda

özellikle BK virüs nefropatisi (BKVN) prevalansında artış ile ilişkili bulunmuştur (2,3).

2.1.4. Nakil Öncesi İmmünolojik Değerlendirme

Verici ve alıcı arasındaki doku uyumu arttıkça erken dönemde akut rejeksiyon ve geç dönemde immünolojik duyarlanmaya bağlı kronik allogreft hasarı azalmakta; greft sağkalımı artmaktadır (17,18). Birden fazla canlı verici varsa en fazla doku uyumu olan verici seçilmelidir. Doku uyumu olmayan canlı vericiden veya kadavradan da böbrek nakli yapılabilir ancak bu tür nakillerde immünsupresyon ihtiyacı daha fazla olmaktadır.

İnsan lökosit antijenleri (HLA), tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde ifade edilen ve immün sistemin kendinden olmayana ayırt etmesine olanak sağlayan moleküllerdir. HLA moleküllerine ait genler, 6. kromozomda bulunan MHC genleri arasında yer alır. Major Doku Uyumu Kompleksi (MHC) molekülleri, organizmanın kendisine ait olmayan peptidleri tanıması ve bunlara cevap oluşturması için T hücrelerine sunulmasında rol oynarlar. Genel olarak, sınıf I MHC molekülleri CD8+ T hücrelerine, sınıf II MHC molekülleri ise CD4+ T hücrelerine peptidler sunar (19).

İnsanda üç farklı sınıf I HLA çifti (HLA-A, HLA-B ve HLA-C olarak adlandırılır) ve üç farklı sınıf II HLA çifti (HLA-DP, HLA-DQ ve HLA-DR olarak adlandırılır) eksprese edilir. Böbrek naklinde allogreft sağkalımı, greft ve alıcı MHC antijenleri arasındaki benzerlik derecesi ile doğrudan ilişkilidir. Klinik olarak HLA-A, HLA-B ve HLA-DR lokusları, nakil sonuçlarını tahmin etmek için en uygun olanlardır ve nakil öncesi bu lokusların (6 antijen) tiplendirmesi yapılır. Vericide olup alıcıda olmayan antijenlere mismatch (uyumsuz) antijen denir ve HLA antijenlerinden en fazla 6 mismatch antijen saptanabilir (20,21).

Alıcıda nakil öncesinde gebelik, kan transfüzyonu ve daha önce yapılmış organ nakli nedeniyle anti-HLA antikorları oluşmuş olması sensitizasyon (duyarlılaşma) olarak tanımlanır. Panel reaktif antikor (PRA) testi, alıcının serumunda HLA antijenlerine karşı antikor olup olmadığını gösterir ve antikor pozitifliği varsa yaygınlığı belirlenir. Antikor yaygınlığının %80'in üzerinde olması "yüksek sensitizasyon" olarak tanımlanır ve ciddi rejeksiyon riski mevcuttur.

Donör spesifik antikorlar (DSA) alıcının serumunda vericinin antijenlerine karşı daha önceden oluşmuş anti-HLA antikorlarının varlığını gösterir. Bu antikorların

varlığı kompleman bağımlı sitotoksiste (CDC) crossmatch, akım sitometri crossmatch (FCXM), ELISA ve Luminex yöntemleri ile saptanabilir. CDC crossmatch ve FCXM yöntemleri aynı ortamda bulunan alıcı ve verici T ve B lenfositlerinin birbiri arasındaki ilişkiyi incelemek suretiyle yürütülmektedir (22,23). Bizim merkezimizde de bu iki yöntem aracılığı ile antikor tayini nakil öncesinde rutin olarak her hastada yapılmaktadır. CDC crossmatch yöntemi ile tespit edilen Lenfosit crossmatch (LCM) pozitifliği hiperakut rejeksiyon gelişimi açısından çok yüksek risk teşkil eder ve nakil için mutlak kontraendikasyon oluşturur. FCXM testi pozitif gelmesi durumunda ise desensitizasyon (duyarsızlaştırma) denenir ya da hasta eşleştirilmiş böbrek nakli uygulamasına alınır. Desensitizasyon için, plazmaferez, intravenöz immünglobulin (IVIG), splenektomi, rituksimab'ı içeren tedaviler kullanılabilir (24,25).

2.1.5. Nakil Sonrası İmmüsupresif Tedavi

Böbrek nakli yapılan hastalarda greft kaybını önlemek için günümüzde birçok immüsupresif ilaç kullanılmaktadır. Alıcılara uygulanan immüsupresif tedavi; nakil sırasında verilen indüksiyon tedavisi ve daha sonra yaşam boyu süren idame tedavisi olarak ikiye ayrılır.

2.1.5.1. İndüksiyon Tedavisi

Nakil sonrası erken dönemde (ilk günler veya haftalar içinde) verilen güçlü immüsupresif ilaçlar olup, bu tedavi rejiminde amaç akut rejeksiyonu önlemek ve greft ömrünü uzatmaktır. Alıcı ve verici arasında 4 veya daha fazla HLA uyumsuzluğu (mismatch), kadaverik verici, alıcının immünolojik olarak sensitize olması (PRA pozitifliği) durumlarında indüksiyon tedavisi kullanılmaktadır.

İndüksiyon tedavisinde interlökin-2 reseptör antikorları (basiliximab, daklizumab), anti-timosit globülin (ATG), rituksimab, belatacept, alemtuzumab, muromonab-CD3 (OKT3) kullanılabilecek ajanlardır. Bu ajanlar lenfosit depleasyonu yapanlar (anti-timosit globülin, alemtuzumab, OKT3) ve lenfosit depleasyonu yapmayanlar (basiliximab, daklizumab) olarak gruplanabilir. Eğer nakil öncesi dönemde alıcıda immünolojik duyarlılık göstergesi olan PRA pozitifliği var ise lenfosit depleasyonu yapan, PRA negatif ise lenfosit depleasyonu yapmayan ajanlar kullanılır. (26-28).

Ülkemizde ve bizim merkezimizde ise böbrek nakli sonrası indüksiyon tedavisinde Anti-timosit globulin (ATG) ve Basiliksimab kullanılmaktadır.

Anti-timosit globulin (ATG); poliklonal bir antikor olup at veya tavşandan elde edilir. Günlük pratikte ülkemizde tavşan kaynaklı formu kullanılmaktadır. Lenfositlerin -özellikle de T lenfositlerin- yüzey antijenleri bu antikorlar tarafından maskelenerek, hücreler ya eritilerek yok edilir (lisis) ya da retiküloendotelyal sistem aracılığıyla dolaşımdan temizlenir ve T lenfosit sayısı baskılanır. Nadir de olsa anafilaksi riski taşıdığı için hasta monitörize edilerek tedavi verilmelidir; ayrıca ATG verilmeden önce kortikosteroid ve antihistaminik ajanlarla premedikasyon yapılmalıdır. Uygulama süresi ve doza bağlı olarak trombositopeni, lökopeni, enfeksiyonlar (özellikle CMV) ve malignite riskinde artış görülebilir (9). Klinik uygulamada 2 mg/kg dozda 7-10 gün verilmektedir.

Basiliksimab; rekombinant olarak geliştirilmiş monoklonal anti-CD25 antikorudur olup T lenfositlerdeki interlökin-2 reseptörlerinin alfa zincirini hedef alır. Aktif T lenfositler üzerindeki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek afinite ile bağlanarak T hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören interlökin-2' nin bağlanmasını engeller. İlk doz reaksiyonu ve miyelosupresyon yapmaz. Klinik uygulamada 0. ve 4. günde olmak üzere toplam iki defa 20 mg verilmektedir (9).

2.1.5.2. İdame Tedavisi

İdame tedavisi genellikle 3 ana ilaç grubunun kombinasyonundan oluşur. Günümüzde böbrek nakli sonrası idame tedavide en sık tercih edilen immünsupresif rejim; kortikosteroid, antiproliferatif ajan ve kalsinorin inhibitörü içeren üçlü tedavidir. Ancak her hasta için immünolojik risk profili, yan etki ve toksisite profili, eşlik eden komorbid hastalıklar, enfektif süreçler, malignite öyküsü, gebelik istemi vb. durumlar göz önünde bulundurularak uygun tedavi rejimi hekim tarafından belirlenmelidir.

a-Kortikosteroidler (KS); Prednizolon ve metilprednizolon kullanılır. B ve T lenfositler, endotelyal hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkileriyle immün yanıtı baskırlar. İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-3 (IL-3), interlökin-6 (IL-6) ve interferon-alfa (IFN-alfa) transkripsiyonunu engellerler (9). Bu ajanlar allogreft dokuya karşı gelişen immün aktivasyonu engellemekle kalmaz, aynı

zamanda KBH nedeni olan primer glomerüler patolojilerin nüks etmesini engellemekte de etkindirler (29,30).

Nakilden sonra ilk üç-beş gün IV veya PO yüksek dozlarda, günler veya haftalar içinde giderek azalan dozlarda devam edilir. İdame tedavisinde günlük sabit, düşük dozlarda kullanılmaktadır. Etkili olmalarına rağmen yan etki profilleri de oldukça geniştir. Osteoporoz, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, aseptik nekroz ve Cushingoid görünüm bunlardan bazılarıdır.

b-Antiproliferatif Ajanlar; Azatiyoprin (AZA), Mikofenolik Asit (MPA).

Azatiyoprin (AZA); inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enzimini baskılayarak adenosin monofosfat sentezini ve buna bağlı olarak mitozun farklı dönemlerinde deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini bozar. Doz bağımlı olarak kemik iliği supresyonu yapar. Diğer yan etkileri arasında kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği, skuamöz ve bazal hücreli cilt kanseri gelişimi, hipersensitivite (nadiren) sayılabilir. Kan düzeyi takibi yapılmaz ve yan etkilerine göre doz ayarlaması yapılır. Allopurinol ile birlikte kullanılması kemik iliği üzerindeki baskılayıcı etkisini arttırdığı için kontraendikedir (9).

Nakil sonrası immünsupresif tedavi rejimlerinde, azatiyoprin günümüzde yerini gebelik gibi istisnai durumlar dışında tamamen MPA'ye bırakmış sayılabilir (31,32).

Mikofenolik Asit (MPA); “de novo” pürin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. Mikofenolat mofetil (MMF), mikofenolik asitin ester formudur; biyoyararlanımı daha yüksektir ve daha güvenlidir. Mikofenolat sodyum (MPS) ise ilaca bağlı gastrointestinal sistem yan etkilerini azaltmak amacıyla üretilmiş enterik kaplı formudur. MMF ve enterik kaplı form arasında etkinlik açısından anlamlı fark bulunmamıştır (33).

Bu ilaçlar T ve B hücre proliferasyonunu, antikor yapımını bloke ederler ve sitotoksik T hücre oluşumunu engellerler. En sık görülen yan etkileri lökopeni, diyare ve enfeksiyonlardır. Yüksek dozda kullanımı sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu riskini artırır (9).

c-Kalsinörin İnhibitörleri (CNI); Siklosporin A (CsA), Takrolimus (TAC).

Siklosporin A (CsA); Lipofilik ve siklik peptid yapıdadır. Siklofilin denilen spesifik T hücre yüzey reseptörlerine bağlanır ve hücre içine girerek aktive olurlar. Hücre içi kalsiyum kullanımını, dolayısıyla kalsinörin denilen enzimi bloke ederler. Böylece IL-2 yapım ve sekresyonu inhibe olur. Sonuçta T hücrelerinin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu durdurur. Farmakokinetik özelliklerinden dolayı kişisel farklılıklar gösterir. Bu nedenle kan düzey takibi yapılır. İlaç alımından önceki “Çukur düzeyi” (C0) ve/veya ilaç alındıktan iki saat sonraki düzey (C2) takibi yapılmaktadır. En sık görülen yan etkileri; nefrotoksisite, kılınma, gingival hipertrofi, hipertansiyon, hiperlipidemi, hepatotoksisite, nörotoksisite ve malignite gelişimidir (9).

Takrolimus (TAC); “*Streptomyces tsukubaensis*” mantarından üretilmiş makrolid grubu antibiyotiktir. T lenfosit aktivasyonu ve IL-2 sentez inhibitörüdür. Kalsinörini siklosporine oranla daha güçlü inhibe ederler. Dozu kan düzeyi ölçülerek belirlenir. İlaç alınmadan önceki kan düzeyine bakılır. En sık görülen yan etkileri; nefrotoksisite, nörotoksisite, diyare, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyondur. BK virüs nefropatisine siklosporine oranla daha sık neden olur (9).

d-mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) inhibitörleri (mTOR-i);

Sirolimus (SRL), Everolimus (EVL).

Sirolimus (SRL); FK bağlayıcı proteine ve daha sonra bu kompleks de mTOR proteinine bağlanır. Sirolimus, mTOR aktivasyonunu engelleyip büyüme faktörü aracılı hücre proliferasyonunu bloke ederek, T hücresi aktivasyonunu azaltır. Günde tek doz olarak kullanılır. İlaç dozu kan düzeyine göre ayarlanır. En sık yan etkiler hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni, diyare ve yara iyileşmesinde gecikmedir.

Everolimus (EVL); Sirolimus’ un metabolitidir. T lenfositlerin aktivitesini bloke eder. Ayrıca fibroblast büyüme faktörünü inhibe eder. Yan etkileri sirolimus ile benzerdir. Sirolimustan farklı olarak 12 saat aralıklı iki doz olarak kullanılır. İlaç dozu kan düzeyine göre ayarlanır (9).

ELITE-SYMPHONY çalışması ile düşük doz TAC, MMF ve KS kullanımının greft ve hasta sağ kalımı açısından en ideal idame tedavi rejimi olduğu bildirilmiştir (34). Ancak tüm bu tedavi yaklaşımları, özel hasta grupları için farklı avantaj ve

dezavantajlara sahip olup nakil hekimi bu ilaçların yan etkilerini ve hastanın özelliklerini dikkate alarak en uygun protokolü seçmelidir (Tablo 2.2) (9).

Tablo 2.2. İmmünsupresif İlaçların Toksikite Profili (9)

Yan Etkiler	KS	CsA	TAC	mTOR-i	MMF	AZA
Diyabet	+	+	++	+		
Dislipidemi	+	+		++		
Hipertansiyon	++	++	+			
Osteopeni	++	+	+			
Anemi-Lökopeni				+	+	+
Gecikmiş yara iyileşmesi				+		
Diyare, bulantı, kusma			+		+	
Proteinüri				++		
Azalmış GFH		+	+			
Malignite		+	+		++	+++

2.2. BK Virüsü ve BK Virüs Nefropatisi (BKVN)

2.2.1. Epidemiyoloji

BK virüs (BKV); Papovavirüs grubundan, Polyomaviridae ailesi içinde bulunan, zarfsız, ikozahedral kapsidli, çift iplikli çembersel DNA'ya sahip 42 nm çapında bir virüstür. Polyomavirüsler insan (BK, JC, KI, WU, MCP) ve primatlarda (LPV,SA12,SV40,Ch) türe spesifik hastalık yaparlar (35).

BK virüs ilk kez 1971'de Gardner ve arkadaşları tarafından üreter darlığı olan böbrek nakli alıcısı bir hastanın idrarından izole edilmiş ve ismini hastanın adının baş harflerinden almıştır (4). Günümüzde serolojik olarak 4 alt türü (Tip I, Tip II, Tip III ve Tip IV) tanımlanmıştır. Tip I en yüksek prevalansa sahip alt tür olup kendi içinde dört alt gruba ayrılır (Ia, Ib-1, Ib-2 ve Ic) (36,37). Önceki çalışmalarda BKV subtipleri ile klinik sonuçlar arasında ilişki bulunamamıştır (38).

Yapılan çalışmalarda dünyada erişkin BKV seroprevalansı %80 olarak bulunmuştur (39). En sık solunum yoluyla bulaştığı tahmin edilmektedir. Diğer olası bulaşma yolları; kan transfüzyonu, idrar, semen, transplasental geçiş ve organ nakli olarak gösterilmektedir (40). Primer enfeksiyon erken çocukluk döneminde çoğunlukla asemptomatik olarak geçirilir ve sonrasında virüs böbrek, üreter ve mesane epiteline latent olarak yerleşir (41). BKV sağlıklı immünkompetan (bağışıklık

sistemi sağlam olan) erişkinlerde hastalığa yol ağmaz, sadece %5’inde geğici virüriye neden olmaktadır (42, 43). Latent virüs immün sistemin baskılandığı gebelik, DM, kanser, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) enfeksiyonu, sistemik lupus eritematozus ve organ nakli gibi durumlarda aktive olur.

Böbrek nakli alıcılarında, BK virüri ve BK viremi insidansları % 40 ve % 20 olarak tahmin edilmektedir (39,41,42). Viremi döneminde tedavi edilmezse BKNV gelişimi kaçınılmazdır. Böbrek nakilli hastalarda BKNV gelişme sıklığı %5 civarı olup greft kaybı riskini %90’ların üzerine çıkarmaktadır (44,45).

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli alıcılarının % 5-15’inde BK virüse bağlı hemorajik sistit görülür (46). Bunun dışında böbrek dışı tutulum azdır. Çok nadiren pnömoni, ensefalit, hepatit, retinit ve kapiller kaçak sendromuna neden olduğu gösterilmiştir (45,47-49).

2.2.2. Patogenezi

BK viremiden BKNV gelişiminde rol oynayan olası patogenetik mekanizmalar; BKNV’nün kaynağı, konakçının humoral ve hücreyel bağışıklığı, alloimmün aktivasyon, bağışıklık baskılayıcı tedaviler, iskemik hasar ve viral virölans gibi faktörlerdir (50).

BKNV enfeksiyonunun kaynağıyla ilgili iki hipotez mevcuttur. Birinci hipotez verici böbreğı aracılığıyla bulaşmanın gerçekleştiğidir (51). Ancak daha önce bahsedildiğı üzere erişkin popölasyonun çoğı nakil öncesi BKNV ile karşılaşmıştır. İkinci hipotez ise alıcıdaki latent BKNV enfeksiyonunun nakil sonrası immün sistemin baskılanması sonucunda reaktif olmasıdır (52). Nakil öncesi bilateral nativ nefrektomi yapılan hastalarda da BKNV gözlenmiş olup bu durum BKNV’nin sadece böbrekte değıl, üreter ve mesane mukozasında yerleşmesi ve reaktif olması ile açıklanabilir.

İmmüsupresyonun BKNV gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Doğal öldürücü (Natural Killer; NK) hücreler, CD8+ T hücreler ve CD4+ T hücreler viral enfeksiyonlara yanıtta önemli görevler üstlenir. Antikor düzeyi yüksek olan hastalarda viral yükü çok olmasına rağmen klinik gelişmeyebilirken; viral yükü düşük ancak antikor düzeyi de düşük olan hastalarda enfeksiyon tehlikeli olabilir. Bu nedenle alıcıdaki hücreyel ve humoral immün yanıt eksikliği, viral replikasyona bağlı BKNV gelişiminde belirleyici rol oynar (50).

Primer enfeksiyon sonrası BKV böbrek, üreter ve mesane epiteli içinde latent kalır. BKV böbrek tübül epitel hücrelerine tropizm gösterir ve replikasyon bu hücrelerde gerçekleşir (50). Reaktivasyon döneminde tübül hücresinde, geniş nükleer ve perinükleer virüs içeren inklüzyonlar oluşur. Enfekte hücrelerde nükleer ve sitoplazmik şişme, hücre membranlarında parçalanma, çekirdek zarında rüptür ve nekroz görülür (53). Lizise uğrayan enfekte hücrelerdeki viral partiküllerin tübüler lümene ve interstisyel aralığa dökülmesi ile hücreden hücreye yayılım gerçekleşir. Dökülen nekrotik hücreler lümen içi silindirler oluşturur, geride kalan bazal membranda soyulmalar olur (54). Tübüler kapiller duvarda meydana gelen yıkım sonucunda virüsün vasküler yayılımı gerçekleşir (55). Vasküler yayılım, tübüler kapiller hasar ve nekroz oluşumu; greft disfonksiyonu ve greft kaybıyla sonuçlanır.

BKVN'nin sıklıkla böbrek nakillerinde görülüp, diğer solid organ nakillerinde görülmemesinin nedeni belirsizliğini korumaktadır. Böbreğin çıkarılması ve yerleştirilmesi sırasında meydana gelen iskemik hasar genellikle diğer solid organ nakillerinde görülmemektedir. Bu durum iskemik hasarın, viral replikasyon için çevresel rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Polyoma virüslerin genomu; erken, geç ve kodlama yapmayan bölge (noncoding control region; NCCR) olmak üzere üç gen bölgesi içerir. Erken gen bölgesi, büyük T (large T; LT) ve küçük T (small T; ST) antijenlerini; geç gen bölgesi ise yapısal kapsid proteinleri (VP1, VP2, VP3) ile yapısal olmayan bir proteini (agnoprotein) kodlamaktadır. Genom dizilimindeki farklılıkların hastalık gelişimi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda NCCR'de yüksek oranda dizilim değişkenliği gösterilse de hastalık üzerindeki rolü hala belirsizdir (50).

2.2.3. Risk Faktörleri

2.2.3.1. Alıcı ve Vericiye Bağlı Risk Faktörleri

Böbrek nakli sonrası BKVN gelişimi ile ilgili halen tartışmalı olan birçok risk faktörü bildirilmiştir. Alıcıya bağlı risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, beyaz ırk, DM ve gecikmiş greft fonksiyonudur. Vericiye bağlı risk faktörleri ise ileri yaş, kadın cinsiyet, BKV veya CMV varlığı, kadaverik verici ve soğuk iskemi zamanıdır (2).

2.2.3.2 Virüs İlişkili Risk Faktörleri

Virüs ilişkili faktörlerden VP-1 ve NCCR polimorfizminin hastalık üzerine olan etkisi netleştirilememiş çelişkili sonuçlar mevcuttur (56,57). Diğer polyomavirüs enfeksiyonlarının varlığı halinde BKV enfeksiyon riskinin azaldığı öne sürülmüş; Cheng ve arkadaşlarının 200 böbrek nakilli hasta ile yaptığı çalışmada, JC virüsü grubunda BK virüsü sıklığının daha az olduğu raporlanmıştır (58).

2.2.3.3 HLA Uyum ve Viremi İlişkisi

Viral enfeksiyonlara karşı hücrel ve humoral immün yanıtın oluşumunda, MHC sınıf I ve II tarafından CD8+ ve CD4+ T lenfositlere antijen sunumu büyük önem arz etmektedir. CD8+ T lenfositler bazı viral enfeksiyonlara yanıtta baskın iken; CD4+ T lenfositler BKV enfeksiyonunda daha sık bulunmuştur (59-61). Bu nedenle BKV enfeksiyonunda hem sınıf I hem de sınıf II MHC antijenlerini değerlendirmek önemlidir. Klinik açıdan MHC tarafından kodlanan HLA gruplarının alıcı ve verici arasındaki uyumu BKV enfeksiyonunun seyrini etkileyebilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, bazı HLA gruplarındaki uyum, düşük BK viremi riski ile ilişkili bulunmuştur (62).

2.2.3.4. İndüksiyon ve İdame Tedavisi

Son yıllarda nakil sonrası MMF ve TAC gibi güçlü immünsupresif ilaçların kullanımının yaygınlaşması, akut rejeksiyon oranlarında hızlı bir azalma ile birlikte, BKVN insidansında artış meydana getirmiştir (50).

ATG ile indüksiyon alan hastalarda BKV enfeksiyon riski, indüksiyon almayanlara göre yüksek bulunmuştur. IL-2 reseptör antagonistleri ise BKV enfeksiyonu ile ilişkili görülmemektedir (63).

Kortikosteroidlerin BKV reaktivasyonu üzerine spesifik etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Fakat TAC, MMF ve KS kombinasyonunun BKV replikasyonu ve BKVN gelişim riskini arttırdığı prospektif çalışmalarla kanıtlanmıştır (64).

Kalsinörin inhibitörlerine bakıldığında takrolimus, siklosporine göre daha yüksek oranda BKV reaktivasyonu ile ilişkili görülmektedir (65). İn vitro çalışmalarda, siklosporinin viral replikasyonu baskılayarak BKV'ye karşı antiviral etki gösterdiği öne sürülmüş, bu etki TAC grubunda gözlenmemiştir (66,67).

Tek başına MMF tedavisinin BKV enfeksiyonuna etki gösterip göstermediği belirsizken; MMF ve TAC tedavilerinin birlikte kullanımının BKV enfeksiyon riskini arttırdığı kanıtlanmıştır (64,68).

mTOR-i (Mammalian Target of Rapamycin inhibitörleri) Everolimus ve Sirolimus ile ilgili klinik veriler, diğer immünsupresif ilaçlara göre daha kısıtlıdır. Genel olarak mTOR-i kullanan hastalarda BK viremi ve BKVN oranları düşük olarak raporlanmıştır (69-72). Son zamanlarda BK viremi ve BKVN saptanan hastaların immünsupresif tedavilerinin mTOR-i ile değiştirilmesinin, viremiyi azaltıp greft sağkalımını arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (6,73).

2.2.3.5. Nakil Sonrası Risk Faktörleri

Böbrek nakli sonrası üreteral stent yerleştirilmesi -ürolojik komplikasyonları azaltırken- BK viremi ve BKVN gelişimi açısından bağımsız risk faktörüdür. Rutin üreteral stent yerleştirme işleminin, BKV enfeksiyonu ve diğer dezavantajlar göz önüne alınarak tekrar değerlendirilmesi önerilmiştir (74).

2.2.4. Klinik

BK virüs böbrek nakli alıcılarında tübülointerstisyel nefrit ve nadiren üreter darlığına neden olur. Kemik iliği nakli alıcılarında tipik olarak hemorajik ve non-hemorajik sistite yol açarken; böbrek nakli alıcılarında sistit nadirdir (75).

BKVN genellikle asemptomatik, hızlı veya yavaş seyredebilen progresif kreatinin artışı ile kendini gösterir. BK viremi ve BKVN gelişimi genellikle nakil sonrası ortalama 10 ay içinde görülmekle birlikte nakilden günler sonra veya nakilden 5 yıl sonra BKV gelişimi bildiren çalışmalar da mevcuttur (76-78).

BKVN'nin klinik seyrinde gelişen kronik geri dönüşümsüz değişikliklere bağlı olarak; viral yükte azalma sağlansa bile greft fonksiyonunda düzelme olmayabilir. Yüksek oranda greft kaybı nedeniyle, erken ve doğru tanı konulması oldukça önemlidir (79,80).

2.2.5. Tanı

BKV tanısı; viral sitopatik etkilerin (idrar decoy hücreleri), virüsün kendisinin (kan, idrar veya böbrek dokusunda) ve böbrekte BKVN ilişkili histolojik bulguların saptanmasına dayanır (50).

2.2.5.1. Sitoloji

İdrarda BKV ile enfekte hücrelere böbrek karsinom hücrelerine benzemelerinden ötürü “decoy hücresi” adı verilmektedir; transisyonel ve tübüler hücrelerden, genellikle daha geniş yuvarlak çekirdeğe ve çekirdek içinde yoğun granüler bazofilik inklüzyon cisimciğine sahip olmaları ile ayrılırlar.

Decoy hücrelerinin pozitif öngörü değeri % 20 civarındadır. Ayrıca; adenovirüs ve sitomegalovirüs gibi diğer virüs enfeksiyonları ile karışabilmesi, BKVN için kesin tanı koydurulmaması ve diğer tetkikler ile BKV idrarda pozitif saptanırken sitolojik anormalliklerin olmayabilmesi nedeni ile decoy hücrelerinin BKV enfeksiyonunda duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür (81).

2.2.5.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

BKV enfeksiyonunda öncelikle virüri oluşmaktadır. Virüri, BKV’nin idrar PZR ile analizi yanı sıra BKV kapsül proteini VP1 için mRNA düzeyi ölçülerek de tespit edilebilmektedir.

İdrarda DNA PZR yükü $>10^7$ kopya/mL olan değerler, pozitif kabul edilmektedir (82). BK virüri testinin avantajları; BKVN için negatif öngörü değerinin yüksek olması, viremi gelişimi öncesindeki 6-12 haftalık pencere döneminin tespitini sağlaması, non-invaziv olması, daha az maliyet ve araç gerekliliğidir. Dezavantajları ise BKVN için pozitif öngörü değerinin düşük olması ve immünsupresif tedavinin azaltılması sonrasında plazma BKV yüküne göre gecikmiş azalmaz. Bu durum immünsupresif tedavinin gereğinden fazla azaltılmasına yol açarak rejeksiyon riskinde artışa neden olabilir (83,84).

İdrarda VP1 mRNA yükü $>6,5 \times 10^5$ kopya/nanogram olan değerlerin BKVN ile korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (85). Ancak VP1 mRNA ölçümü için üriner hücrelerden ekstraksiyonu gerektiğinden hatalı sonuçlara neden olabilmektedir. Bu teknik zorluklar nedeni ile kullanımı kısıtlıdır (86,87).

BKV enfeksiyonunda virüriden sonra viremi oluşmaktadır. Viremi, BKV serum PZR analiz yöntemi ile ölçülmektedir, pencere dönemi 6-12 haftadır (83). BKV tanısında %50 pozitif %100 negatif öngörü değeri ile BKV enfeksiyonunu önceden kestirmede güvenilir bir yöntemdir (55). Plazmada DNA PZR yükü $>10^4$ kopya/mL olan değerler BKVN ile korelasyon göstermektedir (82).

Plazma DNA PZR yükü $>10^4$ kopya/mL olan hastalarda biyopsi ile BKVN bulguları gösterilemese bile “olası BKVN” tanısı düşünülerek gerekli tedavi düzenlemeleri yapılmalıdır (88,89).

2.2.5.3. Böbrek Biyopsisi ve Histolojik Özellikler

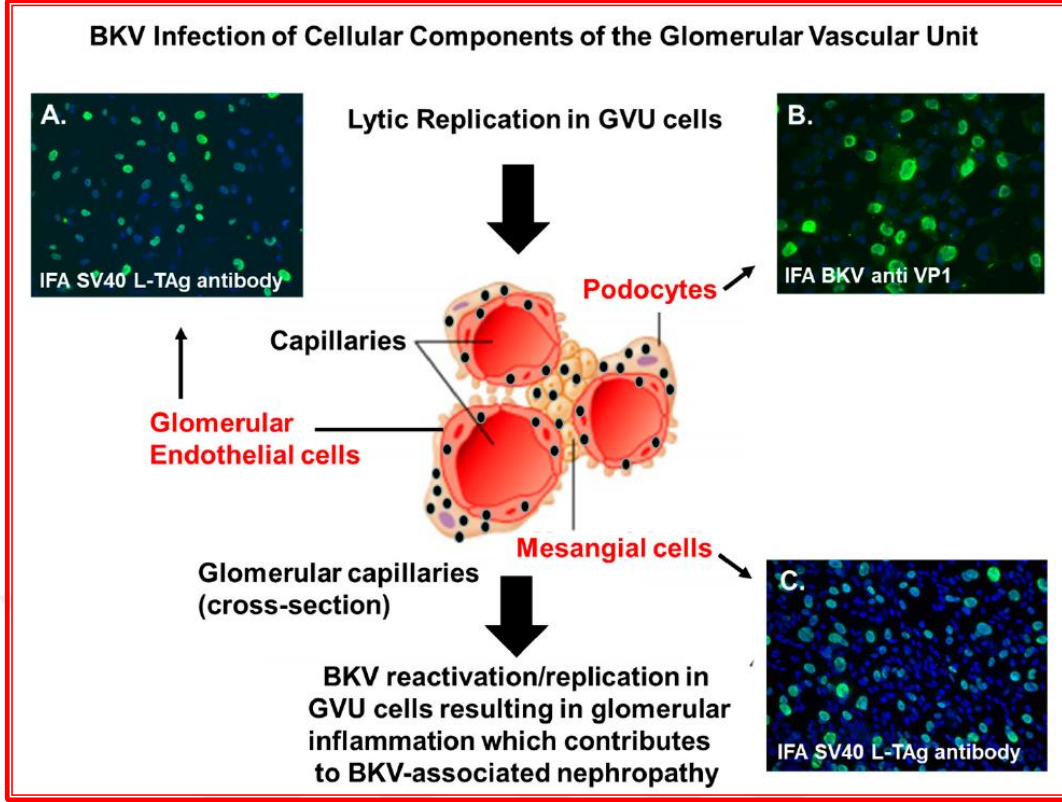
BKVN tanısı için altın standart, biyopsi ile tübül veya Bowman kapsülü epitelyum hücrelerinde BKV inklüzyon cisimciklerinin ve inflamatuvar infiltrasyon ile fibrozisin gösterilmesidir. BK virüs nefropatisi, 3 ayrı histolojik evreye ayrılabilir (55);

Evre A: Kortikal veya medüller kesitlerde, çekirdek içi viral çoğalmanın bulunmasıdır. İnterstisyel inflamasyon çok az düzeyde veya yoktur. İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi biyopsi örneğinin %10’ undan fazlasını etkilemez. Genellikle tedaviye tam yanıt alınır ve uzun süreli greft sağkalımı ile sonuçlanır.

Evre B: Kortikal ve medüller tübüler kesitlerde epitelyal hücre parçalanması, tübüler bazal membranların ortaya çıkması ve interstisyel ödem ile birlikte viral aktivasyon belirtileri izlenir. Belirgin mononükleer hücre infiltratları olmasına rağmen tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis %50’den daha azdır. SDBH’na ilerleme oranı %50 civarındadır. Ayırıcı tanıda akut tübüler nekroz ve akut rejeksiyon göz önünde tutulmalıdır.

Evre C: Viral çoğalma, tübüler epitelyal hasar ile birlikte dir. Fibrozis ve tübüler atrofi biyopsi örneğinin %50’sinden fazlasını etkiler. Fibrozis geri dönüşümsüzdür ve büyük oranda greft kaybı ile sonuçlanır. Histolojisi kronik allogreft nefropati ile benzerlik gösterir.

Işık mikroskopisinde görülen sitopatik etkiler tipik olmakla beraber BKVN için patognomonik değildir. BKV proteinlerine (SV40) karşı antikorları kullanan immünohistokimyasal boyama yöntemi ile BKVN tanısının duyarlılığı ve özgünlüğünde artış sağlanabilmektedir. Elektron mikroskopisinde, yaklaşık 40 nm boyutundaki zarfsız viral partiküller gösterilebilmektedir (80,90,91) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Glomerüler vasküler ünite (GVU) hücrelerinin BKV ile enfeksiyonu. BKV ile enfekte olmuş GUV hücrelerinin immüno Floresan boyanmaları görülmektedir. **(A)** 96 saat boyunca BKV ile enfekte edilerek SV40-Büyük T antijenine (LTag) karşı monoklonal antikorlar ile boyanan glomerüler endotel hücreleri. **(B)** 96 saat boyunca BKV ile enfekte edilerek BKV majör kapsid proteini VP1'e karşı monoklonal antikorlarla boyanmış podo sitler. **(C)** 96 saat boyunca BKV ile enfekte edilerek SV40'ı (LTag) hedef alan bir monoklonal antikor ile boyanan mezangial hücreler. Nükleuslar 6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) ile mavi olarak boyandı. Tüm görüntüler, x200 büyütmede CCD kamera monte edilmiş bir Nikon TE2000S mikroskobu kullanılarak elde edildi (91).

BKVN'de görülen sitopatik değişikliklerin tübülleri fokal ya da diffüz etkileyebilmesi veya izole olarak medullada bulunabilmesi nedeniyle, tek örnek incelemesinde biyopsilerin üçte birinde tanı gözden kaçmaktadır (75). Bu nedenle medullayı da içeren en az 2 örnekte değerlendirme yapılmalıdır. Allogreft disfonksiyonunda biyopsi sonucu negatifken BK viremi varsa, tanı "olası BKVN" olarak değerlendirilmelidir (80, 90).

BK virüs nefropatisinin histolojik görünümü, akut hücresel rejeksiyonu taklit edebilir veya her iki olay eş zamanlı gerçekleşmiş olabilir. Viral nefropati ile birliktelik gösteren akut rejeksiyonun kesin tanısı ancak endarterit, fibrinoid vasküler nekroz, glomerülit veya kompleman yıkım ürünü olan C4d'nin peritübüler kapiller boyunca birikiminin saptanması ile konur (43). BKVN'de C4d birikimi tübüler bazal membrandır (92). BKVN'de uygun tedavi yaklaşımı immünsupresif tedaviyi azaltmak iken; akut rejeksiyonda ise tam tersine güçlü immünsupresif ajanlar verileceğinden iki durumun ayrımı çok önemlidir.

BANFF çalışma grubu üyeleri olan Nickleit ve arkadaşları tarafından 2018'de yayınlanan bir çalışmada, BKVN saptanan hastalarda prognozu öngörmek amacıyla yeni bir histolojik sınıflandırma önerilmiştir (Tablo 2.3) (93).

Tablo 2.3. Polyomavirüs nefropatisi (PVN) için BANFF Histolojik Sınıflandırma Sistemi (93)

PVN ^{a,d} Sınıf 1		PVN ^{a,d} Sınıf 2		PVN ^{a,d} Sınıf 3	
pvl ^b	Banff ci skoru ^c	pvl ^b	Banff ci skoru ^c	pvl ^b	Banff ci skoru ^c
1	0-1	1	2-3	-	-
-	-	2	0-3	-	-
-	-	3	0-1	3	2-3

^aPVN'nin histolojik sınıfları, intrarenal pvl ve Banff ci skorlarının morfolojik derecesi ile tanımlanır.

^bPvl skorlaması, viral olarak indüklenen tübüler değişikliklerin tüm biyopsi örneğindeki yaygınlığına dayanır. Tübüler kesit başına bir veya daha fazla hücrede, intranükleer viral inklüzyon cisimcikleri (tip 1 veya 2) ve/veya SV-40 T antijenine karşı pozitif IHK reaksiyonu olan bir tübül “pozitif tübül” olarak kabul edilir. Tüm biyopsi örneğindeki (mevcut tüm kor, korteks ve medulla için) pozitif tübüler kesitlerin toplam yüzdesi belirlenir; pvl 1: tüm tübüllerin ≤ 1 'i pozitif; pvl 2: tüm tübüllerin >1 ila ≤ 10 'u pozitif; pvl 3: tüm tübüllerin >10 'u pozitif.

^cBanff ci skorlaması kortikal alanlardaki interstisyel fibrozis dokusunun yaygınlığına dayanır. ci 0: kortikal alanın ≤ 5 'inde interstisyel fibrozis dokusu var; ci 1: kortikal alanın $6-25$ 'inde hafif interstisyel fibrozis dokusu var; ci 2: kortikal alanın $26-50$ 'sinde orta derecede interstisyel fibrozis dokusu var; ci 3: kortikal alanın >50 'sinde orta derecede interstisyel fibrozis dokusu var.

^dPVN sınıf 1–3'te, interstisyel inflamasyon(i) ve tubulitis(t) Banff skorları 0 ile 3 arasında değişebilir. PVN sınıf 1'de genellikle önemli bir inflamatuvar reaksiyon yoktur.

PVN ve rejeksiyon (akut, kronik, hücre aracılı ve/veya antikör aracılı) eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir. PVN sınıfları, Banff sınıflandırması ve lezyon skorlaması için belirlenmiş kurallar çerçevesinde belirlenmelidir. PVN tanısını kesinleştirmek veya dışlamak için, en az birinde medulla kısımlarını da içerecek şekilde en az iki kor biyopsinin değerlendirilmesi gereklidir.

2.2.5.4. İdrar Elektron Mikroskopisi

İdrarda elektron mikroskopisi ile saptanabilen silindir benzeri polyomavirus birikintileri “Haufen” olarak tanımlanmaktadır. BKVN için %90’ın üzerinde duyarlılık ve özgüllük raporlanmıştır. Buna rağmen tanısal tetkik olarak kullanımı için bağımsız prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Taramadan ziyade tedavinin takibi veya diğer klinik testleri doğrulama amaçlı kullanılabilir (94, 95).

2.2.5.5. Seroloji

Erişkinlerde BKV seroprevalansı %80’lere ulaşmakta olup virüse karşı oluşan antikorlar tanıda kullanılmamaktadır.

2.2.6. Tarama Testleri

BKV enfeksiyonunun en sık gözleendiği süreç nakil sonrası ilk 2 yıl olup; ilk 6 ayda ayda bir kez, sonraki dönemde ise 9-12-18 ve 24. aylarda tarama yapılması önerilmektedir. Ayrıca açıklanamayan kreatinin yüksekliği durumunda ve akut rejeksiyon tedavisi sonrası da BKV taraması önerilmektedir (96).

Tarama testleri olarak idrarda (virüri) ya da kanda (viremi) BKV DNA ölçümü kullanılabilir (95). Bazı merkezler tarama yöntemi olarak sadece plazma BKV DNA ölçümünü kullanmaktadır. BKV PZR testinin sensitivite ve spesifitesi merkez bağımlı olup, tarama ve preemtif stratejinin belli organ nakli merkezlerinde uygulanması önerilir.

Plazmada ölçülen 10.000 kopya/mL ve üzeri BKV DNA düzeyleri ile BKVN arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Pozitif test 4 hafta içinde tekrarlanarak doğrulanmalıdır. Eğer kontrol plazma BKV DNA pozitif ise, değerlendirme ve tedavi kreatinin değerlerine göre şekillenir. Serum kreatinin değerlerinde artış var ise biyopsi önerilir, artış yok ise immünsupresyon azaltılarak tespit edilemeyen düzeyler ölçülene kadar iki haftada bir BKV DNA takibine devam edilir. Takip sırasındaki kreatinin artışlarında da biyopsi önerilmektedir (82).

2.2.7. Tedavi

BKV enfeksiyonunun tedavisi virüsün eliminasyonu, akut rejeksiyondan kaçınılması ve nakil böbrek fonksiyonlarının korunmasını hedefler. Tedavi yaklaşımları; immünsupresif tedavinin azaltılması/değiştirilmesi ve kinolon,

leflunomid, sifovir, intravenöz immünglobulin (IVIG) gibi yardımcı tedavilerin kullanılmasını içerir. Spesifik antiviral tedavi mevcut değildir.

BKVN gelişen nakil böbreklerin % 40 ila % 60'ında progresif fonksiyon kaybı gelişmektedir. Bu nedenle BKVN gelişiminin önlenmesi, yani hastaların virüri/viremi açısından düzenli takip edilerek nefrit gelişiminden önce gerekli müdahalenin yapılması, tedaviden daha güvenli ve etkili bir yol olarak gözükmektedir (50).

2.2.7.1. İmmüsupresif Tedavinin Düzenlenmesi

BKV enfeksiyonunun spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavide en etkin yöntem tarama yöntemleri ile viral replikasyonun erken saptanarak immüsupresyonun azaltılmasıdır. İmmüsupresif tedavinin hızlı azaltılması akut rejeksiyon riski oluşturabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Literatüre bakıldığında bu tedavilerin etkinliği ve birbirine olan üstünlükleri ile ilgili ileri araştırmalara gerek olduğu görülmektedir (37,97). Transplantasyondan sonraki dönemin özelliğine göre immüsupresyonun azaltılmasında çok farklı protokoller benimsenebilir. Günümüzde seçkin olan yaklaşımlardan birisi, antiproliferatif ilaçların kesilerek viral replikasyonu in-vitro koşullarda engellediği bilinen mTOR inhibitörlerine geçilmesidir. Ayrıca uygulanan kalsinorin inhibitörü ya da antiproliferatif ilacın dozunun azaltılması, takrolimus-siklosporin dönüşümü, MMF-AZA dönüşümü gibi alternatifler denenebilir (9).

BKVN hastaları için immüsupresif tedavilerin kan düzeyleri; takrolimus için <6 ng/mL, siklosporin için <150 ng/mL, sirolimus için <6 ng/mL ve mikofenolat mofetil için günlük doz ≤1000 mg olarak hedeflenmelidir. İlerlemiş hastalık durumlarında daha düşük düzeyler hedeflenebilir. Son zamanlarda daha düşük CNI düzeyi öneren çalışmalar da raporlanmıştır (95).

2.2.7.2. Yardımcı Tedaviler

İmmüsupresyon tedavisinin azaltılmasına rağmen viremi düzeyleri yüksek seyreden hastalarda yardımcı tedaviler denenebilir. Kinolon, leflunomid, sifovir, IVIG, küçük kontrolsüz çalışmalarda BKVN için immüsupresyonun azaltılması yanında adjuvan olarak kullanılmışlardır. Ancak bu ilaçların standart

immünsupresyonun azaltılmasının yanı sıra tek başına etkisini inceleyen çalışma yoktur.

Kinolonlar DNA giraz inhibisyonu aracılığıyla in vivo ve in vitro anti BKV etkinlik gösterirler. Profilaktik siprofloksasin kullanımının kök hücre nakli alıcılarında etkili olabileceği gösterilmiştir (98).

Leflunomidin, aktif metabolitine dönüştükten sonra, pirimidin sentezini inhibe ederek antiviral etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Josephson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MMF tedavisi kesildikten sonra 6 ay boyunca idame leflunomid tedavisi uygulanmış ve leflunomid kan düzeyi 40 mikrogram/mL üstünde kalan hastalarda viral yükte anlamlı düşüş saptanmıştır (99).

Sidofovir, nükleozid analogu olup CMV retiniti tedavisinde onay almıştır. BKVN tedavisinde 0,25-1 mg/kg dozunda 1-3 hafta aralıklarla uygulanmıştır. Vakaların %12-35'inde anterior üveit görülmüştür (100). Bazı çalışmalarda böbrek fonksiyonlarında düzelme saptanırken, anlamlı yararın gösterilemediği çalışmalar da vardır (101-103). Hastalar kreatinin düzeyi, lökosit sayısı ve görme semptomları açısından takip edilmelidir.

IVIG, BK virüse karşı direk nötralize edici antikorlar içermektedir, önerilen doz 0,2-2 g/kg'dır. Etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (104).

2.2.7.3. BKVN ve Akut Rejeksiyon

Nakil böbrek biyopsisinde bazen BKVN ve akut rejeksiyon eş zamanlı saptanabilir. Bu durumda immünsupresif tedavinin dikkatli bir şekilde arttırılması düşünülebilir. ATG tedavisi uygulanacak ise rejeksiyonun kontrolü ve BKVN açısından kar-zarar oranı dikkatli değerlendirilmelidir (63).

2.2.7.4. Yeniden Nakil (Retransplantasyon)

Yapılan çalışmalarda, BKVN'ne bağlı greft kaybı olan hastalarda ikinci nakil güvenli bir seçenek olarak görülmüştür (105). Fakat nakil öncesi viral klirens sağlanamamış hastalarda rekürrens riski daha yüksek bulunmuştur (106). BKVN nedeniyle ikinci kez nakil olan olgularda yoğun immünsupresif tedaviden kaçınılmalı ve daha sık aralıklarla BKV açısından takip edilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.09.2019 tarihli (Karar No: 836) etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar kılavuzu prensiplerine uyulmuştur.

3.1. Hasta Tanımı ve Sayısı

Araştırmamız; retrospektif ve tek merkezli olarak planlandı.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde Ocak 2010 ile Haziran 2019 tarihleri arasında böbrek nakli yapılarak sonrasında takip edilen 2028 hastanın kayıtları incelendi.

Bu hastalar arasından çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre;

- 1) 18 yaşın üzerinde olan,
- 2) Böbrek nakli sonrası poliklinik takiplerinde BK viremi (serum BKV PZR DNA $\geq$ 10.000 kopya/mL) saptanmış olan,
- 3) BK viremi saptandığında son 3 ay içerisinde mTOR inhibitörü kullanılmamış olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan dışlama kriterlerine göre; yeterli veriye ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu kriterleri karşılayan toplam 86 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Nakil Alıcısı Hastalara Uygulanan Rutin Tedavi Protokolü

Nakilden hemen sonra hastaların risk değerlendirmesine göre indüksiyon tedavisi verilmiştir. İndüksiyon tedavisi amaçlı pulse steroid tedavisine ek olarak yüksek risk grubundaki hastalarda ATG veya basiliksimab tedavisi tercih edilmiştir. ATG veya basiliksimab verilip verilmemesine hastanın nakil öncesi alloimmünizasyon ve doku uyumuna göre belirlenen immünolojik risk kategorisine göre karar verilmiştir.

İdame tedavisi amaçlı hastaların vücut ağırlığına uygun dozda ve uygun serum konsantrasyonlarına erişebilecek düzeyde takrolimus verilmiştir. MMF standart 2 gr/gün dozunda, prednizolon ise taburculukta 20 mg/gün başlanıp tedricen 1. yıl sonunda 5 mg/gün doza indirilmiştir. Hasta takiplerinde gözlenen yan etkiler, ilaç

toksisitesi ve enfeksiyon durumlarına göre ilaç dozları ve ilaç seçimleri modifiye edilmiştir.

Profilaksi tedavisinde her hastaya “Pnömosistis jiroveci” profilaksisi için 6 ay Trimetoprim sülfametoksazol verilmiştir. CMV profilaksisi açısından Valgansiklovir tedavisi 100 gün süresince verilmiştir. Antifungal profilaksi olarak nistatin tedavisi nakil sonrası ilk 3 ay verilmiştir.

BK viremi saptanması sonrasında hastaların klinik özellikleri, böbrek fonksiyonları ve viral yük her hasta için ayrı ayrı göz önüne alınarak immüsupresif tedavi rejiminde değişiklikler yapılmıştır. Çalışmadaki hastaların tedavi değişiklikleri incelendiğinde; bir kısmında MMF dozunun azaltıldığı, bir kısmında MMF’in tamamen kesilerek yalnızca TAC+KS ile tedaviye devam edildiği, bir kısmında ise MMF kesilerek yerine Everolimus başlandığı görülmüştür. Çalışmadaki hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı ve gruplar arası verilerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi detaylı olarak tartışılacaktır.

3.3. Verilerin Toplanması ve Çalışmaya Dahil Edilen Bilgiler

Hastane Başhekimliğinden veri kullanım izni alınarak, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik hasta bilgi yönetimi ve arşiv sistemi olan MİA-MED sistemi üzerinden ve Organ Nakli Birimi Hasta Dosyaları taranarak, hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası döneme ait klinik ve laboratuvar verilerine ulaşıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, KBH etyolojisi, nakil tarihi, verici tipi, doku uyumları, nakil sonrası uygulanan indüksiyon ve idame tedavi rejimleri, BK viremi ilk tespit tarihi, BKV saptanması sonrasında verilen immüsupresif tedavi rejimleri, böbrek biyopsisi yapılan hastaların biyopsi sonuçları, serum kreatinin ve tGFH değerleri (nakil sonrasında, BKV saptandığı anda, BKV saptanmasından sonraki 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki kontrolünde olmak üzere), plazmada PZR yöntemi ile ölçülen BKV DNA düzeyleri (BKV saptandığı anda, BKV saptanmasından sonraki 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki kontrolünde olmak üzere), BKV saptanmasından sonraki 12 aylık takip süresi boyunca rejeksiyon gelişip gelişmediği ve rejeksiyon gelişmiş ise tarihi kaydedildi.

3.4. İstatistiksel analiz

Araştırma verisi, IBM SPSS Paket Programı versiyon 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ($\pm$) standart sapma, frekans dağılımı sayı ve yüzde olarak sunuldu. Araştırmadan elde edilen veri setinde sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği; Shapiro-Wilk Testi, Skewness (çarpıklık) ve Kurtosis (basıklık) değerleri, Q-Q plot grafikleri ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalar, normal dağılıma uyan ikili gruplar için Bağımsız Örneklem T-testi ile normal dağılıma uymayan ikili gruplar için Mann Whitney-U Testi ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan çoklu gruplar için karşılaştırmalar Kruskal Wallis Testi ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlere ait öncesi sonrası karşılaştırmalarda Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı. Sınıflanmış durumdaki kategorik değişkenler ise Pearson Ki-Kare Testi (yerine göre Fisher'in Kesin Testi) ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verilerin Tanımlayıcı İstatistikleri

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri ve KBH etyolojileri

Dağılım	
Yaş (yıl) (Ort±Ss)	45,6 ± 12,7
Cinsiyet	n (%)
Kadın	24 (27,9)
Erkek	62 (72,1)
Verici Tipi	n (%)
Canlı	67 (%77,9)
Kadavra	19 (%22,1)
KBH Etiyolojisi	n (%)
DM	14 (%16,3)
HT	16 (%18,6)
Glomerülonefrit	11 (%12,8)
Ürolojik hastalıklar	20 (%23,3)
Polikistik böbrek hastalığı	5 (%5,8)
Diğer Nedenler	6 (%7,0)
Bilinmeyen	14 (%16,3)
Doku uyumu (Ort±Ss)	1,98 ± 1,62

Ort: ortalama, Ss: standart sapma, KBH: Kronik böbrek hastalığı DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon

Tablo 4.1 incelendiğinde, çalışmadaki hastaların yaş ortalamasının 45,6±12,7 yıl olduğu görülmektedir. Hastaların 24'ü kadın (%27,9), 62'si erkeklerden (%72,1) oluşmaktadır. Hastaların 67'sine canlı vericiden (%77,9), 19'una ise kadaverik vericiden (%22,1) böbrek nakli yapılmıştır. Çalışmadaki hastaların KBH etyolojileri incelendiğinde 14'ünde Diyabetes Mellitus, 16'sında hipertansiyon tanısı mevcuttur. Hastaların 11'inde Glomerülonefrit (nefritik sendrom, Good Pasture sendromu, IgA nefropatisi, Alport sendromu, Wegener granülomatozu, fokal segmental glomeruloskleroz, membranöz nefropati) tanısı konulmuştur. Hastaların 20'sinde

ürolojik hastalıklar (benign prostat hiperplazisi, vezikoüreteral reflü, nefrolitiazis, renal hipoplazi), 5'inde polikistik böbrek hastalığı bulunurken, 6'sında ise ilaç ilişkili nefropati, sistemik lupus eritematozus, ailesel akdeniz ateşi, fabry hastalığı, renal hücreli karsinom, multipl myelom gibi diğer nedenler mevcuttur. Kalan 14 hastada ise altta yatan etyolojik neden bilinmemektedir. Hastaların verici ile olan HLA uyumuna bakıldığında hastaların doku uyumu ortalaması $1,98 \pm 1,62$ olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2. Hastalara nakil sonrasında verilen indüksiyon ve idame tedavileri ile BKV saptanması sonrasında verilen immünsupresif tedavi rejimleri

	Dağılım
İndüksiyon Tedavisi	n (%)
ATG	48 (%55,8)
Basiliksimab	32 (%37,2)
Verilmemiş	6 (%7,0)
İdame İmmünsupresif Tedavi	n (%)
TAC+MMF+KS	86 (%100)
BK viremi sonrası İmmünsupresif Tedavi	n (%)
TAC+EVL+KS	51 (%59,3)
TAC+MMF(%50)+KS	27 (%31,4)
TAC+KS	8 (%9,3)
Nakil-BKV tespiti arası süre (Ay)(Ort±Ss)	11,0 ± 15,8

Ort: ortalama, Ss: standart sapma, ATG: Anti-timosit globulin, TAC: Takrolimus, KS: Kortikosteroid, MMF: Mikofenolat mofetil, MMF(%50): Mikofenolat mofetil- %50 doz azaltılmış, EVL: Everolimus, BKV: BK Virüs.

Tablo 4.2'de hastalara uygulanan farklı aşamalardaki immünsupresif ilaç kullanımları görülmektedir. İndüksiyon tedavisi için hastaların %55,8'ine ATG, %37,2'sine Basiliksimab uygulanmış ve %7'sine ise indüksiyon tedavisi verilmemiştir. Hastaların tamamına idame tedavide ilk olarak TAC+MMF+KS kombinasyonu verilmiştir. Hastalarda BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immünsupresif tedaviler ise şu şekildedir; %59,3'ünde MMF kesilip tedaviye

Everolimus eklenerek TAC+EVL+KS kombinasyonu verilmiştir. %31,4’ünde MMF ilaç dozu %50 azaltılarak TAC+MMF(%50)+KS kombinasyonu verilmiştir. %9,3’üne ise MMF kesilerek TAC+KS kombinasyonu verilmiştir. Nakilden BK viremi tespitine kadar geçen süre ortalama $11,0 \pm 15,8$ ay olarak saptanmıştır.

Tablo 4.3. BK viremi saptanan hastalara yapılan böbrek biyopsisi sonuçları

Böbrek Biyopsisi	n (%)
Var	33 (%38,4)
Yok	53 (%61,6)
Biyopsi Sonucu	n (%)
Polyomavirüs nefropatisi	25 (%75,8)
Nonspesifik tübülitis	7 (%21,2)
Yetersiz biyopsi	1 (%3,0)

Tablo 4.3’te çalışmadaki hastalara yapılan böbrek biyopsisi sonuçları görülmektedir. Toplam 33 hastaya biyopsi yapılmış olup, 25 hastada biyopsi ile “Polyomavirüs nefropatisi” (BKVN) tanısı doğrulanmıştır. Diğer 8 hastada ise biyopsi ile BKVN tanısı kesinleştirilememiş ancak diğer nedenlerle açıklanamayan kreatinin yüksekliği ve BK viremi varlığı nedeniyle “olası BKVN” tanısı düşünülerek immüsupresif tedavileri düzenlemiştir.

4.2. Verilerin tedavi grupları arasında karşılaştırmalı değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların verileri, BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre TAC+EVL+KS / TAC+MMF(%50)+KS / TAC+KS (sırasıyla n=51, n=27, n=8) şeklinde 3 gruba ayrılarak, gruplar arasında karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

Tedavi grupları arasında verici tipi (canlı / kadavra), doku uyumu (0/6 - 6/6), cinsiyet (kadın / erkek), KBH etyolojisi ve indüksiyon tedavisi (ATG / Basiliksimab / verilmemiş) açısından dağılımın benzer olduğu; kategorik olarak bakıldığında tedavi grupları ile bu değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Çalışmadaki hastaların takip süresince ölçülen BKV PZR kopya sayılarına göre tedavi yanıtları belirlenmiş olup; ölçülen son BKV değerine göre <300 kopya/mL olanlar “tam yanıt”, <10.000 kopya/mL olanlar “kısmi yanıt”, ≥10.000 kopya/mL olanlar ise “tedaviye yanıt” olarak belirlenmiştir.

Çalışmadaki hastaların takip süresince ölçülen serum kreatinin değerlerine göre de tedavi yanıtları belirlenmiş olup; ölçülen son kreatinin değerinde tanı anında ölçülen kreatinin değerine göre artış olmayanlar “tedavi yanıt”, %25’den fazla artış olanlar ise “tedavi yanıt” olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.4. BKV kopya sayılarına göre belirlenen tedavi yanıtlarının BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırılması

BKV (kopya/mL) sayılarına göre tedavi yanıtı				
Tedavi	Tam Yanıt (BKV<300)	Kısmi Yanıt (BKV<10.000)	Yanıt	p*
	n (%)	n (%)	n (%)	
TAC+EVL+KS (n:51)	13 (%25,5)	19 (37,3)	19 (37,3)	0,006
TAC+MMF(%50)+KS (n:27)	24 (%51,9)	8 (%29,6)	5 (%18,5)	
TAC+KS (n:8)	7 (%87,5)	0 (%0)	1 (%12,5)	

*Pearson Ki-kare Testi, p<0,05 anlamlıdır.

Tablo 4.4 incelendiğinde TAC+EVL+KS alan hasta grubunda “tam yanıt” oranının diğer tedavi gruplarına göre daha düşük olduğu, “kısmi yanıt” oranlarının TAC+MMF(%50)+KS alan hasta grubuyla kısmen benzer olduğu, “tedaviye yanıt” hasta oranının ise TAC+EVL+KS alan hasta grubunda diğer tedavi gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir. BKV kopya sayılarına göre tedaviye yanıt oranı en yüksek hasta grubu TAC+KS alanlar olarak saptanmıştır. Tedavi grupları arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 4.5. BK virüs titrelerinin BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırılması

Ölçüm Zamanı	BKV PZR (Kopya/ml)			
	TAC+EVL+KS (n:51)	TAC+MMF(%50)+KS (n:27)	TAC+KS (n:8)	p*
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Tanı BKV	640272 ± 888180	263210 ± 1023090	461394 ± 1000507	0,003
1.ay BKV	527739 ± 1074322	108214 ± 338667	362844 ± 764173	0,0001
3.ay BKV	402999 ± 1407398	8750 ± 24014	72928 ± 172964	0,0001
6.ay BKV	225289 ± 922516	9576 ± 36063	127186 ± 336503	0,002
12.ay BKV	81348 ± 236081	24175 ± 92429	54573 ± 127503	0,005

*Kruskal Wallis Testi, $p < 0,05$ anlamlıdır.

Tablo 4.5’de BK virüs titrelerinin BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırılması görülmektedir. Tanıda, 1.ay, 3.ay, 6. ay ve 12.ayda ölçülen ortalama BKV kopya sayılarının TAC+EVL+KS alan hastalarda diğer tedavi gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir. Bunu TAC+KS alan grup takip etmekte iken çalışma süresince ölçülen ortalama BKV kopya sayılarının TAC+MMF(%50)+KS verilen grupta en düşük olduğu görülmektedir. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.6. BK viremi saptanması sonrasında uygulanan tedavi protokollerine göre plazma PZR ile ölçülen BKV DNA titrelerinin zamana göre değişimi

BKV PZR (Kopya/mL)			
Ölçüm Zamanı	TAC+EVL+KS		
	n	Ort ± Ss	p*
Tanı BKV	51	640272 ± 888180	
1.ay BKV	51	527739 ± 1074322	0,038
3.ay BKV	51	402999 ± 1407398	0,0001
6.ay BKV	49	225289 ± 922516	0,0001
12.ay BKV	33	81348 ± 236081	0,0001
Ölçüm Zamanı	TAC+MMF(%50)+KS		
	n	Ort ± Ss	p*
Tanı BKV	27	263210 ± 1023090	
1.ay BKV	22	108214 ± 338667	0,003
3.ay BKV	22	8750 ± 24014	0,0001
6.ay BKV	21	9576 ± 36063	0,0001
12.ayBKV	19	24175 ± 92429	0,002
Ölçüm Zamanı	TAC+KS		
	n	Ort ± Ss	p*
Tanı BKV	8	461394 ± 1000507	
1.ay BKV	7	362844 ± 764173	0,176
3.ay BKV	6	72928 ± 172964	0,028
6.ay BKV	7	127186 ± 336503	0,018
12.ay BKV	6	54573 ± 127503	0,028

*Wilcoxon Testi, p<0,05 anlamlıdır.

Tablo 4.6’da BK viremi saptanması sonrasında uygulanan tedavi protokollerine göre plazma PZR ile ölçülen BKV DNA titrelerinin zamana göre değişimi gösterilmiştir. TAC+EVL+KS tedavisi uygulanan grupta; tanıda ölçülen BKV titresine göre 1.ayda, 3.ayda, 6.ayda ve 12.ayda ölçülen BKV titrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüş saptanmıştır (p<0,05). Benzer şekilde TAC+MMF(%50)+KS tedavisi uygulanan grupta da; tanıda ölçülen BKV titresine göre 1.ayda, 3.ayda, 6.ayda ve 12.ayda ölçülen BKV titrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüş saptanmıştır (p<0,05). TAC+KS tedavisi uygulanan grupta 1.ayda ölçülen BKV titreleri tanıda ölçülen değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemiş (p>0,05); ancak 3.ay, 6.ay ve 12.ayda ölçülen BKV titrelerinde

tanıda ölçülen BKV titresine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüş saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.7. BKV kopya sayılarına göre tedaviye yanıtı olarak belirlenen hasta grubunda BK virüs titrelerinin BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırılması

BKV PZR (Kopya/ml)					
Ölçüm Zamanı	TAC+EVL+KS		TAC+MMF(%50)+KS		p*
	n	Ort $\pm$ Ss	n	Ort $\pm$ Ss	
Tanı BKV	19	967210 $\pm$ 1154986	5	1154685 $\pm$ 2356727	0,455
1.ay BKV	19	940121 $\pm$ 1456352	4	433111 $\pm$ 764866	0,194
3.ay BKV	19	965180 $\pm$ 2202792	2	1696 $\pm$ 2399	0,023
6.ay BKV	18	597875 $\pm$ 1472379	3	62134 $\pm$ 90269	0,070
12.ay BKV	10	264093 $\pm$ 380668	3	148341 $\pm$ 222254	0,398

*Wilcoxon Testi, $p<0,05$ anlamlıdır. 3. ay BKV için karşılaştırmalı analiz sonucunda $p=0,023$ saptanmış olsa da gruplar arası hasta dağılımlarının heterojenliği nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmemektedir.

Tablo 4.7’de plazma PZR ile ölçülen BKV DNA kopya sayılarına göre tedaviye yanıtı olarak belirlenen hastaların; BK virüs titrelerinin BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırmalı analizi gösterilmiştir. TAC+KS uygulanan tedavi grubunda BKV kopya sayılarına göre “tedaviye yanıtı” olarak belirlenen yalnızca bir hasta olduğundan istatistiksel olarak analize dahil edilememiştir. 3.ay BKV titreleri için yapılan karşılaştırmalı analiz sonucunda $p=0,023$ saptanmış olsa da gruplar arası hasta dağılımlarının heterojen olması ve TAC+MMF(%50)+KS uygulanan hasta grubunda 3.ay BKV titresini ölçülmüş yalnızca 2 hasta olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmemektedir. Sonuç olarak tanıda, 1.ayda, 3.ayda, 6.ayda ve 12.ayda ölçülen BKV titrelerine bakıldığında tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Serum kreatinin değerlerine göre belirlenen tedavi yanıtlarının BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırılması

Kreatinin (mg/dL) değerlerine göre tedavi yanıtı			
Tedavi	Tedavi Yanıtlı	Tedavi Yanıtsız (≥%25 artış)	
	n (%)	n (%)	p*
TAC+EVL+KS (n:51)	45 (%88,2)	6 (%11,8)	0,024
TAC+MMF(%50)+KS (n:27)	23 (%85,2)	4 (%14,8)	
TAC+KS (n:8)	4 (%50,0)	4 (%50,0)	

*Pearson Ki-kare Testi, p<0,05 anlamlıdır.

Tablo 4.8 incelendiğinde TAC+EVL+KS alan hasta grubu ile TAC+MMF(%50)+KS alan hasta grubunun tedavi yanıt oranlarının benzer olduğu görülmektedir. Her iki grubun da tedaviye yanıt oranı TAC+KS alan hasta grubuna göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Gruplar arası tedavi yanıt oranlarındaki bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 4.9. BK viremi saptanması sonrasında 12 aylık takipteki rejeksiyon gelişimi oranlarının BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırılması

Rejeksiyon Gelişimi			
Tedavi	Rejeksiyon yok	Rejeksiyon var	p*
	n (%)	n (%)	
TAC+EVL+KS (n:51)	46 (%90,2)	5 (%9,8)	0,893
TAC+MMF(%50)+KS (n:27)	25 (%92,6)	2 (%7,4)	
TAC+KS (n:8)	7 (%87,5)	1 (%12,5)	

*Pearson Ki-kare Testi, p<0,05 anlamlıdır.

BK viremi saptanmasından sonraki 12 aylık takip süresi boyunca çalışmadaki 86 hastanın 8'inde (%9,3) rejeksiyon gelişmiştir. BK viremi saptanmasından rejeksiyon gelişimine kadar geçen süre ortalama $3,7 \pm 3,0$ ay olarak bulunmuştur.

Çalışmadaki hastalar BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immünsupresif tedavi protokollerine göre gruplandırıldığında; rejeksiyon gelişme oranlarında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Çalışmadaki hastaların BKV kopya sayılarına göre belirlenen tedavi yanıt oranları incelendiğinde; verici tipine (canlı / kadavra) göre, doku uyumuna (0/6 - 6/6) göre, cinsiyete (kadın / erkek) göre, KBH etyolojisine göre ve verilen indüksiyon tedavisine (ATG / Basiliksimab / verilmemiş) göre tedavi yanıt oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmadaki hastaların serum kreatinin değerlerine göre belirlenen tedavi yanıt oranları incelendiğinde; cinsiyete (kadın / erkek) göre, doku uyumuna (0/6 - 6/6) göre, KBH etyolojisine göre ve verilen indüksiyon tedavisine (ATG / Basiliksimab / verilmemiş) göre tedavi yanıt oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Verici tipine göre tedavi yanıt oranları incelendiğinde canlı vericili hastalarda kadaverik vericili hastalara göre tedavi yanıt oranının belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür; bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmadaki hastalarda rejeksiyon gelişimi oranları incelendiğinde; verici tipine (canlı / kadavra) göre, doku uyumuna (0/6 - 6/6) göre, cinsiyete (kadın / erkek) göre, KBH etyolojisine göre ve verilen indüksiyon tedavisine (ATG / Basiliksimab / verilmemiş) göre rejeksiyon gelişimi oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişen hastalarda uygun bir vericiden yapılan böbrek nakli, yaşam kalitesi ve sağkalım açısından tüm diyaliz modellerinden daha üstün olduğu kanıtlanmış bir yöntemdir (1).

Son yıllarda immüsupresif tedavilerin yaygın olarak kullanımı sonrası, böbrek nakli hastalarında akut rejeksiyon oranlarında azalma ile birlikte hasta ve greft sağkalım oranlarında iyileşme sağlanmıştır. Ancak bu potent immüsupresif ilaçların kullanımı artmış enfeksiyon riskine de yol açmaktadır ve son yıllarda özellikle BK virüs nefropatisi (BKVN) prevalansında artış ile ilişkili bulunmuştur (2,3).

BKVN insidansı son yıllarda giderek artmıştır olup greft fonksiyonu ve greft sağkalımı açısından günümüzde hala önemli bir problemdir (5). Şimdiye kadar tariflenen antiviral tedavilerin BKVN’de etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir (6). Bu nedenle mevcut tedavi önerileri, polyomavirüs ile mücadelede tek etkili araç olarak, immüsupresif tedavinin azaltılmasına yöneliktir (7).

mTOR inhibitörlerinin kalsinorin inhibitörleri ile karşılaştırıldığında daha az nefrotoksik etkiye sahip olması, bu ajanların böbrek naklinde kullanımı yönünde birçok klinisyeni cezbetmiştir. Pascual ve arkadaşları tarafından 2018 yılında sonuçları yayınlanan TRANSFORM çalışmasında böbrek nakli hastalarında kalsinorin inhibitörü ve kortikosteroide ek olarak verilen Everolimus ve MMF’in etkinliği değerlendirilmiş; hafif-orta derecede immünolojik risk altındaki böbrek nakli alıcılarında immüsupresif etkinlik ve greft fonksiyonunun korunmasını açısından Everolimus ve MMF benzer sonuçlar göstermiştir. Ek olarak Everolimus kolunda BK virüs enfeksiyonu MMF koluna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. (%4.3, %8.0, sırasıyla) (107). Tek başına MMF tedavisinin BKV enfeksiyonuna etki gösterip göstermediği belirsizken; MMF ve TAC tedavilerinin birlikte kullanımının BKV enfeksiyon riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (64,68). Birçok çalışmada mTOR inhibitörü kullanan hastalarda BK viremi ve BKVN oranları düşük olarak raporlanmıştır (69-72). BK viremi ve BKVN saptanan hastaların immüsupresif tedavilerinin mTOR inhibitörü ile değiştirilmesinin, viremiyi azaltıp greft sağkalımını arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (6,73).

Bu çalışmada BK viremi saptanan hastaların immünsupresyon tedavisine mTOR inhibitörlerinin eklenmesinin; BK viremi ve BKVN seyrine olan etkisinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Merkezimizde Ocak 2010 ile Haziran 2019 tarihleri arasında böbrek nakli yapılarak sonrasında takip edilen 2028 hastanın kayıtları incelenerek BK viremi saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Böbrek nakli yapılmış olan tüm hasta popülasyonunda (2028 hasta); çalışmaya dahil edilen 86'sında (%4,2) BKV pozitif bulunurken, 1942'sinde (%95,8) negatif bulunmuştur. Böbrek nakli alıcılarında BK viremi insidansının %20, BKVN gelişme sıklığının %5 civarı olduğu tahmin edilmektedir (39,41,42,44,45). Çalışmamızda saptanan BK viremi insidansının literatürde öngörülenden daha düşük olmasının; nakil sonrası dönemde kontrole gelmeyen ve takipsiz kalan hastaların varlığına ve BKV taramasının rutin olarak uygulanmadığı dönemdeki hastaları da kapsamına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Verilen indüksiyon tedavisine göre BK viremi pozitif ve negatif olan hastaların dağılımına bakıldığında ATG alan 722 hastanın 48'inde (%6,6) BKV pozitif, 674'ünde (%93,4) BKV negatif saptanmıştır. Basiliximab alan 809 hastanın 32'sinde (%4,0) BKV pozitif, 777'sinde (%96,0) BKV negatif saptanmıştır. İndüksiyon tedavisi verilmeyen 497 hastanın ise 6'sında (%1,2) BKV pozitif, 491'inde (%98,8) BKV negatif saptanmıştır. İndüksiyon tedavisi verilmeyen hastalarda BKV oranı en düşük bulunurken, ATG verilen hastalardaki BKV saptanma oranının Basiliximab verilen ve indüksiyon tedavisi verilmeyen hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Daha önce yapılan çalışmalarda da ATG ile indüksiyon alan hastalarda BKV enfeksiyon riski, IL-2 reseptör antagonistleri alanlara ve indüksiyon almayanlara göre yüksek bulunmuş olup sonuçlarımız ile uyumludur (63).

Böbrek nakli yapılmış olan tüm hasta popülasyonunda (2028 hasta) verici tipine göre BK viremi pozitif ve negatif olan hastaların dağılımına bakıldığında; canlı vericiden nakil yapılan 1657 hastanın 67'sinde (%4,0) BKV pozitif, 1590'ında (%96,0) BKV negatif saptanmıştır. Kadaverik vericiden nakil yapılan 371 hastanın 19'unda (%5,1) BKV pozitif, 352'sinde (%94,9) BKV negatif saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızdaki 86 hastanın tamamına başlangıç idame tedavisi olarak TAC+MMF+KS verilmiştir. İndüksiyon tedavisi için hastaların 48'ine ATG (%55,8),

32'sine Basiliksimab (%37,2) uygulanmış ve 6'sına (%7) ise indüksiyon tedavisi verilmemiştir. BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immünsupresif tedaviler ise şu şekildedir; 51'inde (%59,3) MMF kesilip tedaviye Everolimus eklenerek TAC+EVL+KS kombinasyonu verilmiş, 27'sinde (%31,4) MMF ilaç dozu %50 azaltılarak TAC+MMF(%50)+KS kombinasyonu verilmiş, 8'inde (%9,3) MMF kesilerek TAC+KS kombinasyonu verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların verileri, BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immünsupresif tedavi protokollerine göre TAC+EVL+KS / TAC+MMF(%50)+KS / TAC+KS (sırasıyla n=51, n=27, n=8) şeklinde 3 gruba ayrılarak, gruplar arasında karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

Çalışmadaki hastaların demografik verilerine bakıldığında tedavi grupları arasında yaş, cinsiyet (kadın / erkek), KBH etyolojisi, verici tipi (canlı / kadavra), doku uyumu (0/6 - 6/6) ve indüksiyon tedavisi (ATG / Basiliksimab / verilmemiş) açısından dağılımın benzer olduğu görülmüş; istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

BKVN tanısı için altın standart, biyopsi ile tübül veya Bowman kapsülü epitelyum hücrelerinde BKV inklüzyon cisimciklerinin ve inflamatuvar infiltrasyon ile fibrozisin gösterilmesidir (55). Ancak BKVN'de görülen sitopatik değişikliklerin tübülleri fokal ya da diffüz etkileyebilmesi veya izole olarak medullada bulunabilmesi nedeniyle, tek örnek incelemesinde biyopsilerin üçte birinde tanı gözden kaçmaktadır (75). Bu nedenle medullayı da içeren en az 2 örnekte değerlendirme yapılması, BK viremiye eşlik eden allogreft disfonksiyonunda biyopsi sonucu negatif olsa bile tanının “olası BKVN” olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (80, 90). Bizim çalışmamızda BK viremi saptanması sonrasında toplam 33 hastaya böbrek biyopsisi yapılmış olup, 25 hastada biyopsi ile “Polyomavirüs nefropatisi” (BKVN) tanısı doğrulanmıştır. Diğer 8 hastada ise biyopsi ile BKVN tanısı kesinleştirilememiş ancak diğer nedenlerle açıklanamayan kreatinin yüksekliği ve BK viremi varlığı nedeniyle “olası BKVN” tanısı düşünülerek immünsupresif tedavileri düzenlemiştir.

BK viremi ve BKVN gelişimi genellikle nakil sonrası ortalama 10 ay içinde görülmekle birlikte nakilden günler sonra veya nakilden 5 yıl sonra BKV gelişimi bildiren çalışmalar da mevcuttur (76-78). Bizim çalışmamızda da nakilden BK viremi

saptanmasına kadar geçen süre ortalama $11,0 \pm 15,8$ ay olarak saptanmış olup literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmadaki hastaların takip süresince ölçülen BKV PZR kopya sayılarına göre tedavi yanıtları belirlenmiş olup; ölçülen son BKV değerine göre <300 kopya/mL olanlar “tam yanıt”, <10.000 kopya/mL olanlar “kısmi yanıt”, ≥ 10.000 kopya/mL olanlar ise “tedaviye yanıtı” olarak belirlenmiştir.

BKV kopya sayılarına göre belirlenen tedavi yanıtları, BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırıldığında; TAC+EVL+KS alan hasta grubunda “tam yanıt” oranının diğer tedavi gruplarına göre daha düşük olduğu (sırasıyla %25,5, %51,9 ve %87,5), “kısmi yanıt” oranlarının TAC+MMF(%50)+KS alan hasta grubuyla kısmen benzer olduğu (sırasıyla %37,3, %29,6), “tedaviye yanıtı” hasta oranının ise TAC+EVL+KS alan hasta grubunda diğer tedavi gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir (sırasıyla %37,3, %18,5 ve %12,5). BKV kopya sayılarına göre tedaviye yanıt oranı en yüksek hasta grubu TAC+KS alanlar olarak saptanmıştır. Tedavi grupları arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmadaki hastaların BKV kopya sayılarına göre belirlenen tedavi yanıt oranları incelendiğinde; verici tipine (canlı / kadavra) göre, doku uyumuna (0/6 - 6/6) göre, cinsiyete (kadın / erkek) göre, KBH etyolojisine göre ve verilen indüksiyon tedavisine (ATG / Basiliximab / verilmemiş) göre tedavi yanıt oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

BK virüs titrelerinin BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre gruplar arası karşılaştırılmasında; tanıda, 1.ay, 3.ay, 6. ay ve 12.ayda ölçülen ortalama BKV kopya sayılarının TAC+EVL+KS alan hastalarda diğer tedavi gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bunu TAC+KS alan grup takip etmekte iken çalışma süresince ölçülen ortalama BKV kopya sayılarının TAC+MMF(%50)+KS verilen grupta en düşük olduğu görülmüştür. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak bu farklılığın TAC+EVL+KS alan grupta tanı anında ölçülen ortalama BKV titrelerinin diğer tedavi gruplarına göre belirgin yüksek olmasına bağlı olduğu düşünülmüş olup her tedavi grubu için BKV titrelerinin zamana bağlı değişimi ayrıca analiz edilmiştir.

BK viremi saptanması sonrasında uygulanan tedavi protokollerine göre plazma PZR ile ölçülen BKV DNA titrelerinin zamana göre değişimine bakıldığında; TAC+EVL+KS tedavisi uygulanan grupta tanıda ölçülen BKV titresine göre 1.ayda, 3.ayda, 6.ayda ve 12.ayda ölçülen BKV titrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüş saptanmıştır ($p<0,05$). Benzer şekilde TAC+MMF(%50)+KS tedavisi uygulanan grupta da; tanıda ölçülen BKV titresine göre 1.ayda, 3.ayda, 6.ayda ve 12.ayda ölçülen BKV titrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüş saptanmıştır ($p<0,05$). TAC+KS tedavisi uygulanan grupta 1.ayda ölçülen BKV titreleri tanıda ölçülen değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemiş ($p>0,05$); ancak 3.ay, 6.ay ve 12.ayda ölçülen BKV titrelerinde tanıda ölçülen BKV titresine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüş saptanmıştır ($p<0,05$).

Plazma PZR ile ölçülen BKV DNA kopya sayılarına göre tedaviye yanıtı olarak belirlenen hastaların verileri ayrıca incelenerek; BK virüs titrelerinin BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immünsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırmalı analizi yapılmıştır. TAC+KS uygulanan tedavi grubunda BKV kopya sayılarına göre “tedaviye yanıtı” olarak belirlenen yalnızca bir hasta olduğundan istatistiksel olarak analize dahil edilememiştir. TAC+EVL+KS ve TAC+MMF(%50)+KS alan hastaların tanıda, 1.ayda, 3.ayda, 6.ayda ve 12.ayda ölçülen BKV titrelerine bakıldığında tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmadaki hastaların takip süresince ölçülen serum kreatinin değerlerine göre de tedavi yanıtları belirlenmiş olup; ölçülen son kreatinin değerinde tanı anında ölçülen kreatinin değerine göre artış olmayanlar “tedavi yanıtı”, %25’den fazla artış olanlar ise “tedavi yanıtı” olarak belirlenmiştir. Serum kreatinin değerlerine göre belirlenen tedavi yanıtlarının BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immünsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırmalı analizi yapılmıştır. TAC+EVL+KS alan hasta grubu ile TAC+MMF(%50)+KS alan hasta grubunun tedavi yanıt oranlarının benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Her iki grubun da tedaviye yanıt oranı TAC+KS alan hasta grubuna göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %88,2, %85,2, %50,0) ($p<0,05$). Gruplar arası tedavi yanıt oranlarındaki bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmadaki hastaların serum kreatinin değerlerine göre belirlenen tedavi yanıt oranları incelendiğinde; cinsiyete (kadın / erkek) göre, doku uyumuna (0/6 - 6/6) göre, KBH etyolojisine göre ve verilen indüksiyon tedavisine (ATG / Basiliksimab / verilmemiş) göre tedavi yanıt oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Verici tipine göre tedavi yanıt oranları incelendiğinde canlı vericili hastalarda kadaverik vericili hastalara göre tedavi yanıt oranının belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür; bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

BK viremi saptanmasından sonraki 12 aylık takip süresi boyunca çalışmadaki 86 hastanın 8'inde (%9,3) rejeksiyon gelişmiştir. BK viremi saptanmasından rejeksiyon gelişimine kadar geçen süre ortalama $3,7 \pm 3,0$ ay olarak bulunmuştur.

Çalışmadaki hastalar BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immünsupresif tedavi protokollerine göre gruplandırıldığında; rejeksiyon gelişme oranlarında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmadaki hastalarda rejeksiyon gelişimi oranları incelendiğinde; verici tipine (canlı / kadavra) göre, doku uyumuna (0/6 - 6/6) göre, cinsiyete (kadın / erkek) göre, KBH etyolojisine göre ve verilen indüksiyon tedavisine (ATG / Basiliksimab / verilmemiş) göre rejeksiyon gelişimi oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Polanco ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada BKNV tanısı konulan 15 hastanın 9'unda MMF ve TAC kesilerek tedaviye EVL eklenmiş; EVL eklenen 9 hastanın tamamında kreatinin değerlerinde anlamlı düzelme gözlenmiştir. EVL eklenen 9 hastanın 5'inde BKNV kopya sayısı tamamen negatifleşmiş, 4'ünde ise BKNV titresinde %95 üzerine azalma gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda BKNV'de tedaviye mTOR inhibitörlerinin eklenmesinin vireminin azaltılması ve uzun dönem greft sağkalımının artırılması açısından seçilmiş hastalarda etkili bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (6).

Jacobi ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise BKNV enfeksiyonu saptanan 48 hastanın 28'inde CNİ ve MMF dozu azaltılmış, 20'sinde ise düşük doz CsA+ mTOR inhibitörüne geçilmiştir. BK viremi saptanan hastaların sonuçlarında tedavi grupları arasında farklılık gözlenmemiş; biyopsi ile BKNV tanısı konulan hastalara bakıldığında ise düşük doz CsA+ mTOR inhibitörüne geçilen grupta

greft fonksiyonu ve viral klirens açısından erken dönemde daha iyi sonuçlar alındığı raporlanmıştır (73).

Literatüre bakıldığında BKV enfeksiyonunda mTOR inhibitörlerinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar olmakla birlikte, BK viremi saptanan böbrek nakilli hastalarda MMF doz azaltımı ile tedaviye EVL eklenmesini karşılaştırmalı değerlendiren bir çalışma bulunamamış olup; çalışmamız bu konuda bir ilk olmuştur.

Sonuç olarak BKV titreleri gruplar arası karşılaştırmalı değerlendirildiğinde TAC+EVL+KS verilen hasta grubunda diğer tedavi gruplarına göre yüksek olarak saptanmış ve BKV kopya sayılarına göre belirlenen tedavi yanıtlarına bakıldığında TAC+EVL+KS verilen hasta grubunda “tedaviye yanıtı” hasta oranı diğer tedavi gruplarına göre daha yüksek saptanmış olsa da (sırasıyla %37,3, %18,5, %12,5); bu farklılığın TAC+EVL+KS verilen grupta tanı anındaki BKV titrelerinin de belirgin yüksek olmasına bağlı ortaya çıktığı düşünülmüştür. BKV kopya sayılarına göre “tedaviye yanıtı” olarak belirlenen hastalar ayrıca değerlendirildiğinde; BKV titrelerinin tedavi grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiş olması da bu düşüncüyü desteklemektedir. Ek olarak 12 aylık takip sürecinde BKV titrelerinin zamana bağlı değişimi her bir tedavi grubu için ayrı ayrı değerlendirildiğinde TAC+EVL+KS verilen grup da dahil olmak üzere tüm tedavi gruplarında BKV titrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş saptanmıştır. Serum kreatinin değerlerine göre belirlenen tedavi yanıt oranlarına bakıldığında TAC+EVL+KS ile TAC+MMF(%50)+KS verilen gruplar arası sonuçlar benzer iken; TAC+KS verilen grupta “tedaviye yanıtı” hasta oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla %11,8, %14,8, %50,0).

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif dizaynda olması, incelenen hasta sayısının az olması, tedavi grupları arasında hasta sayılarının homojen dağılıma sahip olmaması ve BK viremi saptanması sonrasında takip süresinin 12 ay ile sınırlı olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Çalışmamızın bulguları bütüncül olarak değerlendirildiğinde böbrek nakli hastalarındaki BK virüs enfeksiyonunda immünsupresyon tedavisine mTOR inhibitörlerinin eklenmesinin etkili ve güvenli bir tedavi alternatifi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha güçlü veriler ve analizlerle değerlendirilmesi açısından daha fazla hasta ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- ❖ Merkezimizde Ocak 2010 ile Haziran 2019 tarihleri arasında böbrek nakli yapılarak sonrasında takip edilen 2028 hastanın kayıtları incelenerek BK viremi saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Böbrek nakli yapılmış olan tüm hasta popülasyonunda (2028 hasta); çalışmaya dahil edilen 86'sında (%4,2) BKV pozitif bulunurken, 1942'sinde (%95,8) negatif bulunmuştur.
- ❖ Böbrek nakli yapılmış olan tüm hasta popülasyonunda (2028 hasta) verilen indüksiyon tedavisine göre BK viremi pozitif ve negatif olan hastaların dağılımına bakıldığında ATG alan 722 hastanın 48'inde (%6,6) BKV pozitif, Basiliksimab alan 809 hastanın 32'sinde (%4,0) BKV pozitif, indüksiyon tedavisi verilmeyen 497 hastanın ise 6'sında (%1,2) BKV pozitif saptanmıştır. ATG verilen hastalardaki BK viremi oranı, Basiliksimab verilen ve indüksiyon tedavisi verilmeyen hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
- ❖ Böbrek nakli yapılmış olan tüm hasta popülasyonunda (2028 hasta) verici tipine göre BK viremi pozitif ve negatif olan hastaların dağılımına bakıldığında; canlı vericiden nakil yapılan 1657 hastanın 67'sinde (%4,0) BKV pozitif, kadaverik vericiden nakil yapılan 371 hastanın 19'unda (%5,1) BKV pozitif saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
- ❖ Çalışmadaki hastaların demografik verilerine bakıldığında tedavi grupları arasında yaş, cinsiyet (kadın / erkek), KBH etyolojisi, verici tipi (canlı / kadavra), doku uyumu (0/6 - 6/6) ve indüksiyon tedavisi (ATG / Basiliksimab / verilmemiş) açısından dağılımın benzer olduğu görülmüş; istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
- ❖ BK viremi saptanması sonrasında toplam 33 hastaya böbrek biyopsisi yapılmış, 25 hastada biyopsi ile “Polyomavirüs nefropatisi” (BKVN) tanısı doğrulanmıştır. Nakilden BK viremi saptanmasına kadar geçen süre ortalama $11,0 \pm 15,8$ ay olarak saptanmıştır.
- ❖ BKV kopya sayılarına göre belirlenen tedavi yanıtları, BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immünsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırıldığında; TAC+EVL+KS alan hasta grubunda “tam yanıt” oranının

diğer tedavi gruplarına göre daha düşük olduğu (sırasıyla %25,5, %51,9, %87,5), “kısmi yanıt” oranlarının TAC+MMF(%50)+KS alan hasta grubuyla kısmen benzer olduğu (sırasıyla %37,3, %29,6), “tedaviye yanıtız” hasta oranının ise TAC+EVL+KS alan hasta grubunda diğer tedavi gruplarına göre daha yüksek olduğu görölmüştür (sırasıyla %37,3, %18,5, %12,5) ($p<0,05$).

- ❖ Çalışmadaki hastaların BKV kopya sayılarına göre belirlenen tedavi yanıt oranları incelendiğinde; verici tipine (canlı / kadavra) göre, doku uyumuna (0/6 - 6/6) göre, cinsiyete (kadın / erkek) göre, KBH etyolojisine göre ve verilen indüksiyon tedavisine (ATG / Basiliksimab / verilmemiş) göre tedavi yanıt oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).
- ❖ BK virüs titrelerinin BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immünsupresif tedavi protokollerine göre gruplar arası karşılaştırılmasında; tanıda, 1.ay, 3.ay, 6. ay ve 12.ayda ölçülen ortalama BKV kopya sayılarının TAC+EVL+KS alan hastalarda diğer tedavi gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu görölmüştür ($p<0,05$). Bunu TAC+KS alan grup takip etmekte iken çalışma süresince ölçülen ortalama BKV kopya sayılarının TAC+MMF(%50)+KS verilen grupta en düşük olduğu görölmüştür ($p<0,05$). Ancak bu farklılığın TAC+EVL+KS alan grupta tanı anında ölçülen ortalama BKV titrelerinin diğer tedavi gruplarına göre belirgin yüksek olmasına bağılı olduğu düşünölmüş olup her tedavi grubu için BKV titrelerinin zamana bağılı değişimi ayrıca analiz edilmiştir.
- ❖ BK viremi saptanması sonrasında uygulanan tedavi protokollerine göre plazma PZR ile ölçülen BKV DNA titrelerinin zamana göre değişimine bakıldığında; TAC+EVL+KS tedavisi uygulanan grupta tanıda ölçülen BKV titresine göre 1.ayda, 3.ayda, 6.ayda ve 12.ayda ölçülen BKV titrelerinde anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,05$). Benzer şekilde TAC+MMF(%50)+KS tedavisi uygulanan grupta da; tanıda ölçülen BKV titresine göre 1.ayda, 3.ayda, 6.ayda ve 12.ayda ölçülen BKV titrelerinde anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,05$). TAC+KS tedavisi uygulanan grupta 1.ayda ölçülen BKV titreleri tanıda ölçülen değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemiş ($p>0,05$); ancak 3.ay, 6.ay ve 12.ayda ölçülen BKV titrelerinde tanıda ölçülen BKV titresine göre anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,05$).

- ❖ Plazma PZR ile ölçülen BKV DNA kopya sayılarına göre tedaviye yanıtı olarak belirlenen hastaların verileri ayrıca incelenerek; BK virüs titrelerinin BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immünsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırmalı analizi yapılmıştır. TAC+KS uygulanan tedavi grubunda BKV kopya sayılarına göre “tedaviye yanıtı” olarak belirlenen yalnızca bir hasta olduğundan istatistiksel olarak analize dahil edilememiştir. TAC+EVL+KS ve TAC+MMF(%50)+KS alan hastaların tanıda, 1.ayda, 3.ayda, 6.ayda ve 12.ayda ölçülen BKV titrelerine bakıldığında tedavi grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
- ❖ Serum kreatinin değerlerine göre belirlenen tedavi yanıtlarının BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immünsupresif tedavi protokollerine göre karşılaştırmalı analizi yapıldığında TAC+EVL+KS alan hasta grubu ile TAC+MMF(%50)+KS alan hasta grubunun tedavi yanıt oranlarının benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Her iki grubun da tedaviye yanıt oranı TAC+KS alan hasta grubuna göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %88,2, %85,2, %50,0) ($p<0,05$).
- ❖ Çalışmadaki hastaların serum kreatinin değerlerine göre belirlenen tedavi yanıt oranları incelendiğinde; cinsiyete (kadın / erkek) göre, doku uyumuna (0/6 - 6/6) göre, KBH etyolojisine göre ve verilen indüksiyon tedavisine (ATG / Basiliksimab / verilmemiş) göre tedavi yanıt oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Verici tipine göre tedavi yanıt oranları incelendiğinde canlı vericili hastalarda kadaverik vericili hastalara göre tedavi yanıt oranının belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).
- ❖ BK viremi saptanmasından sonraki 12 aylık takip süresi boyunca çalışmadaki 86 hastanın 8’inde (%9,3) rejeksiyon gelişmiştir. BK viremi saptanmasından rejeksiyon gelişimine kadar geçen süre ortalama $3,7 \pm 3,0$ ay olarak bulunmuştur.
- ❖ Çalışmadaki hastalar BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immünsupresif tedavi protokollerine göre gruplandırıldığında; rejeksiyon gelişme oranlarında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

- ❖ Çalışmadaki hastalarda rejeksiyon gelişimi oranları incelendiğinde; verici tipine (canlı / kadavra) göre, doku uyumuna (0/6 - 6/6) göre, cinsiyete (kadın / erkek) göre, KBH etyolojisine göre ve verilen indüksiyon tedavisine (ATG / Basiliksimab / verilmemiş) göre rejeksiyon gelişimi oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



7. ÖZET

Böbrek Nakli Hastalarındaki BK Virüs Enfeksiyonunda İmmüsupresyon Tedavisine mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) İnhibitörlerinin Eklenmesinin Etkisi

Böbrek nakli hastalarında BK virüs (BKV) enfeksiyonu sıklığı son yıllarda giderek artmış olup BK virüs nefropatisi (BKVN), greft fonksiyonu ve greft sağkalımı açısından günümüzde önemli bir problemidir. BKV enfeksiyonunun tedavisinde en etkin yöntem tarama yöntemleri ile viral replikasyonun erken saptanarak immüsupresyonun azaltılmasıdır. Ancak immüsupresif tedavinin hızlı azaltılması akut rejeksiyon riski oluşturabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Son yıllarda BK viremi ve BKVN saptanan hastaların immüsupresif tedavilerinin mTOR inhibitörü ile değiştirilmesinin, viremiyi azaltıp greft sağkalımını arttırdığına dair yayınlar mevcuttur.

Bu çalışmada BK viremi saptanan hastaların immüsupresyon tedavisine mTOR inhibitörlerinin eklenmesinin; BK viremi ve BKVN seyrine olan etkisinin retrospektif olarak incelenmesi, elde edilecek sonuçların gelecekte uygulanacak tedavi protokolleri açısından yol gösterici olması amaçlanmıştır.

Ocak 2010 ile Haziran 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde böbrek nakli yapılan ve sonrasında takip edilen 2028 hastanın kayıtları incelenerek BK viremi saptanan 86 hasta çalışmaya alındı. Hastane bilgi yönetim sistemi olan MİA-MED üzerinden ve organ nakli takip dosyaları üzerinden hastaların nakil öncesi döneme ait bilgilerine ve mevcut bilgilerine ulaşılarak kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastaların verileri, BK viremi saptanması sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi protokollerine göre TAC+EVL+KS / TAC+MMF(%50)+KS / TAC+KS (sırasıyla n=51, n=27, n=8) şeklinde 3 gruba ayrılarak gruplar arasında karşılaştırmalı olarak analiz edildi.

Tedavi grupları arasında yaş, cinsiyet, KBH etyolojisi gibi demografik veriler açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). BKV kopya sayılarına göre belirlenen tedavi yanıtları incelendiğinde TAC+EVL+KS alan hasta grubunda “tam yanıt” oranının diğer tedavi gruplarına göre daha düşük olduğu (sırasıyla %25,5, %51,9, %87,5), “kısmi yanıt” oranlarının TAC+MMF(%50)+KS alan hasta grubuyla

kısmen benzer olduğu (sırasıyla %37,3, %29,6), “tedaviye yanıtı” hasta oranının ise TAC+EVL+KS alan hasta grubunda diğer tedavi gruplarına göre daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla %37,3, %18,5, %12,5) ($p<0,05$). BKV titreleri gruplar arası karşılaştırmalı değerlendirildiğinde TAC+EVL+KS verilen hasta grubunda diğer tedavi gruplarına göre yüksek olarak saptandı ($p<0,05$). Bu farklılığın TAC+EVL+KS verilen grupta tanı anındaki BKV titrelerinin de belirgin yüksek olmasına bağlı ortaya çıktığı düşünüldü.

BKV kopya sayılarına göre “tedaviye yanıtı” olarak belirlenen hastalar ayrıca değerlendirildiğinde; BKV titrelerinin tedavi grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p>0,05$). Ek olarak 12 aylık takip sürecinde BKV titrelerinin zamana bağlı değişimi her bir tedavi grubu için ayrı ayrı değerlendirildiğinde TAC+EVL+KS verilen grup da dahil olmak üzere tüm tedavi gruplarında BKV titrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş olduğu saptandı ($p<0,05$).

Serum kreatinin değerlerine göre belirlenen tedavi yanıt oranlarına bakıldığında TAC+EVL+KS ile TAC+MMF(%50)+KS verilen gruplar arası sonuçlar benzer iken ($p>0,05$); TAC+KS verilen grupta “tedaviye yanıtı” hasta oranı anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla %88,2, %85,2, %50,0) ($p<0,05$).

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif dizaynda olması, incelenen hasta sayısının az olması, tedavi grupları arasında hasta sayılarının homojen dağılıma sahip olmaması ve BK viremi saptanması sonrasında takip süresinin 12 ay ile sınırlı olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde böbrek nakli hastalarındaki BK virüs enfeksiyonunda immünsupresyon tedavisine mTOR inhibitörlerinin eklenmesinin etkili ve güvenli bir tedavi alternatifi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha güçlü veriler ve analizlerle değerlendirilmesi açısından daha fazla hasta ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek Nakli, BK Virüs, BK Virüs Nefropatisi, BKVN, mTOR İnhibitörleri, Everolimus

8. ABSTRACT

The Effect of the Addition of mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) Inhibitors to Immunosuppression Treatment in BK Virus Infection in Renal Transplant Recipients

The frequency of BK virus (BKV) infection in renal transplant recipients has increased in recent years and BK virus nephropathy (BKVN) is an important problem in terms of graft function and graft survival. The most effective method in the treatment of BKV infection is to detect early viral replication with screening methods and to reduce immunosuppression. However, caution should be exercised as rapid reduction of immunosuppressive therapy may lead to an acute rejection risk. There are publications in recent years indicating that replacing the immunosuppressive treatments of patients with BK viremia and BKVN with the mTOR inhibitor reduces viremia and increases graft survival.

In this study, it is aimed to retrospectively examine the effect of adding mTOR inhibitors to the immunosuppression treatment of patients with BK viremia; over BK viremia and BKVN course. The results to be obtained are intended to be guiding in terms of future treatment protocols.

Between January 2010 and June 2019, the records of 2028 patients who underwent renal transplantation at Akdeniz University Faculty of Medicine Organ Transplantation Center and followed up were examined and 86 patients with BK viremia were included in the study. The information of the patients before and after the transplantation period were reached via the hospital information management system MIA-MED and organ transplantation follow-up files.

The data of patients included in the study were analyzed as divided into 3 groups as TAC+EVL+CS / TAC+MMF(50%)+CS / TAC+CS (n=51, n=27, n=8, respectively) according to the immunosuppressive treatment protocols applied after detection of BK viremia.

There was no significant difference between the treatment groups in terms of demographic data such as age, gender and CKD etiology ($p>0,05$).

When the treatment responses determined according to the number of BKV copies are examined, the “full response” rate is lower in the patients receiving TAC+EVL+CS compared to the other treatment groups (%25,5, %51,9, %87,5,

respectively), and the “partial response” rates are partially similar to the patients receiving the TAC+MMF(50%)+CS (%37,3, %29,6, respectively), the rate of “unresponsive to treatment” was higher in the patient group receiving TAC+EVL+CS compared to other treatment groups (%37,3, %18,5, %12,5, respectively) ($p<0,05$). When BKV titers were evaluated comparatively between groups, TAC+EVL+CS was found to be higher in the patient group given ($p<0,05$). It was thought that this difference occurred due to the significantly higher BKV titers at the time of diagnosis in the group given TAC+EVL+CS.

When the patients who were determined to be “unresponsive to treatment” according to the number of BKV copies were evaluated separately; BKV titers did not differ significantly between treatment groups ($p>0,05$). In addition, when the time-dependent change of BKV titers was evaluated for each treatment group during the 12-month follow-up period, a statistically significant decrease in BKV titers was found in all treatment groups; including the group given TAC+EVL+CS ($p<0,05$).

When the treatment response rates determined according to serum creatinine values are analyzed, the results between TAC+EVL+CS and TAC+MMF(50%)+CS groups were similar ($p>0,05$); the rate of “responsive to treatment” patients was found to be significantly lower in the group given TAC+CS (%88,2, %85,2, %50,0, respectively) ($p<0,05$).

The limitations of our study are that; single-centered and retrospective design, the small number of patients examined, the number of patients not homogeneously distributed among the treatment groups, and the duration of follow-up was limited to 12 months after the detection of BK viremia.

Considering the results of our study, it is suggested that the addition of mTOR inhibitors to immunosuppression therapy in BK virus infection in renal transplant recipients may be an effective and safe treatment alternative. However, randomized controlled studies with more patients are needed to evaluate this subject with stronger data and analysis.

Key Words: Renal Transplantation, BK Virus, BK Virus Nephropathy, BKVN, mTOR Inhibitors, Everolimus

9. KAYNAKLAR

1. Galla JH, Albert R, Brewer E, et al. Clinical Practice Guideline on Shared Decision-Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(7): 1340-2.
2. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant* 2006; 6(9): 2000-5.
3. Mischitelli M, Bellizzi A, Anzivino E, Fioriti D, Boldorini R, Miglio U, et al. Complications post renal transplantation: literature focus on BK virus nephropathy and diagnostic tools actually available. *Virol J* 2008; 5: 38.
4. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*. 1971; 1(7712): 1253-7.
5. Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch HH. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation* 2009; 87: 621-30.
6. Polanco N, Gonzalez Monte E, Folgueira MD, Morales E, Gutierrez Martinez E, Bengoa I, et al. Everolimus-based immunosuppression therapy for BK virus nephropathy. *Transplantation proceedings*. 2015; 47(1): 57-61.
7. Journal O, Society I. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 136-50.
8. Liacini A, Seamone M, Muruve DA, Tibbles LA. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation*. 2010; 90(12): 1450-7. doi: 10.1097/TP.0b013e3182007be2.
9. Türkmen A. Transplantasyon Nefrolojisi. In: Çakır Ü, Posttransplant Erken Dönemde İmmünesupresif İlaç Yönetimi. Ankara: Buluş tasarım; 2016. 51-58.
10. Vural T. Böbrek nakli alıcılarında kronik rejeksiyon gelişiminde vitamin D ve vitamin D reseptör düzeyinin rolü. 2018.
11. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 (Suppl 1): 1-266.
12. Velde M Van Der, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79(12): 1341-52. doi:10.1038/ki.2010.536
13. Süleymanlar G. Türkiye kronik böbrek hastalığı prevalansı araştırması, Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT). Teknik Rapor. http://www.turkhipertansiyon.org/kongre2010/gultekin_suleymanlar.pdf. Published 2010. Accessed October 3, 2019.
14. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey — the CREDIT study. *Nephrol Dial Transpl* 2011; 26(6): 1862-71. doi:10.1093/ndt/gfq656
15. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389(10075): 1238-52. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5

16. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2017. Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları; 2018. http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/18104_REGISTRY2017_kontrol_v1.pdf.
17. Chen GD, Gu JL, Zhang XD, Qiu J, Wang CX, Chen LZ. Donor factors predictive for poor outcomes of living donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45(4): 1445-8.
18. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, et al. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2012; 26(4): 428-37.
19. Cullen M, Noble J, Erlich H, Thorpe K, Beck S, Klitz W, et al. Characterization of recombination in the HLA class II region. *Am J Hum Genet* 1997; 60(2): 397-407.
20. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012; 12(2): 388-99. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x
21. Valenzuela NM, Reed E. Antibody-mediated rejection across solid organ transplants : manifestations, mechanisms, and therapies. *J Clin Invest* 2017; 127(7): 2492–504. doi: 10.1172/JCI90597
22. McKenna R, Takemoto S, Terasaki P. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation* 2000; 69(3): 319-26.
23. Hourmand M, Cespron-Gautier A, Terasaki PI, Mizutani K, Moreau A, Meurette A et al. Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. *J Am soc nephrol* 2005; 16: 2804-2812.
24. Keven K, Sengul S, Celebi ZK, Tuzuner A, Yalcin F, Duman T, et al. Kidney transplantation in immunologically high-risk patients *Transplant Proc* 2013; 45(3): 919-22.
25. Niederhaus SV, Muth B, Lorentzen DF, WaiP, Pirsch JD, Samaniego-Picota M, et al. Luminex-based desensitization protocols: the University of Wisconsin initial experience. *Transplantation* 2011; 92(1): 12-7.
26. Hao W, Zong H, Cui Y, Zhang Y. The efficacy and safety of alemtuzumab and daclizumab versus antithymocyte globulin during organ transplantation: a metaanalysis. *Transpl Proc* 2012; 44(10): 2955-60.
27. Wagner S, Brennan D. Induction therapy in renal transplant recipients: how convincing is the current evidence? *Drugs* 2012; 72(5): 671-83.
28. Cai J, Terasaki P. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation* 2010; 90(12): 1511-5.
29. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(2): 825-32.
30. Zhang X, Huang H, Han S, Fu S, Wang L. Is it safe to withdraw steroids within seven days of renal transplantation? *Clin Transpl* 2013; 27(1):1-8. doi:10.1111/ctr.12015

31. Cristelli M, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana J, Franco M. Safety profile comparing azathioprine and mycophenolate in kidney transplant recipients receiving tacrolimus and corticosteroids. *Transpl Infect Dis* 2013; 15(4): 369-78.
32. Kwon O, Cho J, Choi J, Park SH, Kim YL, Kim HK, et al. Long term outcome of azathioprine versus mycophenolate mofetil in cyclosporine- based immunosuppression in kidney transplantation: 10 years of experience at a single center. *Transpl Proc* 2013; 45(4): 1487-90. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.046
33. Van Gelder T, Silva HT, De Fijter JW, et al. Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation* 2008; 86(8): 1043–51.
34. Henrik E, Helio Tedesco-S, Alper D, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562-75.
35. Babakir-Mina M, Ciccozzi M, Perno CF, Ciotti M. The novel KI, WU, MC polyomaviruses: possible human pathogens? *The new microbiologica*. 2011; 34(1): 1-8.
36. Bennett SM, Broekema NM, Imperiale MJ. BK polyomavirus: emerging pathogen. *Microbes Infect*. 2012; 14(9): 672-683.
37. Shah A, Kumar V, Palmer MB, Trofe-Clark J, Laskin B, Sawinski D, et al. Native kidney BK virus nephropathy, a systematic review. *Transpl Infect Dis*. 2019; 21(4): e13083. doi: 10.1111/tid.13083.
38. Kaydani GA, Makvandi M, Samarbafzadeh A, Shahbazian H, Hamidi Fard M. Prevalence and Distribution of BK virus Subtypes in Renal Transplant Recipients Referred to Golestan Hospital in Ahvaz, Iran. *Jundishapur journal of microbiology*. 2015; 8(3): e16738.
39. Shah KV DR, Warszawski RM. High prevalence of antibodies to BK virus, an SV40-related papovavirus, in residents of Maryland. *journal of infectious disease*. 1973.
40. Goudsmith J W-vDP, Van Strien A. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. *journal of medical virology*. 1982; 10(2): 91-9.
41. Kuppachi S, Thomas B, Kokko KE. BK virus in the kidney transplant patient. *The American journal of the medical sciences*. 2013; 345(6): 482-8.
42. Demeter LM HM, Thorner AR. Clinical manifestations and diagnosis of JC, BK, and other polyomavirus infections. *Uptodate*. 2013.
43. T. E. BK virus nephropathy as a cause of allograft dysfunction. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics*. 2012.
44. Wadei HM, Rule AD, Lewin M, Mahale AS, Khamash HA, Schwab TR, et al. Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006; 6(5 Pt 1): 1025-32.
45. Hirsch HH. BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005; 41(3): 354-60.
46. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant

- recipients. Bone marrow transplantation. 2008; 41(1): 11-8.
47. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. The Lancet Infectious diseases. 2003; 3(10): 611-23.
 48. Friedman DP, Flanders AE. MR Imaging of BK virus encephalitis. AJNR American journal of neuroradiology. 2006; 27(5): 1016-8.
 49. Hix JK, Braun WE, Isada CM. Delirium in a renal transplant recipient associated with BK virus in the cerebrospinal fluid. Transplantation. 2004; 78(9): 1407-8.
 50. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. Kidney international. 2006; 69(4): 655-62.
 51. Andrews CA, Shah KV, Daniel RW, Hirsch MS, Rubin RH. A serological investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allografts. The Journal of infectious diseases. 1988; 158(1): 176-81.
 52. Nickleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, Del Zenero V, Thiel G, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. The New England journal of medicine. 2000; 342(18): 1309-15.
 53. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Wali R, Cubitt CL, Ramos E. BK polyoma virus allograft nephropathy: ultrastructural features from viral cell entry to lysis. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2003; 3(11): 1383-92.
 54. Nickleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2000; 15(3): 324-32.
 55. Bohl DL, Brennan DC. BK virus nephropathy and kidney transplantation. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2007; 2(1): 36-46.
 56. Memon IA, Parikh BA, Gaudreault-Keener M, Skelton R, Storch GA, Brennan DC. Progression from Sustained BK Viruria to Sustained BK Viremia with Immunosuppression Reduction Is Not Associated with Changes in the Noncoding Control Region of the BK Virus Genome. Journal of transplantation. 2012; 2012: 761283.
 57. Gosert R, Rinaldo CH, Funk GA, Egli A, Ramos E, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. The Journal of experimental medicine. 2008; 205(4): 841-52.
 58. Cheng XS, Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Major EO, et al. Inhibitory interactions between BK and JC virus among kidney transplant recipients. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2011; 22(5): 825-31.
 59. Trydzenskaya H, Sattler A, Muller K, Schachtner T, Dang-Heine C, Friedrich P, et al. Novel approach for improved assessment of phenotypic and functional characteristics of BKV-specific T-cell immunity. Transplantation. 2011; 92(11): 1269-77.
 60. Hammer MH, Brestrich G, Andree H, Engelmann E, Rosenberger C, Tillmann H, et al. HLA type-independent method to monitor polyoma BK virusspecific CD4 and CD8 T-

- cell immunity. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006; 6(3): 625-31.
61. Zimmerer JM, Horne PH, Fiessinger LA, Fisher MG, Pham TA, Saklayen SL, et al. Cytotoxic effector function of CD4-independent, CD8(+) T cells is mediated by TNF- α /TNFR. *Transplantation*. 2012; 94(11): 1103-10.
 62. Masutani K, Ninomiya T, Randhawa P. HLA-A2, HLA-B44 and HLA-DR15 are associated with lower risk of BK viremia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013; 28(12): 3119-26.
 63. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009; 48(6): 772-86.
 64. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005; 5(3): 582-94.
 65. Suwelack B, Malyar V, Koch M, Sester M, Sommerer C. The influence of immunosuppressive agents on BK virus risk following kidney transplantation, and implications for choice of regimen. *Transplantation reviews*. 2012; 26(3): 201-11.
 66. Acott PD, O'Regan PA, Lee SH, Crocker JF. In vitro effect of cyclosporin A on primary and chronic BK polyoma virus infection in Vero E6 cells. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2008; 10(6): 385-90.
 67. Li YJ, Weng CH, Lai WC, Wu HH, Chen YC, Hung CC, et al. A suppressive effect of cyclosporine A on replication and noncoding control region activation of polyomavirus BK virus. *Transplantation*. 2010; 89(3): 299-306.
 68. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003; 18(6): 1190-6.
 69. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation*. 2009; 87(7): 1019-26.
 70. Tedesco Silva H, Jr., Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010; 10(6): 1401-13.
 71. Benavides CA, Pollard VB, Mauiyyedi S, Podder H, Knight R, Kahan BD. BK virus-associated nephropathy in sirolimus-treated renal transplant patients: incidence, course, and clinical outcomes. *Transplantation*. 2007; 84(1): 83-8.
 72. Gralla J, Wiseman AC. Tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate in

- kidney transplantation: improved 3-year graft and patient survival in recent era. *Transplantation*. 2009; 87(11): 1712-9.
73. Jacobi J, Prignitz A, Buttner M, Korn K, Weidemann A, Hilgers KF, et al. BK viremia and polyomavirus nephropathy in 352 kidney transplants; risk factors and potential role of mTOR inhibition. *BMC nephrology*. 2013; 14: 207.
 74. Hashim F, Rehman S, Gregg JA, Dharnidharka VR. Ureteral Stent Placement Increases the Risk for Developing BK Viremia after Kidney Transplantation. *Journal of transplantation*. 2014; 2014: 459-747.
 75. Gupta M, Miller F, Nord EP, Wadhwa NK. Delayed renal allograft dysfunction and cystitis associated with human polyomavirus (BK) infection in a renal transplant recipient: a case report and review of literature. *Clinical nephrology*. 2003; 60(6): 405-14.
 76. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002; 13(8): 2145-51.
 77. Howell DN, Smith SR, Butterly DW, Klassen PS, Krigman HR, Burchette JL, Jr., et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999; 68(9): 1279-88.
 78. Sachdeva MS, Nada R, Jha V, Sakhuja V, Joshi K. The high incidence of BK polyoma virus infection among renal transplant recipients in India. *Transplantation*. 2004; 77(3): 429-31.
 79. Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, Kreps MA, Kremers WK, Gloor JM, et al. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney international*. 2003; 64(2): 665-73.
 80. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Wali R, Nogueira J, Mendley S, Hirsch HH, et al. Improved outcome of polyoma virus allograft nephropathy with early biopsy. *Transplantation proceedings*. 2004; 36(3): 758-9.
 81. Brennan DC MB, Sheridan AM et al. Clinical manifestations and diagnosis of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation. 2015.
 82. Brennan DC MB, Sheridan AM et al. Management of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation. 2015.
 83. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004; 4(12): 2082-92.
 84. Funk GA, Gosert R, Comoli P, Ginevri F, Hirsch HH. Polyomavirus BK replication dynamics in vivo and in silico to predict cytopathology and viral clearance in kidney transplants. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008; 8(11): 2368-77.
 85. Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, Muthukumar T, Lee J, Bang H, et al. Validation of noninvasive diagnosis of BK virus nephropathy and identification of prognostic biomarkers. *Transplantation*. 2010; 90(2): 189-97.

86. Nicleleit V, Steiger J, Mihatsch MJ. Re: noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1. *Transplantation*. 2003; 75(12): 2160-1.
87. Astegiano S, Bergallo M, Terlizzi ME, Sidoti F, Gambarino S, Messina M, et al. Combined measurement of serum DNA and urine VP1 messenger RNA in monitoring BK virus replication in kidney graft recipients. *Transplantation proceedings*. 2011; 43(4): 1052-4.
88. Viscount HB, Eid AJ, Espy MJ, Griffin MD, Thomsen KM, Harmsen WS, et al. Polyomavirus polymerase chain reaction as a surrogate marker of polyomavirus associated nephropathy. *Transplantation*. 2007; 84(3): 340-5.
89. Pollara CP, Corbellini S, Chiappini S, Sandrini S, De Tomasi D, Bonfanti C, et al. Quantitative viral load measurement for BKV infection in renal transplant recipients as a predictive tool for BKVAN. *The new microbiologica*. 2011; 34(2): 165-71.
90. Nicleleit V, Hirsch HH, Binet IF, Gudat F, Prince O, Dalquen P, et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 1999; 10(5): 1080-9.
91. Alcendor DJ. BK polyomavirus virus glomerular tropism: implications for virus reactivation from latency and amplification during immunosuppression. *J Clin Med*. 2019; 8(9). pii: E1477. doi: 10.3390/jcm8091477.
92. Batal I, Zainah H, Stockhausen S, Basu A, Tan H, Shapiro R, et al. The significance of renal C4d staining in patients with BK viruria, viremia, and nephropathy. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2009; 22(11): 1468-76.
93. Nicleleit V, Singh HK, Randhawa P, et al. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 680–693. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017050477>.
94. Singh HK, Andreoni KA, Madden V, True K, Detwiler R, Weck K, et al. Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2009; 20(2): 416-27.
95. Hirsch HH, Randhawa P, Practice ASTIDCo. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013; 13 Suppl 4: 179-88.
96. Halloran PF BJ, Fairchild RL et al. KDIGO Clinical Practice Guideline fort the care of Kidney Transplant Recipients. 2009.
97. Scadden JR, Sharif A, Skordilis K, Borrows R. Polyoma virüs nephropathy in kidney transplantation. *World J Transplant*. 2017; 7(6): 329-338.
98. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005; 40(4): 528-37.
99. Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation*. 2006;

81(5): 704-10.

100. Lopez V, Sola E, Gutierrez C, Burgos D, Cabello M, Garcia I, et al. Anterior uveitis associated with treatment with intravenous cidofovir in kidney transplant patients with BK virus nephropathy. *Transplantation proceedings*. 2006; 38(8): 2412-3.
101. Vats A, Shapiro R, Singh Randhawa P, Scantlebury V, Tuzuner A, Saxena M, et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation*. 2003; 75(1): 105-12.
102. Wu SW, Chang HR, Lian JD. The effect of low-dose cidofovir on the longterm outcome of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009; 24(3): 1034-8.
103. Rinaldo CH, Gosert R, Bernhoff E, Finstad S, Hirsch HH. 1-Ohexadecyloxypropyl cidofovir (CMX001) effectively inhibits polyomavirus BK replication in primary human renal tubular epithelial cells. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010; 54(11): 4714-22.
104. Sener A, House AA, Jevnikar AM, Boudville N, McAlister VC, Muirhead N, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation*. 2006; 81(1): 117-20.
105. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Neff R, Cheng Y, Abbott KC. Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: an OPTN database analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010; 10(5): 1312-5.
106. Geetha D, Sozio SM, Ghanta M, Josephson M, Shapiro R, Dadhania D, et al. Results of repeat renal transplantation after graft loss from BK virus nephropathy. *Transplantation*. 2011; 92(7): 781-6.
107. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Jul; 29(7): 1979-1991. doi: 10.1681/ASN.2018010009.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2019

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Hüseyin KOÇAK
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Böbrek Nakli Hastalarındaki BK Virüs Enfeksiyonunda İmmünpresyon Tedavisine mTOR (Mammalian target of rapamcin) İnhibitörlerinin Eklenmesinin Etkisi
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 836	Tarih: 11.09.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Dr.Öğr.Üyesi M.Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Doç.Dr.Gülşah Özge BAYSAL
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet TÜRKAY
Üye

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Biçe KARSLI
Üye

Doç.Dr.Dijle KILMEN KORGUN
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Oğuz DURSUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)