



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

BÖBREK TRANSPLANTLI HASTALARDA
BK VİRÜS İNFEKSİYONUNDA
TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Kamil Kayaş

Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Halil Yazıcı

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan başta İstanbul Tıp Fakültesi Dahiliye Bölüm Başkanı Prof. Dr. Meliha NALÇACI ve diğer bölüm hocalarıma, dahiliyedeki geçmiş dönem ve şu andaki tüm arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimin ve tezimin her aşamasında bana destek veren, iyi bir hekim ve bilim insanı olarak örnek aldığım değerli hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Halil YAZICI'ya,

Yaşamım boyunca maddi ve manevi destekleri ile hep yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan annem Fadime Kayaş, babam Temür Kayaş'a,

Ayrıca M. Akif Baykal, M. Sercan Kale ve Şaban Eyisaraç'a

Her zaman yanımda olarak beni destekleyen hayat arkadaşım, sevgili eşim İpek Kılıçkırın Kayaş'a

Teşekkür ederim.

Kamil Kayaş – Ocak 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO, GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. BÖBREK TRANSPLANTASYONU.....	5
2.2. BÖBREK TRANSPLANTASYONUNDA İMMÜNSUPRESİF İLAÇ YÖNETİMİ.....	9
2.3. BÖBREK TRANSPLANTASYON KOMPLİKASYONLARI	13
2.3.1. CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR	13
2.3.1.1. Kanama ve Hematom	13
2.3.1.2. Renal Arter Trombozu	13
2.3.1.3. Renal Ven Trombozu	13
2.3.1.4. Renal Arter Stenoza	14
2.3.1.5. Üreter Darlığı	14
2.3.1.6. İdrar Kaçağı.....	14
2.3.1.7. Lenfosit	15
2.3.2. ERKEN DÖNEM MEDİKAL KOMPLİKASYONLAR	15
2.3.2.1. Hiperakut Rejeksiyon.....	15
2.3.2.2. Primer Nonfonksiyone Böbrek.....	16
2.3.2.3. Gecikmiş Allograft Fonksiyonu (DGF)	16
2.3.2.4. Allograft Disfonksiyonu.....	16
2.3.2.5. Akut rejeksiyon	16
2.3.2.5.1. Tanı	17
2.3.2.5.2. Tedavi	17
2.3.2.6. Asid-Baz, Sıvı -Elektrolit Denge Bozukluğu.....	18
2.3.2.7. Enfeksiyon.....	18
2.3.3. GEÇ DÖNEM MEDİKAL KOMPLİKASYONLAR	19

2.3.3.1.	Posttransplant Kardiyovasküler Sorunlar	19
2.3.3.2.	Posttransplant Metabolik Sorunlar	19
2.3.3.3.	Posttransplant İskelet Sistemi Sorunları.....	19
2.3.3.4.	Posttransplant Hematolojik Sorunlar	20
2.3.3.5.	Posttransplant Maligniteler	20
2.3.4.	POSTTRANSPLANT İNFEKSİYON KOMPLİKASYONLARI	21
2.3.4.1.	Posttransplant Profilaksi.....	21
2.3.4.2.	Aşılama.....	22
2.3.4.3.	POSTTRANSPLANT İNFEKSİYONLAR.....	23
2.3.4.3.1.	POSTTRANSPLANT TÜBERKÜLOZ	24
2.3.4.3.2.	POSTTRANSPLANT CMV İNFEKSİYONU	25
2.3.4.3.3.	POSTTRANSPLANT BKV İNFEKSİYONU	26
3.	POLYOMAVİRÜSLER	27
3.1.	BK polyomavirüs, JC polyomavirüs ve diğer insan polyomavirüsler	27
3.1.1.	İNSAN POLYOMAVİRÜSLERİ	27
3.1.2.	VİROLOJİ.....	28
3.1.3.	EPİDEMİYOLOJİ.....	29
3.1.4.	BULAŞ	30
3.1.5.	PATOGENEZ.....	31
4.	BK POLYOMAVİRÜS NEFROPATİSİ	33
4.1.	BÖBREK TRANSPLANTASYONUNDA BKV İLE İLİŞKİLİ NEFROPATİ.....	33
4.1.1.	EPİDEMİYOLOJİ.....	33
4.1.2.	VİROLOJİ.....	35
4.1.3.	PATOGENEZ.....	35
4.1.4.	KLİNİK BULGULAR.....	36
4.1.5.	TARAMA VE TANI	38
4.1.5.1.	Test Yöntemleri.....	39
4.1.6.	TEDAVİ.....	45
4.1.7.	Özel durumlar.....	49
4.1.8.	RENAL RETRANSPLANTASYON	50
5.	GEREÇ VE YÖNTEM	51
5.1.	HASTA GRUBU	51
5.2.	ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ	51
5.3.	İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	51

6. BULGULAR	53
6.1. HASTA GRUBUNA AİT DEMOGRAFİK VERLER.....	53
6.2. HASTA GRUPLARINA AİT KLİNİK VERİLER	54
6.3. İNDÜKSİYON TEDAVİSİ	54
6.4. İMMÜNOSÜPRESYON REJİMLERİ.....	54
6.5. BİYOPSİ ORANLARI	55
6.6. BKV İNFEKSİYONU İLE İLİŞKİLİ BULGULAR	55
6.7. İNDÜKSİYON TEDAVİLERİ VE BKV DÜZEYLERİ.....	56
6.8. İMMÜNOSÜPRESYON VE PRA İLİŞKİSİ	58
6.9. BKV İNFEKSİYONU VE BÖBREK FONKSİYONLARI	59
Kan BKV	61
İdrar BKV	61
Kreatin.....	61
7. TARTIŞMA	66
8. KAYNAKLAR.....	70

TABLO, GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLolar

Tablo 1. İmmüsupresif İlaçların Toksisite Profili	12
Tablo 2. Demografik özellikler	53
Tablo 3. Kronik böbrek hastalığı nedenleri.....	54
Tablo 4. Kalsinörin inhibitörü oranları	55
Tablo 5. Antiproliferatif ajan oranları	55
Tablo 6. Böbrek biyopsi oranları.....	55
Tablo 7. İndüksiyon olarak ATG alan ve almayan hastaların ilk ve son kan, idrar BKV değerleri.....	57
Tablo 8. İndüksiyon olarak basiliksimab alan ve almayan hastaların ilk ve son kan, idrar BKV değerleri	57
Tablo 9. İndüksiyon tedavilerine göre ilk kan ve idrar BKV ortalamaları değişimi.....	58
Tablo 10. İndüksiyon tedavilerine göre son kan ve idrar BKV ortalamaları değişimi.	58
Tablo 11. Pretransplant PRA oranları	58
Tablo 12. Posttransplant PRA oranları.....	58
Tablo 13. Kreatinin değerlerinde değişim.....	59
Tablo 14. Son kan, idrar BKV miktarı ve kreatinin değerleri.....	59
Tablo 15. İmmüsupresif tedavide yapılan ilk değişiklik	60
Tablo 16. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kan, idrar BKV ortalamaları ve kreatinin değerleri.....	61
Tablo 17. İkinci tedavi değişikliği.....	62
Tablo 18. Üçüncü tedavi değişikliği	62
Tablo 19. Dördüncü tedavi değişikliği.....	62
Tablo 20. Beşinci tedavi değişikliği	62
Tablo 21. Kan BKV düzeylerinin tedavi grupları arasındaki değişimi.	64
Tablo 22. Kan BKV konsantrasyonunun tedavi grupları arasındaki değişimi.....	65

GRAFİKLER

Grafik 1. Tx için geçen süre ve kan BKV1 değeri arasındaki korelasyon	56
Grafik 2. İlk tedavi seçeneklerinin dağılımı.....	60
Grafik 3. Tüm hastalarda ilk tedavi öncesi kan BKV ve son tedavi sonrası kan BKV ortalama değerlerin grafiği.	63
Grafik 4 . Tüm hastalarda ilk tedavi öncesi idrar BKV ve son tedavi sonrası idrar BKV ortalama değerlerin grafiği.	63

ŞEKİLLER

Şekil 1. Virüri, viremi ve BKVN seyri.....	36
Şekil 2. Decoy hücrelerini gösteren idrar mikroskopisi.....	41
Şekil 3. Haufen görüntüsü.....	44

KISALTMALAR

ABH	Akut böbrek hasarı
ATG	Anti-timosit globulin
AZA	Azatiyoprin
ARB	Aside dirençli basil
AST-IDCO	Amerikan Transplantasyon Bulaşıcı Hastalıklar Derneği Uygulama Topluluğu
BKV	BK polyomavirüsü
BKVN	BKV ile ilişkili nefropati
CNI	Kalsinörin inhibitörleri
CsA	Siklosporin
CMV	Sitomegalovirüs
DGF	Gecikmiş graft fonksiyonu
DSA	Donör spesifik antikor
EVGR	Erken viral gen bölgesi
FK778	Leflunomidin aktif metabolitinden
FK506, TAC	Takrolimus
GFR	Glomerül filtrasyon hızı
HSV	Herpes zoster virüs
HPV	İnsan polyoma virüsü
HPV6	İnsan polyomavirüsü 6
HPV7	İnsan polyomavirüsü 7
HPV9	İnsan polyomavirüsü 9
HPV10	İnsan polyomavirüsü 10
HPV11	İnsan polyomavirüsü 11
HPV12	İnsan polyomavirüsü 12
HPV13	İnsan polyomavirüsü 13
IGRA	Interferon gamma release assay
İMPDH	İnozin monofosfat dehidrogenaz
İVİG	İntravenöz immünglobulin
İS	İmmünosupresyon
JCV	JC polyomavirüsü
KBH	Kronik böbrek hastalığı

KS	Kortikosteroidler
KBH-KMB	Kronik Böbrek Hastalığı Kemik-Mineral Bozukluğu
KIPV	KI polyomavirüsü
KDIGO	Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların Geliştirilmesi
LVGR	Geç viral gen bölgesi
MCPV	Merkel hücreli polyomavirüs
MPA	Mikofenolat mofetil
MMF	Mikofenolat sodyum
MXPV	Meksika polyomavirüsü
MWPV	Malawi polyomavirüsü
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NHL	Hodgkin dışı lenfomalar
NCCR	Kodlamayan kontrol bölgesi
PRA	Panel reaktif antikor
PRD	Prednizolon, Metilprednizolon
PLS	Yolcu lenfosit sendromu
PTE	Post-transplant eritrositoz
PTLD	Post-transplant lenfoproliferatif hastalık
PCP	Pneumocystis pneumonia
PV	Polyomavirüs
PML	Progresif multifokal lökoensefalopati
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PVN	Polyomavirus Nefropatisi
STLPV	Saint Louis polyomavirüsü
SV40	Simian polyomavirüs virüsü
SDBH	Son dönem böbrek hastalığına
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TSPV	TS polyomavirüsü
TMA	Trombotik mikroanjiyopati
TB	Tüberküloz
VZV	Varicella zoster virüs
WUPV	WU polyomavirüsü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

BÖBREK TRANSPLANTLI HASTALARDA BK VİRÜS İNFEKSİYONUNDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş: Böbrek transplantasyonu sonrası BK polyomavirüs reaktivasyonu yaygındır. Erken allograft kaybı için bir risk faktörüdür. Tedavisinde immünsüpreyonun azaltılması en önemli yaklaşımdır. Bu çalışmada kan ve/veya idrarda BKV DNA saptanan hastalarda immünsüpresif tedavi değişikliğinin etkinliğini ve immünsüpresif tedavinin azaltılmasının güvenilirliğini araştırmak amaçlanmıştır.

Metot: Çalışmamıza İstanbul Tıp Fakültesiden takip edilen kan ve/veya idrarda BKV DNA saptanan 97 hasta alındı. Hastaların dosyaları retrospektif tarandı. İmmünsüpresiflerin azaltılmasına göre hastalar kalsinörin inhibitörün azaltılması, antiproliferatifin azaltılması, mTORi'ne geçiş ve azatioprine geçiş olarak dört gruba ayrıldı. Her tedavi değişikliği öncesi ve sonrasında idrar ve kanda BKV DNA bakıldı. Tüm hastalarda tedavi değişikliği öncesi ve sonrasında panel reaktif antikorlar (PRA) araştırıldı.

Bulgular: 97 hastanın 58'i erkek idi. Yaş ortalaması 47 yıldır. Transplantasyon tarihi ile ilk BKV (kan veya idrar) saptanma arası geçen süre ortalama $757,01 \pm 1243,29$ (22-6021) gün olarak bulundu. İlk kan BKV DNA düzeyi ortalaması 27.328 kopya/mL (51-448.634), idrar BKV DNA düzeyi ortalaması 182.153.695 kopya/mL (251-1.000.000.000) bulundu. 26 (%26,8) hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. 4 hastada (%4,1) BKV nefropatisi saptandı. 13 (%13,4) hastada immünsüpresyon azaltıldıktan sonra PRA pozitifleşti. 28 hastada (%29,2) kalsinörin inhibitörü ve 18 hastada (%18,8) antiproliferatif azaltıldı, 10 hastada (%10,4) hem kalsinörin inhibitörü hem de antiproliferatif azaltıldı, 9 hastada (%9,4) antiproliferatif ilaç olarak azatioprine geçildi. Azatioprin (AZA) alan hastalarda kan BKV DNA düzeyi ilk tedavi değişikliği öncesine göre son tedavi değişikliği sonrası anlamlı olarak azaldığı (p değeri= 0,012) gösterilmiştir.

Sonuç: Posttransplant BKV infeksiyonu tedavisinde immünsüpresyonun azaltılması etkindir. Ancak yeni gelişen PRA nedeniyle hastalar yakından izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: böbrek transplantasyonu, BK polyomavirus, panel reaktif antikor, BK polyomavirus nefropatisi, immünsüpresyon

ABSTRACT

COMPARISON OF TREATMENT APPROACHES IN BK VIRUS INFECTION IN KIDNEY TRANSPLANTED PATIENTS

Background: BK polyomavirus reactivation after renal transplantation is common. It is a risk factor for early allograft loss. Reducing immunosuppression is the most important approach in the treatment. The aim of this study was to investigate the efficacy of immunosuppressive therapy modification and the safety of reducing immunosuppressive therapy in patients with BKV DNA in blood and / or urine.

Methods: 97 patients with BKV DNA detected in blood and / or urine followed by Istanbul Medical Faculty were included in the study. The files of the patients were retrospectively reviewed. According to the reduction of immunosuppressives, patients were divided into four groups as calcineurin inhibitor reduction, antiproliferative reduction, transition to mTORi and azathioprine. BKV DNA was measured in urine and blood before and after each treatment change. Panel reactive antibodies (PRA) were investigated before and after treatment change in all patients.

Results: Of the 97 patients, 58 were male. The average age was 47 years. The mean time between transplantation and first BKV (blood or urine) was 757.01 ± 1243.29 (22-6021) days. The mean blood BKV DNA level of the first blood was found to be 27.328 copies / mL (51-448.634), and the mean urine BKV DNA level was 182.153.695 copies / mL (251-1.000.000.000). Renal biopsy was performed in 26 (26.8%) patients. BKV nephropathy was detected in 4 patients (4.1%). PRA was positive in 13 (13.4%) patients after immunosuppression was reduced. In 28 patients (29.2%) calcineurin inhibitor and in 18 patients (18.8%) antiproliferative reduced, in 10 patients (10.4%) both calcineurin inhibitor and antiproliferative reduced, 9 patients (9.4%) were switched to azathioprine as an antiproliferative drug. It was shown that blood BKV DNA level decreased significantly in patients receiving azathioprine (AZA) after the last treatment change (p value = 0.012).

Conclusions: Reduction of immunosuppression is effective in the treatment of posttransplant BKV infection. However, patients should be closely monitored for newly developed PRA.

Key words: renal transplantation, BK polyomavirus, panel reactive antibody, BK polyomavirus nephropathy, immunosuppression

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek transplantasyonu son dönem böbrek yetersizliğinin en seçkin tedavi yöntemidir. Başarılı böbrek transplantasyonu hastanın yaşam kalitesini iyileştirir ve diyaliz tedavilerine göre mortaliteyi azaltır.

BK polyomavirüsü (BKV), dünya nüfusunun çoğunun böbrek tübüler ve üroepitel hücrelerinde yaşam boyu infeksiyon oluşturan küçük bir DNA virüsüdür. Çoğunlukla asemptomatik geçirilir. Böbrek tansplantasyonu sonrası latent infeksiyonun reaktivasyonu ya da donör kaynaklı yeni infeksiyonun alınması, virüriye (idrarda bozulmamış virüs veya virüs bileşenlerinin tespiti), viremiye (tipik olarak kandaki viral DNA'nın tespiti ile) veya allograft nefropatisine (BKVN; tipik olarak allograft dokusunda virüs veya virüs bileşenlerinin gösterilmesi) yol açabilir. Viral replikasyon, en sık, hücresel bağışıklığın en fazla baskılandığı posttransplant ilk yılda meydana gelir. Virüri ve viremi sıklığı sırasıyla yaklaşık %25 ve %12'sinde tespit edilir. Hemen hemen her zaman önce virüri bunu takiben viremi ve ardından BKVN gelişir. Böbrek trasnplantlıların yaklaşık %1 ila 10'unda BKVN gelişir. BKVN gelişen hastaların %50'si allograftını kaybeder.

BKVN ile ilişkili faktörler arasında indüksiyon tedavisi, alıcının yaşının <18 veya ≥ 60 yıl olması; erkek cinsiyeti; ≥ 4 HLA-A, -B veya -DR uyumsuzluğu ve akut rejeksiyongecirme sayılabilir. Buna karşın bazı faktörler BKVN riskinin azalması ile ilişkilidir. Alıcıda HLA-B51 pozitifliği ve kronik böbrek hastalığı (KBH) nedeninin polikistik böbrek hastalığı olması düşük BKVN riski ile ilişkili bulunmuştur.

BKV infeksiyonunun tedavisinde immünosüpresyonun azaltılması en önemli yaklaşımdır. Rutin kullanım için etkili spesifik bir antiviral veya immünomodülatör tedavi yoktur. Genel olarak, immünsüpresyonun azaltılması hem rutin tarama ile tespit edilmiş viremi olan hastalarda BKVN'nin önlenmesi için hem de BKVN tanısı konulmuş hastaların tedavisi için önerilmektedir. Ancak immünsüpresyonu azaltmak için en uygun yaklaşım bilinmemektedir ve transplantasyon merkezleri arasında değişiklik gösterir.

BKV de immünosüpresyonun azaltılmasına yönelik yaklaşımlar aşağıdaki gibidir:

- Bir kalsinörin inhibitörü (takrolimus veya siklosporin), bir antimetabolit (mikofenolat mofetil / sodyum veya azatiyoprin) ve prednison dan oluşan üçlü bir immünsüpresyon tedavisi alan hastalarda, başlangıçta antimetabolitin dozu %50 azaltılır. BKV viral yükü iki ila dört hafta içinde düşmezse, antimetaboliti tamamen kesilir. İki hafta sonra viral yükte hala bir azalma olmazsa, kalsinörin inhibitörünün dozu %25 ila 50

oranında azaltılır, kan takrolimus seviyesini 4 ila 6 ng/mL veya kan siklosporin seviyesini 60 ila 100 ng /mL arasını hedeflenir.

- Diğer bir yaklaşım, ilk olarak bir veya iki aşamada kalsinörin inhibitörünün dozunu %25 ila %50 düşürmek ve ardından antimetabolitin dozunu %50 oranında azaltmak ve ardından antimetaboliti kesmektir.
- Alternatif bir tedavi yaklaşımı ise hem kalsinörin inhibitörü hem de antimetaboliti eş zamanlı olarak azaltmaktır.

BKVN tedavisinde immünsüpresif tedavinin azaltılması artmış allograft kaybı riski ile ilişkilidir. İmmünsüpresyonun azaltılmasını takiben bu hastalarda rejeksiyon riski artmaktadır. Bu hastalarda allograft kaybının nedenleri %45 hastada gelişen BKVN'si iken %25 hastada akut ve %12 hastada kronik rejeksiyondur.

Bu çalışmada böbrek transplantlı hastalarda BKV enfeksiyonunda immünsüpresif tedavi değişikliklerinin BKV enfeksiyonunun seyrine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca posttransplant dönemde HLA antijenlerine yönelik anti-HLA antikor gelişip gelişmediği, rejeksiyon olup olmadığı da araştırılmıştır. Bu amaçla İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon Polikliniğinden takip edilen hastalar arasından idrar ve kanda PCR ile BKV DNA'sı saptanan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların demografik verileri, KBH etyolojileri, donör tipi, donörlerin yakınlık derecesi, transplantasyon tarihleri, transplantasyonda kullanılan indüksiyon ajanları ve dozları, posttransplant immünsüpresif tedavi, transplante böbrek biyopsisi, immünsüpresyon azaltılması öncesi ve sonraki panel reaktif antikor (PRA) pozitifliği, BKV'nin ilk pozitifleştiği tarih, kan ve idrar BKV DNA değerleri ve immünsüpresif tedavide yapılan değişiklikler araştırılmıştır. Uygun istatistiksel yöntemlerle elde edilen verilerin yorumlanması ile BKV enfeksiyonu tedavisinde en etkin ve güvenilir yaklaşımın belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK TRANSPLANTASYONU

Böbrek transplantasyon son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavi yöntemidir. Başarılı böbrek transplantasyonu hastanın yaşam kalitesini iyileştirir ve diyaliz tedavilerine göre mortaliteyi azaltır (1).

İlk başarılı deneysel böbrek transplantasyonu 1902’de Viyana Tıp Fakültesinde Emerich Ullmann tarafından köpekler üzerinde yapıldı. 1909’da insanda ilk transplantasyon Fransa’da tavşandan alınan böbrek parçasının bir çocuğa nakli ile gerçekleşti. Hasta idrar yaptı, ancak 2 hafta sonra kaybedildi. 1933’de ilk insandan insana böbrek transplantasyon Rus cerrah Varonoy tarafından yapıldı, başarısız oldu. 1940-1950 yıllarında Sir Peter Medawar organ rejeksiyonunun immünolojik nedenlerini gösterdi. Takiben kortizon bulundu ve immün sistemin baskılanması transplantasyon başarısını artırdı. 1950-1953’de 2 ayrı merkezde, fonksiyon gören böbrek transplantasyonu gerçekleşti. 1954’de Bostonda ilk ikizden ikize böbrek nakli gerçekleştirildi. Böylece tek yumurta ikizlerinde transplantasyonlar başladı. 1960’lı yıllarda doku tiplendirilmesinde gelişmeler ve kadavra böbreğin saklanma teknikleri hakkında bilgiler arttı. 1961’de güçlü immünsüpresyon kombinasyonları denenmeye başlandı ve azatiyoprin kullanılmaya başlandı. 1962’de ilk başarılı kadavra böbrek nakli Boston’da aynı merkezde yapıldı, azatiyoprin ile tedavi edildi. Hasta 1 yıl yaşadı. 1963’te azatiyoprin ve steroid kombinasyon tedavileri kullanılmaya başlandı. 1972-1978’de 9 aylık bir çocuğa başarılı transplantasyon yapıldı, siklosporin A kullanılmaya başlandı. Böylece rejeksiyon engellendi, allograft ömrü uzadı. Yeni teknikler yeni ilaçlar ve hasta deneyimlerinin artması ile transplantasyon rutin, güvenli, etkin ve böbrek replasman tedavisinde ilk seçenek olan bir tedavi yöntemi haline geldi. Türkiye de ilk başarılı böbrek transplantasyonu 3 Kasım 1975 de Dr. Mehmet Haberal tarafından juvenil nefronofitizi tanılı 13 yaşında bir hastaya yapılmıştır.

Kronik böbrek hastalığı olup glomerül filtrasyon hızı (GFR) 30 ml/dk/1.73m²’in altına düşen hastaların böbrek transplantasyonu konusunda deneyimli bir nefrolog veya bir transplant merkezi tarafından değerlendirilmesi uygundur. Bu şekilde hastaya nasıl bir böbrek replasman tedavisi uygulanacağı planlanabilir. Böbrek transplantasyonu canlı ve kadavradan olmak üzere iki şekilde yapılır. Eğer hastanın uygun bir canlı donör adayı varsa, hazırlık süreci başlatılır. Canlı donör şansı yoksa kadavra bekleme listesine kayıt edilir. Kronik böbrek hastalığında böbrek replasman tedavisinin ne zaman başlanacağı konusunda görüş

birliğı yoktur. Hemodiyalize erken başlamak ya da böbrek transplantasyonunu erken yapmak ek bir sağkalım sağlamamaktadır (2). Bu nedenle, daha erken başlanmasını gerektiren zorlayıcı bir klinik durum (hipervolemi, asidoz, malnutrisyon gibi) yoksa, GFR 10 ml/dk/1.73m² düzeyinde iken böbrek replasman tedavilerine başlaması önerilmektedir.

Böbrek transplantasyonu için öncelikle kontredikasyonları gözden geçirilmelidir. Bunlar arasında:

- Bir seneden daha az yaşam beklentisi
- Metastatik ve tedaviye yanıtızsız maligniteler
- Kontrol edilemeyen akut ve kronik infeksiyonlar
- Ciddi psikiatrik sorun
- Alkol ve uyuşturucu madde kullanımı
- İlaç ve diyaliz tedavisine uyumsuzluk
- İmmunolojik uyumsuzluk
- Primer oksalozis (kombine tx gerekir)
- Akut böbrek hasarı sayılabilir.

Alıcı yaşı kesin bir kontrendikasyon değildir. Son yıllarda yaşlı hastalara yapılan transplantasyonlar giderek artmaktadır. Sağkalım, bu hastaların diyalizde kalmalarına göre daha iyidir. Kadaverik nakillerde yaşlı vericilerin yaşlı hastalara tercih edilmesi gibi programlar mevcuttur. Yaşlı hastaların transplantasyon öncesi ek hastalıklar yönünden dikkatli taranması gerekmektedir (3).

Transplantasyon öncesi değerlendirmenin esas amacı, hastalardaki ek sağlık sorunlarını saptamak ve mümkünse çözümlenektir. Bu şekilde operasyonun cerrahi teknik olarak (damarsal yapılar, mesane ve üreter) mümkün olup olmadığı anlaşılır, perioperatif dönemdeki komplikasyonlar azaltılır ve posttransplant erken dönemde hasta ve allograft kayıplarının önüne geçilebilir.

Alıcı adayının değerlendirilmesi ayrıntılı bir öykü alınması ve fizik muayene ile başlar. Sensitizasyon açısından öncesinde kan transfüzyon sayısı ve zamanı, önceden transplant olup olmadığı, transplant olduysa böbreğin rejeksiyon nedeniyle mi yoksa başka bir nedenle mi kaybedildiğı, kadınsa gebelik sayı ve zamanları öğrenilmelidir. Önemli oranda hastada KBH nededeni (primer böbrek hastalığı) bilinmemekte, hastaların geçmişe ait dosyasında buna dair somut bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle öyküde bir ipucu bulmak için sorgulama yapılır.

Primer böbrek hastalığının en azından glomerül hastalığı, kronik pyelonefrit, vasküler bir hastalık, hereditör nefrit, diyabetik nefropati veya sistemik tutulum gösteren glomerül hastalığı gibi ana kategorilerden hangisine dahil olacağı tahmin edilir. Bu nedenle öyküde hematüri, proteinüri, ödem, hipertansiyon, üriner sistem taş hastalığı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, enüresis nokturna, işeme bozukluğu, mesane, üreter veya üretraya yönelik invaziv bir girişim ya da operasyon, ailede böbrek hastalığı, hasta diyabetik ise tipi, süresi, diyabete bağlı diğer komplikasyonların varlığı sorgulanmalıdır. Diyalize başlanıp başlanmadığı, hangi tip ve ne kadar zamandır diyalize girdiği öğrenilir (4). Hastanın damar yolu hakkında bilgi alınır. Arterivenöz fistül ya da greft varlığı, çalışıp çalışmadığı ve sık tromboz yaşanıp yaşanmadığı öğrenilir. Tekrarlayan fistül trombozu ve düşükler tromboza yatkınlık ile seyreden bir antifosfolipid sendromunun belirtisi olabilir. Diyaliz kateteri girişimlerine bağlı olarak alt ekstremitte venlerinde tromboz gelişmesi cerrahi anastomozu güçleştirebilir. Kanamaya neden olabilecek antitrombotik ilaçlar veya antikoagulan kullanıp kullanmadığı sorulur. Hastanın daha önceden geçirmiş olduğu batin operasyonları öğrenilir.

Fizik muayenede hastanın genel tıbbi durumu değerlendirilir. Büyük bir cerrahi operasyona engel teşkil edebilecek bir kardiyak ya da solunum sorunu, halen aktif bir enfeksiyonu olup olmadığı araştırılır. Diyabetik, yaşlı veya kardiyovasküler sorunları olanlarda periferik nabızlar palpe edilir. İliak arterlerde aterosklerotik değişiklikler erken dönemde anastomoz sorunlarına, geç dönemde amputasyona varan oklüziv hastalıklara yol açabilir.

Laboratuvar testleri arasında öncelikle kan grubu istenir. Tam kan sayımı, glukoz, üre, kreatinin, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, albümin, globülin, hemorajik diyatez testleri ilk istenecek testlerdir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi yapılır. Viral ve bakteriyolojik serolojik tetkikler istenir. Bunların sonucuna göre tedavi veya aşılama gerekebilir. Eğer idrar çıkışı varsa idrar kültürü ve proteinüri istenir. Nedeni bilinmeyen bir proteinüri varlığında serum ve idrar protein elektroforezi ve hafif zincir düzey ölçümleri değerlendirmeye eklenir. Akciğer grafisi ve istirahat EKG çekilir. Böbrek ultrasonografi yapılır. Mevcut hastalığın aktivitesi ile ilgili bazı ek tetkikler istenebilir. Bunlar aynı zamanda bir temel teşkil edip ilerideki sonuçları yorumlamaya yardım eder. Örneğin, sistemik vaskülitlerde anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), sistemik lupus eritematozus (SLE)'de anti-nükleer antikorlar (ANA) ve kompleman düzeyleri, anti-GBM hastalığında anti-GBM antikorları ve membranoproliferatif glomerülofrit (MPGN)'de kompleman

düzeyleri istenir (5). Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)'li bir hastada genetik nedenleri için mutasyon analizi yapılabilir.

Kronik böbrek hastalığına sıklıkla kardiyovasküler sorunlar eşlik eder. Bu durumda dikkatli bir fizik muayene yapılmalı, telekardiyografi ve istirahat EKG'si çekilmeli, sorun yoksa transplantasyon planlanabilir. Fakat yüksek riskli hastalarda stres ekokardiyografi, myokard perfüzyon sintigrafisi çekilmesinde yarar vardır.

Solunum sistemi hem anestezi açısından hem de akut, aktif akciğer infeksiyonunun transplantasyon öncesi tedavi edilmesi açısından dikkatle muayene edilmelidir. Vücut kitle indeksinin $>30 \text{ kg/m}^2$ olması nakil açısından mutlak kontrendikasyon değildir.

Transplantasyon öncesi hastaların infeksiyon açısından değerlendirilmesi gereklidir. Aktif bir infeksiyon varlığında, immünosupresif tedavi ile klinik ağırlaşabilir. İdrar kültürü, KBB, diş ve jinekolojik muayene infeksiyon konusunda bilgi verir. Diyaliz hastalarında viral hepatit sıklığı artmıştır, bu nedenle HCV ve HBV serolojisi istenmelidir. İleri evre karaciğer hastalığı varsa kombine karaciğer ve böbrek transplantasyonu düşünülebilir. Alıcı ve donörde CMV seropozitifliği araştırılır ve sonuca göre CMV profilaksi yaklaşımı belirlenir. Ayrıca HIV, EBV, tüberküloz ve sifiliz için tarama yapılmalıdır. HIV infeksiyonu mutlak bir kontrendikasyon değildir. Eğer hasta düzenli antiviral tedavi alıyorsa, CD4+ T hücre sayısı en az 3 aydır mikrolitrede 200'ün üzerinde ise, HIV RNA negatif ise ve eşlik eden başka bir infeksiyöz ya da malign bir hastalık yoksa böbrek transplantasyonu yapılabilir. Hastanın tüberküloza ait klinik öyküsü, akciğer grafisi ve PPD testi ile posttransplant profilaksi verilip verilmeyeceğine karar verilir. Böbrek naklinden sonra canlı virüs aşılı kontrendikedir. Bu nedenle suçiçeği başta olmak üzere kızamık, kızamıkçık, kabakulak geçirmemiş veya aşılanmamış kişilerin transplantasyon öncesi aşılanması önerilir. Ayrıca yine transplantasyondan önce influenza ve pnömokok aşısı yapılması uygundur. HBV'ne karşı bağışık yanıtı olmayanlara HBV aşılama programı başlatılır. Ekulizumab kullanması planlanan hastalara hemofilus ve meningokok aşısı önerilmektedir (6).

2.2. BÖBREK TRANSPLANTASYONUNDA İMMÜNSUPRESİF İLAÇ YÖNETİMİ

Böbrek transplantasyonunda kullanılan immünsupresif ilaçlar şunlardır;

1. Kortikosteroidler (KS); Prednizolon, Metilprednizolon (PRD)
2. Kalsinörin inhibitörleri (CNI); Siklosporin, Takrolimus
3. Anti-proliferatif ajanlar; Azatiyoprin, Mikofenolat Mofetil, Mikofenalat Sodyum
4. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri; Sirolimus, Everolimus
5. Antikorlar; Poliklonal antikorlar (Anti-timosit globulin, Anti-lenfosit globulin), monoklonal antikor (Basiliksimab, muromonab, daclizumab, rituksimab, alemtuzumab)

İmmünosupresif ilaçlar kullanım amaçlarına göre üç gruba ayrılır; indüksiyon tedavisi, idame tedavisi ve akut rejeksiyon tedavisi.

2.2.1. İndüksiyon Tedavisi

Böbrek transplantasyonu öncesinde veya sırasında immünsupresif tedavilerin kombinasyon şeklinde başlanması önerilmektedir. Başlangıç immünsupresif tedavi rejiminin bir parçası olarak biyolojik ajanlar ile indüksiyon tedavisinin yapılması önerilmektedir. İki haplotip uyumlu canlı transplantedelerde indüksiyon tedavisi verilmeyebilir. Düşük immünolojik riskli hastalarda interlökin-2 (IL-2)'nin reseptörünü bloke eden monoklonal antikorlar (IL2-RA; basiliksimab ve daclizumab) ilk seçenek indüksiyon tedavisi olarak önerilmektedir. Yüksek immünolojik riski olan böbrek hastalarda IL2-RA yerine lenfosit baskılayıcı ajanların (poliklonal antikorlar) kullanılması tavsiye edilmektedir. Yüksek riskli hastalarda alemtuzumab alternatif bir ajan olarak kullanılabilir (7).

İndüksiyon Tedavisinde Kullanılan İlaçlar:

Posttransplant dönemde ilk bir-iki haftalık süreçte kullanılan güçlü immünosupresif etkileri olan ajanlardır. Bu dönemde monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanılır. Anti-timosit globulin, anti- lenfosit globulin ve basiliksimab bu grup ilaçlardır.

Poliklonal Antikorlar:

-Anti-timosit globulin (ATG): At veya tavşana enjekte edilen hücrelere karşı gelişen antikorların saflaştırılması ile elde edilirler. Lenfositler özellikle de T lenfositlerin yüzeyinde bulunan antijenlere bağlanırlar. Sonuçta lenfositler başta olmak üzere antikor ile kaplı hücreler ya lizis ile veya retikuloendotelial sistem aracılığıyla dolaşımdan temizlenir. T lenfosit sayısı böylece azalır. Lenfosit ve trombosit sayısına göre ilacın doz ayarı yapılır. İlk dozu takiben nadirde olsa anafilaksi gelişebileceği için hasta monitörize edilerek verilir. Günlük pratikte ülkemizde tavşan kaynaklı ATG Fresenius® kullanılmaktadır.

Monoklonal antikor:

-Basiliximab: Anti-CD25 antikorları olup T lenfositlerdeki IL-2 reseptörlerinin alfa zincirini hedef alır. Aktif T lenfositleri üzerindeki CD25 reseptörüne spesifik olarak yüksek afinite ile bağlanır. T hücre proliferasyonu için sinyal görevi gören, IL-2'nin bağlanmasını engeller. Rekombinant olarak geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. Yarı ömrü uzundur. İlk doz reaksiyonu ve miyelosupresyon yapmaz.

2.2.2 İdame Tedavide ve Akut Rejeksiyonda Kullanılan İlaçlar:

1. -Kortikosteroidler (KS):

Yeni immünsupresiflere rağmen halen kortikosteroidler indüksiyon, idame ve rejeksiyon tedavisinde önemli yer tutmaktadır. B ve T lenfositler, endotelial hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkileriyle bağışıklığı baskırlar. Interlökin-1 (IL-1), IL-2, interlökin-3 (IL-3), interlökin-6 (IL-6) ve interferon-alfa (IFN-alfa) transkripsiyonunu engellerler. Posttransplant ilk üç-beş gün IV veya PO yüksek dozlarda, daha sonra giderek azalan dozlarda uygulanır. İdame tedavisinde günlük sabit, düşük dozlarda veya gün aşırı olmak üzere farklı şekilde kullanılmaktadır. Etkin ancak çok sayıda yan etkileri olan bir gruptur. Osteoporoz, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, aseptik nekroz ve Cushingoid görünüm bunlardan bazılarıdır.

2. -Kalsinörin inhibitörleri:

Siklosporin A (CsA): Siklofilin denilen spesifik T hücre yüzey reseptörlerine bağlanır ve hücre içinde 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 dozu kişisel farklılıklar gösterir. Bu nedenle kan düzey takibi yapılır (8). Çukur düzeyi (C0-ilaç almadan önceki) ve/veya ilaç alındıktan iki saat sonraki düzey (C2) takibi yapılmaktadır. En sık görülen yan etkileri; nefrotoksite, kıllanma, gingival hipertrofi, hipertansiyon, hiperlipidemi, hepatotoksite, nörotoksite ve malignite gelişimidir.

Takrolimus (FK506, TAC): 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. Nefrotoksite, nörotoksite, diyare, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon yapar. BK virüs nefropatisine siklosporine oranla daha sık neden olur.

3. Anti-proliferatif ajanlar:

Mikofenolik asit (MPA; mikofenolat mofetil-MMF/mikofenolat sodyum-MF-Na): Mikofenoloik asit, inozin monofosfat dehidrogenaz (İMPDH) enziminin selektif ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. İMPDH de novo pürin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. Bu ilaçlar T ve B hücre proliferasyonunu, antikör yapımını bloke ederler ve sitotoksik T hücre oluşumunu engellerler. En sık görülen yan etkileri lökopeni, diyare ve infeksiyonlardır. Yüksek dozda kullanımı CMV infeksiyonu riskini artırır. Diğer anti-proliferatif azatiyoprin ile karşılaştırıldığında MMF ile akut rejeksiyon daha az, kronik allograft nefropati gelişme oranı %27 düşük bulunmuştur.

Azatiyoprin (AZA): İMPDH enzimini baskılayarak adenosin monofosfat sentezini bozar. Klonal genişlemede mitozun farklı dönemlerinde 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. Allopurinolle kullanılması kemik iliği üzerindeki baskılayıcı etkisini potansiyelize ettiği için kontrendikedir.

4. mTOR inhibitörleri (mTORi):

Sirolimus: FK bağlayıcı proteine ve daha sonra bu kompleks de mTOR proteinine bağlanır. Sirolimus, mTOR aktivasyonunu engelleyip T hücre çoğalmasını durdurur. Günde

tek doz olarak kullanılır. İlaç dozu kan düzeyine göre ayarlanır. En sık yan etkiler hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni, diyare, yara iyileşmesinde gecikmedir.

Everolimus: 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.

İdame immünsüpresyonunda CNI + MMF / MF-Na ± PRD önerilir. Takrolimus ilk seçenek CNI olmalıdır. CNI başlamak için allograft fonksiyonu başlaması beklenmemelidir. Mikofenolat ilk seçenek anti-proliferatif olmalıdır (9). İndüksiyon tedavisi almış az riskli hastalarda PRD ilk hafta içinde kesilebilir.

Geç dönem idame immünosupresyonda akut rejeksiyon atağı gelişmemişse, posttransplant 2.-4. ayda immünosupresif ilaçlar minimize edilmelidir. CNI kesilmemeli; sürdürülmelidir. PRD ilk hafta içinde kesilmemişse kesilmemelidir, sürdürülmelidir. İmmünosupresif tedavi bireyselleştirilmelidir (10). Transplantasyon merkezleri arasında immünosupresif tedavi protokol farklılıkları bu nedenle olabilir. Tablo 1'de immünosupresiflerin yan etkileri gösterilmiştir.

Tablo 1. İmmünosupresif İlaçların Toksikite Profili

Yan Etkiler	KS	CsA	TAC	mTORi	MPA	AZA
Diyabet	+	+	++	+		
Dislipidemi	+	+		++		
Hipertansiyon	++	++	+			
Osteopeni	++	+	+			
Anemi-Lökopeni				+	+	+
Gecikmiş yara yeri iyileşmesi				+		
Diyare, bulantı, kusma			+		++	
Proteinüri				++		
Azalmış glomerüler filtrasyon hızı		+	+			
Malignite		+	+		++	+++

2.3. BÖBREK TRANSPLANTASYON KOMPLİKASYONLARI

2.3.1. CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR

Günümüzde transplant immünolojisi, organ çıkartılması, organ korunması ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler ile böbrek transplantasyonu, son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olan hastalarda düşük komplikasyon oranları ile en başarılı tedavi yöntemi haline gelmiştir. Posttransplant allograft kaybının en önemli sebebi rejeksiyon olmakla birlikte uzun dönem başarıyı etkileyen faktörlerden birisi de erken dönemde meydana gelen komplikasyonlardır.

Hematom, renal arter ve ven trombozu, renal arter stenozu, üreter darlığı, idrar kaçağı ve lenfösel bilinen en önemli posttransplant cerrahi komplikasyonlardır (11).

2.3.1.1. Kanama ve Hematom

Böbrek transplantasyonu sonrası yaşamı tehdit edici kanama oldukça nadir bir komplikasyondur (%1-3). Genellikle ameliyattan sonraki ilk 24-48 saat arasında görülür ve sıklıkla eksik hemostaz, antikoagülan/antiagregan kullanımı veya üremiye bağlı trombosit disfonksiyonuna sekonderdir. Postoperatif kanama ve hematom, tablonun şiddetine göre, asemptomatik seyredip kendini sınırlayabileceği gibi azalmış idrar çıkışı ve hemodinamik instabilite (taşikardi, hipotansiyon) ile de seyredebilir. Majör kanamalarda hemogloblin düşüşü kaçınılmazdır. Ayrıca dreni olan hastalarda hemorajik drenaj ve allograft etrafında şişme görülmesi de hematoma düşündürülen bulgulardır.

2.3.1.2. Renal Arter Trombozu

Renal arter trombozu nadir bir komplikasyondur fakat erken allograft kaybının %2-7 sinden sorumludur. Pediatrik yaş grubu ve periton diyalizi yapan hastalar renal arter trombozu açısından riskli gruplardır (12). Postoperatif ilk 24 saatte ortaya çıkan renal disfonksiyon (ağrı olmaksızın idrar çıkışında ani azalma veya kesilme) renal arter trombozu ihtimalini akla getirmelidir. Hızlı müdahalelere rağmen allograft kaybı oranı çok yüksektir. Bu yüzden posttransplant renal arter trombozunu önlemenin en önemli yolu, titiz bir cerrahi teknik ve riskli vakalarda antikoagülasyon profilaksisi yapmaktır.

2.3.1.3. Renal Ven Trombozu

Genelde posttransplant ilk hafta içinde ve %4-5 oranda görülen renal ven trombozunda, arter trombozu gibi çoğunlukla allograft kaybı ile sonuçlanmaktadır. Siklosporin kullanan

hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir, buna karşın aspirin kullananlarda daha az görülür. Renal ven trombozu çoğunlukla teknik sebeplerle ortaya çıkmaktadır. Daha geç başlangıçlı renal ven trombozları rekürren membranöz nefropati veya glomerülonefrit ile ilişkili olabilir. Ayrıca canlı donör transplantasyonlarında sağ böbreğin tercih edildiği hastalarda risk yükselmektedir. Renal ven trombozunda klinik bulgular allograftta şişmeye bağlı ani ağrı ve hassasiyet, oligüri veya anüri ve eşlik eden makroskopik hematüridir. Renal ven trombozunda da renal arter trombozu gibi ilk birkaç saat içerisinde müdahale edilmediği sürece nefrektomi kaçınılmazdır.

2.3.1.4. Renal Arter Stenozu

Arter stenozu, genelde posttransplant 6-12. aylarda %1-10 oranında görülen bir komplikasyondur. Renal arter stenozu, genellikle anastomoz seviyesinde ve neo-intimal hiperplaziye sekonder olarak gelişmektedir. Posttransplant birinci yıl içerisinde medikal tedaviye dirençli ciddi hipertansiyon, allograft üzerinde üfürüm (murmur) veya açıklanamayan allograft disfonksiyonu olduğunda araştırılmalıdır (13). Renal arter stenozundan şüphelenilen her olguda ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemi transplante böbrek Doppler USG'dir. Renal arter stenozu, diğer vasküler komplikasyonların aksine tekrarlayan girişimler ve stent yerleştirilmesi ile başarılı şekilde tedavi edilebilir.

2.3.1.5. Üreter Darlığı

Üreter darlığı %3-8 sıklıkla görülür. Erken veya geç dönemde olabilir. Çoğunda sebep distal üreterik iskemidir. Bu nedenle darlık çoğunlukla üreterin distal üçte birindedir. Transplante böbrek denerve olduğundan hastalar tipik bir kolik ağrı tarif edemezler. Klinik çoğunlukla idrar miktarında azalma, renal disfonksiyona sekonder hipertansiyon veya serum kreatinin değerindeki yükselme ile ortaya çıkar. Kronik rejeksiyon da serum kreatinin değerlerini etkilediği ve hafif düzeyde üriner dilatasyona neden olduğundan bu iki tablo birbirinde ayrılmalıdır (14). Distal seviyede olan darlıkların ilk basamak tedavisinde perkütan antegrad balon dilatasyon uygulanabilecek bir yöntemdir. Bazı hastalarda balon dilatasyon yapıldıktan sonra stent de yerleştirilebilir. Daha proksimal yerleşimli darlıklarda cerrahi girişim gerekebilir.

2.3.1.6. İdrar Kaçağı

Üriner kaçak sıklıkla ilk üç ay içerisinde özellikle de postoperatif ilk birkaç günde meydana gelir. En sık odak distal üreter veya üretero-neosistostomi anastomoz hattıdır. Ancak

kaçak; böbrek, üreter veya mesane kaynaklı da olabilir. Sebep genellikle cerrahi teknik sebebiyle distal üreterde meydana gelen nekrozdur. Ateşle birlikte allograft bölgesinde şişlik ve ağrı, özellikle sonda çekildikten sonra dren miktarında dramatik artış veya yara yerinden bol miktarda berrak drenaj, idrar çıkışında azalma, renal disfonksiyon ve kreatinin düzeyinde artış ile seyreder (15). Bazı hastalarda kaçak periton içerisine olur ve böylece üriner asit gelişir. Tanı için yapılan perkütanöz aspirasyonda yüksek kreatinin, üre ve potasyum düzeyi ile düşük sodyum düzeyi tanısaldır. İdrar kaçağının erken tespiti ve tedavisi çok önemlidir; zira tablo sepsis ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Kaçakların çoğu yeniden üreteral kateter yerleştirilmesi, perkütanöz nefrostomi ve/veya stent ile tedavi edilebilirken; konservatif tedaviye yanıt vermeyen kaçaklarda, büyük veya erken dönemdeki kaçaklarda cerrahi eksplorasyon gerekebilir.

2.3.1.7. Lenfösel

Lenfösel, posttransplant dönemde allograft çevresinde görülen sıvı birikiminin en sık sebebidir. Transplant sonrası en sık 1-2. ay içerisinde görülmekle birlikte yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Sıklıkla sebep allograft yatağında yapılan diseksiyonlar ile iliak damarlar etrafındaki lenfatiklerin zarar görmesi veya uygunsuz ligasyonudur. Çoğu hastada genellikle spontan olarak kaybolurlar. Ancak daha büyük lenföseller (3 cm'den büyük) venöz obstrüksiyon, venöz tromboz veya üreter basısına sebep olarak semptomatik seyredebilirler. Asemptomatik hastalar klinik tablo ve USG ile takip edilebilirken; semptomatik hastalar iğne aspirasyonu, perkütan drenaj, skleroterapi veya cerrahi drenaj ile tedavi edilebilirler. Tekrarlayan veya dirençli olgularda laparoskopik yöntemle lenföselin peritona fenestrasyonu ve internal drenaj yapılabilir (16). Lenföselde semptomatik olmadığı ve lokal veya sistemik infeksiyon bulguları görülmediği sürece rutin antibiyotik tedavisi gereksizdir.

2.3.2. ERKEN DÖNEM MEDİKAL KOMPLİKASYONLAR

Böbrek naklinin erken dönem komplikasyonları (ilk 3 ay): Hiperakut rejeksiyon, primer nonfonksiyone böbrek, gecikmiş graft fonksiyonu, akut graft disfonksiyonu, asid-baz, sıvı-elektrolit denge bozukluğu, infeksiyonlar ve glomerüler hastalıkların nüksüdür.

2.3.2.1. Hiperakut Rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon günümüzde nadir olarak görülmektedir. Patogenezinde kompleman sistemini aktiveştiren anti-HLA antikorları, Anti-A ve Anti-B antikorları (kan grubu uyumsuz nakil), anti-endotelial antikorlar rol oynamaktadır. Bu antikorlar böbrek

perfüzyonu sağlandıktan hemen sonra damar endoteline bağlanarak kompleman sistemini aktiveleştirmekte; mikrovasküler tromboza ve nekroza neden olmaktadır. Hiperakut rejeksiyon, klinik olarak böbreğin perfüzyonu sağlandıktan sonra dakikalar içerisinde böbreğin siyanoze olması ve morarması olarak karşımıza çıkmaktadır. Geri dönüşümsüz bir durum olup böbreğin hemen çıkarılması gerekmektedir.

2.3.2.2. Primer Nonfonksiyone Böbrek

Allograftın hiç çalışmaması primer nonfonksiyone böbrek olarak tanımlanmaktadır. Primer nonfonksiyone böbrek, nadir görülen bir komplikasyon olmasına rağmen önemli bir morbidite nedeni olup, kadavra vericili transplantasyonlarda; soğuk iskemi süresinin uzaması durumunda, marjinal böbrek kullanımında, sensitize ve aterosklerotik damar hastalığı olan hastalarda karşımıza çıkmaktadır. Ameliyattan sonra renal arter ve venin açık olmasına rağmen hiç idrar çıkarmayan böbreğin patolojisinde geridönüşümsüz hasarın bulunması ve rejeksiyon saptanmaması ile tanı konulur. Bu durumda böbreğin çıkarılması gerekmektedir.

2.3.2.3. Gecikmiş Allograft Fonksiyonu (DGF)

Gecikmiş allograft fonksiyonu (DGF) posttransplant ilk haftada diyaliz ihtiyacının doğmasıdır. İskemi reperfüzyon hasarı, hipovolemi, marjinal böbrek kullanımı, nefrotoksisite DGF nedenleridir. Postoperatif diyaliz ihtiyacı olan bir hastada böbrek biyopsisinde bu durumu açıklayacak rejeksiyon bulgusu olmaması ile DGF tanısı konulur. Böbrek tam olarak çalışıncaya kadar immünsüpresyona devam edilmelidir.

2.3.2.4. Allograft Disfonksiyonu

Akut allograft disfonksiyonu hastanın serum kreatininde 0,3 mg/dl ve veya bazal serum kreatinin seviyesinde %20-50'lik artış olarak tanımlanabilir. Akut allograft disfonksiyonunda; akut böbrek hasarında olduğu gibi nedene yönelik araştırma yapılmalıdır. İlk önce prerenal ve postrenal nedenler var mı, anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkiki ve ultrasonografi ile araştırılmalıdır.

2.3.2.5. Akut rejeksiyon

Hastanın immün sisteminin allografta karşı immün yanıt oluşturmaması sonucunda oluşur. Akut rejeksiyonda hücrel immünite (T lenfosit), humoral immünite (B lenfosit) ve innate immün sistem (dendritik hücreler, makrofajlar) rol oynamaktadır. T lenfositlerin aktif rol oynadığı rejeksiyona hücrel rejeksiyon, donör spesifik antikorların (DSA) aktif rol oynadığı

rejeksiyon ise akut hümorale rejeksiyon olarak adlandırılmaktadır (17). Akut hücresele rejeksiyon sıklığı CNI kullanılmasıyla %20'nin altına inmiştir.

2.3.2.5.1. Tanı

Akut hücresele rejeksiyonun tanısı için klinik (hastanın serum kreatininde yükselme, idrar miktarı normal veya azalmış) ve radyolojik görüntülemenin faydası olmasına rağmen (Doppler USG'de renal arter, ven açık, rezistif indeks>0.8), rejeksiyon tanısında altın standart yöntem biyopsi ile böbreğin histopatolojik olarak incelenmesidir. Böbrek patolojisinde; interstitial mononükleer hücre infiltrasyonu ve tübülit görülür. Akut hümorale rejeksiyon tanısı ise histopatolojik incelemede, peritübüler kapillerlerde nötrofil veya mononükleer hücre bulunması, C4d boyanması ve kanda DSA pozitifliğinin bulunması ile konulmaktadır.

2.3.2.5.2. Tedavi

Akut hücresele rejeksiyonun tedavisinde 3-5 gün süre ile pulse kortikostereoid (250 mg-1000mg/gün) kullanılır. Kortikostereoid tedavisine yanıt yok ise anti-timosit globülin uygulanır.

Akut humoral rejeksiyonun tedavisinde ise plazma değişimi (ortalama 7 değişim) ile birlikte immünoglobulin (toplam doz 0.4- 2 gram/kg) uygulamasının yanında ritüksimab (375 mg/m²) veya bortezomib (1.3-1.5 mg/m² 4 doz) ilaçlarının birisi kombine edilir.

Akut hücresele rejeksiyon tedavisi sonrası, özellikle ATG kullanımı sonrası erken dönemde fırsatçı infeksiyonlar görülebilir. Preemptif olarak CMV ve BK viral yük izlemi yapılır. Ateşli hastalarda ampirik tedavi tercih edilmemelidir, etken saptanmaya çalışılmalıdır. Anti-rejeksiyon tedavi sonrası idame immünsüpresyonun da gözden geçirilmesi gerekir.

Akut rejeksiyon ile BKN'nin aynı zamanda olması durumunda tedavinin ne olacağı tartışmalıdır. Kan BK viral yük pozitif, ancak biyopside interstisyel infiltrasyona rağmen inklüzyon cisimleri yok ve SV 40 negatif ise akut rejeksiyonun da eşlik ettiği düşünülür (18). Bu durumda intravenöz immünglobulin (IVIG, 1-2 gram/kg) tercih edilebilir. IVIG; BK ve JC virüslere karşı antikor içerdiği için BKN'nde kötüleşme yapmadan rejeksiyonda etkili olabilir. Ancak bir süre idame immusupresyonun artırılmaması, yakın BK viremi takibi gerekir. Riskli olmakla birlikte, bir diğer yaklaşım yine idame immünsüpresyonu artırmadan pulse steroid yapmaktır. Ayrıca, BKN tanısı sonrası immusupresyonun azaltılmasına bağlı

rejeksiyon gelişimi veya tam tersi potent rejeksiyon tedavisi sonrası BKNV daha sık görülmektedir.

2.3.2.6. Asid-Baz, Sıvı -Elektrolit Denge Bozukluğu

Transplantasyondan sonra birçok elektrolit dengesizliği görülebilmesine rağmen, daha çok hiponatremi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hipofosfatemi ve hiperkalsemi görülmektedir.

Hiponatremi pretransplant dönemde hastaların hipervolemik olması ve postoperatif dönemde fazla sıvı verilmesi sonucunda hipervolemiye bağlı hiponatremi şeklinde gelişmektedir. Hastada sıvı dengesinin sağlanması hafif düzeyde görülen hipervolemik hiponatreminin düzelmesini sağlayacaktır.

Hiperpotasemi, hastanın idrar çıkarmaması, trimetoprim ve CNI kullanımı, metabolik asidoza bağlı gelişmektedir.

Hipopotasemi ise daha çok hastanın diürezini artırmak için loop diüretiklerin sık kullanılması, hasta oral beslenmez iken sıvılarına günlük ihtiyacı olan potasyumun eklenmemesi sonucunda gelişmektedir.

Hiperkalsemi hastalarda diyaliz döneminde sekonder hiperparatiroidi gelişmesi sonucunda görülebilir. Transplantasyondan sonra genelde 1 yıl içinde düzelir.

Metabolik asidoz genellikle böbreğin tam fonksiyone etmemesi, doku perfüzyonun bozulması ve diyabetik hastalarda ketaosidoz gelişimi veya distal renal tübüler asidoza bağlı gelişir.

2.3.2.7. İnfeksiyon

Posttransplant ilk bir ay içerisinde infeksiyonlar genellikle pretransplant dönemde tanı konulmamış infeksiyonun immünsüpresyon ile birlikte ortaya çıkması, böbrek donöründen özellikle kadaverik donörlerden mikroorganizma bulaşı olması ve immün sistemin baskılanması sonucunda gelişen infeksiyonlardır. İlk bir ay içerisinde yoğun immünsüpresyon uygulanmasına rağmen fırsatçı infeksiyonlar daha çok birinci aydan sonra görülür (glomerülonefrit veya vaskülite bağlı pretransplant dönemde immünsüpresif ilaç alanlar ve fırsatçı patojenlerle yoğun karşılaşmalar hariç). Transplantasyondan sonra 1-6. ay arasında ise toplumsal veya nozokomiyal infeksiyonlar, başta CMV infeksiyonu olmak üzere herpes, hepatit, HIV infeksiyonları ve aspergillus ve Pnomocystis gibi fırsatçı infeksiyonlar

görülmektedir. Ülkemizde tüberküloz yaygın olduğu için sebebi bilinmeyen veya uzamış ateş durumunda tüberküloz enfeksiyonu ayırıcı tanıda bulunmalıdır.

2.3.3. GEÇ DÖNEM MEDİKAL KOMPLİKASYONLAR

2.3.3.1. Posttransplant Kardiyovasküler Sorunlar

Başarılı bir böbrek transplantasyonu sonrasında diyalize göre mortalitede belirgin olarak azalır. Bu daha çok kardiyovasküler hastalıklardaki azalmaya bağlıdır (19). Ancak bu azalmaya rağmen transplantlı hastalarda kardiyovasküler olay riski genel popülasyona göre yüksektir. Kardiyovasküler mortalitedeki artış özellikle ≤ 65 yaş olan hastalarda belirgindir. Transplantasyondan sonra 36. ay itibarıyla hastaların yaklaşık %40'ı kardiyovasküler olay geçirmektedir (20). Kardiyovasküler hastalıklar konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı (iskemik kalp hastalığı), serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığı olarak sınıflandırılabilir. Özellikle yaşlı ve diyabetik hastalarda posttransplant akut miyokard infarktüsü gelişebilse de konjestif kalp yetersizliği ile daha sık rastlanmaktadır (21). Genel popülasyona göre aterosklerotik plak sıklığı ve diğer damar bozuklukları da bu hastalarda artmıştır.

2.3.3.2. Posttransplant Metabolik Sorunlar

Transplantlı hastalarda kilo alımı veya obezite, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet, hipertansiyon ve lipid bozuklukları özellikle immünsüpresif ilaçlara bağlı olarak sık görülmektedir. Bu komplikasyonların varlığı hastalarda allograftın ömrünü kısaltmakta ve kardiyovasküler riskin artmasına neden olmaktadır (22). Hastalara multidisipliner yaklaşım, diyet düzenlemesi, yeterli egzersiz, eğitim ve bazı ilaçlar ile bu komplikasyonların gelişim riski azaltılabilir (23).

2.3.3.3. Posttransplant İskelet Sistemi Sorunları

Transplant hastalarında saptanan iskelet sistemi sorunları arasında kemik-mineral yoğunluğunda (BMD) hızlı düşüş, kırık riskinde artış sayılabilir. Transplant hastalarının büyük bir kısmında belirli bir düzeyde KBH vardır (24). Bu nedenle, kronik böbrek hastalığı kemik-mineral bozukluğu (KBH-KMB) yaygın olarak saptanabilir. Bu hastalarda yaygın olarak kullanılan kortikosteroidler KBH-KMB progresyonunu artırabilmekte ve hastaların morbidite ve mortaliteleri üzerine olumsuz etkileyebilmektedir. Serum kalsiyum, fosfor, parathormon vb biyokimyasal parametrelerde transplant sonrasında kısmen düzelme olur. Ancak, hem bu

parametrelerde, hem de kemik mineral yoğunluğunda erken ve geç dönemde saptanan değişkenlikler hastaların kemik kırılabilirliğinde artışa yol açmaktadır (25). Bu durumun erken tanısı hastaların yaşam kalitesi ve sağkalım süreleri üzerine olumlu yararlar sağlamaktadır.

2.3.3.4. Posttransplant Hematolojik Sorunlar

Böbrek transplantasyonu sonrasında gerek immünsupresif tedaviler gerekse allograf fonksiyon bozukluklarına bağlı çeşitli hematolojik sorunlar ile karşılaşmaktadır (26). Böbrek transplantasyonu sonrası en sık karşılaşılan hematolojik sorun sitopenidir. Anemi, lökopeni veya trombositopeni şeklinde olabileceği gibi pansitopeni şeklinde de karşımıza çıkabilir. Daha nadir olarak görülen spesifik hematolojik bozukluklar yolcu lenfosit sendromu (PLS), posttransplant eritrositoz (PTE), trombotik mikroanjiyopati (TMA), posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) ve hemofagositik sendromdur (27). Operasyondan sonra hastaların hematolojik parametrelerinin yakından izlenmesi, gelişen sitopenilerin erken tanınması gerekli ilaç ve doz düzenlemelerinin yapılması çok önemlidir (28).

2.3.3.5. Posttransplant Maligniteler

Transplantlı hastalarda immünsupresif tedavinin önemli yan etkileri vardır. Bunlardan birisi posttransplant infeksiyonlar, diğeri ise malignite gelişim sıklığının artmasıdır. Böbrek transplantlı hastalarda malignite gelişimi riskinin normal popülasyonla karşılaştırıldığında 15-30 kat arttığı bildirilmektedir. Bu nedenlerle hastaların malignite gelişimi açısından düzenli olarak izlemi önerilmektedir. Posttransplant maligniteler cilt ve cilt dışı olmak üzere iki ana grupta değerlendirilir (29).

- **Cilt maligniteleri**

Cilt maligniteleri, transplantlı hastalarda en sık karşılaşılan malignitelerdir ve tüm malignitelerin yaklaşık olarak yarısını oluşturur. En sık görülen cilt maligniteleri; bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomdur (30). Daha az görülen Kaposi sarkomu ise; sistemik, inflamatuvar ve vasküler bir tümördür.

- **Cilt dışı maligniteler;**

-Lenfoproliferatif hastalıklar;

Cilt malignitelerinden sonra en sık görülen ikinci malignite grubunu oluşturur. En sık Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) görülür. En yaygın tipleri *diffüz büyük B-hücreli lenfoma* ve *foliküler lenfomadır*.

-Genitoüriner sistem maligniteleri;

Onkojenik virüslerin replike olması birçok malignitenin gelişiminden sorumludur. İnsan papilloma virüsü serviks, vajina ve vulva kanseri gelişiminde rol oynar. Prostat ve over kanseri gelişimi oranı genel popülasyona göre iki kat yüksektir.

-Gastrointestinal sistem maligniteleri;

Hepatit B ve C virüslerinin replikasyonunun artması hepatosellüler kanser gelişiminde önemlidir. Bu hastalarda mide, özofagus, pankreas ve kolon kanseri gelişimi oranı genel popülasyona göre iki kat yüksektir.

-Diğer maligniteler;

Akciğer kanseri ve meme kanseri gelişimi oranları genel popülasyondan farklı değildir. Kullanılan immünsupresif tedaviden dolayı tiroid bezinde nodül ve malignite gelişimi oranları genel popülasyona göre artmıştır (31). Bunun dışında, uzun dönem böbrek hastalığı öyküsü nedeniyle paratiroid bezi kanseri gelişimi olasılığı akılda tutulmalıdır.

2.3.4. POSTTRANSPLANT İNFEKSİYON KOMPLİKASYONLARI

2.3.4.1. Posttransplant Profilaksi

Transplantasyondan sonraki dönemde infeksiyon profilaksi hastanın birçok infeksiyondan korunması açısından çok önemlidir.

A. Antiviral profilaksi:

Viral infeksiyonlar immünsupresif tedavi nedeniyle en sık görülen infeksiyöz komplikasyondur (32). Viral infeksiyonlar arasında da en sık CMV görülmektedir. Transplantasyon öncesi değerlendirmede alıcının ve donörün CMV seropozitifliği araştırılır. Sonuca göre antiviral profilaksinin hangi ilaçla ne kadar süre yapılacağını belirler.

Valgansiklovir:

CMV infeksiyonu ve/veya CMV hastalığını önlemek amacıyla kullanılır. Transplant öncesi değerlendirmelerde alıcı ve donör anti-CMV Ig G (-) ise profilaksiye gerek yoktur. CMV infeksiyonu açısından en yüksek risk alıcının negatif donörün pozitif olduğu serolojidir. Profilakside valgansiklovir önerilmektedir. Ülkemizde hastaların çoğu alıcı ve donör anti-

CMV Ig G(+)dir. Profilaksi süresi 3-12 ay arasında değişir. Genel eğilim ilk 6 ay valgansiklovir 450 mg 2x1 dozunda uygulamaktır (özellikle ATG ile indüksiyon yapılmış hastalarda). En önemli yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır. Hastada herhangi bir dönemde gelişen rejeksiyon tedavileri sırasında da tekrar profilaktik olarak başlanması ve en az 6 hafta devam edilmesi önerilir. CMV profilaksisi alan hastalarda ayrıca valasiklovir veya asiklovir ile HSV profilaksisi verilmesine gerek yoktur.

Entekavir/tenofovir/lamivudin:

HBV (+) transplant alıcılarında hastalık tekrarının önlenmesi amacıyla allograft fonksiyonu devam ettiği ve immünsupresif tedavi aldığı süre boyunca uygulanmalıdır. Tenofovir tubulus fonksiyon bozukluğuna neden olabilir.

B. Antibakteriyel profilaksi:

Trimetoprim/sülfametoksazol (80mg tmp/400 mg smx): Profilaksi süresi 6 ay olarak önerilir. Anti-rejeksiyon tedavi verilmesi gereken durumlarda da tekrar başlanmalı ve en az 6 hafta devam edilmelidir. İdrar yolu infeksiyonu profilaksisi, PCP, Nocardia, *L. monositogenes* ve *T. gondii* fırsatçı infeksiyonlarını önlemek amacıyla kullanılır. Genellikle iyi tolere edilir ancak kemik iliği baskılanması veya tubulus fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Piyasada bulunan 160 mg trimetoprim/800 mg sülfametoksazol içeren formu kullanılacaksa haftada 3 gün verilmesi yeterlidir.

C. Antifungal profilaksi:

Oral nistatin: Oral ve özofagial kandidiasis profilaksisinde günde 3 defa uygulanan ağız damlası veya gargarası kullanılır. Kılavuzlarda 1-3 ay olarak önerilse de, Türkiye’de birçok merkez ilk 3-6 ay kullanmaktadır. Anti-rejeksiyon tedavilerden sonra en az 1 ay tekrar kullanılması önerilir.

2.3.4.2. Aşılama

Aşılama, transplantasyon sonrası dönemde görülebilecek infeksiyon oranlarını azaltmak açısından mutlaka uygulanmalıdır. Ancak ideal olarak, bütün aşılar transplant öncesi dönemde tamamlanmalıdır (33). Yine de, transplantasyon sonrası dönemde, prensip olarak ilk 6-12 aydan sonra (en düşük doz immünsupresif tedavi aşamasına geldikten sonra) güvenle uygulanabilecek aşılar mevcuttur. Canlı aşılar kontrendikedir

Bazı merkezler transplantasyon sonrası 1. ayı tamamladıktan sonra, influenza salgını görülme riskinin arttığı kışa giriş dönemlerinde, hastalara inaktive influenza aşısı önermektedir. Bazı merkezler ise bütün inaktive aşılar gibi, bu aşı için de 6-12. ayın tamamlanmasını beklemektedir (34-36).

Transplant sonrası uygulanabilecek aşılar:

HBV, HPV, inaktive polio, menenjit, pnömokok, difteri-boğmaca-tetanoz ve inaktive influenza (intramuskuler)

Transplant sonrası uygulanması KONTRENDİKE olan aşılar: BCG aşısı, intranazal influenza, KKK (Kızamık-kızamıkçık-kabakulak), su çiçeği, sarı humma

Transplant hastasına ilk 1 yıldan sonra yıllık inaktive influenza aşısı yapılması önerilir.

2.3.4.3. POSTTRANSPLANT İNFEKSİYONLAR

Bir transplant hastasında gelişen infeksiyonların kendine özgü özellikleri vardır:

- İnfeksiyonu tanımak zordur, immünsupresif durum nedeniyle semptom ve bulgular siliktir. Değişen anatomi ve organ denervasyonu infeksiyon bulgularını anlamayı zorlaştırıp tanı ve tedavide gecikmelere sebep olabilir.
- Risk yaratan ajanlar toplum kaynaklı genel patojenler olabileceği gibi, fırsatçı virüs, bakteri veya mantarlar olabilir. Bu patojenler çoklu ilaç direnci olan etkenler de olabilir.
- Akut infeksiyonlarda tanı yöntemleri sınırlıdır. Serolojik testler, bakteriyel ve fungal kültürler ve direkt grafiler çoğu zaman patojeni tanımaya izin vermezken, polimeraz zincir reaksiyonu veya direkt antijen testi gibi moleküler testler, ileri görüntüleme tetkikleri ve doku biyopsisi sıklıkla gerekli olmaktadır.
- İnfeksiyon tedavileri toksik, karmaşık ilaç etkileşimleri içeren ve bazen invazif işlemler gerektiren bir süreç olabilir.

Bu nedenlerden dolayı infeksiyonların önlenmesi çok önemlidir ve profilaktik uygulama protokolleri oluşturulmuştur.

İnfeksiyon zaman çizelgesi:

Transplantasyon sonrası infeksiyon riskini belirlerken, alıcıda ve donörde latent ve aktif infeksiyonlar, operasyonla ilgili komplikasyonlar, alıcıda kullanılan immünsupresif tedavinin

yoğunluğu belirleyici olsa da transplantasyondan sonra gelişen infeksiyonların ortalama bir zaman çizelgesi vardır.

- **Transplantasyondan sonra ilk 1 ay içinde** donör kaynaklı infeksiyonlar, cerrahi yara yeri ve karın içi infeksiyonlar, santral kateter infeksiyonları ve hastane kaynaklı patojenler ön planda görülmektedir. Bu dönemde idrar yolu infeksiyonu da sık görülmektedir.

- **Transplantasyondan sonra 1 ve 6. aylar arasında** fırsatçı infeksiyonlar ilk sırada düşünülmelidir. İmmüsupresyon idame tedavisi bu dönemde yoğun şekilde uygulanmakta, indüksiyon tedavisinin etkileri de devam etmektedir. Bu nedenle latent patojenlerin reaktif olma riski çok yüksektir. CMV, HSV, VZV ve BK virüs, PCP, aspergillus ve nocardia infeksiyonları sık görülür.

- **Transplantasyondan 6 ay sonraki dönemde;** ilk 6 ay majör bir komplikasyon ve rejeksiyon görülmeyen hastada immüsupresif tedavinin azaltılmasıyla fırsatçı infeksiyonların görülmesi azalır, toplum kaynaklı etkenler ön plana çıkar. Ancak fırsatçı infeksiyonların görülmesi tamamen ortadan kalkmaz. Hasta immüsupresif tedavi aldığı sürece, her zaman nedeni açıklanamayan ateş, renal fonksiyon bozukluğu, CMV infeksiyonu veya hastalığını veya diğer olası fırsatçı patojenlerin neden olduğu infeksiyonları düşündürmelidir.

2.3.4.3.1. POSTTRANSPLANT TÜBERKÜLOZ

Transplantlı hastalarda, tüberküloz(TB) infeksiyonu riski, genel popülasyona göre 50 kat daha fazladır. Olguların çoğunda, TB infeksiyonu, transplant sonrası ilk yıl içinde gelişmektedir. Yine olguların çoğunda TB hastalığının, hastada önceden varolan bir odağın reaktivasyonu ile geliştiği düşünülmektedir (37). İmmüsupresif tedavi almakta olan bu hastalarda, semptom ve bulguların atipik olabilmesi nedeniyle tanı konulmasında, antitüberküloz tedavi ile immüsupresif ilaçların etkileşimi nedeniyle de tedavisinde önemli sorunlar görülebilmektedir. Posttransplant TB infeksiyonunun mortalitesi %20'dir.

Tanı : Ateş, gece terlemeleri, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi klasik konstitüsyonel belirtiler sıklıkla görülmekle beraber, her zaman olmayabilir. Bu belirtilere, öksürük, balgam, hemoptizi, dispne gibi solunum sistemi belirtilerinin eşlik etmesi akciğer tüberkülozunu düşündürür. Ancak transplant sonrası görülen aktif TB olgularının 1/3 ya da 1/2'sinde,

dissemine ya da ekstra-pulmoner TB görülebilmektedir (38). Transplant sonrası aktif TB tanısı, tüm klasik bulgular birlikte var olmadan da daima aklıda tutulmalıdır.

Klinik belirti ve bulgular eşliğinde tanısal yaklaşımda, doku veya sıvı örneklenmesi mutlaka gerekir. Akciğer belirti ve bulguları varsa, bronkoskopi ile bronkoalveoler lavaj ya da akciğer biyopsisi, cilt bulguları varsa bu lezyonlardan biyopsi, deri ve yumuşak doku tutulumu varsa abse sıvısının örneklenmesi ya da lenf nodu biyopsisinin yapılması önemlidir. Alınan örnekler, aside dirençli basil (ARB) varlığı açısından doğrudan mikroskopik inceleme, kültür ve histopatolojik değerlendirme için gönderilmelidir.

PPD ya da IGRA (Interferon gamma release assay) testleriyle latent infeksiyon ve aktif TB hastalığı ayırt edilemez. İmmünsüpresif alan hastalarda bu testler yanlış negatif ya da arada kalan sonuçlar verebilir (39). Bu nedenle, PPD veya IGRA ile latent TB infeksiyonu taraması nakil öncesinde, hastalar henüz immünsüpresyon tedavisi almadan yapılmalı ve pozitif testler latent TB infeksiyonu kanıtı olarak kabul edilmelidir.

2.3.4.3.2. POSTTRANSPLANT CMV İNFEKSİYONU

Sitomegalovirüs infeksiyonu posttransplant önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Genel popülasyonda virüsle temas yaşla birlikte artar. Primer CMV infeksiyonu ilk iki dekatta geçirilir ya asemptomatiktir ya da selim seyirli infeksiyöz mononukleoz benzeri bir sendroma yol açar (40). Diğer herpesvirüsler gibi latent bir periyodun ardından reaktive olabilir. Donörün CMV açısından taranmasında anti-CMV İg G taraması önerilir.

Solid organ transplantasyonunu takiben CMV infeksiyonu 3 paternde görülür: primer infeksiyon, sekonder (reaktivasyon) infeksiyon ve süperinfeksiyon.

Primer infeksiyon: CMV seronegatif alıcılarda, CMV ile latent olarak infekte allograft veya kan ürünleri aracılığıyla gelişen infeksiyondur (CMV donör pozitif/ alıcı negatif).

Sekonder infeksiyon: CMV seropozitif alıcılarda, solid organ transplantasyonunu takiben immünitinin baskılanması sonucu endojen latent CMV'in reaktivasyonuna bağlıdır (CMV donör negatif/ alıcı pozitif).

Süperinfeksiyon: CMV seropozitif bir alıcıda, CMV seropozitif bir donörden alınan ekzojen CMV'nin ve alıcıdaki endojen CMV'nin reaktivasyonu sonucu oluşur (CMV donör pozitif/ alıcı pozitif).

Klinik olarak profilaksi uygulanmayan olgularda posttransplant 3-12. haftada gelişir. En yüksek risk akciğer transplantlılarda, en düşük risk böbrek alıcılarındadır (41). CMV'nin posttransplant yarattığı sorunlar klasik olarak direkt (viremik/sitopatik) ve indirekt (hücrel/immünolojik) etkiler olarak sınıflanabilir. Direkt etkiler CMV enfeksiyonu veya CMV hastalığı şeklinde ortaya çıkar. Bu ayrımı yapmak çok önemlidir. CMV enfeksiyonunda virüsün kültür, moleküler teknikler ve serolojik yöntemlerle saptanması söz konusudur. CMV hastalığında ise ateş, lökopeni ve organ tutulumu (hepatit, pnömonit, pankreatit, kolit, meningoensefalit) gibi klinik belirti ve bulgular gereklidir (42). İndirekt etkiler ise konak savunma mekanizmalarındaki süpresyon sonucu ortaya çıkan sekonder enfeksiyonlar (*P. Jiroveci*, *Candida*, *Aspergillus*), allograft rejeksiyonu, posttransplant lenfoproliferatif hastalık ve ölüm riskindeki artıştır.

Tanı:

CMV enfeksiyonu aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının varlığında düşünülmelidir.

Anti-CMV İg M antikorun pozitifleşmesi

Anti-CMV İg G titresinde dört kat artış saptanması

İnfekte hücrelerde CMV antijeninin saptanması

Moleküler tekniklerle CMV DNA'nın saptanması

İdrar, boğaz veya buffy coat kültürü ile virüsün izolasyonu

CMV DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yönteminin yaygın bir şekilde kullanıma girmesi ile kültür temelli yöntemler önemini yitirmiştir (43).

2.3.4.3.3. POSTTRANSPLANT BKV İNFEKSİYONU

Bölüm 3'de ayrıntılı olarak anlatılmıştır

3. POLYOMAVİRÜSLER

3.1. BK polyomavirüs, JC polyomavirüs ve diğer insan polyomavirüsler

Polyomavirüs infeksiyonları, kemirgenler, sığırlar, kuşlar, maymunlar ve primatlar dahil omurgalı konaklarda tespit edilmiştir. Onkogenik potansiyel dahil olmak üzere papilloma virüsü ile paylaşılan bazı ortak özelliklere rağmen, polyomavirüsler, artık gruplanmamış DNA virüslerinin Polyomaviridae familyasında Polyomavirus cinsinin üyeleri olarak tanımlanmaktadır (44).

3.1.1. İNSAN POLYOMAVİRÜSLERİ

Çok sayıda insan polyoma virüsü (HPV) türü tanımlanmıştır:

- BK polyomavirüsü (BKV) olarak adlandırılan insan polyomavirüsü 1 ve JC polyomavirüsü (JCV) olarak adlandırılan insan polyomavirüsü 2, 1971'de ilk izole edilen hastaların adının baş harfleri olarak adlandırılmıştır (45,46).
- KI polyomavirüsü (KIPV) olarak adlandırılan insan polyomavirüsü 3 ve WU polyomavirüsü (WUPV) olarak adlandırılan insan polyomavirüsü 4, 2007'de ilk keşf eden kurumların ismini almıştır (Karolinska Enstitüsü, Stockholm, İsveç ve Washington University St. Louis, ABD) (47,48).
- Merkel hücreli polyomavirüs (MCPV) adı verilen insan polyomavirüsü 5, 2009 yılında Merkel hücreli karsinomlu hastaların dokularında tespit edildikten sonra adlandırılmıştır (49).
- 2010 yılında normal deride insan polyomavirüsü 6 (HPV6) ve insan polyomavirüsü 7 (HPV7) bulunmuştur (7). HPV6, herhangi bir hastalık ile ilişkilendirilmemiştir, ancak HPV7, akciğer nakli alıcılarında kaşıntılı bir döküntü ile ilişkilendirilmiştir (51).
- İnsan polyomavirüsü 8, TS polyomavirüsü (TSPV) olarak adlandırılır çünkü immün sistemi baskılanmış hastalarda nadir görülen bir deri hastalığı olan trikodlasplazia spinulosa ile birlikte tanımlanmıştır (52-54).

- İnsan polyomavirüsü 9 (HPV9), 2011'de asemptomatik bir böbrek transplant alıcısının kanında ve idrarında tanımlandı; ileriki araştırmalarda, bağışıklık sistemi yetersizliği olan birkaç hastanın kanında HPV9 saptandı (55).
- İnsan polyomavirüsü 10 (HPV10), Meksika (MXPV) ve Malawi'deki (MWPV) çocuklardan alınan dışkı örneklerinde tanımlandı, ancak normal dışkıda da tespit edildikleri için diyare ile ilişkisi olabilir (56).
- İnsan polyomavirüsü 11 (HPV11), Saint Louis polyomavirüsü (STLPV) olarak bilinir ve 2013 yılında dışkı örneklerinde tespit edildi; klinik önemi bilinmemektedir (57).
- 2013 yılında dışkı örneklerinde insan polyomavirüsü 12 (HPV12) tespit edildi ve muhtemelen ishal ile ilişkilidir (56).
- 2014 yılında New Jersey polyomavirüsü olarak da bilinen İnsan polyomavirüsü 13 (HPV13) saptanmıştır (57).

SV40: Bir simian polyomavirüs virüsü olan SV40, 1960 yılında poliovirüs ve adenovirüs aşılarının bir kirletici maddesi olarak keşfedildi; bir DNA tümör virüsü ve hücre dönüşümünün deneysel bir modeli olarak kullanıldı. İnsanın geçmişte, muhtemelen vahşi yaşam rezervlerinden ve hayvandan kontamine olmuş attenué poliovirüs ve adenovirüs aşıları yoluyla SV40'a maruz kalmasına rağmen, serolojik veriler insanlarda SV40'ın bağımsız dolaşımını desteklememektedir (58). Kansere de dahil olmak üzere insan hastalıklarında olası rolü tartışmalıdır. Buna karşılık, sağlıklı yetişkinlerdeki insan polyomavirüs enfeksiyonlarında %30-90 arasında değişen seropozitiflik oranı vardır.

3.1.2. VİROLOJİ

a) Yapı ve genom

Polyomavirüs (PV) viryonları, 30 dakika boyunca 50 ° C'ye ısıtmaya dayanabilen, 40 ila 45 nm çapındaki küçük, zarfsız ikosaedral partiküllerdir (44,59). Yaklaşık 5000 baz çiftinin dairesel çift sarmallı DNA genomu üç bölüme ayrılabilir:

- Kodlamayan kontrol bölgesi (NCCR), viral erken ve geç genlerin ekspresyonunu, konakçı hücrenin farklılaşması ve aktivasyonu ile uyumu düzenler.

- Erken viral gen bölgesi (EVGR), efektif genom replikasyonu için metabolik yapı bloklarını ve konakçı hücre DNA polimerazını almak üzere konak hücreyi S fazına kaydırmak için hücresel hedef proteinlerle etkileşime giren küçük T ve büyük T antijeni adı verilen düzenleyici yapısal olmayan proteinleri kodlar.

- Geç viral gen bölgesi (LVGR), çekirdeğe toplanmış VP-1, VP-2 ve VP-3 kapsid proteinlerini kodlayarak hücre liziziyle yaklaşık 10.000 ila 100.000 viryon açığa çıkarır (60). BKV ve JCV LVGR'si ayrıca çoklu düzenleyici fonksiyonlara sahip olan agnoprotein adı verilen küçük bir sitoplazmik proteini de kodlar (61,62).

NCCR, immünokompetan konaklarda arketip konfigürasyonundadır, ancak polyomavirus ile ilişkili nefropatisi veya progresif multifokal lökoensefalopatisi olan immün yetersizlikli hastalarda genetik olarak yeniden düzenlenebilir (63,64). İn vivo olarak, yeniden düzenlenmiş NCCR'ler, transplant hastalarında daha yüksek plazma BKV yükü ve daha ileri nefropati ile ilişkilidir. İn vitro, yeniden düzenlenmiş NCCR, JCV ve BKV'de EVGR ekspresyonunu artırmaya, viral genom replikasyon oranlarını hızlandırmaya ve daha fazla sitopatik hasara neden olmaktadır.

b) Viral proteinler

Küçük ve büyük T antijenleri, onkogenik dönüşümde ve konakçı DNA kararsızlığında polyomavirusün replikasyon aktivasyonunda anahtar rol oynar. Ayrıca viral yük tayini ve immünohistokimya gibi çeşitli tanısal çalışmalar için bir hedef olarak kullanılır. Benzer şekilde, VP-1 kapsid proteini, PV serotiplerini, hücresel immün tanıma, nötrleştirici antikorları ve teşhis antikor yanıtlarını tanımlamak için bilgilendiricidir (63,65-74).

3.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

BKV ve JCV birincil infeksiyondan sonra latent kaldığı bilinmektedir (75), ancak diğer polyomavirüslerin de latent kalıp kalmadığı bilinmemektedir. Kan bağışı sırasında sağlıklı kan donörlerinin %10-30'unda idrarda BKV ve JCV tespit edilmiştir (76,77). Gebe kadınlar ve immünosüpresif ilaçlar veya kemoterapi alan hastalar gibi immün durumu baskılanmışlarda, idrarda atılma yüzde 50'den fazla görülür (78-80).

-Serotipler ve alt tipleri:

BKV'nin kapsid proteini VP-1'deki farklılıklara dayanarak, en az dört ana serotipi tespit edildi, ancak genotipleme kullanılarak, ilave alt tipler ve alt gruplar ayırt edilebilir (82,83). BKV alt tipi I en sık tespit edilen alt tiptir (63,76,82,84). Alt grup I (I / b-2) alt grubu temel olarak Avrupa ve Amerika popülasyonlarında tespit edilirken, alt grup I / c Asya popülasyonlarında baskındır (76,85). Alt tip IV izolatlar arasında, alt grup IV / c-2 Amerikalılar ve Avrupalılar arasında daha yaygındır, diğer alt gruplar Asya popülasyonlarında daha yaygındır (85). Alt tipler arasındaki farklılıklar, nötrleştirme kapasitesi ve ayrıca VP1 bazlı antijenleri kullanan serolojik analizler üzerinde etkili olabilir (76,86,87).

3.1.4. BULAŞ

Virolojik ve epidemiyolojik çalışmalar BKV veya JCV için hayvan rezervuarı olmadığını göstermektedir. Seroprevalans çalışmaları, polyomavirüsler ile infeksiyonun tipik zamanlamasını tanımlamaya yardımcı olmuştur:

- BKV antikorlarının seroprevalansı, 2-4 yaş arasındaki çocukluk döneminde keskin bir şekilde yüzde 20'den yüzde 90'a kadar artar ve yetişkinlik döneminde azalır (76,88,89).
- JCV'ye özgü antikorlar, 10 yaş civarında artma eğilimindedir ve daha sonra yetişkinlik döneminde sürekli olarak yüzde 50-70'e yükselir (76,81,90-92).

Önemli araştırmalara rağmen, bulaş yolları HPV'lerin hiçbirisi için açıkça belirlenememiştir. Oral ve / veya solunumla bulaş BKV, JCV, KIPV ve WUPV için önemli iken, MCPV, insan polyomavirüsü 6, insan polyomavirüsü 7 ve TS polyomavirüsü için doğrudan deri teması gereklidir (93). Çocuklarda ve yetişkinlerde yapılan çalışmalar, bazı polyomavirüslerin dışkı örneklerinde ve kentsel atık sulara sıklıkla bulunduğunu göstermiştir (94-97); bu bulgular fekal-oral bulaşın olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, BKV, JCV, WUPV ve MCPV tonsil dokusunda tespit edilmiştir, bu da oral veya solunum yolu ile geçişin mümkün olduğunu göstermektedir (98-101).

3.1.5. PATOGENEZ

Viral küçük ve büyük T antijeninin ekspresyonunun ardından, duyarlı konakçı hücreler aktif polyomavirüs replikasyonuna katılır. BKV, konakçı hücre metabolizmasını aktive eder ve çekirdekte büyük T antijeninin ekspresyonu, viral genom replikasyonu ile nükleer boyutta artış ve kapsid senteziyle intranükleer inklüzyonların oluşması gibi bir dizi morfolojik değişiklik meydana getirir. Bu sitopatik olarak değişmiş hücrelerin boyutu artar, yuvarlaklaşır ve sonunda hücre membranı parçalanarak virüsler hücrelerden ayrılırlar ve diğer hücrelere bulaşırlar (44).

BKV replikasyon kinetiği, konak hücreye bağlıdır ve replikasyon döngüsü, tübüler epitel hücrelerinde in vitro ve in vivo olarak 48 ila 72 saat arasındadır (60,102-104). JCV replikasyon döngüsü, primer glia türevli astrositlerde beş ila yedi gün arasında, en azından in vitro olarak daha yavaş görünmektedir. Latent ya da düşük seviyeli kalıcı PV enfeksiyonunun tekrar aktive edilmesinin, konakçı hücrelerde kodlayıcı olmayan kontrol bölgesinde bulunan farklılaşma, inflamasyon, stres ve hedef transkripsiyon kontrol bölgelerine bağlanabilen aktive edici sinyaller gerektirdiği düşünülmektedir (64,105).

İmmünokompetan konaklarda, PV replikasyonu, progen virüsünün, özellikle hematojen virion yayılımının, nötralize edici antikorların etkisi ve replike olabilecekleri konak hücrelerin sitotoksik T hücresi tarafından yok edilmesi yoluyla sınırlandırılmaya çalışılır. İmmünsuprese hastalarda kontrolsüz virüs replikasyonu, lokal hasarın derecesi ve süresi, komşu hücreler yayılması ve kan dolaşımında geçmesi diseminasyon için kritik aşamalardır.

PV'lerin onkojenik etkileri, konakçı hücreleri aktive eden viral erken gen ekspresyonu ile karakterizedir (49). Kapsid protein ekspresyonu, montajı ve hücre lizisi, BKV ile ilişkili ürotelyal kansere neden olabilir (108).

Bazı otoimmün hastalıkların, konakçı hücre DNA'sına bağlanmış PV büyük T antijenleri tarafından tetiklenen anormal bir tepkinin sonucu olduğu öne sürülmüştür (109,110).

İnsan polyomavirüsü enfeksiyonu, sürekli viral replikasyon olup olmasına bağlı olarak farklı hastalık belirtileri ile sonuçlanabilir (65,106,107):

- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), önemli ölçüde inflamasyon olmadan, çoğunlukla oligodendrositlerde JCV'nin yüksek düzeyde replikasyonundan kaynaklanır. Bu sitopatik patern tipik olarak PML'si olan ileri AIDS'li hastalarda görülür.

- Transplantlı hastalarda BKV ile ilişkili nefropati, yüksek düzeyde virüs replikasyonu ve nekroz, bazal membranın bozulması, granülosit ve lenfositlerin sızması nedeniyle belirgin bir inflamatuvar yanıt ile karakterizedir.



4. BK POLYOMAVİRÜS NEFROPATİSİ

4.1. BÖBREK TRANSPLANTASYONUNDA BKV İLE İLİŞKİLİ NEFROPATİ

BKV, dünya nüfusunun çoğunun böbrek tübüler ve üroepitel hücrelerinde yaşam boyu enfeksiyon oluşturan küçük bir DNA virüsüdür. Çoğunluk için enfeksiyon sakın ve iyi huyludur. Bununla birlikte, immün sistemi baskılanmış hastalarda BKV, yeniden aktive olabilir ve bazılarında BKV ile ilişkili nefropatiye (BKVN) yol açabilir.

Transplantlı hastalar arasında BKV reaktivasyonu yaygındır. Akut böbrek hasarı (ABH) ile kendini gösterebilmesine rağmen, reaktivasyon sıklıkla subklinik ve erken allograft kaybı için bir risk faktörüdür. Bu nedenle, transplantasyon sonrası tüm alıcılarda BKV'nin yeniden aktive olup olmadığı açısından BKV taraması yapılması önerilir. Klinik olarak önemli reaktivasyonu olanlar için immünosüpresyonun azaltılması, tedavi yönetimin temel taşıdır. Rutin kullanım için yeterince etkili spesifik bir antiviral veya immünomodülatör tedavi yoktur.

Burada, böbrek nakli alıcılarında BKV enfeksiyonunun epidemiyolojisi, mikrobiyolojisi, patogenezi, klinik belirtileri, tanınması, teşhisi ve tedavi yönetimi gözden geçirecektir.

4.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

- **Prevalans**

BKV dünya çapında toplumun yaklaşık yüzde 80 ila 90'de seroprevalansı olan bir virüstür (111-113). Birincil enfeksiyon tipik olarak çocukluk döneminde, muhtemelen fekal-oral veya solunum yolu ile bulaşır. Birincil enfeksiyonun ardından virüs, renal tübüler ve üroepitel hücrelerinde ömür boyu enfeksiyon oluşturur (111,114,115). Çoğu birey için hem birincil enfeksiyon hem de kalıcı enfeksiyon klinik olarak sessizdir ve bilinen herhangi bir yan etki ile ilişkili değildir.

Transplantasyon sonrası latent enfeksiyonun reaktivasyonu veya donör kaynaklı olarak yeni enfeksiyonun alınması ile önce virüri sonra viremi ve en sonunda BKVN gelişir (116,117). Viral replikasyon, en sık hücresel bağışıklığın en fazla baskılandığı transplantasyondan sonraki ilk yılda meydana gelir. Virüri ve viremi sırasıyla hastaların yaklaşık %25-30 ve %12'sinde tespit edilir (118,119). Hastaların yaklaşık %1 ila 10'unda ise BKVN'si gelişir (120-125). BKVN allograft kaybına neden olur (126). Bununla birlikte,

tarama protokollerinin uygulanması ile allograft kaybı oranları önemli ölçüde azalmıştır (118).

• Viral replikasyon için risk faktörleri

İmmün baskılanmanın yoğunluğu (özellikle hücrel immünitenin baskılanması), BKV replikasyon ve hastalığı için en önemli risk faktörüdür. Buna paralel olarak, replikasyon oranları posttransplant sonrası erken dönemde daha yüksektir. Diğer bir dönem de anti-rejeksiyonu tedavisinin yapıldığı dönemdir.

Hiçbir spesifik immünsüpresif ilaç veya rejim BKV enfeksiyonu ile kesin olarak ilişkilendirilmemiştir (119,123,127-131). Bazı araştırmalar, özellikle takrolimusun göreceli olarak daha yüksek bir risk ile ilişkili olabileceğini (123,132,133), diğerleri ise mTOR inhibitörlerinin daha düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (134-137). Bununla birlikte, immünosüpresif ilaçlar ve bunların kombinasyonlarını alan tüm hastalarda BKV replikasyonu ve BKVN'si meydana geldiği gösterilmiştir (119,122,124,127,138-144).

BKVN'nin baskın olarak nativ böbreklerden ziyade allograftta meydana geldiği gözlemine dayanarak, ağır immünosüpresyon dışında başka faktörlerin de hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Diğer önemli risk faktörleri arasında yüksek riskli serolojik durum (yani, bir BKV-seropozitif vericiden seronegatif alıcıya nakil) (145,146), BKV'ye donörün bağışıklık yanıtı ve transplantasyondan önce donörün BKV virüsünün olması bulunur (147-150). Son iki faktör, donörün önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğunu ve viral serotipin patogeneizde rol oynayabileceğini göstermektedir (148,151).

20.000'den fazla hastanın alındığı bir kohort çalışmasında, BKVN ile ilişkili faktörler indüksiyon tedavisi; yaşı <18 veya ≥ 60 olması; erkek cinsiyeti; ≥ 4 HLA-A, -B veya -DR uyumsuzluğunun varlığı; ve akut rejeksiyon olarak bulunmuştur (152). BKVN'sinin tedavisi, artmış allograft kaybı riski ile ilişkiliydi. Allograft kaybının önde gelen nedeni, yüzde 45 hastada gelişen BKVN'si ve BKVN sonrası gelişen akut (%25) ve kronik (%12) rejeksiyondur.

BKVN risk artışı ile ilişkili diğer risk faktörleri arasında yaşlılık (133,153), üreteral stent yerleştirme (117), ABO uyumsuzluğu (154), transplante böbreğin iskemisi, gecikmiş allograft fonksiyonu (117), HLA uyumsuzluğu (154,156-159), spesifik HLA-C alelleri (151) ve BKV polimorfizmi (160-162) bulunur.

Buna karşın bazı faktörler BKNV riskinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. 407 hastalık bir kohortta, alıcı HLA-B51 pozitifliği, BKNV'de yaklaşık beş kat azalma ile ilişkilendirildi (163). Polikistik böbrek hastalığı da düşük BKNV riski ile ilişkili bulunmuştur (164).

4.1.2. VİROLOJİ

BK polyomavirüsü (BKV) küçük (30-45 nm), ikosahedral, zarfsız, çift sarmallı, kapalı dairesel bir DNA virüsüdür (115). 5 kb genomu altı viral proteini kodlar. İki "erken" yapısal olmayan veya enzimatik protein, bir agnoprotein ve üç "geç" protein vardır. Erken proteinler, büyük tümör antijeni veya "T antijeni" ve küçük tümör antijeni veya "t antijeni" dir. T antijeni, hücre ölümsüzleşmesinden ve latent enfeksiyon oluşumundan sorumludur. Agnoproteini kopyalayan agnogenin, viral partiküllerin montajına yardımcı olur. "Geç" genler, hücre girişine ve viryon oluşumuna aracılık eden üç viral kapsid proteinini, VP-1, VP-2 ve VP-3'ü kodlar.

Genomun kodlanmayan kontrol bölgeleri patogeneze önemli olabilir. Bu bölgelerdeki mutasyonlar enfeksiyon sırasında aşamalı olarak kazanılabilir, bu da değişmiş hücre tropizmine, izin verilebilirliğe (yani viral replikasyonu destekleyebilen hücre tipleri) ve artmış replikasyon oranlarına yol açar (160-162). Klinik olarak anlamlı BKV replikasyonlu hastalarda kodlamayan kontrol bölgelerindeki mutasyonlar, artmış BKV viral yükü ile ilişkilidir (161).

Virülans genetik olarak ve hücresel tropizmlerinde farklılık gösteren serotipler arasında da değişebilir (115,165,166). Serotip I en yaygın olandır ve çoğu insanda hastalıktan sorumludur. Bir serotipe karşı nötrleştirici antikörler başka serotiplere karşı koruma sağlamamaktadır.

4.1.3. PATOGENEZ

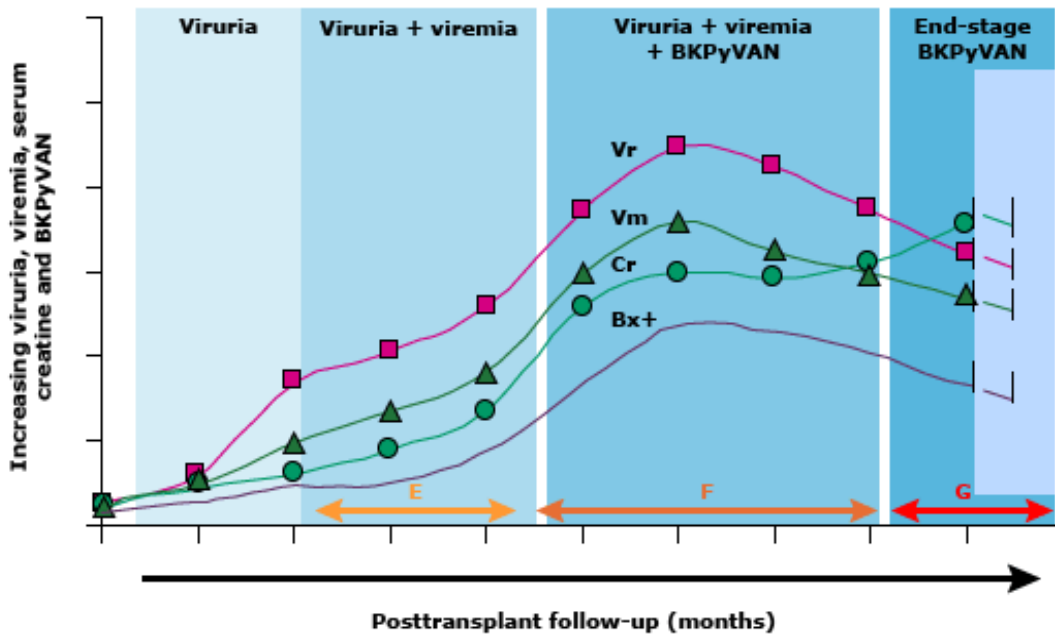
Latent viral enfeksiyon üzerindeki hücresel bağışıklık kontrolünün kaybı, BKNV patogenezinde anahtar başlangıç olayıdır (128,167). BKV çoğu kişinin renal ve üroepitelinde kalıcı enfeksiyona neden olur (168,170). Bu kalıcı enfeksiyonun kontrolü, CD4 ve CD8 T hücre bağışıklığına bağlıdır (167). İmmün kontrol bozulduğunda (immünosüpresif ilaçlarda olduğu gibi), BKV aktif olarak çoğalmaya başlayabilir.

Viral replikasyon devam ettikçe viral invazyondan kaynaklı renal tübüler epitelde yaralanma meydana gelir. Daha sonraki inflamasyon ve fibroz daha fazla hasara ve nihayetinde tübüler atrofi, nekroz ve nefron kaybına neden olur (171). Ayrıca ortaya çıkan inflamatuvar çevre viral replikasyona neden olabilir ve yaralanmayı devam ettirebilir (159).

Alloimmünite ve akut rejeksiyon (BKV replikasyonuna cevap olarak immünoşüpresyonun azaltılmasının ardından) gelişimi, allograft fonksiyon bozukluğuna ve potansiyel olarak allograft kaybına katkıda bulunur (172). Ön veriler, BKVN'deki inflamatuvar profilinin, akut hücresel rejeksiyonla benzer olduğunu ve hem virüs hem de allografta yönelik immün hasarı içerdiğini göstermektedir (173,174).

4.1.4. KLİNİK BULGULAR

BKV replikasyonu tipik olarak aşamalar halinde gelişir: virüri ve ardından viremi ve ardından viral replikasyon devam ederse, nefropati oluşabilir (Şekil 1).



Şekil 1. Virüri, viremi ve BKVN seyri

1. Virüri ve viremi

Virüri, BKV enfeksiyonunun en erken bulgusudur ve nakil sonrası birinci yılda hastaların yaklaşık üçte birini etkilemektedir (Şekil 1) (118,119). Çoğu hasta için, virüri asemptomatiktir, sadece tarama ile tespit edilir ve viremiye kadar ilerlemez. Virüri, BKVN ilerlemede duyarlı bir belirteç olsa da, spesifik değildir (175). İdrarda BKV'nin dökülmesi (oldukça hassas polimeraz zincir reaksiyonu [PCR] metotları ile saptandığı gibi), sağlıklı yaşlı yetişkin hastalar, hamile kadınlar ve hücresel bağışıklığı baskılanmış diğer hastalar arasında da yaygındır ve genellikle klinik sonuçlara yol açmaz (153,176). Bu aşamada, tipik olarak daha yüksek seviyedeki virüriyi gösteren idrarda decoy hücresi mevcut olabilir. Ancak decoy hücresi virüriye göre daha yüksek prognostik değere sahip değildir.

Virüriyi takiben birkaç hafta içerisinde viremi gelişir; en sık idrar viral yükü yüksek ve sürekli virurisi olanlarda görülür (175,177,178). Viremi, transplantasyon sonrası ilk altı ayda hastaların %10-30'unda ve altı aydan sonra ise %5-10'unda tespit edilir. Virürde olduğu gibi viremi de tipik olarak asemptomatiktir. Bununla birlikte, viremi, BKVN'ye ilerlemesi için viruriden daha büyük bir öngörücü değere sahiptir (118,178). Viremi, BKVN'li hemen hemen tüm hastalarda bulunur ve BKVN'nin gelişimi için yaklaşık %40-65'lik bir pozitif prediktif değeri vardır (175,179). BKVN'si viremiyi hızlı bir şekilde izleyebildiğinden (örneğin bir ile iki hafta içinde) ve allograft hasarı geri dönüşümsüz olabileceğinden, viremi, hastalarda immünosüpresyonu azaltmak için genel olarak kabul edilen bir göstergedir.

2. BKV ile ilişkili nefropati (BKVN)

Asemptomatik virüri, viremi ve / veya serum kreatinininde yavaş progresif artış tipik olarak BKVN'nin göstergeleridir. Posttransplant ikinci ve altıncı aylar arasında BKVN insidansı en yüksektir. Vakaların çoğu ilk yılda meydana gelirken, yıllar sonrada ortaya çıkabilir (180). Geç BKVN insidansı çoklu organ transplantlı hastalarda daha yüksek oranda görülmektedir ve muhtemelen bu hastalarda kullanılan yoğun immünosüpresif rejimlerle ilişkilidir.

İnfeksiyonun tedavisi olmazsa, ilerleyici renal allograft fonksiyon bozukluğu ve allograft kaybı aylar içinde ortaya çıkar (171). Allografttaki enfeksiyon, interstisyel inflamasyonu tetikler, bu da fibrozis ve tübüler hasara yol açar. Buna bağlı olarak, idrar tahlilinde piyüri, hematüri ve veya böbrek tübüler hücreler ve iltihaplı hücrelerden oluşan hücresel döküntüleri ortaya çıkarabilir.

İmmüsupresyonun azaltılması immünitenin restorasyonunun ve BKV replikasyonu üzerindeki immün kontrolü kazanmanın birincil yoludur. Bu durumda BKVN'den ayırt edilmesi zor olan rejeksiyon riski ortaya çıkar (181).

3. Diğer klinik bulgular

Hemorajik sistit nadir görülen bir BKV enfeksiyonu belirtisidir, ancak hematopoetik hücre nakli alıcıları arasında en sık bildirilen BKV enfeksiyonu belirtisidir (182,183).

BKV ile genitoüriner kanserlerin gelişimi arasında, büyük ölçüde hayvan modellerinde viral ilişkili onkogeneze ve virüsün, hücreleri in vitro olarak dönüştürme kabiliyetine dayanan şüpheli bir bağlantı vardır (184-186). Bununla birlikte, BKV'nin maligniteye neden olduğu kesin olarak tespit edilmemiştir.

4.1.5. TARAMA VE TANI

Posttransplant tarama: Nakil sonrası erken dönemde tüm hastalarda BKV taraması önerilir. Gözlemsel veriler, BKV taramasının ve klinik olarak anlamlı BKV viremili hastalarda immünoşüpresyondaki preempitif azaltmanın, hastaların çoğunda BKVN'ye ilerlemeyi önlediğini göstermektedir (132,187,188). Optimum tarama stratejisi belirlenmemiştir ve yaklaşımlar nakil merkezleri arasında farklılık gösterir (189-191).

Transplantasyon sonrası önerilen plazma BKV PCR ile viral yük tarama sıklığı:

- Nakil sonrası ilk 6 ay ayda bir, sonra iki yıla kadar üç ayda bir ve sonra nakil sonrası beş yıla kadar yıllık

- Ne zaman renal allograft disfonksiyonu meydana gelirse veya allograft disfonksiyonu için allograft biyopsisi yapılmışsa

Klinik cevap, viremi derecesine, hastanın immünoşüpresif rejimine ve allograft işlev bozukluğunun varlığına bağlı olarak değişmektedir. Pozitif veya klinik olarak anlamlı kabul edilen eşik plazma BKV viral yükü, kullanılan yöntemle göre değişir. Genel olarak, >1000 kopya / mL seviyelerinin çoğu yöntemde pozitif olduğu kabul edilir ve >10.000 kopya / mL seviyelerinin biyopsi ile kanıtlanmış BKVN ile korele olduğu görülür. Bununla birlikte, BKV DNA'sının miktar tayini konusunda laboratuvarlar arasında değişkenlik olabilmektedir.

- Viremili (viral yükü >1000 kopya/mL) ve normal allograft fonksiyonlu hastalarda tipik olarak immünoşüpresyon azaltılır ve viral yükün azaldığından emin olmak için iki veya dört haftada bir viral yük monitorizasyonu yapılır.

- Viremili ve yeni başlayan allograft fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, genellikle immünoşüpresyon azaltılır ve iki veya dört haftada bir viral yük takip edilir. Allograft disfonksiyonunun nedeni belirsiz ise allograft biyopsisi yapılır.

Bu yaklaşım Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların Geliştirilmesi (KDIGO) ve Amerikan Transplantasyon Bulaşıcı Hastalıklar Derneği Uygulama Topluluğu (AST-IDCOP) kılavuz önerilerine dayalıdır (192,193). AST-IDCOP taramaya biraz daha konservatif bir yaklaşım getirir ve ilk altı ay yerine ilk dokuz ay aylık tarama dönemi önerir. Fakat hastaların yaklaşık %85'inde transplantasyonun ilk dört ayında BKV viremi geliştiğinden, tarama süresini altı aydan fazla uzatmanın faydası kesin değildir (119,194). Uygulamadaki diğer farklılıklar, kullanılan tarama yöntemlerini, immünoşüpresyonun azaltılması ve biyopsisinin yapılması için gereken eşik değerleri içerir. Örneğin, bazı merkezler yüksek duyarlılığından dolayı idrar BKV PCR kullanarak tarama yapar ve virüsü olan hastaları için plazma BKV

PCR bakar (195); PCR'a ulaşamayan diğer merkezler idrar sitolojisi (decoy hücresi için) ile tarama yapabilir.

Birçok çalışmada BKVN için tarama ve önleyici stratejilerin etkinliği değerlendirmiştir (119,120,187,196,197). Örnek olarak:

- Takrolimus veya siklosporin ile kombine bir anti-metabolit (mikofenolat veya azatiyoprin) ve düşük doz prednizon alan 200 hastalık bir çalışmada virüri ve viremiyi belirlemek için kan ve idrarda BKV PCR bakıldı. Brinci yılda, virüri (> 2000 kopya / mL idrar olarak tanımlandı) ve viremi (> 2000 kopya / mL plazma olarak tanımlandı) sırasıyla %35 ve %12 olarak saptandı. Vireminin tespiti üzerine anti-metabolit (mikofenolat veya azatiyoprin) kesildi; viremi dört hafta içinde temizlenemediğinde, kalsinörin inhibitör dozu azaltıldı. Bu protokol, akut rejeksiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu veya allograft kaybı riski olmayan hastaların %95'inde vireminin azalmasına neden olmuştur. Hiçbir hastada biyopsi kanıtlanmış BKVN gelişmedi. Beş yılın sonunda hasta ve allograft sağkalımı sırasıyla %91 ve %84 idi ve posttransplant ilk yılda BKV virüsüne rastlanmayanlarla BKV virüsüne rastlananlar arasında fark yoktu (127).

- Transplantasyon sonrası 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ve 48. aylarda kan ve idrar BKV PCR ile tarama yapılan 62 pediatrik böbrek transplantlı hastanın katıldığı prospektif bir çalışmada da benzer bulgular bildirilmiştir (196). Ortalama 24 aylık bir sürede 39 hastada (%63) BKV virüsü, 13 hastada (% 21) BKV viremisi gelişmiştir. Viremili hastalar preempitif olarak immünsüpresyonun azaltılması ile tedavi edildi (önce kalsinörin inhibitörü kademeli olarak azaltıldı ve sonrasında kademeli olarak mikofenolat dozu azaltıldı). Tüm hastalarda rejeksiyon veya allograft fonksiyon bozukluğu riski artmadan viremi temizlendi ve BKVN gelişimi önlendi.

4.1.5.1. Test Yöntemleri

1) Plazma kantitatif BKV PCR

Plazma BKV DNA'sının gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile miktar tayini, çoğu merkezde BKVN için tercih edilen tarama testidir (192,193). Plazma kantitatif PCR ile BKV viremisinin saptanması, BKVN tanısı için hem çok sensitif (%100) hemde çok spesifiktir (%88) ve BKVN tespitinde idrar BKV PCR ve üriner sitolojiye göre daha yüksek pozitif bir prediktif değeri vardır (sırasıyla %50-60 karşılık %40 ve %29) (120,139).

Ek olarak, vireminin ilk tespitini takiben, plazma BKV PCR monitorizasyonu yapılmalıdır. Çünkü BKV viremi için yapılan immünsüpresyon azaltılmasından hemen sonra BKV vireminde azalma olmaktadır, fakat virürideki azalma haftalar ve aylar sonra olmaktadır (119). BKVN'nin histolojik kanıtlarının yokluğunda bile kalıcı yüksek dereceli viremi, allograft fonksiyonlarının kötüleşmesi ve allograft kaybı riski ile ilişkilidir (171).

BKVN'yi öngören kesin olarak belirlenmiş bir BKV viremi eşik seviyesi yoktur. Bununla birlikte çoğu uzman özellikle üç haftadan uzun süren ≥ 10.000 kopya/mL BKV viral yükünün BKVN ("olası" BKVN) için oldukça destekleyici olduğunu kabul etmektedir (122,192).

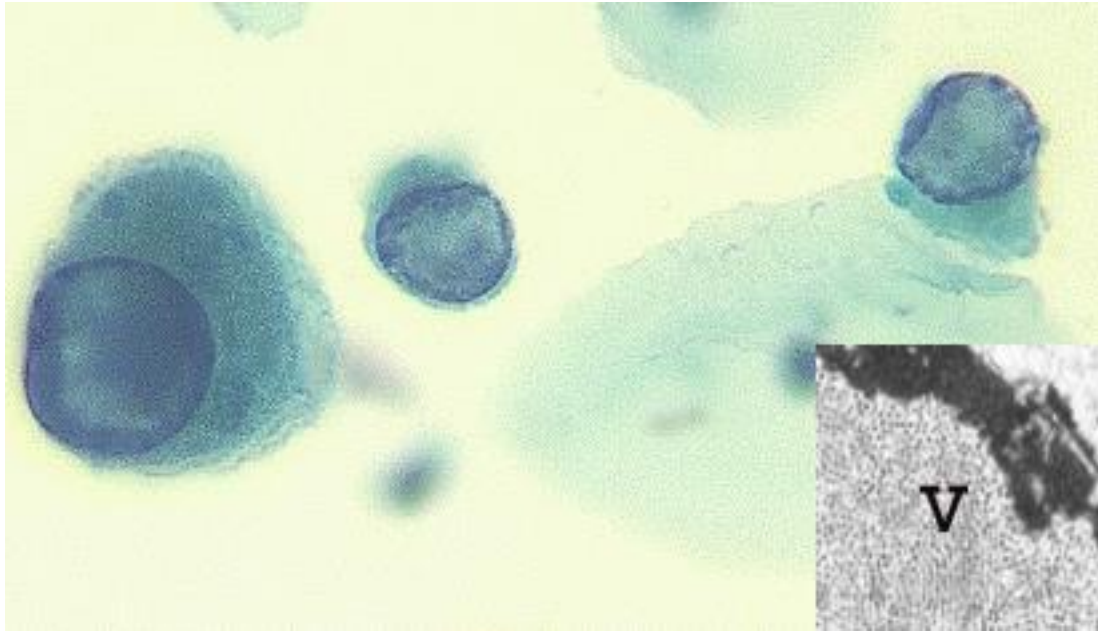
BKV DNA seviyeleri kullanılan PCR ticari kitleri nedeniyle viremi düzeyi haftalık analizlerde laboratuvarlar arasında 1-2 log büyüklüğünde farklılıklar olabilmektedir (198). Bu tahliller arası değişkenlik, sonuçların yorumlanmasını zorlaştırır ve BKV enfeksiyonunun tedavisi için evrensel olarak kabul edilen eşik değerlerin oluşturulmasını engeller. Bu konuyu ele almak için, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016'da farklı laboratuvar tahlilleri arasında viral yük değerlerini standartlaştırmak için sonuçların uluslararası birim/mL olarak ifade edilmesi kararı almıştır (199). WHO'nun laboratuvarlar arasında yapmış olduğu bu uluslararası standardın çalışmalarda çok faydalı olduğu görülmüştür. Ancak, DNA ekstraksiyon tekniklerindeki, ampikon boyutundaki ve PCR primer tasarımıındaki farklılıklar nedeniyle laboratuvarlar arasındaki değişkenlik hala mevcuttur (200-202).

2) İdrar Kantitatif BKV PCR

BKVN taramasında BKV DNA için idrar kantitatif PCR kullanılmamaktadır. Bazı merkezler, bu testin yüksek duyarlılığı ve daha az invaziv niteliği göz önüne alındığında, idrar PCR ile taramayı tercih eder ve virüri tespit edilen hastalarda plazma PCR'ını kullanır (195). Bu nedenle, virüri olduğu tespit edilen hastaların, kantitatif plazma PCR ile teyit edilmesi gerekir, çünkü BKV virürlü hastaların yaklaşık yarısı viremi veya BKVN geliştirmeyecektir. Dolayısıyla, bu yaklaşımın maliyet etkinliği sorgulanmaktadır. Ayrıca, BKV DNA için idrar PCR, tedaviye yanıtın izlenmesi için plazma PCR kadar yararlı değildir, çünkü immünsüpresyonu azalttıktan sonra idrar viral yükündeki değişiklikler, plazma viral yükündeki değişikliklerin gerisinde kalmaktadır. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, yüksek dereceli virürinin tespit edilmesinin klinik olarak önemli viremiyi öngörmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (178,203).

3) İdrar Sitolojisi

BKV ile infekte olmuş hücreleri ortaya çıkarabilecek idrarın sitolojik incelemesi, nadiren BKVN taraması için kullanılır. Buna rağmen infekte olmuş hücrelerde karakteristik sitopatolojik değişikliklerin varlığı BKV enfeksiyonunu kuvvetli bir şekilde ortaya koyar. Bu hücrelere renal karsinom hücrelerine benzerliklerinden dolayı decoy hücresi denir (Resim 1) (120,139,204). İdrar sitolojisi, BKVN tanısı için plazma kantitatif PCR ile karşılaştırıldığında daha az sensitif ve spesifiktir. Ek olarak idrar sitolojisinin tanısız faydasının sınırlı olmasının bir nedeni de bu testi değerlendiren sitologlar arasında tanıma farklılıklarının olmasıdır.



Şekil 2. Decoy hücrelerini gösteren idrar mikroskopisi

4) Allograft Biyopsisi

Allograft biyopsi BKVN'yi teşhis etmek, ciddiyetini değerlendirmek ve eşlik eden diğer patolojileri değerlendirmek için altın standarttır. Bununla birlikte, biyopsi invazif olduğundan ve örnekleme hatası meydana geldiğinden, sıklıkla önemli vireminin (plazma BKV virüs yükü $\geq 10,000$ kopya / mL) varlığına dayanarak varsayımsal bir tanı konulur.

BKVN'in kesin tanısı, böbrek biyopsisinde aşağıdaki bulguları gerektirir (122,205,206):

- Karakteristik sitopatik değişiklikler. (Aşağıdaki 'Histolojik bulgular' bölümüne bakınız.)

artı

- Özellikle direkt BKV'ye karşı veya SV40 büyük T antijeni ile çapraz reaksiyona giren antikolar ile pozitif immünohistokimyasal testler. Pozitif SV40 boyaması, BKV ve JCV ile

ilişkili vakalar arasında ayırım yapmamasına rağmen, polyomavirüs nefropatisi için neredeyse yüzde 100'lük bir özgüllük ile ilişkili olduğundan faydalıdır.

Erken BKN'nin lokal olması nedeniyle, biyopsilerin üçte birinde tanı konulabilir. Sonuç olarak, tercihen medullayı içeren en az iki biyopsi örneği incelenmelidir (205,207,208). BKN'nin medüller dokuda daha fazla bulunma ihtimali nedeniyle biyopsi örneğinde medulla mutlaka olmalıdır. İlk biyopsi BKN'yi onaylamazsa, tekrarlanan bir biyopsi düşünülmelidir.

-Histolojik bulgular:

BKN, böbrek biyopsisinde karakteristik histolojik bulgular ile birlikte. Viral sitopatik değişiklikler CMV, adenovirüs ve HSV infeksiyonlarında da gözlenebildiğinden, morfolojik değişiklikler patognomonik olmayabilir. Aşağıdakileri içerir:

- Çevresinde bir halo olmayan intranükleer bazofilik viral inklüzyonlar. CMV yukarıda belirtildiği gibi sitoplazmik inklüzyonlara sahiptir ve HSV, hem intranükleer ve hem de sitoplazmik inklüzyonlara sahiptir (121,168,209,210).
- İnfekte hücrelerde anisonükleozisi, hiperkromazisi ve kromatin kümelenmesi (121,168,210).
- Tübüler hasar alanlarında interstisyel mononükleer veya polimorfonükleer hücre infiltrasyonları.
- Tübüler hücre apoptozisi, hücre dökülmesi, deskuamasyon ve tübülde düzleşmiş epitelyal bölgeler ile karakterize edilen tübüler hasar.
- Tübüler bazal membranın lenfosit geçirgenliği ile kendini gösteren tübülit. Tübülit yaygın olduğunda, BKN'sini allograft reddinden ayırt etmek zordur.
- Elektron mikroskobunda, intranükleer viral inklüzyonlar (30-50 nm çapında) ve tübüler hasarı gösteren tübüler hücre nekrozu, belirgin lizozomal inklüzyonlar, luminal protein ve hücre silindirler.

2017 yılında, Polyomavirus Nefropatisi üzerine Banff Çalışma Grubu, iki morfolojik değişken temelinde biyopsi ile kanıtlanmış BKN'sini tanımlayan üç histolojik sınıf tanımını içeren bir sınıflandırma sistemi kurdu. Bu morfolojik değişkenler: intrarenal polyomavirüs replikasyon / yük seviyeleri (pvl) ve Banff interstisyel fibroz (ci) skorlarıdır (211). Pvl skoru, viral yolla oluşturulan tübüler değişikliklerin derecesine dayanmaktadır. İtranükleer viral inklüzyon içeren bir tübül (tip 1 veya 2) ve / veya tübüler kesit başına bir veya daha fazla hücrede SV40 büyük T antijeni için pozitif bir immünohistokimyasal reaksiyon "pozitif bir tübül" olarak kabul edilir. Kesitteki tüm biyopsi numunesinde (yani tüm mevcut çekirdekler ve korteks ve medulladaki tüm tübüller / kanallar) pozitif tübüller saptanarak genel bir yüzde

tahmin edilmektedir. Buna göre üç pvl seviyesi tanımlanır: pvl 1 = ≤ 1 , pvl 2 = 1 ila 10, pvl3 $\Rightarrow$ 10 pozitif tübül / kanallar. Banff intersisyal fibrozis skorunda fibrozis yüzdelere göre ci 0 = ≤ 5 , ci 1 = 6-25, ci 2 = 26-50, ci 3 $\Rightarrow$ 50 fibrozis seviyesi tanımlanmıştır. Üç histolojik PVN sınıfı aşağıdaki gibidir:

- PVN sınıf 1 – pvl 1, ci ≤ 1
- PVN sınıf 2 – pvl 1, ci ≥ 2 **veya** pvl 2, herhangi bir ci skoru **veya** pvl 3, ci ≤ 1
- PVN sınıf 3 – pvl 3, ci ≥ 2

Biyopsi ile kanıtlanmış BKNV'li 178 hastanın retrospektif bir analizinde, Banff sınıflandırma sisteminin klinik sonuçlarla korele olduğu gösterilmiştir. Hastaların %25'i, 63'ü ve 12'si sırasıyla PVN sınıfı 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırıldı. Biyopsi tanısından 24 ay sonra, serum kreatininindeki ortalama artış sırasıyla PVN sınıf 1, 2 ve 3 hastalarda 0.4 mg/dL, 1.0 mg/ dL ve 4.8 mg/dL idi. Allograft yetersizliği PVN sınıf 1, 2 ve 3 olan hastaların sırasıyla %16, 31 ve 50'sinde meydana geldi.

İki çalışma, ardışık allograft biyopsileriyle BKNV'nin histolojik gelişimini inceledi ve birçok önemli gözlem yaptı (171,212). BKNV viremili hastaların %23'ünde histolojik olarak BKNV tanısı konmazdan önce SV40 T antijen negatif intestisyel inflamasyon saptandı ve bu BKNV'si gerilemede olan vakalarda da mevcuttu. Bu durum SV40 T antijen boyasının örnekleme hatası ve/veya sınırlı boyanma sensitivitesi nedeniyle yanlış negatif olabileceğini düşündürdü. Kalıcı yüksek düzey viremi nihai allograft kaybı için en önemli risk faktörü idi, ancak hiçbir hastada tek bir klinik veya patolojik özellik BKNV'nin klinik seyrini öngöremedi. Sonuçta olguların büyük bir kısmında allograft kaybı hem BKNV'ye hem de BKNV'yi tedavi etme girişimlerinden kaynaklanan rejeksiyon ile ilişkiliydi, bu da önleyici tedavi stratejilerinin önemini vurgulamaktadır.

-BKNV'yi rejeksiyondan ayıran özellikler:

Böbrek biyopsisinde allograft rejeksiyonu ile BKNV benzer özellikler gösterebilir (63,99). BKNV'yi rejeksiyondan ayırt etmek önemlidir, çünkü rejeksiyon tedavisi için immünpresyonun artırılması BKNV'ne bağlı allograft kaybına neden olabilir.

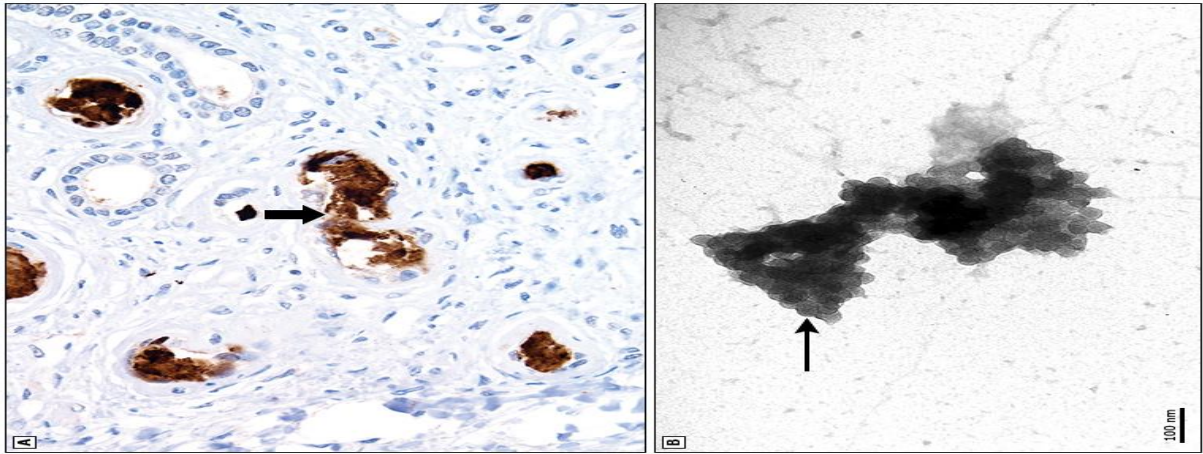
BKNV genellikle podositler veya endotel hücreleri yerine tübüler epitel hücrelerindeki BKNV inklüzyonları, tübüler immünhistolojik bulgular ve viral enfeksiyonun in-situ hibridizasyon bulgularının varlığıyla rejeksiyondan ayrılır (121). Histolojik bulguları, vireminin PCR bulgularıyla desteklemek önemlidir.

BKVN'sine eşlik eden akut rejeksiyonu tanımlayabilmek de ayrı bir durumdur (121,213,214). BKVN ve T hücre aracılı, antikor aracılı veya karışık rejeksiyonun birlikte var olup olmadığı tartışmalıdır. BKVN'li bir biyopside eşlik eden T hücre aracılı rejeksiyon tanısı koymak zordur çünkü bu iki hastalığın hem histolojik özellikleri hem de transkripsiyonel profilleri benzerdir (173,209). Genel olarak, viral sitopatik değişikliklerden uzak bölgelerde yaygın tübülitlerin varlığı, BKVN'ye ek olarak akut rejeksiyonun mevcut olduğunu göstermektedir. Peritübüler kılcal damarlar boyunca endarterit, fibrinoid vasküler nekroz, glomerülit ve C4d birikimlerinin birlikte ortaya çıkması eşzamanlı rejeksiyonun kesin kanıtıdır. Eş zamanlı rejeksiyonu olmayan BKVN'li bazı hastalarda tübül bazal membranda C4d birikimleri olabilir (122,215).

Bazı hastalarda, BKV infeksiyonunun etkilerini, immünosüpresif rejimi ampirik olarak değiştirerek ve klinik cevabı gözlemleyerek rejeksiyondan ayırt etmek mümkün olabilir.

5)Diğer tanı yöntemleri

BKVN'li hastaların idrarında elektron mikroskopisi ile 'Hufen' olarak adlandırılan, döküm benzeri, üç boyutlu polyomavirüs agregatları gösterilebilir (Şekil 3) (216-218).



Şekil 3. Hufen görüntüsü

BKV replikasyonu ve yüksek bir intratübüler üromodulin konsantrasyonu ile yaralı tübüllerde 'Hufen' oluşur ve diğer idrar atıklarına benzer şekilde idrarla atılır. 300'den fazla böbrek nakli olan hastanın alındığı bir kohort çalışmasında biyopsi ile kanıtlanmış BKVN olanlarda Hufen tespiti %95 in üzerinde sensivite, spesifite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif saptandı. Bu da 'Hufen'in BKVN'yi teşhis etmede invazif olmayan bir yol

olabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, idrar ‘Haufen’ testi elektron mikroskobu gerektirir. Bu nedenle, yaygın olarak kullanılan bir tarama testi değildir, ancak pediatrik hastalarda olduğu gibi bazı klinik senaryolarda veya biyopsisinin güvenle yapılamadığı durumlarda kullanılabilir.

4.1.6. TEDAVİ

-Genel tedavi yaklaşımı

BKVN yönelik spesifik antiviral tedaviler olmadığı için, tedavi yönetimin temel taşı immünsüpresif ilaçları azaltmaktır (122,192,193). Genel olarak, bu yaklaşım hem rutin tarama ile tespit edilen BKV viremili hastalarda BKVN'nin önlenmesi hem de tanı konmuş BKVN'li hastaların tedavisi için geçerlidir. İmmünsüpresyonu azaltmak için en uygun yaklaşım tanımlanmamıştır; protokoller nakil merkezleri arasında değişiklik gösterir ve sıklıkla kişiselleştirilir.

İlk yaklaşım olarak immünosüpresif ilaçların azaltılmasını çoğu hastada etkilidir. Birkaç haftadan aya kadar immünosüpresif tedavide azami azalmaya rağmen progresif allograft disfonksiyonu olan hastalar için, intravenöz immünglobulin (IVIG) gibi antiviral ve / veya immünomodülatör aktiviteye sahip ajanlar denenebilir. Ancak, bu yaklaşımın etkinliği kanıtlanmamıştır. Leflunomid, sifovir veya kinolon antibiyotikler bazı çalışmalarda denenmiştir, ancak sonuçlar tutarlı değildir.

-İmmünsüpresyonun azaltılması

Tespit edilmiş BKV viremi olan ve biyopsi ile kanıtlanmış BKVN olan tüm hastalarda immünsüpresyonun azaltılması önerilir. İmmünsüpresyonu azaltmanın hedefleri, rejeksiyonu tetiklemeden BKV'ye karşı bağışıklığı yeniden sağlamaktır. İmmünsüpresyonu azaltma yaklaşımları nakil merkezleri arasında değişiklik gösterir ve farklı protokolleri karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur.

Gerekecek ek müdahaleler klinik ve virolojik cevaba dayandığından, immünsüpresyon azaltılırken hastalar yakından izlenmelidir. Vireminin tamamen kaybolması birkaç ay sürebilir. İmmünsüpresyonun azaltılmasından önce, plazma BKV PCR ile bakılmalıdır ve ardından BKV DNA, en az bir hafta arayla elde edilen iki ardışık testte saptanamayana kadar bir ila iki haftada bir plazma BKV PCR ile hasta takip edilir. Ek olarak, serum kreatinin seviyesini haftada bir bakılmalıdır. Serum kreatinin seviyesi, immünsüpresyonun azaltıldığı

herhangi bir zamanda bazal seviyesinden $\geq$ %25 oranında artarsa, hasta akut rejeksiyon olasılığı açısından değerlendirilmelidir.

BKV ile eşzamanlı akut rejeksiyonu olmayan hastalarda, immünsüpresyonun azaltılmasına yönelik öneriler aşağıdaki gibidir:

- Bir kalsinörin inhibitörü (takrolimus veya siklosporin), bir anti-metabolit (mikofenolat mofetil / sodyum veya azatiyoprin) ve prednisondan oluşan üçlü bir immünsüpresyon tedavisi alan hastalarda, başlangıçta anti-metabolitin dozunu %50 azaltılır. BKV viral yükü iki ila dört hafta içinde düşmezse, anti-metabolit tamamen kesilir. İki hafta sonra viral yükte hala bir azalma olmazsa, kalsinörin inhibitörünün dozunu %25 ila 50 oranında azaltılır, kan takrolimus seviyesini 4 ila 6 ng/mL veya kan siklosporin seviyesi 60 ila 100 ng/mL arasında tutulur.

Diğer bir yaklaşım, önce kalsinörin inhibitörünün dozunu %25 ila %50 düşürmek ve ardından anti-metabolitin dozunu %50 oranında azaltmak ve gerekirse ardından anti-metaboliti kesmektir.

- Bir kalsinörin inhibitörü ve bir anti-metabolit ile glukokortikoid içermeyen bir immünsüpresyon rejimi olan hastalarda, üçlü immünsüpresyon tedavisi alan hastalar için yukarıda tarif edilene benzer bir yaklaşım kullanılabilir. Bununla birlikte, nakil merkezleri, sadece kalsinörin inhibitörü veya anti-metabolit ile monoterapiyi daha az kullanma eğilimindedir. Alternatif bir tedavi yaklaşımı da hem kalsinörin inhibitörü hem de anti-metaboliti azaltmaktır.

Tedavi yönetimin temel taşı immünosüpresif ilaçları azaltmak olsa da, bu stratejinin etkinliği randomize çalışmalarda değerlendirilmemiştir. 40 çalışmadan elde edilen gözlemsel verilerin bir meta-analizinde, allograft kaybı oranları, tek başına immünsüpresyondaki azalma ile immünsüpresyonun azaltılması ile birlikte sidofovir veya leflunomid alanlar arasında benzerlik göstermekteydi (219). Daha sonraki kohort çalışmalarında da benzer bulgular bildirilmiştir (187,220,221).

-Ek tedaviler

Birkaç ajanın in vitro anti-BKV aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, BKV enfeksiyonunun tedavisi için bu ajanlardan herhangi birinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Bu ajanların etkinliği tespit edilememiştir ve bu tedavilerin

kullanımının, yalnızca immünsüpresyondaki azalmadan daha üstün olduğu gösterilememiştir (219).

• **İntravenöz immün globülin (IVIG):**

Piyasada bulunan IVIG preparatları, tüm ana genotiplere karşı BKV-nötralize edici antikorları içerir (222). BKV tedavisi için rutin olarak IVIG uygulanması önerilmez. Bununla birlikte, immünsüpresyonda azalmaya yanıt vermeyen ve ayrıca şiddetli hipogamaglobülinemisi (yani immünoglobulin G [IgG] <400 mg / dL) olan BKNV'li hastalarda IVIG'nin ek olarak kullanımı düşünülebilir.

IVIG eğer kullanılacaksa, üç haftada bir 300 mg/kg dozunda uygulanır. Yine de BKNV'li hastalarda IVIG'nin etkinliği ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Bazı gözlemsel çalışmalar, IVIG tedavisini takiben BKV viremisinin temizliğini bildirmiştir (223-226). Bununla birlikte, bu çalışmaların bulgularını değerlendirmek zordur, çünkü diğer antiviral müdahaleler aynı anda uygulanmıştır.

• **Leflunomid:**

Leflunomid, "A77 1726" anti-metaboliti olan ve hem immünsüpresif hem de antiviral aktiviteye sahip bir ön ilaçtır (227,228). Bazı çalışmalarda antiviral etkinliği gösterilmiş olsa da belirsiz etkinliği, uzun yarı ömrü, hematolojik toksisite ve hepatotoksisite potansiyeli, A77 1726 seviyesinin metabolizma düzeyindeki geniş değişkenliği ve A77 1726 seviyelerinin kolayca izlenememesi nedeniyle BKV enfeksiyonunun tedavisi için leflunomid rutin olarak önerilmemektedir.

Leflunomidin etkinliği ile ilgili çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir. İlk vaka serilerinde, BKNV'li 26 hastanın 23'ünde takrolimus seviyeleri 4 ila 6 ng/mL, prednizonun dozu 5-10 mg/gün ve mikofenolatın leflunomid (50-100 mcg/mL hedef düzeyi) ile değiştirilmesinden sonra iyileşme veya stabilizasyon görüldü. Bununla birlikte, diğer gözlemsel çalışmalar, leflunomide ile tedavinin bir faydasını saptanmamıştır (227,229,230).

Ek olarak, bir faz II randomize çalışmada, leflunomidin aktif metabolitinden (FK778) türetilmiş bir araştırma ajanı, immünosupresif ajanların azaltılmasına kıyasla klinik olarak anlamlı bir fayda sağlamamıştır (231). Bu çalışmada, 30 hastada mikofenolatın tamamen kesilmesine ek olarak FK778 uygulandı. Kontrol grubundaki 16 hastanın mikofenolat dozu yüzde 40 ila 60 oranında düşürüldü. Her iki grupta da kalsinörin inhibitörleri yüzde 40 ila 60

oranında düşürüldü. Altıncı ayda, FK778 grubunda vireminin biraz daha fazla azaldığı, ancak kontrol grubuna kıyasla böbrek fonksiyonunda düzelme olmadığı görüldü.

• **Sidofovir:**

Sidofovir, çeşitli DNA virüslerine karşı aktif olan ve hem HIV ile ilişkili CMV retiniti hem de genital siğillerin topikal tedavisi için onaylanmış bir sitozin analogudur. Sidofovir, polyomavirüslere karşı in vitro aktiviteye sahiptir (232). Sadece diğer müdahaleler başarısız olduğunda BKNV tedavisi için düşünülmelidir; HIV-infekte hastalardaki polyomavirüs enfeksiyonundan kaynaklanan progresif multifokal lökoensefalopati (PML) hastalar için antinükleozid tedavisine ek olarak kullanılmıştır.

Birkaç kontrolsüz çalışmada BKNV'de sidofovir kullanımını değerlendirilmiştir (233-235):

- BKNV'li 21 hastanın katıldığı retrospektif bir çalışmada, sekiz hastaya haftalık düşük doz sidofovir ile birlikte immünosüpresif tedavide azalma uygulanırken, 13 hasta sadece azaltılmış immünosüpresif tedaviyle tedavi edildi (235). Ortalama 25 aylık izlemde, sidofovir verilenlerde allograft kaybı olmadı. Karşılaştırma yapıldığında, sekiz aylık izlem sonrasında sidofovir verilmeyen 13 hastadan dokuzunda allograft kaybı yaşandı.

- İki çocuğun da dahil olduğu dört hastalık bir raporda, sidofovir dört hastaya da etkiliydi (233).

Bununla birlikte, küçük bir grup BKNV'li hastada yapılan randomize çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında sidofovir ile yapılan tedavinin plazma veya idrar BKNV viral yükü üzerine minimal etkiye sahip olduğu bulundu (236).

Sidofovir potansiyel olarak oldukça nefrotoksiktir, bu da hastaların %20'sinde proteinüri ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanır (232,237).

• **Kinolon antibiyotikler**

Her ne kadar kinolon antibiyotiklerin başlangıçta anti-BKNV aktivitesi olduğu bildirilmiş olmasına rağmen (238-242), iki randomize çalışma, transplantasyondan hemen sonra profilaktik olarak veya aktif BKNV viremi tedavisi için verilen levofloksasinin yararı olmadığını göstermiştir (243,244):

- Bir çalışmaya, 2011-2013 yılları arasında transplantasyon yapılan 154 hasta dahil edildi. Hastalara nakil sonrası beş gün içinde başlayarak üç aylık levofloksasin (günde 500 mg) veya plasebo verildi. Ortalama 46 haftalık takipte, levofloksasin ve plasebo grupları

arasında BKV virüri, viremi, pik viral yük, rejeksiyon ve hasta veya allograft sağkalımı insidansı arasında bir fark bulunmadı. Levofloksasin verilen grupta plaseboya kıyasla normalde kinolonlara duyarlı olan dirençli bakteriyel izolatların neden olduğu enfeksiyon insidansı artmış saptandı (sırasıyla %58'e karşı % 33).

- BKV viremili 39 hastayı içeren plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada, bir, üç ve altıncı aydaki viral yükün azaltılması veya allograft işlevi açısından plaseboya karşı levofloksasinin (30 gün boyunca günde 500 mg dozda verildi) yararı görülmedi. Bununla birlikte, katılımcı merkezler, BKV viremi hızını etkilemiş olabilecek farklı immünoşüpresif protokoller ve BKV viremi tespiti için farklı PCR kiti kullanmış olabilirler (245). Bu sınırlamalara rağmen, bu çalışma, bu dozdaki bir aylık levofloksasinin BKV viremisini azaltmadığını göstermektedir.

4.1.7. Özel durumlar

- **Eşzamanlı BKVN ve akut rejeksiyon:**

BKVN'nin ve akut rejeksiyonun böbrek biyopsisindeki birlikteliği tartışmalıdır (132,192,246,247). Eşzamanlı BKVN ve akut rejeksiyonu olan hastaların optimal tedavisine rehberlik edecek veri yoktur. Bazı uzmanlar, önce akut rejeksiyonu tedavi etmeyi (örneğin puls glukokortikoidlerle) ve daha sonra hasta anti-rejeksiyon tedavisine klinik bir yanıt (yani serum kreatinin seviyesindeki düşüş) verdikten sonra ikinci bir adım olarak immünoşüpresyonu azaltmayı savunur. Buna karşılık, diğer uzmanlar artırılmış immünoşüpresyondan kaçınır ve yalnızca immünoşüpresyonu azaltır (248,249). Eğer immünoşüpresyon artırılırsa, BKV viremisinin artması ve BKV düzeylerinin daha sık izlenmesi gerekebilir.

- **İmmünoşüpresyonu azalttıktan sonra akut rejeksiyon gelişmesi:**

Akut rejeksiyon, BKV viremili veya BKVN'si olan bu nedenle immünoşüpresyonu azaltılan hastaların %8 ila 12'sinde meydana gelebilir (127,187,221). İmmünoşüpresyonun azaltılmasını takiben serum kreatinin düzeyi yükselen hastalarda akut rejeksiyondan şüphelenilmelidir. Bu durumda böbrek biyopsisi yapılması rejeksiyonun tanısını koymada yardımcı olabilir. Bununla birlikte, akut rejeksiyonun histolojik bulgularını BKVN'den ayırt etmek zor olabilir.

İmmünoşüpresyonun azaltılmasını takiben gelişen akut rejeksiyon tedavisinde yaklaşımlar merkezden merkeze değişmektedir. Genel olarak, biyopsi ile doğrulanmış BKVN

varsa, bu hastalarda immünsüpresyonu artırmaktan kaçınmak ve immünosüpresyonu, hastanın rejeksiyon geliştiği zamanki düzeyde tutmaya devam etmek önerilir.

4.1.8. RENAL RETRANSPLANTASYON

BKVN bağlı allograft kaybı olan hastalarda yeniden transplantasyon makul bir seçenektir ve başarılı bir şekilde gerçekleştirilmektedir (250-253). Genel olarak, yeniden nakil öncesi BKV replikasyonunun kaybolması sağlanmalıdır. Buna rağmen aktif BKVN'li ve viremili hastalara başarılı canlı nakiller yapıldığı da rapor edilmektedir (254). Genellikle BKV viremisinin, yeniden transplantasyona devam etmeden önce tamamen kaybolmasını beklemek önerilir. BKVN donör ve sitotoksikite kaynaklı olduğu için alıcı da viremi negatif olana kadar yeni allografta BKV taraması yapılması gerekir. Bazı merkezler yoğun immünsüpresyon ve allograft hasarından kaçınılmasını önermektedir. Rezervuar veya reinfeksiyon kaynağı olmadığı müddetçe, rutin olarak allograft veya doğal böbreklerde rutin nefrektomi yapılmaz. Çünkü rutin nefrektomiye destekleyecek yeterli yüksek kaliteli veri yoktur.

BKVN'si nedeniyle ilk allograftlarını kaybeden hastalarda retransplantasyon sonuçları hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır (255,256). Bu konuyu inceleyen en büyük çalışmada, ilk allograftlarını BKVN'e nedeniyle kaybettikten sonra böbrek nakli yapılan 126 hasta arasında sonuçlar ve ana tedaviler incelenmiştir. Bir ve üç yıllık allograft sağkalım oranları sırasıyla % 99 ve 94 saptandı. İndüksiyon ve idame tedavi rejimleri, genel popülasyonunda kullanılanlara benzerdi. Anti-timosit globulin kullanımı, BKV virüsü, viremi veya sürekli viremi insidansını arttırmıyor gibi görünmektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. HASTA GRUBU

Bu tez çalışmasına İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde veya başka bir merkezde canlı ya da kadavra donörden böbrek transplantasyonu olan 97 hasta dahil edilmiştir. Kan ve idrar BKV düzeyleri PCR yöntemi ile belirlenmiştir.

Hastaların demografik verileri, KBH etyolojileri, transplantasyonun canlı veya kadavradan yapıldığı, donörlerin yakınlık derecesi, transplantasyon tarihleri, transplantasyon öncesi indüksiyonda kullanılan ilaçlar ve dozu, biyopsisi, immünsüpresyon öncesi ve sonraki PRA durumları, hastaların nakil sonrası kullandığı immünsüpresif ajanlar, BKV'nin ilk pozitifleştiği tarih, kan ve idrar BKV DNA değerleri, hastalarda yapılan tedavi değişiklikleri kayıt altına alınmıştır. Hastaların bilgilerine poliklinik dosyaları taranarak retrospektif olarak ulaşılmıştır.

Hastalar immünsüpresiflerin azaltılma şekline göre dört gruba ayrıldı. Birinci grup; CNI azaltılan hastalardan, 2.grup anti-metaboliti azaltılan hastalardan, 3. grup mTOR inhibitörüne geçilen hastalardan ve 4. grup azatiyoprine geçilen hastalardan oluşmakta idi.

5.2. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

Dahil Olma Kriterleri

- 1-Böbrek transplantasyonu olmuş hastalar.
- 2-Saptanmış herhangi bir kan veya idrar BKV DNA değeri olan hastalar.
- 3-İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji B.D. Transplantasyon polikliniğinde takipli hastalar.

5.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Kan veya idrar BKV DNA değeri olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hasta grubuna ait yaş, cinsiyet, KBH etyolojileri, transplantasyonun canlı veya kadavradan yapıldığı, donörlerin yakınlık derecesi, transplantasyon tarihleri, transplantasyon öncesi indüksiyonda kullanılan ilaçlar ve dozu, biyopsisi, immünsüpresyon öncesi ve sonraki PRA durumları, hastaların nakil sonrası kullandığı immünsüpresif ajanlar, BKV'nin ilk pozitifleştiği tarih, kan ve idrar BKV DNA değerleri, hastalarda yapılan tedavi değişiklikleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programına yüklenmiştir.

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanılmıştır.

1-Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi.

2-Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik verilerise Mann Whityney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır.

3-Değişkenlerin dağılımı göz önünde bulundurularak ölçümler arası korelasyon Sperman's Rho Test ve Pearson test ile değerlendirildi.

Sonuçlar $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

6. BULGULAR

6.1. HASTA GRUBUNA AİT DEMOGRAFİK VERLER

Bu tez çalışmasına Temmuz 2002 – Mayıs 2019 tarihleri arasında canlı veya kadavra vericiden böbrek transplantasyonu yapılmış olan ve transplantasyon sonrasında kanında veya idrarında BKV DNA saptanmış 97 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları 46 ± 11 yıl (19-69 yıl) idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 47 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması ise 45,9 yıl saptanmıştır. Hastaların 39'u kadın (%40,2), 58'i erkekti (%59,8). Hastaların 40'ı (%41,2) kadavra donörden, 57'si (%58,8) canlı donörden transplantasyon yapılmış hastalardı. Canlı donörlerin 16'sı (%28,1) eş, 15'i (%26,3) anne, 11'i (%11,3) kardeş, 8'i (8,2) baba idi. Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastalarda saptanan ilk kan BKV DNA düzeyi ortalaması 27.328 kopya/mL (51-448.634 kopya/mL), idrar BKV DNA düzeyi ortalaması 182.153.695 kopya/mL (251-1.000.000.000 kopya/mL) idi.

Tablo 2. Demografik özellikler

	sayı	yüzde
Erkek	58	59,8
Kadın	39	40,2
Kadaverik donör	40	41,2
Canlı donör	57	58,8
Eş	16	28,1
Anne	15	26,3
Baba	8	14
Kardeş	11	19,3

6.2. HASTA GRUPLARINA AİT KLİNİK VERİLER

KBH etyolojilerine bakıldığında hastaların 24'ünde (%24) KBH nedeni bilinmiyordu. Diğer nedenler arasında hipertansiyon %18, kronik glomerülonefrit %17, vezikoöüreteral reflü %11, immunglobulin A nefropatisi %9, kronik taşlı piyelonefrit %5, atipik hemolitik üremik sendrom, polikistik böbrek hastalığı, amiloidoz, diabetes mellitus ve Alport sendromu birer olgu olduğu görülmektedir. KBH etyolojisi olarak en sık hipertansiyon, kronik glomerülonefrit ve vezikoöüreteral reflü saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Kronik böbrek hastalığı nedenleri

Etyoloji	sayı	yüzde
Hipertansiyon	18	18,6
Kronik glomerülonefrit	17	17,5
Diabetes Mellitus + Hipertansiyon	3	3,1
Kronik glomerülonefrit + Hipertansiyon	1	1,0
Bilinmeyen Etiyoloji	24	24,7
Kronik taşlı piyelonefrit	5	5,2
İgA nefropatisi	9	9,3
Vezikoöüreteral reflü	11	11,3
Atipik hemolitik üremik sendrom	1	1,0
Polikistik böbrek hastalığı	2	2,1
Amiloidoz	2	2,1
Diabetes Mellitus	2	2,1
Vezikoöüreteral reflü + Kronik glomerülonefrit	1	1,0
Alport sendromu	1	1,0
Total	97	100,0

6.3. İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Hastaların indüksiyon tedavilerine bakıldığında hastaların 67'si sadece ATG, 9'u sadece basiliksimab, 21 hasta ise hem ATG hem de basiliksimab almıştır. Ortalama ATG dozu 731 mg idi (240-1880 mg).

6.4. İMMÜNOSÜPRESYON REJİMLERİ

Çalışmaya dahil olan hastaların aldığı immünsüpresif tedaviler: kalsinörin inhibitörü olarak 79 hasta (%81) takrolimus, 17 hasta (%17) siklosporin almıştır. Hastalar antiproliferatif

ajan olarak 57'si (%58) mikofenolat sodyum, 37'si (%38) mikofenolat mofetil, 3'ü (%3) azatiyoprin almıştı. Kortikosteroid olarak hastaların 96'sı (%99) prednizolon, 1 hasta (%1) metilprednizolon almıştı. Ayrıntılı veriler tablo 4, 5'te verilmiştir.

Tablo 4. Kalsinörin inhibitörü oranları

CNI	sayı	yüzde
Almayan	1	1,0
Takrolimus	79	81,4
Siklosporin	17	17,5
Total	97	100,0

Tablo 5. Antiproliferatif ajan oranları

ANTİPROLİFERATİF	sayı	yüzde
Mikofenolat sodyum	57	58,8
Mikofenolat mofetil	37	38,1
Azatiyoprin	3	3,1

6.5. BİYOPSİ ORANLARI

Çalışmadaki 97 hastadan 26'sına (%26,8) herhangi bir nedenle böbrek biyopsisi yapılmıştı. Böbrek biyopsisi yapılan hastalardan 4'ünde (%4,1) BKVN saptanmıştı (Tablo 6).

Tablo 6. Böbrek biyopsi oranları

	sayı	yüzde
Biyopsi yapılmayan	71	73,2
Biyopsi yapılan fakat BKVN saptanmayan	22	22,7
BKVN saptanan	4	4,1
Total	97	100,0

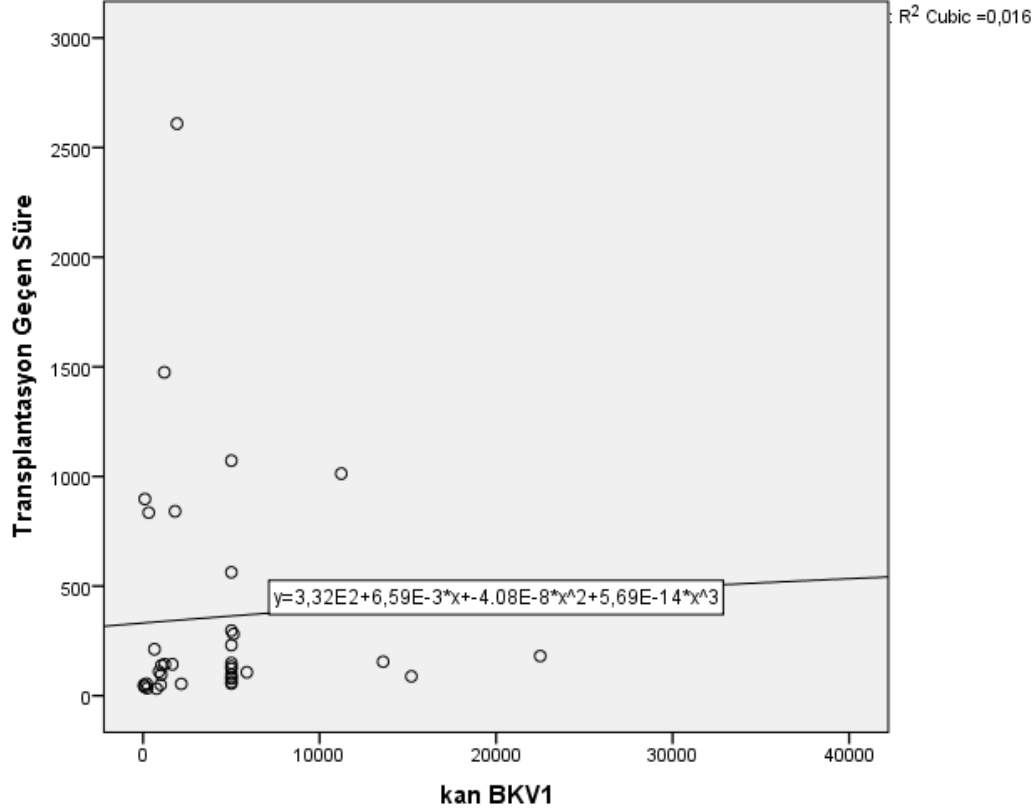
BKVN: BKV nefropatisi

6.6. BKV İNFEKSİYONU İLE İLİŞKİLİ BULGULAR

Hastaların böbrek transplantasyon tarihi ile ilk BKV (kan veya idrar) saptanma arası geçen süre ortalama $757,01 \pm 1243,29$ (22-6021) gün olarak belirlenmiştir.

Hastaların transplantasyondan BKV saptanma arasında geçen süre ile ilk idrar BKV değeri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,310$, $p=0,002$).

Hastaların transplantasyondan BKV saptanma arasında geçen süre ile ilk kan BKV değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,365$, $p=0,017$). Hastaların transplantasyondan sonra geçen süre arttıkça ilk kan BKV değeri de artmaktadır (grafik 1).



Grafik 1. Tx için geçen süre ve kan BKV1 değeri arasındaki korelasyon

6.7. İNDÜKSİYON TEDAVİLERİ VE BKV DÜZEYLERİ

İndüksiyon tedavisi olarak ATG alan ve ilk kan BKV değeri olan 37 hastanın kan BKV DNA ortalaması 17.358 kopya/mL; aynı şekilde indüksiyon tedavisi olarak ATG alan ve ilk idrar BKV değeri olan 87 hastanın idrar BKV DNA ortalaması 154.174.768 kopya/mL olarak saptandı. İndüksiyon tedavisi olarak ATG alan ve son kan BKV değeri olan 11 hastanın kan BKV DNA ortalaması 3.234 kopya/mL; son idrar BKV değeri olan 62 hastanın idrar BKV DNA ortalaması 21.650.553 kopya/mL saptanmıştır (tablo 7). İndüksiyon tedavisi olarak ATG alan hastalarda, almayanlara kıyasla ilk idrar BKV değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,037$). Ayrıntılı veriler Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 7. İndüksiyon olarak ATG alan ve almayan hastaların ilk ve son kan, idrar BKV değerleri

	indüksiyon ATG	sayı	ortalama	Standart sapma
kan BKV ilk	Negatif	5	101103,60	195378,516
	ATG	37	17358,62	48540,474
idrar BKV ilk	Negatif	9	452616650,56	519503246,559
	ATG	87	154174768,87	322756154,270
kan BKV son	Negatif	2	174339,50	245116,444
	ATG	11	3234,91	7431,297
idrar BKV son	Negatif	6	166764506,00	408200399,258
	ATG	62	21650553,73	112919104,918

İndüksiyon tedavisi olarak basiliksimab alan ve ilk kan BKV değeri olan 16 hastanın kan BKV DNA ortalaması 39.288 kopya/mL; aynı şekilde indüksiyon tedavisi olarak basiliksimab alan ve ilk idrar BKV değeri olan 30 hastanın idrar BKV DNA ortalaması 287.377.832 kopya/mL saptandı. İndüksiyon tedavisi olarak basiliksimab alan ve son kan BKV değeri olan 9 hastanın kan BKV DNA ortalaması 42.079 kopya/mL; son idrar BKV değeri olan 21 hastanın idrar BKV DNA ortalaması 58.901.024 kopya/mL saptanmıştır (Tablo 8). İndüksiyon tedavisi olarak basiliksimab alan hastalarda, almayanlara kıyasla son idrar BKV değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$) (tablo 10).

Tablo 8. İndüksiyon olarak basiliksimab alan ve almayan hastaların ilk ve son kan, idrar BKV değerleri

	indüksiyon basiliksimab	sayı	ortalama	Standart sapma
kan BKV ilk	Negatif	26	19967,88	56757,692
	Basiliksimab	16	39288,88	110806,642
idrar BKV ilk	Negatif	66	134324541,92	298769341,816
	Basiliksimab	30	287377832,67	437824893,200
kan BKV son	Negatif	4	1386,25	1512,467
	Basiliksimab	9	42079,78	114884,196
idrar BKV son	Negatif	47	23531911,79	128013231,548
	Basiliksimab	21	58901024,43	218420996,662

Tablo 9. İndüksiyon tedavilerine göre ilk kan ve idrar BKV ortalamaları değişimi.

	n	Kan BKV ilk (Ort±SS)	P-değeri	n	İdrar BKV ilk (Ort±SS) x10 ⁹	P-değeri
İndüksiyon ATG						
Negatif	5	101103,60±195378,51	0.571	9	452.61±519.50	0.037*
ATG	37	17358,62±48540,47		87	154.17±322.75	
İndüksiyon Basiliksimab						
Negatif	26	19967,88±56757,69	0.463	66	134.32±298.76	0.124
Basiliksimab	16	39288,88±110806,64		30	287.37±437.82	

Tablo 10. İndüksiyon tedavilerine göre son kan ve idrar BKV ortalamaları değişimi.

	n	Kan BKV-Son (Ort±SS)	P-değeri	n	İdrar BKV-Son (Ort±SS) x10 ⁹	P-değeri
İndüksiyon ATG						
Negatif	2	174339,50±245116,44	0.308	6	166.76±408.20	0.427
ATG	11	3234,91±7431,29		62	21.65±112.91	
İndüksiyon Basiliksimab						
Negatif	4	1386,25±1512,46	0.877	47	235.31±128.01	0.001*
Basiliksimab	9	42079,78±114884,19		21	589.01±218.42	

6.8. İMMÜNOSÜPRESYON VE PRA İLİŞKİSİ

Çalışmaya katılan hastalardan 11'inin (%11,3) pretransplant PRA'sı pozitif iken 86 hastanın (%88) PRA'sı negatifti. Posttransplant 24 hastanın (%24) PRA'sı pozitif, 73 hastanın (%75) PRA'sı negatif saptandı. 13 (%13,4) hastada immünsüpresyon azaltıldıktan sonra PRA pozitifleşmiştir. Ayrıntılı veriler Tablo 11 ve 12'de verilmiştir.

Tablo 11. Pretransplant PRA oranları

PRA	sayı	yüzde
Negatif	86	88,7
Pozitif	11	11,3
Total	97	100,0

Tablo 12. Posttransplant PRA oranları

PRA	sayı	yüzde
Negatif	73	75,3
Pozitif	24	24,7
Total	97	100,0

İmmüsupresyonun azaltılması sonrası PRA pozitifliği gelişen 13 hasta immüsupresif olarak 10 hasta (%78,6) takrolimus, 3 hasta (%21,4) siklosporin; 9 hasta (%71,4) mikofenolat sodyum, 3 hasta (%21,4) mikofenolat mofetil ve 1 hasta (%7,1) azatiyoprin almaktaydı.

İmmüsupresyon azaltıldıktan sonra PRA pozitifliği olan 13 hastada yapılan tedavi değişiklikleri; ilk tedavi değişikliği olarak 3 hastada (%21,4) kalsinörin inhibitörü azaltılmış, 4 hastada (%35,7) antiproliferatif azaltılmış, 4 hastada (%28,4) antiproliferatif ilaç olarak azatiyoprine geçilmiş ve 1 hastada (%7,1) kalsinörin inhibitörü ve antiproliferatif birlikte azaltılmış idi.

6.9. BKV İNFEKSİYONU VE BÖBREK FONKSİYONLARI

Çalışmaya katılan 97 hastanın BKV saptanmadan önceki kreatinin ortalaması $1,37 \pm 0,5$ mg/dL(0,6-3,6) saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Kreatinin değerlerinde değişim

	Kreatinin ortalaması (mg/dL)	Aralık (mg/dL)
BKV saptanmadan önce	$1,37 \pm 0,5$	0,6-3,6
BKV saptandığında	$1,41 \pm 0,5$	0,7-4,1
Son tedavi sonrası	$1,47 \pm 0,7$	0,5-5,0

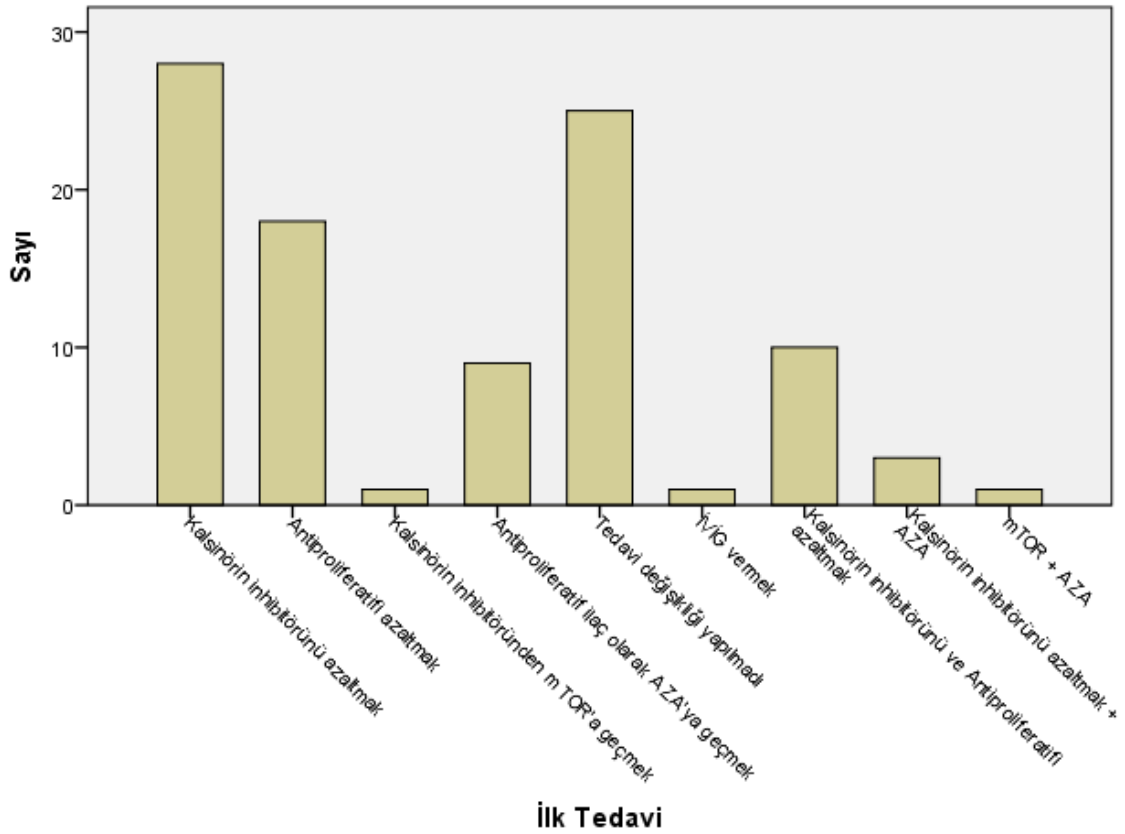
Tablo 14. Son kan, idrar BKV miktarı ve kreatinin değerleri

	kan BKV son	idrar BKV son	kreatinin son
ortalama	29558	34454725	1,4748
Standart sapma	95820	160509077	0,71604
Minimum	54	293	0,50
Maximum	347663	1000000000	5,00

İlk tedavi değişikliği olarak 28 hastada (%29,2) kalsinörin inhibitörü azaltılmış, 18 hastada (%18,8) antiproliferatif azaltılmış, 10 hastada (%10,4) hem kalsinörin inhibitörü hem de antiproliferatif azaltılmış, 9 hastada (%9,4) antiproliferatif ilaç olarak azatiyoprine geçilmiş idi. Ayrıntılı veriler tablo 15’de ve grafik 2’de verilmiştir.

Tablo 15. İmmünsüpresif tedavide yapılan ilk değişiklik

	sayı	yüzde
Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	28	29,2
Antiproliferatifi azaltmak	18	18,8
Kalsinörin inhibitöründen m TOR'a geçmek	1	1,0
Antiproliferatif ilaç olarak AZA'ya geçmek	9	9,4
Tedavi değişikliği yapılmadı	25	26,0
İVİG vermek	1	1,0
Kalsinörin inhibitörünü ve antiproliferatifi azaltmak	10	10,4
Kalsinörin inhibitörünü azaltmak + AZA	3	3,1
mTOR + AZA	1	1,0
Total	96	100,0

**Grafik 2. İlk tedavi seçeneklerinin dağılımı**

Hastaların tedavi değişikliği öncesindeki ve sonrasındaki kan ve idrar BKV DNA düzeyleri ile kreatinin değişiklikleri karşılaştırıldığında; kan BKV DNA ortalama değerleri 4. tedavi sonrası, 4.tedavi önceki ortalama değerden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p değeri=0,013) (Tablo 16).

Ayrıca hastaların kan BKV DNA ortalama değerleri son tedavi sonrası, ilk tedavi önceki değerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p değeri=0,012).

Hastaların ortalama idrar BKV DNA değerleri 3. tedavi değişikliği, 4. tedavi değişikliği, son tedavi değişikliği sonrası, önceki ortalama değerinden ve son tedavi değişikliği sonrası ilk tedavi değişikliği önceki değerinden istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Böylece 3., 4. ve son tedavi değişiklikleri etkin şekilde idrar BKV DNA miktarını azaltmıştır. Ayrıca son tedavi değişikliği sonrası ile ilk tedavi öncesi idrar BKV DNA titresi anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 16).

Serum kreatinin ortalama değeri 6.tedavi değişikliği sonrası, önceki ortalama değerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (p değeri=0,024) (Tablo 16).

Tablo 16. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kan, idrar BKV ortalamaları ve kreatinin değerleri

	Kan BKV (Ort±SS)	P-değeri	İdrar BKV (Ort±SS) x10 ⁹	P-değeri	Kreatin (Ort±SS)	P-değeri
Tedavi 1						
Tedavi Öncesi	30246,33±86900,15	0.864	206.77±361.88	0.959	1,47±0,56	0.169
Tedavi Sonrası	35853,87±28478,74		247.91±381.93		1,55±0,58	
Tedavi 2						
Tedavi Öncesi	39019,58±119275,04	0.927	280.98±390.49	0.102	1,47±0,56	0.791
Tedavi Sonrası	15503,14±28478,74		182.92±358.53		1,48±0,68	
Tedavi 3						
Tedavi Öncesi	15063,90±22863,75	0.301	170.81±338.24	0.010*	1,51±0,68	0.113
Tedavi Sonrası	19552,92±46342,08		139.56±291.61		1,44±0,70	
Tedavi 4						
Tedavi Öncesi	59623,18±147263,53	0.013*	179.18±332.28	0.003*	1,46±0,50	0.651
Tedavi Sonrası	7538,93±11928,85		99.39±260.28		1,53±0,54	
Tedavi 5						
Tedavi Öncesi	9561,91±13273,71	0.099	111.28±272.55	0.388	1,57±0,48	0.730
Tedavi Sonrası	22861,00±49040,08		173.91±344.57		1,55±0,37	
Tedavi 6						
Tedavi Öncesi	8362,00±13410,09	0.500	189.98±364.85	0.889	1,54±0,60	0.024*
Tedavi Sonrası	10013,40±21572,63		103.88±298.26		1,42±0,38	
Son Tedavi						
SonTedavi Öncesi	99898,90±148509,59	0.500	349.00±465.23	0.016*	1,63±0,74	0.285
SonTedavi Sonrası	75852,40±152284,76		149.19±323.48		1,91±1,15	
Tedavi 1						
İlk Tedavi Öncesi	30246,33±86900,15	0.012*	206.77±361.88	0.000*	1,37±0,52	0.095
SonTedavi Sonrası	3315,80±7798,83		22.71±123.75		1,51±0,78	

Tablo 17. İkinci tedavi değişikliği

	sayı	yüzde
Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	15	19,2
Antiproliferatifi azaltmak	14	17,9
Kalsinörin inhibitöründen mTORi'ne geçmek	3	3,8
Antiproliferatif ilaç olarak AZA'ya geçmek	7	9,0

Tablo 18. Üçüncü tedavi değişikliği

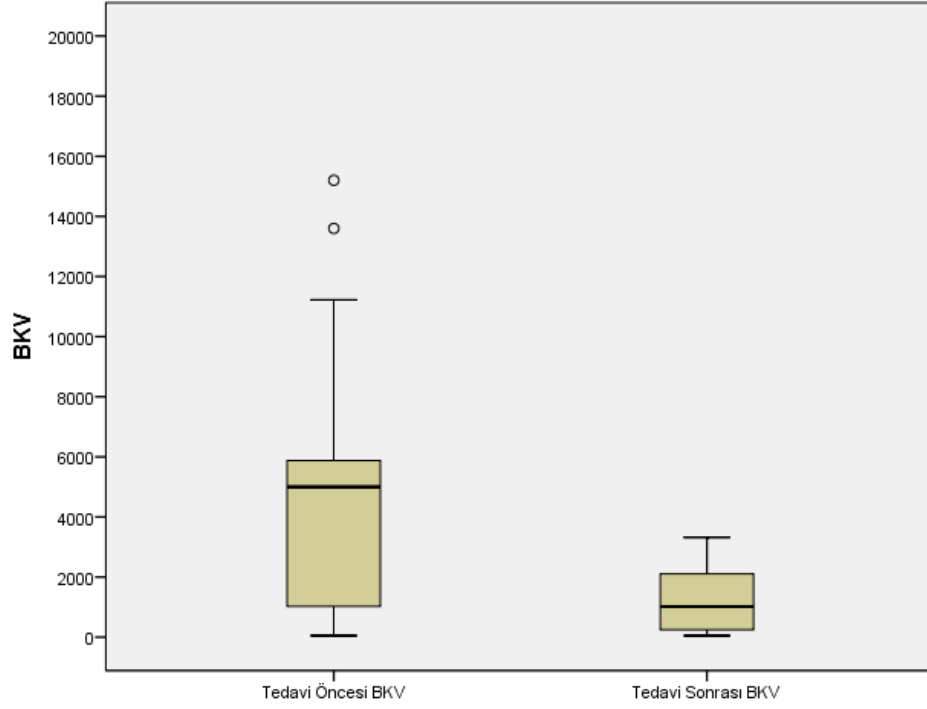
	sayı	yüzde
Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	18	25,4
Antiproliferatifi azaltmak	8	11,3
Kalsinörin inhibitöründen mTORi'ne geçmek	4	5,6
Antiproliferatif ilaç olarak AZA'ya geçmek	6	8,5

Tablo 19. Dördüncü tedavi değişikliği

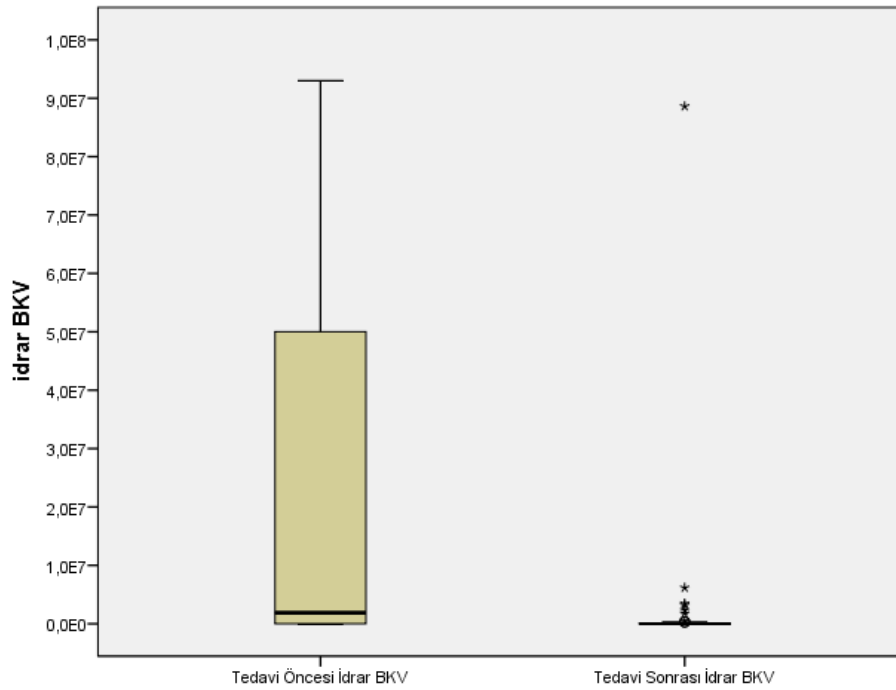
	sayı	yüzde
Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	15	23,1
Antiproliferatifi azaltmak	5	7,7
Kalsinörin inhibitöründen mTORi'ne geçmek	2	3,1
Antiproliferatif ilaç olarak AZA'ya geçmek	2	3,1

Tablo 20. Beşinci tedavi değişikliği

	sayı	yüzde
Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	7	11,7
Antiproliferatifi azaltmak	1	1,7
Kalsinörin inhibitöründen mTORi'ne geçmek	3	5,0
Antiproliferatif ilaç olarak AZA'ya geçmek	1	1,7



Grafik 3. Tüm hastalarda ilk tedavi öncesi kan BKV ve son tedavi sonrası kan BKV ortalama değerlerin grafiği.



Grafik 4 . Tüm hastalarda ilk tedavi öncesi idrar BKV ve son tedavi sonrası idrar BKV ortalama değerlerin grafiği.

Grafik 3 ve 4’de de görüldüğü gibi tedavi değişiklikleri ile hastaların kan ve idrar BKV DNA miktarları azalmıştır.

Hastaların ilk tedavi değişikliği öncesi ve sonrası kan BKV düzeyleri <1000, 1000 - 10.000 ve >10.000 arasında olacak şekilde kategorize edildi. Daha sonra bu üç kategori son tedavi değişikliği sonrası kan BKV düzeyleri ile karşılaştırıldı (Tablo 21). Hastaların ilk tedavi değişikliği öncesi ve son tedavi değişikliği sonrası kan BKV düzeylerinin kategorize edildiği gruplarda kan BKV düzeyinin <1000 olduğu grupta %27,4 artış saptanmıştır. Kan BKV düzeyi 1000 – 10.000 olan grupta %14,8 azalma olmuşken; kan BKV düzeyi >10.000 olan grupta %12,6 azalma saptanmıştır. Bu sonuçlar yapılan tedavi değişikliği ile kan BKV düzeylerinin azaldığının bir göstergesidir. Sonuçlar Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Kan BKV düzeylerinin tedavi grupları arasındaki değişimi.

Tedavi		Kan BKV < 1000 n (%)	Kan BKV 1000-10.000 n (%)	Kan BKV > 10.000 n (%)	Toplam
Tedavi 1 Öncesi BKV	Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	4 (%12,9)	6 (%19,4)	1 (%3,2)	11 (%35,5)
	Antiproliferatifi azaltmak	3 (%9,7)	4 (%12,9)	3 (%9,7)	10 (%32,3)
	mTORi	0 (%0)	1 (%3,2)	0 (%0)	1 (%3,2)
	AZA	0 (%0)	6 (%19,4)	3 (%9,7)	9 (%29,0)
	Toplam	7 (%22,6)	17 (%54,8)	7 (%22,6)	31 (%100)
Tedavi 1 Sonrası BKV	Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	5 (%16,7)	3 (%10,0)	2 (%6,7)	10 (%33,3)
	Antiproliferatifi azaltmak	4 (%13,3)	4 (%13,3)	3 (%10,0)	11 (%36,7)
	mTORi	1 (%3,3)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%3,3)
	AZA	2 (%6,7)	2 (%6,7)	4 (%13,3)	8 (%26,7)
	Toplam	12 (%40,0)	9 (%30,0)	9 (%30,0)	30 (%100)
Son Tedavi Sonrası BKV	Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	-	-	-	-
	Antiproliferatifi azaltmak	2 (%20,0)	2 (%20,0)	1 (%10,0)	5 (%50,0)
	mTORi	-	-	-	-
	AZA	3 (%30,0)	2 (%20,0)	0 (%0)	5 (%50,0)
	Toplam	5 (%50,0)	4 (%40,0)	1 (%10,0)	10 (%100)
BKV konsantras yonundaki değişim		Toplam (İlk ve son arasında)	%27,4 artış	%14,8 azalma	%12,6 azalma

Hastalarda tedavi değişikliği olarak dört tedavi modalitesi belirlendi. Bunlar kalsinörin inhibitörünü azaltmak, antiproliferatif ajanı azaltmak, kalsinörin inhibitöründen mTORi’ne geçmek ve antiproliferatif ajan olarak azatiyoprine geçmektir. Hastaların tedavi değişiklik sırasına göre tedavi değişikliği öncesi ve tedavi değişikliği sonrası kan BKV DNA ortalamalarının karşılaştırıldığı Tablo da ayrıca ilk tedavi öncesi ve son tedavi sonrası kan BKV DNA ortalamaları da karşılaştırıldı. Azatiyoprin (AZA) alan hastalarda istatistiksel

olarak anlamlı olacak şekilde kan BKV DNA düzeyleri ilk tedavi değişikliği öncesine göre son tedavi değişikliği sonrası azaldığı (p değeri= 0,012) saptandı. İmmüspresyon azaltmak için AZA'ya geçilen grupta anlamlı şekilde BKV DNA miktarı azalmıştır.

Tablo 22. Kan BKV konsantrasyonunun tedavi grupları arasındaki değişimi.

Tedavi		n	Tedavi Öncesi Kan BKV (Ort±SS)	Tedavi Sonrası Kan BKV (Ort±SS)	P-değeri
Tedavi 1	Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	11	4262,55±4369,35	8326,30±14059,98	0,463
	Antiproliferatifi azaltmak	10	54571,10±139874,69	67563,73±172562,67	0,724
	mTORi	1	5000,00	99,00	-
	AZA	9	30490,00±69870,38	17189,63±28422,96	0,623
Tedavi 2	Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	9	11315,11±27747,81	20845,14±36098,86	0,559
	Antiproliferatifi azaltmak	19	3976,90±6895,46	6686,56±15878,93	0,629
	mTORi	2	5440,00±7519,37	16331,00±20309,52	0,667
	AZA	4	147585,50±115900,83	38965,33±58829,68	0,557
Tedavi 3	Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	9	17870,89±23153,66	54010,14±77746,68	0,274
	Antiproliferatifi azaltmak	4	2461,25±2027,62	151,25±85,753	0,083
	mTORi	4	15524,50±20646,60	21617,00±33325,35	0,775
	AZA	6	23286,00±36569,36	1422,40±2260,82	0,144
Tedavi 4	Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	6	105218,50±238047,82	3585,43±3406,65	0,283
	Antiproliferatifi azaltmak	5	160,20±70,602	170,25±135,34	0,899
	mTORi	1	85,00	-	-
	AZA	2	61344,50±84071,46	19645,00±27445,64	0,439
Tedavi 5	Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	4	1786,00±2261,07	625,00±728,32	0,355
	Antiproliferatifi azaltmak	0	-	-	-
	mTORi	2	2587,50±3411,79	5500,00	0,667
	AZA	0	-	-	-
Tedavi 1*	Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	11	4262,55±4369,35	-	-
	Antiproliferatifi azaltmak	10	54571,10±139874,69	5724,20±11016,15	0,325
	mTORi	1	5000,00	-	-
	AZA	9	30490,00±69870,38	907,40±996,22	0,012**
Son Tedavi	Kalsinörin inhibitörünü azaltmak	4	17243,00±32379,83	14363,50±15616,45	0,533
	Antiproliferatifi azaltmak	2	25905,00±34075,47	347663,00	-
	mTORi	0	-	-	-
	AZA	0	-	-	-

* Tedavi 1 grubunda ilk BKV düzeyi ile son BKV düzeyi

Çalışmaya katılan 3 hastada renal replasman tedavisi olarak hemodiyalize geçilmesi gerekmişti. Böylece çalışmadaki allograft kaybı oranı %3 saptandı. Bu üç hastadan sadece birinde biyopsi ile kanıtlanmış BKVN saptanmıştı. Çalışmada 8 hastaya İVİG tedavisi verilmiştir. Çalışmamızda İVİG alan hastalar sadece BKV için değil anti-rejeksiyon tedavinin bir parçası olarak da almıştı. Ayrıca 5 hastaya sidofovir uygulanmıştı. 3 hastada BKV açısından etkin kontrol sağlamıştır. Bir hastaya sidofovir ve İVİG tedavileriyle yanıt alınamayınca leflunomid tedavisi verilmiş ve kan BKV düzeyi anlamlı şekilde düşmüştü.

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada posttransplant BKV virüri ve viremisi olan 97 hastada immünsüpresif tedavide yapılan değişikliklerin etkinliği ve rejeksiyon gelişimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. BKV posttransplant dönemde reaktif olabilir ve çoğu kez subklinik. Ancak erken dönemde allograft kaybı için önemli bir risk faktörüdür. İmmünsüpresyonun azaltılması, BKV infeksiyonunun tedavinde en önemli yaklaşımdır. Ancak immünsüpresyonu azaltmak için en uygun seçeneğin ne olduğu bilinmemektedir ve transplantasyon merkezleri arasında değişiklik gösterir.

Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması erkeklerde 47, kadın hastaların yaş ortalaması 45,9 yıl olarak saptandı. Genellikle 18 yaşın altında ve 60 yaşın üstünde olmak BKVN için risk faktörü olarak saptanmıştır (152, 257). Çalışmamıza katılan hastaların %40'ı kadın, yaklaşık %60'ı erkekti. Birçok çalışmada BKVN'sinin erkeklerde daha sık olduğunu gösterilmiştir (258).

Çalışmamıza katılan hastaların %41'i kadavra donörden, %59'u canlı donörden böbrek transplantasyonu yapılmış hastalardı. Canlı donörler arasında en sık eşler ikinci sıklıkla da anneler donör olmuştu. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derneği 2018 verilerine göre ülkemizde canlı donör oranı %76'dır. (259).

Çalışmaya katılan hastaların KBH etyolojilerine bakıldığında etyolojisi bilinenler arasında en sık hipertansiyon ikinci sıklıkla kronik glomerülonefrit saptandı. Türk Nefroloji Derneğinin 2018 verilerine göre de en sık KBH sebepleri diyabet ve hipertansiyondur. Ülkemizde transplantasyon şansını daha genç alıcılar bulmaktadır. Bu alıcılarda başlıca KBH nedeni kronik glomerülonefritlerdir.

Çalışmamızda hastaların indüksiyon tedavi türleri ile kan ve idrar BKV değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. İndüksiyon tedavisi olarak ATG alan hastaların ilk idrar BKV değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Fakat indüksiyon tedavi olarak ATG alan grupta ilk ve son kan BKV değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ATG dozunun BKV değeri üzerine etkisi yoktu. İndüksiyon tedavisi olarak basiliksimab alan hastaların son idrar BKV değerleri istatistik olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı. Yapılan yayınlarda indüksiyon tedavisinde ATG kullanılması BKVN gelişimi ile ilişkili bulunmuştu (138-144,260,261). Çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için karşılaştırılma yapılamadı.

Transplantlı hastaların yaklaşık %1 ila 10'unda BKVN gelişmektedir (120-125). BKVN %50'nin üzerinde allograft kaybına neden olur (126). Bununla birlikte, standartlaştırılmış tarama protokollerinin uygulanması ile allograft kaybı oranları önemli ölçüde düşmüştür (118). Çalışmamızda biyopsi ile kanıtlanmış BKVN oranı %4 saptanmıştır. Klinik olarak birçok merkezden daha düşük BKVN oranı saptanmıştır (262,263).

Çalışmamızda immünsüpresyon azaltılmadan (İS) önce ve sonra PRA pozitiflik oranları karşılaştırıldı. İmmünsüpresyon azaltılmadan önce 11 hastada PRA pozitifken, azaltıldıktan sonra 24 hastada PRA pozitif saptanmıştır. Hastaların %13'ünde immünsüpresyon azaltıldıktan sonra PRA pozitifleşmiştir. BKV tedavisinin ana temelini oluşturan immünsüpresif tedavinin azaltılması oluşturmaktadır. BKV tedavisi için immünsüpresyonun azaltılması PRA pozitiflik oranını artırmıştır. Azaltılan immünsüpresif ajan türü ile PRA pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmaya katılan hastaların böbrek transplantasyonu sonrası aldığı immünsüpresif tedavi rejimlerine bakıldığında kalsinörin inhibitörü olarak daha sık olarak takrolimus, antiproliferatif olarak ise mikofenolat sodyum aldığı tesbit edildi. Hastaların hepsi üçlü immünsüpresif kullanmaktaydı. Üçlü immünsüpresif rejim birçok nakil merkezinde uygulanan ve BKVN gelişimi açısından yüksek bir immünsüpresif protokoldür.

Çalışmamızda transplantasyon tarihinden kan veya idrar ilk kez BKV saptanması arasında geçen süre 757 gün (yaklaşık 25 ay) olarak belirlendi. Çalışmamızda ayrıca hastaların böbrek transplantasyon tarihi ile ilk BKV saptanma arasında geçen süre artıkça kan BKV DNA düzeyi artmakta, idrar BKV DNA düzeyi azalmaktaydı. BKV replikasyonu ve hastalığı için en önemli risk faktörü immünsüpresyon düzeyidir. Posttransplant erken dönemde replikasyon oranları daha yüksek iken transplantasyon yapıldığı tarihten sonra geçen süre uzadıkça immünsüpresyonun azalmasına bağlı olarak replikasyonun da azalması beklenir. Bizim çalışmamızdaki zıt yöndeki sonuçlar tarama stratejilerinin yıllar içinde değişmesine bağlanabilir. 2000'li yılların başında BKV taraması henüz standartlaşmamıştı. Bu dönemde transplantasyon yapılan hastalarda BKV viremi ve virüri taraması transplantasyon tarihinden oldukça geç dönemde yapılmıştır. 2010 yıllarda tarama protokolleri yaygınlık kazanmaya başlamış ve BKV enfeksiyonu daha erken saptanır olmuştur. Örneğin 200 hastanın katıldığı bir çalışmada düzenli tarama yapıldığında posttransplant birinci yılda virüri oranı %35, viremi oranı %12 saptanmıştır (127).

Hastaların ilk tedavi değişikliği öncesi ve son tedavi değişikliği sonrası kreatininleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların ilk kreatinin değeri ortalaması 1,37 mg/dL iken son tedavi değişikliği sonrası kreatinin ortalaması 1,47 mg/dL saptanmıştır. Bu

durum nakil merkezimizde erken tanı ve etkin tedavi ile kreatinin progresyonu olmadan hastaların tedavi edildiğini göstermektedir.

BK polyomavirüsü (BKV) ile ilişkili nefropatiye (BKVN) yönelik spesifik antiviral tedaviler olmadığı için, tedavi yönetimin temel taşı immünsüpresif ilaçları azaltmaktır (12,82,83). Genel olarak, bu yaklaşım hem rutin tarama ile tespit edilen BKV viremili hastalarda BKVN'nin önlenmesi hem de tanı konmuş BKVN'li hastaların tedavisi için geçerlidir. İmmünsüpresyonu azaltmak için en uygun yaklaşım tanımlanmamıştır. İmmünsüpresyonu azaltma yaklaşımları nakil merkezleri arasında değişiklik gösterir ve farklı protokolleri karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur.

Çalışmamızda BKV viremili veya BKVN'li hastalarda ilk tedavi değişikliği olarak en sık kalsinörin inhibitörü ajanlar azaltılmış (%29), ikinci sıklıkla antiproliferatif ajanlar (%18) azaltılmıştır. Klinisyenin kararını BKVN için herkes tarafından onaylanmış bir tedavi protokolünün olmaması etkilemiştir. Bu bağlamda hastaların ikinci tedavi değişikliğinde %19 ile yine ilk sırada kalsinörin inhibitörü ajanlar azaltılmış ve bunu %17 ile antiproliferatif ajanların azaltılması izlemiştir.

Hastaların tedavi değişikliği öncesi ve sonrası kan, idrar BKV düzeyleri ile kreatinin değerleri karşılaştırılmıştır. Dördüncü tedavi değişikliği sonrası kan BKV değeri öncesinden anlamlı olacak şekilde düşük saptanmıştır. Yine aynı şekilde ilk tedavi değişikliği öncesi ile son tedavi değişikliği sonrası kan BKV değeri anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Hastaların 4. ve son tedavi değişikliği sonrası kan BKV değerleri öncesine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hastaların üçüncü, dördüncü, son tedavi değişikliği sonrası idrar BKV değerleri önceki değerinden anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur. Çalışmamızın sonucuna göre 3. tedavi değişikliği ile virüri azalmış, 4. tedavi değişikliği sonrasında ise viremi etkin şekilde azaltılmıştır. Son tedavi değişikliği ile BKV düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı şekilde düşmüştür.

Hastaların ilk tedavi değişikliği öncesi ve sonrası kan BKV düzeyleri <1000, 1000 - 10.000 ve >10.000 kopya/mL arasında olacak şekilde kategorize edildi. Tedavi öncesi ile son tedavi değişikliği sonrası bu üç kategori karşılaştırıldığında; tedavi sonrası <1000 olan grupta %27 artış saptandı. Kan BKV düzeyi 1000-10.000 olan grupta %14, >10.000 olan grupta ise % 12 azalma tesbit edildi. Kan BKV düzeyi azalması 1000-10.000 olan grupta dah fazla olmuştur.

Çalışmamızda tedavi değişikliklerini dörde ayırdık. Bunlar kalsinörin inhibitörünü azaltmak, antiproliferatif ajanı azaltmak, kalsinörin inhibitöründen mTORi'ne geçmek ve antiproliferatif ajan olarak azatiyoprine geçmektir. Hastaların ilk tedavi değişikliği öncesi ve

son tedavi değişikliği sonrası kan BKV değerlerinin karşılaştırılmasında antiproliferatif ajan olarak azatiyoprine geçilen grupta anlamlı şekilde BKV değerinin azaldığı saptanmıştır. BKV enfeksiyonunun esas tedavisi immünsüpresyonun azaltılmasıdır. Çalışmamızda immünsüpresyonun azaltılmasının BKV üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca immünsüpresif olarak azatiyoprinin seçilmesi anlamlı olarak BKV düzeylerini düşürmüştür. Azatiyoprin kalsinörin inhibitörleri ve diğer antiproliferatif ajanlarla kıyaslandığında daha düşük düzeyde immünsüpresyon yaptığıda bilinmektedir.

Çalışmamızda 3 (%3) hastada allograft kaybı saptandı. Bu hastalardan birinde biyopsi ile kanıtlanmış BKVN' si saptandı.

Hastalardan 8 tanesine İVİG tedavisi verilmiştir. BKV enfeksiyonunda rutin olarak İVİG önerilmemekte birlikte immünsüpresyonun azaltılmasına yanıt vermeyen ve hipogamaglobülinemisi olan hastalarda önerilmektedir. Çalışmamızda İVİG alan hastalar sadece BKV için değil anti-rejeksiyon tedavinin bir parçası olarak da İVİG almıştı.

Çalışmamızda 5 hastaya sidofovir uygulanmıştı. Bu hastalardan üçünde BKV düzeyleri azalmıştır. Literatürde diğer müdahalelerin yetersiz olduğunda önerilmektedir ve faydası hakkında etkin veri yoktur (235,236).

Leflunomid ile ilişkili sonuçlar belirsiz olmasına ve BKV tedavisinde önerilmemesine rağmen çalışmamızda bir hastaya leflunomid verilmiş ve anlamlı olarak kan BKV düzeyleri azalmıştır (227,229,230).

Sonuç olarak BKV reaktivasyonu böbrek transplantlı hastalarda yaygın ve allograft kaybı için risk faktörüdür. Çalışmamızda BKV erkeklerde daha fazla idi. İndüksiyon tedavisi olarak ATG alanlarda ilk idrar BKV düzeyi daha düşüktü. Hastaların %4'de BKVN ve %3'de allograft kaybı saptandı. İmmünsüpresyonun azaltılması sonrası %13 hastada PRA pozitifleşti. İlk ve ikinci tedavi değişikliği olarak daha sık kalsinörin inhibitörünün azaltılması seçilmişti. Dördüncü tedavi değişikliği ile BKV kontrol altına alınmıştı. Kan BKV'si 1000 kopya/mL altında olan grupta tedavi ile %27 artış sağlandı. İmmünsüpresif tedavi değişikliği olarak azatiyoprine geçilmesi anlamlı BKV düzey düşüklüğüne neden oldu. Ancak BKV enfeksiyonu tedavisinde uzlaşılan bir protokol yoktur.

8. KAYNAKLAR

1. ERBP Guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28: supp 2:ii1-ii71
2. British Transplantation Society Guidelines: Assessment of the potential kidney transplant recipient (RA; endorsed by BTS). www.bts.org.uk
3. Evaluation of the potential renal transplant recipient. www.uptodate.com
4. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. CMAJ 2014, 186 (2), 112-117
5. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ 2005, 173(10), s1-s25, 2005
6. British Transplant Society and e Renal Association. e United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. ird Edition, 2011.
7. Vella J, Brennan DC. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. www.uptodate.com 2016.
8. Hardinger K, Brennan DC. Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. www.uptodate.com 2016.
9. Lien H. Top 10 things primary care physicians should know about maintenance immunosuppression for transplant recipients. Am J Med 2016; 129:568.
10. Reinsmoen NL, Lai CH, Mirocha J, et al. Increased negative impact of donor HLA-specific together with non-HLA-specific antibodies on gra outcome. Transplantation 2014; 97:595.
11. Merion RM. Complications of Renal Transplantation. In: Mulholland MW, Doherty GM, editors. *Complications in Surgery* p. 639-654.
12. Allen R. Vascular and Lymphatic Complications a er Kidney Transplantation. In: Morris PJ, Knechtle SJ, editors. *Kidney Transplantation: Principles and Practice. Seven ed.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014. p. 435-463.
13. Torpey N, Moghal NE, Watson E, Talbot D, editors. *Renal Transplantation* University Press; 2010.

14. Ponticelli C, Moia M, Montagnino G. Renal allograft thrombosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (5): 1388-1393.
15. Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial* 2005; 18 (6): 505-510.
16. Akbar SA, Jafri SZ, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *Radiographics* 2005; 25 (5): 1335-1356
17. Shinn C, Malhotra D, Chan L, et al. Time course of response to pulse methylprednisolone therapy in renal transplant recipients with acute allograft rejection. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:304
18. American Society of Transplantation. Guidelines for the prevention and management of infectious disease guidelines. *Am J Transplant* 2013;13:1-1371
19. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM. Cardiovascular disease posttransplant. *Semin Nephrol* 2007 27(4):430-44
20. Munagala MR, Phanco A. Managing cardiovascular risk in post solid organ transplant recipient. *Med Clin N Am* 2016(100):519-533.
21. Marcen R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation- current controversies. *Nephrol Dial Transplant*. 2006(21):Suppl 3.
22. Hricik D. Metabolic syndrome in kidney transplantation: management of risk factors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1781-1785.
23. Pilmore HL, Skeans MA, Snyder JJ et al. Cardiovascular disease medications after renal transplantation: Results from the patient outcomes in renal transplantation study. *Transplantation*. 2011;91:542-551.
24. Julian BA, et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:544-550.
25. Weisinger JR, et al. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 1300-1313.
26. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;Suppl 3:S1-155.

27. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl* 2012;2:279-35.
28. Eid AJ, Brown RA, Patel R, Razonable RR. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):40-8.
29. Transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 4): S21-36.
30. Webster AC, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(11): 2185-91.
31. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: what is the clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): S1-155.
32. www.uptodate.com
33. Greendyke WG, Pereire MR. Infectious complications and vaccinations in the posttransplant population. *Med Clin North Am* 2016 May; 100(3):587-598.
34. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:e44.
35. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013 Mar; 13 Suppl 4: 311-317.
36. Hirsch HH, Randhawa P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK Polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13(Suppl 4): 179-188.
37. K. Subramanian AK, Morris MI and the AST Infectious Diseases Community of Practice. 68
38. Yıldız A., Sever MŞ, Türkmen A et al. Böbrek transplantasyonu sonrası tüberküloz enfeksiyonu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*/1997;1-2:53-
39. Allen UD, Preiksaitis JK and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Epstein-Barr Trans 2013; 13: 107

40. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 93-106.
41. Recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation*. 2010, 90(12): 1427-31.
42. Kotton CN, Kumar D. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2010, 9(7):779-95.
43. Khoury JA, Storch GA. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006; 6(9):2134-43.
44. Imperiale MJ, Major EO. Polyomaviruses. In: Fields Virology, 5th ed, Knipe DM, Howley PM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007. Vol 2, p.2263.
45. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1:1253.
46. Padgett BL, Walker DL, Zurhein GM, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1:1257.
47. Allander T, Andreasson K, Gupta S, et al. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol* 2007; 81:4130.
48. Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, et al. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog* 2007; 3:e64.
49. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319:1096.
50. Schowalter RM, Pastrana DV, Pumphrey KA, et al. Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin. *Cell Host Microbe* 2010; 7:509.
51. Ho J, Jedrych JJ, Feng H, et al. Human polyomavirus 7-associated pruritic rash and viremia in transplant recipients. *J Infect Dis* 2015; 211:1560.
52. van der Meijden E, Janssens RW, Lauber C, et al. Discovery of a new human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa in an immunocompromized patient. *PLoS Pathog* 2010; 6:e1001024.

53. Osswald SS, Kulick KB, Tomaszewski MM, Sperling LC. Viral-associated trichodysplasia in a patient with lymphoma: a case report and review. *J Cutan Pathol* 2007; 34:721.
54. van der Meijden E, Horváth B, Nijland M, et al. Primary Polyomavirus Infection, Not Reactivation, as the Cause of Trichodysplasia Spinulosa in Immunocompromised Patients. *J Infect Dis* 2017; 215:1080.
55. Scuda N, Hofmann J, Calvignac-Spencer S, et al. A novel human polyomavirus closely related to the african green monkey-derived lymphotropic polyomavirus. *J Virol* 2011; 85:4586.
56. Ehlers B, Wieland U. The novel human polyomaviruses HPyV6, 7, 9 and beyond. *APMIS* 2013; 121:783.
57. Mishra N, Pereira M, Rhodes RH, et al. Identification of a novel polyomavirus in a pancreatic transplant recipient with retinal blindness and vasculitic myopathy. *J Infect Dis* 2014; 210:1595.
58. Engels EA, Switzer WM, Heneine W, Viscidi RP. Serologic evidence for exposure to simian virus 40 in North American zoo workers. *J Infect Dis* 2004; 190:2065.
59. System, E.E.P.A. 2010. Polyomaviruses. In: Swiss Institute of Bioinformatics.
60. Funk GA, Gosert R, Comoli P, et al. Polyomavirus BK replication dynamics in vivo and in silico to predict cytopathology and viral clearance in kidney transplants. *Am J Transplant* 2008; 8:2368.
61. Unterstab G, Gosert R, Leuenberger D, et al. The polyomavirus BK agnoprotein co-localizes with lipid droplets. *Virology* 2010; 399:322.
62. Khalili K, White MK, Sawa H, et al. The agnoprotein of polyomaviruses: a multifunctional auxiliary protein. *J Cell Physiol* 2005; 204:1.
63. Gosert R, Rinaldo CH, Funk GA, et al. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *J Exp Med* 2008; 205:841.
64. Gosert R, Kardas P, Major EO, Hirsch HH. Rearranged JC virus noncoding control regions found in progressive multifocal leukoencephalopathy patient samples increase virus early gene expression and replication rate. *J Virol* 2010; 84:10448.
65. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:611.

66. Weinreb DB, Desman GT, Amolat-Apiado MJ, et al. Polyoma virus infection is a prominent risk factor for bladder carcinoma in immunocompetent individuals. *Diagn Cytopathol* 2006; 34:201.
67. Chen Y, Trofe J, Gordon J, et al. BKV and JCV large T antigen-specific CD8+ T cell response in HLA A*0201+ kidney transplant recipients with polyomavirus nephropathy and patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Virol* 2008; 42:198.
68. Binggeli S, Egli A, Schaub S, et al. Polyomavirus BK-specific cellular immune response to VP1 and large T-antigen in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:1131.
69. Luo C, Bueno M, Kant J, et al. Genotyping schemes for polyomavirus BK, using gene-specific phylogenetic trees and single nucleotide polymorphism analysis. *J Virol* 2009; 83:2285.
70. Luo C, Bueno M, Kant J, Randhawa P. Biologic diversity of polyomavirus BK genomic sequences: Implications for molecular diagnostic laboratories. *J Med Virol* 2008; 80:1850.
71. Purighalla R, Shapiro R, McCauley J, Randhawa P. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:671.
72. Bodaghi S, Comoli P, Bösch R, et al. Antibody responses to recombinant polyomavirus BK large T and VP1 proteins in young kidney transplant patients. *J Clin Microbiol* 2009; 47:2577.
73. Comoli P, Azzi A, Maccario R, et al. Polyomavirus BK-specific immunity after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78:1229.
74. Comoli P, Hirsch HH, Ginevri F. Cellular immune responses to BK virus. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13:569.
75. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis* 1983; 147:676.
76. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009; 199:837.
77. Polo C, Pérez JL, Mielnichuck A, et al. Prevalence and patterns of polyomavirus urinary excretion in immunocompetent adults and children. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:640.

78. Drachenberg CB, Hirsch HH, Papadimitriou JC, et al. Polyomavirus BK versus JC replication and nephropathy in renal transplant recipients: a prospective evaluation. *Transplantation* 2007; 84:323.
79. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347:488.
80. Randhawa P, Uhrmacher J, Pasculle W, et al. A comparative study of BK and JC virus infections in organ transplant recipients. *J Med Virol* 2005; 77:238.
81. Knowles WA. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol* 2006; 577:19.
82. Zhong S, Randhawa PS, Ikegaya H, et al. Distribution patterns of BK polyomavirus (BKV) subtypes and subgroups in American, European and Asian populations suggest co-migration of BKV and the human race. *J Gen Virol* 2009; 90:144.
83. Yogo Y, Sugimoto C, Zhong S, Homma Y. Evolution of the BK polyomavirus: epidemiological, anthropological and clinical implications. *Rev Med Virol* 2009; 19:185.
84. Wunderink HF, De Brouwer CS, Gard L, et al. Source and Relevance of the BK Polyomavirus Genotype for Infection After Kidney Transplantation. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6:ofz078.
85. Randhawa PS, Khaleel-Ur-Rehman K, Swalsky PA, et al. DNA sequencing of viral capsid protein VP-1 region in patients with BK virus interstitial nephritis. *Transplantation* 2002; 73:1090.
86. Randhawa P, Viscidi R, Carter JJ, et al. Identification of species-specific and cross-reactive epitopes in human polyomavirus capsids using monoclonal antibodies. *J Gen Virol* 2009; 90:634.
87. Cinque P, Dumoulin A, Hirsch HH. Diagnosis of Polyomavirus Infection, Replication and Disease. In: Jerome K, Laboratory Diagnosis of Viral Infections (Ed), Informa Healthcare USA, New York 2009. p.401.
88. Schmidt T, Adam C, Hirsch HH, et al. BK polyomavirus-specific cellular immune responses are age-dependent and strongly correlate with phases of virus replication. *Am J Transplant* 2014; 14:1334.

89. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003; 71:115.
90. Shah KV, Daniel RW, Warszawski RM. High prevalence of antibodies to BK virus, an SV40-related papovavirus, in residents of Maryland. *J Infect Dis* 1973; 128:784.
91. Carter JJ, Paulson KG, Wipf GC, et al. Association of Merkel cell polyomavirus-specific antibodies with Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1510.
92. Hirsch HH, Kardas P, Kranz D, Leboeuf C. The human JC polyomavirus (JCPyV): virological background and clinical implications. *APMIS* 2013; 121:685.
93. Wieland U, Mauch C, Kreuter A, et al. Merkel cell polyomavirus DNA in persons without merkel cell carcinoma. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1496.
94. Vanchiere JA, Abudayyeh S, Copeland CM, et al. Polyomavirus shedding in the stool of healthy adults. *J Clin Microbiol* 2009; 47:2388.
95. Babakir-Mina M, Ciccozzi M, Alteri C, et al. Excretion of the novel polyomaviruses KI and WU in the stool of patients with hematological disorders. *J Med Virol* 2009; 81:1668.
96. Vanchiere JA, Nicome RK, Greer JM, et al. Frequent detection of polyomaviruses in stool samples from hospitalized children. *J Infect Dis* 2005; 192:658.
97. Wong AS, Cheng VC, Yuen KY, et al. High frequency of polyoma BK virus shedding in the gastrointestinal tract after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective and quantitative analysis. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43:43.
98. Goudsmit J, Wertheim-van Dillen P, van Strien A, van der Noordaa J. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. *J Med Virol* 1982; 10:91.
99. Babakir-Mina M, Ciccozzi M, Bonifacio D, et al. Identification of the novel KI and WU polyomaviruses in human tonsils. *J Clin Virol* 2009; 46:75.
100. Kantola K, Sadeghi M, Lahtinen A, et al. Merkel cell polyomavirus DNA in tumor-free tonsillar tissues and upper respiratory tract samples: implications for respiratory transmission and latency. *J Clin Virol* 2009; 45:292.
101. Monaco MC, Jensen PN, Hou J, et al. Detection of JC virus DNA in human tonsil tissue: evidence for site of initial viral infection. *J Virol* 1998; 72:9918.

102. Low J, Humes HD, Szczypka M, Imperiale M. BKV and SV40 infection of human kidney tubular epithelial cells in vitro. *Virology* 2004; 323:182.
103. Bernhoff E, Gutteberg TJ, Sandvik K, et al. Cidofovir inhibits polyomavirus BK replication in human renal tubular cells downstream of viral early gene expression. *Am J Transplant* 2008; 8:1413.
104. Seemayer CA, Seemayer NH, Dürmüller U, et al. BK virus large T and VP-1 expression in infected human renal allografts. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:3752.
105. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:471.
106. Hirsch HH. Polyoma and Papilloma Virus Infections after Hematopoietic Stem Cell or Solid Organ Transplantation. In: *Transplant Infections*, Bowden P, Ljungman P, Snyderman DR (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p.465.
107. Hirsch HH. BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis* 2005; 41:354.
108. Geetha D, Tong BC, Racusen L, et al. Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent. *Transplantation* 2002; 73:1933.
109. Bredholt G, Olaussen E, Moens U, Rekvig OP. Linked production of antibodies to mammalian DNA and to human polyomavirus large T antigen: footprints of a common molecular and cellular process? *Arthritis Rheum* 1999; 42:2583.
110. Fredriksen K, Osei A, Sundsfjord A, et al. On the biological origin of anti-double-stranded (ds) DNA antibodies: systemic lupus erythematosus-related anti-dsDNA antibodies are induced by polyomavirus BK in lupus-prone (NZBxNZW) F1 hybrids, but not in normal mice. *Eur J Immunol* 1994; 24:66.
111. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003; 71:115.
112. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009; 5:e1000363.

113. Antonsson A, Green AC, Mallitt KA, et al. Prevalence and stability of antibodies to the BK and JC polyomaviruses: a long-term longitudinal study of Australians. *J Gen Virol* 2010; 91:1849.
114. Pahari A, Rees L. BK virus-associated renal problems--clinical implications. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:743.
115. Helle F, Brochot E, Handala L, et al. Biology of the BKPyV: An Update. *Viruses* 2017; 9.
116. 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. *Clin Nephrol* 2003; 60:405.
117. Chong S, Antoni M, Macdonald A, et al. BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Rev Med Virol* 2019; 29:e2044.
118. Manzano Sánchez D, Jimeno García L, Manzano Sánchez D, et al. Renal Function Impairment in Kidney Transplantation: Importance of Early BK Virus Detection. *Transplant Proc* 2019; 51:350.
119. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005; 5:582.
120. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347:488.
121. Nicleleit V, Hirsch HH, Zeiler M, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:324.
122. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005; 79:1277.
123. 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; 87:1019.
124. Schold JD, Rehman S, Kayle LK, et al. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int* 2009; 22:626.

125. van Aalderen MC, Heutinck KM, Huisman C, ten Berge IJ. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response. *Neth J Med* 2012; 70:172.
126. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, et al. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2005; 68:1834.
127. Hardinger KL, Koch MJ, Bohl DJ, et al. BK-virus and the impact of pre-emptive immunosuppression reduction: 5-year results. *Am J Transplant* 2010; 10:407.
128. Schachtner T, Stein M, Babel N, Reinke P. The Loss of BKV-specific Immunity From Pretransplantation to Posttransplantation Identifies Kidney Transplant Recipients at Increased Risk of BKV Replication. *Am J Transplant* 2015; 15:2159.
129. Schachtner T, Stein M, Sefrin A, et al. Inflammatory activation and recovering BKV-specific immunity correlate with self-limited BKV replication after renal transplantation. *Transpl Int* 2014; 27:290.
130. Schaenman JM, Korin Y, Sidwell T, et al. Increased Frequency of BK Virus-Specific Polyfunctional CD8⁺ T Cells Predict Successful Control of BK Viremia After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2017; 101:1479.
131. Cioni M, Leboeuf C, Comoli P, et al. Characterization of Immunodominant BK Polyomavirus 9mer Epitope T Cell Responses. *Am J Transplant* 2016; 16:1193.
132. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013; 13:136.
133. Demey B, Tinez C, François C, et al. Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review. *J Clin Virol* 2018; 109:6.
134. Moscarelli L, Caroti L, Antognoli G, et al. Everolimus leads to a lower risk of BKV viremia than mycophenolic acid in de novo renal transplantation patients: a single-center experience. *Clin Transplant* 2013; 27:546.
135. Tohme FA, Kalil RS, Thomas CP. Conversion to a sirolimus-based regimen is associated with lower incidence of BK viremia in low-risk kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015; 17:66.

136. Wojciechowski D, Chandran S, Webber A, et al. Mycophenolate Mofetil Withdrawal With Conversion to Everolimus to Treat BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2017; 49:1773.
137. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:1321.
138. Gardner SD, MacKenzie EF, Smith C, Porter AA. Prospective study of the human polyomaviruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 1984; 37:578.
139. Nicleleit V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000; 342:1309.
140. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, et al. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5:1926.
141. Fink JC, Wiland AM, Rochussen JR, et al. The increased incidence of BK polyomavirus in renal transplant recipients treated with Prograf. *Transplantation* 2000; 69:S385.
142. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1190.
143. Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, et al. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication. *Transplantation* 2008; 86:521.
144. van Doesum WB, Gard L, Bemelman FJ, et al. Incidence and outcome of BK polyomavirus infection in a multicenter randomized controlled trial with renal transplant patients receiving cyclosporine-, mycophenolate sodium-, or everolimus-based low-dose immunosuppressive therapy. *Transpl Infect Dis* 2017; 19.
145. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, et al. Donor and recipient BKV-specific IgG antibody and posttransplantation BKV infection: a prospective single-center study. *Transplantation* 2013; 95:896.
146. Abend JR, Changala M, Sathe A, et al. Correlation of BK Virus Neutralizing Serostatus With the Incidence of BK Viremia in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2017; 101:1495.

147. Wunderink HF, van der Meijden E, van der Blij-de Brouwer CS, et al. Pretransplantation Donor-Recipient Pair Seroreactivity Against BK Polyomavirus Predicts Viremia and Nephropathy After Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17:161.
148. Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, et al. Viral Origin, Clinical Course, and Renal Outcomes in Patients With BK Virus Infection After Living-Donor Renal Transplantation. *Transplantation* 2016; 100:844.
149. Vergheze PS, Schmeling DO, Knight JA, et al. The impact of donor viral replication at transplant on recipient infections posttransplant: a prospective study. *Transplantation* 2015; 99:602.
150. Tan SK, Huang C, Sahoo MK, et al. Impact of Pretransplant Donor BK Viruria in Kidney Transplant Recipients. *J Infect Dis* 2019; 220:370.
151. Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant* 2005; 5:2213.
152. Thangaraju S, Gill J, Wright A, et al. Risk Factors for BK Polyoma Virus Treatment and Association of Treatment With Kidney Transplant Failure: Insights From a Paired Kidney Analysis. *Transplantation* 2016; 100:854.
153. Zhong S, Zheng HY, Suzuki M, et al. Age-related urinary excretion of BK polyomavirus by nonimmunocompromised individuals. *J Clin Microbiol* 2007; 45:193.
154. Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1320.
155. Bohl DL, Brennan DC. BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 Suppl 1:S36.
156. Awadalla Y, Randhawa P, Ruppert K, et al. HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4:1691.
157. Masutani K, Ninomiya T, Randhawa P. HLA-A2, HLA-B44 and HLA-DR15 are associated with lower risk of BK viremia. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:3119.
158. Bentall A, Neil D, Sharif A, Ball S. ABO-incompatible kidney transplantation is a novel risk factor for BK nephropathy. *Transplantation* 2015; 99:e8.

159. Babel N, Volk HD, Reinke P. BK polyomavirus infection and nephropathy: the virus-immune system interplay. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:399.
160. Funk GA, Steiger J, Hirsch HH. Rapid dynamics of polyomavirus type BK in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2006; 193:80.
161. Gosert R, Rinaldo CH, Funk GA, et al. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *J Exp Med* 2008; 205:841.
162. Olsen GH, Andresen PA, Hilmarsen HT, et al. Genetic variability in BK Virus regulatory regions in urine and kidney biopsies from renal-transplant patients. *J Med Virol* 2006; 78:384.
163. Wunderink HF, Haasnoot GW, de Brouwer CS, et al. Reduced Risk of BK Polyomavirus Infection in HLA-B51-positive Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2019; 103:604.
164. Plafkin C, Singh T, Astor BC, et al. Kidney transplant recipients with polycystic kidney disease have a lower risk of post-transplant BK infection than those with end-stage renal disease due to other causes. *Transpl Infect Dis* 2018; 20:e12974.
165. Pastrana DV, Ray U, Magaldi TG, et al. BK polyomavirus genotypes represent distinct serotypes with distinct entry tropism. *J Virol* 2013; 87:10105.
166. Baksh FK, Finkelstein SD, Swalsky PA, et al. Molecular genotyping of BK and JC viruses in human polyomavirus-associated interstitial nephritis after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:354.
167. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, et al. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30:503.
168. Drachenberg CB, Beskow CO, Cangro CB, et al. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology. *Hum Pathol* 1999; 30:970.
169. Shah KV. Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:754.
170. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis* 1983; 147:676.

171. Nankivell BJ, Renthawa J, Sharma RN, et al. BK Virus Nephropathy: Histological Evolution by Sequential Pathology. *Am J Transplant* 2017; 17:2065.
172. Sawinski D, Forde KA, Trofe-Clark J, et al. Persistent BK viremia does not increase intermediate-term graft loss but is associated with de novo donor-specific antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:966.
173. Mannon RB, Hoffmann SC, Kampen RL, et al. Molecular evaluation of BK polyomavirus nephropathy. *Am J Transplant* 2005; 5:2883.
174. Zeng G, Huang Y, Huang Y, et al. Antigen-Specificity of T Cell Infiltrates in Biopsies With T Cell-Mediated Rejection and BK Polyomavirus Viremia: Analysis by Next Generation Sequencing. *Am J Transplant* 2016; 16:3131.
175. Elfadawy N, Yamada M, Sarabu N. Management of BK Polyomavirus Infection in Kidney and Kidney-Pancreas Transplant Recipients: A Review Article. *Infect Dis Clin North Am* 2018; 32:599.
176. McClure GB, Gardner JS, Williams JT, et al. Dynamics of pregnancy-associated polyomavirus urinary excretion: a prospective longitudinal study. *J Med Virol* 2012; 84:1312.
177. Brochot E, Descamps V, Handala L, et al. BK polyomavirus in the urine for follow-up of kidney transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25:112.e1.
178. Madden K, Janitell C, Sower D, Yang S. Prediction of BK viremia by urine viral load in renal transplant patients: An analysis of BK viral load results in paired urine and plasma samples. *Transpl Infect Dis* 2018; 20:e12952.
179. Pinto GG, Poloni JA, Rotta LN, et al. Screening for BK virus nephropathy in kidney transplant recipients: comparison of diagnostic tests. *J Bras Nefrol* 2016; 38:356.
180. Imlay H, Whitaker K, Fisher CE, Limaye AP. Clinical characteristics and outcomes of late-onset BK virus nephropathy in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2018; 20:e12928.
181. Baek CH, Kim H, Yu H, et al. Risk Factors of Acute Rejection in Patients with BK Nephropathy After Reduction of Immunosuppression. *Ann Transplant* 2018; 23:704.

182. Kamal M, Govil A, Anand M, et al. Severe BK polyomavirus-induced hemorrhagic cystitis in a kidney transplant recipient with the absence of renal allograft involvement. *Transpl Infect Dis* 2018; 20.
183. Kerbaux LN, Kerbaux MN, Bautzer V, et al. Severe hemorrhagic cystitis caused by the BK polyomavirus is associated with decreased survival post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2019; :e13101.
184. Abend JR, Jiang M, Imperiale MJ. BK virus and human cancer: innocent until proven guilty. *Semin Cancer Biol* 2009; 19:252.
185. Geetha D, Tong BC, Racusen L, et al. Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent. *Transplantation* 2002; 73:1933.
186. Gupta G, Kuppachi S, Kalil RS, et al. Treatment for presumed BK polyomavirus nephropathy and risk of urinary tract cancers among kidney transplant recipients in the United States. *Am J Transplant* 2018; 18:245.
187. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant* 2010; 10:2615.
188. Petrov R, Elbahloul O, Gallichio MH, et al. Monthly screening for polyoma virus eliminates BK nephropathy and preserves renal function. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10:85.
189. Gabardi S, Pavlakis M, Tan C, et al. New England BK consortium: Regional survey of BK screening and management protocols in comparison to published consensus guidelines. *Transpl Infect Dis* 2018; 20:e12985.
190. Hodowanec AC, Simon DM. BK virus screening and management practices among US renal transplant programs: a survey. *Transpl Int* 2015; 28:1339.
191. Pape L, Tönshoff B, Hirsch HH, Members of the Working Group 'Transplantation' of the European Society for Paediatric Nephrology. Perception, diagnosis and management of BK polyomavirus replication and disease in paediatric kidney transplant recipients in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:842.
192. Hirsch HH, Randhawa PS, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of

- Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019; 33:e13528.
193. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 3:S1.
 194. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. Am J Transplant 2006; 6:2000.
 195. Laskin BL, Goebel J. Cost-efficient screening for BK virus in pediatric kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature. Pediatr Transplant 2010; 14:589.
 196. Ginevri F, Azzi A, Hirsch HH, et al. Prospective monitoring of polyomavirus BK replication and impact of pre-emptive intervention in pediatric kidney recipients. Am J Transplant 2007; 7:2727.
 197. Knight RJ, Gaber LW, Patel SJ, et al. Screening for BK viremia reduces but does not eliminate the risk of BK nephropathy: a single-center retrospective analysis. Transplantation 2013; 95:949.
 198. Hoffman NG, Cook L, Atienza EE, et al. Marked variability of BK virus load measurement using quantitative real-time PCR among commonly used assays. J Clin Microbiol 2008; 46:2671.
 199. World Health Organization. 2016. First World Health Organization international standard for BK virus DNA. NIBSC code, 14/212. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
 200. Govind S, Hockley J, Morris C, et al. The development and establishment of the 1st WHO BKV International Standard for nucleic acid based techniques. Biologicals 2019; 60:75.
 201. Tan SK, Milligan S, Sahoo MK, et al. Calibration of BK Virus Nucleic Acid Amplification Testing to the 1st WHO International Standard for BK Virus. J Clin Microbiol 2017; 55:923.
 202. Bateman AC, Greninger AL, Atienza EE, et al. Quantification of BK Virus Standards by Quantitative Real-Time PCR and Droplet Digital PCR Is Confounded by Multiple Virus Populations in the WHO BKV International Standard. Clin Chem 2017; 63:761.

203. Chon WJ, Aggarwal N, Kocherginsky M, et al. High-level viruria as a screening tool for BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract* 2016; 35:176.
204. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2145.
205. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Polyomavirus-associated nephropathy: update in diagnosis. *Transpl Infect Dis* 2006; 8:68.
206. Wiseman AC. Polyomavirus nephropathy: a current perspective and clinical considerations. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:131.
207. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant* 2004; 4:2082.
208. The American Society of Transplantation Infectious Diseases Guidelines. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl 4):S92.
209. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; 67:103.
210. Howell DN, Smith SR, Butterly DW, et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68:1279.
211. Nickleit 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.
212. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Chaudhry MR, et al. Histological Evolution of BK Virus-Associated Nephropathy: Importance of Integrating Clinical and Pathological Findings. *Am J Transplant* 2017; 17:2078.
213. McGilvray ID, Lajoie G, Humar A, Catral MS. Polyomavirus infection and acute vascular rejection in a kidney allograft: coincidence or mimicry? *Am J Transplant* 2003; 3:501.
214. Atsumi H, Asaka M, Kimura S, et al. A case of second renal transplantation with acute antibody-mediated rejection complicated with BK virus nephropathy. *Clin Transplant* 2010; 24 Suppl 22:35.

215. Batal I, Zainah H, Stockhausen S, et al. The significance of renal C4d staining in patients with BK viruria, viremia, and nephropathy. *Mod Pathol* 2009; 22:1468.
216. Singh HK, Andreoni KA, Madden V, et al. Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:416.
217. Singh HK, Reisner H, Derebail VK, et al. Polyomavirus nephropathy: quantitative urinary polyomavirus-Haufen testing accurately predicts the degree of intrarenal viral disease. *Transplantation* 2015; 99:609.
218. Nicleleit V, Singh HK. Polyomaviruses and disease: is there more to know than viremia and viruria? *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20:348.
219. Johnston O, Jaswal D, Gill JS, et al. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation* 2010; 89:1057.
220. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, et al. Management and outcome of BK viremia in renal transplant recipients: a prospective single-center study. *Transplantation* 2012; 94:814.
221. Bischof N, Hirsch HH, Wehmeier C, et al. Reducing calcineurin inhibitor first for treating BK polyomavirus replication after kidney transplantation: long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34:1240.
222. Randhawa P, Pastrana DV, Zeng G, et al. Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK. *Am J Transplant* 2015; 15:1014.
223. Sener A, House AA, Jevnikar AM, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation* 2006; 81:117.
224. Kable K, Davies CD, O'connell PJ, et al. Clearance of BK Virus Nephropathy by Combination Antiviral Therapy With Intravenous Immunoglobulin. *Transplant Direct* 2017; 3:e142.
225. Sharma AP, Moussa M, Casier S, et al. Intravenous immunoglobulin as rescue therapy for BK virus nephropathy. *Pediatr Transplant* 2009; 13:123.
226. Vu D, Shah T, Ansari J, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of persistent BK viremia and BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2015; 47:394.

227. Josephson MA, Gillen D, Javadi B, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* 2006; 81:704.
228. Chong AS, Zeng H, Knight DA, et al. Concurrent antiviral and immunosuppressive activities of leflunomide in vivo. *Am J Transplant* 2006; 6:69.
229. Krisl JC, Taber DJ, Pilch N, et al. Leflunomide efficacy and pharmacodynamics for the treatment of BK viral infection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1003.
230. Faguer S, Hirsch HH, Kamar N, et al. Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Int* 2007; 20:962.
231. Guasch A, Roy-Chaudhury P, Woodle ES, et al. Assessment of efficacy and safety of FK778 in comparison with standard care in renal transplant recipients with untreated BK nephropathy. *Transplantation* 2010; 90:891.
232. Vandercam B, Moreau M, Goffin E, et al. Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Clin Infect Dis* 1999; 29:948.
233. Vats A, Shapiro R, Singh Randhawa P, et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation* 2003; 75:105.
234. Keller LS, Peh CA, Nolan J, et al. BK transplant nephropathy successfully treated with cidofovir. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1013.
235. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5:1997.
236. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00138424?term=cidofovir&cond=bk+virus&rank=1> (Accessed on August 21, 2019).
237. Bagnis C, Izzidine H, Deray G. [Renal tolerance of cidofovir]. *Therapie* 1999; 54:689.
238. Josephson MA, Williams JW, Chandraker A, Randhawa PS. Polyomavirus-associated nephropathy: update on antiviral strategies. *Transpl Infect Dis* 2006; 8:95.
239. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40:528.

240. Chang CY, Gangji A, Chorneyko K, Kapoor A. Urological manifestations of BK polyomavirus in renal transplant recipients. *Can J Urol* 2005; 12:2829.
241. Ali SH, Chandraker A, DeCaprio JA. Inhibition of Simian virus 40 large T antigen helicase activity by fluoroquinolones. *Antivir Ther* 2007; 12:1.
242. Gabardi S, Waikar SS, Martin S, et al. Evaluation of fluoroquinolones for the prevention of BK viremia after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1298.
243. Lee BT, Gabardi S, Grafals M, et al. Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:583.
244. Knoll GA, Humar A, Fergusson D, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:2106.
245. Anwar S, Brennan DC. Treatment of BK viremia after renal transplantation: are fluoroquinolones a false dawn? *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:445.
246. Kayler LK, Batal I, Mohanka R, et al. Antirejection treatment in kidney transplant patients with BK viruria. *Transplantation* 2008; 86:797.
247. Kayler LK, Kiss L, Sharma V, et al. Acute renal allograft rejection: diagnostic significance of focal peritubular capillary C4d. *Transplantation* 2008; 85:813.
248. Saad ER, Bresnahan BA, Cohen EP, et al. Successful treatment of BK viremia using reduction in immunosuppression without antiviral therapy. *Transplantation* 2008; 85:850.
249. Steubl D, Baumann M, Schuster T, et al. Risk factors and interventional strategies for BK polyomavirus infection after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 2012; 46:466.
250. Geetha D, Sozio SM, Ghanta M, et al. Results of repeat renal transplantation after graft loss from BK virus nephropathy. *Transplantation* 2011; 92:781.
251. Huang J, Danovitch G, Pham PT, et al. Kidney retransplantation for BK virus nephropathy with active viremia without allograft nephrectomy. *J Nephrol* 2015; 28:773.
252. Poduval RD, Meehan SM, Woodle ES, et al. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation* 2002; 73:1166.
253. Ginevri F, Pastorino N, de Santis R, et al. Retransplantation after kidney graft loss due to polyoma BK virus nephropathy: successful outcome without original allograft nephrectomy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:821.

254. Womer KL, Meier-Kriesche HU, Patton PR, et al. Preemptive retransplantation for BK virus nephropathy: successful outcome despite active viremia. *Am J Transplant* 2006; 6:209.
255. Ramos E, Vincenti F, Lu WX, et al. Retransplantation in patients with graft loss caused by polyoma virus nephropathy. *Transplantation* 2004; 77:131.
256. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Neff R, et al. Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: an OPTN database analysis. *Am J Transplant* 2010; 10:1312.
257. Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review. Demey B, Tinez C, François C, Helle F, Choukroun G, Duverlie G, Castelain S, Brochet E. *J Clin Virol*. 2018 Dec;109:6-12. doi: 10.1016/j.jcv.2018.10.002. Epub 2018 Oct 12.
258. Prevalence, Risk Factors, Treatment, and Overall Impact of **BK** Viremia on Kidney Transplantation. Malik O, Saleh S, Suleiman B, Ashqar B, Maibam A, Yaseen M, Elrefaei A, Hines A, Cornea V, El-Husseini A, Mei X, Gedaly R, Castellanos AL, Waid T. *Transplant Proc*. 2019 Jul-Aug;51(6):1801-1809. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.03.035.
259. Living kidney donation: outcomes, ethics, and uncertainty. Reese PP, Boudville N, Garg AX. *Lancet*. 2015 May 16;385(9981):2003-13. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62484-3. Review.
260. BK virus nephropathy is not always alone. Esmaili H, Mostafidi E, Ardalan M, Vahedi A, Mahmoodpoor F, Mohajel-Shoja M. *J Renal Inj Prev*. 2015 Apr 24;5(1):12-6. doi: 10.15171/jrip.2016.03. eCollection 2016.
261. Effect of polyoma viremia on 3-year allograft kidney function. David-Neto E, Agena F, Silva Ribeiro David D, Paula FJ, Camera Pierrotti LC, Domingues Fink MC, Fonseca de Azevedo LS. *Transpl Infect Dis*. 2019 Apr;21(2):e13056. doi: 10.1111/tid.13056. Epub 2019 Mar 5.
262. BK virus nephropathy in renal transplant recipients. Jamboti JS. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Aug;21(8):647-54. doi: 10.1111/nep.12728. Review.

263. [BK virus infections in kidney transplantation]. Lanot A, Bouvier N, Chatelet V, Dina J, Béchade C, Ficheux M, Henri P, Lobbedez T, Hurault de Ligny B. *Nephrol Ther.* 2016 Apr;12(2):76-85. doi: 10.1016/j.nephro.2015.11.003. Epub 2016 Jan 28. French.

