



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**İMMUNSUPRESİF TEDAVİ ALAN RENAL NAKİL
YAPILMAMIŞ BÖBREK HASTALARINDA BK VİRÜS
SIKLIĞI VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Buket UĞURTAY

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Zeynep Nagehan YÜRÜK YILDIRIM

İSTANBUL

2021





T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**İMMUNSUPRESİF TEDAVİ ALAN RENAL NAKİL
YAPILMAMIŞ BÖBREK HASTALARINDA BK VİRÜS
SIKLIĞI VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Buket UĞURTAY

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Zeynep Nagehan YÜRÜK YILDIRIM

İSTANBUL

2021

ÖNSÖZ

Sıcaklık ve samimiyetini her zaman hissettiğim, bilgi ve deneyimlerini büyük bir sabır ve titizlik ile aktaran, tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Zeynep Nagehan Yürük Yıldırım'a,

Bilgi ve tecrübeleri ile iyi bir çocuk hekimi olabilmem için emek veren başta İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez sürecinde çok emeği geçen başta arşiv sorumlusu Aziz Yılmaz ve laborant Orhan Tepeli olmak üzere Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda çalışan tüm uzman ve çalışanlara,

Bu zorlu asistanlık sürecimde beraber çalışmaktan her zaman mutlu olduğum, beni her zaman destekleyen eşkıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, tüm uzmanlarıma, hemşirelerimiz ve yardımcı personellerimize,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi, koşulsuz desteğiyle bana güç katan sevgili anneme, hatırası hep kalbimizde olan babama ve tüm aileme,

İlkokul yollarından beri düşe kalka beraber yürüdüğüm Dilara Uyanıklar Dursun ve Hilal Tokgöz Girgin'e,

Lise sıralarından itibaren her mutluluğu birlikte paylaştığım, her güçlüğe beraber göğüs gerdiğim canım kız kardeşlerim Elif Kılıç ve Ece Yurtaçan'a,

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin hayatıma kattığı dostlarım Dr.Merve Gümüşay Uğur, Dr.Ecenaz Deveci Sarıkaya, Dr.Kardelen Ohtaroğlu Tokdil, Dr.Hasan Tokdil, Dr.Tuğçe Kırılı Ekici, Dr.Kübra Yıldız'a,

Sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim canım oyun arkadaşım B. Mert Denizci'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Buket Uğurtay

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
KISALTMALAR	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. BKV	7
2.1.1. BKV Yapısı ve Türleri	7
2.1.2. BKV İsmi	7
2.1.3. BKV Bulaş Yolları	7
2.1.4. BKV Enfeksiyonu.....	8
2.1.5. Patogenez	8
2.2. BKV KLİNİK ÖNEMİ.....	10
2.2.1. Renal Nakillilerde BKV	10
2.2.2. Diğer Solid Organ Nakillilerde BKV	12
2.2.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılanlarda BKV	12
2.2.4. Diğer Hastalarda BKV	13
2.3. BKV İLE İLİŞKİLİ NEFROPATİ.....	13
2.3.1. İmmünsupresif Tedavinin BKV ile İlişkili Nefropati Gelişimi Üzerine Etkisi	14
2.3.2. BKV ile İlişkili Nefropati Tanısı	15
2.3.3. BKV İlişkili Nefropati Tedavisi	18
2.4. GLOMERÜLER HASTALIKLAR	19
2.4.1. Terminoloji.....	19
2.4.2. Glomerül Hasarının Belirti ve Bulguları	20
2.4.3 Glomerüler Hastalıklarda Klinik	20
2.4.4. Glomerüler Hastalıkların Sınıflandırılması	21
2.4.5. Glomerül Hasarının Tipleri	22
2.4.5.1. Nefrotik Sendrom.....	23

2.4.5.1.1. Epidemiyoloji	25
2.4.5.2. Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS).....	28
2.4.5.3. IgA Vaskülit nefriti (Henoch Schönlein Purpurası Nefriti)	29
2.4.5.4. Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)	29
2.4.5.5. Membranöz Glomerülonefrit (MGN)	30
2.4.5.6. Sistemik Lupus Eritematosus Nefriti	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Örneklerin Toplanması	31
3.2. Verilerin Toplanması.....	32
3.2.1. Hastaların gruplandırılması.....	32
3.2.2. İmmüsupresif Tedaviler.....	33
3.3. Kan ve İdrar Örneklerinin Saklanması	33
3.4. BKV DNA İzolasyonu.....	33
3.5. PZR ile BKV Saptanması.....	34
3.6. İstatiksel Analiz.....	35
3.7. Mali Kaynak.....	35
4. BULGULAR.....	36
Hasta Grubunun Genel Özellikleri.....	36
Kontrol Grubunun Genel Özellikleri.....	36
İmmüsupresif Tedaviler.....	38
Hasta Grubunun Laboratuvar ve Klinik Bulguları	39
BKV Sonuç Tablosu – Hasta Grubu.....	42
BKV DNA Pozitif Saptanan Hastaların Özellikleri.....	42
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKÇA.....	49
8. EKLER	56

KISALTMALAR

BKV: BK Virüs

BKVİN: BK Virüs ile ilişkili nefropati

CSA: Siklosporin

CVID: Common variable immune deficiency / Yaygın değişken immün yetersizlik

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

GBM: Glomerüler bazal membran

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

HD5: Defensin 5

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HSP: Henoch-Schönlein purpurası

MCNS: Minimal değişiklik nefrotik sendrom

MGN: Membranöz Glomerülonefrit

MHC: Majör doku uyumluluk kompleksi

MMF: Mikofenolat Mofetil

MPGN: Membranoproliferatif Glomerülonefrit

MS: Multipl Skleroz

NS: Nefrotik Sendrom

PyV: Polyomavirüs

PyVİN: Polyomavirüs (PyV) ilişkili nefropati

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

SLE: Sistemik lupus eritematozus

TAğ: Büyük tümör antijeni

tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Kanıtlanmış PyVİN'in Banff histolojik sınıflandırma sistemi

Tablo 2: AST-IDCOP tarafından değiştirildiği şekliyle PyVİN'in histolojik paternleri

Tablo 3: Glomerül hasarının belirti ve bulguları

Tablo 4: Nefrotik sendromda kortikosteroid tedavi protokolleri

Tablo 5: Hasta grubu demografik bilgiler

Tablo 6: Kontrol grubu demografik bilgiler

Tablo 7: Hasta grubu tanıları

Tablo 8: Örnek alım sırasında kullanılan immünsupresif tedaviler

Tablo 9: Geçmişte kullanılan immünsupresifler

Tablo 10: Hasta grubunun laboratuvar bulguları

Tablo 11: BKV DNA pozitif saptanan örnekler

Tablo 12: İdrar BKV DNA pozitifliği saptanan hastaların mevcut ve geçmişte kullandıkları immünsupresif tedaviler ve süreleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: AST-IDCOP, BKPyV virürisi, DNAemisi ve poliomavirüs ile ilişkili nefropatisi (PyVAN) olan renal nakil hastalarının taranması ve yönetimi

Şekil 2: Hasta grubu tanı dağılımı

Şekil 3: Hasta 10'un serum kreatinin değerleri



ÖZET

Giriş ve Amaç: BK virüs (BKV) özellikle renal nakil başta olmak üzere solid organ transplantasyonu sonrası immünsupresif tedavi alan hastalarda nefropati, greft disfonksiyonu ve kaybının önemli bir sebebidir. Fakat bağışıklığı baskılanmış hastalarda BKV ile ilişkili böbrek hastalıklarının tam spektrumu belirsizliğini korumaktadır. Çocukluk çağında görülen renal hastalıklarda da çoğunlukla immünsupresif tedavi verildiğinden bu hastalar viral reaktivasyon açısından risk altındadır. Çalışmamızda; immünsupresif tedavi kullanan renal nakil yapılmamış böbrek hastalarında plazma ve idrar BKV DNA sıklığı, bu hastaların renal bulguları ile ilişkisi değerlendirilerek renal prognoza katkısı olup olmadığı ve nakil öncesi BKV taraması yapılmasının gerekliliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde böbrek nakli dışı renal hastalıklar nedeniyle takipli ve immünsupresif kullanmakta olan, 18 yaşının altında toplam 46 hasta ve 28 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarından idrar ve kan örneği alınarak polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile BKV DNA çalışıldı.

Bulgular: Hasta grubunun 25'i (%54,3) kadın, 21'i (%45,7) erkek ve ortalama yaşları $11,3 \pm 4,6$ yıldır. Tanı sırasındaki ortalama yaş ise $8,25 \pm 4,9$ yıl idi. Hastalarımızın ortalama takip süresi 35 aydır. Sağlıklı kontrol grubunun 13'ü (%46,4) kadın, 15'i (%53,6) erkek ve ortalama yaşları $9,92 \pm 4,5$ yıldır. Örnek alım sırasında hastaların 24'ü (%52,2) metilprednizolon, 6'sı (%13) siklosporin + metilprednizolon, 6'sı (%13) mikofenolat mofetil + metilprednizolon, 3'ü (%6,5) kanakinumab, 2'si (%4,3) siklosporin, 2'si (%4,3) ekulizumab, 1'i (%2,15) siklofosfamid + metilprednizolon, 1'i (%2,15) ekulizumab + metilprednizolon, 1'i (%2,15) mikofenolat mofetil + ekulizumab + metilprednizolon kullanmaktaydı. Hastalardan 6'sı (%13) siklofosfamid, 1'i (%2,15) siklosporin, 1'i (%2,15) takrolimus, 1'i (%2,15) mikofenolat mofetil, 1'i (%2,15) ritüksimab tedavilerini geçmişte kullanmıştı. Çalışılan hasta grubu plazma örneklerinin hiçbirinde pozitiflik saptanmadı. Sadece 2 hastanın idrar örneklerinde (%4,35) BKV DNA saptandı. Bu hastalardan biri sistemik

lupus eritematozus (SLE), diğeri steroide bağımlı nefrotik sendrom tanılarıyla izlenmekteydi. Hastaların ikisi de geçmişte siklofosfamid kullanmıştı. Sağlıklı kontrol grubunda plazma ve idrar örneklerinde pozitiflik saptanmadı.

Sonuç: İmmüsupresif tedavide tek başına steroid kullanılması BKV reaktivasyonu için önemli bir risk faktörü olarak görünmemektedir. Yoğun immüsupresif tedavi almayan çocuk hastalarda renal nakil öncesi plazma ve idrar BKV DNA taraması yapılması gerekli gibi görünmemektedir. Özellikle altta yatan hastalık SLE ise ya da immüsupresif olarak siklofosfamid kullanılıyorsa BKV reaktivasyonun daha sık olabileceği ve bu hastalarda BKV taraması yapılabileceği düşünülmüştür. Sağlıklı kontrol grubumuzda hiçbir hastada pozitiflik saptanmaması sağlıklı çocuklarda BKV virüsü ve viremisinin çok düşük olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: BK polyomavirüs, BKV ile ilişkili nefropati, immüsupresif tedavi, çocukluk çağı böbrek hastalıkları, nativ böbrekte BK virüs

ABSTRACT

Introduction and Objective: BK virus (BKV) is an important cause of nephropathy, graft dysfunction and loss in patients receiving immunosuppressive therapy after solid organ transplantation, especially renal transplantation. However, the full spectrum of BKV-related kidney diseases in immunocompromised patients remains unclear. These patients are at risk for viral reactivation, as immunosuppressive therapy is often given in renal diseases seen in childhood. The aim of our study was to evaluate the frequency of BKV DNA in blood and urine in patients who received immunosuppressive treatment due to kidney disease besides kidney transplantation and to evaluate the relationship BKV and clinical parameters and to investigate the necessity of pre-transplant BKV screening.

Materials and Methods: A total of 46 patients under the age of 18, who were using immunosuppressants and were under follow-up due to non-renal transplant renal diseases at Istanbul University Istanbul Medical Faculty Pediatric Nephrology Outpatient Clinic and 28 healthy controls, were included in the study. BKV quantitation was performed in urine and serum samples by real time polymerase chain reaction (PCR).

Results: Of the patient group, 25 (54.3%) were female, 21 (45.7%) were male, and their mean age was 11.3 ± 4.6 years. The mean age at diagnosis was 8.25 ± 4.9 years. The mean follow-up period of our patients was 35 months. Of the healthy control group, 13 (46.4%) were female, 15 (53.6%) were male, and their mean age was 9.92 ± 4.5 years. Twenty-four (52.2%) patients were receiving methylprednisolone, 6 (13%) patients were receiving cyclosporine and methylprednisolone, 6 (13%) patients were receiving mycophenolate mofetil and methylprednisolone, 3 (6.5%) patients were receiving canakinumab, 2 (4.3%) patients were receiving cyclosporine, 2 (4.3%) patients were receiving ecilizumab, 1 (2.15%) patient was receiving cyclophosphamide and methylprednisolone, 1 (2.15%) patient was receiving ecilizumab and methylprednisolone, 1 (2.15%) patient was receiving mycophenolate mofetil, ecilizumab and methylprednisolone at the time of sampling. Six (13%) patients were received cyclophosphamide, 1 (2.15%) patient was received

cyclosporine, 1 (2.15%) patient was received tacrolimus, 1 (2.15%) patient was received mycophenolate mofetil, and 1 (2.15%) patient was received rituximab before sampling. BKV DNA was detected in the urine samples of 2 (4.35%) patients while there were no BKV DNA positivity in plasma samples. There were no positivity in the plasma and urine samples of the healthy control group. One of these patients was being followed up with the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) and the other with the diagnosis of steroid-dependent nephrotic syndrome. Both patients had used cyclophosphamide in the past.

Conclusion: The use of steroids alone in immunosuppressive therapy does not appear to be an important risk factor for BKV reactivation. It does not seem necessary to perform plasma and urine BKV DNA screening before renal transplantation in pediatric patients not receiving intensive immunosuppressive therapy. It has been thought that BKV reactivation may be more frequent, especially if the underlying disease is SLE or if cyclophosphamide is used as an immunosuppressive, and BKV screening can be performed in these patients. The absence of positivity in any patient in our healthy control group suggests that BKV viruria and viremia are very low in healthy children.

Key Words: BK polyomavirus, BKV-associated nephropathy, immunosuppressive therapy, childhood kidney diseases, BK virus in native kidney

1. GİRİŞ VE AMAÇ

BK virüs (BKV)'ün böbrek yetersizliğine yol açan hemorajik sistit ve nefropati ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Fakat bağışıklığı baskılanmış hastalarda BKV ile ilişkili böbrek hastalıklarının tam spektrumu belirsizliğini korumaktadır. BKV ile ilişkili nefropati (BKVİN) ile ilgili çalışmaların çoğu erişkin popülasyonlarda yapıldığından, BKV'nin çocukluk çağı nefropatisindeki patojenik rolü hakkında şimdiye kadar çok az bilgi bulunmaktadır. Özellikle solid organ transplantasyonu sonrası immünsupresif tedavi alan hastalarda nefropati, greft disfonksiyonu ve kaybının önemli bir sebebidir.

İmmünsupresif tedavi kullanımı BKVİN gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Çocukluk çağında görülen renal hastalıklarda da çoğunlukla immünsupresif tedavi verildiğinden bu hastalar viral reaktivasyon açısından risk altındadır. Renal nakilli hastalarda BKVİN ve greft kaybı ilişkisi bilinmektedir ve bu konudaki bilgiler gün geçtikçe artış göstermektedir. Hematopoetik kök hücre nakli yapılmış hematolojik ve onkolojik hastalarda da nativ böbrekte BKVİN olabileceği vaka örnekleri ile bildirilmiştir. Ancak immünsupresif tedavi kullanan böbrek hastalarında BKV sıklığı ve bunun renal prognoz üzerine katkısı, BKVİN gelişip gelişmediği bilinmemektedir.

Bu çalışmada çeşitli hastalıklar nedeniyle immünsupresif tedavi kullanan böbrek hastalarında plazma ve idrar BKV DNA sıklığı ve bu hastaların renal bulguları ile ilişkisi değerlendirilerek renal prognoza katkısı olup olmadığı araştırıldı. Bu hasta grubu böbrek yetersizliği açısından yüksek riskli gruptur ve BKVİN'in bu yetersizlik gelişimi üzerinde katkısı bilinmemektedir. Bu veriler sonucunda bu hasta grubunda BKV izlemi yapılıp yapılmaması gerekliliğinin saptanması amaçlanmıştır. Böylelikle BKV prognozu etkiliyor ise gerekli önlemlerin alınması açısından önemli literatür katkısı elde edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca renal nakil hazırlığında rutin olarak nakil öncesi BKV taraması yapılmamaktadır. Çalışılan hasta grubu böbrek yetersizliği açısından yüksek riskli grup olması nedeniyle nakil adaylarıdır. Bu hasta grubunda sıklığı belirleyerek nakil öncesi BKV taramasının gerekli olup olmadığını da ortaya koymak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji ve Çocuk Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde, takiplerine düzenli olarak devam eden, 0-18 yaş arasında, immünsupresif tedavi alması gerekli renal hastalığı olan (örneğin IgA nefropatisi, Nefrotik sendrom, Henoch-Schönlein purpurası (HSP) nefriti, sistemik lupus eritematozus (SLE), C3 glomerülopati vb.) hastalarda idrar ve kan örnekleri alınıp uygun koşullarda saklandıktan sonra polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile BKV DNA saptanmaya çalışılarak ve BKV sıklığının verilen immünsupresif tedavi, klinik ve laboratuvar parametreleriyle arasındaki ilişki araştırıldı.

Bu çalışma ile;

- İmmünsupresif tedavi kullanan renal nakil yapılmamış böbrek hastalarında BKV sıklığını belirlemek
- Klinik parametreler ile (örneğin hematüri, proteinüri, hipertansiyon, renal fonksiyon bozukluğu) ilişkisini saptamak
- Bu hasta grubunda BK virüsü veya viremisinin renal prognoz üzerine etkisi olup olmadığını, BKVİN gelişip gelişmediği saptamak
- BKV prognozu etkiliyor ise gerekli önlemlerin alınması açısından önemli literatür katkısı elde etmek
- Bu hastalar renal nakil aşamasına geldiğinde hazırlık için BKV taramasının yapılıp yapılmayacağının gerekliliğini ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BKV

2.1.1. BKV Yapısı ve Türleri

BK polyomavirüs, küçük ve ikosahedral yapıdadır. Polyomaviridae ailesindeki Betapolyomavirus cinsinin üyesi olan çift sarmallı dairesel bir DNA virüsüdür. BKV, virüs kodlu kapsid proteinleri VP1, VP2 ve VP3'ten oluşan 40 ila 44 nm çapında küçük, zarfsız, ikosahedral bir kapside sahiptir. VP1, virionun dışına maruz kalan tek viral proteindir ve virüsün hücreye girmesine yardımcı olan konakçı hücre reseptörlerine virüsün bağlanmasından sorumludur [1].

BKV'nin dört alt tipi vardır. Dağılımları coğrafi bölgelere göre değişir. Alt tip I dünya çapında en yaygın olanıdır ve dört alt gruptan oluşur (Ia, Ib-1, Ib-2 ve Ic). Alt tip IV Asya'da ve Avrupa'nın bir kısmında yaygındır ve dünya çapında altı alt grubu belirlenmiştir (IV/a-1, IV/a-2, IV/b-1, IV/b-2, IV/c-1 ve IV/c-2). Alt tip II ve III ise tüm dünyada nadir olarak görülmektedir [2, 3]. Ailenin farklı üyeleri, farklı memeli, primat, kemirgen ve kuş türlerini enfekte eder.

2.1.2. BKV İsmi

BKV ilk olarak 1971 yılında, renal nakil yapıldıktan 4 ay sonra üreteral stenoz gelişen immünsuprese bir hastanın idrarından izole edilmiştir. Adını bu hastanın baş harflerinden almıştır [4].

2.1.3. BKV Bulaş Yolları

Doğal yollarla bulaşı solunumsal ve fekal-oral yolla olur. Donör dokusu yoluyla ve transplasental yolla da bulaşabilir [5].

2.1.4. BKV Enfeksiyonu

Yaşamın ilk aylarında maternal antikorlar infantları BKV enfeksiyonundan korur ve antikorlar kaybolduktan sonra BKV enfeksiyonu oluşmaya başlar. Primer BKV erken çocukluk döneminde edinilir ve genellikle asemptomatiktir. Bebeklerde %10'dan %30'a varan seropozitiflik oranı mevcutken, 5 ila 10 yaş arasında ise %65 ila 90 arasında oranlar bildirilmiştir [6]. En sık 2-5 yaş arasındaki çocuklarda görülür.

Yetişkinlerde seroprevalans oranları %80'e ulaşır [7]. Sıklıkla renal medullada, genitoüriner traktus epitelinde, beyinde ve lenfoid hücrelerde latent kalır. Bağışıklığı yeterli bireylerde reaktivasyonu nadirdir ve önemli morbiditeye neden olmaz [8]. Fakat özellikle immün sistemi baskılayıcı tedavi alan kişilerde renal hücrelerde BKV reaktivasyonu sonucu enfeksiyon gelişir [9].

Renal nakil sonrası böbrek yetersizliğine yol açan BKVİN ve üreteral stenoza neden olurken hematopoetik kök hücre nakli sonrası hemorajik sistite neden olduğu bilinmektedir [10]. Daha az yaygın olarak, sistemik vaskülit, pnömoni, meningoensefalit, retinit, hepatit ve Guillain-Barre Sendromu da tanımlanmıştır [11].

Hayvan modellerinde, BKV enfeksiyonu, büyük tümör antijeni (TA_g) tarafından p53 ve pRb proteinleri gibi tümör baskılayıcıların inaktivasyonu nedeniyle birkaç tümörle sonuçlanır. BKV DNA ve/veya proteinlerinin varlığı beyin tümörlerinde, nöroblastomda, kemikte, insülinomada, prostatta, Kaposi sarkomunda vb. tespit edilmiştir [12]. Renal nakillilerde invaziv mesane kanseri riskini, genel popülasyonda ise prostat kanseri riskini artırır [13].

2.1.5. Patogenez

Primer enfeksiyonu takiben BKV yayılarak latent kaldığı renal tübüler epitel hücrelerini ve ürogenital tübül epitel hücrelerini enfekte eder. Reaktivasyon üzerine, enfekte olmuş renal tübüler epitel hücreleri nükleer boyutta bir artış geliştirir ve intranükleer bazofilik inklüzyonlar oluşturur. Bazal membrandan ayrılan bu hücreler idrarda Decoy hücreleri olarak görünür. Renal tübüler epitel hücrelerinde gelişen lizis, nekroz ve renal interstisyel fibroz sonucu renal disfonksiyon meydana gelir [14].

Renal allogreftlerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu muhtemelen BKVİN progresyonu için başlangıç noktası oluşturmaktadır. CD3+ (T-lenfositler), CD4+ (yardımcı T-lenfositler), CD8+ (sitotoksik T-lenfositler), CD20+ (B-lenfositler), CD138+ (plazma hücreleri) ve CD68+ (makrofajlar) hücrelerinin infiltrasyonunda ve ayrıca IL-2R ve HLA-DR ekspresyonunda artış BKVİN progresyonu ile ilişkilendirilmiştir [15]. Transplant alıcılarında, HLA uyumsuzluklarının derecesi ve HLA-C7 eksikliği de suçlanmıştır [16, 17].

T-hücreleri BKVİN'in başlamasında ve ilerlemesinde merkezi rol oynar, ancak BKV yanıtlarının ağırlıklı olarak CD4+ veya CD8+ T-lenfositleri tarafından mı yönlendirildiği ve özellikle hangi alt grubun enfeksiyonun kontrolünde koruyucu bir rol oynadığı belirsizliğini korumaktadır [18-20]. Büyük T-antijeni CD8+ T-hücrelerini uyarırken Vp1 daha çok CD4+ T-hücrelerini uyarır [18]. CD4+ T-hücreleri, interferon- γ , tümör nekroz faktörü- α ve IL-2 salgılayarak BKV enfeksiyonu üzerinde spesifik bir polifonksiyonel antiviral etkiye sahiptir [21]. B-hücreleri ve plazma hücreleri de BKVİN progresyonu ile uyumlu olarak artar, bu da hümmoral bağışıklığın BKV'ye karşı immünolojik reaksiyonda rol oynadığını düşündürür [15, 22]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda böbrek dokusunda BKV'ye özgü T hücrelerinin varlığı ve bunların BKVİN ile ilişkisi de araştırılmaya başlanmıştır [23, 24]. Yapılan gözlemler, BKVİN sırasında doku hasarına öncelikle hem alloreaktif hem de virüse özgü bağışıklık tarafından tetiklenen seyirci ikincil T hücrelerinin akışı tarafından aracılık edildiğini göstermektedir [25]. BKV'ye karşı bağışıklık savunmasında natürel killer (NK) hücreler ve öldürücü hücre immünoglobulin benzeri reseptörlerin (KIR) de rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur [16, 26-28].

Defensinler, çok çeşitli virüslere, mantarlara ve bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite sergileyen, doğuştan gelen bağışıklığın anahtar araçlarıdır. Defensin 5'in (HD5), virüsleri toplayarak BKV'nin konakçı hücrelere bağlanmasını inhibe ettiğini ve böylece virüslerin hücrelere bağlanmasını bloke ettiği gösterilmiştir [29]. HD5 yaygın olarak BKV'nin yerleşim bölgesi olan ürogenital sistemde bulunur. HD5'in BKV'yi serumdan bağımsız bir şekilde nötralize edebildiği gösterilmiştir, bu da BKV'nin ürogenital sistemde asemptomatik reaktivasyonuna aracılık etmede önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, viral enfeksiyonlara yanıtta rol oynayan ve HLA'ları kodlayan majör doku uyumluluk kompleksinin (MHC) BKV enfeksiyonunun seyrini etkileyebileceği gösterilmiştir [30].

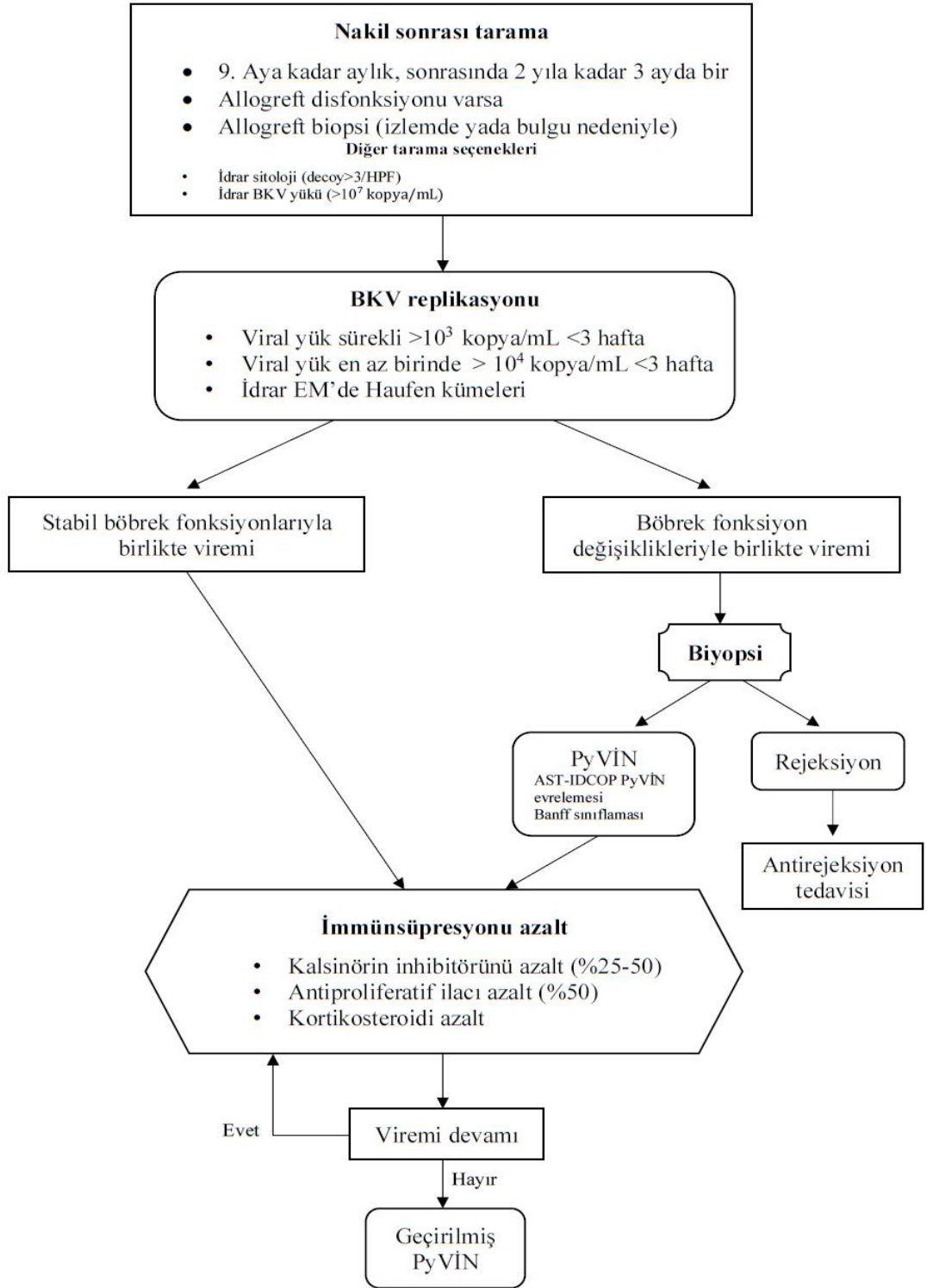
2.2. BKV KLİNİK ÖNEMİ

2.2.1. Renal Nakillilerde BKV

Özellikle solid organ nakli sonrası immünsupresif tedavi alan hastalarda nefropati, greft disfonksiyonu ve allogreft kaybının önemli bir sebebidir [9]. 3 yıllık allogreft sağkalımı BKVİN gelişmeyen hastalarda %90 iken, BKVİN gelişen hastalarda %79'dur [31].

BKV enfeksiyonu; üreter darlığı olan hastaların ürotelyumunda BKV replikasyonu gösterilmesi nedeniyle geç üreter darlığı (nakilden >1 ay sonra) ile ilişkilendirilmiştir [32, 33]. Üreteral BKV enfeksiyonu başlangıçta fokaldır, ardından üroepitelyum ve düz kas hücrelerinin etkilendiği yıkıcı bir faz gelir. Bu faz, sonuçta üreter darlığına yol açan belirgin inflamasyon ve ülserasyonlarla karakterizedir [32]. Klinik prezentasyon, GFH'de azalmaya yol açan asemptomatik hidronefroza dönüşür. Tanı ultrasonografi ile doğrulanır.

BKVİN için temel risk, immünsupresyon derecesidir; diğer faktörler arasında ABO uyumsuzluğu, takrolimus içeren rejim, donör-pozitif ve alıcı-negatif seroloji, ileri yaş ve erkek cinsiyet yer alır [34, 35]. Nakil öncesi nötralize edici anti-BKV antikorlarının daha yüksek seviyelerde olması BKVİN riskini azaltabilir [36].



Şekil 1: AST-IDCOP, BKPyV virüsü, DNAemisi ve poliomavirüs ilişkili nefropatisi (PyVİN) olan renal nakil hastalarının taranması ve yönetimi. AST-IDCOP: American Society of Transplantation - Infectious Diseases Community Of Practice / Amerikan Organ Nakli Derneği - Enfeksiyon Hastalıkları Uygulama Topluluğu, BKV: BKvirüs, EM: elektron mikroskopisi

Renal nakillilerde BKV tarama, izlem ve tedavi algoritması AST-IDCOP (American Society of Transplantation - Infectious Diseases Community Of Practice / Amerikan Organ Nakli Derneği - Enfeksiyon Hastalıkları Uygulama Topluluğu) tarafından belirlenmiştir. (Şekil 1)

2.2.2. Diğer Solid Organ Nakillilerde BKV

Başlangıçta renal nakil olmamış hastalarda nadir olduğu düşünülse de, artan kanıtlar BKV enfeksiyonunun diğer solid organ nakli alıcılarını (karaciğer, kalp, akciğer), özellikle kalp nakli alıcılarının doğal böbreklerini de etkilediğini göstermektedir [37, 38]. Retrospektif bir çalışmada, BKV enfeksiyonunun pediatrik kalp nakli alıcılarının %34'ünü etkilediği ve BKV'ın ilerleme oranının %1 olduğu bulunmuştur [39].

BKV akciğer nakli alıcılarında nadir fakat BKV'ın, hemorajik sistit ve ürotelyal karsinoma yol açabilen önemli bir hastalık nedenidir [40].

Renal naklin aksine diğer solid organ nakilleri sonrasında BKV taraması yapılmamaktadır.

2.2.3. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılanlarda BKV

Hemorajik sistit, çocuklarda ve genç erişkinlerde hematopoetik kök hücre nakli alıcılarının yaklaşık %25'inde meydana gelen ciddi bir komplikasyondur. Ağrı, üriner obstrüksiyon ve hematüri ile kendini gösterebilir ve uzun süreli hastanede yatış ve önemli morbidite ile ilişkilidir. Bağışıklık sistemi yeniden yapılandırıldığında, virüse karşı bir bağışıklık tepkisi oluşur ve bu da iltihaplanmaya ve mesane mukozasında hasara yol açar ve sonuçta kanamaya, ağrıya ve sıkışmaya neden olur [41].

Birkaç çalışma, yüksek idrar BKV titresini hemorajik sistit gelişimi ile ilişkilendirmiştir [42]. Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında, önemli sayıda asemptomatik hastada yüksek dereceli BKV viremi geliştiği ve BKV viremi olan hastaların semptomlardan bağımsız olarak daha yüksek mortalite ve kronik böbrek hastalığı riski yaşadığı da gösterilmiştir [43].

2.2.4. Diğer Hastalarda BKV

BK enfeksiyonunun reaktivasyonu, diyabet, gebelik veya malignite gibi konak bağışıklığının azaldığı koşullarda ortaya çıkabilir, ancak bu koşullarda reaktivasyon tipik olarak üretken intrarenal enfeksiyon olmaksızın ürotelyumla sınırlıdır [44-46]. Nadiren de olsa nakil sonrası tedavi nedeniyle gelişen immünsupresyon dışında immünyetmezlikle giden bazı sendromlarda ya da immün sistemde baskılanmaya neden olan çeşitli hastalık ve durumlarda bildirilen BKV enfeksiyonları mevcuttur.

Espinosa-González ve ark. 12 aylıkken gastrointestinal enfeksiyon bulgularıyla başvuran, sonrasında CVID (Common variable immune deficiency / Yaygın değişken immün yetersizlik) tanısı alan bir olgunun otopsisinde böbrekleri, üreterleri, leptomeninksleri ve pankreası tutan BKV enfeksiyonu saptadıklarını bildirmişlerdir [47].

Shah ve ark. oluşturduğu nativ böbrekte görülen BKVİN üzerine sistematik incelemede romatoid artrit, Hiper IgM immün yetmezlik sendromu, pulmoner tüberküloz ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitif hastalarda biyopsiyle kanıtlanan BKVİN vakaları bildirilmiştir [48]. Düşük CD4 sayılarına sahip bağışıklığı baskılanmış HIV pozitif hastalarda BKV prevalansı daha yüksek saptanmıştır [49].

Darbinyan ve ark. NEMO gen mutasyonunun sebep olduğu hipohidrotik ektodermal displazi ve immün yetmezliği olan bir hastada BKV ensefalopatisi ve sklerozan vaskülopatinin görüldüğü bir vaka bildirmiştir [50]

İki sene içinde hastanelerindeki yanık ünitesinde tedavi alan hastaların içinden kriterlerini karşılayanları böbrek fonksiyon testlerine göre vaka-kontrol grubu şeklinde ayırarak BKV DNA yükünü araştıran Emami ve ark. vaka grubunda BKV DNA ile böbrek hasarı arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır [51].

2.3. BKV İLE İLİŞKİLİ NEFROPATİ

Renal nakili takiben, BKV reaktivasyonu, hastaların %30 ila %40'ında virüri, %10 ila %20'sinde viremi veya hastaların %1 ila %10'unda BKVİN olarak ortaya çıkabilir [52]. BKVİN tanısı konulduktan sonra hastaların büyük bir kısmında allograft disfonksiyonu ve allograft kaybı görülmektedir [34].

BKV ile ilişkili nefropati geliştiğinde, genellikle azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile akut veya ilerleyici allograft disfonksiyonu, hastaların %19'unda hematüri ve %48'inde protein atılımı < 1 g/gün olduğu proteinüri ile kendini gösterir [34].

2.3.1. İmmüsupresif Tedavinin BKV ile İlişkili Nefropati Gelişimi Üzerine Etkisi

BKV ile ilişkili nefropati gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. En önemli risk faktörü immüsupresyon derecesidir [53-55].

İmmüsupresif ajanın türü de BKVİN gelişimini etkiler. İndüksiyon tedavisi veya rejeksiyon tedavisi olarak timoglobulin, BKV enfeksiyonu riskini artırır [56, 57]. Takrolimus ve mikofenolat mofetil (MMF) gibi daha yeni immüsupresif ajanlar ve artan genel immüsupresyon yoğunluğu, BKVİN gelişimi için ana risk faktörleri haline gelmiştir. Takrolimus, immüsupresif etkisinden bağımsız olarak, FK bağlayıcı protein 12'nin aracılık ettiği in vitro BKV replikasyonunu artırır. Tersine, siklosporin ve sirolimus, BKV replikasyonunu inhibe eder [58]. Ancak klinik çalışmalar, herhangi bir bireysel immüsupresif ajan ile BK viremi veya BKVİN arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu kanıtlamamıştır. Tersine, rapamisin (mTOR) inhibitörleri çoğu çalışmada BKV'den koruyucu görünmektedir [57, 59]. Rejeksiyon tedavisinde verilen pulse steroid, steroid yoksunluk rejimlerindeki steroid idamesine kıyasla daha yüksek kümülatif steroid dozu ile BKV replikasyon riskini artırır [56, 57].

BKV ile ilişkili nefropati gelişimi için diğer potansiyel risk faktörleri ileri yaş, beyaz ırk, erkek cinsiyet, diabetes mellitus, HLA uyumsuzluğu ve allograft reddi öyküsüdür [60, 61]. Pediyatrik spesifik risk faktörleri arasında BKV antikor uyumsuzluğu (seronegatif bir hastaya seropozitif donör organ), negatif BKV antikoru ve 5 yaşından küçük alıcı yaşı sayılabilir [60, 62].

İmmüsupresyon en önemli risk faktörü olmasına rağmen, renal nakil alıcılarına benzer veya daha yüksek immüsupresyon gerektiren böbrek dışı solid organ nakli olan hastalarda, doğal böbrekte nadiren BKVİN gelişir. BKV böbrek ve ürotelyal hücrelerde latent kaldığından ve virüsün organ nakli ile bulaştığı kanıtlandığından, renal nakil alıcılarını böbrek dışı solid organ alıcılarına göre BKV enfeksiyonuna daha

duyarlı hale getiren ana faktörün nakledilen dokunun viral yükü olduğu da bir hipotezdir [16, 63]. Böbrek dışı solid organ nakli alıcılarının nativ böbreklerinde görülen BKVİN'in aksine, renal nakillerde nakledilen böbreklerin yaşadığı iskemi-reperfüzyon hasarı da bunda rol oynayabilir [64].

2.3.2. BKV ile İlişkili Nefropati Tanısı

BKV replikasyonu, BKVİN gelişmeden önce tespit edilebilir. BK virüsü viremiden ortalama 4 hafta, viremi ise BKVİN'den ortalama 8 hafta önce gelişir [65, 66]. Bu nedenle rutinde öncelikle idrarda, pozitiflik saptanırsa plazmada tarama yapılır.

Virüsü veya vireminin saptanması ve ardından immünsupresyonun azaltılması, BKVİN'in önlenmesinde etkilidir [66, 67] ve BKVİN'li hastalarda allogreft sağkalımı, daha ileri hastalığa kıyasla erken histolojik değişiklikleri olanlarda daha iyidir [34]. Bu nedenle, histolojik hasar oluşmadan önce tespit etmek için tüm renal nakil alıcılarında BKV replikasyonunun izlenmesi önerilir [68]. Pediatrik hastalardaki yüksek BKVİN prevelansından dolayı 2019 AST-IDCOP kılavuzu, nakil sonrası 9. aya kadar plazma PZR ile aylık taramayı ve daha sonra 2 yıla kadar her 3 ayda bir taramayı önerir [69]. Hastaların izleminde açıklanamayan kreatinin yüksekliği durumunda ve akut rejeksiyon tedavisi sonrası da BKV taraması önerilmektedir [68].

BK virüsü hastaların %30-40'ında, BK viremi renal nakil yapılan tüm hastaların %29'u kadarında bulunur ve en yüksek viremi insidansı nakilden 3-6 ay sonradır [24, 63]. BK viremi olan hastaların %1-10'u genellikle nakilden 6 ay sonra BKVİN'e ilerler [70].

Moleküler teknikler kullanarak real-time PZR ile idrarda veya plazmada tarama şu anda daha yaygın olarak kullanılan tekniktir. Virüsü ($>1 \times 10^7$ kopya/mL) BKVİN için %100 negatif prediktif değere sahiptir, ancak pozitif prediktif değeri sadece %31 ila %67 arasındadır [52]. Viremi ($>1 \times 10^4$ kopya/mL) mevcut tarama yöntemlerinden en iyi duyarlılığa (%100), özgüllüğe (%88-96), pozitif prediktif değere (%50-82), ve negatif prediktif değere (%100) sahip olandır [52].

Papanicolaou yöntemiyle boyanmış hücresel yaymalarda tipik buzlu cam intranükleer inklüzyonları ile tanımlanan “Decoy hücre” (yem hücre) adı verilen virüsle enfekte ürotelyal hücreler, BKVİN'li hastaların çoğunda gözlenir. Renal tübüllerden kaynaklandığı düşünülen idrarda yem hücre bulunması ve virüri, viremiden veya BKVİN gelişiminden önce meydana gelir [65]. İdrarda Decoy hücrelerinin saptanması yüksek idrar viral yükü ile uyumludur ($>1 \times 10^7$) [54]. Ancak yem hücreleri, idrarda BKV varlığı için spesifik değildir ve JC polyomavirus ve Adenovirüs enfeksiyonunda bulunabilir [71].

Latent BKV reaktivasyonu, bağışıklığı yeterli asemptomatik bireylerin %0-20'sinde ve bağışıklığı baskılanmış hastaların %20-60'ında idrarda saptanır [72].

BKVİN'in kesin tanısı, böbrek allogreft biyopsi örneğindeki histolojik özelliklerle konur. Biyopsideki karakteristik histolojik değişiklikler, tübülit ve interstisyel inflamatuvar infiltrasyon ile oluşan tübüler hasardır [73, 74]. Bu özellikler allogreft hücresel rejeksiyona benzer. Bununla birlikte, ışık ve elektron mikroskopisinde görülen halo içermeyen intranükleer homojen bazofilik viral inklüzyonlar gibi özellikler BKVİN'de daha belirgindir [73, 74].

İmmünohistokimya da çoğu merkez, Simian polyomavirus SV40'ın büyük T antijenine karşı geliştirilen, çapraz reaksiyona giren monoklonal antikorlar kullanır. Boyama yoğunluğunda ve enfekte olmuş hücrelerin yüzdesinin değerlendirilmesinde laboratuvarlar arası önemli farklılıklar vardır, ancak biyopsilerin virüs pozitif ve negatif olarak ikili sınıflandırması oldukça güvenilir [75].

2017 Banff patoloğlar konferansında Polyomavirüs (PyV) ilişkili nefropatinin (PyVİN) morfolojik bir sınıflandırması belirlendi (sınıf 1, sınıf 2, sınıf 3). Biyopsisiyle kanıtlanmış PyVİN'in histolojik sınıfları, intrarenal PyV yükü (PyVY) ve 0 ile 3 arası derecelendirilen Banff fibrozis ci skorları ile tanımlanır. (Tablo 1)

PyVY skorları, viral olarak indüklenen tübüler değişikliklerin derecesine göre atanır. İtranükleer viral inklüzyon cisimcikleri (tip 1 veya 2) ve/veya tübüler kesit başına bir veya daha fazla hücrede SV40 T antijeni için pozitif immünohistokimya reaksiyonu olan bir tübül “pozitif tübül” olarak kabul edilir. Pozitif tübüler kesitlerin genel yüzdesi, biyopsi örneğinin tamamına (mevcut tüm korteks ve medulla) oranlanarak tahmin edilir:

- PyVY 1: viral replikasyonlu tübüller tüm tübüllerin/kanalların $\leq 1\%$ 'i;
- PyVY 2: viral replikasyonlu tübüller tüm tübüllerin/kanalların $>1\%$ ila $\leq 10\%$ 'u;
- PyVY 3: viral replikasyonlu tübüller tüm tübüllerin/kanalların $>10\%$ 'u.

Tablo 1: Kanıtlanmış PyVİN'in Banff histolojik sınıflandırma sistemi

PyVİN sınıf 1		PyVİN sınıf 2		PyVİN sınıf 3	
PyVY	Banff ci skoru	PyVY	Banff ci skoru	PyVY	Banff ci skoru
1	0-1	1	2-3	-	-
-	-	2	0-3	-	-
-	-	3	0-1	3	2-3

Tablo 2: AST-IDCOP tarafından değiştirildiği şekliyle PyVİN'in histolojik paternleri

Patern	Tanımlama	Biyopsi kapsamı	Greft fonksiyonu	Greft kaybı riski
PyVİN-A				
Viral sitopatik değişiklikler	Hafif	≤%25	Çoğunlukla stabil/azalmamış	<%10
İnterstisyel inflamasyon	Minimal	≤%10		
Tübüler atrofi	Minimal	≤%10		
İnterstisyel fibrozis	Minimal	≤%10		
PyVİN-B				
Viral sitopatik değişiklikler	Değişken	%11 - <%50	Çoğunlukla bozulmuş	%50
İnterstisyel inflamasyon	Belirgin	%11 - <%50		
Tübüler atrofi	Orta	<%50		
İnterstisyel fibrozis	Orta	<%50		
PyVİN-B1				
İnterstisyel inflamasyon	Orta	%11 - %25	Bazalin biraz üstünde	%25
PyVİN-B2				
İnterstisyel inflamasyon	Belirgin	%26 - %50	Önemli ölçüde bozulmuş	%50
PyVİN-B3				
İnterstisyel inflamasyon	Yaygın	>%50	Önemli ölçüde bozulmuş	%75
PyVİN-C				
Viral sitopatik değişiklikler	Değişken	Değişken	Önemli ölçüde bozulmuş	>%80
İnterstisyel inflamasyon	Değişken	Değişken	İlerleyici yetersizlik	
Tübüler atrofi	Yaygın	>%50		
İnterstisyel fibrozis	Yaygın	>%50		

2.3.3. BKV İlişkili Nefropati Tedavisi

İlk basamak immünsupresif tedavinin azaltılmasıdır. Fakat immünsupresif azaltılması nakilli hastalarda rejeksiyon gelişme riskini de arttırmaktadır.

Sidofovir'in nefrotoksik etkisi olduğundan kullanımı kısıtlıdır [76]. Bu nedenle oral yoldan uygulanan bir sidofovir ön ilacı olan brincidofovir geliştirilmiştir, BKVİN ve hemorajik sistitte kullanımına ilişkin vakalar bildirilmiştir [77, 78].

Romatoid artrit tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antimetabolit olan Leflunomid BKV'ye karşı antiviral özelliklere de sahip olan bir immünsupresif ajandır. Miyelosupresyon ve karaciğer toksisitesi önemli yan etkilerindendir [79].

Florokinolonların anti-BKV etkilerinin, DNA topoizomerazlarının in vitro inhibisyonundan kaynaklandığı bildirilmiştir [80, 81].

IVIG'nin immünmodülatör etkileri vardır ve anti-BKV etkileri olduğu gösterilmiştir. İn vitro çalışmalar ayrıca IVIG formülasyonlarının, BK polyomavirüsünü virüse özgü antikorlarla doğrudan nötralize ederek anti-BKV etkilerine sahip olduğunu göstermiştir [82].

2.4. GLOMERÜLER HASTALIKLAR

2.4.1. Terminoloji

Fokal: Tüm glomerüllerin %50'sinden azının etkilenmiş olması

Diffüz: Tüm glomerüllerin %50'sinden fazlasının etkilenmiş olması

Segmental: Glomerül yumağın sadece bir kısmının etkilenmiş olması

Global: Glomerül yumağın tamamının etkilenmiş olması

Membranöz: Glomerül kapiller duvarının kalınlaşması

Proliferatif: Glomerül içinde hücre sayısının artması

- Glomerüle ait hücrelerin (mezangial hücre) çoğalmasına bağlı olabilir
- Dolaşımdaki inflamasyon hücrelerinin glomerülü infiltre etmesine bağlı olabilir

Membranoproliferatif: Hem membranöz hem de proliferatif değişikliklerin birlikte bulunması

Kresent: Bowman aralığına hücre ve fibrin doluşması sonucu oluşur

Glomerüloskleroz: Kapiller yumağın segmental veya global olarak kollapsı

Glomerülonefrit: Glomerül yumağının içinde inflamasyona yol açan herhangi bir durum

2.4.2. Glomerül Hasarının Belirti ve Bulguları

Tablo 3: Glomerül hasarının belirti ve bulguları

Neden	Sonuç
Glomerül geçirgenliğinde artış	Proteinüri
Glomerülde yırtılma	Hematüri
Glomerül filtrasyonunda azalma	Azotemi
İdrar üretiminin azalması	Oligüri/anüri
Su-tuz retansiyonu	Ödem
Su retansiyonu ve böbreğin kan basıncını düzenleyici fonksiyonunu aksatması	Hipertansiyon

2.4.3 Glomerüler Hastalıklarda Klinik

1. Aseptomatik

- Proteinüri
- Makroskopik hematüri

2. Makroskopik Hematüri

- Kahverengi/kırmızı renkte idrar

3. Nefrotik Sendrom

- Masif proteinüri
- Hipoalbuminemi < 2.5 g/dL
- Ödem
- Hiperkolesterolemi
- Lipidüri

4. Nefritik Sendrom

- Oligüri
- Hematüri - eritrosit silendirleri
- Proteinüri
- Ödem
- Hipertansiyon

5. Hızlı İlerleyen Nefrit

- Böbrek yetersizliği – günler haftalar içinde
- Proteinüri
- Hematüri – eritrosit silendirleri
- Sistemik vaskülit bulguları

6. Kronik Glomerülonefrit ve Son Dönem Böbrek Yetersizliği

- Hipertansiyon
- Böbrek yetersizliği
- Proteinüri
- Bilateral küçülmüş böbrekler

2.4.4. Glomerüler Hastalıkların Sınıflandırılması

Konjenital

- ◇ Alport sendromu
- ◇ Konjenital nefrotik sendrom
- ◇ Familial hematüri

Kazanılmış

Primer:

- ◇ Minimal değişiklik nefrotik sendrom
- ◇ Mesengial proliferatif glomerülonefrit
- ◇ Fokal-segmental glomerüloskleroz
- ◇ Membranoproliferatif glomerülonefrit
- ◇ IgA nefropatisi

Sekonder:

- İnfeksiyonla İlişkili Olanlar
 - ◊ Poststreptokoksik glomerülonefrit
 - ◊ Hepatit B, C
 - ◊ Konjenital sifiliz
 - ◊ Malarya
- Metabolik ve Depo Hastalıkları
 - ◊ Diabetes Mellitus
 - ◊ Amiloidoz
- Toksik nedenler ve ilaçlar
 - ◊ Penisillamin, NSAID, mikrobiyal toksinler
- Diğer Sistemik Hastalıklar
 - ◊ Good pasteur
 - ◊ Henoch-Schönlein Purpurası
 - ◊ Sistemik Lupus Eritematozus
 - ◊ Hemolitik Üremik Sendrom
 - ◊ Hipertansiyon
 - ◊ Vaskülitler

2.4.5. Glomerül Hasarının Tipleri

- Minimal değişiklik hastalığı
- Fokal segmental glomerüloskleroz
- Membranöz glomerülopati
- Mezangiyal proliferatif GN (Ör: IgA nefropatisi)
- Membranoproliferatif GN
- Kresentik GN
- Diffüz proliferatif GN
- Fokal proliferatif ve nekrotizan GN
- Bazal membran anormallikleri
- Fokal global glomerüloskleroz

2.4.5.1. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom (NS), çocukluk çağının en sık görülen glomerüler bozukluklarından biridir. Hipoalbüminemi ve ödeme neden olacak kadar şiddetli proteinüri ile karakterizedir. NS, altta yatan çok sayıda birincil ve ikincil bozukluğun neden olabileceği bir dizi bulgunun klinik yansımasıdır. Uluslararası Çocuklarda Böbrek Hastalığı Çalışması (ISKDC), NS'yi hipoalbüminemi (2,5 g/dL'den az), ödem ve hiperlipidemiye yol açan masif proteinüri (40 mg/m²/h'den fazla veya 1000 mg/m²/24 h'den fazla) olarak tanımlamıştır [83]. İdrar protein-kreatinin oranının 2'den büyük olması da nefrotik aralık veya masif proteinüri ile iyi koreledir.

Nefrotik sendromlu hastaları, başvuru yaşı, böbrek patolojik özellikleri ve kortikosteroid tedavisine verilen klinik yanıt dahil olmak üzere sınıflandırmanın birçok yolu vardır. NS'nin 3 aylıktan küçük yaşta ortaya çıkması konjenital NS olarak adlandırılır ve sıklıkla konjenital enfeksiyonlar veya nefrin gibi çeşitli podosit proteinlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır [84, 85]. İnfantil NS, 3 ay ile 1 yaş arasındaki klinik prezentasyon olarak tanımlanır ve genellikle genetik bir temeli de vardır. Çocukluk çağı NS, NS'li hastaların çoğunluğunu oluşturur ve 1 ile 18 yaş arasındaki prezentasyon olarak tanımlanır.

Nefrotik sendromlu çocuklar, altta yatan renal patolojik özelliklere göre de kategorize edilebilir. Minimal değişiklik NS (MCNS), NS'li çocuklarda en sık görülen histopatolojik bulgudur [83]. MCNS'li hastalardan alınan böbrek biyopsi örnekleri ışık mikroskopunda normal bir görünüme sahiptir [86]. Elektron mikroskobu ile, podosit ayakları çıkıntılarının genişlemesi ve silinmesi belirgindir. Ayaksız çıkıntıların silinmesi, NS'de en belirgin patolojik bulgudur ve etkilenen hastaların hepsinde olmasa da çoğunda mevcuttur [87]. Elektron mikroskobu ile podosit silinmesine ek olarak, fokal segmental glomerülosklerozlu (FSGS) çocuklardan alınan biyopsi örnekleri, bazı glomerüller veya segmental glomerüller kollaps içinde segmental hiyalinoz ve sklerozun hafif mikroskobik bulgularını göstermektedir.

Nefrotik sendromlu çocuklarda diğer klinik bulgular arasında membranöz nefropati, yaygın mezangial skleroz, Dünya Sağlık Örgütü sınıf V SLE nefriti, immünoglobulin A (IgA) nefropatisi, HSP nefriti, membranoproliferatif glomerülonefrit veya mezangial proliferatif glomerülonefrit yer alabilir [88].

Kortikosteroidlere verilen klinik yanıt, patolojik bulguları ve uzun vadeli böbrek morbiditesini öngördüğü için, uzun süredir NS'li çocukları sınıflandırmak için bir araç olarak kullanılmaktadır [83, 89]. Kortikosteroid tedavisine yanıt olarak remisyonun sağlanması, ödemin çözülmesiyle birlikte idrar proteininde 4 mg/m²/saat'in altına belirgin bir azalma veya spot idrar protein/kreatinin değerinin <0,2 mg/g olması veya idrar ölçüm çubuğu ile 3 gün ard arda yapılan ölçümlerde proteinin eser ya da negatif olması olarak tanımlanır.

Steroide yanıtı göre nefrotik sendrom sınıflaması:

Relaps: NS relapsı, sıklıkla ödemin tekrarlaması ile birlikte şiddetli proteinürinin tekrarlaması (24 saatlik idrarda 40 mg/m²/saatten fazla, sabah ilk idrarda spot idrar protein/kreatinin oranının >0,2 mg/mg olması veya idrar çubuğu ile idrar proteinin 3 gün ard arda 2+ veya daha fazla olması) olarak tanımlanır.

Steroide duyarlı NS (SDNS): SDNS, tek başına kortikosteroid tedavisine yanıt olarak tam remisyon olarak tanımlanır. SDNS, histopatolojik incelemede MCNS'yi (minimal değişiklik nefrotik sendrom) düşündürür; 6 yaşına kadar steroide duyarlı çocukların %93,7'si ve 7-16 yaş arasındaki steroide duyarlı çocukların %85,7'si böbrek biyopsisinde bu lezyonu gösterir [83]. MCNS'nin uzun vadeli prognozu genellikle çok iyidir.

Steroid bağımlı NS (SBNS): Steroidlere başlangıçta yanıt veren bazı çocuklar, hala steroid alırken veya tedavinin kesilmesinden sonraki 2 hafta içinde bir nöks yaşarsa SBNS olarak sınıflandırılır.

Sık tekrarlayan NS (STNS): Altı ayda ikiden, 12 ayda dörtten fazla nöks gelişen çocuklar STNS'ye sahip olarak sınıflandırılır. SDNS ve STNS'li çocuklar, uzun süreli kortikosteroid tedavisinden önemli komplikasyonlara sahip olabilir ve diğer immünsupresif ajanlarla tedavi gerektirebilir.

Steroide dirençli NS (SRNS): SRNS'li çocuklar 4 ila 8 haftalık yüksek doz kortikosteroid tedavisine rağmen remisyon elde edemezler [90, 91]. SRNS'li çocukların yaklaşık %75'inde böbrek biyopsisinde FSGS lezyonları vardır [92]. Steroid tedavisi ile remisyonda başarısızlık kötü bir prognostik işarettir ve siklosporin, mikofenolat, rituksimab ve renin-anjiyotensin sistem blokajı gibi alternatif tedaviler sıklıkla denenir. FSGS'li çocuklarda herhangi bir tedaviye yanıt olarak remisyon olmaması başvurudan 3 yıl sonra sadece %47 böbrek sağkalımı ile ilişkilidir. Kısmi bir remisyon (proteinürde %50'den fazla azalma olarak tanımlanır) ise olumlu bir prognostik işarettir ve 3 yılda %92 böbrek sağkalımı ile ilişkilidir [93].

2.4.5.1.1. Epidemiyoloji

Nefrotik sendrom prevalansının 100.000 çocuk başına yaklaşık 16 vaka olduğu tahmin edilmektedir [94, 95]. NS'nin yıllık insidansının ise 100.000 çocuk başına 2 ila 7 yeni vaka arasında değiştiği tahmin edilmektedir [95-97]. [96, 98-100]. NS'li daha küçük çocuklarda, erkeklerin sayısı kızlardan 2:1 fazladır, ancak bu cinsiyet eşitsizliği, erkek ve kadın hastalarda görülme sıklığının eşit olduğu ergenlerde ve yetişkinlerde yoktur [101].

2.4.5.1.2. Başlangıç Yaşı

Nefrotik sendromun pik başlangıç yaşı 2'dir ve vakaların yaklaşık %60 ila %70'i 6 yaşından küçük çocuklarda meydana gelir [83, 96]. NS'nin ilk ortaya çıkış yaşı da histopatolojik özelliklerin ve steroid yanıtının önemli bir göstergesidir.

ISKDC'nin (International Study of Kidney Disease in Children / Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu) raporlarında, 6 yaşından küçük NS ile başvuran çocukların %87'sinde MCNS teşhisi konmuştur [83]. Aynı çalışmada, FSGS için 6 yaş ve MPGN için 10 yaş ile karşılaştırıldığında MCNS'li hastalarda medyan tanı yaşı 3 idi. Bu nedenle, NS'li daha küçük çocukların biyopside MCNS'ye sahip olma olasılığı daha yüksekken, daha büyük çocukların FSGS tanısı alması daha olasıdır [83].

Daha küçük çocukların da steroidlere yanıt verme olasılığı daha yüksektir; 6 yaşından küçük çocukların %86'sı remisyona girerken, bu oran 6 yaşından büyük çocukların %60'ıdır [83].

2.4.5.1.3. Klinik ve Anamnez

Periorbital veya jeneralize ödemi olan bir çocukta, NS ön tanısını koymak için idrar ölçüm çubuğu ile 3 ila 4+ protein saptanması yeterlidir. Ödem genellikle ayak bileklerinde görülmekle birlikte, göz kapakları, skrotum, labia gibi doku direncinin düşük olduğu bölgelerde de görülebilir. Sabah uyandığında periorbital şişlik ve günün ilerleyen saatlerinde ayak bileği şişmesi, yürüyen çocuklarda sık görülür. Skrotal, labiyal ve penil ödem, bu bölgelerde belirgin rahatsızlık ve ciltte soyulma ile sonuçlanabilir. NS, 2'den (mg/mg) yüksek bir idrar protein-kreatinin oranı, 2.5 g/dL'den düşük bir serum albümin konsantrasyonu ve hiperkolesterolemi varlığı ile doğrulanmalıdır. NS tanısı konulduktan sonra olası bir neden için kapsamlı bir araştırma yapılmalıdır.

Klinik öykü ve fizik muayene, NS'nin ikincil nedenlerinin olası olup olmadığını belirlemeye odaklanmalıdır. Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar, kaptopril ve penisillamin gibi ilaçların NS'ye neden olduğu gösterildiğinden, kapsamlı bir ilaç maruziyet öyküsü gereklidir. Risk faktörleri ve hepatit B, hepatit C ve HIV'e maruz kalma araştırılmalıdır. Eklem ağrısı ve şişlik, alt ekstremitelerde purpurik döküntü varsa SLE veya HSP'nin belirtileri olabilir.

Gros hematüri öyküsü, glomerülonefrit (membranoproliferatif glomerülonefrit, IgA nefropati, mezangial proliferatif glomerülonefrit) ile ilişkili olabilir. Kolay morarma, yorgunluk, kilo kaybı veya gece terlemeleri malign bir hastalığa işaret edebilir. Öksürük veya nefes almada zorluk, aşırı sıvı yüklenmesinden kaynaklanan plevral efüzyon veya pulmoner ödemin bir belirtisi olabilir. Adolesan kızlarda adet öyküsü alınmalıdır çünkü Frasier sendromu, 46XY gonadal disgenezi ile *WT1* mutasyonları FSGS ve primer amenore ile ilişkili olabilir. Son olarak, postpubertal kadın hastalarda gebelik olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ailesel NS düşünmek için dikkatli bir aile öyküsü alınarak herhangi bir aile üyesinin proteinürisinin olup olmadığı veya diyaliz veya renal nakil gerekip gerekmediği belirlenmelidir.

Nefrotik sendromlu tüm hastalarda kan basıncı ve kilo gibi vital bulgular elde edilmelidir. Hipertansiyon, MCNS'li çocuklarda diğer tanıları olanlara göre daha az yaygındır. Çocuklar, asit için karın muayenesi, periorbital ve periferik ödem varlığı ve skrotal ödemi değerlendirmek için genitoüriner muayene dahil olmak üzere ödemin derecesini belirlemek için dikkatlice muayene edilmelidir.

2.4.5.1.4. Steroid Tedavisi

1950'lerin başlarında kortikosteroidlerin kullanılmaya başlanmasından bu yana, nefrotik sendromlu çocukların tedavi sonuçları çarpıcı biçimde değişmiştir. Bir raporda, glukokortikoid tedavisinin nefrotik sendromlu çocukların %89'unda tam remisyon sağladığı gösterilmiştir [102].

Bununla birlikte, steroid yanıtı, altta yatan histopatolojik özelliklere göre büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Örneğin, MCNS'li çocukların %95 ila %98'i kortikosteroid tedavisine yanıt verirken, FSGS'li çocukların yalnızca %20'si bu tedaviye yanıt vermiştir [103]. Spesifik olarak, normal böbrek fonksiyonu olan, gros hematürisi olmayan, sistemik hipertansiyonu ve hipokomplementemisi olmayan 1 ila 10 yaş arasındaki çocukların steroide duyarlı olma olasılığı daha yüksektir. Bu özelliklerin çoğunu veya tamamını karşılayan çocuklarda böbrek biyopsisi yapılmadan glukokortikoidlerle ampirik tedavi başlanabilir [104]. NS'li çocuklar için başlangıç ve sonraki tedavi rejimleri için kılavuzlar oluşturulmuştur [104, 105]. (Tablo 4). Kortikosteroidlerin ilk seyrini takiben, sonraki terapötik yaklaşım, steroid yanıtına, relaps sıklığına ve biyopsi gerekli görüldüğü takdirde biyopsi sonuçlarına göre önemli ölçüde değişir.

Tablo 4: Nefrotik sendromda kortikosteroid tedavi protokolleri

Referans	Başlangıç Dozu	Seyrek nüksler	Sık nüksler
2009 Çocuk Nefrotik Sendromu Konsensüs Konferansı [104]	Prednizon, 6 hafta süreyle oral olarak 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün), ardından 6 ek hafta boyunca gūnaşırı 1.5 mg/kg/doz (maksimum 40 mg/doz) verilir.	Prednizon, idrar çubuğu ile ölçümde ardışık 3 gün boyunca eser veya negatif olana kadar 2 mg/kg/gün verilir; prednizon dozu daha sonra en az 4 hafta boyunca devam etmek üzere gün aşırı 1.5 mg/kg'a düşürölür.	Prednizon, idrar çubuğu ile ölçümde ardışık 3 gün boyunca eser miktarda veya negatif olana kadar 2 mg/kg/gün verilir; bunu, 4 hafta daha gün aşırı 1.5 mg/kg takip eder; prednizon daha sonra 2 aylık bir süre boyunca 0,5 mg/kg'a azaltılır.
2012 Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi [105]	Prednizon, 60 mg/m ² /gün veya günde 2 mg/kg (maksimum 60 mg/gün) 4-6 hafta boyunca tek bir günlük doz olarak verilir; bunu 2-5 ay boyunca devam ettirilecek 40 mg/m ² /doz veya 1.5 mg/kg/doz (gün aşırı maksimum 40 mg) şeklinde gūnaşırı tedavi takip eder, ardından 2-5 ayda azaltılır.		En az 3 gün remisyonda olana kadar prednizon, 60 mg/m ² /gün veya 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) oral olarak verilir; bunu en az 3 ay boyunca gūnaşırı prednizon takip eder; prednizon, majör yan etkiler olmaksızın remisyonu sürdürmek için gün aşırı mümkün olan en düşük dozda verilmelidir.

2.4.5.2. Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS)

Histolojik olarak FSGS glomerölür fibrozis veya glomerölür kümenin (segmental) bir kısmını etkileyen mesangial kollaps (glomerölöskleroz) ile karakterize edilir. Lezyonlar tipik olarak bazı glomerölürleri (fokal) içerir, ancak hepsini içermez. Hastalığın ilk evrelerinde, en çok etkilenen glomerölürler yan yanadır ve bu nedenle sadece kortikal dokuyu örnekleyen bir renal biyopside gözden kaçabilir [106].

İmmünofloresan boyamada glomerüler sklerotik lezyonlarda sıklıkla nonspesifik mezangial IgM ve C3 birikintileri görülür [107]. Nefrotik olan/olmayan proteinüri ile karakterizedir. Primer tedavisi kortikosteroid tedavisidir.

Hipertansiyon, hematüri, steroide cevapsızlık ve son dönem böbrek yetersizliğine ilerleme görülebilir. Kısmi veya tam remisyon elde edemeyen FSGS'li çocukların 5 yıl içinde son dönem böbrek yetersizliğine ilerleme riski %50 iken, tam remisyona girenlerin 5 yıllık böbrek sağkalım oranı %90'dır [108].

2.4.5.3. IgA Vaskülit nefriti (Henoch Schönlein Purpurası Nefriti)

IgA vaskülitinde (eski isimlendirilmesi ile HSP), renal tutulum tipik olarak sistemik semptomların başlangıcından sonra ilk haftalar ile üç ay arasında görülebilir ve ekstrarenal tutulumun ciddiyetinden bağımsızdır. Mikroskopik hematüri, makroskopik hematüri, non-nefrotik proteinüri veya nefrotik düzeyde proteinüri görülebilir. Nefrotik sendrom, ciddi hipertansiyon, ilerleyici renal yetersizlik nadirdir (<%3) [109, 110].

Karın ağrısı ve artrit varlığında kullanılan 1mg/kg/gün dozunda prednizon başlangıç tedavisidir. Ciddi renal tutulumda (proteinüri >1g/gün, nefrotik sendrom veya biyopside kresantik glomerülonefrit bulgusu) üç gün intravenöz (IV) pulse metil prednizolon 1g/1.73m² ve takiben oral prednizolon tedavisi uygulanır. Başlangıç tedavisi olarak siklofosamid, siklosporin, azatioprin, MMF, rituximab ve iv immünglobulin tercih edilmez. Kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda kullanılmaları düşünülebilir [111].

2.4.5.4. Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)

Renal yetersizliğin eşlik etmediği Ig/immün kompleks ilişkili nefrotik proteinüri ile başvuran hastada ilk tedavi prednizolondur. MMF tek başına ya da steroidle kombine olarak kullanılabilir. MMF'nin diğer immünsupresiflere kıyasla böbrek yetersizliğine ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir. MMF'ye yanıt vermeyen hastalarda ekulizumab denenebilir [112]. Renal fonksiyon bozukluğu ve nefrotik proteinüride

siklofosfamid veya MMF düşük doz steroid (günlük veya g na ı) ile kombine olarak altı aya kadar önerilmektedir. Kalsinörin inhibitörleri steroid dirençli MPGN’de kullanılabilir [113, 114].

2.4.5.5. Membranöz Glomerülonefrit (MGN)

Hastalığın idiyopatik formu erişkinlerde çok daha yaygın olmasına rağmen, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve enfeksiyon hastalıkları gibi sekonder bozukluklar  ocuklarda (MGN) yaygın nedenleridir [115]. Kalınla mı  glomerüler bazal membran (GBM), subepitelyal immün depozitlerin varlığı ve glomerüllerde hücresel proliferasyon veya infiltrasyon eksikliği ile karakterize bir immün kompleks glomerülonefrittir [116]. Subepitelyal immün birikintiler her zaman immünoglobulin G (IgG) ve sıklıkla kompleman C3 içerir [117]. Proteinüri ve nefrotik sendrom, hastalığın başlangıcındaki ortak belirtileridir [118].

Tedavisinde steroid, siklofosfamid, siklosporin, takrolimus, ritüksimab gibi ajanlar kullanılır [112]. MGN,  ocuklarda son dönem böbrek yetersizliğinin nadir bir nedenidir [119].

2.4.5.6. Sistemik Lupus Eritematozus Nefriti

Sistemik lupus eritematozus, çocukların %80 kadarının böbrek tutulumu ile başvurduğu, çoklu organ sistemlerini etkileyebilen bir otoimmün bozukluktur [120]. Class 1 ve Class 2’de ilk seçenek tedavi steroiddir. Class 3 ve 4’de indüksiyon tedavisinde birinci seçenek steroidler ile birlikte MMF veya intravenöz siklofosfamiddir. İdame tedavisinde ilk seçenek MMF veya Azatiopürin olup en az 3 sene devam edilmelidir. Class 5’de başlangıç tedavisinde MMF+oral prednizolon (0.5 mg/kg/gün) kullanılabilir. İdame tedavisinde en iyi seçenek MMF veya Azatiopurindir. Alevlenmeler ve refrakter hastalıkta prednizolon doz artımı, metilprednizolon pulse tedavileri denenebilir. Tedaviye yanıtızsızlık durumunda MMF, intravenöz siklofosfamid veya rituximab kullanılabilir [121].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Toplanması

Çalışmaya hasta grubu olarak Mart-Ağustos 2021 arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji polikliniğinde takip edilmekte olan 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun 25'i kız, 21'i erkek idi.

Hasta grubu dahil edilme kriterleri;

- Renal hastalık nedeni ile düzenli olarak Çocuk Nefroloji Polikliniği'nden izleniyor olması ve en az 1 ay immüsupresif tedavi kullanılması
- 18 yaş altında olması ve
- Hastanın ebeveynlerinden çalışmaya katılmak için yazılı onam alınması olarak tanımlandı.

Hasta grubu dışlama kriterleri;

- Renal nakil yapılmış olması
- >18 yaşında olması
- Ebeveynlerinin çalışmaya katılmak için yazılı onamının olmaması olarak tanımlandı.

Kontrol grubuna bilinen hastalığı olmayan 28 sağlıklı çocuk dahil edildi. Kontrol grubunun 13'ü kız, 15'i erkek çocuklardan oluşmakta idi.

Kontrol grubu dahil edilme kriterleri;

- Kronik bilinen herhangi bir hastalığın olmaması
- Örnek alımı sırasında ve 1 ay öncesinde akut bir hastalık, enfeksiyon geçirmemiş olması
- İmmüsupresif ilaç kullanmamış olması
- 18 yaş altında olması
- Hastanın ebeveynlerinden çalışmaya katılmak için yazılı onam alınması olarak tanımlandı.

Kontrol grubu dışlama kriterleri;

- Bilinen kronik hastalığının olması
- Örnek alımı sırasında veya 1 ay öncesinde akut bir hastalık veya enfeksiyon tespit edilmesi
- Herhangi bir nedenle immüsupresif ilaç kullanmış olması
- 18 yaş üstünde olması
- Ebevyenlerinin çalışmaya katılmak için yazılı onamının olmaması olarak tanımlandı.

Hasta ve kontrol grubu çalışmaya dahil edildikten sonra standart fizik muayeneleri yapıldı ve kaydedildi. Vücut ölçümleri ve kan basıncı ölçümleri yapılarak kaydedildi.

3.2. Verilerin Toplanması

Hasta grubunun cinsiyeti, doğum tarihi, tanısı, tanı yaşı, çalışmaya dahil edilmeden önce kullandıkları ve güncel olarak kullanmakta oldukları immüsupresif tedaviler, dozları ve süreleri, örneklerin alındığı sırada ve daha önceki takiplerinde bakılan üre, kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K), albümin, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), lökosit, eritrosit, ortalama eritrosit hacmi (MCV), trombosit (PLT) değerleri, idrar analizi, idrar protein ve/veya protein/kreatinin değerleri, idrar mikroskopik incelemeleri ve çalışmaya dahil edilmeden önceki vücut ölçümleri, kan basıncı değerleri hastaların poliklinik dosyaları incelenerek, hastane otomasyon sistemi kullanılarak ve hasta görüşmeleri ile edinildi.

3.2.1. Hastaların gruplandırılması

Hasta grubunu oluşturan 46 hasta nefrotik sendrom, C3 Glomerülopati, atipik hemolitik üremik sendrom (HÜS), SLE Nefriti, IgA vaskülit (HSP) nefriti, IgA nefriti, ailevi akdeniz ateşine (FMF) bağlı amiloidoz, FMF, FSGS, MPGN, Takayasu arteritine bağlı bilateral renal arter stenozu tanılarıyla izlenmekteydi.

Nefrotik sendrom tanısıyla izlenen hastalar steroide bağımlı, steroide dirençli ve steroide duyarlı şeklinde ayrılmıştı.

3.2.2. İmmüsupresif Tedaviler

Hastaların immüsupresif tedavileri siklosporin (CSA), MMF, siklofosamid, ekulizumab, kanakinumab ve steroidden oluşmaktaydı.

Hastaların 24'ü steroidi tek başına kullanırken, 15 tanesi steroidi siklosporin, MMF, siklofosamid, ekulizumab tedavileriyle birlikte çeşitli kombinasyonlarda almaktaydı. Hastaların 3'ü sadece kanakinumab, 2'si sadece ekulizumab, 2'si sadece siklosporin tedavisiyle izlenmekteydi.

3.3. Kan ve İdrar Örneklerinin Saklanması

İki grubun da EDTA'lı tüplerde alınan kan örnekleri 4000 rpm de 5 dk santrifüj edilerek elde edilen plazma örnekleri 1.5 ml'lik eppendorf tüplerine aktarıldı. İdrar örnekleri 1.5 ml'lik eppendorf tüplerine aktarıldı. Eppendorf tüplerine alınan plazma ve idrar örnekleri numaralandırılarak etiketlenmiş ve çalışma zamanına kadar -80°C'de saklanmıştır.

3.4. BKV DNA İzolasyonu

1. Çalışılacak örnekler oda ısısında bekletilerek çözündürüldü.
2. Her bir plazma veya idrar örneği izolasyonu için örnekten 200 µl, Buffer AL solüsyonundan 200 µl ve Proteinaz-K'dan 20 µl alınarak 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne eklenip homojen bir çözelti verecek şekilde karıştırıldı.
3. Vorteks cihazı ile 15 sn boyunca iyice karışması sağlanarak kısaca santrifüjlendikten sonra 10 dk 56 °C ısı bloğunda bekletildi.
4. Üzerine 200 µl Etanol eklenen karışımlar tekrar vorteks cihazlarıyla karıştırılarak kısaca santrifüjlendikten sonra 2 ml'lik mini döndürme kolonu içeren QIAmp toplama tüplerine aktarıldı.

5. Santrifüj cihazında 8000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.
6. Süzüntü içeren alttaki tüp atılarak QIAmp mini döndürme kolonu temiz bir 2 ml’lik toplama tüpüne yerleştirildi.
7. Üzerine 500 µl AW1 solüsyonu eklendi.
8. Santrifüj cihazında 8000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.
9. Süzüntü içeren alttaki tüp atılarak QIAmp mini döndürme kolonu temiz bir 2 ml’lik toplama tüpüne yerleştirildi.
10. Üzerine 500 µl AW2 solüsyonu eklendi.
11. Santrifüj cihazında 14000 rpm’de 3 dk santrifüj edildi.
12. Süzüntü içeren alttaki tüp atılarak QIAmp mini döndürme kolonu temiz bir 1,5 ml’lik mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi.
13. Üzerine 200 µl AE solüsyonu eklendi.
14. Oda sıcaklığında 5 dk inkübe edildikten sonra santrifüj cihazında 8000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.
15. QIAmp mini döndürme kolonu atılarak DNAsı izole edilen örnek 1,5 ml’lik mikrosantrifüj tüpünde elde edildi.

3.5. PZR ile BKV Saptanması

1. DNAsı izole edilen örneklerin her birine 4 µl internal control solüsyonu eklenerek vorteks cihazıyla karıştırıldı.
2. Çalışılacak her bir örnek için Genesig Real-time BK virüs PZR saptama kiti içinde bulunan solüsyonlardan 10 µl PZR master mix solüsyonundan, 1 µl BKV mix solüsyonundan, 1 µl IC prob mix solüsyonundan, 3 µl su eklenerek bir karışım elde edildi.
3. Elde edilen karışımdan 15’er µl alınarak deney plakasındaki kuyucuklara pipetlendi.
4. Numunelerin her birinden 5 µl alınarak elde edilen karışım üzerine eklendi.
5. Negatif kontrol kuyusu için 5 µl su kullanıldı.

6. Her birinde 1/10 seyreltilerek sırayla μl başına 2×10^4 , μl başına 2×10^3 , μl başına 2×10^2 , μl başına 20, μl başına 2 kopya içeren 5 adet standart hazırlandı. 20 μl olacak şekilde kuyucuklara pipetlendi.
7. Deney plakasındaki kuyucuklara pipetlenen 20 μl 'lik numuneler, negatif kontrol ve 5 standart karışım Qiagen Rotor-Gene Q cihazına yerleştirilerek real time PZR yöntemi ile BKV DNA saptanan örnekler belirlendi.
8. Hasta grubuna ait her örnek 2 kez çalışıldı.

3.6. İstatiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan ve oran değerleri kullanılmıştır.

3.7. Mali Kaynak

Araştırma için gerekli kitler (QIAamp DNA Mini Kit ve Genesig Real-time BK virüs PZR saptama kiti) İstanbul Üniversitesi BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi) tarafından tez projesi desteği kapsamında temin edilmiştir. Araştırmaya ait diğer tüm giderler araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

Hasta Grubunun Genel Özellikleri

Hasta grubunun 25'i (%54,3) kadın, 21'i (%45,7) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Yaş ortalaması $11,3 \pm 4,6$ yıl saptandı. Tanı sırasındaki yaş ortalaması ise $8,25 \pm 4,9$ yıl idi. Hastalarımızın ortalama takip süresi 35 aydı.

Tablo 5: Hasta grubu demografik bilgiler

Parametre	Hasta grubundaki tüm hastalar (n:46)
Cinsiyet	
Kadın (n, %)	25 (54,3)
Erkek (n, %)	21 (45,7)
Yaş ort $\pm$ SS	$11,3 \pm 4,6$
Median yaş	11,5
Tanı sırasında yaş ort $\pm$ SS	$8,25 \pm 4,9$
Tanı sırasında median yaş	8

Kontrol Grubunun Genel Özellikleri

Sağlıklı kontrol grubunun 13'ü (%46,4) kadın, 15'i (%53,6) erkek katılımcılardan oluşmaktaydı. Yaş ortalaması $9,92 \pm 4,5$ yıl saptandı.

Tablo 6: Kontrol grubu demografik bilgiler

Parametre	Kontrol grubundaki tüm hastalar (n:28)
Cinsiyet	
Kadın (n, %)	13 (46,4)
Erkek (n, %)	15 (53,6)
Yaş (ort $\pm$ SS)	$9,92 \pm 4,5$
Median yaş	10

Hasta Grubundaki Tanılar

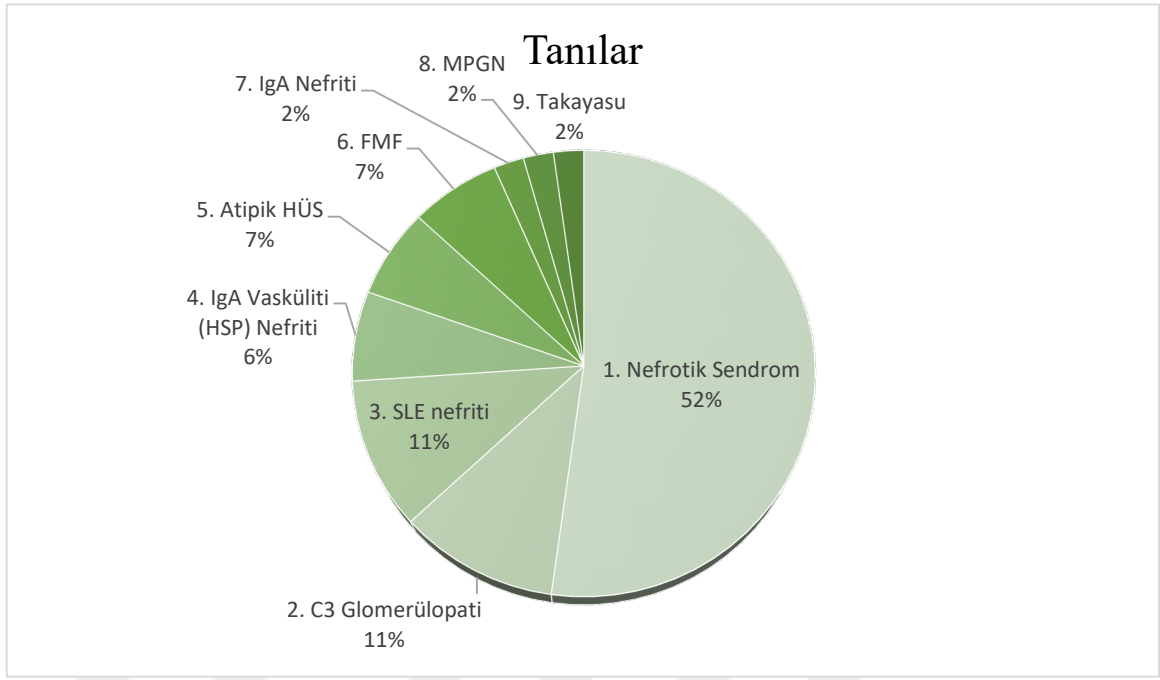
Tanılarına göre sınıflanan 46 hastadan 24'ü (%52,18) Nefrotik sendrom, 5'i (%10,88) C3 Glomerülopati, 5'i (%10,88) SLE Nefriti, 3'ü (%6,5) HSP Nefriti, 3'ü (%6,5) atipik HÜS, 2'si (%4,32) FMF+Amiloidoz, 1'i (%2,18) IgA Nefriti, 1'i (%2,18) FMF, 1'i (%2,18) MPGN, 1'i (%2,18) Takayasu arteriti+bilateral renal arter stenozu tanılarıyla izlenmekteydi.

Nefrotik sendrom tanısıyla izlenen 24 hastanın 8'si (%33,3) steroide bağımlı, 2'si (%8,3) steroide dirençli, 14'ü (%58,3) steroide duyarlıydı.

Tablo 7: Hasta grubu tanıları

Hasta grubunun tanıları (n, %)	Toplam hasta (n:46)
Nefrotik Sendrom	24 (52,18)
Steroide Bağımlı NS	8 (17,4) – (33,3)
Steroide Dirençli NS	2 (4,35) – (8,3)
Steroide Duyarlı NS	14 (30,43) – (58,3)
C3 Glomerülopati	5 (10,88)
SLE Nefriti	5 (10,88)
IgA Vaskülit (HSP) Nefriti	3 (6,5)
Atipik HÜS	3 (6,5)
FMF	3 (6,5)
IgA Nefriti	1 (2,18)
MPGN	1 (2,18)
Takayasu arteriti	1 (2,18)

NS: nefrotik sendrom, SLE: sistemik lupus eritematozus, HSP: henoch schönlein purpurası, HÜS: hemolitik üremik sendrom, FMF: ailevi akdeniz ateşi, MPGN: membranoproliferatif glomerülonefrit



Şekil 2: Hasta grubu tanı dağılımı. NS: nefrotik sendrom, SLE: sistemik lupus eritematozus, HSP: henoch schönlein purpurası, HÜS: hemolitik üremik sendrom, FMF: ailevi akdeniz ateşi, MPGN: membranoproliferatif glomerülonefrit

İmmünsupresif Tedaviler

Örnek alım sırasında hastaların 24'ü (%52,2) metilprednizolon, 6'sı (%13) siklosporin + metilprednizolon, 6'sı (%13) MMF + metilprednizolon, 3'ü (%6,5) kanakinumab, 2'si (%4,3) siklosporin, 2'si (%4,3) ekulizumab, 1'i (%2,15) siklofosfamid + metilprednizolon, 1'i (%2,15) ekulizumab + metilprednizolon, 1'i (%2,15) MMF + ekulizumab + metilprednizolon kullanmaktaydı.

Tablo 8: Örnek alım sırasında kullanılan immünsupresif tedaviler

İmmünsupresif tedavi	Hasta sayısı (n:46) n (%)
Metilprednizolon	24 (52,2)
Siklosporin + Metilprednizolon	6 (13)
Siklofosfamid + Metilprednizolon	1 (2,15)
Ekulizumab + Metilprednizolon	1 (2,15)
MMF + Metilprednizolon	6 (13)
MMF + Ekulizumab + Metilprednizolon	1 (2,15)
Siklosporin	2 (4,3)
Ekulizumab	2 (4,3)
Kanakinumab	3 (6,5)

Hastalardan 6'sı (%13) siklofosfamid, 1'i (%2,15) siklosporin, 1'i (%2,15) takrolimus, 1'i (%2,15) MMF, 1'i (%2,15) ritüksimab tedavilerini geçmişte kullanmıştı.

Tablo 9: Geçmişte kullanılan immünsupresifler

İmmünsupresif tedaviler	Hasta sayısı (n:46) n (%)
Siklofosfamid	6(13)
Siklosporin	1(2,15)
Takrolimus	1(2,15)
MMF	1(2,15)
Ritüksimab	1(2,15)

Hasta Grubunun Laboratuvar ve Klinik Bulguları

Hasta grubunun örnek alım esnasında tGFH ortalaması $123,52 \pm 43,87$ saptandı. Hastaların 7'sinde (%15,2) tGFH düşüktü (<90). Tanı anında tGFH ortalaması ise $115,1 \pm 25,34$ idi. 46 hastadan 14 hastada (%30,4) proteinüri mevcut olup 8'inde (%17,4) nefrotik düzeydeydi. Hastaların 13'ünde (%28,3) hipertansiyon mevcuttu (>95.p).

Hasta grubunun örnek alım sırasındaki laboratuvar bulguları ve ortalama değerler Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Hasta grubunun laboratuvar bulguları

Hasta	İdrar Sediment	Proteinüri	İdrar povi/krea	rtGFH (tanı anı)	rtGFH (örnek alınan sirasında)	Üre	Krea	Na	K	Alb	Hb	Htc	RBC	MCV	WBC	PLT
1	Kkosit2 eritrosit0	-		120	106	42	0,64	140	4,1	4,5	14	41	4,8	85	4,400	264,000
2	Kkosit0 eritrosit1	-		140	138	21	0,4	139	4,1	6,6	15,1	45	5,3	84	12,300	328,000
3	Kkosit1 eritrosit1	-		138	135	20	0,38	139	5	4,6	14,9	45,9	6,1	75	11,000	444,000
4	Kkosit5 eritrosit0	-		123	154	20	0,33	141	4,3	4,8	12,8	38,8	4,7	83	12,000	416,000
5	Kkosit0 eritrosit0	1+	2	100	85	29	0,84	139	4,4	4,4	13,6	41,7	4,9	85	9,380	391,000
6	Kkosit0 eritrosit0	-		110	95	25	0,63	142	4,1	4,6	12,2	39,3	5,2	66,6	10,800	424,000
7	Kkosit0 eritrosit0	-		119	121	24	0,4	137	4,4	4,6	12,6	37	4,7	790	9,100	346,000
8	Kkosit2 eritrosit4	-		117	118	41	0,6	141	4	5	14,5	42	5	83	7,900	381,000
9	Kkosit2 eritrosit3	-		98	87	29	0,67	140	4,7	5	14	42	5,25	82	8,350	425,000
10	Kkosit0 eritrosit1 bakteri29	2+	0,75	60	85	65	0,8	139	4,7	4,3	11,6	35	4,1	85	10,100	301,000
11	Kkosit0 eritrosit0	1+	1,7	130	141	17	0,47	143	4,6	3,1	12,1	37,9	4,4	84	12,550	297,000
12	Kkosit0 eritrosit0	-		75	138	21	0,48	142	4,7	4,6	13,8	40	5	90	7,500	297,000
13	Kkosit1 eritrosit1	-		80	48	51	1,46	141	5,1	3,6	16,4	49	5,3	86	18,700	308,000
14	Kkosit1 eritrosit1	-		142	149	25	0,3	143	4,2	4,2	10,7	32,7	4,3	76	12,300	485,000
15	Kkosit0 eritrosit0	-		100	101	26	0,68	139	4,5	5,2	14,2	43	5,3	80	5,000	378,000
16	Kkosit1 eritrosit1	-		110	111	21	0,52	144	3,8	5,1	13,3	40	4,6	82	11,110	360,000
17	Kkosit0 eritrosit0	2+	6,8	120	123	16	0,32	136	4,7	2,1	12	36	4,8	76	6,800	440,000
18	Kkosit3 eritrosit6	-		78	50	106	1,3	139	5,5	2,8	11,4	33,4	4	83,6	8,000	611,000
19	Kkosit2 eritrosit4	-		110	115	32	0,58	141	3,9	4,8	13,7	41	5	83	6,350	401,000
20	Kkosit0 eritrosit1	-		101	95	26	0,68	140	4,1	3,9	13	40	4,8	83	4,700	68,000
21	Kkosit4 eritrosit4	-		115	94	27	0,7	142	4,2	4,5	14,1	42	5,3	79	4,800	232,000
22	Kkosit6 eritrosit0	-		124	115	21	0,43	139	4,6	4,9	13	38	4,5	84	10,500	440,000
23	Kkosit12 eritrosit11	2+	0,16	110	127	23	0,37	142	3,8	4,3	12,2	37,6	4,9	76	7,200	309,000

Tablo 10: Hasta grubunun laboratuvar bulguları (devamı)

Hasta	İdrar Sediment	Proteinüri	İdrar prof/krea	tGFH (ton anı)	tGFH (örnek alımı sirasında)	Üre	Krea	Na	K	Alb	Hb	Htc	RBC	MCV	WBC	PLT
24	İdrar2 entroist5	-		110	95	25	0,7	141	4,4	4,8	14,5	43	4,7	92	7,100	362,000
25	İdrar2 entroist2	3+	7,4	160	227	36	0,2	141	3,7	3,3	11,2	33	3,9	86	15,500	580,000
26	İdrar0 entroist0	-		146	117	40	0,62	142	4,9	5,2	15	44,8	5,3	85	7,480	222,000
27	İdrar1 entroist0	-		170	159	31	0,31	141	4	4,4	12,8	39	4,5	86	6,220	368,000
28	İdrar0 entroist1	-		138	126	29	0,53	140	3,4	4,7	11,7	36,6	4,5	81	6,990	299,000
29	İdrar0 entroist0	-		149	122	16	0,56	138	4,6	4,7	12,7	39,3	4,5	86	9,240	222,000
30	İdrar0 entroist8	-		140	112	28	0,57	137	4,1	4,7	12,4	37,5	4,5	84	5,090	166,000
31	İdrar0 entroist8	3+	5,5	72	10	94	5,8	140	5,2	4	8,5	27	2,6	102	4,150	191,000
32	İdrar0 entroist0	-		120	147	24	0,31	139	4,5	4,4	12	35,4	4,6	77	9,410	477,000
33	İdrar0 entroist0	1+	0,57	140	189	19	0,34	140	5,5	4,3	12,4	37,2	4,2	89	5,230	404,000
34	İdrar0 entroist0	-		106	111	27	0,41	142	4,6	4,3	12,4	38,4	4,7	81	8,320	366,000
35	İdrar1 entroist7	1+	2,1	72	80	26	0,66	141	4,3	4,2	13,7	42,4	5,1	83	9,890	382,000
36	İdrar0 entroist1	3+	1,23	102	104	24	0,65	139	4,2	4,6	15,1	44,2	4,9	90	8,570	335,000
37	İdrar21 entroist429	3+	3	98	110	32	0,61	136	4,4	2,6	12	39	5,2	76	9,370	321,000
38	İdrar0 entroist0	3+	12	150	244	14	0,24	141	4,8	1,8	14,6	43,5	5	87,6	9,600	383,000
39	İdrar1 entroist7	-		140	178	23	0,28	141	5,3	4,2	13,8	41,5	5	82	6,370	240,000
40	İdrar0 entroist37	3+	21	150	191	58	0,21	137	4,8	3,7	13,6	41	5,1	80	6,850	416,000
41	İdrar4 entroist1	-		120	142	26	0,43	141	4,4	5,1	14	44	4,9	89	20,600	342,000
42	İdrar1 entroist1	-		120	143	28	0,35	140	4,27	4,9	12,6	38	4,6	82	10,420	259,000
43	İdrar1 entroist12	1+	0,58	110	100	46	0,68	135	4,2	4,4	9,1	30	3,9	76	9,710	540,000
44	İdrar1 entroist4	-		160	215	17	0,25	137	4,4	3,5	11,8	35	4,6	76	7,200	525,000
45	İdrar0 entroist0	-		125	118	26	0,4	139	4,1	4,6	14,4	43	5,3	81	11,470	242,000
46	İdrar0 entroist1	-		100	91	24	0,52	143	4,5	4,8	12,9	39	4,5	85	5,620	257,000
Ortalama				115,1	123,5	31,3	0,64	140	4,4	4,3	13	39,3	4,75	82,7	8,400	351,913

BKV Sonuç Tablosu – Hasta Grubu

Çalışılan hasta grubu plazma örneklerinin hiçbirinde pozitiflik saptanmadı. Sadece 10 ve 27 numaralı hastaların idrar örneklerinde (%4,35) BKV DNA saptandı. Plazma ve idrar örnekleri tekrar çalışılan hastaların idrarda BKV DNA pozitifliği tekrarladı. Plazma örneklerinde BKV DNA gösterilemedi.

Tablo 11: BKV DNA pozitif saptanan örnekler

Hasta	BKV DNA kopya/ml idrar	BKV DNA kopya/ml plazma	Kontrol BKV DNA kopya/ml idrar	Kontrol BKV DNA kopya/ml plazma
10	701.692.286	-	92.457.668	-
27	113.274	-	2.471	-

Sağlıklı kontrol grubunda plazma ve idrar örneklerinde BKV DNA saptanmadı.

BKV DNA Pozitif Saptanan Hastaların Özellikleri

Hasta 10

17,5 yaş kadın hasta SLE Nefriti (Class V) nedeniyle takip edilmekteydi. Oral aft, fotofobi, malar raş, C3, C4 düşüklüğü, ANA pozitifliği saptanan hasta 11 yaşındayken SLE tanısı alarak izleme alınmıştı. Öncesinde proteinürisi saptanmayan hastanın 16 yaşındaki muayenesinde el ve ayaklarda ödemi saptandı. Pulse steroid tedavisi planlanarak servise yatırılan hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Takibinde yaygın ödeminde artış ve yüklenme bulguları olan hasta çocuk yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alınarak boyunca 5 kez plazmaferez tedavisi uygulandı ve hemodiyafiltrasyon yapıldı. Biyopsi sonucu membranöz tipte SLE Nefriti (Class V), ile uyumlu saptandı.

Çocuk YBÜ sonrası servise transfer edilen hasta örnek alımından 9 ay önce 2 aylık dönem içinde 3 kez intravenöz siklofosfamid ve bir kez IVIG tedavisi aldı. Proteinürisi düzelmeyen hasta 7 ay önce 3 doz ritüksimab tedavisi aldı. Çalışma için örnek alındığında hasta 10 aydır steroid (son doz 1x4 mg), ve siklosporin (2,8 mg/kg/g) kullanmaktaydı. Hastanın örnek alındığı sıradaki laboratuvar bulguları Tablo 10’da verilmiştir.

PZR ile bakılan idrar BKV DNA kopyası 701.692.286 kopya/ml saptanan hastanın plazmasında BKV DNA saptanmadı. Kontrolü çalışılan idrar örneğinde 92.457.668 kopya/ml BKV DNA saptanırken, plazma örneğinde BKV DNA tekrar negatif sonuçlandı.

SLE tanılı hastamızın takiplerinde kreatinin değerlerinin tedrici olarak arttığı görülmektedir.



Şekil 3: Hasta 10'un serum kreatinin değerleri

Hasta 27

5,5 yaş erkek hasta steroide bağımlı nefrotik sendrom nedeniyle takip edilmekteydi. Palpebral ve yaygın ödem, oligüri, hipoalbuminemi bulgularıyla 3,5 yaşında tanı almış olan hasta 10 aydır steroid (son doz gün aşırı 1x4 mg) kullanmaktaydı. Örnek alımından 4 ay öncesinde 2 ay boyunca siklofosfamid tedavisi alma öyküsü mevcuttu.

PZR ile bakılan idrar BKV DNA kopyası 113.274 kopya/ml saptanan hastanın plazmasında BKV DNA saptanmadı. Kontrolü çalışılan idrar örneğinde 2.471 kopya/ml BKV DNA saptanırken, plazma örneğinde BKV DNA tekrar negatif sonuçlandı. Hastanın örnek alındığı sıradaki laboratuvar bulguları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 12: İdrar BKV DNA pozitifliği saptanan hastaların mevcut ve geçmişte kullandıkları immünsupresif tedaviler ve süreleri

Hasta	Yaş	Tanı	İzlem süresi	İmmünsupresif Tedavi	İmmünsupresif Tedavi Süresi	Geçmişte kullanılan immünsupresif tedavi
10	17,5	SLE Nefriti	12 ay	Siklosporin + Metilprednizolon	10 ay	3 doz (2 ay) iv Siklofosfamid + 3 doz Ritüksimab
27	5,5	Nefrotik Sendrom (steroide bağımlı)	24 ay	Metilprednizolon	10 ay	2 ay Siklofosfamid

5. TARTIŞMA

BKV özellikle böbrek nakillilerde nakil sonrası BKVİN'e ve böylelikle ciddi morbiditeye ve greft kaybına yol açabilmektedir [31, 34]. Renal nakil dışındaki diğer nakillerde BKVİN'in nativ böbreklerde de geliştiği daha nadir olarak bildirilmiştir [37-39, 41]. Bunun dışında bazı olgular ile nakil dışında immünsupresif kullanan hastalarda da BKV reaktivasyonu ve BKVİN geliştiği çok nadir olarak bildirilmiştir [44-46]. Diyabet, gebelik, malignite, CVID, romatoid artrit, Hiper IgM immün yetmezlik sendromu, pulmoner tüberküloz ve HIV pozitif hastalarda, hipohidrotik ektodermal displazi, yanık hastalarında, SLE ve Multipl Skleroz (MS) olgularında bildirilmiş örnekler mevcuttur [5, 47-51, 122].

Böbrek nakil alıcılarında ya da diğer solid organ veya hematopoetik kök hücre nakilleri sonrasında BKVİN gelişmesinde en önemli risk faktörünün verilen immünsupresif tedaviler ve bunların yoğunluğu olduğu bildirilmiştir [9, 34, 53-55]. Özellikle renal nakil dışında immünsupresyonla birlikte nativ böbreklerde BKVİN gelişebildiğinin bilinmesi, nakil yapılmamış immünsuprese hastalarda da BKVİN gelişebileceğini düşündürmektedir. Buna rağmen immünsupresif tedavi alan çocuklarda nativ böbrekte BKVİN gelişip gelişmediği ve BKV virüri ve viremi sıklığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmamız ile immünsupresif tedavi alan renal nakil yapılmamış 18 yaş altındaki böbrek hastalarında plazma ve idrarda BKV DNA pozitifliği sıklığını değerlendirerek sunduk.

Sonuçlarımızda sadece iki hastanın idrarında pozitif, geri kalan plazma ve idrar örneklerinde negatif saptanması BKV'nin renal nakil dışında renal hastalık nedeni ile immünsupresif tedavi alan çocuklarda BKV virüri ve vireminin sık olmadığını ve ciddi BKVİN'e yol açmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte hastalarımızın büyük çoğunluğu (%52.2) immünsupresif tedavi olarak tek başına steroid kullanmaktaydı. Diğer hastalarımız ise ikili, üçlü immünsupresyon kullanmaktaydı. Çalışmamızda BKV virüri ve vireminin sık olarak saptanmaması hastaların renal nakil veya diğer nakil hastalarına nispeten daha düşük immünsupresif kullanmalarının neden olabileceğini düşündürmektedir.

İmmünsupresyon olarak tek başına steroid kullanan hastalardan sadece birinde BKV virüri saptadık. Bu hastamız ise geçmiş aylarda siklofosfamid kullanmıştı. Bu durum bize tek başına steroid kullanmanın BKV reaktivasyonu için önemli bir risk faktörü olmadığını düşündürmüştür. Ayrıca bu hastamızda düşük virüri titresinin olması bu hastadaki pozitifliğin genel popülasyonda görülen BKV DNA pozitifliği nedeniyle saptanmış olabileceğini ya da

daha önce siklofosfamid kullanımı sırasında ortaya çıkan reaktivasyonun siklofosfamidin kesilmesi sonrası azalmış olabileceğini düşündürmüştür.

BKV virüsü saptadığımız diğer hastamız ise SLE tanılı hastamız idi. Hastamız güncel durumda steroid ve siklosporin kullanmaktaydı. Ancak hastamızın geçmiş dönemde kullandığı immünsupresiflerin oldukça yoğun olduğu (rituksimab, siklofosfamid, MMF) görülmektedir. Hastanın geçmiş dönemde yapılmış idrar ve plazma BKV DNA ölçümü olmaması nedeni ile mevcut durumda BKV titresinin önceki döneme göre artmış ya da azalmış olduğunu değerlendirme şansımız olmadı. Buna karşın hastanın güncel idrar BKV DNA titreleri oldukça yüksek değerdeydi. Hastanın poliklinik izlemlerinde zaman içinde kreatinindeki yükselme dikkat çekiciydi. Kreatinindeki bu yükselmenin önceki BKV izlemleri olmaması ve yakın zamanlı biyopsisinin olmaması nedeni ile BKV'İN ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek mümkün olmamıştır. SLE'li çocuklarda BKV sıklığı ile ilgili yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır. Rianthavorn ve ark. aktif olmayan juvenil SLE'li çocukların %32'sinde asemptomatik BKV virüsü bildirmiş fakat klinik bulgularla ilişkilendirmemiştir [123]. Lu ve arkadaşları ise hem yetişkin hem de çocuk SLE hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek BKV DNA yükü ve trombositopeni ile ilişkili BKV virüsü saptamışlardır [124]. Colla ve arkadaşları ise erişkin SLE'de artmış BKV virüsü ve ayrıca proteinüri/kreatininüri oranı arasında bir ilişki bildirmiştir [125]. SLE'li çocukların uygulanan çeşitli immünmodülatör ilaçlar nedeniyle baskılanmış immün sistemlerine ikincil olarak enfeksiyöz komplikasyonlar geliştirme riskine sahip oldukları düşünülmektedir [126]. Bunun yanında SLE'lerde BKV reaktivasyonunun görülmesinin BKV ile anti-dsDNA arasındaki çeşitli mekanizmalar nedeniyle olabileceği belirtilmiştir [127, 128]. Otoantikörlerin virüs kaynaklı üretimi için mekanizmalar göz önüne alındığında, büyük T-antijen-kromatin kompleksinin, daha sonra anti-dsDNA ve anti-histon antikörleri dahil olmak üzere anti-kromatin antikörlerinin üretimi ile bir hapten taşıyıcı modeli olarak işlev görebileceği öne sürülmüştür [127]. Anti-dsDNA antikörlerinin BKV tarafından uyarılması, deney hayvanlarında ve insanda doğal olarak edinilen enfeksiyon sırasında tarif edilmiştir [128]. Ancak SLE'li hastalarda BKV virüsü prevalansı (%16) yüksek saptanmasına karşın kalıcı BKV virüsü varlığı ile böbrek hasarı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir [129]. Aygün ve ark.'nın kullandıkları immünsupresif tedavi belirtilmeyen toplam 70 juvenil SLE hastası, 14 juvenil sistemik skleroz hastası ve 44 sağlıklı çocukta yaptıkları araştırmada hiçbir idrar örneğinde BKV DNA saptanmamıştır [130]. Bizim çalışma grubumuzda da çok yüksek titrede pozitiflik saptanan tek hastamızın SLE tanılı olması, SLE tanılı hastalarda BKV taramasının gerekli olabileceğini düşündürmüştür. SLE'li

hastalarda BKV reaktivasyon sıklığı ve BKVİN gelişip gelişmediği konusunda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İlginç olarak çalışmamızda idrar BKV pozitifliği saptanan hastaların ikisi de örnek alımı öncesi siklofosfamid kullanmıştı. Kopya sayısı daha yüksek olan SLE tanılı hastamız intravenöz siklofosfamid kullanmış iken düşük olan diğer hasta ise oral siklofosfamid kullanmıştı. Bu durum siklofosfamidin diğer immünsupresiflere göre BKV reaktivasyonu açısından daha etkili olduğunu gösterebilir. Literatürde hematopoetik kök hücre nakli sonrası BKV virüsü ve hemorajik sistit gelişen hastalarda siklofosfamid kullanımının bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [131, 132].

Çalışmamızda BKV reaktivasyon oranlarının düşük bulunmasının bir diğer nedeni çalışma grubumuzun çocuk hastalardan oluşmuş olması olabilir. BKV erken çocukluk döneminde edinilmeye başlanıp erişkin dönemde seroprevelans oranları %80'e ulaşmaktadır. Her ne kadar hasta grubumuzun yaş ortalaması $11,3 \pm 4,6$ olsa da ve bu yaş grubunda BKV seroprevelansı %65 ila 90 arasında oranlarda bildirilse de hasta grubumuzun küçük bir kısmında BKV virüsü ya da viremi saptanmamış olmasının nedeni henüz seropozitiflik gelişmemiş olmasına bağlı olabilir [6].

Glomerüler hastalıkların çoğunda immünsupresif kullanımı gerekmektedir. Ayrıca glomerüler hastalıklar çocukluk çağının son dönem böbrek yetersizliği hastaları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Son dönem böbrek yetersizliği geliştiğinde ise bu hastalar renal nakil adayı olmaktadır. Fakat günümüzde nakil öncesi dönemde BKV taraması bu hastalar için yeterli veri olmaması nedeni ile yapılmamaktadır. Verghese, P.S. ve arkadaşları; 2017'de yaptıkları 28'i pediatrik toplam 220 organ nakli alıcısı içeren geniş kapsamlı prospektif çalışmada nakil öncesi BKV virüsünün, nakil sonrası BKV viremi veya BKVİN'in artan insidansı ile ilişkili olmadığını gösterdi [133]. Bu çalışmada hastalarımızda düşük oranda BKV virüsü ve viremi saptanması bu testlerin maliyeti de göz önüne alındığında, özellikle tek başına steroid alan hastalarda nakil öncesi dönemde BKV taramasının gerekli olmadığını düşündürmüştür. Ancak nakil öncesinde immünsupresyonu henüz kesilmemiş ya da yakın zamanda kesilmiş ikiden fazla immünsupresif tedavi alan, siklofosfamid tedavisi verilmiş olan ya da altta yatan hastalığı SLE olan yoğun immünsupresif tedavi alanlarda BKV taraması düşünülebilir. Bununla birlikte bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bir diğer önemli özelliği de aslında sağlıklı çocuklarda da BKV virüsü ve viremi sıklığının araştırılmış olmasıdır. Literatürde sağlıklı çocuklarda BKV virüsü ya da viremi ile ilişkili oldukça az veri mevcuttur. Çalışmalarda genellikle renal nakil dışı diğer solid organ nakillerinde veya diğer nedenlerle immünsupresif kullanan genel hasta popülasyonunda BKV

sıklığına ve nefropati gelişimiyle ilişkisine bakılmıştır. 3-18 yaş arası sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada idrarda BKV DNA saptanma oranı %5,5 bulunmuştur [134]. Çocuk hastaları da içeren sağlıklı popülasyonda yapılan bir başka çalışmada ise bu oran %12,8 saptanmıştır [135]. Bizim sağlıklı kontrol grubumuzda ise BKV virüri ya da viremi saptanmamıştır.

Çalışmada hasta sayısının özellikle de yoğun immünsupresif (ikiden fazla) kullanan hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Bunun dışında çalışmamızın bir diğer kısıtlayıcı yönü taramanın tek örnek ile yapılmış olmasıdır. Bu hastalar uzun süre bazen de ömür boyu immünsupresif tedavi kullanmak zorunda kalmaktadır ve kullandıkları immünsupresif tedaviler zaman içerisinde değişiklik göstermektedir. Bu nedenle uzun süre izlemli tarama çalışmaları bu hastalarda BKV reaktivasyonu konusunda daha doğru sonuçlar verebilecektir. Ayrıca çalışmamızda BKV serolojisi bakılmamış olması çalışmamızın bir diğer kısıtlayıcı yönü olarak sayılabilir. Son olarak çalışmamızda BKV virüri pozitifliğinin sadece iki hastada saptanmış olması nedeni ile BKV'nin klinik parametreler ile ilişkisini değerlendirecek istatistiksel analiz yapılamamıştır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın kısıtlılıklarına rağmen önemli sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; ilk olarak, immünsupresif tedavide tek başına steroid kullanılması BKV reaktivasyonu için önemli bir risk faktörü olarak görünmemektedir.

İkinci olarak yoğun immünsupresif tedavi almayan çocuk hastalarda renal nakil öncesi plazma ve idrar BKV DNA taraması yapılması gerekli gibi görünmemektedir.

Üçüncü olarak yoğun immünsupresif tedavi alan hastalarda, özellikle altta yatan hastalık SLE ise ya da immünsupresif olarak siklofosfamid kullanılıyorsa BKV reaktivasyonun daha sık olabileceği ve bu hastalarda BKV taraması yapılabileceği düşünülmüştür. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Son olarak kontrol grubumuzda hiçbir hastada pozitiflik saptanmaması sağlıklı çocuklarda BKV virüri ve viremisinin çok düşük olduğunu düşündürmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız immünsupresif tedavi alan renal nakil yapılmamış çocuk böbrek hastalarında BKV varlığı ve klinik parametrelerle ilişkisini araştıran ilk çalışmadır, dolayısıyla bu konuda özellikle daha fazla immünsupresif kullanan ve fazla sayıda çocuk hastada çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Hurdiss, D.L., et al., *New Structural Insights into the Genome and Minor Capsid Proteins of BK Polyomavirus using Cryo-Electron Microscopy*. Structure, 2016. **24**(4): p. 528-536.
2. Zheng, H.Y., et al., *Relationships between BK virus lineages and human populations*. Microbes Infect, 2007. **9**(2): p. 204-13.
3. Zhong, S., 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**(Pt 1): p. 144-52.
4. Gardner, S.D., et al., *New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation*. Lancet, 1971. **1**(7712): p. 1253-7.
5. Boldorini, R., et al., *BK virus sequences in specimens from aborted fetuses*. J Med Virol, 2010. **82**(12): p. 2127-32.
6. Yogo, Y., et al., *Evolution of the BK polyomavirus: epidemiological, anthropological and clinical implications*. Rev Med Virol, 2009. **19**(4): p. 185-99.
7. Gossai, A., et al., *Seroepidemiology of Human Polyomaviruses in a US Population*. Am J Epidemiol, 2016. **183**(1): p. 61-9.
8. Sawinski, D. and S. Goral, *BK virus infection: an update on diagnosis and treatment*. Nephrol Dial Transplant, 2015. **30**(2): p. 209-17.
9. Ambalathingal, G.R., et al., *BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies*. Clin Microbiol Rev, 2017. **30**(2): p. 503-528.
10. Rajpoot, D.K., et al., *Ureteric and urethral stenosis: a complication of BK virus infection in a pediatric renal transplant patient*. Pediatr Transplant, 2007. **11**(4): p. 433-5.
11. Petrogiannis-Haliotis, T., et al., *BK-related polyomavirus vasculopathy in a renal-transplant recipient*. N Engl J Med, 2001. **345**(17): p. 1250-5.
12. Abend, J.R., M. Jiang, and M.J. Imperiale, *BK virus and human cancer: innocent until proven guilty*. Semin Cancer Biol, 2009. **19**(4): p. 252-60.
13. Delbue, S., P. Ferrante, and M. Provenzano, *Polyomavirus BK and prostate cancer: an unworthy scientific effort?* Oncoscience, 2014. **1**(4): p. 296-303.
14. Alagoz, S., et al., *The Frequency and Associated Factors for BK Virus Infection in a Center Performing Mainly Living Kidney Transplantations*. Prog Transplant, 2017. **27**(2): p. 152-159.
15. Li, P., et al., *The immunophenotyping of different stages of BK virus allograft nephropathy*. Ren Fail, 2019. **41**(1): p. 855-861.
16. Bohl, D.L., 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**(9): p. 2213-21.
17. Awadalla, Y., et al., *HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients*. Am J Transplant, 2004. **4**(10): p. 1691-6.
18. Binggeli, S., et al., *Polyomavirus BK-specific cellular immune response to VP1 and large T-antigen in kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2007. **7**(5): p. 1131-9.
19. Zhou, W., et al., *Functional characterization of BK virus-specific CD4+ T cells with cytotoxic potential in seropositive adults*. Viral Immunol, 2007. **20**(3): p. 379-88.
20. Comoli, P., H.H. Hirsch, and F. Ginevri, *Cellular immune responses to BK virus*. Curr Opin Organ Transplant, 2008. **13**(6): p. 569-74.

21. Schmidt, T., et al., *BK polyomavirus-specific cellular immune responses are age-dependent and strongly correlate with phases of virus replication*. Am J Transplant, 2014. **14**(6): p. 1334-45.
22. Drachenberg, C.B., et al., *Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load*. Am J Transplant, 2004. **4**(12): p. 2082-92.
23. Hirsch, H.H. and P. Randhawa, *BK polyomavirus in solid organ transplantation*. Am J Transplant, 2013. **13 Suppl 4**: p. 179-88.
24. Hirsch, H.H., 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**(1): p. 136-45.
25. Zeng, G., 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**(11): p. 3131-3138.
26. Trydzenskaya, H., et al., *The genetic predisposition of natural killer cell to BK virus-associated nephropathy in renal transplant patients*. Kidney Int, 2013. **84**(2): p. 359-65.
27. Bauman, Y., et al., *An identical miRNA of the human JC and BK polyoma viruses targets the stress-induced ligand ULBP3 to escape immune elimination*. Cell Host Microbe, 2011. **9**(2): p. 93-102.
28. Burek Kamenaric, M., et al., *The Role of HLA and KIR Immunogenetics in BK Virus Infection after Kidney Transplantation*. Viruses, 2020. **12**(12).
29. Dugan, A.S., et al., *Human alpha-defensins inhibit BK virus infection by aggregating virions and blocking binding to host cells*. J Biol Chem, 2008. **283**(45): p. 31125-32.
30. Masutani, K., T. Ninomiya, and P. Randhawa, *HLA-A2, HLA-B44 and HLA-DR15 are associated with lower risk of BK viremia*. Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(12): p. 3119-26.
31. Schold, J.D., et al., *Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States*. Transpl Int, 2009. **22**(6): p. 626-34.
32. Mylonakis, E., et al., *BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome*. Transplantation, 2001. **72**(10): p. 1587-92.
33. Coleman, D.V., et al., *Human polyomavirus (BK) infection and ureteric stenosis in renal allograft recipients*. J Clin Pathol, 1978. **31**(4): p. 338-47.
34. Nicleleit, V., et al., *The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations*. J Am Soc Nephrol, 2018. **29**(2): p. 680-693.
35. Demey, B., et al., *Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review*. J Clin Virol, 2018. **109**: p. 6-12.
36. Pastrana, D.V., et al., *Neutralization serotyping of BK polyomavirus infection in kidney transplant recipients*. PLoS Pathog, 2012. **8**(4): p. e1002650.
37. Lorica, C., et al., *BK virus nephropathy in a pediatric heart transplant recipient with post-transplant lymphoproliferative disorder: a case report and review of literature*. Pediatr Transplant, 2013. **17**(2): p. E55-61.
38. Hirsch, H.H. and P. Randhawa, *BK virus in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 4**: p. S136-46.
39. Ducharme-Smith, A., et al., *Prevalence of BK polyomavirus infection and association with renal dysfunction in pediatric heart transplant recipients*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(2): p. 222-6.
40. Crowhurst, T., et al., *BK virus-associated nephropathy in a lung transplant patient: case report and literature review*. BMC Infect Dis, 2020. **20**(1): p. 600.

41. Aldiwani, M., et al., *BK Virus Associated Haemorrhagic Cystitis. A systematic review of current prevention and treatment strategies*. Int J Surg, 2019. **63**: p. 34-42.
42. Hayden, R.T., et al., *Risk factors for hemorrhagic cystitis in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2015. **17**(2): p. 234-41.
43. Laskin, B.L., et al., *The Natural History of BK Polyomavirus and the Host Immune Response After Stem Cell Transplantation*. Clinical Infectious Diseases, 2019. **71**(12): p. 3044-3054.
44. Nicleleit, V., et al., *Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(5): p. 1080-9.
45. Hirsch, H.H., et al., *Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations*. Transplantation, 2005. **79**(10): p. 1277-86.
46. Sharma, S.G., et al., *BK polyoma virus nephropathy in the native kidney*. Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(3): p. 620-31.
47. Espinosa-González, R., et al., *Systemic BK Virus Infection in a Pediatric Patient With Severe Combined Immunodeficiency*. Pediatr Dev Pathol, 2020. **23**(4): p. 317-321.
48. Shah, A., et al., *Native kidney BK virus nephropathy, a systematic review*. Transpl Infect Dis, 2019. **21**(4): p. e13083.
49. Jin, L., et al., *Prevalence and distribution of BK virus subtypes in healthy people and immunocompromised patients detected by PCR-restriction enzyme analysis*. Clin Diagn Virol, 1995. **3**(3): p. 285-95.
50. Darbinyan, A., et al., *BK virus encephalopathy and sclerosing vasculopathy in a patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency*. Acta Neuropathol Commun, 2016. **4**(1): p. 73.
51. Emami, A., et al., *Possibility of BKV-Associated Nephropathy in Hospitalized Burn Patients*. J Burn Care Res, 2020. **41**(3): p. 593-597.
52. Cohen-Bucay, A., C.E. Gordon, and J.M. Francis, *Non-immunological complications following kidney transplantation*. F1000Res, 2019. **8**.
53. Mengel, M., et al., *Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(6): p. 1190-6.
54. Drachenberg, C.B., et al., *Polyomavirus BK versus JC replication and nephropathy in renal transplant recipients: a prospective evaluation*. Transplantation, 2007. **84**(3): p. 323-30.
55. Borni-Duval, C., et al., *Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring*. Transplantation, 2013. **95**(12): p. 1498-505.
56. Thangaraju, S., 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**(4): p. 854-61.
57. Dharnidharka, V.R., W.S. Cherikh, and K.C. Abbott, *An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States*. Transplantation, 2009. **87**(7): p. 1019-26.
58. Hirsch, H.H., et al., *BK Polyomavirus Replication in Renal Tubular Epithelial Cells Is Inhibited by Sirolimus, but Activated by Tacrolimus Through a Pathway Involving FKBP-12*. Am J Transplant, 2016. **16**(3): p. 821-32.
59. Huang, G., et al., *Prospective study of polyomavirus BK replication and nephropathy in renal transplant recipients in China: a single-center analysis of incidence, reduction in immunosuppression and clinical course*. Clin Transplant, 2010. **24**(5): p. 599-609.

60. Ali, A.M., et al., *Pretransplant serologic testing to identify the risk of polyoma BK viremia in pediatric kidney transplant recipients*. *Pediatr Transplant*, 2011. **15**(8): p. 827-34.
61. Vasudev, B., et al., *BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients*. *Kidney Int*, 2005. **68**(4): p. 1834-9.
62. Smith, J.M., et al., *Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(12): p. 2109-17.
63. Schwarz, A., et al., *Viral Origin, Clinical Course, and Renal Outcomes in Patients With BK Virus Infection After Living-Donor Renal Transplantation*. *Transplantation*, 2016. **100**(4): p. 844-53.
64. Cohen-Bucay, A., et al., *Advances in BK Virus Complications in Organ Transplantation and Beyond*. *Kidney Med*, 2020. **2**(6): p. 771-786.
65. Hirsch, H.H., et al., *Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(7): p. 488-96.
66. Brennan, D.C., et al., *Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(3): p. 582-94.
67. Schaub, S., et al., *Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy*. *Am J Transplant*, 2010. **10**(12): p. 2615-23.
68. *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2009. **9 Suppl 3**: p. S1-155.
69. Hirsch, H.H. and P.S. Randhawa, *BK polyomavirus in solid organ transplantation- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. *Clin Transplant*, 2019. **33**(9): p. e13528.
70. Manzano Sánchez, D., et al., *Renal Function Impairment in Kidney Transplantation: Importance of Early BK Virus Detection*. *Transplant Proc*, 2019. **51**(2): p. 350-352.
71. Funahashi, Y., et al., *Association Between the Polyomaviruses Titers and Decoy Cell Positivity Rates After Renal Transplantation*. *Transplant Proc*, 2016. **48**(3): p. 921-3.
72. Dalianis, T. and H.H. Hirsch, *Human polyomaviruses in disease and cancer*. *Virology*, 2013. **437**(2): p. 63-72.
73. Randhawa, P.S., et al., *Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney*. *Transplantation*, 1999. **67**(1): p. 103-9.
74. Drachenberg, C.B., et al., *Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology*. *Hum Pathol*, 1999. **30**(8): p. 970-7.
75. Adam, B., et al., *Banff Initiative for Quality Assurance in Transplantation (BIFQUIT): reproducibility of polyomavirus immunohistochemistry in kidney allografts*. *Am J Transplant*, 2014. **14**(9): p. 2137-47.
76. Lee, S.S., et al., *Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis with low-dose intravenous cidofovir in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation*. *Korean J Intern Med*, 2015. **30**(2): p. 212-8.
77. Papanicolaou, G.A., et al., *Brincidofovir for polyomavirus-associated nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Am J Kidney Dis*, 2015. **65**(5): p. 780-4.
78. Reisman, L., et al., *Treatment of BK virus-associated nephropathy with CMX001 after kidney transplantation in a young child*. *Pediatr Transplant*, 2014. **18**(7): p. E227-31.
79. Zaman, R.A., et al., *A novel treatment regimen for BK viremia*. *Transplantation*, 2014. **97**(11): p. 1166-71.
80. Hilton, R. and C.Y. Tong, *Antiviral therapy for polyomavirus-associated nephropathy after renal transplantation*. *J Antimicrob Chemother*, 2008. **62**(5): p. 855-9.

81. Rinaldo, C.H. and H.H. Hirsch, *Antivirals for the treatment of polyomavirus BK replication*. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2007. **5**(1): p. 105-15.
82. Randhawa, P.S., et al., *Polyomavirus BK neutralizing activity in human immunoglobulin preparations*. *Transplantation*, 2010. **89**(12): p. 1462-5.
83. *The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children*. *J Pediatr*, 1981. **98**(4): p. 561-4.
84. Kestilä, M., et al., *Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome*. *Mol Cell*, 1998. **1**(4): p. 575-82.
85. Jalanko, H., *Congenital nephrotic syndrome*. *Pediatr Nephrol*, 2009. **24**(11): p. 2121-8.
86. Vernier, R.L., et al., *Chronic renal disease in children; correlation of clinical findings with morphologic characteristics seen by light and electron microscopy*. *AMA J Dis Child*, 1958. **96**(3): p. 306-43.
87. Kalluri, R., *Proteinuria with and without renal glomerular podocyte effacement*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(9): p. 2383-9.
88. *Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children*. *Kidney Int*, 1978. **13**(2): p. 159-65.
89. Büscher, A.K., et al., *Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. **5**(11): p. 2075-84.
90. Niaudet, P., M.F. Gagnadoux, and M. Broyer, *Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome*. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 1998. **28**: p. 43-61.
91. Lombel, R.M., E.M. Hodson, and D.S. Gipson, *Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO*. *Pediatr Nephrol*, 2013. **28**(3): p. 409-14.
92. McBryde, K.D., D.B. Kershaw, and W.E. Smoyer, *Pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome*. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2001. **31**(9): p. 280-307.
93. Gipson, D.S., et al., *Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS*. *Pediatr Nephrol*, 2006. **21**(3): p. 344-9.
94. Eddy, A.A. and J.M. Symons, *Nephrotic syndrome in childhood*. *Lancet*, 2003. **362**(9384): p. 629-39.
95. Schlesinger, E.R., et al., *The nephrotic syndrome. Its incidence and implications for the community*. *Am J Dis Child*, 1968. **116**(6): p. 623-32.
96. Srivastava, T., S.D. Simon, and U.S. Alon, *High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood*. *Pediatr Nephrol*, 1999. **13**(1): p. 13-8.
97. McKinney, P.A., et al., *Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK*. *Pediatr Nephrol*, 2001. **16**(12): p. 1040-4.
98. Bonilla-Felix, M., et al., *Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children*. *Kidney Int*, 1999. **55**(5): p. 1885-90.
99. Banaszak, B. and P. Banaszak, *The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome*. *Pediatr Nephrol*, 2012. **27**(6): p. 927-32.
100. Borges, F.F., et al., *Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome?* *Pediatr Nephrol*, 2007. **22**(9): p. 1309-13.
101. Heymann, W., S.P. Makker, and R.S. Post, *The preponderance of males in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood*. *Pediatrics*, 1972. **50**(5): p. 814-7.
102. White, R.H., E.F. Glasgow, and R.J. Mills, *Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood*. *Lancet*, 1970. **1**(7661): p. 1353-9.
103. Arneil, G.C., *The nephrotic syndrome*. *Pediatr Clin North Am*, 1971. **18**(2): p. 547-59.

104. Gipson, D.S., et al., *Management of childhood onset nephrotic syndrome*. Pediatrics, 2009. **124**(2): p. 747-57.
105. Lombel, R.M., D.S. Gipson, and E.M. Hodson, *Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO*. Pediatr Nephrol, 2013. **28**(3): p. 415-26.
106. Fogo, A., et al., *Is focal segmental glomerulosclerosis really focal? Distribution of lesions in adults and children*. Kidney Int, 1995. **47**(6): p. 1690-6.
107. Fogo, A., et al., *Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis*. Kidney Int, 1990. **38**(1): p. 115-23.
108. Sethna, C.B. and D.S. Gipson, *Treatment of FSGS in Children*. Adv Chronic Kidney Dis, 2014. **21**(2): p. 194-9.
109. Coppo, R., et al., *Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology*. Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(2): p. 293-7.
110. Yoshikawa, N., K. Iijima, and H. Ito, *IgA nephropathy in children*. Nephron, 1999. **83**(1): p. 1-12.
111. Samuels, J.A., et al., *Immunosuppressive treatments for immunoglobulin A nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Nephrology (Carlton), 2004. **9**(4): p. 177-85.
112. Rovin, B.H., et al., *Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases*. Kidney Int, 2021. **100**(4): p. 753-779.
113. Singh, A., C. Tejani, and A. Tejani, *One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children*. Pediatr Nephrol, 1999. **13**(1): p. 26-32.
114. Erbay, B., et al., *The effect of cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome resistant to immunosuppressive therapy*. Transplant Proc, 1988. **20**(3 Suppl 4): p. 289-92.
115. Lee, B.H., et al., *Idiopathic membranous nephropathy in children*. Pediatr Nephrol, 2006. **21**(11): p. 1707-15.
116. Menon, S. and R.P. Valentini, *Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach*. Pediatr Nephrol, 2010. **25**(8): p. 1419-28.
117. Wasserstein, A.G., *Membranous glomerulonephritis*. J Am Soc Nephrol, 1997. **8**(4): p. 664-74.
118. Hladunewich, M.A., et al., *The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(9): p. 1417-22.
119. Collins, A.J., et al., *US Renal Data System 2013 Annual Data Report*. Am J Kidney Dis, 2014. **63**(1 Suppl): p. A7.
120. Appel, G.B., et al., *Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization*. Am J Med, 1987. **83**(5): p. 877-85.
121. Morales, E., et al., *Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision*. Nephron, 2021. **145**(1): p. 1-13.
122. Gupta, N., et al., *Review article: BK virus in systemic lupus erythematosus*. Pediatr Rheumatol Online J, 2015. **13**: p. 34.
123. Rianthavorn, P., et al., *Polyomavirus reactivation in pediatric patients with systemic lupus erythematosus*. Tohoku J Exp Med, 2012. **228**(3): p. 197-204.
124. Lu, M.C., et al., *Increased prevalence of polyomavirus BK viruria that correlates with thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus on intensive immunosuppressive therapy*. Autoimmunity, 2009. **42**(3): p. 216-23.
125. Colla, L., et al., *Human polyomavirus BK in patients with lupus nephritis: clinical and histological correlations*. Lupus, 2007. **16**(11): p. 881-6.

126. Gupta, N., et al., *BK viruria and viremia in children with systemic lupus erythematosus*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017. **15**(1): p. 21.
127. Van Ghelue, M., et al., *Autoimmunity to nucleosomes related to viral infection: a focus on hapten-carrier complex formation*. *J Autoimmun*, 2003. **20**(2): p. 171-82.
128. Fredriksen, K., et al., *Antibodies to dsDNA are produced during primary BK virus infection in man, indicating that anti-dsDNA antibodies may be related to virus replication in vivo*. *Scand J Immunol*, 1993. **38**(4): p. 401-6.
129. Sundsfjord, A., et al., *BK and JC viruses in patients with systemic lupus erythematosus: prevalent and persistent BK viruria, sequence stability of the viral regulatory regions, and nondetectable viremia*. *J Infect Dis*, 1999. **180**(1): p. 1-9.
130. Aygun, D., et al., *Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and BK polyomavirus burden in juvenile systemic lupus erythematosus: correlation with clinical and laboratory indices of disease activity*. *Lupus*, 2020. **29**(10): p. 1263-1269.
131. Kaphan, E., et al., *Risk factors of BK viral hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Transpl Infect Dis*, 2021. **23**(5): p. e13601.
132. Cheerva, A.C., et al., *BK virus-associated hemorrhagic cystitis in pediatric cancer patients receiving high-dose cyclophosphamide*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2007. **29**(9): p. 617-21.
133. Verghese, P.S., et al., *The impact of recipient BKV shedding before transplant on BKV viruria, DNAemia, and nephropathy post-transplant: A prospective study*. *Pediatr Transplant*, 2017. **21**(5).
134. Vanchiere, J.A., Z.S. White, and J.S. Butel, *Detection of BK virus and simian virus 40 in the urine of healthy children*. *J Med Virol*, 2005. **75**(3): p. 447-54.
135. Karimi Dehcheshmeh, L., M. Makvandi, and A. Timori, *Prevalence of Human Polyomavirus JC and BK in Normal Population*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020. **21**(10): p. 2877-2882.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurulu Onayı (Sayfa 1)

Tarih ve Sayı: 09/11/2020-193315

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ FİZİK TEDAVİ BİNASI KAT:2 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"İmmüsupresif Tedavi Alan Renal Nakil Yapılmamış Böbrek Hastalarında BK Virus Sıklığı ve Klinik Parametreler ile İlişkisi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Zeynep Nagehan YÜRÜK YILDIRIM			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Nefroloji Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
Yüksek Doz Araştırması		☐			
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ■	ÇOK MERKEZLİ □	ULUSAL ■	ULUSLAR ARASI □	

Sayfa 1



EK-2: Etik Kurulu Onayı (Sayfa 2)

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"İmmüsupresif Tedavi Alan Renal Nakil Yapılmamış Böbrek Hastalarında BK Virus Sıklığı ve Klinik Parametreler ile İlişkisi"		
-----------------------	---	--	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	30.09.2020		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐	
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV

KARAR BELGELERİ	Karar No:26	Tarih: 30/10/2020
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalında görevli Doç. Dr. Zeynep Nagehan YÜRÜK YILDIRIM' ın sorumluluğunda ve Dr. Buket UĞURTAY' ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığının izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.
"Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında çalışmaya katılan gönüllülerin verilerinin korunması ile ilgili tedbirleri almak Araştırmacının sorumluluğundadır"

EK-3: Hasta değerlendirme formu

**İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**İMMUNSUPRESİF TEDAVİ ALAN RENAL NAKİL YAPILMAMIŞ BÖBREK
HASTALARINDA BK VİRÜSİ VE VİREMİSİNİN SIKLIğI VE KLİNİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİNDE HASTA TAKİP
FORMU**

1. Ad-soyad:
2. Cinsiyet:
3. Doğum tarihi/yaşı:
4. Tanı alma tarihi/yaşı:
5. Tanı:
6. Fizik muayene: Boy: Kilo: TA:
7. İdrar BKV PCR:
8. Plazma BKV PCR:
9. İmmünosupresif tedavide şuan kullanmakta olduğu tedavi dozları ve süresi:
 - a. Azathioprine
 - b. Siklosporin
 - c. Tacrolimus
 - d. Mikofenolat mofetil
 - e. Prednisolone
 - f. Siklofosfamid
 - g. Rituksimab
 - h. Eculizumab
 - i. Canakinumab
10. Daha önce kullanılmış olan immünosupresif tedavi dozları, süreleri ve kullanım tarihleri (kümülatif doz hesabı için kullandığı dönemdeki kilosu) :

11. Laboratuvar bulguları:

a. İdrarda sediment:

b. TİT protein:

c. Üre: Kre: Na: K: Alb:

d. Hb: Htc: WBC: Neu: Rbc: MC V:

Plt:

e. Tanı anındaki GFR:

12. Klinik semptomlar:

a. Ödem

b. Oligüri



EK-4: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ,
PEDIATRİK NEFROLOJİ BİLİM DALI
İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ ALAN RENAL NAKİL YAPILMAMIŞ BÖBREK
HASTALARINDA BK VİRÜSÜ VE VİREMİSİNİN SIKLIĞI VE KLİNİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Gönüllü Adı- Soyadı:

Tarih:

Sayın Anne/ Baba;

BK virus erken çocukluk döneminde edinilerek latent kalan ve bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerle reaktif olarak hastalarda hemorajik sistit ve nefropati yaptığı bilinen bir virüstür. İmmünsupresif tedavinin yoğun olarak kullanıldığı solid organ transplantasyonu sonrası BKV sıklığı, immünsupresif tedavi ve klinik parametrelerle ilişkisine dair çalışmalar bulunmasına rağmen renal nakil yapılmamış fakat immünsupresif tedavi alan çocuklarda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışma için alınacak tetkikler hastanızın takiplerinde hâlihazırda yapılması planlanan tetkiklerle eş zamanlı yapılacaktır. Hastanızdan kan ve idrar örneği alınması planlanmaktadır. Kan alınma sırasında iğne batmasını hissetmek dışında önemli bir sorun olması beklenmemektedir. Alınacak toplam kan örneği kansızlık yaratacak düzeyde olmayacaktır.

Bu araştırma sırasında size ait bilgiler hekimle aranızda gizli kalacaktır; araştırmada görev alan herkes bu bilgilerin gizliliği konusunda son derece özenli ve dikkatli hareket edecektir. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacak ve size ait kişisel bilgiler korunacaktır.

Kan ve idrar örnekleri yalnızca yukarıda belirtilen amaç için kullanılacaktır, başka bir araştırma için kullanılmayacaktır. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmeniz uygun olacaktır). Bu durum takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.

Bu analiz kapsamındaki tetkikler için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir ya da size bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sağlanacaktır (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceksiniz).