

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**BÖBREK NAKLİ SONRASI BK VİREMİ GELİŞİMİ İLE
İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. ŞERİFE EZGİ DOĞAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. ŞULE ŞENGÜL

ANKARA

2016

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr.Şerife Ezgi Doğan	Sınav tarihi: 05/04/ 2016
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Şule Şengül	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı:	Böbrek Nakli Sonrası BK Viremi Gelişimi İle İlişkili Risk Faktörleri		
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu
ile karar verilmiştir.	

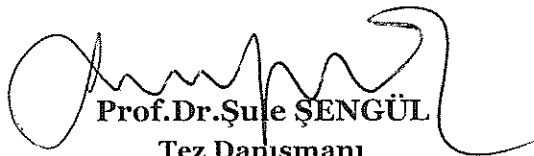
IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Kenan KEVEN

Jüri Başkanı

Nefroloji Bilim Dalı


Prof.Dr.Şule ŞENGÜL
Tez Danışmanı
Jüri Üyesi
Nefroloji Bilim Dalı


Prof.Dr.Turgay ARINSOY
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince katkıları olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kenan Ateş olmak üzere tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerine, hasta verilerinin toplanmasındaki desteklerinden ötürü transplantasyon ünitesi çalışanlarına, veri analizlerindeki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan İstatistikçi Zeynep Bıyıklı Gençtürk'e teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında değerli katkılarıyla bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Şule Şengül'e ilgi ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan ve beni destekleyen anneme, babama, kız kardeşlerim Zeynep Sezgi Erdal ve Sıla Erdal'a ve sevgili eşim Ali Rıza Doğan'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	1
TABLolar DİZİNİ.....	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Epidemiyoloji	5
2.2. Patogenez	6
2.2.1. Kaynak	7
2.2.2. Humoral ve Hücrel Bağışıklık	7
2.2.3. Alloimmün aktivasyon	8
2.2.4. Böbrek Tübül Hücreleri	8
2.2.5. İskemik Hasar	9
2.2.6. BK Virüs Yapısı	9
2.3.Risk Faktörleri	10
2.3.1. Alıcıya Bağlı Risk Faktörleri	10

2.3.2. Vericiye Bağlı Risk Faktörleri	10
2.3.3. Virüs ilişkili Risk Faktörleri	11
2.3.3. HLA ve BKV Enfeksiyonu İlişkisi	11
2.3.4. İndüksiyon ve İdame Tedavisi	12
2.3.5. Nakil Sonrası Faktörler	14
2.4. Klinik	14
2.5. Tanı	15
2.5.1. Sitoloji	15
2.5.2. Polimeraz Zincir Tepkimesi (PCR)	16
2.5.3. Histoloji	17
2.5.4. İdrar elektron mikroskopisi	18
2.5.6. Seroloji	19
2.6. Tarama	19
2.7. Tedavi	20
2.7.1. Bağışıklığı Baskılayıcı Tedavinin Düzenlenmesi	20
2.7.2. Yardımcı Tedaviler	22
2.7.3. BKVN ve Akut Rejeksiyon Tedavisi	23
2.8. Yeniden nakil	23
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER	24
3.1. Çalışma Protokolü	24

3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri	26
3.4. İstatistiksel analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	44
6. ÖZET	50
7. SUMMARY	51
8.KAYNAKLAR	52



KISALTMALAR

ATG	Antitimosit globulin
BKV	BK Virüs
BKVN	BK Virüs Nefropati
CMV	Sitomegalovirüs
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
EAA	Eğri altında kalan alan
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GGF	Gecikmiş greft fonksiyonu
HIV	<i>Human Bağışıklık Yetmezlik Virüs</i>
HLA	<i>Human Lökosit Antijenleri</i>
KNİ	Kalsinörin inhibitörü
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Diseases</i>
MHC	Majör doku uyumluluk kompleksi
MMF	Mikofenolat mofetil
MFA	Mikofenolik asit

mTORi *Mammalian target of rapamycin* inhibitörleri

Ort Ortalama

PCR Polimeraz Zincir Tepkimesi

SDBY Son dönem böbrek yetmezliği

SPSS *Statistical Package for Social Sciences*

SS Standart sapma

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa Numarası
Şekil 4A	eGFH'nin BK viremi negatif ve BKV 10.000 kopya/ml ve üzerinde pozitif olan hastalarda zamansal değişimi	40
Şekil 4B	Takrolimus düzeylerinin BK viremi negatif ve BKV 10.000 kopya/ml ve üzerinde pozitif olan hastalarda zamansal değişimi	40

TABLolar DİZİNİ

		Sayfa Numarası
Tablo 4.1.	Genel Hasta Özellikleri	30
Tablo 4.2.	BK 1000 kopya/ml altında Olan ve BKV 1000 kopya/ml ve Üzerinde Olan Hastaların Genel Özellikleri ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması	36
Tablo 4.3.	BKV 1000 kopya/ml altında olan ve BKV 10.000 kopya/ml üstünde pozitif olan hastaların karşılaştırılması	39
Tablo 4.4.	BKV düzeyinin 1000 kopya/ml ve üzerinde pozitif olması ile ilişkili risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları	42
Tablo 4.5.	BKV düzeyinin 10.000 kopya/ml üzerinde pozitif olması ile ilgili risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları	43

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek nakli, son yıllarda immünsüpresif tedavide, enfeksiyonların kontrolünde ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler sonucunda, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tedavisinde en başarılı yöntem haline gelmiştir (1).

Nakil sonrası immünsüpresyonun derecesi ve epidemiyolojik maruziyet enfeksiyon gelişim riskini belirleyen en önemli faktörlerdir (2). Nakil immünsüpresyonuna bağlı T lenfosit disfonksiyonu viral enfeksiyonları artırmaktadır. Bu enfeksiyonlar da greft disfonksiyonu, rejeksiyonu ve sistemik hastalıklara yol açmanın yanı sıra diğer fırsatçı enfeksiyonlar ve viral etken ilişkili kanser riskini artırmaktadır (3).

BK virüs (BKV), polyoma virüs ailesinden bir DNA virüsüdür. Toplumun %50-90'ı virüs ile enfekte (4). Primer enfeksiyon erken çocukluk döneminde çoğunlukla asemptomatik olarak geçirilir. Primer enfeksiyon sonrası virüs böbrek, üreter ve mesane epiteline latent olarak yerleşir (5). Latent enfeksiyon immün sistemin baskılandığı organ nakli, kanser, gebelik ve diabetes mellitus (DM) gibi durumlarda aktive olabilir (6). Böbrek nakli sonrasında greft böbrek veya alıcıda mevcut latent BKV aktive olarak virüri, viremi ve nefropatiye neden olabilmektedir.

BK virüs nefropati (BKVN) böbrek nakilli hastalarda greft kaybının önemli bir sebebidir. 1990'lı yıllarda BKV ilişkili nefropatilerin %50-80'i greft kaybı ile sonuçlanırken, günümüzde idrar sitoloji ve polimeraz zincir reaksiyonu(PCR) gibi tarama yöntemlerinin kullanılması ile bu oran % 20'ye düşmüştür (7). Yapılan çalışmalarda BKV nefropatisinin yoğun immünsüpresif tedavi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Bazı çalışmalarda erkek cinsiyet, ileri yaş, kadavra verici, *Human* Lökosit Antijenleri (HLA) mismatch sayısı, yüksek immünsüpresif ilaç düzeyi ve akut rejeksiyon tedavisinin de BKV nefropati ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (9). Örneğin bir çalışmada HLA-A2, B-44 ve DR-15 doku gruplarındaki uyum düşük BK viremi riski ile ilişkili bulunmuştur (10).

Bu alışma, Ocak 2010 - şubat 2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İbni Sina Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde böbrek nakli uygulanmış olan hastalarda BK viremi prevalansını ve ilişkili olası risk faktörlerini belirlemek; özellikle HLA doku grupları, immünsüpresif ilaç düzeylerinin BK viremi üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Papovavirüs ailesi içerisinde yer alan polyomavirüsler, 30-45 nm çaplı, zarfsız, çembersel çift sarmal DNA virüsleridir. Bu virüsler insan (BK, JC, KI, WU, MCP) ve primatlarda (LPV,SA12,SV40,Ch) türe spesifik hastalık yaparlar (11). İnsanlarda seroprevalans yüksektir, ancak klinik hastalık immün yetmezlikli hastalarda görülür.

BK virüs ilk kez 1971’de Gardner ve arkadaşları tarafından üreter darlığı olan bir hastanın idrarından izole edilmiş ve adını virüsün izlendiği hastanın baş harflerinden almıştır (12). Günümüzde serolojik olarak 4 alt türü (I-IV) tanımlanmıştır. Tip 1 en sık görülen alt türdür. Önceki çalışmalarda BKV subtipleri ile klinik sonuçlar arasında ilişki bulunamamıştır (13).

BK virüs bulaşı konusunda bilgiler sınırlı olmakla birlikte, en sık solunum yolu ile bulaştığı tahmin edilmektedir. Diğer potansiyel bulaşma yolları olarak kan transfüzyonu, idrar, semen, transplasental geçiş ve organ nakli gösterilmektedir (14).

Yapılan çalışmalarda dünyada erişkin BKV seroprevalansı % 75 (% 46-% 94) olarak bulunmuştur (15). Primer enfeksiyon erken çocukluk döneminde çoğunlukla asemptomatik olarak geçirilir (16). Seroprevalans maternal antikorların kaybolduğu 6.aydan sonra artmaya başlar, 1-4 yaş arası çocuklarda % 64, 5-9 yaş arası çocuklarda % 91 seropozitiflik saptanmıştır. 40 yaş sonrasında antikor düzeylerinde yavaş bir azalma meydana gelir (17).

Primer enfeksiyon sonrası virüs böbrek, üreter ve mesane epiteline latent olarak yerleşir (5). BK virüs sağlıklı erişkinlerde hastalığa yol açmaz, sadece % 5’inde geçici virüriye neden olmaktadır (18, 19). Latent virüs immün sistemin baskılandığı gebelik, DM, kanser, *Human Bağışıklık Yetmezlik Virüs (HIV)*

enfeksiyonu, sistemik lupus eritematozus ve organ nakli gibi durumlarda aktive olur (6).

Solid organ nakli ve allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrasında, idrarda sitolojik ve mikroskopik incelemelerde yüksek düzeyde BK virüs saptanmıştır. Yüksek virüri mevcut olan böbrek nakilli hastaların üçte birinde viremi gelişirken, böbrek dışı solid organ nakillerinde nadiren viremi görülür (20-23). Böbrek alıcılarında, BK virüri ve BK viremi insidansları % 40 ve % 20 olarak tahmin edilmektedir (24, 25). Viremi döneminde tedavi edilmezse BKVN gelişimi kaçınılmazdır. BKVN, böbrek nakilli hastalarda greft kaybı riskini % 10'dan % 90'ların üzerine çıkarmaktadır (7, 26, 27). On dokuz yayının incelendiği bir derlemede BKVN sıklığı % 1-7 olarak raporlanmıştır (28).

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli alıcılarının % 5-15'inde BK virüse bağlı hemorajik sistit görülür (20-22). Bunun dışında böbrek dışı tutulum azdır. Çok nadiren pnömoni, ensefalit, hepatit, retinit ve kapiller kaçak sendromuna neden olduğu gösterilmiştir (23-26).

2.2. Patogenez

BK viremiden BKVN gelişiminde rol oynayan olası patogenetik mekanizmalar; BKV'nin kaynağı, konakçının humoral ve hücrel bağışıklığı, alloimmün aktivasyon, bağışıklık baskılayıcı tedaviler, iskemik hasar ve viral virülans gibi faktörlerdir (4).

2.2.1. Kaynak

BKV enfeksiyonunun kaynağıyla ilgili iki hipotez mevcuttur. Birinci hipotez; verici böbreği aracılığıyla bulaşmanın gerçekleştiğidir (27). Bu hipoteze göre daha önce BKV ile karşılaşmamış kişilere, nakil edilen organ aracılığıyla BKV bulaşı olur. Fakat yukarda bahsedildiği gibi erişkin popülasyonun çoğu nakil öncesi BKV ile karşılaşmıştır.

İkinci hipotez; latent BKV enfeksiyonunun nakil sonrası aktive olmasıdır. Böbrek epitel hücrelerinde yerleşen BKV'nin aktivasyonu, nakil sonrası baskılanmış bağışıklık sisteminin yetersiz immün denetimi ile ilgili olabilir (8, 28-30). BKVN ayrıca nakil öncesi bilateral natif nefrektomi yapılan hastalarda da gözlenmiştir. Bu durum latent BKV sadece böbrekte değil, üreter ve mesane mukozasında yerleşebildiğini ve aktive olabildiğini düşündürmüştür.

2.2.2. Humoral ve Hücrel Bağışıklık

Bağışıklık sistemi baskılanmasının BKVN gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi, doğal öldürücü hücreler, CD8 pozitif T hücreler ve CD4 pozitif T hücreler viral enfeksiyonlara yanıtta önemli görevler üstlenir. Bu nedenle alıcı hücrel ve humoral bağışıklık sistemi BKVN patogenezinde majör rol alabilir.

BKV ve dolaşımdaki viral kopyalara karşı bağışık olan alıcılarda, humoral immüitesi zayıf olanların aksine BKVN gelişmeyebilir. Bu nedenle viral yükü çok ve humoral antikor düzeyi yüksek olan hastalarda klinik gelişmeyebilirken; viral yükü düşük, saptanabilir antikor düzeyi olmayan hastalarda enfeksiyon tehlikeli olabilir (4). BKVN hastaların BKV özgül IgG düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, nefrit rezolüsyonu ve renal fonksiyonların stabilizasyonu sonrası ölçülen IgG

değerlerinin BKVN tanı sırasındaki değerlere göre artmış olduğu gözlenmiştir (31). Organ nakli ve BKV enfeksiyonu sırasındaki humoral bağışıklık durumu, BKVN görülmesi ve takip eden sonuçları belirleyebilir.

Viral bağışıklıkta T hücrelerinin fonksiyonu önemlidir. Hücresel immün yanıt eksikliği, viral yük artışına neden olarak BKVN gelişimini belirler.

2.2.3. Alloimmün aktivasyon

BKVN'nin; çoğunlukla böbrek alıcılarında gelişip kalp ve karaciğer nakil alıcılarında gelişmemesi, alloimmün aktivasyonun BKV aktivasyonu ve nefrit gelişimindeki rolünü gösterir. Nakil böbrekteki subklinik alloimmün aktivasyon BKV replikasyonu ve nefriti tetikleyebilir. Fakat alloimmün aktivasyon genelde immünsüpresyonun yetersiz olması sonucu oluşur. BKV enfeksiyon gelişimi ise immünsüpresyonun derecesi ile yakından ilişkilidir. Bu durum alloimmün aktivasyonun BKVN patogenezinde rolü olabileceği görüşü ile çelişmektedir (4).

2.2.4. Böbrek Tübül Hücreleri

Primer enfeksiyon sonrası BKV böbrek, üreter ve mesane epiteli içinde latent kalır. BKV böbrek tübül epitel hücrelerine tropizm gösterir ve replikasyon bu hücrelerde gerçekleşir (4). Tetikleyici nedene bakılmaksızın, reaktivasyon döneminde BKV tübül hücresinde, geniş nükleer ve perinükleer virüs içeren inklüzyonlar oluşturur. Enfekte hücrelerde nükleer ve stoplazmik şişlik, hücre membranlarında parçalanma ve çekirdek zarında rüptür, nekroza yol açar (32). Lizise uğrayan enfekte hücrelerdeki viral partiküllerin tübüler lümene ve interstisyel aralığa dökülmesi ile hücreden hücreye yayılım gerçekleşir. Dökülen nekrotik epitel hücreler intraluminal silendirler oluşturur, geride bıraktıkları bazal membranda soyulma

meydana gelir (33). Tübüler kapiller duvarda destrüksiyon sonucunda virüsün vasküler yayılımı gerçekleşir (34). Lizis sonucunda salınan viral ve hücrel bileşenler, nonspesifik inflamatuvar yanıt ve immün sistemin durumuna göre humoral ve hücrel yanıtı ortaya çıkarabilir (35). Vasküler yayılım, tübüler kapiller harabiyet, nekrozla kollateral hasarı, greft disfonksiyonu ve kaybına neden olur.

2.2.5. İskemik Hasar

BKVN' nin çoğunlukla böbrek nakillerinde görülüp, diğer solid organ nakillerinde görülmemesinin nedeni hala belirsizdir. Böbreğin çıkarılması ve yerleştirilmesi sırasında meydana gelen böbrek iskemik hasarı böbrek dışındaki solid organ nakillerinde görülmemektedir. Bu yüzden iskemik hasar, nefrite yol açan viral replikasyon için çevresel rol oynayabilir. Buna rağmen soğuk iskemi zamanı ve nakil organ kaynağı (kadavra/canlı) ile BKVN arasında korelasyon bulunamamıştır. Gerçekten de naklin birinci yılından sonra meydana gelen BKVN, iskemik hasarın nefrit gelişiminde önemli bir faktör olarak değerlendirilmesini güçleştirmektedir (4).

2.2.6. BK Virüs Yapısı

Polyoma virüslerin genomu; erken, geç ve kodlama yapmayan bölge (non-coding control region; NCCR) olmak üzere üç gen bölgesi içerir. Erken gen bölgesi, büyük T (large T; LT) ve küçük T (small T; ST) antijenlerini; geç gen bölgesi ise yapısal kapsid proteinleri (VP1, VP2, VP3) ile yapısal olmayan bir proteini (agnoprotein) kodlamaktadır (36).

Genom dizilimindeki farklılıkların nefrit veya daha ciddi hastalık gelişimi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda NCCR'de yüksek oranda dizilim değişkenliği

gösterilmiştir. Fakat DNA dizilimindeki moleküler özelliklerin hastalık üzerindeki rolü hala belirsizdir (4).

2.3.Risk Faktörleri

2.3.1. Alıcıya Bağlı Risk Faktörleri

Böbrek alıcılarında BKN gelişimi ile ilgili, vericiye ve alıcıya ait halen tartışmalı birçok risk faktörü bildirilmiştir. Alıcıya bağlı risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, beyaz ırk, DM ve gecikmiş greft fonksiyonu (GGF)'dur (37).

2.3.2. Vericiye Bağlı Risk Faktörleri

Verici kökenli risk faktörleri; ileri yaş, kadın cinsiyet, aktif BKN veya sitomegalovirüs (CMV) varlığı, kadavra böbrek nakli ve soğuk iskemik zamandır. Ayrıca vericide BKN'ye karşı yüksek miktarda antikor bulunması, öncesinde aşırı BKN maruziyetinin ve greft BKN yükünün göstergesi olabilir (9).

Verici ve alıcının BKN seropozitif / seronegatif durumlarının BK viremi ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada BK viremi sıklığı; verici pozitif alıcı negatif grupta en yüksek, verici negatif alıcı negatif grupta ise en düşük oranda bulunmuştur (38). CMV enfeksiyonunun BKN enfeksiyonuna etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada CMV PCR pozitif olan grupta BK viremi sıklığının daha az olduğu raporlanmıştır. Bu durumun, CMV viremi tanısı alan hastaların bağışıklık baskılayıcı tedavilerinin azaltılması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (39).

2.3.3. Virüs ilişkili Risk Faktörleri

Virüs ilişkili faktörlerden VP-1 ve kodlama yapmayan bölge polimorfizmi, bazı çalışmalarda BKVN risk faktörü olarak öne sürülürken bazılarında saptanamamıştır. Örneğin bir çalışmada BK virüsü ve sonrasında BK viremi gelişen hastanın kodlama yapmayan bölgesinde anlamlı delesyon ve mutasyon saptanamamıştır. BK viremi döneminde kesilen antimetabolit tedavi, nefropatiye progresyonu önlemiştir. Araştırmacılar antimetabolit tedavinin, yüksek viral replikasyon ve nefropati ile ilişkili olan NCCR'de yeniden düzenlenmeyi ortaya çıkaran sistemi, selektif baskılamayı ortadan kaldırabildiğini tahmin etmektedir (40, 41).

Diğer polyomavirüs enfeksiyonlarında, örneğin JC virüs, BKV enfeksiyon riskinin azaldığı raporlanmıştır. Örneğin Cheng ve arkadaşlarının 200 böbrek nakilli hasta ile yaptığı çalışmada, JC virüsü grubunda BK virüsü sıklığının daha az olduğu raporlanmıştır (42).

2.3.3. HLA ve BKV Enfeksiyonu İlişkisi

Viral enfeksiyonlara immün yanıtın oluşumu, majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) ile yakından ilişkilidir. Viral peptidler sınıf 1 MHC aracılığı ile CD8-pozitif T lenfositlere sunulur, virüs özgül hafıza T hücreleri üretilir. Aksine sınıf 2 MHC molekülleri CD4-pozitif T hücreleri ile etkileşerek efektör T hücrelerinin üretimini sağlar. Bu hücreler, daha etkili hücre aracılı immünite sağlanması için CD8-pozitif T hücrelere ve virüs spesifik antikor üretimi için B lenfositlere yardımcı olur (10). CD8-pozitif T lenfositler bazı viral enfeksiyonlara yanıtta dominant iken; CD4-pozitif T lenfositler BKV enfeksiyonunda daha sık bulunmuştur (43-45). Bu nedenle BKV enfeksiyonunda hem sınıf 1 hem de sınıf 2 MHC antijenlerini değerlendirmek önemlidir.

Klinik olarak bakıldığında, MHC tarafından kodlanan HLA, BKV enfeksiyonunun seyrini etkileyebilir ve BKV enfeksiyonu açısından HLA gruplarına göre risk sınıflandırmasına olanak verebilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, HLA uyumlu ve HLA uyumsuz alt grupların BKV enfeksiyonları ile ilişkisi araştırılmış, bazı HLA gruplarındaki uyum, düşük BK viremi riski ile ilişkili bulunmuştur (10).

2.3.4. İndüksiyon ve İdame Tedavisi

1995 öncesi BKVN böbrek nakil hastalarında nadir saptanan bir problem idi. Sonrasında mikofenolat mofetil (MMF) ve takrolimus gibi güçlü immünsüpresiflerin nakil immünsüpresif ajanları olarak kullanılmaya başlanması, akut rejeksiyon oranlarında hızlı azalma ile birlikte, BKVN insidansında artış meydana getirmiştir. Bununla birlikte siklosporin ve sirolimus kullanan hastalarda da BKVN gelişimi gösterilmiştir (4).

Birleşik Devletler organ nakli kayıt verileri analizine göre, tavşan antitimosit globulin (ATG) ile indüksiyon alan hastalarda BKV enfeksiyon riski, indüksiyon almayanlara göre yüksek bulunmuştur (46, 47). IL-2 reseptör antagonistleri ise BKV enfeksiyonu ile ilişkili görülmemektedir (48).

İdame kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, kortikosteroidin BKV reaktivasyonu üzerine spesifik etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Fakat takrolimus, mikofenolik asit ve kortikosteroid kombinasyonunun BKV replikasyonu ve BKVN gelişim riskini arttırdığı prospektif çalışmalarla kanıtlanmıştır (49).

Kalsinörin inhibitörü (KNİ) seçimi BKV enfeksiyonu açısından önemli görünmektedir. Yapılan birçok çalışmada, takrolimusun siklosporine göre daha yüksek BKV reaktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (50). İn vitro çalışmalarda, siklosporinin viral replikasyonun süpresyonu aracılığı ile BKV üzerine antiviral etki gösterdiği öne sürülmüş, bu etki takrolimus grubunda gözlenmemiştir (51, 52). Siklosporinin BKV üzerine antiviral etkisi, diğer in vitro çalışmalarda

gösterilen Hepatit C, Herpes Simplex Virüs, *vaccinia* virüs ve HIV Tip-1 üzerine sahip olduğu antiviral etki ile uyumludur (53-57).

İmmünsüpresyonun derecesi BKV enfeksiyonu için en önemli risk faktörlerinden biridir. Takrolimus düzeyleri ile BK viremi ve BKVN ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar raporlanmıştır (58, 59). Buna rağmen in vitro ve in vivo çalışmalarda, BK virüs özgül T hücre yanıtlarının takrolimus düzeyi ile ters orantılı olduğu ve takrolimusun BK spesifik T hücreler üzerine güçlü inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (60).

Sınırlı sayıda in vitro kanıt, mikofenolik asitin BKV replikasyonunu doz bağımlı inhibe ettiğini düşündürür (61). Bu durum mikofenolik asit tedavisinin BKV reaktivasyonunda tek başına risk faktörü olduğu iddiasıyla çelişmektedir. Fakat son yapılan çalışmalarda mikofenolik asitin dozu ile değil, eğri altında kalan alan ile BK viremi ve BKVN arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (58).

Mikofenolik asit ve takrolimus tedavilerinin birlikte kullanımının BKV enfeksiyon riskini arttırdığı birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (49, 62, 63). Tek başına mikofenolik asit tedavisinin BKV enfeksiyonuna etki gösterip göstermediği belirsizken, takrolimus ve mikofenolik asitin birlikte kullanımı, BKV enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Bu durum kombinasyon tedavisinin BKV replikasyonu için uygun bir immünsüpresif ortam oluşturduğunu düşündürmektedir (50).

MTORi (*Mammalian Target of Rapamycin* inhibitörleri) everolimus ve sirolimus ile ilgili klinik veriler, diğer immünsüpresif gruplara göre daha azdır. Genel olarak mTORi kullanan hastalarda BKVN ve diğer BK ilişkili enfeksiyon oranları düşük oranda raporlanmıştır (46, 64-66). Son zamanlarda BK viremi ve BKVN saptanan hastaların immünsüpresif tedavilerinin mTORi ile değiştirilmesinin, viremiyi azaltıp greft sağkalımını arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (67, 68).

2.3.5. Nakil Sonrası Faktörler

Böbrek nakli sonrası üreteral stent yerleştirilmesi, major ürolojik komplikasyonları önlerken, BK viremi ve BKVN gelişimi açısından bağımsız risk faktörüdür. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda stent yerleştirilmesi ile epitelyal destrüksiyon, transizyonel epitel ülserasyonu ve inflamatuvar reaktif değişiklikler geliştiği ortaya konmuştur (69-71). Bu mekanik travma latent BKV replikatif faza geçmesi için uygun ortam hazırlıyor olabilir. Son çalışmalarda rutin üreteral stent yerleştirme işleminin, BKV enfeksiyonu ve diğer dezavantajlar göz önüne alınarak tekrar değerlendirilmesi önerilmiştir (72).

2.4.Klinik

BK virüs böbrek nakil alıcılarında tübülointerstisyel nefrit ve nadiren üreter darlığına neden olur. Kemik iliği nakil alıcılarında ise hemorajik ve non hemorajik sistite yol açar, sistit böbrek nakil alıcılarında nadirdir (73).

BKVN genellikle asemptomatik, akut veya yavaş progresif kreatinin artışı ile kendini gösterir. Hastalığın başlangıcı nakil sonrası ortalama 10-13 ay içinde olur, fakat nakil sonrası altıncı gün kadar erken ya da nakil sonrası beşinci yıl kadar geç dönemde de hastalık başlayabilir (74-77).

BKVN' nin geliştiği böbrek nakillerinde klinik seyir farklıdır. Viral yükteki azalma, kronik geri dönüşümsüz değişiklikler gelişmiş olabileceğinden her zaman greft fonksiyonunda düzelme ile seyretmez. Bazı araştırmacılar erken tanı (böbrek biyopsisinde daha az tübüler ve interstisyel hasar) ile daha iyi greft fonksiyonu sağlanacağını savunmaktadırlar. Yüksek oranda greft kaybı nedeniyle, erken ve doğru tanı konulması oldukça önemlidir (78, 79).

2.5.Tanı

BKV enfeksiyon tanısı; viral sitopatik etkilerin(idrar *decoy* hücreleri), virüsün kendisinin(kan, idrar ve/veya böbrek dokusu) ve böbrekte BKVN ilişkili histolojik bulguların saptanmasına dayanır (4).

2.5.1. Sitoloji

İdrarda BKV ile enfekte hücelere, böbrek karsinom hücrelerine benzemelerinden ötürü *decoy* hücresi adı verilmektedir. Enfekte hücreler, transizyonel ve tübüler hücrelerden, genellikle daha geniş yuvarlak çekirdeğe ve yoğun granüler bazofilik çekirdek içi inklüzyon cisimciğine sahip olmaları ile ayrılırlar (80).

Decoy hücrelerinin pozitif öngörü değeri % 20 civarındadır. Ayrıca; adenovirüs ve sitomegalovirüs gibi diğer virüs enfeksiyonları ile karışabilmesi (81), BKVN için kesin tanı koydurulmaması ve diğer tetkikler ile BKV idrarda pozitif saptanırken sitolojik anormalliklerin olmayabilmesi nedeni ile *decoy* hücrelerinin BKV enfeksiyonunda duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür (80).

Böbrek nakillerinde, *decoy* hücre varlığı, BKV reaktivasyonunu göstermekle beraber bu durum her zaman BKVN bulunduğu anlamına gelmez (37).

2.5.2. Polimeraz Zincir Tepkimesi (PCR)

BK virüs nefropatisinde öncelikle virüri oluşmaktadır. Virüri, BKV'nin idrar PCR ile analizi yanında BKV kapsül proteini VP1 için mRNA düzeyi ölçülerek de tespit edilmektedir.

İdrarda DNA PCR yükü $>10^7$ kopya/mL olan değerler, pozitif kabul edilmektedir (82). BK virüri testinin avantajları; BKVN için negatif öngörü değerinin yüksek olması, viremi ve BKVN öncesinde 6-12 haftalık pencere döneminin tespitini sağlaması, noninvaziv olması, daha az maliyet ve araç gerekliliğidir. Dezavantajları ise BKVN için pozitif öngörü değerinin düşük olması, idrar BKV yükünün fizyolojik dalgalanmalarının anlamlı olması için 2 log 10 yüksek olması gerekliliği ve immünsüpresif tedavinin azaltılması sonrasında plazma BKV yüküne göre gecikmiş azalmaz. Bu durum immünsüpresif tedavinin aşırı azaltılmasına yol açarak rejeksiyon riskinin artmasına neden olabilir. Yüksek virüri düzeylerinin 2 aydan uzun sürmesi BKVN pozitif öngörü değerini artırırken, tanıda gecikme ve geri dönüşümsüz BKVN gelişimine neden olabilir (83-86).

İdrarda VP1 mRNA yükü $>6,5 \times 10^5$ kopya/nanogram olan değerler BKVN ile korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (87). Fakat VP1 mRNA ölçümünde, mRNA'nın üriner hücrelerden saf ekstraksiyonunun gerekliliği hatalı sonuçlara neden olabilmektedir (88, 89). Bu teknik zorluklar nedeni ile VP1 mRNA kullanımı sınırlıdır (90).

BK virüs nefropatisinde virüriden sonra viremi oluşmaktadır. Viremi, BKV serum PCR analiz yöntemi ile ölçülmektedir, pencere dönemi 2-6 haftadır (9). BK virüs nefropati tanısında %50 pozitif %100 negatif öngörü değeri ile BKV enfeksiyonunu önceden kestirmede güvenilir bir yöntemdir (34). Plazmada DNA PCR yükü $>10^4$ kopya/mL olan değerler BKVN ile korelasyon göstermektedir (82). Plazma DNA PCR yükü $>10^4$ kopya/mL olan hastalarda biyopsi ile BKVN bulguları görülme bile BKVN olduğu varsayılmalıdır (9). Plazma BKV yükünün daha yüksek olması ($>10^6$ kopya/mL), nakil böbrek fonksiyonlarında bozulma veya

kodlama yapmayan bölgedeki yeniden düzenlenmenin plazmada saptanması ile pozitif öngörü değerini %90'ın üzerine çıkabilir (41, 91-93).

2.5.3.Histoloji

BK virüsün serum ve idrarda PCR yöntemi ile tespit edilmesi, çeşitli immünsüpresif durumlarda BKNV olmadan da oluşabilmektedir. Bu nedenle BKNV tanısı için altın standart, biyopsi ile tübül veya Bowman kapsülü epitelyum hücrelerinde BKV inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesidir. BK virüs nefropatisi, 3 ayrı histolojik paternde ilerler (34).

Evre A: Kortikal veya medullar kesitlerde, çekirdek içi viral çoğalmanın bulunmasıdır. İnterstisyel iltihap çok az düzeyde veya yoktur. İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi biyopsi örneğinin %10' undan fazlasını etkilemez. Eğer bu aşamada tanı konursa BKV tedavisine tam cevap alınır ve uzun dönem greft yaşam süresi ile sonuçlanır. SDBY' ye ilerleme oranı %13'tür.

Evre B: Bu evrede kortikal ve medüller tübüler kesitlerde epitelyal hücre parçalanması, tübüler bazal membranların ortaya çıkması ve interstisyel ödem ile birlikte viral aktivasyon belirtileri mevcuttur. Belirgin mononükleer hücre infiltratları olmasına rağmen tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis %50'den daha azdır. SDBY'ye ilerleme oranı %55'tir. İnterstisyel nefrit, akut tübüler nekroz ve akut rejeksiyondan ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Evre C: Viral çoğalma, tübüler epitelyal hasar ile birliktedir. Fibrozis ve tübüler atrofi biyopsi örneğinin %50'sinden fazlasını etkiler. Evre C'deki fibrozis geri dönüşümsüzdür ve %100 greft kaybı ile sonuçlanır. Histolojisi kronik allogreft nefropati ile benzerlik gösterir.

Işık mikroskopisinde görülen sitopatik etkiler tipik olmakla beraber BKNV için patognomonik değildir. BKV proteinlerine (SV40) karşı antikorları kullanan

histokimyasal yöntemin, BKVN tanısının duyarlılığını ve özgünlüğünü artırdığı iddia edilmiştir. Elektron mikroskoplar, yaklaşık 40 nm boyutlarındaki zarfsız viral partikülleri gösterebilmektedir (79, 94).

BKVN sitopatik/sitolitik değişikliklerin tübüleri fokal ya da diffüz etkileyebilmesi veya izole olarak medullada bulunabilmesi nedeniyle, tek örnek incelemesinde biyopsilerin üçte birinde tanı gözden kaçmaktadır (73). Bu nedenle medullayı içeren en az 2 örnekte değerlendirme yapılmalıdır. Allograft disfonksiyonunda, biyopsi sonucu negatifken BK viremi varsa, BKVN olası tanı olarak değerlendirilmelidir (79, 94).

BK virüs nefropatisinin histolojik görünümü, akut hücrel reddi taklit edebilir veya her iki olay eş zamanlı birlikte olabilir. Viral nefropati ile birlikte akut reddin kesin tanısı ise ancak endarterit, fibrinoid vasküler nekroz, glomerülit veya kompleman yıkım ürünü olan C4d'nin peritübüler kapiller boyunca birikiminin saptanması ile konur (19). BKVN hastalarda C4d'nin birikimi tübüler bazal membrandır (95). İki durumun ayrımı BKVN'de uygun tedavi yaklaşımı bağışıklık baskılayıcı tedaviyi arttırmak yerine azaltmak olduğu için önemlidir.

2.5.4. İdrar elektron mikroskopisi

İdrarda elektron mikroskopisi ile silindirik benzeri üç boyutlu polyomavirus birikintileri *Haufen* olarak tanımlanmaktadır. BKVN için %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllük raporlanmıştır (96). Buna rağmen tanısal tetkik olarak kullanımı için bağımsız prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (9). Taramadan ziyade tedavinin takibi veya diğer klinik testleri doğrulama amaçlı kullanılabilir (97).

2.5.6. Seroloji

BKV karşı antikorlar toplumda yaygın olarak bulunmakta olup BKV enfeksiyonu tanısında yardımcı değildir.

2.6.Tarama

BKV enfeksiyonu için taramanın ilk iki yıl 3 ayda bir daha sonra nakil sonrası beşinci yıla kadar yıllık yapılması önerilmektedir. Bu tarama yöntemi ile BKVN riski olan hastaların % 80-90'dan fazlası, böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadan saptanabilir (9). Ayrıca açıklanamayan kreatinin yüksekliği durumunda ve akut rejeksiyon tedavisi sonrası da BKV taraması önerilmektedir (98). Yapılan bir çalışmada BKVN insidansı %2,1'den çok olan merkezlerde taramanın maliyet etkin olacağı raporlanmıştır (99).

Tarama testleri olarak ya idrar virüri/*decoy* hücreleri ya da plazma BKV DNA ölçümü kullanılabilir (9). Yapılan çalışmalarda virürinin, viremi olmadan minimum riske sahip olduğunu; viremi saptandığında ise immünsüpresyonun azaltılmasının çok iyi greft sağkalımı, düşük red riski, böbrek fonksiyonlarının korunmasını sağladığı ve BKVN gelişimini önlediği gösterilmiştir (100).

Bazı merkezler tarama yöntemi olarak sadece plazma BKV DNA ölçümünü kullanmaktadır. BK PCR testinin sensitivite ve spesifitesi merkez bağımlı olup, tarama ve preemptif stratejinin belli organ nakli merkezlerinde uygulanması önerilir. Eşik değer merkezler arasında değişmektedir fakat 10.000 kopya/ml üzeri BKV DNA düzeyleri ile BKVN arasında anlamlı ilişki mevcuttur (82).

Pozitif tarama testi 4 hafta içinde kantitatif olarak doğrulanmalıdır (82). Eğer kontrol plazma BKV DNA pozitif ise, değerlendirme ve tedavi kreatinin konsantrasyonuna göre yapılır. Serum kreatinin değerlerinde artış var ise biyopsi

önerilir, artış yok ise immünsüpresyon azaltılarak iki haftada bir BKV DNA takibine tespit edilemeyen düzeyler ölçülene kadar devam edilir. Takip sırasındaki kreatinin artışlarında da biyopsi önerilmektedir (82).

Tarama yöntemi olarak idrar BKV DNA takibi yapan merkezlerde BK virüsü saptanması sonrası ölçülen BKV DNA değeri ≥ 10.000 kopya/ml ise kreatinin değerine bakılmaksızın biyopsi önerilir (9).

2.7.Tedavi

BKV enfeksiyonunun tedavisi virüsün eliminasyonu, akut rejeksiyondan kaçınılması ve nakil böbrek fonksiyonlarının korunmasını hedefler (4). Tedavi yaklaşımları; bağışıklık baskılayıcı tedavinin azaltılması / değiştirilmesi ve kinolon, leflunomid, , sifovir, intravenöz immunoglobulin (Ig) gibi yardımcı tedavilerin kullanılmasını içerir. Spesifik antiviral tedavi mevcut değildir.

BKVN gelişen nakil böbreklerin % 40-% 60'ında progresif fonksiyon kaybı gelişmektedir. Bu nedenle BKVN gelişiminin önlenmesi, yani hastaların virüsü / viremi açısından düzenli takip edilerek nefrit gelişiminden önce gerekli müdahalenin yapılması, tedaviden daha güvenli ve etkili bir yol olarak görülmektedir (4).

2.7.1. Bağışıklığı Baskılayıcı Tedavinin Düzenlenmesi

Plazmada yüksek BKV yükü devam eden hastalarda bağışıklığı baskılayıcı tedavinin azaltılması önerilir. Tedavinin azaltılması ile ilgili iki yaklaşım mevcuttur. Birinci yaklaşımda, ilk KNI dozu bir ya da iki aşamada % 25-50 azaltılır, takiben antiproliferatif ilaç % 50 azaltılır ve gerekirse kesilir. İkinci yaklaşımda ise ilk antiproliferatif ilaç % 50 azaltılır takiben KNI dozu % 25-50 azaltılır ve sonrasında gerekirse antiproliferatif ilaç kesilir. Oral prednizon tedavisi 10 mg ya da daha düşük

dozlara düşürölür. Bağışıklık baskılayıcı tedavi BKV ve kreatinin takiplerine göre düzenlenir (9).

BKVN önlenme ve virüsün eliminasyonu için her iki yaklaşımda etkili ve güvenli görünmektedir. Takiplerinde % 8-12 oranında akut rejeksiyon görölmüş, steroid tedavisine yanıt alınmıştır (49). Çoğu merkezde bağışıklığı baskılayıcı tedavinin azaltılması sonrasında, kreatinin düzeyleri 1-2 haftada bir, BKV DNA düzeyleri 2-4 haftada bir takip edilmektedir (9).

Biyopsi ile BKVN tanısı alan hastalarda da tedavinin temeli bağışıklığı baskılayıcı tedavinin azaltılması veya kesilmesidir. Bu tedavi ile BK viremili hastaların % 80-90'ında viral temizlenme sağlanırken, BKVN için daha fazla tedavi basamağı ve iyileşme için daha uzun süre gerekir (9).

BKVN hastaları için bağışıklığı baskılayıcı tedavilerin kan düzeyleri; takrolimus için < 6 ng/ml, siklosporin için < 150 ng/ml, sirolimus için < 6 ng/ml ve mikofenolat mofetil için günlük doz $\leq$ 1000 mg olarak hedeflenmelidir. İlerlemiş hastalık durumlarında daha düşük düzeyler hedeflenebilir. Son zamanlarda daha düşük KNI düzeyi öneren çalışmalar da raporlanmıştır (9).

Diğer yaklaşımlar; takrolimusdan siklosporine, KNI'den düşük doz sirolimusa veya mikofenolik asitten leflunomid ya da düşük doz sirolimusa geçilmesidir. Bu farklı ilaç geçişleri ile ilgili küçük vaka çalışmalarında başarılı sonuçlar raporlanmıştır. Fakat birinin diğerine üstünlüğünü gösteren randomize kontrollü bir çalışma yoktur (9).

2.7.2. Yardımcı Tedaviler

Bağıışıklığı baskılayıcı tedavinin azaltılmasına rağmen viremi düzeyleri yüksek seyreden hastalarda yardımcı tedaviler dikkate alınmalıdır. Kinolon, leflunomid, , sidofovir, intravenöz Ig, küçük kontrolsüz çalışmalarda BKVN için immünsüpresyonun azaltılması yanında adjuvan olarak kullanılmışlardır. Ancak bu ilaçların standart immünsüpresyonun azaltılmasının yanı sıra tek başına etkisini inceleyen çalışma yoktur (97).

Kinolonlar DNA *giraz* inhibisyonu aracılığıyla in vivo ve in vitro anti BKV etkinlik gösterirler. Birkaç randomize olmayan çalışmada profilaktik siprofloksasin kullanımının kök hücre nakli ve böbrek nakli alıcılarında etkili olduğu gösterilmiştir (101).

Leflunomidin, aktif metaboliti olan A771726'a dönüştükten sonra, pirimidin sentezini inhibe ederek ve böylece protein fosforilasyonunu azaltarak antiviral etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Mikofenolik asit tedavisi kesildikten sonra 5 gün 100 mg/gün yükleme sonrası 40 mg/gün idame dozu ile 6 ay devam edilir (97). Leflunomid kan düzeyi 40 mikrogram/ml üstünde kalan kişilerde viral yükte anlamlı düşme saptanmış (102). İki haftada bir plazma BKV DNA takibi, ayda bir tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri kontrolü yapılmalıdır.

Sidofovir, nükleozid analogu olup CMV retinit tedavisinde onay almıştır. BKVN tedavisinde 0,25-1 mg/kg dozunda 1-3 hafta aralıklarla uygulanmıştır. Hastalar kreatinin düzeyi, lökosit sayısı ve görme semptomları açısından takip edilmelidir (9). Vakaların %12-35'inde anterior üveit görülmüştür (103). Bazı çalışmalarda böbrek fonksiyonlarında düzelme saptanırken, anlamlı yararın gösterilemediği çalışmalar da vardır (104, 105). Sidofovirin lipid konjugesi (CMX001) ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (106).

Intravenöz Ig, BK virüse karşı direk nötrale edici antikorlar içermektedir, önerilen doz 0,2- 2 gr/kg'dır. Etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (107).

2.7.3. BKVN ve Akut Rejeksiyon Tedavisi

Nakil böbrek biyopsisinde bazen BKVN ve akut rejeksiyon eş zamanlı saptanabilir. Bu durumda bağışıklık baskılayıcı tedavinin tedbirli bir şekilde arttırılması düşünülebilir. Antilenfosit antikor tedavisi kullanılacak ise rejeksiyonun kontrolü ve BKVN rekürrensi açısından yarar zarar oranı dikkatli değerlendirilmelidir (9).

2.8. Yeniden nakil

Yapılan çalışmalarda, BK virüs nefropatiye bağlı greft kaybı olan hastalarda ikinci nakil güvenli bir seçenek olarak görülmüştür (108). Fakat nakil öncesi viral temizlenme sağlanamamış hastalarda rekürrens riski daha yüksek bulunmuştur (109). Sonuç olarak BKVN nedeniyle ikinci kez nakil olan olgularda yoğun bağışıklık baskılayıcı tedaviden kaçınılmalıdır. İkinci nakil sonrası BKVN riski düşük olmakla beraber bu risk göz ardı edilmemeli, BKV takibinin daha sık aralıklarla yapılması önerilmektedir.

3.HASTALAR VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Protokolü

Bu çalışma, Ocak 2010 ve Şubat 2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde böbrek ve böbrek + pankreas nakli uygulanmış olan 18 yaş ve üzerindeki hastaların klinik ve laboratuvar verileri ile yapılmıştır (Etik kurul onay tarihi: 22.8.2014 rapor numarası: 13-581).

Hastanemiz Organ Nakli Merkezi'nde indüksiyon tedavisi; orta-yüksek immünolojik riskli hastalarda, HLA uyumsuzluk sayısı 3 ve üzeri olanlarda ve kadavra nakillerinde uygulanmaktadır. Hastaların başlangıç idame tedavisi kortikosteroid, mikofenolat mofetil/mikofenolik asit ve takrolimus kombinasyonudur.

Hastanemizde 2010 Nisan ayından beri BKV PCR tetkiki rutin olarak çalışılmaktadır. Bu nedenle 2010 yılından itibaren nakil olan ve sistemde en az bir tane BKV sonucu bulunan hastalar çalışmaya alınmıştır. BK taramaları kılavuzlar ve güncel çalışmalarda önerildiği gibi ilk yıl 3 ayda bir, ikinci yıl 6 ayda bir olarak yapılmaktadır (49, 110). Bunun dışında hastalara CMV enfeksiyon profilaksisi olarak valgansiklovir, antifungal profilaksi olarak flukonazol/nistatin tedavisi nakil sonrası ilk 3 ay verilmektedir. Ayrıca *Pnömosistis jiroveci* profilaksisi için trimetoprim sülfametoksazol profilaksisi 6 ay olarak verilmektedir. Nakil sonrası tüm hastalara üreter stenti uygulanmakta ve nakil sonrası birinci ayda stentler çıkarılmaktadır.

Hastane elektronik veri tabanı ve dosya bilgileri vasıtasıyla hastaların yaş, cinsiyet, nakil zamanı, nakil yaşı, kronik böbrek hastalığı nedeni, nakil öncesi hastalık hikayesi (diyaliz tipi ve süresi), komorbid hastalıklar (DM ve hipertansiyon), sigara öyküsü, boy kilo ve vücut kitle indeksleri, alıcı ve verici kan grupları, alıcı ve verici HLA grupları, HLA uyumsuzluğu sayısı, PRA, nakil öncesi CMV IGG ve EBV IGG serolojisi, nakil sonrası başlangıç immunsupresyonu, idame tedavisi,

gecikmiş greft fonksiyonu (GGF), son kontrolde immünsüpresif tedavileri, izlem durumu (rejeksiyon, greft kaybı, eksitus, baska merkezde izlem) bilgileri Şubat 2016'ya kadar kaydedildi. Ayrıca böbrek vericilerinin yakınlıkları, cinsiyetleri ve doğum tarihleri kayıt edildi. Nakil sonrası ilk yıl 3 ayda bir, ikinci yıl 6 ayda bir olmak üzere BKV DNA düzeyleri ve eş zamanlı kreatinin, glomerüler filtrasyon hızları (GFH) ve takrolimus düzeyleri kaydedildi. Yirmi dördüncü aydan sonra BKV tetkiki istenmiş ise verilere eklendi. İzlem esnasında ölen hastaların ölüm tarihleri ve ölüm nedenleri, pankreas nakli de olup olmadıkları kaydedildi.

Hastaların GFH yaş, cinsiyet, etnisite ve serum kreatinin düzeylerine ait bilgilerin girildiği bilgisayar destekli *'Modification of Diet in Renal Disease'* (MDRD) formülü ile hesaplandı. Bu formüle göre $GFH = 186,3 \times \text{serum kreatinin(mg/dL)}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203} \times \text{kadın cinsiyette} \times 0,742$ olarak hesaplanmaktadır (111).

Laboratuvar tetkikleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılmıştı. Serum kreatinin düzeyi Jaffe hız yöntemiyle (IDMS ile standardize edilmiş), CSA düzeyi CEDİA (*closed enzim donor immunassey*) yöntemiyle, takrolimus düzeyi *immunassay* yöntemiyle çalışılmıştı. BK virüs enfeksiyonu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Almanya'da üretilen Rotor - Gene Q/6000 cihazında PCR yöntemiyle çalışılmıştı.

Hastalar BKV DNA takiplerine göre, BKV gönderilmeyen, negatif sonuç, 1000 kopya/ml ve altındaki pozitif değerler, 1000 kopya/ml üzeri değerler ve 10.000 kopya/ml üzeri değerler olarak gruplandırılarak kayıt edildi. Hastaların BKV DNA takiplerinde en az bir kez 1000 kopya/ml ve üzeri değerlerin saptanması BK viremi olarak tanımlandı (10, 50, 58). Hastalar BK viremi saptanma zamanına göre nakil sonrası 0-12 ay, 13-24 ay, 24 ay sonrası olarak üç gruba ayrıldı. Hastalar akut rejeksiyon açısından da değerlendirildi, akut rejeksiyon öyküsü olan hastaların, akut rejeksiyon zamanları ve tedavileri varsa akut rejeksiyon dönemindeki BKV DNA değerleri kayıt edildi. HLA açısından ayrıntılı analiz yapılabilmesi için alıcı ve verici HLA alt grupları ve uyumlu alt gruplar ayrıntılı olarak kaydedildi.

3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya Alınma Kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'nde Ocak 2010 ve Şubat 2015 arasında böbrek ve böbrek + pankreas nakli uygulanmış olmak

18 yaş üzerinde olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Pediyatrik yaş grubunda olmak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri dışında böbrek ve böbrek + pankreas nakli olmak

Nakil sonrası 6 aydan daha kısa süre sonra hastaneden tümüyle takipsiz olarak ayrılmış olmak

Nakil sonrası ilk 6 ay içerisinde greft kaybı olması, primer nonfonksiyone grefte sahip olmak ya da ölüm

Hasta dosyasının veya bilgisayar destekli tıbbi kayıtlarının bulunamaması

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde Ocak 2010 ve Şubat 2015 tarihleri arasında toplam 244 hastaya böbrek nakli uygulanmıştı. Bu hastaların arasında 26 hastanın pediyatrik yaş grubunda olması, 14 hastanın BKV tetkikinin istenmemiş olması (8 hastanın nakil sonrası 2 yıl takipleri olmasına rağmen BKV tetkikinin istenmemiş olması, 2 hastanın nakil sonrası ikinci yıl içinde olmalarına rağmen gönderilmiş BKV tetkikinin olmaması, 1 hastaya nakil sonrası 16. ayda hastalık nüksü nedeni ile greft nefrektomi yapılması ve 16 ay içinde BKV tetkikinin olmaması, 1 hastanın nakil sonrası 5.ayda pnömoni ve solunum yetmezliği nedeni ile exitus olması ve 5 ay içinde BKV tetkikinin olmaması, 1 hastanın nakil sonrası 3.ay, 1 hastanın nakil sonrası 5. ay sonrasında takipsiz olması) ve herhangi bir nedenle greft kaybı olan 9 hasta (1 hastanın nakil sonrası 28. günde greft arter trombozu nedeniyle greftini kaybetmesi, 1 hastanın hiperakut rejeksiyon nedeni ile nakil sonrası 2.günde greftini kaybetmesi, 1 hastaya nakil sonrası 5.günde kanama nedeni ile greft nefrektomi yapılması, 1 hastanın primer nonfonksiyone grefti olması nedeni ile, 1 hastanın solunum yetmezliği nedeniyle nakil sonrası ilk ayında eksitus olması nedeniyle, 1 hastanın nakil sonrası 7. gün, 1 hastanın nakil sonrası 8.gün, 1 hastanın nakil sonrası 2. ay, 1 hastanın nakil sonrası 2. ayda bilinmeyen bir sebeple exitus olması) nedeniyle çalışmaya alınamamıştır. Çalışma tarihleri arasında ikinci kez nakil olan 1 hastanın sadece ikinci nakil verileri değerlendirilmiştir. Ayrıca 11 hastanın da nakil sonrası 12.aya kadar düzenli takiplerinin olmaması ve tıbbi kayıtlarının eksik olması nedeni ile verileri değerlendirilememiştir. Bu hastalar çıkarıldığında toplam 183 nakil hastasının (178 böbrek ve 5 hasta pankreas+böbrek) verileri değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin, *SPSS for windows 20* yazılımı ile analiz edildi. Kategorik değişkenler için rölâtif sıklıklar; sürekli değişkenler için ortalama(standart sapma) kullanılarak karşılaştırıldı. BK viremi olan ve olmayan grupların sürekli verilerinin karşılaştırılmasında bağımsız t testi, kategorik veriler için de ki kare testi kullanıldı. Multivaryant regresyon analizi BK virüs ilişkili risk faktörlerini belirlemek için kullanıldı. $P<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri:

Çalışmaya alınma kriterlerine uygun 183 böbrek ve böbrek + pankreas nakli uygulanmış hasta çalışmamıza alındı. Çalışma grubunun genel özellikleri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Çalışmadaki hastaların 81’i kadın (%44,3) ve 102’si erkek idi (%55,7). Hastaların yaş ortalamaları $41,4 \pm 12,7$ olarak bulundu. Nakil uygulandığı sıradaki yaş ortalamaları ise $38,59 \pm 12,7$ bulundu. Hastaların nakil sonrası ortalama izlem süreleri $33,6 \pm 14,9$ aydı.

Vericilerin 32’si kadavra (%17, 5), 151’i canlı (%82, 5) olarak bulundu. Vericilerin 93’ü kadın, 90’ı (%49, 2) erkekti. Vericilerin yaş ortalamaları $47, 9 \pm 12,8$ olarak bulundu. Hastaların 13’üne (%7, 1) yeniden organ nakli uygulanmıştı. Hastaların ortalama HLA uyumsuzluğu sayısı $3, 2 \pm 1, 6$ olarak saptandı.

Hastaların nakil öncesi diyaliz tipinin en sık hemodiyaliz olduğu ($n=116$, %63, 4), 41 hastaya (%22, 4) preemtif nakil uygulandığı görüldü. Nakil öncesi diyaliz süresi ortalama $48, 9 \pm 60, 2$ ay olarak bulundu.

Hastaların primer böbrek hastalığı nedenleri sınıflandırıldığında, kronik glomerulonefritin (% 20, 8) en sık neden olduğu izlendi. Diğer etyolojik nedenler tablo 4.1’de sunulmuştur.

Nakil öncesi kronik hastalık hikayesi açısından bakıldığında: hastaların büyük çoğunluğunda hipertansiyon olduğu (%63, 9) ve 25’inin (%13, 7) DM’si olduğu (Tip 1 DM %6, Tip 2 DM %7, 7) saptandı. Ayrıca izlem süresi sonunda 17 hastada nakil sonrası DM, 15 hastada nakil sonrası hipertansiyon geliştiği gözlemlendi. Hastaların ortalama vücut kitle indeksleri $23, 9 \pm 4, 6$ olarak hesaplandı. Hastaların 80’inde (%43, 7) sigara kullanma hikayesi mevcuttu.

Hastanemizde, başlangıç idame tedavisi olarak kortikosteroid, MMF /MPA ve takrolimus kombinasyonu kullanılmaktadır. Hastaların başlangıç immünsüpresif tedavilerinde kortikosteroidlerin yanı sıra, 99 hastanın mikofenolat mofetil ve takrolimus, 83 hastanın mikofenolik asit ve takrolimus, 1 hastanın azatioprin ve takrolimus kullandıkları görüldü. Nakil öncesi 72 hastaya (%39,3) immünsüpresif indüksiyon tedavisi verilmemiş olduğu bulundu. İndüksiyon almayan hastaların hepsi canlıdan nakil olan hastalardı. İndüksiyon tedavisi alan hastaların 27'si ATG, 84'ü basiliksimab alan hastalardı.

Hastaların BKV düzeyleri BKV negatif olanlar (n=148, %80,9), 1000 kopya/ml altında pozitif olanlar (n=6, %3,3), 1000 kopya/ml ve üzerinde pozitif olanlar (n=9, %4,9) ve 10.000 kopya/ml ve üzeri pozitif olanlar (n=20, %10,9) olarak saptandı.

Tablo 4.1 Genel Hasta Özellikleri

Parametre	Tüm Hastalar n:183
Cinsiyet	
Kadın (n, %)	81 (44,3)
Erkek (n, %)	102 (55,7)
Yaş (ort±SS)	41,4 ± 12,7
Nakil sırasında yaş (ort±SS)	38,59 ± 12,7
Nakil sonrası izlem süresi (ay) (ort±SS)	33,6 ± 14,9

Nakil verici tipi	
Kadavradan (n, %)	32 (17,5)
Canlıdan (n, %)	151 (82,5)
Verici cinsiyeti	
Kadın (n, %)	93 (50,8)
Erkek (n, %)	90 (49,2)
Verici yaş	47,9 ± 12,8
Yeniden Nakil (n, %)	13 (7,1)
HLA uyumsuzluğu (ort±SS)	3,2 ± 1,6
PRA pozitifliği (n, %)	
I	18 (9,8)
II	23 (12,6)
I ve II	6 (%3,3)
Preemptif nakil (n, %)	41 (22,4)
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)	48,9 ± 60,2
Altta yatan böbrek hastalığı (n, %)	
DM	19 (10,4)
HT	20 (10,9)
Kronik Glomerulonefrit	38 (20,8)
Polikistik Böbrek Hastalığı	11 (6)
Ürogenital Anomali	15 (8,2)
Diğer Hastalıklar	37 (20,1)
Etiyoloji Bilinmeyen	43 (23,5)

HT (n, %)	
Nakil öncesi	117 (63,9)
Nakil sonrası	15 (8,2)
DM (n, %)	
Nakil öncesi	25 (13,7)
Nakil sonrası	17 (9,3)
VKi(kg/m ²)	24,3 ± 4,4
Sigara (n, %)	80 (43,7)
Nakil sonrası başlangıç immunsupresif tedavi (n, %)	
KS+MMF+TAK	99 (54,1)
KS+MPA+TAK	83 (45,4)
KS+AZA+TAK	1 (0,5)
Son kontrolde immünsüpresif tedavi dağılımları (n, %)	
KS+MMF+TAK	84 (45,9)
KS+MPA+TAK	66 (36,2)
KS+MMF/MPA+CSA	9 (4,9)
KS+MMF/MPA+mTORi	7 (3,8)
KS+AZA+TAK	17 (9,2)

İndüksiyon tedavisi (n, %)	
İndüksiyon almayan	72 (39,3)
Basiliksimab	84 (45,8)
ATG	27 (14,7)
BK Virüs düzeyi (n, %)	
Negatif	148 (80,9)
1 – 999 kopya/ml	6 (3,3)
1000 – 9999 kopya/ml	9 (4,9)
10.0000 kopya/ml ve üzeri	20 (10,9)

Ort, ortalama; SS, standart sapma; DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; VKİ, vücut kitle indeksi; KS, kortikosteroid; MMF, mikofenolat mofetil; TAK, takrolimus; CSA, siklosporin; MPA, mikofenolik asit; AZA, azatioprin; ATG, antitimosit globulin.

4.2. BK Viremi Olmayan (<1000 kopya/ml) ve Olan (≥1000 kopya/ml) Hastaların Genel Özellikleri ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

BK viremi olan (≥1000 kopya/ml) ve olmayan (<1000 kopya/ml) hasta gruplarının genel hasta özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmaları Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Çalışmaya alınan 183 hastadan 29 hastanın (%15,8) en az bir yıllık takipleri sırasında BK viremi saptanmıştır. BK viremi saptanan 29 hastanın; 24’ünde nakil sonrası ilk 12 ay, 3’ünde nakil sonrası 13-24 ay arasında ve 2’sinde yirmi dördüncü ay sonrasında BK viremi saptanmıştır. BK viremi pozitif hastalarda, viremi saptanma

zamanları ortalaması 7,6 ay olarak bulundu. BK viremi pozitif hastalar, takip durumları açısından bakıldığında 14'ünde ilk bakılan BKV tetkiki pozitifken, 15'inde başlangıçta BKV negatif olan hastaların takibinde BKV pozitif olarak bulunduğu saptandı.

BK viremi sıklığı açısından kadın ve erkekler arasında fark saptanmamıştır. Yaş ortalamaları BK viremi olmayan grupta 41,3 BK viremi olan grupta 42,1 olup; nakil sırasındaki yaş ortalamaları BK viremi olmayan grupta $38,2 \pm 12,5$, BK viremi olan grupta $40,3 \pm 13,8$ olarak bulunmuştur ($p=0,41$).

HLA uyumsuzluğu sayısı açısından her iki grupta da ortalama HLA uyumsuzluğu sayısı $3 \pm 1, 5$ olarak bulundu ($p=0, 52$). İzlem sürecinde 13 hastaya yeniden nakil yapılmıştı. Yeniden nakil yapılan hastalar BK viremi açısından anlamlı farklılık göstermedi ($p=0, 9$).

Kadavradan nakil yapılan hastalarda viremi sıklığının fazla olduğu bulundu (%34,5'a karşılık %14,3, $p=0,009$).

Gruplar arasında verici cinsiyetleri ve yaş ortalamaları açısından farklılık saptanmadı ($p=0,6$, $p=0,84$).

Nakil öncesi diyaliz tipi olarak hemodiyaliz, BK viremi negatif hastalarda %64,3 ($n=99$) ve BK viremi pozitif hastalarda %58,6 ($n=17$) ile en sık diyaliz yöntemi olarak bulundu; bu açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,53$).

Nakil öncesi indüksiyon alma durumları açısından bakıldığında; BK viremi negatif gruptaki hastaların %59,8'i, BK viremi pozitif gruptaki hastaların % 65,5'i indüksiyon almıştı. Gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,55$).

BK viremi negatif ve BK viremi pozitif hasta gruplarında GGF ve akut rejeksiyon gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Nakil sonrası herhangi bir nedenle biyopsi yapılan 50 hastanın, 38'i BK viremi negatif grupta, 12'si BK viremi pozitif grupta idi ($p=0,06$). Biyopsi yapılan hastalardan 37'si akut rejeksiyon, 3'ü BKVN ve 1 hasta akut rejeksiyon + BKVN tanısı almıştı. Akut rejeksiyon saptanan

37 hastanın 30'u (%19,4) BK viremi negatif, 7'si (%24,1) BK viremi pozitif olan grupta idi, gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0,61$). Biyopsi yapılan 50 hastanın 9'unda (%18) greft kaybı gelişti. Akut rejeksiyon + BKVN tanısı alan hastada greft kaybı görülmedi.

BK viremi saptanan 29 hastanın 2'sinde CMV DNA düzeyi de pozitif olarak saptandı.

Hastaların MDRD formülü ile hesaplanan 3., 6., 9. 12. ve 24. aylarda bakılan GFH değerleri kaydedildi. 6. , 12. ve 24. aylardaki ortalama GFH değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,8$, $p=0,28$, $p=0,38$). Hastaların GFH eğri altında kalan alanları ile yapılan karşılaştırmada 24. ay GFH düzeyleri BK viremi negatif grupta daha yüksekti ve gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,02$) (Tablo 4.2).

BK takip durumları açısından ilk bakılan BKV tetkiki pozitif olan hastalar ile BKV negatif olup takipte pozitifleşen hastaların 6. ve 12. ve 24. ay eGFH EAA karşılaştırıldı. 24. ay eGFH EAA açısından iki grup arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0,03$).

Hastaların 3., 6., 9. 12. ve 24. aylarda bakılan takrolimus düzeyleri de kaydedilerek 6. , 12. ve 24. aylardaki eğri altında kalan alan (EAA) hesaplandı. 6. ve 12. ay takrolimus EAA arasındaki karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.2). 24 ay takrolimus EAA düzeyleri gruplar arasında anlamlı oranda farklıydı ($p=0,04$).

Ortalama 3 yıllık takip sonrasında 19 hastada greft kaybı saptandı. BK viremi negatif grupta 15 (%9,7) BK viremi pozitif grupta 4 (%13,8) hastada greft kaybı bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,51$).

Tablo 4.2 BKV 1000 kopya/ml altında Olan ve BKV 1000 kopya/ml ve Üzerinde Olan Hastaların Genel Özellikleri ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametre	BKV 1000 kopya/ml altında (n=154) % 84,2	BKV 1000 kopya/ml ve üzerinde (n=29) % 15,8	p
Cinsiyet (n, %)			0,24
Kadın (n=81, 44,2)	71 (46,2)	10 (34,5)	
Erkek (n=102, 55,8)	83 (53,8)	19 (65,5)	
Yaş (yıl) (ort ± SS)	41,3	42,1	0,76
Nakil Sırasında Yaş (ort ± SS)	38,2 ± 12,5	40,3 ± 13,8	0,41
HLA uyumsuzluğu (ort ± SS)	3,1 ± 1,6	3,3 ± 1,5	0,52
Yeniden nakil (13,%7,1)	11 (7,1)	2(6,8)	0,9
Nakil verici tipi (canlı/kadavra) (n, %)			0,009
Canlı(151, %82,5)	132 (85,7)	19(65,5)	
Kadavra (32, %17,5)	22 (14,3)	10 (34,5)	
Verici Cinsiyeti (n, %)			0,6
Kadın (93, %50,8)	77 (50)	16 (55,2)	
Erkek (90, %49,2)	77 (50)	13(44,8)	
Verici Yaş Ortalaması (ort ± SS)	48 ± 12,3	47 ± 15,7	0,84

Nakil Öncesi Diyaliz Tipi (n, %)			0,53
-Preemptif (41, %22,4)	34 (22,1)	7 (24,1)	
-Hemodiyaliz (116, %63,4)	99 (64,3)	17 (58,6)	
-Periton Diyalizi (20, %10,9)	16 (10,4)	4 (13,8)	
-Hemodiyaliz + Periton(6, %3)	5 (3,2)	1 (3,5)	
Sigara öyküsü (n, %)	67 (43,5)	13 (44,8)	0,89
İndüksiyon alma durumu (n, %)			0,55
İndüksiyon alanlar (111, %60,7)	92 (59,8)	19 (65,5)	
İndüksiyon almayan (72, %39,3)	62 (40,2)	10 (34,5)	
GGF (14,%7,7)	13 (8,4)	1 (3,4)	0,35
Nakil sonrası biyopsi (50, %27,3)	38 (24,6)	12 (41,3)	0,06
Akut rejeksiyon (37, %20,2)	30 (19,4)	7 (24,1)	0,61
BKVN (3, %1,6)	0	3 (10,3)	0,001
MDRD GFH (ort±SS)			
6.ay ortalama	68,8 ± 19,6	67,8 ± 25,9	0,8
12.ay ortalama	70,6 ± 19	66,3 ± 24,1	0,28
24.ay ortalama	70,5 ± 18,2	66,5 ± 24,3	0,38
GFH eğri altında kalan alan (EAA)			
İlk 12.ay EAA	782 ± 209	722 ± 267	0,179
İlk 24.ay EAA	1626 ± 467	1406 ± 580	0,02

Takrolimus eğri altında kalan alan (EAA)			
6.ay EAA	41,7 ± 8,5	40,7 ± 7,1	0,55
12.ay EAA	81,4 ± 13	79,3 ± 11	0,41
Greft Kaybı (19, %10,9)	15 (9,7)	4 (13,8)	0,51

4.3. BKV 1000 kopya/ml Altında Olan Hastalar ile 10.000 kopya/ml ve Üstünde Pozitif Olan Hastaların Genel Özellikleri ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

BKV düzeyi 1000 kopya/ml altında olan hastalar (n=154) ile BKV düzeyi 10.000 kopya/ml ve üzeri pozitif (n=20) olan hastalar karşılaştırıldı.

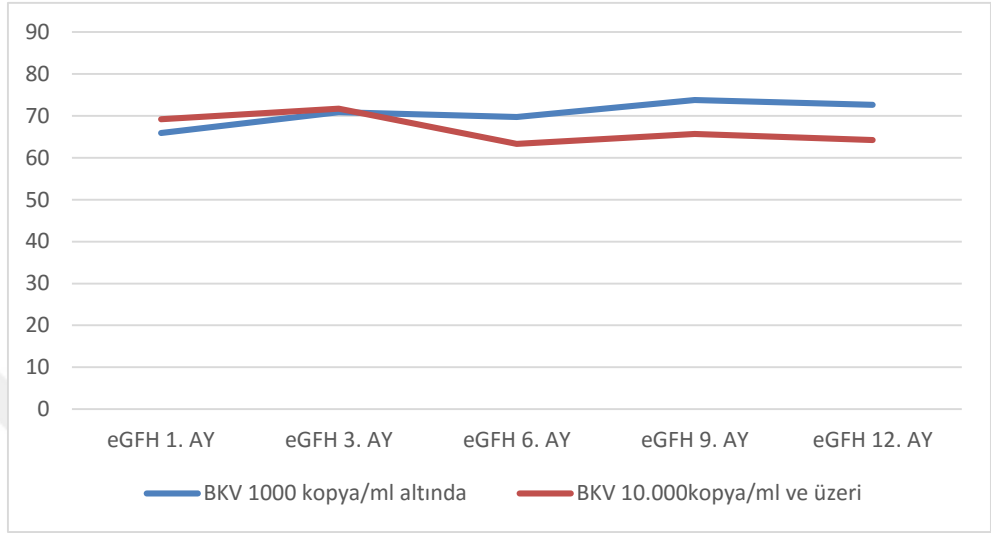
Hastaların genel özellikleri açısından gruplar arasında alıcı cinsiyeti (p=0,07) ve nakil tipi (p=0,04) açısından anlamlı farklılık vardı. İndüksiyon alma durumları gruplar arasında benzerdi. Bu gruplarda nakil sonrası herhangi bir nedenle biyopsi yapılan 45 hasta vardı. Bu hastalardan 34'ü akut rejeksiyon 3'ü BKVN tanısı almıştı. Akut rejeksiyon açısından iki grup arasında fark saptanmadı. BKVN tanısı alan hastaların tümü BKV DNA düzeyleri 10.000 kopya/ml üzerinde olan gruptaydı (p=0,003).

Grupların 24. ay takrolimus EAA değerleri arasında anlamlı fark mevcuttu (p=0,012).

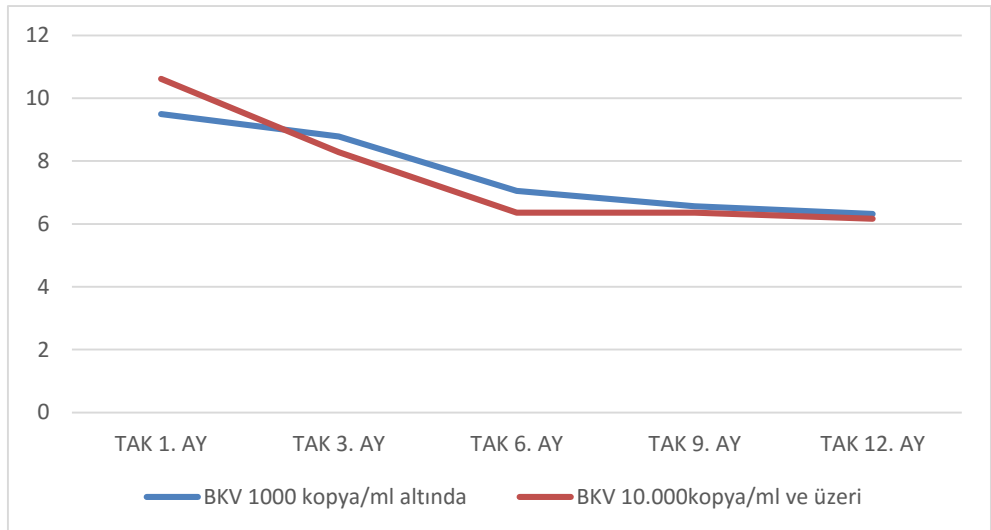
Tablo 4.3 BKV 1000 kopya/ml altında olan ve BKV 10.000 kopya/ml üstünde pozitif olan hastaların karşılaştırılması

Parametre (n, %)	BKV 1000 kopya/ml altında (n=154, %88,5)	BKV 10.000 kopya/ml ve üzeri (n=20, %11,5)	p
Cinsiyet			0,07
Kadın (n=76, %43,7)	71 (46,2)	5 (25)	
Erkek (n=98, %56,3)	83 (53,8)	15 (75)	
Verici (canlı/kadavra)			0,04
Canlı(145, %83,4)	132 (85,7)	13 (65)	
Kadavra(29, %16,6)	22 (14,3)	7 (35)	
Verici Cinsiyeti			0,47
Kadın (85, %48,8)	77 (50)	8(40)	
Erkek (89, %51,2)	77 (50)	12(60)	
İndüksiyon alma durumu			0,8
İndüksiyon alanlar (105, % 60,3)	92(59,7)	13(65)	
İndüksiyon almayan (69, %39,7)	62 (40,3)	7 (35)	
Nakil sonrası biyopsi (45,% 24,5)	38 (24,6)	7 (35)	0,32
Akut rejeksiyon (34, % 19,5)	30 (19,4)	4 (20)	1,0
BKVN (3, %1,7)	0	3 (15)	0,003
Graft Kaybı (17, % 10,3)	15 (9,7)	2 (10)	1,00

Hastaların (BKV düzeyi 1000 kopya/ml altında olan ve BKV düzeyi 10.000 kopya/ml ve üzeri pozitif olanlar) takrolimus düzeyleri ve GFH zamansal değişimi Şekil 4A ve 4B’de görülmektedir.



Şekil 4A eGFH’nin BKV 1000 kopya/ml altında pozitif olan ve BKV 10.000 kopya/ml ve üzerinde pozitif olan hastalarda zamansal değişimi



Şekil 4B Takrolimus düzeylerinin BKV 1000 kopya/ml altında pozitif ve BKV 10.000 kopya/ml ve üzerinde pozitif olan hastalarda zamansal değişimi

4.4. Son Kontrolde Takrolimus ve Takrolimus Dışı İmmünsüpresif İlaç Kullanan Hastaların BK Viremi, BKV Kopya Sayısı ve BKVN Açısından Karşılaştırılması

Hastalar son kontroldeki immünsüpresif ilaç kullanımlarına göre sınıflandırıldı. 183 hastanın 182'sinin başlangıç immünsüpresif tedavi kombinasyonu KS + MMF/MPA + TAK idi. Son kontrolde ise 167 hasta takrolimus kullanmaya devam ederken, 16 hasta siklosporin veya mTORi kullanıyordu (9 siklosporin, 7 mTORi). Son kontrolde takrolimus dışı immünsüpresif tedavi alan 16 hastanın 2'sinde BK viremi saptandı. Bu hastaların BKV DNA düzeyleri 10.000 kopya/ml üzerindeydi ve 1'inde BKVN tanısı konuldu. BK viremi, BKV düzeyleri ve BKVN açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı.

4.5. HLA uyumlu alt gruplar BK viremi ilişkisi

Hastalar HLA alt grupları ve uyumlu alt gruplar açısından ayrıntılı kaydedildi. HLA uyumsuzluk sayısı ortalama $3,2 \pm 1,6$ olarak hesaplandı. BK viremi negatif ve pozitif grupta HLA uyumsuzluk sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,52$).

BK viremi negatif ve pozitif gruplar HLA alt gruplarındaki uyum açısından karşılaştırıldı. HLA A3, A24 ve B55 alt gruplarındaki uyum ile BK viremi arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0,02$) ($p=0,001$) ve ($p=0,03$).

BKV düzeyi 1000 kopya/ml altında olan ve BKV düzeyi 10.000 kopya/ml ve üzeri pozitif olan hastaların HLA alt gruplarındaki uyum açısından karşılaştırılmasında HLA A3 ve HLA A24 gruplarında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,04$) ($p=0,05$).

4.7. BKV Düzeyinin 1000 kopya/ml ve Üzerinde Pozitif Olması ile İlişkili Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Analizle Değerlendirilmesi

Cinsiyet, nakil verici tipi, nakil sonrası biyopsi, HLA A3, HLA A24, HLA B55 alt gruplarındaki uyumlar ve 24. ay takrolimus eğri altında kalan alanların modele alındığı çok değişkenli analiz sonuçlarına göre; kadavradan nakil yapılmış olmak, HLA A24 ve HLA B55 alt gruplarındaki uyum BK viremi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Tablo 4.4 BKV düzeyinin 1000 kopya/ml ve üzerinde pozitif olması ile ilişkili risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları

	OR	%95 CI	p
Kadavradan nakil uygulanması	3,65	1,42 – 9,39	0,007
HLA A24 uyumu	4,94	1,84 - 13,23	0,001
HLA B55 uyumu	14,03	1,07 – 183,56	0,044

OR, risk oranı; CI, güven aralığı

BKV düzeyi 1000 kopya/ml altında olan gruba göre BKV düzeyi 10.000 kopya/ml üzerinde olması ile ilişkili risk faktörlerinin çok değişkenli analizinde cinsiyet, nakil verici tipi, nakil sonrası biyopsi, HLA A3, HLA A24 ve 24. ay takrolimus eğri altında kalan alanları modele alındı. Kadavradan nakil yapılmış olmak, erkek cinsiyet ve HLA A24 uyumu BKV düzeyi 10.000 kopya/ml üzerindeki grup için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Tablo 4.5. BKV düzeyinin 10.000 kopya/ml üzerinde pozitif olması ile ilişkili risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları

	OR	%95 CI	p
Kadavradan nakil uygulanması	4,53	1,49 – 13,7	0,008
Erkek cinsiyet	3,47	1,11 - 10,86	0,03
HLA A24 uyumu	3,63	1,08 - 12,19	0,03

OR, risk oranı; CI, güven aralığı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbrek nakli sonrası BK viremi gelişimi ile ilişkili risk faktörlerini belirlemeyi amaçlayan bu çalışmada, 183 böbrek ve böbrek + pankreas nakli olmuş hastanın ortalama 33 aylık izlemi sonunda BK viremi %15, 8 oranında saptandı. BK viremi pozitif (1000 kopya/ml ve üzeri) ve BK viremi negatif (1000 kopya/ml altında) hastalar karşılaştırıldığında nakil verici tipi, nakil sonrası biyopsi, 24. ay takrolimus eğri altında kalan alanları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu. BKV düzeyi 1000 kopya/ml altında olan hastalar ile BKV düzeyi 10.000 kopya/ml üzerinde pozitif olan hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet, nakil verici tipi ve biyopsi ile kanıtlanmış BKVN gruplar arasında anlamlı oranda farklıydı. Ayrıca HLA alt grupları ile BKV 1000 kopya/ml altında ve üstünde olan gruplar karşılaştırıldı, HLA A3, A24 ve B55 uyumları arasında gruplar arasında fark bulundu. . BKV 10.000 kopya/ml üzerinde pozitif olan grupta ise HLA A3 ve HLA A24 uyumları arasında gruplar arasında fark vardı.

Çalışmamızda kadavradan nakil yapılanlarda, HLA A24 ve B55 alt gruplarında uyum olan hastalarda BKV 1000 kopya/ml üzerinde pozitiflik daha sık izlendi. BKV 10.000 kopya/ml üzerinde pozitif olan grupta ise nakil verici tipinin kadavra olması, erkek cinsiyet ve HLA A24 alt gruplarında uyum bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

BKV düzeyi 1000 kopya/ml altında olan grup ile BKV 1000 kopya/ml üzerinde saptanan ve BKV 10.000 kopya/ml üzerinde pozitif olan grupların yaş, verici yaşı, verici cinsiyeti, SDBY' ye neden olan primer hastalık, nakil öncesi diyaliz tipi, HT, DM gibi kronik hastalık hikâyesi olması, HLA uyumsuzluk sayısı, indüksiyon alma durumu, nakil sonrası DM, yeniden nakil, GGF ve takrolimus düzeyleri (6. ay, 12. ay ortalama ve EAA takrolimus değerleri) arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Literatürde BK viremi sıklığı yaklaşık olarak %20 olarak bildirilmiştir (112). Hirsch ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çalışmada 78 böbrek nakilli hasta 1 yıl

takip edilmiş ve BK viremi sıklığı %13 olarak bulunmuştur(83). Çalışmamızda da BK viremi sıklığı %15,8 olarak bulundu.

Çalışmamızda biyopsi yapılan hastaların %6'sında BKVN saptandı. Prince ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BKVN insidansı %3,3 olarak bildirilmiş (113). Hirsch ve arkadaşlarının 19 yayını incelediği derlemede ise BKVN prevalansı %1 - 7 olarak bildirilmiş. Ayrıca bu çalışmada BKV düzeyinin ≥ 4 hafta 10.000 kopya/ml üzerinde olması BKVN için $> \%93$ spesifik ve $\%93$ sensitif bir bulgu olarak gösterilmiş (23, 82). Çalışmamızda da biyopsi ile kanıtlanmış BKVN tanısı olan hastaların tümünde BKV düzeyi 10.000 kopya/ml üzerinde bulundu.

Çalışmalarda BK viremi gelişen hastaların yarısının nakil sonrası ilk 3 ay içinde, BKVN gelişiminin çoğunun ise nakil sonrası ilk iki yıl içinde gerçekleştiği gösterilmiş. Hastaların sadece %5'inde nakil sonrası iki ve beş yıl arasında BKVN gelişimi saptanmış (114). Çalışmamızda BK viremi saptanma zamanı ortalama 7, 6 ay, ikinci yıldan sonra BK viremi saptananların oranı %6,8 olarak bulundu. Hastaların %82, 7'si nakil sonrası ilk 1 yıl içinde BK viremi tanısı aldı. Biyopsi ile BKVN saptanan 3 hastanın 2'si nakil sonrası ilk 1 yıl içinde tanı aldı.

Böbrek alıcılarında BKVN gelişimi ile ilgili, vericiye ve alıcıya ait halen tartışmalı birçok risk faktörü bildirilmiştir. Hirsch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri yaş ve erkek cinsiyet BKVN için risk faktörü olarak bulunmuş(115). Çalışmamızda hastaların yaş ortalamaları gruplar arasında benzerdi. Fakat erkeklerde BKV düzeyi 10.000 kopya/ml üzerinde pozitiflik daha sık bulundu ($p=0,03$). Ayrıca biyopside BKVN saptanan 3 hastanın tümünün cinsiyetleri erkekti.

BKV enfeksiyonunun gelişimi immün sistemle yakından ilişkilidir. Viral peptidler MHC aracılığı ile tanınır. Böbrek nakli hastalarında MHC tarafından kodlanan HLA gruplarının uyumsuzluğunun BK viremi/BKVN gelişimini azalttığı ya da arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Awadalla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLA uyumsuzluk sayısının yüksek olması BKVN için risk faktörü olarak bulunmuş. Bu çalışmada BKVN grubunda rejeksiyon sayısı ve antilenfosit tedavi gerektiren steroide dirençli rejeksiyon daha sık gözlenmiş. Araştırmacılar HLA uyumsuzluk sayısı fazla olan hastalarda rejeksiyon tedavisinde verilen

immünsüpresif tedavilerin virüs reaktivasyonuna yol açarak BKVN sıklığını arttırdığını ileri sürmüşler (116). Buna karşın 90 BKVN tanılı hastada yapılan çalışmada HLA uyumsuzluk sayısındaki artış düşük greft kaybı insidansı ile ilişkili bulunmuş. Bu durum HLA uyumsuzluğundaki artışın spesifik antiviral immün yanıtları azaltması, HLA uyumlu hastalarda ise daha etkili immün yanıtın akut hücrel rejeksiyon benzeri mekanizmayla greft hasarı ve greft kaybına yol açabileceği ile açıklanmış (117). Bohl ve arkadaşları ise HLA uyumsuzluk sayısı ve BK viremi arasında ilişki bulamamışlar (118). Bu çelişkili sonuçlar HLA'nın BKV enfeksiyonu üzerine iki yönlü etkisi olabileceğini ve immünsüpresyon derecesi, rejeksiyon ve HLA dışı immünolojik parametreler gibi diğer faktörlerin etkisini göstermektedir(119). Çalışmamızda da HLA uyumsuzluk sayısı BK viremi pozitif ve negatif gruplarda benzer olarak bulundu ($p=0,52$).

Nakil verici tipinin kadavra olması bazı çalışmalarda BK viremi/BKVN için risk faktörü olarak bildirilmiştir (9, 120). Prince ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise nakil verici tipi BKVN için risk faktörü olarak bulunamamış (113). Kadavra nakillerinde BK viremi ile ilgili mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte verici, daha önce BKV ile karşılaşmamış alıcı için kaynak olabilir (118). Çalışmamızda kadavradan nakil yapılanlarda, BKV 1000 kopya/ml ve 10.000 kopya/ml üzerinde pozitiflik daha sık bulundu ($p=0,07$) ($p=0,01$). Biyopsi ile BKVN saptanan hastaların 2'si canlıdan 1'i kadavradan nakil olan hastalardı.

Khamash ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada verici cinsiyetinin kadın olması BKVN için risk faktörü olarak gösterilmiş (121). Çalışmamızda verici cinsiyetleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Bağıışıklık sistemi baskılayıcı ilaçların kullanımı BKVN gelişimi ile ilişkili olabilir. Dadhania ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ATG indüksiyonu BKV replikasyonu için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiş (122). Çalışmamızda BK viremi oranları, indüksiyon alan ve almayan hastalarda benzer olarak bulundu.

Akut rejeksiyonun BKVN riskini arttırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (113). Araştırmacılar rejeksiyon tedavisinde kullanılan immünsüpresif ilaçların virüs reaktivasyonuna neden olabileceğini düşünmüşler (116). Çalışmamızda BK viremi

ve biyopsi ile kanıtlanmış BKVN oranları akut rejeksiyon öyküsü olan ve olmayan hastalarda benzer bulundu. Khamash ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da akut rejeksiyon öyküsü BKVN gelişimi ile ilişkili bulunmamış (121).

Borni-Duval ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek takrolimus ve MMF düzeyleri BK viremi ile ilişkili bulunmuş (58). Richard ve arkadaşları takrolimus düzeyleri 8 ng/ml altında ve üstünde olan hastalarda rejeksiyon riski yüksek olmasına rağmen BK viremi ve BKVN açısından fark saptamamış (59). Çalışmamızda da BK viremi negatif ve pozitif gruplar arasında 6. ve 12. aylardaki takrolimus EAA düzeyleri benzer olarak bulundu. 24. ay takrolimus EAA BKV 1000 kopya/ml altındaki grup ile BKV 1000 kopya/ml üzeri ve 10.000 kopya/ml üzeri gruplar arasında anlamlı farklıydı. Fakat çok değişkenli analizde fark görülmedi. Bu durum örneklem sayımızın az olması ile ilgili olabilir.

Çalışmalarda özellikle TAK + MMF + steroid kombinasyonu kullanımının BKV replikasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. İdame tedavi açısından Brennan ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada, TAK + MMF alan hastalarda TAK + AZA alan hastalara göre BK virüsü insidansı daha yüksek bulunmuş (49). Mengel ve arkadaşları ise TAK + MMF alan hastalarda BKVN riski diğer immünsüpresif rejimlere göre 12 kat yüksek olduğunu göstermiş (62). KNİ seçimi BKV enfeksiyonu açısından önemli görünmektedir. Siklosporinin viral replikasyonun süpresyonu aracılığıyla BKV üzerine antiviral etki gösterdiği öne sürülmüş (52). Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu başlangıç immünsüpresif tedavi olarak steroid, MMF/MPA ve takrolimus kullanmakta idi (1 hasta azatiopürin alıyordu). Son kontrolde takrolimus ve takrolimus dışı immünsüpresif kullanan hastaların (9 siklosporin, 7 mTORi) karşılaştırılmasında BK viremi, BKV DNA kopya sayısı ve BKVN açısından fark bulunmadı.

HLA alt gruplarının BK viremi seyrindeki rolü ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Viral enfeksiyonlara karşı immün yanıt oluşumunda MHC önemli rol alır. MHC Sınıf I molekülleri CD8 pozitif T hücreleri ile MHC sınıf II molekülleri ise CD 4 pozitif T hücreleri ile etkileşime girerek güçlü immün yanıt oluşumunu sağlarlar. Bu nedenle MHC tarafından kodlanan HLA alt gruplarının BKV enfeksiyon seyrini

etkileyebileceği, virüri düzelmesi ya da viremi ve nefropatiye ilerlemede etkili olabileceği düşünülmüştür (10). HLA alt gruplarının BK viremi gelişim mekanizmasındaki rolü, BKV ilişkili peptidlerin alıcı veya verici antijen sunucu hücreler aracılığıyla, HLA uyumlu alıcı efektör T hücrelerine sunulması ile açıklanabilir. BKV'e karşı hücre aracılı immün yanıtlarla ilgili yapılan çalışmalarda birkaç T antijen kaynaklı peptidin HLA A1, A24, B7, B8, (123), HLA DR1, DR7, DR10 ve DR 15(124, 125) tanıyıp bağlandığı gösterilmiştir. Masutani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada HLA A2, B44 ve DR 15 uyumları düşük viremi riski ile ilişkili bulunmuş (10). Çalışmamızda ise HLA A24 ve B55 alt gruplarındaki uyum BK viremi için ayrıca HLA A24 BKV 10.000 kopya/ml üzerindeki pozitiflik için risk faktörleri olarak bulundu. Ayrıca Bohl ve arkadaşları BK viremi olan 11 hastanın 10'unda ve 11 vericide HLA C7 olmadığını ve spesifik HLA C alt grubunun BKV enfeksiyon kontrolündeki yetersizlik ile ilgili olabileceğini bildirmişler (118). Awadallah ve arkadaşları ise BKVN tanısı olan 31 hastanın 14'ünde ve 16 vericinin 7'sinde HLA C7 alt grubunun bulunduğunu, HLA C7 yokluğunun BKVN ile ilişkili olmadığını göstermiş (126). HLA alt grupları ile ilgili çelişkili sonuçlar, HLA uyumsuzluk sayısında olduğu gibi BK viremi ilişkili diğer risk faktörlerinin etkisine bağlı olabilir. Bulgularımızın prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızın retrospektif tasarımı kısıtlayıcı bir faktördür. Merkezimizde BKV tarama programı ilk yıl 3 ayda bir, ikinci yıl 6 ayda bir olarak yapılmaktadır. Fakat hastaların bazılarının şehir dışında yaşamaları veya diğer sebeplerle takiplerinin düzenli olmaması nedeniyle tarama programlarında aksaklıklar mevcuttur.

Sonuç olarak, böbrek nakilli hastalarda önemli bir greft kaybı nedeni olan BK virüs enfeksiyonunu önlemek için düzenli tarama programlarıyla birlikte erken tanı ve BK viremi gelişiminde alıcı, verici ve bağışıklık sistemi ile ilgili faktörler önemlidir. Kadavra böbrek alıcılarında, HLA A24 ve B55 uyumu olan alıcılarda BK viremi (>1000 kopya/ml) riskinin arttığının ve ayrıca erkek ve yine kadavra alıcılarında, HLA A24 uyumu olan alıcılarda BKV düzeyinin 10.000 kopya/ml üzerine çıkma riskinin arttığının gösterildiği çalışmamızın sonuçları ülkemizde de tarama yaklaşımlarının bireyselleştirilmesi ve erken tanı olanağı sağlaması açısından

önemlidir. Kadavradan nakil yapılan, erkek ve belli HLA alt gruplarında uyum olan hastalar BK viremi açısından daha dikkatli izlenmelidir. Hasta sayımızın az olması çalışmamızın negatif yönlerinden biridir. Bu nedenle bu konuda daha fazla sayılı hasta gruplarındaki randomize çalışmalar konu hakkındaki bilgilerimizin artmasını sağlayacaktır.



6. ÖZET

Giriş: BK virüs nefropati (BKVN) böbrek nakilli hastalarda greft kaybının önemli bir sebebidir. Böbrek nakli sonrasında greft böbrek veya alıcıda mevcut latent BKV aktive olarak virüri, viremi ve nefropatiye neden olabilmektedir. Bazı çalışmalarda erkek cinsiyet, ileri yaş, kadavra donör, HLA mismatch sayısı, yüksek immünsüpresif ilaç düzeyi ve akut rejeksiyon tedavisinin BKV nefropati ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı böbrek nakli uygulanmış olan hastalarda BK viremi prevalansını ve ilişkili olası risk faktörlerini belirlemek; özellikle HLA doku grupları, immünsüpresif ilaç düzeylerinin BK viremi üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma, Ocak 2010 ve Şubat 2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde böbrek ve böbrek + pankreas nakli uygulanmış 183 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Hastaların nakil tarihi, alıcı ve verici demografik özellikleri, nakil tipi, immünolojik ve nonimmünolojik özellikleri, BKV düzeyleri ile eş zamanlı takrolimus ve kreatinin değerleri (1., 3., 6., 9., 12., 18. ve 24.ay) Şubat 2016'ya kadar kaydedildi. Hastalar 1000 kopya/ml altı, 1000 kopya/ml ve üstü (BK viremi) ve 10.000 kopya/ml ve üzeri olarak gruplara ayrıldı. BK viremiye etkili olan faktörlerin çok değişkenli analizi lojistik regresyon analizi ile yapıldı.

Bulgular: 183 hastanın verilerinin değerlendirildiği çalışmamızda BK viremi sıklığı %15,8 olarak bulundu. Çalışmadaki hastaların 81'i kadın (%44,3) ve 102'si erkek idi (%55,7). Hastaların yaş ortalamaları $41,4 \pm 12,7$ olarak bulundu. Hastaların nakil sonrası ortalama izlem süreleri $33,6 \pm 14,9$ aydı. Vericilerin 32'si kadavra (%17, 5), 151'i canlı (%82, 5) olarak bulundu. Vericilerin 93'ü kadın, 90'ı (%49, 2) erkekti. Vericilerin yaş ortalamaları $47,9 \pm 12,8$ olarak bulundu. Hastaların ortalama HLA uyumsuzluğu sayısı $3,2 \pm 1,6$ olarak saptandı. Kadavradan nakil yapılmış olmak, HLA A24 ve HLA B55 uyumu BK viremi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Ayrıca BKV düzeyi 10.000 kopya/ml üzerindeki grup için kadavradan nakil yapılmış olmak, erkek cinsiyet ve HLA A24 uyumu bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç: Böbrek nakilli hastalarda BK viremi BKVN gelişimine sebep olarak greft kaybına yol açabilir. BK viremi ile ilişkili alıcı ve vericiye ait halen tartışmalı birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Risk faktörlerinin belirlenmesi tarama yaklaşımlarının bireyselleştirilmesi ve erken tanı imkanı sağlayacaktır. Bu konuda daha fazla sayılı hasta gruplarındaki randomize çalışmalar konu hakkındaki bilgilerimizin artmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, BK virüs, risk faktörü, BK viremi

7. SUMMARY

Introduction: BK virus nephropathy is an important reason of the graft loss after renal transplantation. Reactivation from latency BK virus in kidney graft or recipient lead to viruri, viremia and nephropathy in kidney transplant recipients. In previous studies show that male gender, older age, deceased donation, HLA mismatches, level of immunosuppressive drugs and acute rejection treatment can associate with BK virus nephropathy. The purposes of this study are to define the prevalence of BK viremia and risk factors associated with BK viremia especially relation to BK viremia with donor-recipient matching for specific HLAs and level of immunosuppressive drugs.

Materials and methods: We retrospectively analysed the records of 183 patients, grafted kidney or kidney+pancreas between the dates January 2010 and February 2015 at Ankara University Ibn-i Sina Hospital. Date of transplantation, demographic features of recipients and donors, type of transplantation, immunological and non-immunological properties, BKV levels (negative, below 1000 copies/ml, 1000-9999 copies/ml and 10.000 copies/ml and higher) with simultaneous tacrolimus and creatinine levels were recorded. Patients were separated into groups as below 1000 copies/ml, 1000 copies/ml and higher, 10.000 copies/ml and higher, depending on the BK viremia levels. Multivariable analysis of the factors affecting BKV greater than 1000 copies/ml and 10.000 copies/ml was performed with logistic regression analysis.

Results: We analyzed 183 patients (81 female, 102 male) data in this study. The mean age of the recipients during transplantation period is $41,4 \pm 12,7$ years. The mean follow up time after transplantation is $33,6 \pm 14,9$ months. Whereas we analyze 32 cadaveric donor (%17, 5), 151 live donor(%82, 5) in this study. We have 93 female and 90 male donors. The mean age of the donors during transplantation period was $47,9 \pm 12,8$ years. The average numbers of HLA mismatches are $3,2 \pm 1,6$. It is defined that HLA A24 and HLA B55 matching, deceased donation are independent risk factors for BKV 1000 copies/ml and higher (BK viremia). Furthermore male gender, deceased donation and HLA A24 matching are independent risk factors for patients whose BKV level 10.000 copies/ml and above.

Conclusion: BK viremia lead to graft loss as causing the development of BKVN. Many risk factors define associate BK viremia regarding recipients and donors. Determination of risk factors enable to individual screening methods and early diagnosis of BK viremia/BKVN. These findings need to be confirmed by a prospective randomized study in other medical centers.

Key words: renal transplantation, BK virus, risk factors, BK viremia

8.KAYNAKLAR

1. M. y. 2001:251–67
2. Akalın H. Böbrek Transplantasyonunda Enfeksiyon Komplikasyonları. Türkiye Klinikleri.
3. Editör PM. Kidney Transplantation: Principles and Practice Seventh Ed Kidney Transplantation. 2014.
4. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. Kidney international. 2006;69(4):655-62.
5. Boldorini R. Arch Pathol Lab Med. 2005.
6. Reploeg M. BK virus: a clinical review. Clinical Infectious Disease. 2001.
7. Wadei HM, Rule AD, Lewin M, Mahale AS, Khamash HA, Schwab TR, et al. Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN). American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2006;6(5 Pt 1):1025-32.
8. Binet I, Nickeleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. Transplantation. 1999;67(6):918-22.
9. Hirsch HH, Randhawa P, Practice ASTIDCo. BK polyomavirus in solid organ transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2013;13 Suppl 4:179-88.
10. Masutani K, Ninomiya T, Randhawa P. HLA-A2, HLA-B44 and HLA-DR15 are associated with lower risk of BK viremia. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2013;28(12):3119-26.
11. Babakir-Mina M, Ciccozzi M, Perno CF, Ciotti M. The novel KI, WU, MC polyomaviruses: possible human pathogens? The new microbiologica. 2011;34(1):1-8.
12. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. Lancet. 1971;1(7712):1253-7.
13. Kaydani GA, Makvandi M, Samarbafzadeh A, Shahbazian H, Hamidi Fard M. Prevalence and Distribution of BK virus Subtypes in Renal Transplant Recipients

Referred to Golestan Hospital in Ahvaz, Iran. Jundishapur journal of microbiology. 2015;8(3):e16738.

14. Goudsmith J W-vDP, Van Strien A. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. journal of medical virology. 1982;10(2):91-9.
15. Shah KV DR, Warszawski RM. High prevalence of antibodies to BK virus, an SV40-related papovavirus, in residents of Maryland. journal of infectious disease. 1973.
16. Kuppachi S, Thomas B, Kokko KE. BK virus in the kidney transplant patient. The American journal of the medical sciences. 2013;345(6):482-8.
17. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DW, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. J Med Virol. 2003;71(1):115-23.
18. Demeter LM HM, Thorner AR. Clinical manifestations and diagnosis of JC, BK, and other polyomavirus infections. Uptodate. 2013.
19. T. E. BK virus nephropathy as a cause of allograft dysfunction. Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics. 2012.
20. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. The New England journal of medicine. 1986;315(4):230-4.
21. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, Goodman S, Ambinder RF, Charache P, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1995;13(5):1103-9.
22. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. Bone marrow transplantation. 2008;41(1):11-8.
23. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. The Lancet Infectious diseases. 2003;3(10):611-23.
24. Friedman DP, Flanders AE. MR Imaging of BK virus encephalitis. AJNR American journal of neuroradiology. 2006;27(5):1016-8.
25. Hix JK, Braun WE, Isada CM. Delirium in a renal transplant recipient associated with BK virus in the cerebrospinal fluid. Transplantation. 2004;78(9):1407-8.
26. Hirsch HH. BK virus: opportunity makes a pathogen. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005;41(3):354-60.

27. Andrews CA, Shah KV, Daniel RW, Hirsch MS, Rubin RH. A serological investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allografts. *The Journal of infectious diseases*. 1988;158(1):176-81.
28. Mathur VS, Olson JL, Darragh TM, Yen TS. Polyomavirus-induced interstitial nephritis in two renal transplant recipients: case reports and review of the literature. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1997;29(5):754-8.
29. Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, Del Zenero V, Thiel G, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2000;342(18):1309-15.
30. Rubino MJ, Walker D. Immunosuppression and murine polyomavirus infection. *Virus research*. 1988;9(1):1-10.
31. Hariharan S, Cohen EP, Vasudev B, Orentas R, Viscidi RP, Kakela J, et al. BK virus-specific antibodies and BKV DNA in renal transplant recipients with BKV nephritis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(11):2719-24.
32. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Wali R, Cubitt CL, Ramos E. BK polyoma virus allograft nephropathy: ultrastructural features from viral cell entry to lysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003;3(11):1383-92.
33. Nickeleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(3):324-32.
34. Bohl DL, Brennan DC. BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2007;2 Suppl 1:S36-46.
35. Hirsch HH, Drachenberg CB, Steiger J, Ramos E. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: critical issues of screening and management. *Advances in experimental medicine and biology*. 2006;577:160-73.
36. Us D. [New, newer, newest human polyomaviruses: how far?]. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2013;47(2):362-81.
37. Alagöz S. RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA BK VİRÜS ENFEKSİYONU. 2014.

38. Sood P, Senanayake S, Sujeet K, Medipalli R, Van-Why SK, Cronin DC, et al. Donor and recipient BKV-specific IgG antibody and posttransplantation BKV infection: a prospective single-center study. *Transplantation*. 2013;95(6):896-902.
39. Elfadawy N, Flechner SM, Liu X, Schold J, Srinivas TR, Poggio E, et al. CMV Viremia is associated with a decreased incidence of BKV reactivation after kidney and kidney-pancreas transplantation. *Transplantation*. 2013;96(12):1097-103.
40. Memon IA, Parikh BA, Gaudreault-Keener M, Skelton R, Storch GA, Brennan DC. Progression from Sustained BK Viruria to Sustained BK Viremia with Immunosuppression Reduction Is Not Associated with Changes in the Noncoding Control Region of the BK Virus Genome. *Journal of transplantation*. 2012;2012:761283.
41. Gosert R, Rinaldo CH, Funk GA, Egli A, Ramos E, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(4):841-52.
42. Cheng XS, Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Major EO, et al. Inhibitory interactions between BK and JC virus among kidney transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(5):825-31.
43. Trydzenskaya H, Sattler A, Muller K, Schachtner T, Dang-Heine C, Friedrich P, et al. Novel approach for improved assessment of phenotypic and functional characteristics of BKV-specific T-cell immunity. *Transplantation*. 2011;92(11):1269-77.
44. Hammer MH, Brestrich G, Andree H, Engelmann E, Rosenberger C, Tillmann H, et al. HLA type-independent method to monitor polyoma BK virus-specific CD4 and CD8 T-cell immunity. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(3):625-31.
45. Zimmerer JM, Horne PH, Fiessinger LA, Fisher MG, Pham TA, Saklayen SL, et al. Cytotoxic effector function of CD4-independent, CD8(+) T cells is mediated by TNF-alpha/TNFR. *Transplantation*. 2012;94(11):1103-10.
46. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation*. 2009;87(7):1019-26.
47. Schold JD, Rehman S, Kayle LK, Magliocca J, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2009;22(6):626-34.

48. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(6):772-86.
49. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(3):582-94.
50. Suwelack B, Malyar V, Koch M, Sester M, Sommerer C. The influence of immunosuppressive agents on BK virus risk following kidney transplantation, and implications for choice of regimen. *Transplantation reviews*. 2012;26(3):201-11.
51. Acott PD, O'Regan PA, Lee SH, Crocker JF. In vitro effect of cyclosporin A on primary and chronic BK polyoma virus infection in Vero E6 cells. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2008;10(6):385-90.
52. Li YJ, Weng CH, Lai WC, Wu HH, Chen YC, Hung CC, et al. A suppressive effect of cyclosporine A on replication and noncoding control region activation of polyomavirus BK virus. *Transplantation*. 2010;89(3):299-306.
53. Firpi RJ, Zhu H, Morelli G, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Machicao VI, et al. Cyclosporine suppresses hepatitis C virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006;12(1):51-7.
54. Nakagawa M, Sakamoto N, Enomoto N, Tanabe Y, Kanazawa N, Koyama T, et al. Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;313(1):42-7.
55. Larsson PA, Hirsch JM, Gronowitz JS, Vahlne A. Inhibition of herpes simplex virus replication and protein synthesis by non-smoked tobacco, tobacco alkaloids and nitrosamines. *Archives of oral biology*. 1992;37(11):969-78.
56. Damaso CR, Keller SJ. Cyclosporin A inhibits vaccinia virus replication in vitro. *Archives of virology*. 1994;134(3-4):303-19.
57. Franke EK, Luban J. Inhibition of HIV-1 replication by cyclosporine A or related compounds correlates with the ability to disrupt the Gag-cyclophilin A interaction. *Virology*. 1996;222(1):279-82.
58. Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, Perrin P, Braun-Parvez L, Heibel F, et al. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation*. 2013;95(12):1498-505.

59. Richards KR, Hager D, Muth B, Astor BC, Kaufman D, Djamali A. Tacrolimus trough level at discharge predicts acute rejection in moderately sensitized renal transplant recipients. *Transplantation*. 2014;97(10):986-91.
60. Egli A, Kohli S, Dickenmann M, Hirsch HH. Inhibition of polyomavirus BK-specific T-Cell responses by immunosuppressive drugs. *Transplantation*. 2009;88(10):1161-8.
61. Acott P, O'Regan PA, Crocker JF. Suppression of early and chronic BK polyoma virus replication by mycophenolic acid in Vero cells. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2009;22(2):225-31.
62. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(6):1190-6.
63. Shi Y, Moriyama T, Namba Y, Yamanaka M, Hanafuse T, Imamura R, et al. Association of treatment with 15-deoxyspergualin and BK virus nephropathy in kidney allograft recipients. *Clinical transplantation*. 2007;21(4):502-9.
64. Tedesco Silva H, Jr., Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(6):1401-13.
65. Benavides CA, Pollard VB, Mauiyyedi S, Podder H, Knight R, Kahan BD. BK virus-associated nephropathy in sirolimus-treated renal transplant patients: incidence, course, and clinical outcomes. *Transplantation*. 2007;84(1):83-8.
66. Gralla J, Wiseman AC. Tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate in kidney transplantation: improved 3-year graft and patient survival in recent era. *Transplantation*. 2009;87(11):1712-9.
67. Jacobi J, Prignitz A, Buttner M, Korn K, Weidemann A, Hilgers KF, et al. BK viremia and polyomavirus nephropathy in 352 kidney transplants; risk factors and potential role of mTOR inhibition. *BMC nephrology*. 2013;14:207.
68. Polanco N, Gonzalez Monte E, Folgueira MD, Morales E, Gutierrez Martinez E, Bengoa I, et al. Everolimus-based immunosuppression therapy for BK virus nephropathy. *Transplantation proceedings*. 2015;47(1):57-61.
69. Marx M, Bettmann MA, Bridge S, Brodsky G, Boxt LM, Richie JP. The effects of various indwelling ureteral catheter materials on the normal canine ureter. *The Journal of urology*. 1988;139(1):180-5.

70. Atencio IA, Shadan FF, Zhou XJ, Vaziri ND, Villarreal LP. Adult mouse kidneys become permissive to acute polyomavirus infection and reactivate persistent infections in response to cellular damage and regeneration. *Journal of virology*. 1993;67(3):1424-32.
71. Lumiaho J, Heino A, Pietilainen T, Ala-Opas M, Talja M, Valimaa T, et al. The morphological, in situ effects of a self-reinforced bioabsorbable polylactide (SR-PLA 96) ureteric stent; an experimental study. *The Journal of urology*. 2000;164(4):1360-3.
72. Hashim F, Rehman S, Gregg JA, Dharnidharka VR. Ureteral Stent Placement Increases the Risk for Developing BK Viremia after Kidney Transplantation. *Journal of transplantation*. 2014;2014:459747.
73. Gupta M, Miller F, Nord EP, Wadhwa NK. Delayed renal allograft dysfunction and cystitis associated with human polyomavirus (BK) infection in a renal transplant recipient: a case report and review of literature. *Clinical nephrology*. 2003;60(6):405-14.
74. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(8):2145-51.
75. Howell DN, Smith SR, Butterly DW, Klassen PS, Krigman HR, Burchette JL, Jr., et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68(9):1279-88.
76. Sachdeva MS, Nada R, Jha V, Sakhuja V, Joshi K. The high incidence of BK polyoma virus infection among renal transplant recipients in India. *Transplantation*. 2004;77(3):429-31.
77. Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M, et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation*. 1999;67(1):103-9.
78. Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, Kreps MA, Kremers WK, Gloor JM, et al. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney international*. 2003;64(2):665-73.
79. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Wali R, Nogueira J, Mendley S, Hirsch HH, et al. Improved outcome of polyoma virus allograft nephropathy with early biopsy. *Transplantation proceedings*. 2004;36(3):758-9.
80. Brennan DC MB, Sheridan AM et al. Clinical manifestations and diagnosis of BK virus-induced (polyomavirus-induced)nephropathy in kidney transplantation. 2015.

81. Traystman MD, Gupta PK, Shah KV, Reissig M, Cowles LT, Hillis WD, et al. Identification of viruses in the urine of renal transplant recipients by cytomorphology. *Acta cytologica*. 1980;24(6):501-10.
82. Brennan DC MB, Sheridan AM et al. Management of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation. 2015.
83. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 2002;347(7):488-96.
84. Randhawa P, Uhrmacher J, Pasculle W, Vats A, Shapiro R, Eghtsead B, et al. A comparative study of BK and JC virus infections in organ transplant recipients. *J Med Virol*. 2005;77(2):238-43.
85. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(12):2082-92.
86. Funk GA, Gosert R, Comoli P, Ginevri F, Hirsch HH. Polyomavirus BK replication dynamics in vivo and in silico to predict cytopathology and viral clearance in kidney transplants. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(11):2368-77.
87. Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, Muthukumar T, Lee J, Bang H, et al. Validation of noninvasive diagnosis of BK virus nephropathy and identification of prognostic biomarkers. *Transplantation*. 2010;90(2):189-97.
88. Hirsch HH. VP1 messenger RNA levels in urine for diagnosing BK virus nephropathy? *Transplantation*. 2003;75(12):2160.
89. Nickeleit V, Steiger J, Mihatsch MJ. Re: noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1. *Transplantation*. 2003;75(12):2160-1.
90. Astegiano S, Bergallo M, Terlizzi ME, Sidoti F, Gambarino S, Messina M, et al. Combined measurement of serum DNA and urine VP1 messenger RNA in monitoring BK virus replication in kidney graft recipients. *Transplantation proceedings*. 2011;43(4):1052-4.
91. Drachenberg CB, Hirsch HH, Papadimitriou JC, Gosert R, Wali RK, Munivenkatappa R, et al. Polyomavirus BK versus JC replication and nephropathy in renal transplant recipients: a prospective evaluation. *Transplantation*. 2007;84(3):323-30.

92. Viscount HB, Eid AJ, Espy MJ, Griffin MD, Thomsen KM, Harmsen WS, et al. Polyomavirus polymerase chain reaction as a surrogate marker of polyomavirus-associated nephropathy. *Transplantation*. 2007;84(3):340-5.
93. Pollara CP, Corbellini S, Chiappini S, Sandrini S, De Tomasi D, Bonfanti C, et al. Quantitative viral load measurement for BKV infection in renal transplant recipients as a predictive tool for BKVAN. *The new microbiologica*. 2011;34(2):165-71.
94. Nickeleit V, Hirsch HH, Binet IF, Gudat F, Prince O, Dalquen P, et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999;10(5):1080-9.
95. Batal I, Zainah H, Stockhausen S, Basu A, Tan H, Shapiro R, et al. The significance of renal C4d staining in patients with BK viruria, viremia, and nephropathy. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2009;22(11):1468-76.
96. Singh HK, Andreoni KA, Madden V, True K, Detwiler R, Weck K, et al. Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(2):416-27.
97. Seyahi N. BK virüs önleme ve tedavisi.
98. Halloran PF BJ, Fairchild RL et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for the care of Kidney Transplant Recipients. 2009.
99. Kiberd BA. Screening to prevent polyoma virus nephropathy: a medical decision analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(10):2410-6.
100. Hardinger KL, Koch MJ, Bohl DJ, Storch GA, Brennan DC. BK-virus and the impact of pre-emptive immunosuppression reduction: 5-year results. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(2):407-15.
101. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(4):528-37.
102. Josephson MA, Gillen D, Javadi B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation*. 2006;81(5):704-10.

103. Lopez V, Sola E, Gutierrez C, Burgos D, Cabello M, Garcia I, et al. Anterior uveitis associated with treatment with intravenous cidofovir in kidney transplant patients with BK virus nephropathy. *Transplantation proceedings*. 2006;38(8):2412-3.
104. Vats A, Shapiro R, Singh Randhawa P, Scantlebury V, Tuzuner A, Saxena M, et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation*. 2003;75(1):105-12.
105. Wu SW, Chang HR, Lian JD. The effect of low-dose cidofovir on the long-term outcome of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(3):1034-8.
106. Rinaldo CH, Gosert R, Bernhoff E, Finstad S, Hirsch HH. 1-O-hexadecyloxypropyl cidofovir (CMX001) effectively inhibits polyomavirus BK replication in primary human renal tubular epithelial cells. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(11):4714-22.
107. Sener A, House AA, Jevnikar AM, Boudville N, McAlister VC, Muirhead N, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation*. 2006;81(1):117-20.
108. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Neff R, Cheng Y, Abbott KC. Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: an OPTN database analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(5):1312-5.
109. Geetha D, Sozio SM, Ghanta M, Josephson M, Shapiro R, Dadhanian D, et al. Results of repeat renal transplantation after graft loss from BK virus nephropathy. *Transplantation*. 2011;92(7):781-6.
110. Randhawa P BD. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant* 2006;6(9):2000. 2006.
111. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
112. Dall A, Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3 Suppl 2:S68-75.
113. Prince O, Savic S, Dickenmann M, Steiger J, Bubendorf L, Mihatsch MJ. Risk factors for polyoma virus nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(3):1024-33.

114. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005;79(10):1277-86.
115. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13(1):136-45.
116. Awadalla Y, Randhawa P, Ruppert K, Zeevi A, Duquesnoy RJ. HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(10):1691-6.
117. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Mann D, Hirsch HH, Wali R, Ramos E. Negative impact of human leukocyte antigen matching in the outcome of polyomavirus nephropathy. *Transplantation*. 2005;80(2):276-8.
118. Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Major EO, et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(9):2213-21.
119. Comoli P, Basso S, Azzi A, Moretta A, De Santis R, Del Galdo F, et al. Dendritic cells pulsed with polyomavirus BK antigen induce ex vivo polyoma BK virus-specific cytotoxic T-cell lines in seropositive healthy individuals and renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(12):3197-204.
120. Perez-Torres D, Bertran-Pasarell J, Santiago-Delpin E, Gonzalez-Ramos M, Medina-Mangual S, Morales-Otero L, et al. Factors and outcome in BK virus nephropathy in a Hispanic kidney transplant population. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2010;12(1):16-22.
121. Khamash HA, Wadei HM, Mahale AS, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG, et al. Polyomavirus-associated nephropathy risk in kidney transplants: the influence of recipient age and donor gender. *Kidney international*. 2007;71(12):1302-9.
122. Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, Muthukumar T, Chang C, Aull M, et al. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication. *Transplantation*. 2008;86(4):521-8.
123. Li J, Melenhorst J, Hensel N, Rezvani K, Sconocchia G, Kilical Y, et al. T-cell responses to peptide fragments of the BK virus T antigen: implications for cross-

reactivity of immune response to JC virus. The Journal of general virology. 2006;87(Pt 10):2951-60.

124. Ramaswami B, Popescu I, Macedo C, Luo C, Shapiro R, Metes D, et al. The polyomavirus BK large T-antigen-derived peptide elicits an HLA-DR promiscuous and polyfunctional CD4⁺ T-cell response. Clinical and vaccine immunology : CVI. 2011;18(5):815-24.

125. Ramaswami B, Popescu I, Macedo C, Metes D, Bueno M, Zeevi A, et al. HLA-A01-, -A03-, and -A024-binding nanomeric epitopes in polyomavirus BK large T antigen. Human immunology. 2009;70(9):722-8.

126. Awadallah Y, Duquesnoy R, Randhawa P, Shapiro R. HLA susceptibility to BKV infection. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2006;6(3):640; author reply 1.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Böbrek nakli sonrası BK viremi ile ilişkili risk faktörleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Şule ŞENGÜL			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı			
DESTEKLEYİCİ				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

(Signature)

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Böbrek nakli sonrası BK viremi ile ilişkili risk faktörleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			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		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:13-581-14	Tarih: 22 Ağustos 2014		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkat alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın retrospektif dosya taraması olması nedeniyle hastaların kişisel özelliklerinin paylaşılmaması, verilerin araştırma amaçları dışında kullanılmaması ve çalışma sonuçlarının paylaşılmasında kişi mahremiyetinin korunması ön koşulu ile araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Melli
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Yurtkand
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yurtkand
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Yurtkand
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yurtkand
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yurtkand
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yurtkand
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Yurtkand
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yurtkand
Prof.Dr.Güngör UTKAN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yurtkand
Doç.Dr.A. Ruhi SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yurtkand
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yurtkand
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Yurtkand
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Yurtkand
Mühübe SUTAY	İşletme	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	Yurtkand

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

ASLI GİBİDİR