



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ SONRASI BİYOPSİ İLE BK VİRÜS NEFROPATİSİ
TANISI KOYULAN HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melikcan Şahin

Ankara, 2023



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ SONRASI BİYOPSİ İLE BK VİRÜS NEFROPATİSİ
TANISI KOYULAN HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melikcan Şahin

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Turan Çolak

Ankara, 2023

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimi sürecimde sevgi ve saygı çerçevesinde bilgi ve birikimlerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı **Sayın Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL** olmak üzere tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında bana her zaman destek olan, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum ve bilgisini, tecrübesini, hekimlik anlayışını kendime örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım **Sayın Prof. Dr. Turan ÇOLAK'a**,

Desteğini eğitimimin her aşamasında hissettiğim değerli hocam **Sayın Doç. Dr. Ali Kemal OĞUZ'a**,

Bu mesleği seçmek için kendime örnek aldığım, bilgisinden ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım dayılarım **Op. Dr. Yusuf AŞIK ve Dr. Mehmet AŞIK'a**,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk ve gurur duyduğum **değerli tüm çalışma arkadaşlarıma**,

Beni bugünlere getiren, her zaman kendime örnek aldığım, hayatımın her aşamasında koşulsuz destek olan, haklarını hiçbir koşulda ödeyemeyeceğim sevgili aileme, annem **Aysel ŞAHİN**, babam **Ercan ŞAHİN** ve ablam **Gizem ŞAHİN'e**,

Uzmanlık eğitimim, tez çalışmam ve hayatımın her aşamasında bana destek olan sevgili eşim **Kübra ŞAHİN'e**,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Melikcan ŞAHİN

Ankara-2023

ÖZET

Giriş ve Amaç: Böbrek nakli son dönem böbrek hastalığının en etkili tedavi yöntemidir. Son yıllarda artan farkındalık ve eskiye nazaran daha potent immünsupresif tedaviler nedeniyle BK virüsün renal allograft kaybı için önemli bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır. BK virüs nefropatisi tanısı için altın standart allograft biyopsisidir. Bu çalışmada renal allograft alıcılarında biyopsi ile tanı konulan BK virüs nefropatisinin risk faktörlerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2000-Ocak 2022 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde renal transplantasyon gerçekleştirilen 56 hastaya ve patoloji örneklerine ait veriler retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmada sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile araştırılmıştır. Kontrol ve BKVN grupları arasında farklılık olup olmadığı incelenirken normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Bağımsız Gruplarda t Testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için ise Mann-Whitney U Testi ile kullanılmıştır. Nominal değişkenler ise Pearson ki-kare / Fisher Exact Test ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kişilerin BKVN olmasına etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyonda p-değeri $\leq 0,25$ olan değişkenler, çoklu lojistik regresyon modeli için aday değişken olarak belirlenmiştir. Çoklu lojistik regresyon modelinde, Backward LR seçim yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular ve Tartışma: Kontrol grubunda 28, BKVN grubunda 28 olmak üzere toplam 56 hastanın verileri incelenmiştir. Kişilerin %78,6'sı (n=44) erkek, %21,4'ü (n=12) kadındır. Hastaların yaş ortalaması (\pm std.sapma) 39,79 (\pm 11,98)'dur. Her iki grubun cinsiyet, yaş, komorbid hastalıklar, transplantasyon sonrası gelişen komorbidite, peri-DJS varlığı, indüksiyon tedavisi, donör yaşı, donör durumu (canlı, kadavra), biyopsi yapıldığı dönemdeki kreatinin değeri, RRT tipi ve süresi, başlangıç immünsupresif tedavisi, ilaç düzeyleri, kan grubu uyumu, graft kaybı ve mismatch sayısı açısından incelendiğinde anlamlı sonuç elde edilememiştir (p-değerleri sırasıyla 1,000, 0,467, 0,236, 0,788, 0,163, 1,000, 0,945, 0,313, 0,121, 0,089, 0,623, 0,163, 0,667, 0,824, 0,727, 0,289, 0,422, 0,720). Sigara öyküsünün BKVN için risk faktörü olduğu (p-değeri 0,004) saptanmıştır. Bu

durumun sigara dumanının Treg fonksiyonunu etkilemesi sonucunda T hücre mekanizmalarını baskılamasının sonucu olduğu düşünülmektedir. BKVN grubundaki hastaların %82,1'i takrolimus kullanırken, kontrol grubundaki hastaların %46,4'ünün takrolimus kullandığı saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların tedavi rejimleri irdelendiğinde siklosporin kullanımının %32,1 olduğu görülmüştür (p=0,021). Bu veriler ışığında takrolimus kullanımının siklosporin kullanımına oranla daha fazla BKVN'ye neden olduğu ve BKVN için risk faktörü oluşturduğu ortaya konmuştur. Verilerin çoklu lojistik regresyon değerlendirmesinde siklosporin içeren rejimin takrolimus içeren rejime göre %85 daha güvenilir olduğu ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda HLA-C7'nin her iki grup arasındaki dağılımları incelendiğinde p-değeri 0,218 saptanmıştır. Ancak verilerine ulaşılabilen BKVN grubundaki 19 hastanın %26,31'inde, kontrol grubundaki 15 hastanın ise %46,66'sında HLA-C7 varlığı görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemese bile yüzde olarak incelendiğinde BKVN grubundaki hastalardaki HLA-C7 varlığının daha az olması dikkati çekmektedir. Hastaların nakil yapıldığı dönemdeki yaşlarının patoloji fibrozis yüzdelere göre grupları arasındaki dağılımı incelendiğinde grup B'deki yaş ortalaması 45,0 olarak saptanmıştır. Grup A ve C'deki hastaların yaş ortalamasına kıyasla grup B'nin yaş ortalaması daha yüksek olup p-değeri anlamlı bulunmuştur (p=0,044). Transplantasyon sonrasında geçen süre uzadıkça hastaların evrelerinin ilerlediği "sınırdaki" anlamlı olarak saptanmıştır (p=0,056). Dolayısıyla transplantasyon yapıldıktan sonraki süreçte BKVN'nin geç dönemde görülmesi kötü prognozla ilişkilidir. BKV'nin spesifik bir tedavisi olmaması nedeniyle diğer fırsatçı ajanlardan farklılık göstermektedir. BKVN graft kaybına yol açabildiği için erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır. Günümüzde takrolimus optimum tedavi olarak hastaların %85'inde kullanılmaktadır. Bu durum BKVN için erken dönemde taramanın önemini arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: renal transplantasyon, BK virüs nefropatisi, graft kaybı, patoloji fibrozis yüzdesi

ABSTRACT

Introduction and Aim: Kidney transplantation is the most effective treatment for end-stage renal disease. In recent years, due to increased awareness and more potent immunosuppressive treatments compared to the past, it has been understood that BK virus is an important risk factor for renal allograft loss. The gold standard for the diagnosis of BK virus nephropathy is allograft biopsy. This study aimed to analyze the risk factors of BK virus nephropathy diagnosed by biopsy in renal allograft recipients.

Materials and Method: Data on 56 patients and pathology samples who underwent renal transplantation at Başkent University Ankara Hospital between January 2000 and January 2022 were scanned retrospectively. In the study, the suitability of numerical variables to normal distribution was investigated with the Shapiro-Wilk Test. When examining whether there was a difference between the control and BKVN groups, the Independent Groups t Test was used for continuous variables with normal distribution, and the Mann-Whitney U Test was used for continuous variables that did not comply with a normal distribution. Nominal variables were evaluated with Pearson chi-square / Fisher Exact Test. Results were considered statistically significant for $p < 0.05$. First, univariate logistic regression analysis was used to determine the factors affecting BKVN. Variables with a p-value ≤ 0.25 in univariate logistic regression were determined as candidate variables for the multiple logistic regression model. Backward LR selection method was used in the multiple logistic regression model.

Findings and Discussion: Data from total of 56 patients, 28 in the control group and 28 in the BKVN group, were examined. 78.6% (n=44) of the people are male and 21.4% (n=12) are female. The mean age (\pm std.deviation) of the patients is 39.79 (\pm 11.98). Gender, age, comorbid diseases, post-transplant comorbidity, presence of peri-DJS, induction treatment, donor age, donor status (living, cadaver), creatinine value at the time of biopsy, RRT type and duration, initial immunosuppressive treatment, blood levels of drugs, blood group compatibility, graft loss and number of mismatches examined and no significant results obtained (respectively p-values 1,000, 0,467, 0,236, 0,788, 0,163, 1,000, 0,945, 0,313, 0,121, 0,089, 0,623, 0,163, 0,667, 0,824, 0,727, 0,289, 0,422, 0,720). It was determined that smoking history was a risk factor for BKVN (p-value 0.004). This is thought to be the

result of cigarette smoke suppressing T cell mechanisms as a result of affecting Treg function. It was found that 82.1% of the patients in the BKVN group used tacrolimus, while 46.4% of the patients in the control group used tacrolimus. When the treatment regimens of the patients in the control group were examined, it was seen that cyclosporine use was 32.1% ($p = 0.021$). Thus, it has been revealed that tacrolimus use causes more BKVN than cyclosporine use and constitutes a risk factor for BKVN. Multiple logistic regression evaluation of the data revealed that the cyclosporine-containing regimen was 85% more reliable than the tacrolimus-containing regimen. When the distributions of HLA-C7 between both groups were examined in our study, the p-value was found to be 0.218. However, the presence of HLA-C7 is seen in 26.31% of the 19 patients in the BKVN group and in 46.66% of the 15 patients in the control group, for whom data is available. Even though no statistically significant results were obtained, it is noteworthy that the presence of HLA-C7 was less in patients in the BKVN group when examined as a percentage. When the distribution of the patients' ages at the time of transplantation was examined among the groups according to their pathology fibrosis percentages, the average age in group B was found to be 45.0 years. Compared to the average age of the patients in groups A and C, the average age of group B was higher and the p-value was found to be significant ($p = 0.044$). It was found to be significant at the "borderline" level, where the patients' stages progressed as the time passed after transplantation increased ($p=0.056$). Therefore, late occurrence of BKVN after transplantation is associated with poor prognosis. BKV differs from other opportunistic agents in that it does not have a specific treatment. Since BKVN can lead to graft loss, early diagnosis and treatment are important. Today, tacrolimus is used as optimal treatment in 85% of patients. This situation increases the importance of early screening for BKVN.

Key words: renal transplantation, BK virus-associated nephropathy, graft loss, pathology fibrosis percentage

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	ii
Özet	iii
Abstract	v
İçindekiler dizini	vii
Kısaltmalar ve simgeler dizini	x
Tablolar dizini	xiii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi ve Prognozu	4
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Belirti ve Bulguları	4
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı İçin Risk Faktörleri ve Kronik Böbrek Hastalığının Etyolojisi	5
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığında Renal Replasman Tedavileri	5
2.1.5.1. Hemodiyaliz	6
2.1.5.2. Periton Diyalizi	7
2.2. Renal Transplantasyon	7
2.2.1. Renal Transplantasyonun Tarihçesi	7
2.2.2. Renal Transplantasyon Hakkında Genel Bilgiler	8
2.2.3. Transplantasyon Öncesi Alıcı Adayının Değerlendirilmesi	9
2.2.3.1. Yaş	9
2.2.3.2. Psikolojik Değerlendirme	10
2.2.3.3. Sigara Kullanımı	10
2.2.3.4. Obezite ve Kırılgnlık	10
2.2.3.5. Diabetes Mellitus (DM)	10
2.2.3.6. Son Dönem Böbrek Hastalığının Etyolojisi	11
2.2.3.7. Enfeksiyonlar	11
2.2.3.8. Kanser	11
2.2.3.9. Pulmoner Hastalıklar	11

2.2.3.10.	Kardiyovasküler Hastalıklar	12
2.2.3.11.	Nörolojik Hastalıklar	12
2.2.3.12.	Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	12
2.2.3.13.	Doku Uygunluğu İçin İmmünolojik Değerlendirme	13
2.2.4.	Nakil Öncesi Donör Seçimi	14
2.2.4.1.	Canlı Donörler	14
2.2.4.2.	Kadavra Donörler	15
2.3.	Renal Transplantasyon Sonrası Alıcıların Takibi	16
2.3.1.	İmmüsupresyon	16
2.3.1.1.	İndüksiyon Tedavisi	16
2.3.1.2.	İdame İmmüsupresyon Tedavisi	17
2.3.1.3.	İmmüsupresif İlaçların Monitörizasyonu	17
2.3.1.4.	Böbrek Allograft Biyopsisi	18
2.4.	BK Virüs	19
2.4.1.	BK Virüs Nefropatisi	19
2.4.1.1.	Viroloji	19
2.4.1.2.	Epidemiyoloji	20
2.4.1.3.	Viral Replikasyon İçin Risk Faktörleri	21
2.4.1.4.	Hücrel İmmün Yanıt ve Patogenez	22
2.4.1.5.	Klinik	22
2.4.1.5.1.	Virüri ve Viremi	22
2.4.1.5.2.	BKV Nefropatisi	23
2.4.1.5.3.	Diğer Klinik Bulgular	23
2.4.1.6.	Tarama ve Tanı	23
2.4.1.6.1.	Test Yöntemleri	24
2.4.1.6.1.1.	Plazma Kantitatif BKV PCR	24
2.4.1.6.1.2.	İdrar Kantitatif BKV PCR	24
2.4.1.6.1.3.	İdrar Sitolojisi	25
2.4.1.6.1.4.	Allograft Biyopsisi	25
2.4.1.6.2.	Diğer Tanı Yöntemleri	26
2.4.1.7.	Tedavi	26
2.4.1.7.1.	Renal Re-transplantasyon	27

3. Gereç ve Yöntem	28
3.1. Araştırmanın Tipi	28
3.2. Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Çalışmaya Alınma ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri	28
3.3. Araştırmanın Değişkenleri	28
3.4. Araştırmanın İstatistiksel Analizi	30
3.5. Araştırmanın Etik Yönü	31
4. Bulgular	32
5. Tartışma	53
6. Kaynaklar	59

KISALTMALAR DİZİNİ

AAH	Albumin atılım hızı
AKO	Albumin kreatinin oranı
APD	Aletli periton diyalizi
AST-IDCOP	Amerikan Transplantasyon Bulaşıcı Hastalıklar Derneği Uygulama Topluluğu
ATG	Anti timosit globülin
AV	Arteriyovenöz
BKV	BK polyomavirüsü
BKVN	BK virüs nefropatisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
CAI	Chronic allograft injury
CEDİA	Closed enzyme donor immunassey
CMV	Sitomegalovirüs
CNI	Calcineurin inhibitör
CTLA-4	Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein 4
DBD	Donation after brain death
DCD	Donation after cardiac death
DGF	Delayed graft function
DM	Diabetes mellitus
DJS	Double-j stent
EBV	Ebstein-Barr virüs
ECD	Extended criteria donor
EKG	Elektrokardiyogram
ERA	European renal association
FI	Frailty index
FMF	Familial Mediterranean Fever
FSGS	Fokal segmental glomeruloskleroz
GA	Güven aralığı
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
HBV	Hepatit B virüs
HCV	Hepatit C virüs

HD	Hemodiyaliz
HIV	Humon immunodeficiency virüs
HLA	Humon leucocyte antigen
HSV	Herpes simpleks virüs
HT	Hipertansiyon
HTLV	Human T-lymphotrophic virüs
İVİG	İntravenöz immünoglobulin
JCV	JV polyomavirüsü
KAH	Koroner arter hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KVH	Kardiyovasküler hastalık
ME	Miyokard enfarktüsü
MMF	Mikofenolat mofetil
MPGN	Memranöz proliferatif glomerulonefrit
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NK	Natural killer
NODAT	New on set diabetes after transplantation
ODPKBH	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OPTN	Organ procurement and transplantation network
OR	Odds oranı
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PD	Periton diyalizi
PF	Plazmaferez
PKBH	Polikistik böbrek hastalığı
PRA	Panel reaktif antikor
PRED	Prednizolon
PV	Polyomavirüs
ReTx	Re-transplantasyon
RRT	Renal replasman tedavisi
SAPD	Sürekli ayaktan periton diyalizi
SCD	Standard criteria donör
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı

SVO	Serebrovasküler olay
TG	Total glukokortikoid
TIA	Trans iskemik atak
UNOS	United network of organ sharing
VP	Virion protein
VUR	Vezikoüreteral reflü
VZV	Varicella Zoster virüs

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri	3
Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri	4
Tablo 2.3. Kronik böbrek hastalığı belirti ve bulguları	4
Tablo 2.4. Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri	5
Tablo 2.5. Acil diyaliz endikasyonları	6
Tablo 2.6. 2020 yılında renal transplantasyon yapılan hastaların dağılımı	9
Tablo 2.7. Revize edilmiş Banff 2017 sınıflaması	18
Tablo 4.1. Demografik özellikler	32
Tablo 4.2. Renal transplantasyona neden olan etyolojilerin dağılımı	33
Tablo 4.3. Renal replasman tedavi tipleri ve süreleri	34
Tablo 4.4. Donörlerin demografik özellikleri ve transplantasyon yapıldığı zamanki yaş ortalaması	35
Tablo 4.5. Transplantasyon sırasında peri-DJS kullanılan hastalar ve re-transplantasyon yapılan hastalar	36
Tablo 4.6. Transplantasyon sonrası gelişen komorbiditeler	36
Tablo 4.7. İndüksiyon tedavisinde kullanılan ajanlar	37
Tablo 4.8. Transplantasyon sonrası başlanan immünsupresif tedavi rejimleri	38
Tablo 4.9. Biyopsi yapıldığı dönemde uygulanmakta olan tedavi rejimleri	38
Tablo 4.10. Biyopsi yapıldığı dönemde kullanılan ilaçların düzeyleri	39
Tablo 4.11. Kontrol ve BKV grubundaki hastaların kan grubu dağılımları	40
Tablo 4.12. Biyopsi yapıldığı dönemdeki kreatinin değerleri	40
Tablo 4.13. Biyopsi sonrası hastaların takibinde greft kaybı gözlenimi	41
Tablo 4.14. HLA allellerinin kontrol ve BKVN gruplarındaki Dağılımı	42
Tablo 4.15. HLA-C7 varlığının karşılaştırması	43
Tablo 4.16. Mismatch sayısı analizi	44
Tablo 4.17. Fibrozis yüzdelerine göre gruplanmış hastalar	44
Tablo 4.18. Patoloji fibrozis yüzdesi ve komorbid hastalık ilişkisi	45
Tablo 4.19. Transplantasyon sonrası komorbid hastalık, hipertansiyon, NODAT ve malignite gelişimi karşılaştırması	46
Tablo 4.20. Gruplar arasında peri-DJS varlığı karşılaştırması	47
Tablo 4.21. Gruplar arasında RRT değerlendirmesi	47

Tablo 4.22. Transplantasyon yaşı ve transplantasyon tarihinden BKVN tanısı konulan tarihe kadar geçen süre karşılaştırması	48
Tablo 4.23. Alıcı ve vericilerin HLA-A, HLA-B ve HLA-DR açısından gruplar arası karşılaştırması	49
Tablo 4.24. “BKVN” için tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek hastalıkları (SDBH) günümüzde pek çok insanı etkileyen, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Renal replasman tedavisi (RRT) olarak hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve renal transplantasyon uygulanmaktadır. HD ve PD hastaların tedavisinde önemli seçenekler olsa da böbreğin hormonal ve metabolik fonksiyonlarını tam karşılamamaktadır. Bu nedenle SDBH ile izlenen hastalarda en etkin tedavi çeşidi renal transplantasyon olarak kabul edilmektedir.

Renal transplantasyon sonrası gelişen rejeksiyon sayısı, immünsupresif ajan çeşitleri ve tedavi kombinasyonları sayesinde azalmış olsa da renal allograft sağkalımı açısından risk teşkil etmeye devam etmektedir. Renal allograft sağkalımını etkileyen bir diğer önemli risk faktörü de polyoma virüsü ailesinden BK virüsü (BKV)'dür.

BKV'nin dünyadaki erişkinlerde seroprevalansı %75 olarak bulunmuştur. Sağlıklı erişkinlerde asemptomatik olarak izlenirken immün yanıtı düşük veya immünsupresif tedavi alan kişilerde enfeksiyona neden olabilmektedir. Transplantasyon sonrası ilk 1 yılda yoğun immünsupresif tedavi uygulanan renal nakil hastaları enfeksiyon riski altındadır. BKV için artan farkındalık nedeniyle tarama yöntemleri geliştirilmiştir.

Plazma ve idrarda kantitatif PCR yöntemleri çoğu merkezde sıklıkla kullanılsa da renal allograft biyopsisi altın standarttır. 1990'lı yıllarda ilk defa biyopsi ile tanı koyulmuş ve o dönemde saptandığında %50-100 arasında greft kaybına neden olduğu ortaya konmuş. Günümüzde hala kesin bir tedavisi olmaması nedeniyle BKV renal allograft kaybı için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle birçok merkezde plazma ve idrar tarama yöntemleriyle hastalar ilk 2 yıl yakından takip edilmektedir. Merkezimizde klinik olarak şüpheli hastalar plazma ve idrar kantitatif PCR tarama ile birlikte allograft biyopsisi yapılmaktadır. Literatürler incelendiğinde biyopsi ile tanı konulmuş vakalar ile yapılan çalışma azlığı dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda; böbrek nakli yapılmış kişilerin komorbid hastalıkları, nakil yapıldığı dönemdeki yaşı, cinsiyeti, donör durumu (canlı, kadavra), donör cinsiyeti, sigara öyküsü, peri-DJS varlığı, indüksiyon tedavisi, immünsupresif tedavi, HLA uyumsuzluğu, kan

grubu uyumsuzluğu ve ilaç düzeyleri incelenerek risk faktörü analizi yapılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmamızda SV40 ile boyanarak tanı konulmuş hastalar ele alınarak risk faktörlerinin ortaya konması, tedavi rejimlerinin karşılaştırılması ve greft kaybı üzerine etkilerinin incelenmesi ile çalışma sayısındaki azlık nedeniyle literatüre ve renal greft kaybını aza indirgeyebilmek için kliniğe katkı sağlanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) küresel bir halk sağlığı sorunudur. 2017 yılında yayınlanan küresel hastalık yükü çalışmasında dünyada KBH prevalansının %9,1 olduğu ve yaklaşık 700 milyon KBH tanılı hasta olduğu bildirilmiştir (1).

Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevelans Çalışması (CREDIT) ise ülkemizde KBH prevalansının %15,7 olduğunu göstermektedir. Yani ülkemizde her 6-7 erişkinden birinde çeşitli evrelerde KBH bulunmaktadır (2).

Erken evrelerde genellikle asemptomatik olması nedeniyle erken tanı şansı düşüktür. Bunun sonucunda koruyucu ve progresyonu yavaşlatmaya yönelik tedavilerin başlanmasında geç kalınmaktadır. Hastalar genelde son evre öncesi başta kardiyovasküler olmak üzere çeşitli nedenlerle kaybedilmektedir. SDBH tanısı alan hastalara renal replasman tedavilerinin başlatılması gerekmektedir. Bu tedaviler hem hastaların yaşam kalitesini bozmakta hem de maliyet açısından büyük yük getirmektedir.

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

“Kidney Disease Improving Global Outcomes” (KDIGO)’ın KBH’nin değerlendirilmesi ve yönetimi için oluşturulan 2012 tarihli kılavuzunda KBH; hastanın sağlık durumunda sorunlara yol açabilecek böbreğin yapısında veya fonksiyonunda 3 aydan uzun süredir var olan anormal durumlar olarak tanımlanır (3). KBH tanı kriterleri tablo 2.1’de gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri

KBH kriterleri (en ay bir kriterin 3 aydan uzun süredir var olması gerekir)	
Böbrek hasarı belirteçleri	<ul style="list-style-type: none">• Albüminüri (AAH \geq30 mg/24sa; AKO \geq30 mg/g)• İdrar sediment anormallikleri• Tübüler hasar düşündüren anormallikler• Histolojik olarak tespit edilmiş anormallikler• Görüntüleme ile tespit edilmiş yapısal anormallikler• Renal transplantasyon öyküsü
GFH azalması	GFH $<$ 60 ml / dk / 1,73 m ² (GFH kategori G3a-G5)

(AAH: Albümin atılım hızı; AKO: Albümin kreatinin oranı; GFH: glomerüler filtrasyon hızı)

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evrelemesi ve Prognuzu

Kronik böbrek hastalığının etyolojisi altta yatan bir sistemik hastalık varlığı ve böbreğin anatomisinde olan veya olduğu tahmin edilen patolojik bulguların lokalizasyonlarına göre belirlenmelidir. Etiyolojinin belirlenmesi hem prognoz hem de tedavi açısından önem taşımaktadır.

KBH evrelemesinde kullanılan GFH kategorisi ise tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri

GFH kategorisi	GFH (ml / dk / 1,73 m ²)	Açıklama
G1*	≥90	Normal veya yüksek
G2*	60-89	Hafif derecede azalmış GFH
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış GFH
G3b	30-44	Orta-ciddi derecede azalmış GFH
G4	15-29	Ciddi azalmış GFH
G5	<15	Böbrek yetmezliği

*G1 ve G2 kategorileri böbrek hasarına dair kanıt yoksa KBH kriterlerini sağlamaz.

(GFH: glomerüler filtrasyon hızı)

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Belirti ve Bulguları

KBH belirti ve bulguları altta yatan hastalığa ve hastalığın evresine göre değişkenlik gösterir. Erken evrelerde kan basıncı yüksekliği ve/veya idrardaki değişiklikler KBH için uyarıcı semptomlar olabilir. KBH’ye bağlı böbrekle ilgili bulgular evre 3b’den itibaren belirgin hale gelir. Tablo 2.3’te KBH belirti ve bulguları sunulmuştur.

Tablo 2.3. Kronik böbrek hastalığı belirti ve bulguları

• Noktüri (>2 kez/gece)	• Ciltte kuruluk ve pruritus	• Hıçkırık
• Poliüri	• Kirli sarı cilt rengi	• Cinsel işlevlerde azalma
• İdrar yapmada güçlük	• Hipertansiyon	• Uyku bozuklukları
• Hematüri	• Kanama eğilimi	• Bacaklarda his kusuru
• Dizüri	• Malnütrisyon	• Gece krampları
• Susama hissinde artış	• Nefes darlığı	• Psikiyatrik bozukluklar
• Ödem	• Perikardit	• Konsantrasyonda azalma
• Halsizlik, güçsüzlük	• Letarji	• Kemik ağrısı ve deformiteleri

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığı İçin Risk Faktörleri ve Kronik Böbrek Hastalığının Etyolojisi

Bugün için hem dünyada hem de ülkemizde kronik böbrek hastalığının en önemli nedeni diabetes mellitustur (4). Türk Nefroloji Derneği 2020 yılına ait kayıt sistemi verilerine göre Türkiye’de renal replasman tedavisi olarak ilk kez hemodiyalize başlayan hastaların %36,63’ü diyabet ilişkili böbrek hastasıdır (5). Etyolojik nedenlerde ikinci sırada ise hipertansiyon bulunmaktadır (5). Glomerülonefritler, genetik böbrek hastalıkları, ürolojik nedenler, tübülointerstisyel nefritler KBH’nin diğer nedenleridir. Bu etyolojik nedenlerin dışında Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF, “Familial Mediterranean Fever”)’ne sekonder amiloidozis ülkemiz için önemli bir KBH nedenidir. Erken evrelerin genelde sessiz seyretmesi ve hastaların erken evrelerde hastaneye başvuru sıklığının az olması nedeniyle KBH hastalarının büyük bir kısmını da nedeni bilinmeyen KBH hastaları oluşturmaktadır.

Kronik böbrek hastalığı için en önemli risk faktörleri tablo 2.4’te özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri

• Diabetes mellitus (DM)	• Otoimmün hastalıklar	• Dislipidemi
• Hipertansiyon (HT)	• Üriner enfeksiyonlar	• İlaç ve ağır metal toksisitesi
• Kalp ve damar hastalıkları	• Obstrüksiyonlar	• Ailede KBH öyküsü
• Proteinüri	• Sistemik enfeksiyonlar	• Düşük sosyoekonomik durum
• İleri yaş	• Obezite	• Düşük eğitim düzeyi
• Siyah ırk	• Düşük böbrek kitlesi	• Sigara kullanımı

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığında Renal Replasman Tedavileri

SDBH gelişen hastalarda böbrek fonksiyonlarının devam ettirilebilmesi için uygulanan tedavilere renal replasman tedavileri denir. Bunlar diyaliz (hemodiyaliz ve periton diyalizi) ve renal transplantasyondur. Dünya genelinde en yaygın kullanılan yöntem hemodiyalizdir. Ancak renal transplantasyon en uygun tedavi seçeneğidir.

SDBH evresindeki (GFH <15 ml / dk / 1,73 m²) hastalarda diyalize başlama kararı hastanın belirti ve bulguları ile klinik durumu gözeticilerle alınmalıdır. SDBH hastaları için diyalize başlama önerileri KDIGO kılavuzunda aşağıdaki gibi sıralanmaktadır (3):

- Böbrek yetmezliğine bağlı gelişen asit-baz veya elektrolit bozuklukları, kaşıntı, serozit gibi durumlar
- Kontrol edilemeyen kan basıncı yüksekliği
- Kontrol edilemeyen hipervolemi durumu
- Bilişsel bozukluk gelişmesi
- Müdahalelere rağmen hastanın malnütrisyon durumunda düzelme olmaması

Acil diyalize alınma endikasyonları ise tablo 2.5'te sıralanmıştır.

Tablo 2.5. Acil diyaliz endikasyonları

-
- Üremik ensefalopati
 - Üremik kanama
 - Üremik perikardit
 - Diüretik tedavisine yanıtız hipervolemi veya akciğer ödemi
 - Dirençli hiperpotasemi (>6,5 mmol/L)
 - Şiddetli metabolik asidoz (pH <7,15 ve serum bikarbonat <15 mmol/L)
 - Şiddetli bulantı, kusma
-

Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi verilerinde ülkemizde 2020 yılı sonu itibariyle RRT gereksinimi olan SDBH tanılı hastaların (çocuk hastalar dahil) nokta prevalansı milyon nüfus başına 996,8 olarak görülmektedir (5). Toplam 83350 hastanın 60558 (%72,6)'i hemodiyaliz, 3387 (%4,06)'si periton diyaliz ve 19405 (%23,28)'i transplantasyon ile izlenmektedir.

2.1.5.1. Hemodiyaliz

Hemodiyalizin temel prensibi hasta kanı ve diyaliz solüsyonunun yarı geçirgen bir zar aracılığıyla ayrılarak, hasta kanında bulunan üre, kreatinin, fosfor ve diğer üremik toksinlerin diyaliz solüsyonuna geçirilerek vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Hemodiyalizde solütlerin iletimi 3 temel mekanizma ile gerçekleştirilir: Difüzyon, konveksiyon ve adsorbsiyon (6).

Hemodiyaliz işlemi arteriyovenöz (AV) fistül, prostetik greft veya kalıcı kateterler aracılığı ile sağlanabilir. AV fistül en ideal yöntem olarak kabul edilmektedir. Öncelik olarak AV fistül tercih edilmektedir ancak uygulanamadığı durumlarda kalıcı kateter kullanılabilir.

Fakat kalıcı kateter yönteminde enfeksiyon riski çok yüksektir. AV fistüller prostetik greftlerden daha uzun ömürlüdür. Dezavantaj olarak cerrahi sonrası olgunlaşma için daha fazla süre gerektirir. (AV fistüllerde olgunlaşma süresi 6-8 hafta iken greftler için bu süre 2 haftadır.) Prostetik greftlerde AV fistüllere göre enfeksiyon, tromboz ve anevrizma formasyon riski daha fazladır (7). Hemodiyaliz genel olarak diyaliz merkezlerinde doktor tarafından belirlenen sıklıkta (genelde haftada 3 kez) ve sürede (3-5 saat) uygulanırken ev hemodiyalizi daha sık (haftada 5-6 kez) ve daha kısa süreli seanslar şeklinde uygulanır.

2.1.5.2. Periton Diyalizi

Hastanın periton membranı diyalizer olarak kullanılır. Diyaliz solüsyonu kalıcı bir kateter aracılığıyla periton boşluğuna aktarılır. Su ve solütler periton membranının visseral ve parietal yaprakları arasındaki kapiller yataktan diyalizata geçer. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli periton diyalizi (APD) olmak üzere periton diyaliz yöntemleri ikiye ayrılmaktadır. Hemodiyalize kıyasla tedavi her gün uygulandığı için hastanın biyokimyasal değerleri ve volüm durumu daha dengeli seyreder. Hastaların herhangi bir merkeze bağlı kalmadan uygulayabilmesine olanak sağladığı için hastaya daha aktif, bağımsız ve kaliteli bir yaşam olanağı sunar. Rezidü renal fonksiyonlar periton diyalizi ile daha iyi korunur (8).

Periton diyalizinin dezavantajları ise peritonit riski, periton membranında meydana gelen değişiklikler nedeniyle tekniğin daha kısa ömürlü olması, hastada diyaliz hedeflerine ulaşmada zorluk, reflü özofajit ve konstipasyon gibi gastrointestinal sistem ilişkili yan etkilerin sık görülmesi, protein kaybı nedeniyle malnütrisyon, diyaliz solüsyonundan fazla glukoz emilimi nedeniyle hiperlipidemi ve obezite sıklığında artış olarak sıralanabilir (8).

2.2. Renal Transplantasyon

2.2.1. Renal Transplantasyonun Tarihçesi

İnsanda ilk başarılı renal transplantasyon tek yumurta ikizleri arasında 1954 yılında Boston Peter Brent Brigham Hastanesi'nde Dr. Joseph Murray tarafından gerçekleştirilmiş ve alıcı, nakil sonrası 8 yıl yaşamıştır (9). "Transplantasyonun babası" olarak bilinen Sir Peter Medawar 1943 ve 1944 yıllarında tavşanlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmalar ile aynı hayvandaki ikinci deri greftinde daha hızlı ve daha şiddetli bir rejeksiyon gözlendiğini, bu durumun nedeninin ilk deri grefti nedeniyle oluşan aktif immünizasyon olduğunu göstermiştir (10). Hibridoma teknolojisi sayesinde lenfositlerin rejeksiyon sürecindeki

etkileri ortaya çıkarılırken (11), 1966 yılında Kissmeyer-Nielsen allograft üzerinde daha önceden oluşan antikörlerin etkisini göstererek rejeksiyonda humoral komponentin önemini göstermiştir (12).

“Human leucocyte antigen” (HLA) açısından uyumsuz bir donörden böbrek nakli yapıldığında alıcıda bir alloimmün cevap gelişir. Bu cevap da sırasıyla T lenfosit aktivasyonuna, antikör üretimine, kompleman aktivasyonuna, allograft rejeksiyonuna ve transplant yetmezliğine yol açar (13). Erken ve geç dönemdeki akut selüler ve antikör ilişkili rejeksiyonların engellenmesi için immünsupresif ajanlar kullanılır fakat uzun dönem kullanım sonucunda kronik allograft hasarına (“chronic allograft injury”; CAI) yol açabilirler. CAI geç dönemde greft kaybının önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (14).

Ülkemizde ise canlıdan ilk başarılı renal allograft nakli 1975 yılında ve kadavradan ilk başarılı böbrek nakli 1978 yılında Dr. Mehmet Haberal tarafından Hacettepe Üniversitesi’nde gerçekleştirilmiştir (15).

2.2.2. Renal Transplantasyon Hakkında Genel Bilgiler

Nakil canlı donör veya kadavradan gerçekleştirilebilir. “European Renal Association” (ERA) 2019 yılı raporunda kadavra donörden gerçekleştirilen nakillerde 2 yıllık greft sağkalımı %88,3 ve 2 yıllık hasta sağkalımı %94,2 iken canlıdan yapılan nakillerde bu oranlar sırasıyla %95,3 ve %98,1’dir (16). Bu bağlamda canlı donörlerden yapılan nakillerde greft ve hasta sağkalımın kadavradan yapılan nakillere göre daha iyi olduğu görülmektedir.

Hemodiyaliz veya periton diyaliz tedavisine başvurulmadan gerçekleştirilen nakil tipine “preemptif nakil” denir. KDIGO böbrek transplantasyon alıcılarının değerlendirilmesi kılavuzu transplantasyon açısından uygun KBH hastaları için canlı donörden preemptif nakil tedavisinin tercih edilmesini önermektedir (17).

Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi verilerinde görüldüğü üzere 2020 yılında ülkemizde toplam 2499 böbrek transplantasyonu yapılmıştır. Nakil öncesi RRT tipi ve donör kaynağına göre 2020 yılı içinde yapılan böbrek nakillerinin dağılımı tablo 2.6’da gösterilmiştir (5).

Tablo 2.6. 2020 yılında renal transplantasyon yapılan hastaların dağılımı

RRT Yöntemi	Canlı		Kadavra		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hemodiyaliz	662	26,49	204	8,16	866	34,65
Periton diyalizi	64	2,56	25	1,00	89	3,56
Re-transplantasyon	189	7,56	15	0,60	204	8,16
Preemptif nakil	1135	53,42	5	0,20	1340	53,62
Toplam	2250	90,04	249	9,96	2499	100,00

Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N, Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2020’den alınmıştır.

(RRT: renal replasman tedavisi)

Ülkemizde 2020 yılında yapılan böbrek nakillerinde en sık görülen SDBH etyolojileri sırasıyla glomerülonefritler (%19,2), diabetes mellitus (%18,91), hipertansiyon (%16,9) ve polikistik böbrek hastalıkları (%6,3) olarak sıralanmaktadır (5).

KDIGO böbrek transplantasyon alıcılarının değerlendirilmesi kılavuzunda SDBH gelişmesi beklenen G4-G5 (GFH <30 ml / dk / 1,73 m²) KBH hastalarının böbrek transplantasyonu hakkında bilgilendirilmesi ve eğitilmesini önermektedir (17).

2.2.3. Transplantasyon Öncesi Alıcı Adayının Değerlendirilmesi

Uygun adaylar için yaşam kalitesini ve sağkalımı artırması, diyaliz tedavilerine göre daha az maliyetli olması nedeniyle renal transplantasyon tercih edilmesi gereken renal replasman tedavisidir (18, 19). Nakil için uygunluk kararının verilmesi için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Nakil öncesi hastalar değerlendirilirken dikkate alınması gereken faktörler bulunmaktadır:

2.2.3.1. Yaş

Yaşlı popülasyona özgü kırılabilirlik, bilişsel regresyon ve diğer komorbiditelerin sık görülmesi gibi nedenler transplantasyon sonrası dönemde yaşlı hastalarda daha kötü sonuçlar ile ilişkilidir (20). Ancak yeni çalışmalarda morbidite ve mortalitede azalma gözlenmektedir (21).

Aynı komorbiditelere sahip 65 yaş ve üzerindeki donörlerden alınan böbreklerle nakil yapılan hasta grubu ve diyaliz grubunda olan hastalar karşılaştırılmış, yaşlı allograft böbreğe rağmen diyaliz grubunda ölüm riski 2,66 kat daha fazla bulunmuştur (22).

Bu nedenle KDIGO kılavuzu alıcı yaşının diğer komorbiditelerle birlikte değerlendirilmesini, tek başına nakil açısından bir dışlama kriteri olmadığını bildirmektedir (17).

2.2.3.2. Psikolojik Değerlendirme

KDIGO kılavuzu tüm alıcı adaylarının bir profesyonel tarafından özellikle karar verme yetisini etkileyebilecek aktif psikiyatrik hastalık, aktif madde kötüye kullanımı ve uyumsuz davranışlar açısından değerlendirilmesini önermektedir (17).

2.2.3.3. Sigara Kullanımı

Sigara içicilerinde perioperatif respiratuar komplikasyonlarda, nakil sonrası dönemde ise kardiyovasküler hastalık (KVH), malignite ve ölüm riskinde sigara içmeyenlere göre artış görülmektedir (23, 24). KDIGO kılavuzu nakil öncesi ve sonrasında sigara kullanılmamasını, nakilden en az 1 ay önce sigara kullanımının bırakılmasını, ağır sigara içicilerine (≥ 30 paket/yıl) nakil öncesi bilgisayarlı tomografi (BT) ile toraks görüntülemesi yapılmasını önermektedir (17).

2.2.3.4. Obezite ve Kırılgnlık

Obezite, renal transplantasyonun rölatif kontrendikasyonudur. KDIGO kılavuzu özellikle beden kitle indeksi ≥ 35 kg/m² olan hastalarda nakil öncesi diyetisyen değerlendirmesi ve/veya bariyatrik cerrahi yapılmasını önermektedir (17). Kırılgnlık (“frailty”), yaşlanma ve kronik hastalık süreçleri ile ilerleyen fizyolojik rezervde azalmayı tanımlar (25). Nakil zamanı kırılgn olduğu indekslerle (“frailty index”, FI) tespit edilen hastalarda mortalite, greft kaybı daha fazla, hastanede yatış süresi daha uzundur (26). KDIGO kılavuzu FI yüksek olan alıcıların cerrahi öncesi rehabilitasyon açısından değerlendirilmesini önermektedir (17).

2.2.3.5. Diabetes Mellitus (DM)

Etiyolojisi tip 1 ve/veya tip 2 olan DM hastaları renal transplantasyon açısından değerlendirilebilir. Ancak DM tanısı olmayan alıcı adaylarına nakil öncesi tespit

yapılabilmesi için oral glukoz tolerans testleri (OGTT) yapılmalıdır. Transplantasyon sonrası alıcıların %10-40'ında diabetes mellitus gelişir ("New onset diabetes after transplantation"; NODAT) (27). NODAT, kardiyovasküler mortaliteyi artırması nedeniyle nakil sonrası dönemde azalmış sağkalım ile ilişkilidir (27). Nakil öncesi NODAT risk değerlendirmesi açısından hastada obezite, ileri yaş varlığı, ailede diyabet öyküsü olması önemlidir ancak en objektif yöntem OGTT yapılmasıdır (28).

2.2.3.6. Son Dönem Böbrek Hastalığının Etyolojisi

Çoğu primer böbrek hastalıkları nakil sonrası nüks riski oluşturmaktadır. Primer böbrek hastalıkları için nüks oranı %20'lere ulaşabilir ve nakil sonrası 10 yıllık dönemde greft kaybının %8,4'nün nedeni rekürren glomerülonefrittir (29).

2.2.3.7. Enfeksiyonlar

Alıcıda aktif bakteriyel, viral, fungal veya paraziter enfeksiyon varlığında nakil tedavi sonrasına ertelenmelidir. Aktif tüberkülozun nakil öncesi uygun şekilde tedavisi, latent tüberküloz tedavisine ise nakil öncesi veya nakilden hemen sonra (1-2 hafta içerisinde) başlanması önerilmektedir (17). Tüm alıcı adayları viral (HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, VZV, HSV, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, HTLV) ve non-viral patojenler (Sifilis, Stronglyoides, Tüberküloz, Malarya) açısından taranmalıdır.

2.2.3.8. Kanser

Kanser öyküsü olan alıcılarda nakil sonrası mortalite riski, kanser olmayanların 3 katıdır ve kanser öyküsü olan alıcılarda nakil sonrası de novo malignensi gelişme riski de yüksektir (30). Bu nedenle bütün alıcı adaylarının genel popülasyon için önerilen kılavuzlar doğrultusunda malignite açısından taranması gerekmektedir. Kanser öyküsü olan alıcıların nakil öncesi küratif tedavi almış olmaları gerekmektedir.

2.2.3.9. Pulmoner Hastalıklar

Bütün adayların toraks görüntülemesi gerçekleştirilmeli ve ≥ 30 paket/yıl sigara kullanım öyküsü olan hastalara toraks BT, diğer tüm adaylara direkt grafi önerilmelidir. Bütün alıcı adayları sigara bırakılması konusunda bilgilendirilmeli ve gerekirse danışmanlık için yönlendirilmelidir. Ciddi ve geri dönüşümsüz obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı olan hastalara renal transplantasyon yapılması uygun değildir (17).

2.2.3.10. Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyaliz hastalarında mortalitenin en sık nedeni kardiyak hastalıklardır. SDBH ilerledikçe mortalite riski artmaktadır. Transplantasyon açısından değerlendirilen tüm KBH tanılı hastalar genel popülasyona göre kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış riske sahiptir. Bu nedenle bütün adaylar kardiyak hastalık varlığı ve ciddiyeti açısından anamnez, fizik muayene ve elektrokardiyogram (EKG) ile değerlendirilmeli ve kardiyolog görüşü alınmalıdır. Miyokard enfarktüsü (ME) ve/veya stent implantasyonu sonrası nakil zamanlamasında kardiyolog görüşü mutlaka alınmalıdır. Koroner arter hastalığı (KAH) idame medikal tedavisinde bulunan antiagregan, beta-blokör ve statin grubu ajanların kullanımı perioperatif dönemde de önem arz etmekte ve önerilmektedir.

Bütün adaylar periferik vasküler hastalık açısından anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Ciddi aortoiliak hastalık varlığı ise renal transplantasyonun rölatif kontrendikasyonudur (31).

2.2.3.11. Nörolojik Hastalıklar

KDIGO kılavuzu önerileri doğrultusunda inme sonrası en az 6 ay, trans iskemik atak (TİA) sonrası en az 3 ay nakil için beklenmelidir. Özgeçmişinde veya aile öyküsünde subaraknoid kanama öyküsü olan otozomal dominant polikistik hastalığı tanılı hastalarda intrakraniyal anevrizma açısından taranmalıdır. Üremi kaynaklı periferik nöropati düşünülen hastalar acil transplantasyon açısından değerlendirilmelidir.

2.2.3.12. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Aktif peptik ülser semptomları bulunan alıcı adaylarının nakil öncesi *Helicobacter pylori* açısından değerlendirilmesi ve bu hastalara özofagogastroskopi yapılması önerilmektedir. Peptik ülser tedavisi alan hastalarda tanı endoskopik olarak konulup kanıtlandıysa tedavi tamamlanana kadar transplantasyon ertelenmelidir. Akut pankreatit ile izlenen hastalarda ise transplantasyon yapılabilmesi için semptomların gerilemesinden sonra 3 ay beklenmesi gerekmektedir. Akut divertikülit, akut hepatit, akut kolesistit tablosu ile izlenen adaylarda ise nakil tedavi sonrasına ertelenmelidir.

KDIGO kılavuzuna göre kompanse sirozu olan hastalarda izole böbrek naklinin daha uygun olduğu belirtilmektedir. Siroz tanılı tüm alıcı adaylarının hepatoselüler karsinom açısından taranması gerekmektedir.

2.2.3.13. Doku Uygunluğu İçin İmmünolojik Değerlendirme

Transplantasyonda dikkat edilmesi gereken en önemli durum alıcı ve donör arasındaki immünolojik uyumsuzluk sonucunda gelişen allograft disfonksiyonu ve rejeksiyondur. Bu durumu önlemek için nakil öncesi alıcının allografta karşı sensitizasyonunun (allografta karşı oluşturacağı immün yanıtın) incelenmesi önem taşımaktadır.

Böbrek nakli için ilk şart, alıcı ve donör arasında ABO kan grubu ve (“Human Leukocyte Antigen”) HLA sisteminde uyum olmasıdır. HLA antijenleri sınıf I (A, B, C) ve sınıf II (D, DR, DP, DQ) antijenler olmak üzere ikiye ayrılır. Böbrek naklinde daha önemli olan antijenler A, B ve DR antijenleridir.

Alıcı adaylarında immünolojik değerlendirmede yapılması gerekenler (32):

- Kan grubu uyumu
- Doku tiplene testleri
- “Cross-match” (apraz uyum) testi
- Anti-HLA antikorların saptanması
- PRA (panel reaktif antikor) saptanması

Nakil öncesi HLA-A, HLA-B ve HLA-DR şeklinde tiplendirilir. Alıcı ve donör arasındaki HLA uyumsuzluk derecesine “mismatch” denir. Bu durum greft sağkalımı ve rejeksiyon riski üzerinde etkilidir. A, B ve DR başta olmak üzere 3 bölgeden ikişer antijen belirlenerek toplam 6 doku antijeni ile mismatch belirlenir. Bu bölgelerin uyum açısından önem sırası DR>B>A şeklindedir (33).

Herhangi bir HLA antikorunun lenfositler (HLA antijenleri taşıyan) aracılığıyla saptanmasına ‘panel reaktif antikor’ denir. Yüksek PRA yüzdesi, greft kaybı riskinde artış ile ilişkilidir (34).

Cross-match (apraz uyum) testi en önemli immünolojik değerlendirme testi olmakla birlikte hiperakut rejeksiyon riskini öngörmek adına alıcı serumu ve donör lenfositleri karşılaştırılarak yapılır (vericinin HLA antijenlerine karşı alıcıdaki antikorları saptanır). Nakil öncesi yapılan son cross-match testinin pozitif olması nakil için kontraendikasyon oluşturur.

2.2.4. Nakil Öncesi Donör Seçimi

Donörler canlı veya kadavra olabilir. Literatürdeki büyük ölçekli çalışmalar canlıdan yapılan nakillerin kadavra donörlerle yapılan nakillere oranla greft ve hasta sağkalımı açısından daha iyi sonuçları olduğunu göstermektedir (35, 36).

2.2.4.1. Canlı Donörler

KDIGO kılavuzunun canlı donör hazırlığı için önerileri aşağıdaki gibi sıralanabilir (37):

1. Her canlı verici adayını nakil sürecinin faydaları, olası riskleri hakkında bilgilendirilmeli, verici adayının kararını özgürce aldığından emin olunması ve nakil öncesinde her vericiden aydınlatılmış onam alınması gerekmektedir.
2. Verici adayının HLA tiplmesi yapılmalı, ABO kan grubu en az 2 test yapılarak belirlenmelidir.
3. Nakil öncesi vericinin böbrek fonksiyonunu değerlendirmede kullanılması gereken parametre serum kreatinin değeri değil, GFH'dir. GFH <60 ml / dk / 1,73 m² olan kişilerin donör olması uygun değildir.
4. Nakil öncesi albüminüri değerlendirmesi için ilk yapılması gereken test spot idrarda albümin kreatinin oranıdır (AKO). Doğrulama için albümin atılım hızı (AAH) kullanılmalıdır. AAH >100 mg/gün olan hastalar böbrek vericisi olamazlar.
5. Mikroskopik hematüri varlığı vericilerde mutlaka değerlendirilmelidir. Persistan mikroskopik hematüri varsa enfeksiyon açısından tam idrar tetkiki ve idrar kültürü, üriner sistem malignitesi açısından sistoskopi ve diğer görüntüleme yöntemleri yapılmalı, nefrolitiazis açısından hastalar tetkik edilmelidir. Glomerüler hastalık düşünülüyorsa böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Hematürinin altında tedavi edilebilir bir neden varsa kişi tedavi sonrası verici olabilir. Eğer neden IgA nefropatisi ise kişi böbrek vericisi olamaz.
6. Donör nefrektomi öncesi, yapılan görüntülemeler böbrek taşı varlığı açısından değerlendirilmelidir.
7. Vericilerin nakil öncesi kalibre edilmiş cihazla en az iki farklı vizitte kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır ve gerekirse ambulatuar kan basıncı ölçümü planlanmalıdır. Kan basıncı 140/90 mmHg değerinin altında bir veya iki antihipertansif ilaçla kontrol altında tutulabilen ve hedef organ hasarı olmayan hipertansiyon tanılı hastalar verici uygunluğu açısından değerlendirilebilir.
8. Vücut kitle indeksi >30 kg/ m² olan obez hastaların verici olmasına nakil merkezlerinin politikaları doğrultusunda izin verilebilir.

9. Her verici adayına diyabet, gestasyonel diyabet veya ailede diyabet tanısı olup olmadığı sorulmalıdır. Parmak ucu kapiller kan şekeri yüksek tespit edilen adaylardan açlık glukoz ve hemoglobin A1c değerleri gönderilmelidir. Bozulmuş açlık glukozu olan, gestasyonel diyabet öyküsü olan veya birinci derece akrabasında diyabet tanısı olan adaylara OGTT yapılmalıdır. Tip 1 diabetes mellitus tanılı hastalar verici olamazlar.
10. Her verici adayından açlık lipid profili gönderilmelidir.
11. Verici adaylarının nakil öncesi sigarayı bırakmaları gerekmektedir.
12. Verici adayları HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, sifilis, tüberküloz açısından taranmalıdır.
13. Aktif malignitesi olan hastalar böbrek vericisi olamazlar.
14. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH) tanısı olan kişiler böbrek vericisi olamaz. Ailede ODPKBH tanısı olanlar ise genetik test ve görüntüleme yöntemleri ile ODPKBH ekarte edilebiliyorsa verici olabilirler.
15. Her kadın donör adayından beta-HCG gönderilmelidir. Gebeler bağışçı olamazlar. Önceki gebeliklerinde gestasyonel hipertansiyon tanısı alan kadın verici adaylarına nakil sonrası riskler hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Gebelik planı olan verici adayına ise donör nefrektomi sonrası gebeliklerde preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon gelişebileceği konusunda bilgi verilmelidir.

2.2.4.2. Kadavra Donörler

Allograft yetmezliğini değerlendirmede yaş, hipertansiyon, serebrovasküler olay (SVO) ve serum kreatinin değeri (<1,5 mg/dl) kullanılmaktadır. Bu faktörlere göre genişletilmiş kriterleri taşıyan donör (“extended-criteria donor”, ECD) özellikleri şu şekilde tanımlanabilir (38):

- Vericinin ≥ 60 yaş olması
- 50-59 yaş arasındaki vericilerin yukarıdaki 3 risk faktöründen ikisini veya üçünü birden taşıması

ECD kriterlerini bulundurmayan 60 yaşın altındaki tüm vericilere ‘standart kriterli vericiler’ (“standart criteria donor”; SCD) denir. İdeal böbrek vericisi ise; SVO ve/veya HT öyküsü olmayan, serum kreatinin değeri 1,5 mg/dl’den az olan 10-39 yaş arası kişilere denir. 2005 yılında yayınlanan “Organ Procurement and Transplantation Network / United Network of Organ Sharing” (OPTN/UNOS) kayıt sistemi verilerinde canlı vericiden yapılan nakillerde 5 yıllık greft sağkalımı %80 ve 5 yıllık hasta sağkalımı %90 iken bu

oranlar sırasıyla SCD nakillerde %69 ve %90, ECD nakillerde %55 ve %82 olarak görülmektedir (39). ECD nakillerde canlı donör ve SCD nakillere kıyasla greft sağkalımı daha az, postoperatif mortalite riski daha fazladır ancak RRT olarak hemodiyalize devam eden hastalara göre ECD nakil yapılan hastalarda sağkalım daha uzundur (40).

Kadavra greftleri, beyin ölümü gerçekleşmiş (“donation after brain death”, DBD) veya kardiyak ölüm gerçekleşmiş vericilerden (“donation after cardiac death”, DCD) sağlanabilir. DCD greftlerde, DBD greftlere göre gecikmiş greft fonksiyonu daha sık gözlenir ancak greft sağkalımı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (41). Kadavra greft havuzunun önemli bir çoğunluğunu DBD greftler oluşturur ancak DBD greftlere göre dezavantajlı olmalarına rağmen verici havuzunu genişletmek adına son 10 yılda Belçika ve İngiltere gibi ülkeler başta olmak üzere DCD greft kullanımını da artmaktadır (42, 43).

2.3. Renal Transplantasyon Sonrası Alıcıların Takibi

2.3.1. İmmüsupresyon

Alıcı ve vericinin identik ikiz olmadığı durumlarda nakil yapılmasının mümkün hale getirilmesi immüsupresif tedavilerle sağlanmıştır. Renal transplantasyonda immüsupresif tedavi, indüksiyon tedavisi ve idame tedavi şeklinde ikiye ayrılabilir.

2.3.1.1. İndüksiyon Tedavisi

İndüksiyon tedavisinin amacı akut rejeksiyonu önlemeye çalışmak için antijen sunumu sırasında oluşan T hücre cevabını azaltmak veya modüle etmektir. Tedaviye kombine bir şekilde nakil öncesi veya nakil sırasında başlanması önerilmektedir. Yüksek doz metilprednizolon ile IL-2 reseptör antagonisti kullanımı kombinasyon tedavisinde öncelikli olarak önerilmektedir. Alıcı yüksek immünolojik riskli ise kombinasyon tedavisinde IL-2 reseptör antagonisti yerine lenfosit depleksiyonu yapan ajanlar tercih edilmelidir (44).

İndüksiyon tedavisi için kullanılan ilaçlar:

- A. Lenfosit depleksiyonu yapan poliklonal ve monoklonal antikorlar
 - Antitimosit globülin (ATG), Alemtuzumab, OKT3 (Muromonab; anti CD-3 monoklonal antikor)
- B. IL-2 reseptör antagonistleri (anti-CD25 antikorları)
 - Basiliximab, Daclizumab
- C. Yüksek doz metilprednizolon

2.3.1.2. İdame İmmüsupresyon Tedavisi

Akut rejeksiyonu ve greft disfonksiyonunu önlemek için uzun süreli olarak uygulanan tedaviye denir. Kombinasyon tedavisinde mutlaka bir kalsinörin inhibitörü ve bir antiproliferatif ajan kullanılmalıdır. Kombinasyon tedavisinde kortikosteroid de sıkça kullanılmaktadır. KDIGO kılavuzu kalsinörin inhibitörü (“calcineurin inhibitors”; CNI) olarak ilk tercih edilecek ilacın Takrolimus, anti-proliferatif ajan olarak ise Mikofenolat mofetil (MMF) olmasını önermektedir.

İdame tedavide “mammalian target of rapamycin” (mTOR) inhibitörleri kullanılması düşünülüyor ise greftin fonksiyon gösterdiği kesinleşmeden ve cerrahi yaralar iyileşmeden başlanmamalıdır. Nakilden sonraki 2-4 ay içerisinde akut rejeksiyon gelişmediyse idame tedavide kullanılan ajanlar etkin olan en düşük dozlarında kullanılmalıdır. İzlemede CNI dozu azaltılabilir ancak kesilmemelidir (44).

İdame immüsupresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar:

- A. Kalsinörin inhibitörleri
 - Siklosporin, Takrolimus
- B. Anti-metabolitler (anti-proliferatif ajanlar)
 - Azatioprin, Mikofenolat mofetil
- C. mTOR inhibitörleri (Mammalian target of rapamycin inhibitors)
 - Sirolimus, Everolimus
- D. Ko-stimülasyon blokörü
 - Belatacept
- E. Protein kinaz C inhibitörü
 - Sotrastaurin
- F. JAK 3 inhibitörü
 - Tofacitinib
- G. Glukokortikoidler
 - Metilprednizolon, Prednizolon

2.3.1.3. İmmüsupresif İlaçların Monitörizasyonu

CNI düzeyinin erken postoperatif dönemde istenen düzeye gelene kadar gün aşırı ölçülmesi önerilmektedir. Buna ek olarak nefrotoksisite veya rejeksiyon düşündürecek böbrek fonksiyonlarında azalma olması durumunda da CNI düzeyinin ölçülmesi

gerekmektedir. KDIGO kılavuzu MMF ve mTOR inhibitörlerinin de düzeyinin takip edilmesini önermektedir (44).

2.3.1.4. Böbrek Allograft Biyopsisi

KDIGO kılavuzu aşağıdaki durumlarda renal allograft biyopsisi yapılmasını önermektedir (44):

- Serum kreatinin değerinde açıklanamayan, persistan yükselme
- Akut rejeksiyon atağının tedavisi sonrası bazal seviyesine dönmeyen serum kreatinin değeri
- Gecikmiş greft fonksiyonu durumunda (“Delayed graft function”; DGF: Nakil öncesi böbrek fonksiyonlarında nakilden sonra hiç düzelme olmaması veya nakil sonrası birinci haftada diyaliz gerektirecek kadar düşük greft fonksiyonunu tanımlar.)
- Nakilden 1-2 ay sonra böbrek fonksiyonlarında beklenen düzelme olmaması
- İzlemede yeni başlayan proteinüri olması halinde
- Nefrotik düzeyde proteinüri olması halinde renal allograft biyopsisi yapılmalıdır.

Allograft biyopsi bulguları Banff kriterlerine göre tanımlanır. Antikor aracılı rejeksiyon ve T hücre aracılı rejeksiyon için Banff sınıflandırma kriterleri tablo 2.7’de gösterilmiştir (45).

Tablo 2.7. Revize edilmiş Banff 2017 sınıflaması

Kategori 1: Normal biyopsi veya spesifik olmayan değişiklikler
Kategori 2: Antikor aracılı değişiklikler <ul style="list-style-type: none">2.1. Aktif antikor aracılı rejeksiyon2.2. Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon2.3. Rejeksiyon bulgusu olmadan C4d boyanması açısından pozitiflik
Kategori 3: Borderline değişiklikler <ul style="list-style-type: none">3.1. T hücreli rejeksiyon açısından şüpheli (borderline) değişiklikler3.2. Transmural veya intimal arteritin olmadığı borderline değişiklikler
Kategori 4: T hücre aracılı rejeksiyon <ul style="list-style-type: none">4.1. Akut T hücre aracılı rejeksiyon (Grade IA, IB, IIA, IIB, III)4.2. Kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon (Grade IA, IB, II)

C4d, kompleman sisteminin klasik ve mannoz bağlayıcı lektin yolaklarında C4 yıkımı sonucu ortaya çıkan bir üründür. Kompleman aktivasyonuna işaret eder (46). Allograft biyopside peritübüler kapillerde C4d boyanmasına eşlik eden donör spesifik antikor pozitifliği olan alıcılarda antikor aracılı akut rejeksiyon kuvvetle düşünülür.

2.4. BK Virüs

BK polyomavirüsü (BKV) olarak adlandırılan insan polyomavirüsü ve JC polyomavirüsü (JCV) olarak adlandırılan insan polyomavirüsü, 1971'de ilk izole edilen hastaların adının baş harfleri olarak adlandırılmıştır (31, 32).

Polyomavirüs (PV) viryonları, 30 dakika boyunca 50 ° C'ye ısıtmaya dayanabilen, 40 ila 45 nm çapındaki küçük, zarfsız ikosahedral partiküllerdir (30, 44). Viryon protein-1 (VP-1) kapsid proteini, PV serotiplerini, hücresel immün tanıma, nötrleştirici antikorları ve teşhis antikor yanıtlarını tanımlamak için bilgilendiricidir (47 – 57).

2.4.1. BK Virüs Nefropatisi

BK virüsü ilk olarak 1971 yılında üreter darlığı şikayetiyle başvuran bir böbrek nakli alıcısında keşfedildi (58). Ancak biyopsiyle kanıtlanmış ilk kesin BK virüs nefropatisi (BKVN) vakası ancak 1993 yılında tanımlandı (59). BK viremisinin saptanma sıklığının yükselmesiyle ilgili tartışmalar devam etmektedir. En çok üzerinde tartışılan iki konu, artan farkındalık nedeniyle tarama çeşitliliğinin artması ve immünsupresif tedavilerinin potansiyel artmasıdır. BKVN'nin ilk tanımlandığı dönemde sıklıkla %50-100 oranında greft kaybıyla sonuçlandığı rapor edilmişken (60), artan tarama ve disiplinli yaklaşımla son 20 yılda allograft kaybının %15'in altına düşmesi sağlanmıştır (61). Transplantasyon sonrası insidansın en yüksek olduğu dönem ikinci ve altıncı ay arasındaki dönemdir.

2.4.1.1. Viroloji

BK virüsü küçük, zarfsız, ikosahedral, kapalı dairesel, çift sarmallı bir DNA virüsüdür ve Polyomavirüs ailesinin bir üyesidir (62). Virüsün genomu üç bölgeden oluşur: büyük T ve küçük t antijenlerinin erken kodlama bölgesi (büyük ve küçük tümör antijeni), kodlamayan kontrol bölgesi ve geç kodlama bölgesi.

T antijeninin p53 ve protein Rb'ye bağlanma eğilimi vardır, bu da konakçı hücrelerde hücre döngüsünün başlamasına ve ardından kalıcı enfeksiyona neden olur. Kodlamayan kontrol

bölgeleri, replikasyonun kökenini ve transkripsiyonu modüle edebilen güçlendirici elemanları içerdiğinden virüsün patogeneze önemli bir katkıda bulunur. Kodlamayan kontrol bölgelerindeki mutasyonlar, diğer hücre tiplerinde replikasyona izin verilmesine, hücre tropizmine ve replikasyon oranlarının değişmesine neden olur (63 – 65). Bu mutasyonlar, böbrek nakli alıcılarında klinik olarak anlamlı viral replikasyona sahip yüksek BK virüsü yükleriyle ilişkilidir (64).

Geç kodlama bölgesi, agnoprotein ve viral kapsid proteinlerini (VP-1, VP-2 ve VP-3) kodlar. Agnoprotein, viral kapsidlerin toplanmasından ve viryonun hücrelerden salınmasından sorumludur (66). VP-1, hücrel reseptörlerle birleşen ve genetik heterojenliğe sahip ana yapısal proteindir. Bu proteindeki heterojenlik nedeniyle viral genotip I'den VI'ya kadar sınıflandırılma yapılmıştır. Serotip I baskın genotiptir ve klinik açıdan önemli viral hastalıkların çoğunda rol oynar. Bir serotipe karşı antikor üretilmesinin diğer türlere karşı kalıcı koruma sağlamaması dikkat çekicidir (67, 68). VP-2 ve VP-3 nükleer konum sinyalleri olarak görev yapar ve böylece viryonların konakçı hücre çekirdeğine doğru yönlendirilmesine yardımcı olur. Ek olarak VP-3, adenosin difosfat-riboz polimerazın aktivasyonuna yol açarak adenosin trifosfatın (ATP) tükenmesine ve hücre ölümüne yol açar (60).

2.4.1.2. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda dünyada erişkin BKV seroprevalansı %75 (%46 - %94) olarak bulunmuştur (52). Primer enfeksiyon erken çocukluk döneminde çoğunlukla asemptomatik olarak geçirilir (51). BKV antikorlarının seroprevalansı, 2-4 yaş arasındaki çocukluk döneminde keskin bir şekilde %20'den %90'a kadar artar ve yetişkinlik döneminde azalır (69 – 71).

Virüsün bulaşmasının birincil yolları oral, gastrointestinal ve solunum yolları dahil olmak üzere mukozal temastır. Primer viremiden sonra BK virüsü böbrek ve üroepitelyal hücrelere sığınarak yaşam boyu latent/kalıcı enfeksiyona neden olur (62). Enfeksiyon virüri, viremi ve allograft nefropatisi şeklinde kronolojik olarak gelişir (51, 52). Böbrek nakli alıcılarının yaklaşık %30'unda virüri, %12'sinde viremi tespit edilir (72, 54). Virüsün başlangıcından sonra, böbrek nakli alıcılarının yaklaşık %50'sinde 2-6 haftalık bir süre içinde viremi gelişir (54, 73 – 76). İdrar BK viral yükünün $>8 \log_{10}$ c/mL olması vireminin başlangıcını öngörürken, plazma BK viral yükünün $>4 \log_{10}$ c/mL olması daha

yüksek oranda biyopsiyle kanıtlanmış BKVN ile ilişkilidir (74, 77). Plazma BK viral yükünün $>6 \log_{10}$ c/mL olması ise SV40 immünohistokimyasal boyasıyla boyanan ileri BKVN patolojisi ve ilerlemiş infiltrasyon için öncü belirteçtir (78,79). En güncel kayıt verilerine göre böbrek nakli alıcılarının %1-10'unda BKVN gelişmektedir (74, 80, 81).

2.4.1.3. Viral Replikasyon İçin Risk Faktörleri

Risk faktörleri immünsupresif tedavi yoğunluğu, alıcıya bağlı faktörler, vericiye bağlı faktörler ve alıcı-verici arasındaki etkileşim olarak 4 ana kategoride incelenebilir.

- **Alıcıya bağlı risk faktörleri:** İleri yaş (82, 83), HLA-C alleli (84) ve DM (58)
- **Vericiye bağlı risk faktörleri:** BKV'ye karşı azalmış immün yanıt ve transplantasyon öncesi BKV virürisi
- **İmmünsupresif tedavi yoğunluğu:** BK viremisine en sık transplantasyon sonrası erken dönemde immünsupresif tedavi yüksek yoğunlukta iken rastlanır. Bu nedenle BK viral replikasyonu ile ilişkili en önemli faktör olarak kabul edilir. BK viremisinin varlığının daha yüksek düzeyde immünsupresyonu yansıtmaktadır. BK viremisine eşlik eden BKVN olup olmaması idame immünsupresif ajanların/kombinasyonların doz ayarlamasıyla ilişkilidir (73, 85 – 91). Çalışmalar takrolimusun siklosporinden daha yüksek BKV enfeksiyonu riskine işaret edebileceğini göstermiştir. Siklosporin, MMF'nin enterohepatik yeniden dolaşımını inhibe eder ve eğri altında daha düşük mikofenolik asit alanıyla sonuçlanır (82, 92 – 94). mTOR inhibitörleri ise daha az immünsupresif olmaları nedeniyle takrolimus ve siklosporine göre daha düşük riskle ilişkilendirilebilir (95–97).
- **Alıcı-verici arasındaki etkileşim:** Verici pozitif ve BKV açısından negatif alıcının yüksek riskli serostatüsü (34, 98), ABO uyumsuzluğu, HLA uyumsuzluğu (99), gecikmiş greft fonksiyonu (52), nakledilen böbreğin reddi veya iskemisi (100) ve üreteral stent yerleştirilmesi (52).

Alıcıda HLA-B51 pozitifliği ve polikistik böbrek hastalığı varlığının BKVN gelişimine karşı koruyucu faktörler olduğu gösterilmiştir (101, 102). HLA-B51 pozitifliği, yüksek derecede immünojenik sitotoksik T hücrelerinin varlığı ile ilişkilidir. Bu nedenle hastalarda BKVN oluşumundaki 5 kat azalmayı açıklayabilir (101).

2.4.1.4. Hücresel İmmün Yanıt ve Patogenez

BK viremisinin hafifletilmesi ve temizlenmesi, hem CD4 hem de CD8 hücrelerinin önemli bir rol aldığı hücresel immün yanıtla sağlanır (103). Vireminin temizlenmesi 1 aydan kısa sürede oluşan T hücre yanıtıyla ilişkili iken, BKVN gelişen hastalar ise virüse karşı hücresel immün yanıt geliştirmesi için ortalama 5 aylık bir süreye ihtiyaç duymaktadır (104). CD8 ile güçlü immün yanıt düşük miktarda kanda ve idrarda viral yük oluşumuna neden olur. Bununla birlikte immün yanıtın düşük olması yüksek viral yük ve virüsün varlığının devamına neden olmaktadır. CD4 tarafından BK'ya yönelik üretilen sitokinlerin de benzer etkisi mevcuttur (105).

BKV çocuklukta geçirildikten sonra Bowman kapsülün sıklıkla paryetal epitelyumunda, renal tübül epitelinde ve transizyonel epitelde latent olarak kalır (106 – 108). Diğer bulunduğu bölgeler ise prostat bezi, testis, seminifer tübül, serviks, vulva ve lenf nodu dokusu olarak özetlenebilir. İmmüsupresif tedaviyle birlikte hücresel immün yanıtın baskılanmasıyla latent enfeksiyon aktive olabilir. Tübüler epitelin hasarlanması ortaya çıkan viral replikasyon ve bunun sitopatik etkisinden kaynaklanır. Devam eden inflamasyon, profibrotik yolların aktivasyonuna yol açar. Bu durum sonucunda önce interstisyel fibrozis, takibinde tübüler atrofi ve son olarak da nefron kaybıyla sonuçlanır (109). BKVN patofizyolojisinde mRNA'lar da rol almaktadır. Aynı zamanda hücresel rejeksiyonda da etkili oldukları için BKVN ve akut hücresel rejeksiyon ayırımı yapılmasını zorlaştırırlar (110).

2.4.1.5. Klinik

2.4.1.5.1. Virüri ve Viremi

Virüri, BKV enfeksiyonunun en erken bulgusudur ve nakil sonrası birinci yılda hastaların yaklaşık üçte birini etkilemektedir (111, 112). Virüri, BKVN gelişimi konusunda uyarıcı olarak duyarlı bir belirteç olsa da spesifik değildir (113). İdrarda BKV'nin dökülmesi sağlıklı yaşlı yetişkin hastalar, hamile kadınlar ve hücresel bağışıklığı baskılanmış diğer hastalar arasında da yaygındır ve genellikle klinik sonuçlara yol açmaz (114, 115).

Virüriyi takiben birkaç hafta içerisinde viremi gelişir; en sık idrar viral yükü yüksek ve sürekli virürisi olanlarda görülür (113, 116 ,117). Viremi transplantasyon sonrasındaki ilk 1 yılda daha sık görülürken, ilk 6 aydaki görülme oranı daha yüksektir. Buna ek olarak BKVN gelişimine yönelik virüriden daha büyük bir öngörücü değere sahiptir (111, 117).

Viremi, BKVN'li hemen hemen tüm hastalarda bulunur ve BKVN'nin gelişimi için yaklaşık %40-65'lik bir pozitif prediktif değeri vardır (116, 118).

2.4.1.5.2. BKV Nefropatisi

Transplantasyon sonrası insidansın en yüksek olduğu dönem ikinci ve altıncı ay arasındaki dönemdir. Vakaların çoğu ilk yılda meydana gelirken, yıllar sonra da ortaya çıkabilir (119). Enfeksiyonun tedavisi olmazsa, ilerleyici renal allograft fonksiyon bozukluğu ve allograft kaybı aylar içinde ortaya çıkar (120). Allograftta interstisyel inflamasyonu tetikleyerek fibrozis ve tübüler hasar meydana getirerek bu duruma neden olur.

2.4.1.5.3. Diğer Klinik Bulgular

Hemorajik sistit nadir görülen bir BKV enfeksiyonu belirtisidir, ancak hematopoetik hücre nakli alıcıları arasında en sık bildirilen BKV enfeksiyonu belirtisidir (121,122). BKV ile genitoüriner kanserlerin gelişimi arasında, büyük ölçüde hayvan modellerinde viral ilişkili onkogenез ve virüsün, hücreleri in vitro olarak dönüştürme kabiliyetine dayanan şüpheli bir bağlantı vardır (123 – 125).

2.4.1.6. Tarama ve Tanı

Transplantasyon sonrası tarama: BKV taramasının ve klinik olarak anlamlı BKV viremili hastalarda immünsupresif tedavideki preempitif azaltmanın, hastaların çoğunda BKVN'ye ilerlemeyi önlediğini göstermektedir (126, 127). Optimum tarama stratejisi belirlenmemiştir ve yaklaşımlar nakil merkezleri arasında farklılık gösterir (128 – 130).

KDIGO ve Amerikan Transplantasyon Bulaşıcı Hastalıklar Derneği Uygulama Topluluğu (AST-IDCOP) kılavuz önerileri doğrultusunda (131,132):

- Nakil sonrası ilk 6 ay ayda bir, sonra iki yıla kadar üç ayda bir ve sonra nakil sonrası beş yıla kadar yıllık
- Ne zaman renal allograft disfonksiyonu meydana gelirse veya allograft disfonksiyonu için allograft biyopsisi yapılmışsa; klinik cevap, viremi derecesine, hastanın immünsupresif rejimine ve allograft işlev bozukluğunun varlığına bağlı olarak değişmektedir. Pozitif veya klinik olarak anlamlı kabul edilen eşik plazma BKV viral yükü, kullanılan yöntemlere göre değişir. Genel olarak, >1000 kopya / mL seviyelerinin çoğu yöntemde pozitif olduğu kabul edilir ve >10.000 kopya / mL seviyelerinin biyopsi ile kanıtlanmış BKVN ile korele olduğu görülür. Bununla

birlikte, BKV DNA'sının miktar tayini konusunda laboratuvarlar arasında değişkenlik olabilmektedir.

- Viremili (viral yükü >1000 kopya/ml) ve normal allograft fonksiyonlu hastalarda tipik olarak immüsupresyon azaltılır ve viral yükün azaldığından emin olmak için iki veya dört haftada bir viral yük monitorizasyonu yapılır.
- Viremili ve yeni başlayan allograft fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, genellikle immüsupresyon azaltılır ve iki veya dört haftada bir viral yük takip edilir. Allograft disfonksiyonunun nedeni belirsiz ise allograft biyopsisi yapılır.

2.4.1.6.1. Test Yöntemleri

2.4.1.6.1.1. Plazma Kantitatif BKV PCR

Plazma BKV DNA'sının gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile miktar tayini, çoğu merkezde BKVN için tercih edilen tarama testidir (135,136). Plazma kantitatif PCR ile BKV viremisinin saptanması, BKVN tanısı için hem çok sensitif (%100) hem de çok spesifiktir (%88). BKVN tespitinde idrar BKV PCR ve üriner sitolojiye göre daha yüksek pozitif bir prediktif değeri vardır (sırasıyla %50-60 karşılık %40 ve %29) (133,134).

Viremi saptandıktan sonra plazma BKV PCR takibi yapılmalıdır. Çünkü BKV viremi için yapılan immüsupresyon azaltılmasından hemen sonra BKV viremisinde azalma olmaktadır, fakat virürideki azalma haftalar ve aylar sonra olmaktadır (127). BKVN'nin histolojik kanıtlarının yokluğunda bile kalıcı yüksek dereceli viremi, allograft fonksiyonlarının kötüleşmesi ve allograft kaybı riski ile ilişkilidir (120). BKVN tanısı koymak için belirlenmiş bir BKV viremi değeri bulunmamaktadır. Bununla birlikte çoğu uzman özellikle üç haftadan uzun süren ≥ 10.000 kopya/mL BKV viral yükünün BKVN ("olası" BKVN) için oldukça destekleyici olduğu kabul edilmektedir (131, 135).

2.4.1.6.1.2. İdrar Kantitatif BKV PCR

BKVN taramasında virüri saptanan hastaların yarıya yakınında viremi veya BKVN gelişmeyeceği için idrar kantitatif BKV PCR taramada tercih edilmemektedir. Bazı merkezler, bu testin yüksek duyarlılığı ve daha az invaziv niteliği göz önüne alındığında, idrar PCR ile taramayı tercih eder ve virüri tespit edilen hastalarda plazma PCR tarama testini kullanır (136). Bununla birlikte, bazı çalışmalar, yüksek dereceli virürinin tespit

edilmesinin klinik olarak önemli viremiyi öngörmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (117, 137).

2.4.1.6.1.3. İdrar Sitolojisi

Nadiren BKVN taraması için tercih edilir. Buna rağmen enfekte olmuş hücrelerde karakteristik sitopatolojik değişiklikler izlenir. Bu değişiklikler güçlü bir şekilde BKV enfeksiyonunu işaret eder. Bu karakteristik değişikliklere sahip hücreler, renal karsinom hücrelerini andırdığı için decoy hücresi olarak isimlendirilir.

2.4.1.6.1.4. Allograft Biyopsisi

Allograft biyopsi BKVN'yi teşhis etmek, ciddiyetini değerlendirmek ve eşlik eden diğer patolojileri değerlendirmek için altın standarttır. BKVN'nin kesin tanısı, böbrek biyopsisinde aşağıdaki bulguları gerektirir (135, 138, 139):

Karakteristik sitopatik değişiklikler:

- a. Çevresinde bir halo olmayan intranükleer bazofilik viral inklüzyonlar
- b. İnfekte hücrelerde anisonükleozisi, hiperkromazisi ve kromatin kümelenmesi (140 – 142)
- c. Tübüler hasar alanlarında interstisyel mononükleer veya polimorfonükleer hücre infiltrasyonları
- d. Tübüler hücre apoptozisi, hücre dökülmesi, deskuamasyon ve tübülde düzleşmiş epitelyal bölgeler ile karakterize edilen tübüler hasar
- e. Tübüler bazal membranın lenfosit geçirgenliği ile kendini gösteren tübülit
- f. Elektron mikroskopunda, intranükleer viral inklüzyonlar (30-50 nm çapında) ve tübüler hasarı gösteren tübüler hücre nekrozu, belirgin lizozomal inklüzyonlar, luminal protein ve hücre silindirler
- g. Özellikle direkt BKV'ye karşı veya SV40 büyük T antijeni ile çapraz reaksiyona giren antikolar ile pozitif immünohistokimyasal testler

Erken BKVN lokal olduğu için tercihen medullayı içeren en az iki biyopsi örneği incelenmelidir (126, 138, 143). BKVN için yapılan renal allograft biyopsileri Banff sınıflamasına göre değerlendirilebilir. Bu değerlendirme intrarenal polyomavirüs replikasyon / yük seviyeleri (pvl) ve Banff interstisyel fibroz (ci) skorları ile yapılır (144).

Pvl skoru, kesitteki tüm biyopsi numunesinde pozitif tübüller saptanarak genel bir yüzde tahmin edilerek hesaplanır. Buna göre üç pvl seviyesi tanımlanır: pvl 1 = <%1, pvl 2 = %1

ila 10, pvl3 => %10 pozitif tübül / kanallar. Banff intersisyal fibrozis (ci) skorunda fibrozis yüzdelere göre ci 0 = <%5, ci 1 =%6-25, ci 2 = %26-50, ci 3 =>%50 olacak şekilde sınıflandırılmıştır.

PVN sınıfları 3'e ayrılır. Bu sınıflar aşağıda belirtildiği gibi düzenlenmiştir:

- PVN sınıf 1 (grup A) – pvl 1, ci \leq 1
- PVN sınıf 2 (grup B) – pvl 1, ci \geq 2 veya pvl 2, herhangi bir ci skoru veya pvl 3, ci \leq 1
- PVN sınıf 3 (grup C) – pvl 3, ci \geq 2.

Böbrek biyopsisinde allograft rejeksiyonu ile BKVN benzer özellikler gösterebilir (47, 145). BKVN genellikle podositler veya endotel hücreleri yerine tübüler epitel hücrelerindeki BKV inklüzyonları, tübüler immünohistolojik bulgular ve viral infeksiyonun in-situ hibridizasyon bulgularının varlığıyla rejeksiyondan ayrılır (140).

BKVN'ye eşlik eden akut rejeksiyonu tanımlayabilmek de ayrı bir durumdur (140, 146, 147). BKVN'li bir biyopside eşlik eden T hücre aracılı rejeksiyon tanısı koymak zordur çünkü bu iki hastalığın hem histolojik özellikleri hem de transkripsiyonel profilleri benzerdir (110). Genel olarak, yaygın tübülitlerin viral sitopatik değişikliklerden uzak bölgelerde bulunması eşlik eden bir akut rejeksiyon olduğunu göstermektedir. Peritübüler kılcal damarlar boyunca endarterit, fibrinoid vasküler nekroz, glomerülit ve C4d birikimlerinin birlikte ortaya çıkması eşzamanlı rejeksiyonun kesin kanıtıdır. Eş zamanlı rejeksiyonu olmayan BKVN'li bazı hastalarda tübüler bazal membranda C4d birikimleri olabilir (135, 148).

2.4.1.6.2. Diğer Tanı Yöntemleri

BKVN'li hastaların idrarında elektron mikroskopisi ile 'Haufen' olarak adlandırılan, döküm benzeri, üç boyutlu polyomavirüs agregatları gösterilebilir (149 – 151). Ancak sadece elektron mikroskobu ile saptanabildiği için yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.4.1.7. Tedavi

BKVN'ye yönelik spesifik antiviral tedaviler olmadığı için, tedavi yönetimin temel taşı immüno-supresif ilaçları azaltmaktır (131, 132, 135). Ancak immüno-supresyonu azaltmak için

belirlenmiş bir yaklaşım bulunmamaktadır. Tedavi nakil merkezleri arasında farklılık göstermekle birlikte çoğu zaman kişiselleştirilerek uygulanır.

İlk basamak olarak immüsupresif tedavi dozunun azaltılması çoğu hastada etkili olmaktadır. İmmüsupresif tedavi dozunun azaltılmasına rağmen progresif allograft disfonksiyonu olan hastalar için, antiviral (leflunomid, sidofovir, kinolon grubu antibiyotikler) ve / veya immünmodülatör (İntravenöz immün globülin (İVİG)) aktiviteye sahip ajanlar denenebilir. Ancak, bu yaklaşımın etkinliği kanıtlanmamıştır. Leflunomid, sidofovir veya kinolon grubu antibiyotikler bazı çalışmalarda denenmiştir, ancak sonuçlar tutarlı değildir.

Akut rejeksiyon, BKV viremili veya BKVN'si olan ve bu nedenle immüsupresyonu azaltılan hastaların %8 ila 12'sinde meydana gelebilir (127, 138, 152). İmmüsupresif tedavi dozunun azaltılmasını takiben serum kreatinin düzeyi yükselen hastalarda akut rejeksiyon akla gelmelidir.

2.4.1.7.1. Renal Re-transplantasyon

BKVN sonucunda allograft kaybı olan hastalarda yeniden transplantasyon makul bir seçenektir ve başarılı bir şekilde gerçekleştirilmektedir (153 – 156). Yeniden nakil öncesi BKV replikasyonunun kaybolduğundan emin olunmalıdır. Buna rağmen aktif BKVN'li ve viremili hastalara başarılı canlı nakiller yapıldığı da rapor edilmektedir (157). Yeniden transplantasyona devam etmeden önce BKV viremisinin tamamen kaybolmasını beklemek önerilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma retrospektif bir kohort çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Çalışmaya Alınma ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Araştırmanın evrenini, Ocak 2000-Ocak 2022 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde renal transplantasyon gerçekleştirilen 1338 hasta içerisinde renal allograft biyopsisi yapılan 152 hasta oluşturmaktadır. Dışlama kriterleri sonrasında çalışmanın örnekleme 28 hasta BKV nefropati grubu ve 28 hasta kontrol grubu olmak üzere toplam 56 hasta olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olan hastalar
- Nefroloji ve Transplantasyon kliniklerinde düzenli takip edilmeyen ve verilerine ulaşılamayan hastalar
- Renal allograft biyopsisi ile tanı konulamayan hastalar

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Renal allograft biyopsi ile tanı almış olmak
- Nefroloji ve Transplantasyon kliniklerinde düzenli takip edilen ve verilerine ulaşılan hastalar

3.3. Araştırmanın Değişkenleri

Hastanemiz Organ Nakli Merkezi'nde indüksiyon tedavisi; orta-yüksek immünolojik riskli hastalarda, HLA uyumsuzluğu olan ve kadavra nakillerinde uygulanmaktadır. Hastaların başlangıç idame tedavisi kortikosteroid, mikofenolat mofetil/mikofenolik asit ve takrolimus/siklosporin/sirolimus kombinasyonudur.

Hastane elektronik veri tabanı ve dosya bilgileri vasıtasıyla hastaların yaş, cinsiyet, nakil yaşı, donör çeşidi (canlı, kadavra), donör yaşı ve cinsiyeti, kronik böbrek hastalığı etyolojisi (DM, hipertansiyon, glomerulonefrit, malignite), renal replasmanı tedavisi (RRT) tipi ve süresi, komorbid hastalık varlığı, nakil sonrası gelişen komorbid hastalıklar

(NODAT, malignite), sigara öyküsü, alıcı ve verici kan grupları, alıcı ve verici HLA grupları, HLA uyumsuzluğu sayısı, PRA, nakil sonrası uygulanan indüksiyon tedavisi (total glukokortikoid (TG), ATG, PF, İVİG, Basiliksımab, Rituksımab), nakil sonrası başlangıç immüsupresyonu, renal allograft biyopsi zamanında kullanılan immüsupresyon tedavisi, greft kaybı varlığı, nakil sırasında peri-DJS (üreteral stent) varlığı, biyopside saptanan fibrozis yüzdesi, ilaç düzeyleri (sirolimus, siklosporin ve takrolimus), biyopsi zamanı saptanan kreatinin değeri ve re-transplantasyon varlığı ile ilgili veriler Ocak 2023'e kadar analiz edildi.

Cinsiyet: Bu değişkenin yüzde dağılımı kategorik incelenmiştir.

Yaş: Hastaların doğum tarihi esas alınarak biyopsi yapıldığı sıradaki yaşları hesaplanmış ve ortalama, ortanca, minimum, maksimum olarak sunulmuştur.

Hipertansiyon/Diabetes mellitus/Glomerulonefrit/Malignite: Var veya yok olarak yüzde dağılım ile sunulmuştur.

Nakil yaşı: Hastaların doğum tarihi esas alınarak nakil yapıldığı sıradaki yaşları hesaplanmış ve ortalama, ortanca, minimum, maksimum olarak sunulmuştur.

Donör çeşidi: Canlı donör ve kadavra donör olarak iki'ye ayrılmıştır.

Donör yaşı: Canlı donörlerin doğum tarihi esas alınarak nakil yapıldığı sıradaki yaşları hesaplanmış ve ortalama, ortanca, minimum, maksimum olarak sunulmuştur.

Donör cinsiyeti: Canlı donörlerin yüzde dağılımı kategorik incelenmiştir.

Kronik böbrek hastalığı etyolojisi: Hipertansiyon, Tip1 ve 2 Diabetes Mellitus, Glomerulonefrit ve Malignite varlığı şeklinde kategorize edilmiştir.

Komorbid hastalık: Var/yok şeklinde kategorize edilip yüzde dağılımı şeklinde incelenmiştir.

Tranplantasyon sonrası komorbid hastalık varlığı: Diabetes Mellitus (NODAT (new on-set diabetes mellitus after transplantation)) ve malignite şeklinde kategorize edilmiştir.

Tranplantasyon öncesi tedavi varlığı ve süresi: Renal replasman tedavisini HD (hemodiyaliz), periton diyalizi (PD), hem HD hem de PD alanlar ve hiç tedavi almayan şeklinde kategorize edilmiştir.

Sigara öyküsü: Var/yok şeklinde kaydedilmiştir.

Peri-DJS varlığı: Transplantasyon sırasında DJS uygulanan hastalar var/yok şeklinde kaydedilmiştir.

Kan grupları: Alıcı ve vericilerin kan grupları 0 Rh (+)/(-), A Rh (+)/(-), B Rh (+)/(-), AB Rh (+)/(-) olarak kategorize edilip yüzde dağılımı gösterilmiştir.

HLA alıcı ve verici alelleri: HLA-A, HLA-B, HLA-DR şeklinde kategorize edilip alellerin görülme sıklığı yüzdesel olarak incelenmiştir.

HLA uyumsuzluğu: HLA alıcı ve verici arasındaki aleller incelenerek mismatch sayısı belirlenip ortalama, ortanca, minimum ve maksimum olarak sunulmuştur.

Transplantasyon sonrası indüksiyon tedavisi: Total glukokortikoid (TG), ATG, Plazmaferez, Basiliksimab, İVİG, Rituksimab şeklinde kategorize edilip yüzde dağılımı gösterilmiştir.

Transplantasyon sonrası başlangıç immünsupresif tedavisi: Bütün hastalarda kortikosteroid ve mikofenolat mofetil/mikofenolik asit tedavisine ek olarak kullanılan takrolimus, sirolimus ve siklosporin tedavileri şeklinde kategorize edilip yüzde dağılımı gösterilmiştir.

Biyopsi anında kullanılan immünsupresif tedavisi: Bütün hastalarda kortikosteroid ve mikofenolat mofetil/mikofenolik asit tedavisine ek olarak kullanılan takrolimus, sirolimus ve siklosporin tedavileri şeklinde kategorize edilip yüzde dağılımı gösterilmiştir.

İlaç düzeyleri: Takrolimus düzeyi (trough level) ng/mL olarak, siklosporin düzeyi C₀ ng/mL olarak ve sirolimus düzeyi ng/mL olarak kaydedilip ortalamaları alınmıştır.

Greft kaybı: Var/yok şeklinde kaydedilmiştir.

Biyopside saptanan fibrozis yüzdesi: 0-24, 25-50 aralığı ve >50 olarak kategorize edilip yüzdesel dağılımı gösterilmiştir.

Biyopsi zamanı saptanan kreatinin değeri: Biyopsi yapıldığı zamanki ölçülen kreatinin değeri kaydedilmiştir.

Re-transplantasyon varlığı: Var/yok olarak kaydedilmiştir.

Laboratuvar tetkikleri Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. Serum kreatinin düzeyi Jaffe hız yöntemiyle (IDMS ile standardize edilmiş), siklosporin-A (CsA) düzeyi CEDİA (closed enzim donor immunassey) yöntemiyle, takrolimus düzeyi immunassey yöntemiyle çalışılmıştır.

3.4. Araştırmanın İstatistiksel Analizi

Çalışmada sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), nominal değişkenler için ise kişi sayısı (n) ve (%) olarak gösterilmiştir.

Kontrol ve BKV grupları arasında farklılık olup olmadığı incelenirken normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Bağımsız Gruplarda t Testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için ise Mann-Whitney U Testi ile kullanılmıştır. Nominal değişkenler ise Pearson ki-kare / Fisher Exact Test ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kişilerin BKV olmasına etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Bu faktörler; yaş, hipertansiyon, diyabet, glomerülonefrit, RRT alma durumu, RRT süresi, donör yaşı, donör durumu, transplantasyon yapıldığı dönemdeki yaşı (transplantasyon yaşı), peri-djs varlığı, indüksiyon tedavileri, transplantasyon sonrası tanı anında aldığı tedavi, sirolimus düzeyi, CsA düzeyi, takrolimus düzeyi, bazal kreatinin, greft kaybı ve mismatch sayısıdır. RRT’de BKVN olmaya etki eden risk faktörlerini tahmin etmek için çoklu lojistik regresyon modeli kullanılmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyonda p-değeri ≤ 0.25 olan değişkenler, çoklu lojistik regresyon modeli için aday değişken olarak belirlenmiştir. Çoklu lojistik regresyon modelinde, Backward LR seçim yöntemi kullanılmıştır.

3.5. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma için 13/12/2022 tarihli ve KA22/489 sayılı Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada kontrol grubunda 28, BKVN grubunda 28 olmak üzere toplam 56 kişi bulunmaktadır. Kişilerin %78,6'sı (n=44) erkek, %21,4'ü (n=12) kadındır. Hastaların yaş ortalaması (\pm std.sapma) 39,79 (\pm 11,98)'dur. Çalışmada yer alan hastaların %94,6'sında komorbid hastalık vardır. Hastaların %58,9'unda hipertansiyon, %10,7'sinde diyabet, %39,3'ünde glomerulonefrit, %5,4'ünde de malignite vardır. Hastaların %14,3'ünde sigara öyküsü bulunmaktadır.

Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik özellikler

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)	
Cinsiyet			
Erkek	22 (%78,6)	22 (%78,6)	1,000
Kadın	6 (%21,4)	6 (%21,4)	
Yaş	38,61 \pm 11,86	40,96 \pm 12,21	0,467
Komorbid Hastalık Varlığı			
Yok	0 (%0,0)	3 (%10,7)	0,236
Var	28 (%100,0)	25 (%89,3)	
Hipertansiyon			
Yok	11 (%39,3)	12 (%42,9)	0,786
Var	17 (%60,7)	16 (%57,1)	
Diyabet			
Yok	24 (%85,7)	26 (%92,9)	0,669
Var	4 (%14,3)	2 (%7,1)	
Glomerulonefrit			
Yok	16 (%57,1)	18 (%64,3)	0,584
Var	12 (%42,9)	10 (%35,7)	
Malignite			
Yok	27 (%96,4)	26 (%92,9)	1,000
Var	1 (%3,6)	2 (%7,1)	
Sigara Öyküsü			
Yok	28 (%100,0)	20 (%71,4)	0,004
Var	0 (%0,0)	8 (%28,6)	

Gruplar arasında cinsiyet ve yaş bakımından farklılık yoktur (sırasıyla p-değerleri 1,000 ve 0,467). Kontrol grubunun tamamında komorbid hastalık varken, BKVN grubunun %89,3'ünde komorbid hastalık bulunmaktadır. İki grup arasında komorbid hastalık varlığı bakımından fark yoktur (p=0,236). Gruplar arasında hipertansiyon, diyabet, glomerülonefrit ve malignite bakımından farklılık yoktur (sırasıyla p-değerleri 0,786, 0,669, 0,584 ve 1,000). Kontrol grubunda sigara öyküsü olan kimse bulunmazken BKVN grubunun %28,6'sında sigara öyküsü vardır. Gruplar arasında sigara öyküsü bakımından fark vardır (p=0,004).

Renal transplantasyon yapılmasına neden olan etyolojilerin dağılımı tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Renal transplantasyona neden olan etyolojilerin dağılımı

Etyoloji	n	%
Primer glomerüler hastalık	23	41,07
Hipertansif nefroskleroz	16	28,57
Reflü nefropatisi	6	10,7
Kronik interstisyel nefrit	4	7,1
Sebebi bilinmeyen	3	5,3
Diyabetik nefropati	2	3,57
Enfeksiyona sekonder nefropati	1	1,78
Hereditör/konjenital böbrek hastalığı	1	1,78

On iki hastada membranöz proliferatif glomerülonefrit (MPGN), 8 hastada Ig A nefropatisi, 3 hastada fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) olmak üzere toplam 23 hastada primer glomerüler hastalık; 2 hastada gestasyonel hipertansiyon olmak üzere toplam 16 hastada hipertansif nefroskleroz; 5 hastada vezikoüreteral reflü (VUR), 1 hastada nefrolitiazis olmak üzere toplam 6 hastada reflü nefropatisi; 3 hastada sebebi bilinmeyen, 4 hastada analjezik nefropatisi olmak üzere toplam 4 hastada kronik interstisyel nefrit; 2 hastada diyabete sekonder olarak diyabetik nefropati, 1 hastada enfeksiyona sekonder nefropati ve 1 hastada polikistik böbrek hastalığı (PKBH) olmak üzere hereditör/konjenital böbrek hastalığı bulunmaktadır.

Hastaların renal transplantasyon yapılan zamana kadar aldıkları renal replasman tedavi çeşitleri ve süreleri tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Renal replasman tedavi tipleri ve süreleri

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)	
RRT Tipi			
Tedavi almamış	15 (%53,6)	9 (%32,1)	0,089
HD	10 (%35,7)	18 (%64,3)	
PD	1 (%3,6)	1 (%3,6)	
HD ve PD	2 (%7,1)	0 (%0,0)	
RRT Alma Durumu			
Tedavi almamış	15 (%53,6)	9 (%32,1)	0,105
Tedavi almış	13 (%46,4)	19 (%67,9)	
RRT Süresi (ay)	(n=13) 28,0 (1,0-112,0)	(n=19) 16,0 (2,0-221,0)	0,623

(RRT: renal replasman tedavisi, HD: hemodiyaliz, PD: periton diyalizi)

Kontrol grubunda 15 hasta hiç RRT almamış; 10 hasta sadece HD programına alınmış; 1 hasta sadece PD programına alınmış; 2 hasta ise hem HD hem de PD programına alınmış. Kontrol grubunda BKV grubunda ise 9 hasta hiç RRT almamış; 18 hasta sadece HD programına alınmış; 1 hasta ise sadece PD programına alınmış. Kontrol grubu ve BKVN grubu arasında RRT alıp almamaları bakımından fark yoktur (p=0,105). RRT uygulanan hastalarda RRT tipleri arasında anlamlı farklılık yoktur (p=0,089).

Kontrol grubunda RRT uygulanan hastaların tedavi süresinin ortancası 28 ay (en küçük ve en büyük değerler 1 ve 112 ay) olarak saptanmıştır. BKVN grubunda ise RRT uygulanan hastaların tedavi süresinin ortancası 16 ay (en küçük ve büyük değerler 2 ve 221 ay) olarak saptanmıştır. Tedavi alanlarda RRT süresi bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur (p=0,623).

Her iki gruptaki hastaların donörlerinin demografik özellikleri ve transplantasyon yapılan yaş ortalaması tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Donörlerin demografik özellikleri ve transplantasyon yapıldığı zamanki yaş ortalaması

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)	
Donör Tipi			
Canlı	21 (%75,0)	24 (%85,7)	0,313
Kadavra	7 (%25,0)	4 (%14,3)	
Donör Cinsiyet			
Erkek	10 (%47,6)	6 (%25,0)	0,114
Kadın	11 (%52,4)	18 (%75,0)	
Donör Durum			
Kadavra Donör	7 (%25,0)	4 (%14,3)	0,173
Kadın Donör	11 (%39,3)	18 (%64,3)	
Erkek Donör	10 (%35,7)	6 (%21,4)	
Donör Yaşı	44,82±12,10	45,07±14,61	0,945
Transplantasyon yapıldığı zamanki hastanın yaşı	32,07±12,99	38,46±11,06	0,052

Kontrol grubundaki hastaların donörleri 21 tanesi canlı, 7 tanesi kadavra olmak üzere toplam 28 donörden oluşmaktaydı. 21 canlı donörün 10 tanesi erkek (%47,6), 11 tanesi kadındı (%52,4). BKVN grubundaki hastaların donörleri 24 tanesi canlı, 4 tanesi kadavra olmak üzere toplam 28 donörden oluşmaktaydı. 24 canlı donörün 6 tanesi erkek (%25), 18 tanesi kadındı (%75). Her iki grup arasındaki donörlerin tipi ve cinsiyet durumları göz önüne alındığında anlamlı farklılık yoktur (p değerleri 0,313 ve 0,114). Nakil yapılan donörün kadavra, canlı kadın ya da canlı erkek olması bakımından her iki grup arasında fark yoktur (p=0,173). Donör yaş ortalaması kontrol grubunda 44,82±12,10 yıl, BKVN grubunda ise 45,07±14,61 yıl olarak saptanmıştır. Nakil yapılan donörün yaşı bakımından her iki grup arasında fark yoktur (p=0,945). Transplantasyon yaşının ortalaması (±std.sapma); BKVN grubunda 38,46(±11,06) iken, kontrol grubunda 32,07(±12,99)'dur. Aradaki farklılık istatistiksel olarak sınırdan anlamlıdır (p=0,052).

Transplantasyon sırasında peri-DJS kullanılan hastalar ve re-transplantasyon yapılan hastalar tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Transplantasyon sırasında peri-DJS kullanılan hastalar ve re-transplantasyon yapılan hastalar

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)	
ReTx	Yok	25 (%89,3)	0,236
	Var	3 (%10,7)	
Peri-DJS varlığı	Yok	25 (%89,3)	0,163
	Var	3 (%10,7)	

(ReTx: Retransplantasyon, DJS: double-j stent)

Kontrol grubundaki hastalardan sadece 3 kişiye (%10,7) re-transplantasyon yapılmış. BKVN grubunda re-tansplantasyon yapılan hasta bulunmamaktadır. Her iki grup arasında re-transplantasyon yapılması açısından anlamlı farklılık yoktur ($p=0,236$). Kontrol grubundaki hastalardan 3 kişiye (%10,7) peri-DJS takılmış, 25 hastaya (%89,3) takılmamıştır. BKVN grubunda ise 7 hastaya (%25) peri-DJS takılmış, 21 hastaya (%75) takılmamıştır. Her iki grup arasında transplantasyon sırasında peri-DJS takılması açısından anlamlı farklılık yoktur ($p=0,163$).

Transplantasyon sonrası gelişen komorbiditeler tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Transplantasyon sonrası gelişen komorbiditeler

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)	
Komorbid hastalık	Yok	12 (%42,9)	0,788
	Var	16 (%57,1)	
DM (NODAT)	Yok	25 (%89,3)	1,000
	Var	3 (%10,7)	
Malignite	Yok	25 (%89,3)	0,611
	Var	3 (%10,7)	

(DM: Diabetes mellitus, NODAT: new on-set diabetes mellitus after transplantation)

Transplantasyon sonrası kontrol grubunda 16 hastada (%57,1) komorbidite gelişmiştir. Bu komorbiditelerin 3'ü (%10,7) NODAT, 3'ü (%10,7) malignite olarak saptanmıştır. BKVN grubunda ise 15 hastada komorbidite gelişmiştir. 3 hastada (%10,7) NODAT ve 1 hastada (%3,6) malignite (renal hücreli karsinom) gelişmiştir. Nakil sonrası (post) komorbidite, NODAT ve malignite bakımından BKVN ve kontrol grupları arasında fark yoktur (sırasıyla p-değerleri 0,788, 0,491, 1,000 ve 0,611).

Hastalara uygulanan indüksiyon tedavisinde kullanılan ajanlar tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. İndüksiyon tedavisinde kullanılan ajanlar

	Grup		p-değeri	
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)		
TG	Yok Var	3 (%10,7) 25 (%89,3)	3 (%10,7) 25 (%89,3)	1,000
ATG	Yok Var	22 (%78,6) 6 (%21,4)	23 (%82,1) 5 (%17,9)	1,000
PF	Yok Var	23 (%82,1) 5 (%17,9)	25 (%89,3) 3 (%10,7)	0,705
Basiliximab	Yok Var	24 (%85,7) 4 (%14,3)	23 (%82,1) 5 (%17,9)	1,000
İVİG	Yok Var	27 (%96,4) 1 (%3,6)	26 (%92,9) 2 (%7,1)	1,000
Ritüksimab	Yok Var	25 (%89,3) 3 (%10,7)	25 (%89,3) 3 (%10,7)	1,000

(TG: Total glukokortikoid, ATG: Anti timosit globulin, PF: Plazmaferez, İVİG: İntravenöz immunoglobulin)

Kontrol grubundaki hastaların indüksiyon tedavisinde 25 hastada TG, 6 hastada ATG, 5 hastada PF, 4 hastada basiliximab, 1 hastada İVİG ve 3 hastada ritüksimab kullanılmıştır. BKVN grubundaki indüksiyon tedavisinde ise 25 hastada TG, 5 hastada ATG, 3 hastada PF, 5 hastada basiliximab, 2 hastada İVİG ve 3 hastada ritüksimab kullanılmıştır. Gruplar

arasında TG, ATG, PF, basiliximab, İVİG ve rituksimab kullanımını açısından anlamlı farklılık yoktur (p-değerleri sırasıyla 1,000, 1,000, 0,705, 1,000, 1,000, 1,000, 1,000).

Transplantasyon sonrası başlanan immüsupresif tedavi rejimleri tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Transplantasyon sonrası başlanan immüsupresif tedavi rejimleri

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)	
Pred + MMF + takrolimus	22 (%78,6)	27 (%96,4)	0,163
Pred + MMF + siklosporin	3 (%10,7)	0 (%0,0)	
Pred + MMF + sirolimus	3 (%10,7)	1 (%3,6)	

(Pred: Prednizolon, MMF: Mikofenolat mofetil)

Kontrol grubu ve BKVN grubundaki hastaların tedavi rejimlerinin hepsinde prednizolon ve mikofenolat mofetil (MMF) bulunmaktadır. Kontrol grubundaki hastaların tedavi rejiminde 22 hastada (%78,6) takrolimus, 3 hastada (%10,7) siklosporin ve 3 hastada (%10,7) sirolimus bulunmaktadır. BKVN grubundaki hastaların tedavi rejiminde 27 hastada (%96,4) takrolimus, 1 hastada (%3,6) sirolimus bulunmaktadır. Transplantasyon sonrası başlanan immüsupresif tedavi rejimleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,163).

Biyopsi yapıldığı dönemde uygulanmakta olan tedavi rejimleri tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Biyopsi yapıldığı dönemde uygulanmakta olan tedavi rejimleri

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)	
Pred + MMF + takrolimus	13 (%46,4)	23 (%82,1)	0,021
Pred + MMF + siklosporin	9 (%32,1)	3 (%10,7)	
Pred + MMF + sirolimus	6 (%21,4)	2 (%7,1)	

(Pred: Prednizolon, MMF: Mikofenolat mofetil)

Kontrol grubu ve BKVN grubundaki hastaların hepsinin tedavi rejimlerinde prednizolon ve mikofenolat mofetil bulunmaktadır. Kontrol grubundaki hastaların tedavi rejimleri incelendiğinde 13 hastada (%46,4) takrolimus, 9 hastada (%32,1) siklosporin ve 6 hastada (%21,4) sirolimus kullanıldığı görülmüştür. BKVN grubundaki hastaların tedavi rejimleri incelendiğinde ise 23 hastada (%82,1) takrolimus, 3 hastada (%10,7) siklosporin ve 2 hastada (%7,1) sirolimus kullanıldığı görülmüştür. Transplantasyon sonrası başlangıç tedavi rejimi bakımından gruplar arasında fark bulunmazken ($p=0,163$), biyopsi yapıldığı dönemde uygulanmakta olan tedavi rejimleri bakımından gruplar arasında fark bulunmaktadır ($p=0,021$). Biyopsi anında uygulanmakta olan tedavide, kontrol grubunun %46,4'ü, BKVN grubunun %82,1'i “prednizolon + MMF + takrolimus” tedavisi almışlardır.

Biyopsi yapıldığı dönemde kullanılan ilaçların düzeyleri tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Biyopsi yapıldığı dönemde kullanılan ilaçların düzeyleri

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)	
Sirolimus Düzeyi	(n=7) 4,98 (2,14-22,7)	(n=2) 5,85 (4,60-7,10)	0,667
Takrolimus Düzeyi	(n=12) 7,90 (5,10-19,80)	(n=23) 9,20 (3,60-17,30)	0,824
Siklosporin Düzeyi	(n=9) 119,10 (51,20-210,20)	(n=3) 78,60 (75,20-224,70)	0,727

Kontrol grubundaki hastaların biyopsi yapıldığı dönemde kandan ölçülen ilaç düzeylerine bakıldığında takrolimus tedavisinin ortancası 7,90 (en düşük ve yüksek ölçülen değerleri 5,10 ve 19,80), sirolimus tedavisinin ortancası 4,98 (en düşük ve yüksek ölçülen değerleri 2,14 ve 22,7) ve siklosporin tedavisinin ortancası 119,10 (en düşük ve yüksek ölçülen değerleri 51,20 ve 210,20) olarak izlenmiştir. BKVN grubundaki hastaların biyopsi yapıldığı dönemde kandan ölçülen ilaç düzeyleri incelendiğinde takrolimus tedavisinin ortancasının 9,20 (en düşük ve yüksek ölçülen değerler 3,60 ve 17,30), sirolimus tedavisinin ortancasının 5,85 (en düşük ve yüksek ölçülen değerler 4,60 ve 7,10) ve siklosporin tedavisinin ortancasının 78,60 (en düşük ve yüksek ölçülen değerler 75,20 ve 224,70) olduğu görülmüştür. İki grup arasında sirolimus, takrolimus ve siklosporin

düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla p-değerleri 0,667, 0,824 ve 0,727).

Kontrol ve BKVN grubundaki hastaların kan grubu dağılımları tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Kontrol ve BKVN grubundaki hastaların kan grubu dağılımları

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)	
Kan Grubu			
0 Rh (+)	7 (%25,0)	7 (%25,0)	0,289
A Rh (+)	14 (%50,0)	12 (%42,9)	
A Rh (-)	1 (%3,6)	0 (%0,0)	
B Rh (+)	6 (%21,4)	5 (%17,9)	
AB Rh (+)	0 (%0,0)	4 (%14,3)	

Kontrol grubundaki hastaların kan grubu dağılımları incelendiğinde 7 hastanın (%25) 0 Rh (+), 14 hastanın (%50) A Rh (+), 1 hastanın (%3,6) A Rh (-) ve 6 hastanın (%21,4) B Rh (+) olduğu izlenmiştir. BKVN grubundaki hastaların kan grubu dağılımları incelendiğinde ise 7 hastanın (%25) 0 Rh (+), 12 hastanın (%42,9) A Rh (+), 5 hastanın (%17,9) B Rh (+) ve 4 hastanın (%14,3) AB Rh (+) olduğu izlenmiştir. Kan grubu dağılımları gruplar arasında farklılık göstermemektedir (p=0,289).

Biyopsi yapıldığı dönemdeki kreatinin değerleri tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Biyopsi yapıldığı dönemdeki kreatinin değerleri

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)	
Biyopsi yapıldığı dönemdeki kreatinin	2,51 (1,45-8,60)	3,47 (1,39-7,23)	0,121

Biyopsi yapıldığı dönemdeki kreatinin değerleri incelendiğinde kontrol grubunun kreatinin ortancası 2,51 (en düşük ve yüksek değerler 1,45 ve 8,60), BKVN grubunun kreatinin ortancası ise 3,47 (en düşük ve yüksek değerler 1,39 ve 7,23) olarak saptanmıştır. Biyopsi

yapıldığı dönemdeki kreatinin değerleri incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur ($p=0,121$).

Biyopsi sonrası hastaların takibinde greft kaybı gözlenimi tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Biyopsi sonrası hastaların takibinde greft kaybı gözlenimi

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)	
Greft Kaybı			
Yok	13 (%46,4)	16 (%57,1)	0,422
Var	15 (%53,6)	12 (%42,9)	

Kontrol grubundaki hastaların takibinde 15 hastada (%53,6) greft kaybı izlenirken 13 hastada (%46,4) greft kaybı izlenmemiştir. BKVN grubundaki hastaların takibinde 12 hastada (%42,9) greft kaybı izlenirken 16 hastada (%57,1) greft kaybı izlenmemiştir. Her iki grup arasında greft kaybı açısından anlamlı farklılık yoktur ($p=0,422$).

Alıcı ve vericilerde HLA-A, HLA-B ve HLA-DR açısından en sık rastlanan allellerin kontrol ve BKVN gruplarındaki dağılımlarının karşılaştırılması tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14. HLA allellerinin kontrol ve BKVN gruplarındaki Dağılımı

Allel dağılımı		Kontrol	BKVN	p-değeri
ALICI	HLA A			
	1	4 (%14,3)	4 (%10,0)	0,641
	2	11 (%39,3)	11 (%27,5)	
	3	8 (%28,6)	11 (%27,5)	
	24	3 (%10,7)	8 (%20,0)	
	26	2 (%7,1)	6 (%15,0)	
	HLA B			
	7	6 (%23,1)	3 (%12,0)	0,434
	35	9 (%34,6)	7 (%28,0)	
	44	3 (%11,5)	7 (%28,0)	
	51	8 (%30,8)	8 (%32,0)	
	HLA DR			
	1	3 (%7,7)	6 (%14,3)	0,634
	4	8 (%20,5)	13 (%31,0)	
	11	10 (%25,6)	10 (%23,8)	
13	5 (%12,8)	5 (%11,9)		
14	5 (%12,8)	4 (%9,5)		
15	8 (%20,5)	4 (%9,5)		
VERİCİ	HLA A			
	2	10 (%37,0)	14 (%32,6)	0,958
	3	8 (%29,6)	12 (%27,9)	
	24	5 (%18,5)	10 (%23,3)	
	26	4 (%14,8)	7 (%16,3)	
	HLA B			
	35	10 (%35,7)	8 (%22,9)	0,669
	38	4 (%14,3)	8 (%22,9)	
	44	5 (%17,9)	7 (%20,0)	
	51	9 (%32,1)	12 (%34,3)	
	HLA DR			
	1	6 (%18,2)	4 (%12,1)	0,789
4	12 (%36,4)	11 (%33,3)		
11	12 (%36,4)	13 (%39,4)		
15	3 (%9,1)	5 (%15,2)		

Alıcılarda HLA-A, HLA-B, HLA-DR'nin dağılımı kontrol ve BKVN grupları arasında farklılık göstermemektedir (sırasıyla p-değerleri 0,641, 0,434, 0,634). Alıcılarda HLA-A incelendiğinde kontrol grubunun %39,3'ü 2, %28,6'sı 3 numaralı gene sahipken BKVN grubunun %27,5'i 2, %27,5'i 3 numaralı allele sahiptir. Alıcılarda HLA-B incelendiğinde kontrol grubunun %34,6'sı 35 numaralı allele sahipken BKVN grubunun %32,0'si 51 numaralı allele sahiptir. Alıcılarda HLA-DR incelendiğinde ise kontrol grubunun %25,6'sı 11 numaralı allele, BKV grubunun %31,0'i 4 numaralı allele sahiptir.

Vericilerde kontrol ve BKVN grupları arasında HLA-A, HLA-B, HLA-DR'nin dağılımı bakımından fark yoktur (sırasıyla p-değerleri 0,958, 0,669, 0,789). Vericilerde HLA-A incelendiğinde kontrol grubunun %37,0'si, BKV grubunun %32,6'sı 2 numaralı allele sahiptir. Vericilerde HLA-B incelendiğinde kontrol grubunun %35,7'si 35 numaralı allele, %32,1'i 51 numaralı allele sahipken BKVN grubunun %22,9'u 35, %22,9'u da 38 numaralı allele sahiptir. Vericilerde HLA-DR incelendiğinde kontrol grubunun %36,4'ü 4 numaralı allele, %36,4'ü 11 numaralı allele sahiptir. BKVN grubunun ise %39,4'ü 11 numaralı allele sahiptir.

Her iki gruptaki hastaların HLA-C7 alleli varlığına göre karşılaştırılması tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. HLA-C7 varlığının karşılaştırılması

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=15)	BKVN (n=19)	
HLA-C7 varlığı	(n=7) %46,66	(n=5) %26,31	0,218

Kontrol grubundaki 15 hastanın verilerine ulaşılabilmıştır. 7 hastada (%46,66) HLA-C7 varlığı saptanmıştır. BKVN grubundaki 19 hastanın verilerine ulaşılabilmıştır. 5 hastada (%26,31) HLA-C7 varlığı izlenmiştir. Her iki grup arasında HLA-C7 varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,218).

Gruplar arasındaki mismatch sayısı analizi tablo 4.16’da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Mismatch sayısı analizi

	Grup		p-değeri
	Kontrol (n=28)	BKVN (n=28)	
Mismatch sayısı	(n=25) 3,00 (0,00-6,00)	(n=27) 3,00 (0,00-6,00)	0,720

Kontrol grubundaki hastalardan 25 hastanın (n=25) HLA allel verileri elde edilmiştir. Bu veriler ışığında ortalanca 3 olarak (en düşük ve yüksek değerler 0,00 ve 6,00) ölçülmüştür. BKVN grubunda ise 27 hastanın (n=27) HLA allel verileri elde edilmiştir. Ortanca 3 olarak (en düşük ve yüksek değerler 0,00 ve 6,00) hesaplanmıştır. Gruplar arasında mismatch sayısı açısından anlamlı farklılık yoktur (p= 0,720).

Hastaların fibrozis yüzdelerine göre ayrılmış olup tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Fibrozis yüzdelerine göre gruplanmış hastalar

Fibrozis yüzdesi	n	Yüzdesi
0-24	8	% 28,57
25-50	13	% 46,43
>50	7	% 25,0

BKVN grubundaki 28 hasta fibrozis yüzdelerine göre %0-24, %25-50 ve %>50 olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. 0-24 grubunda 8 hasta (%28,57), 25-50 grubunda 13 hasta (%46,43), >50 grubunda ise 7 hasta (%25) bulunmaktadır.

Patoloji fibrozis yüzdesi ve komorbid hastalık ilişkisi tablo 4.18’de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Patoloji fibrozis yüzdesi ve komorbid hastalık ilişkisi

	Patoloji Fibrozis Yüzdesi			p-değeri
	0-24 (n=8)	25-50 (n=13)	>50 (n=7)	
Komorbid Hastalık				
Yok	0 (%0,0)	2 (%15,4)	1 (%14,3)	0,587
Var	8 (%100,0)	11 (%84,6)	6 (%85,7)	
Hipertansiyon				
Yok	3 (%37,5)	5 (%38,5)	4 (%57,1)	0,786
Var	5 (%62,5)	8 (%61,5)	3 (%42,9)	
DM				
Yok	8 (%100,0)	12 (%92,3)	6 (%85,7)	0,725
Var	0 (%0,0)	1 (%7,7)	1 (%14,3)	
Glomerülonefrit				
Yok	6 (%75,0)	8 (%61,5)	4 (%57,1)	0,778
Var	2 (%25,0)	5 (%38,5)	3 (%42,9)	
Malignite				
Yok	7 (%87,5)	13 (%100,0)	6 (%85,7)	0,278
Var	1 (%12,5)	0 (%0,0)	1 (%14,3)	

(DM: diabetes mellitus)

Komorbid hastalık varlığı açısından incelendiğinde 0-24 grubunda 8 hastada (%100), 25-50 grubunda 11 hastada (%84,6) ve >50 grubunda ise 6 hastada (%85,7) eşlik ettiği saptanmıştır. Hipertansiyon varlığı açısından incelendiğinde 0-24 grubunda 5 hastada (%62,5), 25-50 grubunda 8 hastada (%61,5) ve >50 grubunda 3 hastada (%42,9) eşlik ettiği görülmüştür. DM varlığı açısından incelendiğinde 0-24 grubunda 0 hastada (%0), 25-50 grubunda 1 hastada (%7,7) ve >50 grubunda 1 hastada (%14,3) olduğu görülmüştür. Glomerülonefrit varlığı açısından incelendiğinde 0-24 grubunda 2 hastada (%25,0), 25-50 grubunda 5 hastada (%38,5) ve >50 grubunda 3 hastada (%42,9) saptanmıştır. Malignite açısından incelendiğinde ise 0-24 grubunda 1 hastada (%12,5), 25-50 grubunda 0 hastada (%0) ve >50 grubunda ise 1 hastada (%14,3) eşlik ettiği izlenmiştir. Komorbid hastalık varlığı, hipertansiyon, DM, glomerülonefrit ve malignite varlığı açısından patoloji fibrozis yüzdesi grupları arasında anlamlı farklılık yoktur (p-değerleri sırasıyla 0,587, 0,786, 0,725, 0,778 ve 0,278).

Transplantasyon sonrası komorbid hastalık, hipertansiyon, NODAT ve malignite gelişimi açısından karşılaştırması tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Transplantasyon sonrası komorbid hastalık, hipertansiyon, NODAT ve malignite gelişimi karşılaştırması

	Patoloji Fibrozis Yüzdesi			p-değeri
	0-24 (n=8)	25-50 (n=13)	>50 (n=7)	
Komorbidite				
Yok	5 (%62,5)	6 (%46,2)	2 (%28,6)	0,489
Var	3 (%37,5)	7 (%53,8)	5 (%71,4)	
Hipertansiyon				
Yok	7 (%87,5)	12 (%92,3)	7 (%100,0)	1,000
Var	1 (%12,5)	1 (%7,7)	0 (%0,0)	
NODAT				
Yok	7 (%87,5)	12 (%92,3)	6 (%85,7)	1,000
Var	1 (%12,5)	1 (%7,7)	1 (%14,3)	
Malignite				
Yok	8 (%100,0)	13 (%100,0)	6 (%85,7)	0,250
Var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%14,3)	

(NODAT: new on-set diabetes mellitus after transplantation)

Transplantasyon sonrası komorbid hastalık gelişimi açısından incelendiğinde 0-24 grubunda 3 hastada (%37,5), 25-50 grubunda 7 hastada (%53,8) ve >50 grubunda 5 hastada (%71,4) izlenmiştir. Hipertansiyon varlığı incelendiğinde 0-24 grubunda 1 hastada (%12,5), 25-50 grubunda 1 hastada (%7,7) ve >50 grubunda ise 0 hastada (%0,0) izlenmiştir. NODAT varlığı açısından incelendiğinde 0-24 grubunda 1 hastada (%12,5), 25-50 grubunda 1 hastada (%7,7) ve >50 grubunda 1 hastada (%14,3) izlenmiştir. Malignite varlığı açısından incelendiğinde ise sadece >50 grubunda 1 hastada (%14,3) izlenmiştir. Transplantasyon sonrası komorbid hastalık, hipertansiyon, NODAT ve malignite gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (p-değerleri sırasıyla 0,489, 1,000, 1,000, 0,250).

Gruplar arasında peri-DJS varlığı açısından karşılaştırma tablo 4.20’de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Gruplar arasında peri-DJS varlığı karşılaştırması

	Patoloji Fibrozis Yüzdesi			p-değeri
	0-24 (n=8)	25-50 (n=13)	>50 (n=7)	
Peri-DJS varlığı				
Yok	7 (%87,5)	10 (%76,9)	4 (%57,1)	0,466
Var	1 (%12,5)	3 (%23,1)	3 (%42,9)	

0-24 grubunda 1 hastada (%12,5), 25-50 grubunda 3 hastada (%23,1) ve >50 grubunda ise 3 hastada (%42,9) peri-DJS varlığı izlenmiştir. Gruplar arasında peri-DJS varlığı açısından anlamlı farklılık yoktur (p=0,466).

Gruplar arasında RRT değerlendirmesi tablo 4.21’de gösterilmiştir.

Tablo 4.21. Gruplar arasında RRT değerlendirmesi

	Patoloji Fibrozis Yüzdesi			p-değeri
	0-24 (n=8)	25-50 (n=13)	>50 (n=7)	
RRT Tipi				
Tedavi almamış	4 (%50,0)	4 (%30,8)	1 (%14,3)	0,583
HD	4 (%50,0)	8 (%61,5)	6 (%85,7)	
PD	0 (%0,0)	1 (%7,7)	0 (%0,0)	

(HD: hemodiyaliz, PD: periton diyalizi)

0-24 grubunda 4 hasta (%50,0) tedavi almamış, 4 hasta (%50,0) HD ile takip edilmiştir. 25-50 grubunda 4 hasta (%30,8) tedavi almamış, 8 hasta (%61,5) HD ve 1 hasta (%7,7) PD ile izlenmiştir. >50 grubunda ise 1 hasta (%14,3) tedavi almamış, 6 hasta (%85,7) HD ile takip edilmiştir. Gruplar arasında RRT değerlendirmesi yapıldığında anlamlı farklılık yoktur (p=0,583).

Gruplar arasında transplantasyon yaşı ve transplantasyon tarihinden BKNV tanısı konulan tarihe kadar geçen süre karşılaştırması tablo 4.22’de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Transplantasyon yaşı ve transplantasyon tarihinden BKVN tanısı konulan tarihe kadar geçen süre karşılaştırması

	Patoloji Fibrozis Yüzdesi			p-değeri
	0-24 (n=8)	25-50 (n=13)	>50 (n=7)	
Nakil yapıldığı dönemdeki yaşı	36,5 (19,0-44,0)	45,0 (17,0-59,0)	35,0 (21,0-47,0)	0,044
Transplantasyon tarihinden BKVN tanısı konulan tarihe kadar geçen süre	176,0 (78,0-675,0)	354,0 (105,0-1876,0)	609,0 (98,0-3161,0)	0,056

0-24 grubunun nakil yapıldığı dönemdeki yaş ortancası 36,5 yıl (en düşük ve yüksek değerler 19 ve 44), 25-50 grubunun nakil yapıldığı dönemdeki yaş ortancası 45 yıl (en düşük ve yüksek değerler 17 ve 59) ve >50 grubunun nakil yapıldığı dönemdeki yaş ortancası 35 yıl (en düşük ve yüksek değerler 21 ve 47) olarak izlenmiştir. Nakil yapıldığı dönemdeki yaş bakımından gruplar arasında farklılık vardır ($p=0,044$). Patoloji yüzdesi 25-50 arası olanlarda nakil yapıldığı dönemdeki yaşı, patoloji fibrozis yüzdesi <25 olanlara göre daha yüksektir.

Transplantasyon tarihinden BKVN tanısı konulan tarihe kadar geçen süre açısından incelendiğinde 0-24 grubunun ortancası 176 gün (en düşük ve yüksek değerler 78 ve 675), 25-50 grubunun ortancası 354 gün (en düşük ve yüksek değerler 105 ve 1876) ve >50 grubunun ortancası 609 gün (en düşük ve yüksek değerler 98 ve 3161) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ($p=0,056$).

Alıcı ve vericilerin HLA-A, HLA-B ve HLA-DR açısından gruplar arası karşılaştırması tablo 4.23'te gösterilmiştir.

Tablo 4.23. Alıcı ve vericilerin HLA-A, HLA-B ve HLA-DR açısından gruplar arası karşılaştırması

Allel Dağılımı		Patoloji Fibrozis Yüzdesi			p-değeri
		0-24	25-50	>50	
ALICI	HLA A				1,000
	2	4 (%57,1)	6 (%50,0)	1 (%33,3)	
	3	3 (%42,9)	6 (%50,0)	2 (%66,7)	
	HLA B				0,331
	35	3 (%60,0)	4 (%57,1)	0 (%0,0)	
	51	2 (%40,0)	3 (%42,9)	3 (%100,0)	
HLA DR				0,551	
4	2 (%33,3)	7 (%63,6)	4 (%66,7)		
	11	4 (%66,7)	4 (%36,4)	2 (%33,3)	
VERİCİ	HLA A				0,372
	2	7 (%70,0)	5 (%50,0)	2 (%33,3)	
	3	3 (%30,0)	5 (%50,0)	4 (%66,7)	
	HLA B				0,036
	35	4 (%80,0)	1 (%11,1)	3 (%50,0)	
	51	1 (%20,0)	8 (%88,9)	3 (%50,0)	
HLA DR				0,867	
4	3 (%37,5)	6 (%50,0)	2 (%50,0)		
	11	5 (%62,5)	6 (%50,0)	2 (%50,0)	

0-24 grubunun alıcıları incelendiğinde HLA-A2 alleli 4 hastada (%57,1), HLA-A3 alleli 3 hastada (%42,9), HLA-B35 alleli 3 hastada (%60,0), HLA-B51 alleli 2 hastada (%40,0), HLA-DR4 alleli 2 hastada (%33,3) ve HLA-DR11 alleli 4 hastada (%66,7) izlenmiştir.

25-50 grubunun alıcıları incelendiğinde HLA-A2 alleli 6 hastada (%50,0), HLA-A3 alleli 6 hastada (%50,0), HLA-B35 alleli 4 hastada (%57,1), HLA-B51 alleli 3 hastada (%42,9), HLA-DR4 alleli 7 hastada (%63,6) ve HLA-DR11 alleli 4 hastada (%66,7) izlenmiştir.

>50 grubunun alıcıları incelendiğinde HLA-A2 alleli 1 hastada (%33,3), HLA-A3 alleli 2 hastada (%66,7), HLA-B35 alleli 0 hastada (%0,0), HLA-B51 alleli 3 hastada (%100,0), HLA-DR4 alleli 4 hastada (%66,7) ve HLA-DR11 alleli 2 hastada (%33,3) izlenmiştir.

0-24 grubunun vericileri incelendiğinde HLA-A2 alleli 7 hastada (%70,0), HLA-A3 alleli 3 hastada (%30,0), HLA-B35 alleli 4 hastada (%80,0), HLA-B51 alleli 1 hastada (%20,0), HLA-DR4 alleli 3 hastada (%37,5) ve HLA-DR11 alleli 5 hastada (%62,5) izlenmiştir.

25-50 grubunun vericileri incelendiğinde HLA-A2 alleli 5 hastada (%50,0), HLA-A3 alleli 5 hastada (%50,0), HLA-B35 alleli 1 hastada (%11,1), HLA-B51 alleli 8 hastada (%88,9), HLA-DR4 alleli 6 hastada (%50,0) ve HLA-DR11 alleli 6 hastada (%50,0) izlenmiştir.

>50 grubunun vericileri incelendiğinde HLA-A2 alleli 2 hastada (%33,3), HLA-A3 alleli 4 hastada (%66,7), HLA-B35 alleli 3 hastada (%50,0), HLA-B51 alleli 3 hastada (%50,0), HLA-DR4 alleli 2 hastada (%50,0) ve HLA-DR11 alleli 2 hastada (%50,0) izlenmiştir.

Alıcılarda HLA-A, HLA-B, HLA-DR'nin dağılımı patoloji fibrozis grupları arasında farklılık göstermemektedir (sırasıyla p-değerleri 1,000, 0,331, 0,551). Vericilerde patoloji fibrozis grupları arasında HLA-A dağılımı bakımından fark yoktur ($p=0,372$). Vericilerde patoloji fibrozis grupları arasında HLA-B dağılımı bakımından farklılık bulunmaktadır ($p=0,036$). HLA-B dağılımında, patoloji fibrozis yüzdesi <25 olanların %80'i 35 numaralı, patoloji fibrozis yüzdesi 25-50 arasında olanların %88,9'u 51 numaralı alele sahiptir. HLA-DR'nin dağılımı bakımından fark yoktur ($p=0,867$).

Kontrol ve BKVN grupları değerlendirildiğinde bir hastanın BKVN grubunda olmasına etki eden risk faktörleri incelenmiş, Tekli ve Çoklu Lojistik Regresyon Analizi'nin sonuçları tablo 4.24'te verilmiştir.

Tablo 4.24. “BKVN” için tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları

BKVN İçin Risk Faktörleri	Tekli Lojistik Regresyon Analizi			Çoklu Lojistik Regresyon Analizi		
	OR	%95 G.A.	P-değeri	OR	%95 G.A.	P-değeri
Yaş	1,017	0,973-1,063	0,459			
Hipertansiyon	0,863	0,297-2,504	0,786			
Diyabet	0,462	0,077-2,753	0,396			
Glomerulonefrit	0,741	0,253-2,173	0,585			
Malignite	2,077	0,177-24,313	0,560			
RRT Tipi (ref:tedavi almayanlar)	2,436	0,822-7,220	0,108	3,149	0,933-10,624	0,065
RRT Süresi	1,004	0,991-1,017	0,562			
Donör Yaşı	1,001	0,962-1,042	0,943			
Donör Durum (ref:kadavra)						
Kadın Donör	2,864	0,679-12,079	0,152	-	-	-
Erkek Donör	1,050	0,214-5,158	0,952	-	-	-
Transplantasyon Yaşı	1,046	0,999-1,095	0,057	-	-	-
Peri-Djs Varlığı	2,778	0,638-12,102	0,174	-	-	-
TG	1,000	0,184-5,439	1,000			
ATG	0,797	0,212-2,993	0,737			
PF	0,552	0,118-2,573	0,449			
Basiliksimab	1,304	0,311-5,471	0,716			
İVİG	0,963	0,177-24,313	0,891			
Ritüksimab	1,000	0,184-5,439	1,000			
Biyopsi yapıldığı dönemde kullanılan tedavi (ref:Pred + MMF + takrolimus)						
Pred + MMF + siklosporin	0,188	0,043-0,822	0,026	0,147	0,031-0,700	0,016
Pred + MMF + sirolimus	0,188	0,033-1,072	0,060	0,177	0,029-1,074	0,060
Sirolimus Düzeyi	0,955	0,683-1,336	0,790			
Siklosporin Düzeyi	1,001	0,975-1,027	0,948			
Takrolimus Düzeyi	0,999	0,821-1,216	0,992			
Bazal kreatinin	1,775	0,837-3,762	0,135	-	-	-
Greft Kaybı	0,650	0,226-1,866	0,423			
Mismatch Sayısı	0,938	0,629-1,399	0,755			

(OR: Odds Oranı, %95 G.A.: %95 Güven Aralığı)

Çoklu lojistik regresyonda RRT tedavisi alıp almama durumu modelde yer almasına rağmen, odds oranı anlamlı değildir. RRT tedavisi alıp almama durumu bakımından düzeltilmiş olmak üzere “Pred + MMF + siklosporin” tedavisi alanların “Pred + MMF + takrolimus” tedavisi alanlara göre BKV olma riski %85 daha azdır. Bu sonuçlar, bizim çalışmamızdaki örnekleme özgü olup, örneklem büyüklüğünün daha fazla olduğu başka çalışmalarla desteklenmesi önerilir.

5. TARTIŞMA

Böbrek nakli sonrası fırsatçı enfeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi arttıran bir faktördür. Bu enfeksiyonlardan BK virüs nefropatisi hariç hepsinin spesifik tedavisi vardır. Bu nedenle çalışmamızda BKVN'ye yol açan risk faktörlerini tespit etmeyi amaçladık.

Böbrek nakli sonrası BK virüsü, hastaların %30-50'sinde görülmekle birlikte (158), bu vakaların sadece %5-10 unda BKVN gelişmektedir (159). Çalışmamızda 1338 hastanın 28'inde BKVN saptanmıştır (prevalans %2). Prevalansın düşük saptanma nedeni, çalışmamızda sadece allograft biyopsi ile BKVN tanısı alan hastaların incelenmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

BKVN gelişiminde alıcının ileri yaş ve erkek cinsiyet olması bazı çalışmalarda risk faktörü olarak görülse de bu bulgu bazı çalışmalarda ispatlanamamıştır (160). Çalışmamızda BKVN saptanan hastalarda erkek sayısı daha fazla olmakla birlikte, merkezimizde böbrek nakli olan hastaların çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktadır. Hasta cinsiyet dağılımı homojen olmadığı için istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Alıcının ileri yaşta olması da bazı çalışmalarda risk faktörü olarak ileri sürülmüştür (161). Ancak bazı çalışmalarda ileri yaşın risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (162). Çalışmamızda renal transplantasyon yapıldığı dönemdeki alıcı yaşının BKVN gelişimi açısından istatistiksel olarak "sınırdan" anlamlı olduğunu saptadık ($p=0,052$).

KBY etyolojisi açısından incelendiğinde; literatürlerde genel olarak DM varlığı risk faktörü olarak kabul edilse de bu yayınlarda DM için kesin risk faktörü yerine "genel olarak kabul edilen" tabiri kullanılmaktadır (163). Çalışmamızda SDBH etyolojisi açısından incelendiğinde, DM, HT veya daha önce immünesupresif tedavi alan glomerulonefrit hastalarında bile BKVN gelişmesini risk faktörü olarak saptamadık.

Her iki grup arasında sigara öyküsü açısından incelendiğinde BKVN grubunda daha sık olması anlamlı saptanmıştır. Bu durum yapılan bir çalışmada insan akciğerlerinde sigara dumanına maruz kalmanın Treg fonksiyonunu desteklediği gösterilmiştir. Bunun gerçekleşmesini sağlayan makul bir mekanizma, sigara dumanının antijen sunan hücreler üzerinde PD-L1/2'yi indüklemeye yeteneğidir, bu da Treg'ler üzerinde PD-1'e daha fazla bağlanmayla sonuçlanır; T hücreleri üzerindeki PD-1 ve sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein 4'ün (CTLA-4) sırasıyla makrofajlar üzerindeki PD-L1/2 ve B7'ye bağlanması

Foxp3-negatif T efektör hücrelerinin aktivitesini inhibe ederken, aynı moleküler etkileşimler Treg'lerin baskılayıcı aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu veriler ışığında sigara maruziyetinin T hücre fonksiyonlarını baskıladığı gösterilmiştir (164 – 167). Sigara kullanımının BKV üzerine etkisi hakkında literatürde çalışma olmamakla birlikte yapılan bir sistemik meta-analizde sigara kullanımının alıcılarda CMV açısından risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (168).

Hirsch ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı prospektif randomize çalışmada BKVN gelişimi açısından, böbrek nakli öncesi HD ve/veya PD tedavisi alması ve bu tedavisinin süresi ile preemptif böbrek nakli arasında fark saptanmamıştır (169). Çalışmamızda da RRT'nin tipi, süresi ve preemptif hastalar arasında BKVN gelişimi açısından anlamlı fark saptamadık.

Donör cinsiyetiyle ilgili çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte Ankara Üniversitesi'nde yapılan çalışmada donör cinsiyetinin BKVN gelişimine etkisi olmadığı gösterilmiştir (170). Ancak Kamash ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise donör cinsiyetinin kadın olması BKVN için risk faktörü olduğu gösterilmiş (171). Bizim çalışmamızda her iki grubun donör cinsiyetleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu nedenle donör verici cinsiyeti hakkında fikir sahibi olunabilmesi için daha fazla çalışma yapılması uygundur.

Donör tipi (canlı, kadavra) verileri incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Literatüre bakıldığında nakil verici tipinin kadavra olması bazı çalışmalarda BK viremi/BKVN için risk faktörü olarak bildirilmiştir (169, 172). Prince ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise nakil verici tipi BKVN için risk faktörü olarak bulunamamış (173). Çalışmamızdaki kadavradan gerçekleştirilen nakil sayısının az olması (toplamda 11 hasta) nedeniyle geniş havuzlu bir çalışma grubu yapılarak bu durum hakkında yorum yapmak daha uygun olacaktır.

Böbrek nakli sonrası hastalara üreteral stent konulmasının BK viremi ve BKVN için önemli bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada belirtilmektedir (174, 175). Ancak Ankara Başkent Üniversitesi'nde pediatrik yaş grubunda 2022 yılında yapılan BKV risk faktörleri üzerine olan çalışmada, BKVN ve üreteral stent arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (176). Jonathan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üreteral stent varlığından ziyade üreteral stentin süresinin (>3 hafta) BKVN için risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.

Hastanemizde üreteral stentler kısa süreli (<3 hafta) uygulanmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda üreteral stent varlığı BKVN için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır.

BKVN'ye bağlı greft kaybı sonrası re-transplantasyon yapılmasının yeni BKVN gelişmesi için risk faktörü olmadığı çalışmalarla gösterilmiştir (177, 178). Çalışmamızda BKVN grubunda hiçbir hastaya re-transplantasyon yapılmadığı için istatistiki analiz yapılamamıştır.

Böbrek nakli sonrası kullanılan indüksiyon tedavilerinin yoğun immüsupresyon sağlayarak BKVN gelişinde risk faktörü olduğu birçok yayında ortaya konulmaktadır (179). Özellikle ATG kullanımı ile BKVN gelişimi arasında istatistiksel olarak kuvvetli korelasyon saptamışlardır (180). Ancak buna zıt olarak, ATG uygulanan hastalarda görülen BKVN'nin, ATG kaynaklı olmadığı beraberinde kullanılan takrolimustan kaynaklandığını gösteren çalışmalar da vardır (181, 182). Çalışmamızda indüksiyon tedavisi olarak total glukokortikoid, ATG, plazmaferez, basiliksimab (kullanımdan kalkmıştır), İVİG, rituksimab kullanımının BKVN gelişimi açısından risk faktörü olmadığı saptanmıştır.

Merkezimizde nakil yapılan hastaların idame immüsupresif tedavi rejimlerinin hepsi prednizolon ve MMF içermektedir. KDIGO renal allograft hastalarının bakım klavuzunda kalsinörin inhibitörleri içerisinde tercih edilecek ilk ilacın takrolimus olması önerilmektedir (183). Bununla birlikte BKVN grubunun %96,4'ünde, kontrol grubunun %78,6'sında takrolimus tercih edilmiştir. Başlangıç immüsupresif tedavileri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastaların biyopsi yapıldığı dönemdeki kullandıkları immüsupresif tedavi rejimleri incelendiğinde ise prednizolon ve MMF kombinasyonunun yanında tercih edilen ilaçlar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,021). BKVN grubundaki hastaların %82,1'i takrolimus kullanırken, kontrol grubundaki hastaların %46,4'ünün takrolimus kullandığı saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların tedavi rejimleri irdelendiğinde siklosporin kullanımının %32,1 olduğu görülmüştür. Bu veriler ışığında takrolimus kullanımının siklosporin kullanımına oranla daha fazla BKVN'ye neden olduğu ve BKVN için risk faktörü oluşturduğu ortaya konmuştur. Adana Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde Yılmaz V.T. ve arkadaşları tarafından yapılan BK viremisi risk faktörleri ve düşük doz takrolimus ve everolimus tedavisi etkileri hakkındaki çalışmada takrolimusun BK viremisi için bir risk

faktörü olduğu belirtilmiştir (184). Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde Turgut D. ve arkadaşları tarafından renal transplantasyon hastalarındaki takrolimus düzey değişikliğinin BKVN ve kalsinörin intoksikasyonu üzerine etkisine yönelik çalışmada, takrolimus düzey yüksekliğinin BKVN riskini arttırdığı ortaya konulmuştur (185). Çalışmamızdaki verilerin çoklu lojistik regresyon değerlendirmesinde siklosporin içeren rejimin takrolimus içeren rejime göre %85 daha güvenilir olduğu ortaya çıkmıştır. Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde Gündüz C. ve arkadaşları tarafından renal allograft uzun dönem sağkalımının değerlendirilmesine yönelik yapılan çalışmada dönemsel koruyuculuk açısından siklosporin kullanımının takrolimus kullanımına oranla 2,5 kat fazla olduğu ortaya konmuştur (186). Buna karşın takrolimus düzeyi ile BKVN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Hirsch H.H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda BKVN risk faktörlerini; donör bağımlı, alıcı bağımlı ve transplantasyon sonrası modüle edici faktörler olmak üzere 3 kategoriye ayırmıştır. Mismatch sayısının fazla olması donör bağımlı risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (169). Çalışmamızda gruplardaki hastaların mismatch sayıları irdelendiğinde ortancası 3 (en düşük ve yüksek değerler 0 ve 6) saptanmıştır. Her iki grup arasında mismatch sayısı açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

BKVN'nin greft kaybına neden olduğu birden fazla çalışmayla ortaya konmuştur (60, 61). Ancak çalışmamızda her iki grup arasında greft kaybı açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bu durumun çalışmamızdaki hastalara allograft biyopsisi yapıldığı dönemde her iki gruptaki hastaların ortalama olarak evre-3 KBH olması ve her iki grupta da greft kaybı yüzdesinin yüksek olması (kontrol grubu %53,6, BKVN %42,9) ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

HLA allellerinin T hücrelerinin bazı alt tiplerinde viral antijenlerin sunulmasında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (187 – 189). Belirli HLA allellerinin alıcı veya donörde varlığının böbrek nakli sonrası BKVN gelişimini etkilediğine dair çok sayıda yayın vardır (187 – 189). Alıcıda HLA-A28 ve HLA-A68 varlığı, donörde HLA-A2 ve HLA-A9 varlığı, BKVN gelişimi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (188). Çalışmamızda, alıcı ve donörlerin HLA tiplendirmesinde herhangi bir alleli BKVN için risk faktörü olarak saptamadık.

Bohl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem alıcıda hem de donörde HLA-C7 varlığının BK replikasyonunu azalttığını göstermişler (190). Benzer olarak başka bir çalışmada Vojtusek ve arkadaşlarının HLA-C7 varlığında BKVN sıklığının belirgin derecede azaldığını göstermişlerdir (191). Tam mekanizma bilinmemekle birlikte, immün sistem cevabında yer alan sitotoksik T ve natural killer (NK) hücrelerini aktive edecek BK antijenlerinin sunumunda HLA-C7'nin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Çalışmamızda HLA-C7'nin her iki grup arasındaki dağılımları incelendiğinde p-değeri 0,218 saptanmıştır. Ancak BKVN grubundaki verisine ulaşılan 19 hastanın %26,31'inde, kontrol grubundaki 15 hastanın ise %46,66'sında HLA-C7 varlığı görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemese bile yüzde olarak incelendiğinde BKVN grubundaki hastalardaki HLA-C7 varlığının daha az olması dikkati çekmektedir.

BKVN Banff sınıflaması, patolojik fibrozis yüzdesine göre BKVN'yi sınıf-1, sınıf-2 ve sınıf-3 olarak sınıflandırılmaktadır. Bazı kaynaklarda grup A, B ve C olarak da sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflama hastaların prognozu açısından önem taşımaktadır. 2018 PVN Banff sınıflandırmasının doğrulama çalışmasında, 2 yıllık allograft başarısızlık oranları grup A, grup B ve grup C için sırasıyla %3, %9 ve %18 olarak saptanmıştır (192). Bizim çalışmamızdaki hastaların dağılımı incelendiğinde hastaların %28,57'sinin (n=8) grup A, %46,43'ünün (n=13) grup B ve %25'inin (n=7) grup C'de olduğu görülmüştür. Kowalewska J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların nakil öncesi komorbid hastalık (hipertansiyon, DM, malignite), nakil sonrası gelişen komorbid hastalık (hipertansiyon, NODAT, malignite), üreteral stent varlığı, RRT tipi ve süresinin her 3 grubun arasında dağılımı açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (193). Wang M. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (194). Her iki çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olup desteklemektedir.

Çalışmamızdaki hastaların nakil yapıldığı dönemdeki yaşlarının gruplar arasındaki dağılımı incelendiğinde grup B'deki yaş ortalaması 45,0 olarak saptanmıştır. Grup A ve C'deki hastaların yaş ortalamasına kıyasla grup B'nin yaş ortalaması daha yüksek olup p-değeri anlamlı bulunmuştur (p=0,044). Literatürde bu konuyla ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Kowalewska J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nakil sonrası biyopsi ile tanı konulma süresinin fazla olmasının gruplar arasındaki evrenin ilerlemesiyle ve de prognozla ilişkili

olduğu gösterilmiştir (193). Wang M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise transplantasyon sonrasında biyopsi anına kadar geçen süre için anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (194). Çalışmamızda transplantasyon sonrasında geçen süre uzadıkça hastaların evrelerinin ilerlediği “sınırdaki” anlamlı olarak saptanmıştır ($p=0,056$). Dolayısıyla transplantasyon yapıldıktan sonraki süreçte BKVN’nin geç dönemde görülmesi kötü prognozla ilişkilidir. Bu durumun kronik kalsinörin inhibitör toksitesi sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Wunderink H.F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alıcılarda HLA-B51 varlığının BKVN gelişme riskini azalttığı “sınırdaki” anlamlı olarak bulunmuştur (195). Ancak bu çalışmada Banff sınıflamasına göre ayrıntılı analiz yapılmamıştır. Çalışmamızda donörlerinde HLA-B51 pozitifliği olan BKVN tanılı hastalarda fibrozis indeksi orta şiddette (grup B) saptanmıştır ($p=0,036$).

Sonuç olarak, böbrek nakli sonrasında görülen fırsatçı enfeksiyonlardan BKV’nin spesifik bir tedavisi olmaması nedeniyle diğer fırsatçı ajanlardan farklılık göstermektedir. BKVN greft kaybına yol açabildiği için erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır. Bu nedenle transplantasyon sonrasında düzenli olarak tarama testlerinin yapılması gerekmektedir. BKVN ilk 3 ila 6 ay arasında daha sık görülmekle birlikte ilerleyen dönemde de görülebilmektedir. Çalışmamızda da olduğu gibi ileri dönemde tanı konulan BKVN’de fibrozis yüzdesi daha yüksek olup kötü prognozlu seyretmektedir.

2000’li yılların başında siklosporin yerine daha potent bir ajan olan takrolimusun kullanıma girmesiyle birlikte, BKVN görülme sıklığında artış saptanmıştır. Günümüzde takrolimus optimum tedavi olarak hastaların %85’inde kullanılmaktadır. Bu durum BKVN için erken dönemde taramanın önemini arttırmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- 1 Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862-1871.
- 2 GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990– 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395: 709-733.
- 3 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013. 3: p. 1-150.
- 4 Ersoy FF, Hemodiyalizin fiziksel temelleri, Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı (Akpolat T, Utaş C, 2010 Samsun, S1-5)
- 5 Ethier J., Mendelssohn DC., Elder SJ., ve ark., Vascular access use and outcomes: an international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant* 2008. 23: p.3219-3226.
- 6 Wong G, Howard K, Chapman JR, et al. Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. *PLoS One*. 2012; 7: e29591.
- 7 McAdams-DeMarco MA, Ying H, Olorundare I, et al. Individual Frailty Components and Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017; 101: 2126-2132.
- 8 McAdams-DeMarco MA, James N, Salter ML, et al. Trends in kidney transplant outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62: 2235-2242.
- 9 Lloveras J, Arcos E, Comas J, et al. A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation*. 2015; 99: 991–996.
- 10 Nourbala MH, Nemati E, Rostami Z, et al. Impact of cigarette smoking on kidney transplant recipients: a systematic review. *Iran J Kidney Dis*. 2011; 5: 141-148.
- 11 Duerinckx N, Burkhalter H, Engberg SJ, et al. Correlates and Outcomes of Posttransplant Smoking in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2016; 100: 2252-2263.
- 12 Drost D, Kalf A, Vogtlander N, et al. High prevalence of frailty in end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol*. 2016; 48: 135.
- 13 McAdams-DeMarco MA, Law A, King E, et al. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015; 15: 149-154.
- 14 Yates CJ, Furlanos S, Hjelmesaeth J, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *Am J Transplant*. 2012; 12: 820-828.

- 15 Ramesh Prasad GV, Huang M, Bandukwala F, et al. Pretransplantation glucose testing for predicting new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Clin Nephrol.* 2009; 71: 140–146.
- 16 Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int.* 2017; 92: 461-469.
- 17 Tozzi M, Franchin M, Soldini G, et al. Treatment of aortoiliac occlusive or dilatative disease concomitant with kidney transplantation: how and when? *Int J Surg.* 2013; 11 Suppl 1: S115-119.
- 18 Mir S, Yılmaz E, Şenol Ö, Hacıkara Ş. İmmünolojik yüksek riskli hastaya yaklaşım. *J Contemp Med* 2016;6: 121-130.
- 19 Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle SV, et al. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. HLA Task Force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA). *Lancet* 1999; 354:1147-152.
- 20 Taylor CJ, Smith SI, Morgan CH, et al. Selective omission of the donor crossmatch before renal transplantation: efficacy, safety and effects on cold storage time. *Transplantation* 2000; 69:719-723
- 21 Opelz G, Wujciak T, Döhler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet* 1999; 1 (3): 334-42.
- 22 Cecka JM The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 2001; 1-18.
- 23 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Living Kidney Donor Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 2017; 101(Suppl 8S):1-109.
- 24 Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM: Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:114-125.
- 25 Cecka JM: The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 2005:1-16.
- 26 Ayar Y., Ersoy A., Current Approaches for Marginal Donor Usage in Kidney Transplantation. *Turk Neph Dial Transpl* 2016. 25: p.41-52.
- 27 Wadei HM, Heckman MG, Rawal B, Taner CB, Farahat W, Nur L, Mai ML, Prendergast M, Gonwa TA: Comparison of kidney function between donation after cardiac death and donation after brain death kidney transplantation. *Transplantation* 2013; 96:274- 281.

- 28 Johnson RJ, Bradbury LL, Martin K, Neuberger J; UK Transplant Registry: Organ donation and transplantation in the UK-the last decade: A report from the UK national transplant registry. *Transplantation* 2014; 97:1-27.
- 29 Desschans B, Evrard P; Coordinator Transplant Section of the Belgian Transplant Society: Organ donation and transplantation statistics in Belgium for 2012 and 2013. *Transplant Proc* 2014; 46:3124-3126.
- 30 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3): S1–S157
- 31 Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 kidney meeting report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant* 2018; 18:293-307.
- 32 Chandra P. C4d in native glomerular diseases. *Am J Nephrol* 2019; 49:81-92.
- 33 Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1:1253.
- 34 Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1:1257.
- 35 System, E.E.P.A. 2010. Polyomaviruses. In: Swiss Institute of Bioinformatics.
- 36 Gosert R, Rinaldo CH, Funk GA, et al. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *J Exp Med* 2008; 205:841.
- 37 Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:611.
- 38 Comoli P, Hirsch HH, Ginevri F. Cellular immune responses to BK virus. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13:569.
- 39 Zhong S, Randhawa PS, Ikegaya H, et al. Distribution patterns of BK polyomavirus (BKV) subtypes and subgroups in American, European and Asian populations suggest comigration of BKV and the human race. *J Gen Virol* 2009; 90:144.
- 40 Yogo Y, Sugimoto C, Zhong S, Homma Y. Evolution of the BK polyomavirus: epidemiological, anthropological and clinical implications. *Rev Med Virol* 2009; 19:185.
- 41 Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009; 199:837.
- 42 Wunderink HF, De Brouwer CS, Gard L, et al. Source and Relevance of the BK Polyomavirus Genotype for Infection After Kidney Transplantation. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6:ofz078.

- 43 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.
- 44 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.
- 45 Schmidt T, Adam C, Hirsch HH, et al. BK polyomavirus-specific cellular immune responses are age-dependent and strongly correlate with phases of virus replication. *Am J Transplant* 2014; 14:1334
- 46 Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003; 71:115.
- 47 Demeter LM HM, Thorner AR. Clinical manifestations and diagnosis of JC, BK, and other polyomavirus infections. *Uptodate.* 2013.
- 48 Repløeg M. BK virus: a clinical review. *Clinical Infectious Disease*
- 49 Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003; 71:115
- 50 Antonsson A, Green AC, Mallitt KA, et al. Prevalence and stability of antibodies to the BK and JC polyomaviruses: a long-term longitudinal study of Australians. *J Gen Virol* 2010; 91:1849.
- 51 Gupta M, Miller F, Nord EP, Wadhwa NK. Delayed renal allograft dysfunction and cystitis associated with human polyomavirus (BK) infection in a renal transplant recipient: a case report and review of literature. *Clin Nephrol* 2003; 60:405.
- 52 Chong S, Antoni M, Macdonald A, et al. BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Rev Med Virol* 2019; 29:e2044.
- 53 Manzano Sánchez D, Jimeno García L, Manzano Sánchez D, et al. Renal Function Impairment in Kidney Transplantation: Importance of Early BK Virus Detection. *Transplant Proc* 2019; 51:350.
- 54 Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005; 5:582.
- 55 Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347:488.
- 56 Van Aalderen MC, Heutinck KM, Huisman C, ten Berge IJ. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response. *Neth J Med* 2012; 70:172.

- 57 Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, et al. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2005; 68:1834.
- 58 Hirsch, H.H.; Randhawa, P.S.; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation - Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin. Transplant.* 2019, 33, e13528.
- 59 Randhawa, P.; Vats, A.; Shapiro, R.; Weck, K.; Scantlebury, V. BK Virus: Discovery, Epidemiology, and Biology. *Graft* 2002, 5, S19-S27.
- 60 Randhawa, P.; Ramos, E. BK viral nephropathy: An overview. *Transplant. Rev.* 2007, 21, 77-85.
- 61 Wadei, H.M.; Rule, A.D.; Lewin, M.; Mahale, A.S.; Khamash, H.A.; Schwab, T.R.; Gloor, J.M.; Textor, S.C.; Fidler, M.E.; Lager, D.J.; et al. Kidney Transplant Function and Histological Clearance of Virus Following Diagnosis of Polyomavirus-Associated Nephropathy (PVAN). *Am. J. Transplant.* 2006, 6, 1025-1032.
- 62 Helle, F.; Brochot, E.; Handala, L.; Martin, E.; Castelain, S.; Francois, C.; Duverlie, G. Biology of the BKPyV: An Update. *Viruses* 2017, 9, 327.
- 63 Olsen, G.-H.; Andresen, P.A.; Hilmarsen, H.T.; Bjørang, O.; Scott, H.; Midtvedt, K.; Rinaldo, C.H. Genetic variability in BK Virus regulatory regions in urine and kidney biopsies from renal-transplant patients. *J. Med. Virol.* 2006, 78, 384-393.
- 64 Gosert, R.; Rinaldo, C.H.; Funk, G.A.; Egli, A.; Ramos, E.; Drachenberg, C.B.; Hirsch, H.H. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *J. Exp. Med.* 2008, 205, 841–852.
- 65 Funk, G.A.; Steiger, J.; Hirsch, H.H. Rapid Dynamics of Polyomavirus Type BK in Renal Transplant Recipients. *J. Infect. Dis.* 2006, 193, 80-87.
- 66 Saribas, A.S.; Coric, P.; Hamzaspyan, A.; Davis, W.; Axman, R.; White, M.K.; Abou-Gharbia, M.; Childers, W.; Condra, J.H.; Bouaziz, S.; et al. Emerging from the Unknown: Structural and Functional Features of Agnoprotein of Polyomaviruses. *J. Cell. Physiol.* 2016, 231, 2115–2127.
- 67 Baksh, F.K.; Finkelstein, S.D.; Swalsky, P.A.; Stoner, G.L.; Ryschkewitsch, C.F.; Randhawa, P. Molecular genotyping of BK and JC viruses in human polyomavirus-associated interstitial nephritis after renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 38, 354-365.
- 68 Pastrana, D.V.; Ray, U.; Magaldi, T.G.; Schowalter, R.M.; Çuburu, N.; Buck, C.B. BK Polyomavirus Genotypes Represent Distinct Serotypes with Distinct Entry Tropism. *J. Virol.* 2013, 87, 10105-10113.

- 69 Hardinger KL, Koch MJ, Bohl DJ, et al. BK-virus and the impact of pre-emptive immunosuppression reduction: 5-year results. *Am J Transplant* 2010; 10:407
- 70 Wunderink HF, van der Meijden E, van der Blij-de Brouwer CS, et al. Pretransplantation Donor-Recipient Pair Seroreactivity Against BK Polyomavirus Predicts Viremia and Nephropathy After Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17:161.
- 71 Tan SK, Huang C, Sahoo MK, et al. Impact of Pretransplant Donor BK Viruria in Kidney Transplant Recipients. *J Infect Dis* 2019; 220:370
- 72 Sánchez, D.M.; García, L.J.; Jiménez, I.L.; Luján, I.S.; Soriano, M.G.; Viñas, S.L.; Gil Muñoz, M.; Mateo, T.C. Renal Function Impairment in Kidney Transplantation: Importance of Early BK Virus Detection. *Transplant. Proc.* 2018, 51, 350-352.
- 73 Schwarz, A.; Linnenweber-Held, S.; Heim, A.; Framke, T.; Haller, H.; Schmitt, C. Viral Origin, Clinical Course, and Renal Outcomes in Patients with BK Virus Infection After Living-Donor Renal Transplantation. *Transplantation* 2016, 100, 844-853.
- 74 Hirsch, H.H.; Knowles, W.; Dickenmann, M.; Passweg, J.; Klimkait, T.; Mihatsch, M.J.; Steiger, J. Prospective Study of Polyomavirus Type BK Replication and Nephropathy in Renal-Transplant Recipients. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347, 488-496.
- 75 Babel, N.; Fendt, J.; Karaivanov, S.; Bold, G.; Arnold, S.; Sefrin, A.; Lieske, E.; Hoffzimmer, M.; Dziubianau, M.; Bethke, N.; et al. Sustained BK Viruria as an Early Marker for the Development of BKV-Associated Nephropathy: Analysis of 4128 Urine and Serum Samples. *Transplantation* 2009, 88, 89-95.
- 76 Höcker, B.; Schneble, L.; Murer, L.; Carraro, A.; Pape, L.; Kranz, B.; Oh, J.; Zirngibl, M.; Strologo, L.D.; Büscher, A.; et al. Epidemiology of and Risk Factors for BK Polyomavirus Replication and Nephropathy in Pediatric Renal Transplant Recipients: An International CERTAIN Registry Study. *Transplantation* 2019, 103, 1224-1233.
- 77 Pollara, C.P.; Corbellini, S.; Chiappini, S.; Sandrini, S.; De Tomasi, D.; Bonfanti, C.; Manca, N. Quantitative viral load measurement for BKV infection in renal transplant recipients as a predictive tool for BKVAN. *New Microbiol.* 2011, 34, 165-171.
- 78 Sood, P.; Senanayake, S.; Sujeet, K.; Medipalli, R.; Zhu, Y.R.; Johnson, C.P.; Hariharan, S. Management and Outcome of BK Viremia in Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2012, 94, 814-821.
- 79 Bicalho, C.S.; Oliveira, R.D.R.; David, D.R.; Fink, M.C.D.S.; Agena, F.; Castro, M.C.; Panutti, C.; David-Neto, E.; Pierrotti, L.C. Determination of viremia cut-off for risk to develop BKPyV-associated nephropathy among kidney transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.* 2018, 20, e12969.

- 80 Van Aalderen, M.C.; Heutinck, K.M.; Huisman, C.; Ten Berge, I.J. BK virus infection in transplant recipients: Clinical manifestations, treatment options and the immune response. *Neth. J. Med.* 2012, 70, 172-183.
- 81 Nickeleit, V.; Hirsch, H.H.; Zeiler, M.; Gudat, F.; Prince, O.; Thiel, G.; Mihatsch, M.J. BK-virus nephropathy in renal transplants— tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15, 324-332.
- 82 Demey, B.; Tinez, C.; François, C.; Helle, F.; Choukroun, G.; Duverlie, G.; Castelain, S.; Brochot, E. Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review. *J. Clin. Virol.* 2018, 109, 6-12.
- 83 Zhong, S.; Zheng, H.-Y.; Suzuki, M.; Chen, Q.; Ikegaya, H.; Aoki, N.; Usuku, S.; Kobayashi, N.; Nukuzuma, S.; Yasuda, Y.; et al. Age-Related Urinary Excretion of BK Polyomavirus by Nonimmunocompromised Individuals. *J. Clin. Microbiol.* 2007, 45, 193-198.
- 84 Bohl, D.L.; Storch, G.A.; Ryschkewitsch, C.; Gaudreault-Keener, M.; Schnitzler, M.A.; Major, E.O.; Brennan, D.C. Donor Origin of BK Virus in Renal Transplantation and Role of HLA C7 in Susceptibility to Sustained BK Viremia. *Am. J. Transplant.* 2005, 5, 2213-222.
- 85 Hirsch, H.H.; Brennan, D.C.; Drachenberg, C.B.; Ginevri, F.; Gordon, J.; Limaye, A.P.; Mihatsch, M.J.; Nickeleit, V.; Ramos, E.; Randhawa, P.; et al. Polyomavirus-Associated Nephropathy in Renal Transplantation: Interdisciplinary Analyses and Recommendations. *Transplantation* 2005, 79, 1277–128.
- 86 Hardinger, K.L.; Koch, M.J.; Bohl, D.J.; Storch, G.A.; Brennan, D.C. BK-Virus and the Impact of Pre-Emptive Immunosuppression Reduction: 5-Year Results. *Am. J. Transplant.* 2010, 10, 407-415.
- 87 Nickeleit, V.; Klimkait, T.; Binet, I.F.; Dalquen, P.; Del Zenero, V.; Thiel, G.; Mihatsch, M.J.; Hirsch, H.H. Testing for Polyomavirus Type BK DNA in Plasma to Identify Renal-Allograft Recipients with Viral Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 1309-1315.
- 88 Bressollette-Bodin, C.; Coste-Burel, M.; Hourmant, M.; Sebille, V.; Andre-Garnier, E.; Imbert-Marcille, B.M. A Prospective Longitudinal Study of BK Virus Infection in 104 Renal Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* 2005, 5, 1926-1933.
- 89 Mengel, M.; Marwedel, M.; Radermacher, J.; Eden, G.; Schwarz, A.; Haller, H.; Kreipe, H. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: Influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 1190-1196.
- 90 Dadhania, D.; Snopkowski, C.; Ding, R.; Muthukumar, T.; Chang, C.; Aull, M.J.; Lee, J.; Sharma, V.K.; Kapur, S.; Suthanthiran, M. Epidemiology of BK Virus in Renal Allograft Recipients: Independent Risk Factors for BK Virus Replication. *Transplantation* 2008, 86, 521-528.

- 91 Van Doesum, W.B.; Gard, L.; Bemelman, F.J.; De Fijter, J.W.; Van Der Heide, J.J.H.; Niesters, H.G.; Van Son, W.J.; Stegeman, C.A.; Groen, H.; Riezebos-Brilman, A.; et al. Incidence and outcome of BK polyomavirus infection in a multicenter randomized controlled trial with renal transplant patients receiving cyclosporine-, mycophenolate sodium-, or everolimus-based low-dose immunosuppressive therapy. *Transpl. Infect. Dis.* 2017, 19, e12687.
- 92 Dharnidharka, V.R.; Cherikh, W.S.; Abbott, K. An OPTN Analysis of National Registry Data on Treatment of BK Virus Allograft Nephropathy in the United States. *Transplantation* 2009, 87, 1019-1026.
- 93 Hirsch, H.H.; Vincenti, F.; Friman, S.; Tuncer, M.; Citterio, F.; Wiecek, A.; Scheuermann, E.H.; Klinger, M.; Russ, G.; Pescovitz, M.D.; et al. Polyomavirus BK Replication in De Novo Kidney Transplant Patients Receiving Tacrolimus or Cyclosporine: A Prospective, Randomized, Multicenter Study. *Am. J. Transplant.* 2012, 13, 136-145.
- 94 Van Gelder, T. How cyclosporine reduces mycophenolic acid exposure by 40% while other calcineurin inhibitors do not. *Kidney Int.* 2021, 100, 1185-1189.
- 95 Wojciechowski, D.; Chandran, S.; Webber, A.; Hirose, R.; Vincenti, F. Mycophenolate Mofetil Withdrawal with Conversion to Everolimus to Treat BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients. *Transplant. Proc.* 2017, 49, 1773-1778.
- 96 Tohme, F.; Kalil, R.; Thomas, C. Conversion to a sirolimus-based regimen is associated with lower incidence of BK viremia in low-risk kidney transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.* 2015, 17, 66-72.
- 97 Moscarelli, L.; Caroti, L.; Antognoli, G.; Zanazzi, M.; Di Maria, L.; Carta, P.; Minetti, E. Everolimus leads to a lower risk of BKV viremia than mycophenolic acid in de novo renal transplantation patients: A single-center experience. *Clin. Transplant.* 2013, 27, 546-554.
- 98 Imperiale MJ, Major EO. Polyomaviruses. In: *Fields Virology*, 5th ed, Knipe DM, Howley PM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007. Vol 2, p.2263
- 99 Sharif, A.; Alachkar, N.; Bagnasco, S.; Geetha, D.; Gupta, G.; Womer, K.; Arend, L.; Racusen, L.; Montgomery, R.; Kraus, E. Incidence and Outcomes of BK Virus Allograft Nephropathy among ABO- and HLA-Incompatible Kidney Transplant Recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012, 7, 1320-1327.
- 100 Bohl, D.L.; Brennan, D.C. BK Virus Nephropathy and Kidney Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 2, S36-S46.
- 101 Wunderink, H.F.; Haasnoot, G.W.; de Brouwer, C.S.; van Zwet, E.W.; Kroes, A.C.M.; de Fijter, J.W.; Rotmans, J.I.; Claas, F.H.J.; Feltkamp, M.C.W. Reduced Risk of BK Polyomavirus Infection in HLA-B51-positive Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2019, 103, 604-612.

- 102 Plafkin, C.; Singh, T.; Astor, B.C.; Parajuli, S.; Bhutani, G.; Safdar, N.; Panzer, S.E. Kidney transplant recipients with polycystic kidney disease have a lower risk of post-transplant BK infection than those with end-stage renal disease due to other causes. *Transpl. Infect. Dis.* 2018, 20, e12974.
- 103 Sawinski, D.; Goral, S. BK virus infection: An update on diagnosis and treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014, 30, 209-217.
- 104 Schachtner, T.; Müller, K.; Stein, M.; Diezemann, C.; Sefrin, A.; Babel, N.; Reinke, P. BK Virus-Specific Immunity Kinetics: A Predictor of Recovery from Polyomavirus BK-Associated Nephropathy. *Am. J. Transplant.* 2011, 11, 2443-2452.
- 105 Trydzenskaya, H.; Sattler, A.; Müller, K.; Schachtner, T.; Dang-Heine, C.; Friedrich, P.; Nickel, P.; Hoerstrup, J.; Schindler, R.; Thiel, A.; et al. Novel Approach for Improved Assessment of Phenotypic and Functional Characteristics of BKV-Specific T-Cell Immunity. *Transplantation* 2011, 92, 1269-1277.
- 106 Chesters, P.M.; Heritage, J.; McCance, D.J. Persistence of DNA Sequences of BK Virus and JC Virus in Normal Human Tissues and in Diseased Tissues. *J. Infect. Dis.* 1983, 147, 676-684.
- 107 Shah, K.V. Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15, 754-755.
- 108 Drachenberg, C.B.; Beskow, C.O.; Cangro, C.B.; Bourquin, P.M.; Simsir, A.; Fink, J.; Weir, M.R.; Klassen, D.K.; Bartlett, S.T.; Papadimitriou, J.C. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: Morphological findings and correlation with urine cytology. *Hum. Pathol.* 1999, 30, 970-977.
- 109 Nankivell, B.J.; Renthawa, J.; Sharma, R.N.; Kable, K.; O'Connell, P.J.; Chapman, J.R. BK Virus Nephropathy: Histological Evolution by Sequential Pathology. *Am. J. Transplant.* 2017, 17, 2065-2077.
- 110 Randhawa, P.; Shapiro, R. Conceptual Problems in the Diagnosis and Therapy of Acute Rejection in Patients with Polyomavirus Nephropathy. *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 840.
- 111 Gupta G, Kuppachi S, Kalil RS, et al. Treatment for presumed BK polyomavirus nephropathy and risk of urinary tract cancers among kidney transplant recipients in the United States. *Am J Transplant* 2018; 18:245
- 112 Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant* 2010; 10:2615
- 113 Elfadawy N, Yamada M, Sarabu N. Management of BK Polyomavirus Infection in Kidney and Kidney-Pancreas Transplant Recipients: A Review Article. *Infect Dis Clin North Am* 2018; 32:599.

- 114 Zhong S, Zheng HY, Suzuki M, et al. Age-related urinary excretion of BK polyomavirus by nonimmunocompromised individuals. *J Clin Microbiol* 2007; 45:193.
- 115 McClure GB, Gardner JS, Williams JT, et al. Dynamics of pregnancy-associated polyomavirus urinary excretion: a prospective longitudinal study. *J Med Virol* 2012; 84:1312.
- 116 Brochot E, Descamps V, Handala L, et al. BK polyomavirus in the urine for follow-up of kidney transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25:112. e1.
- 117 Madden K, Janitell C, Sower D, Yang S. Prediction of BK viremia by urine viral load in renal transplant patients: An analysis of BK viral load results in paired urine and plasma samples. *Transpl Infect Dis* 2018; 20: e1 2952.
- 118 Pinto GG, Poloni JA, Rotta LN, et al. Screening for BK virus nephropathy in kidney transplant recipients: comparison of diagnostic tests. *J Bras Nefrol* 2016; 38:356.
- 119 Imlay H, Whitaker K, Fisher CE, Limaye AP. Clinical characteristics and outcomes of late-onset BK virus nephropathy in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2018; 20: e12928.
- 120 Nankivell BJ, Renthawa J, Sharma RN, et al. BK Virus Nephropathy: Histological Evolution by Sequential Pathology. *Am J Transplant* 2017; 17:2065.
- 121 Kamal M, Govil A, Anand M, et al. Severe BK polyomavirus-induced hemorrhagic cystitis in a kidney transplant recipient with the absence of renal allograft involvement. *Transpl Infect Dis* 2018; 20.
- 122 Kerbauy LN, Kerbauy MN, Bautzer V, et al. Severe hemorrhagic cystitis caused by the BK polyomavirus is associated with decreased survival post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2019; e13101.
- 123 Abend JR, Jiang M, Imperiale MJ. BK virus and human cancer: innocent until proven guilty. *Semin Cancer Biol* 2009; 19:252.
- 124 Geetha D, Tong BC, Racusen L, et al. Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent. *Transplantation* 2002; 73:1933.
- 125 Gupta G, Kuppachi S, Kalil RS, et al. Treatment for presumed BK polyomavirus nephropathy and risk of urinary tract cancers among kidney transplant recipients in the United States. *Am J Transplant* 2018; 18:245.
- 126 The American Society of Transplantation Infectious Diseases Guidelines. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl 4): S92.

- 127 Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant* 2010; 10:2615.
- 128 Gabardi S, Pavlakis M, Tan C, et al. New England BK consortium: Regional survey of BK screening and management protocols in comparison to published consensus guidelines. *Transpl Infect Dis* 2018; 20: e12985.
- 129 Hodowanec AC, Simon DM. BK virus screening and management practices among US renal transplant programs: a survey. *Transpl Int* 2015; 28:1339.
- 130 Pape L, Tönshoff B, Hirsch HH, Members of the Working Group 'Transplantation' of the European Society for Paediatric Nephrology. Perception, diagnosis and management of BK polyomavirus replication and disease in paediatric kidney transplant recipients in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:842.
- 131 Hirsch HH, Randhawa PS, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13528.
- 132 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3: S1.
- 133 Petrov R, Elbahloul O, Gallichio MH, et al. Monthly screening for polyoma virus eliminates BK nephropathy and preserves renal function. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10:85.
- 134 Singh HK, Andreoni KA, Madden V, et al. Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:416.
- 135 Pape L, Tönshoff B, Hirsch HH, Members of the Working Group 'Transplantation' of the European Society for Paediatric Nephrology. Perception, diagnosis and management of BK polyomavirus replication and disease in paediatric kidney transplant recipients in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:842.
- 136 Laskin BL, Goebel J. Cost-efficient screening for BK virus in pediatric kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature. *Pediatr Transplant* 2010; 14:589.
- 137 Chon WJ, Aggarwal N, Kocherginsky M, et al. High-level viruria as a screening tool for BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract* 2016; 35:176.
- 138 Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Polyomavirus-associated nephropathy: update in diagnosis. *Transpl Infect Dis* 2006; 8:68.

- 139 Wiseman AC. Polyomavirus nephropathy: a current perspective and clinical considerations. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:131.
- 140 Gabardi S, Pavlakis M, Tan C, et al. New England BK consortium: Regional survey of BK screening and management protocols in comparison to published consensus guidelines. *Transpl Infect Dis* 2018; 20:e12985.
- 141 Drachenberg CB, Beskow CO, Cangro CB, et al. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphological findings and correlation with urine cytology. *Hum Pathol* 1999; 30:970.
- 142 Howell DN, Smith SR, Butterly DW, et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68:1279.
- 143 Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant* 2004; 4:2082.
- 144 Nickenleit V, Singh HK, Randhawa P, et al. The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29:680.
- 145 Wunderink HF, Haasnoot GW, de Brouwer CS, et al. Reduced Risk of BK Polyomavirus Infection in HLA-B51-positive Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2019; 103:604.
- 146 McGilvray ID, Lajoie G, Humar A, Cattral MS. Polyomavirus infection and acute vascular rejection in a kidney allograft: coincidence or mimicry? *Am J Transplant* 2003; 3:501.
- 147 Atsumi H, Asaka M, Kimura S, et al. A case of second renal transplantation with acute antibody-mediated rejection complicated with BK virus nephropathy. *Clin Transplant* 2010; 24 Suppl 22:35.
- 148 Batal I, Zainah H, Stockhausen S, et al. The significance of renal C4d staining in patients with BK viremia, viremia, and nephropathy. *Mod Pathol* 2009; 22:1468.
- 149 Singh HK, Andreoni KA, Madden V, et al. Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:416.
- 150 Singh HK, Reisner H, Derebail VK, et al. Polyomavirus nephropathy: quantitative urinary polyomavirus-Haufen testing accurately predicts the degree of intrarenal viral disease. *Transplantation* 2015; 99:609.
- 151 Nickenleit V, Singh HK. Polyomaviruses and disease: is there more to know than viremia and viruria? *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20:348.

- 152 Bischof N, Hirsch HH, Wehmeier C, et al. Reducing calcineurin inhibitor first for treating BK polyomavirus replication after kidney transplantation: long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34:1240.
- 153 Geetha D, Sozio SM, Ghanta M, et al. Results of repeat renal transplantation after graft loss from BK virus nephropathy. *Transplantation* 2011; 92:781.
- 154 Huang J, Danovitch G, Pham PT, et al. Kidney retransplantation for BK virus nephropathy with active viremia without allograft nephrectomy. *J Nephrol* 2015; 28:773.
- 155 Poduval RD, Meehan SM, Woodle ES, et al. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation* 2002; 73:1166.
- 156 Ginevri F, Pastorino N, de Santis R, et al. Retransplantation after kidney graft loss due to polyoma BK virus nephropathy: successful outcome without original allograft nephrectomy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:821.
- 157 Womer KL, Meier-Kriesche HU, Patton PR, et al. Preemptive retransplantation for BK virus nephropathy: successful outcome despite active viremia. *Am J Transplant* 2006; 6:209.
- 158 BK and JC virus: a review. Michelle Pinto, Simon Dobson. *J Infect* 2014 Jan;68 Suppl 1:S2-8.
- 159 D.C. Brennan, I. Agha, D.L. Bohl, M.A. Schnitzler, K.L. Hardinger, M. Lockwood, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction *Am J Transplant*, 5 (3) (2005), pp. 582-594
- 160 Sawinski D., Goral S. et al. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* (2015) 30: 209–217.
- 161 Wiseman AC. Polyomavirus Nephropathy: a current perspective and clinical considerations. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 131–142.
- 162 Ramos E., Drachenberg C.B. et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients, *J Am Soc Nephrol* 2002 Aug;13(8):2145-51.
- 163 Pham, Phuong-Thu, Schaenman, Joanna et al. BK virus infection following kidney transplantation: an overview of risk factors, screening strategies, and therapeutic interventions. *Current Opinion in Organ Transplantation* 19(4):p 401-412, August 2014.
- 164 Wang, D. W., Zhou, R. B., Yao, Y. M., Zhu, X. M., Yin, Y. M., Zhao, G. J., et al. Stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor by nicotine increases suppressive capacity of naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells in mice in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010: 335, 553–561.

- 165 Francisco, L. M., Sage, P. T., and Sharpe, A. H. (2010). The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol. Rev.* 236, 219–242.
- 166 Saresella, M., Marventano, I., Longhi, R., Lissoni, F., Trabattoni, D., Mendozzi, L., et al. CD4+CD25+FoxP3+PD1- regulatory T cells in acute and stable relapsing-remitting multiple sclerosis and their modulation by therapy. *FASEB J.* 22, 2008, 3500–3508.
- 167 Siripoon T., Apiwattanakul N. et al. Clinical and immunological characteristics for BK polyomavirus-associated nephropathy after kidney transplantation, January 2023.
- 168 Duerinckx N., Burkhalter H. et al. Correlates and Outcomes of Posttransplant Smoking in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis, (*Transplantation* 2016;100: 2252–2263)
- 169 Polyomavirus BK Replication in *De Novo* Kidney Transplant Patients Receiving Tacrolimus or Cyclosporine: A Prospective, Randomized, Multicenter Study. H.H. Hirsch, F. Vincenti. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 136-145.
- 170 Doğan Ş.E., Böbrek nakli sonrası BK viremi gelişimi ile ilişkili risk faktörleri, Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2016.
- 171 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.
- 172 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.
- 173 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.
- 174 Hashim F., Rehman S. et al. RUreteral Stent Placement Increases the Risk for Developing BK Viremia after Kidney Transplantation, *Journal of Transplantation* 2014;2014:459747.
- 175 Wingate JT, Brandenberger J, Weiss A, Scovel LG, Kuhr CS. et al. Ureteral stent duration and the risk of BK polyomavirus viremia or bacteriuria after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2017 Feb;19 (1).
- 176 Avcı B, Baskın E, Gülleroğlu K, Ecevit Z, Ayvazoğlu Soy E, Moray G, Haberal M. et al. BK Polyomavirus Infection and Risk Factors in Pediatric Patients Undergoing Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2022 May;20(Suppl 3):105-111.

- 177 Geetha D, Sozio SM, Ghanta M, Josephson M, Shapiro R, Dadhania D, Hariharan S. Results of repeat renal transplantation after graft loss from BK virus nephropathy. *Transplantation*. 2011 Oct 15;92(7):781-6.
- 178 Ginevri F, Pastorino N, de Santis R, Fontana I, Sementa A, Losurdo G, Santopietro A, Perfumo F, Locatelli F, Maccario R, Azzi A, Comoli P. Retransplantation after kidney graft loss due to polyoma BK virus nephropathy: successful outcome without original allograft nephrectomy. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4):821-5.
- 179 Jodi M.; Dharnidharka, Vikas R. BK Virus Nephropathy in Pediatric Renal Transplant Recipients. An Analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) Smith, Jodi M.; Dharnidharka, Vikas R. Registry. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2(5):p 1037-1042, September 2007.
- 180 Puliyanda DP, Stablein DM, Dharnidharka VR: Younger age and antibody induction increase the risk for infection in pediatric renal transplantation: A NAPRTCS report. *Am J Transplant*7:662-666,2007.
- 181 Binet I, Nickeleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, Mihatsch MJ, Thiel G: Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: A cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation*67:918– 922,1999.
- 182 Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, Torrence S, Schuessler R, Roby T, Gaudreault-Keener M, Storch GA: Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*5 :582– 594, 2005.
- 183 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
- 184 Yilmaz VT, Kisaoglu A, Avanz A, Dandin O, Ozel D, Mutlu D, Akkaya B, Aydinli B, Kocak H. Predictive Factors of BK Virus Development in Kidney Transplant Recipients and the Effect of Low-Dose Tacrolimus Plus Everolimus on Clinical Outcomes. *Exp Clin Transplant*. 2023 Sep;21(9):727-734.
- 185 Turgut D, Sayin B, Soy EA, Topcu Dİ, Ozdemir BH, Haberal M. Tacrolimus inpatient variability in BK virus nephropathy and chronic calcineurin toxicity in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2021 Mar-Apr;32(2):348-354.
- 186 Gündüz C. Böbrek nakli alıcılarında renal allograft biyopsi sonuçlarının ve uzun dönem allograft sağkalımının değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2022.
- 187 Lamarche C, Orio J, Collette S, Sénécal L, Hébert MJ, Renoult É, Tibbles LA, Delisle JS. BK Polyomavirus and the Transplanted Kidney: Immunopathology and Therapeutic Approaches. *Transplantation*. 2016 Nov;100(11):2276-2287.

- 188 Teutsch K, Schweitzer F, Knops E, Kaiser R, Pfister H, Verheyen J, Göbel H, Cingöz T, Di Cristanziano V. Early identification of renal transplant recipients with high risk of polyomavirus-associated nephropathy. *Med Microbiol Immunol*. 2015 Dec;204(6):657-64.
- 189 Masutani K, Ninomiya T, Randhawa P. HLA-A2, HLA-B44 and HLA-DR15 are associated with lower risk of BK viremia. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Dec;28(12):3119-26.
- 190 Bohl, D.L.; Storch, G.A.; Ryschkewitsch, C.; Gaudreault-Keener, M.; Schnitzler, M.A.; Major, E.O.; Brennan, D.C. Donor Origin of BK Virus in Renal Transplantation and Role of HLA C7 in Susceptibility to Sustained BK Viremia. *Arab. Archaeol. Epigr*. 2005, 5, 2213-2221.
- 191 Kovacevic Vojtusek I, Burek Kamenaric M, Ivkovic V, Bulimbasic S, Marekovic I, Coric M, Bosnjak Z, Grubic Z, Zunec R. Combined association of recipient killer cell immunoglobulin-like haplotype AA and donor HLA-C*07 gene with BK virus associated nephropathy in kidney transplant patients. *HLA*. 2019 Dec;94 Suppl 2:4-10.
- 192 Nickeleit, V.; Singh, H.K.; Dadhania, D.; Cornea, V.; El Hussein, A.; Castellanos, A.; Davis, V.G.; Waid, T.; Seshan, S.V. The 2018 Banff Working Group classification of definitive polyomavirus nephropathy: A multicenter validation study in the modern era. *Am. J. Transplant*. 2021, 21, 669-680.
- 193 Kowalewska J, El Moudden I, Perkowska-Ptasinska A, Kapp ME, Fogo AB, Lin MY, Mirza A, Troyer DA, Durlak M, Sandhu R, Ciszek M, Deborska-Materkowska D, Kuczynski D, McCune TR. Assessment of the Banff Working Group classification of definitive BK polyomavirus nephropathy. *Transpl Int*. 2021 Nov;34(11):2286-2296.
- 194 Wang M, Zhou Q, Wang H, Chen Y, Chen J. An application of the 2018 Banff Classification for BK polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2021 Jun;23(3):e13557.
- 195 Wunderink HF, Haasnoot GW, de Brouwer CS, et al. Reduced Risk of BK Polyomavirus Infection in HLA-B51-positive Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2019; 103:604.