



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKİL HASTALARINDA BK VİRÜS ENFEKSİYONU
SONRASI İMMÜNSUPRESİF TEDAVİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatih ERCAN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKİL HASTALARINDA BK VİRÜS ENFEKSİYONU
TEDAVİSİ SONRASI İMMÜNSUPRESİF TEDAVİNİN
RETROSPEKTİK DEĞERLENDİRLMESİ

Dr. Fatih ERCAN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tolga YILDIRIM

ANKARA
2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez çalışma sürecimde desteğini hissettiren, bilgi birikimini ve tecrübesini benimle paylaşan, çalışma disiplininden, bilimsel düşünce yetkinliğinden ilham aldığım tez danışmanım Prof. Dr. Tolga Yıldırım'a öncelikle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresinde bana yol gösteren ve üzerimde emekleri olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine ve dört yılımı paylaştığım asistan arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Gerek bu çalışmada gerekse hayatımın her aşamasında farklı bakış açılarıyla her zaman ufkumu genişleten, en büyük destekçim, hayat arkadaşım sevgili Uzm. Dr. Melike Çakan Ercan'a sonsuz teşekkür ederim.

Sabırla, anlayışla ve sevgiyle beni büyüten, hayallerimi gerçekleştirmem için her zaman arkamda duran canım ailem annem ve babam Serap Ercan ve Mustafa Ercan'a ve ikiz kardeşim Gökhan Ercan'a; ailem olduklarını hissettiren, her zaman yanımda olan Ayla Çakan, Mehmet Çakan ve Elif Çakan'a canı gönülden teşekkür ederim.

Her daim bilimi rehber olarak gösteren, kurduğu cumhuriyetin sağladığı kazanımlar ve eğitimde fırsat eşitliği sayesinde bugünlere gelebildiğim ve her daim ilkelerini kendime rehber edindiğim, Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu Mustafa Kemal Atatürk'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Ercan F., Böbrek Nakil Hastalarında BK Virüs Enfeksiyonu Sonrası İmmüsupresif Tedavinin Retrospektif Değerlendirilmesi; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi; Ankara, 2024. BK virüs (BKV) enfeksiyonu ve BKV nefropatisi (BKVN)'nde immüsupresyonun azaltılması temel tedavi olup, bunun nasıl yapılacağı konusunda literatürde değişik öneriler vardır. Buna karşın BKV remisyonu sağlandıktan sonrası immüsupresyonun nasıl devam edileceği konusunda neredeyse hiçbir büyük çalışma ya da kılavuz önerisi bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı böbrek nakil alıcılarında, BKV remisyonu sonrasında immüsupresif tedavi yaklaşımlarını inceleyerek immüsupresyon arttırımının allograft fonksiyonlarına ve BKV relapsına etkisinin araştırılmasıdır. Çalışmamıza Nefroloji polikliniğinde böbrek nakli tanısıyla izlenen ve BKV enfeksiyonu olan 318 hasta dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, primer renal tanı, nakil öncesi diyaliz öyküsü, aldığı indüksiyon tedavileri, donör tipi, rejeksiyon öyküsü, BKV PCR titreleri, kreatinin, GFH ve proteinüri özellikleri Karmaşık Linear Model ile değerlendirildi. BKV enfeksiyonlular, ilk olarak allograft disfonksiyonu gelişenler ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrılarak BKV enfeksiyonu ve şiddeti için risk faktörleri, korelasyon ve tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleriyle incelendi. BKV enfeksiyonu sırasında üçlü tedavi (Kalsinörin inhibitörü (KNİ) + Mikofenolat mofetil (MMF) + Kortikosteroid (K/S)) alan hastalar incelendiğinde, MMF kesilerek ikili tedavi ile izlenen greftlerin sağkalımı, mTOR inhibitörü (mTORi) eklenenlerden daha yüksekti. BKV remisyonu sonrasında hastalar remisyon anındaki rejimlerine göre karşılaştırıldığında ise üçlü tedavi alanlarda, herhangi bir immüsupresif ilaç dozunun arttırılmasının hem böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği hem de rejeksiyonsuz sağkalımı arttırdığı görüldü ($p=0,033$). İkili (KNİ + K/S) tedaviyle veya mTORi + KNİ + K/S ile izlenen hastalarda MMF eklemenin veya KNİ dozu arttırmanın, immüsupresyon arttırmamaya göre daha iyi greft fonksiyonu sağladığı görüldü. Ayrıca bu hastalarda mTORi eklenmesinin uzun dönemde rejeksiyondan korumada etkili olmadıkları; MMF eklenen ve KNİ dozu arttırılanlarda ise hiç rejeksiyon gelişmediği görüldü. İmmüsupresyon arttırılmayanlarda üç kat daha fazla rejeksiyon saptandı ($p=0,013$). Remisyon sonrasında immüsupresyon stratejileri, BK relapsı üzerine etkileri açısından karşılaştırıldığında oranlar birbirine yakındı ve hastaların hiçbirinde BKVN ilişkili greft kaybı saptanmadı. Sonuç olarak BKV remisyonu sonrasında immüsupresif tedavi yaklaşımında, MMF eklenmesi diğer alternatiflere kıyasla rejeksiyon riski ve renal fonksiyonlar açısından daha uygun bir strateji olarak değerlendirildi. BKV remisyonu sonrasında immüsupresyonun hastaların bireysel özelliklerine ve immünolojik risk profillerine göre arttırılması hastaların rejeksiyon riskini azaltabilir ve greft sağkalımını iyileştirebilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, BK virüs, greft sağkalımı, immüsupresif rejimler, remisyon, rejeksiyon

ABSTRACT

Ercan F., Retrospective Evaluation of Immunosuppressive Therapy After BK Virus Infection in Kidney Transplant Patients; Hacettepe University Faculty of Medicine (HUFM) Department of Internal Medicine Residency Thesis; Ankara, 2024. Reduction of immunosuppression is the main treatment for BK virus (BKV) infection and BKV nephropathy (BKVN), and there are different recommendations in the literature on how to do this. However, there is almost no large study or guideline recommendation on how to continue immunosuppression after BKV remission is achieved. The aim of our study was to investigate the effect of immunosuppressive treatment approaches after BKV remission in kidney transplant recipients and to investigate the effect of increasing immunosuppression on allograft functions and BKV relapse. In our study included 318 kidney transplant patients with BKV infection, followed in the Nephrology outpatient clinic. We assessed demographic data, primary renal diagnosis, pre-transplant dialysis history, induction therapies, donor type, rejection history, BKV PCR titres, creatinine, GFR, and proteinuria using a Complex Linear Model. Patients were divided into two groups: those with initial allograft dysfunction and those without. We analyzed risk factors for BKV infection and its severity using correlation, univariate, and multivariate regression analyses. When the patients who received triple therapy (Calcineurin inhibitor (CNI) + Mycophenolate mofetil (MMF) + Corticosteroid (C/S)) during BKV infection were analysed, the survival of the grafts monitored with dual therapy after discontinuation of MMF was higher than those who were added mTOR inhibitor (mTORi). When patients were compared according to their regimens at the time of remission after BKV remission, it was observed that increasing the dose of any immunosuppressive drug improved both renal function and rejection-free survival in those receiving triple therapy ($p=0.033$). In patients followed up with dual (CNI + C/S) therapy or mTORi + CNI + C/S, adding MMF or increasing the dose of CNI provided better graft function than not increasing immunosuppression. In addition, the addition of mTORi was not effective in protecting against rejection in the long term in these patients, whereas no rejection developed in patients in whom MMF was added and CNI dose was increased. Three times more rejection was detected in those in whom immunosuppression was not increased ($p=0.013$). When immunosuppression strategies were compared in terms of their effects on BK relapse after remission, the rates were close to each other and BKVN-related graft loss was not detected in any of the patients. In conclusion, in the immunosuppressive treatment approach after BKV remission, the addition of MMF was evaluated as a more appropriate strategy in terms of rejection risk and renal functions compared to other alternatives. Increasing immunosuppression after BKV remission according to the individual characteristics and immunological risk profiles of patients may reduce the risk of rejection and improve graft survival.

Keywords: Kidney transplantation, BK poliovirus, graft survival, immunosuppressive regimens, remission, rejection.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Böbrek Nakli	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.2. Böbrek Nakli	6
2.2. Böbrek Nakli İlişkili Enfeksiyöz Komplikasyonlar	7
2.2.1. Erken Nakil Sonrası Dönem (Nakil Sonrası İlk Ay) Enfeksiyonları... 8	
2.2.2. Ara Dönem (Nakil Sonrası 1-6. Aylar) Enfeksiyonları	8
2.2.3. Geç Nakil Sonrası Dönem (Nakilden Altıncı Aydan Sonra) Enfeksiyonları..... 9	
2.2.4. Nakil Sonrası Dönem Enfeksiyon Profilaksisi..... 9	
2.3. Polyomaviruslar	11
2.3.1. Viroloji ve Genom	11
2.3.2. İnsan Polyomavirüslerinin Keşfi ve Tanımlanması..... 15	
2.3.3. Epidemiyoloji	17
2.3.4. Bulaşma Yolu ve Serokonversiyon	18
2.3.5. Enfeksiyon Mekanizması..... 19	
2.3.6. BKV Polyomaviruslerin İmmünkompromize Hastalarda Yol Açtığı Hastalıklar..... 21	
2.4. BK Polyomavirüs Nefropatisi	23
2.4.1. BKV Nefropatisi Gelişimindeki Risk Faktörleri..... 25	
2.4.2. Patogenez	28
2.4.3. Klinik Bulgular	29
2.4.4. BKV Nefropatisi Tanısı	30
2.4.5. BKV Enfeksiyon Tarama ve Takibi	31
2.4.6. Allograft Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikler..... 39	
2.4.7. BKV Enfeksiyonunun Yönetimi	44
2.4.8. BKV Nefropatisi ve Akut Rejeksiyon	53
2.4.9. Retransplantasyon..... 54	
3. GEREÇ ve YÖNTEM..... 56	
3.1. Araştırmanın Türü	56
3.2. Araştırmanın Yeri..... 56	
3.3. Araştırmanın Zamanı..... 56	
3.4. Araştırmanın Evreni, Örnekleme, Araştırma Grubu..... 56	
3.5. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları	56

3.6. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Nefroloji Kliniği'nde BKV Taranma Protokolü	58
3.7. Etik Kurul Onayı	58
3.8. İstatistiksel Analiz	58
4. BULGULAR.....	60
4.1. Çalışma Akış Şeması	60
4.2. Demografik Bilgiler ve Hastaların Genel Özelliklerine Göre Dağılımları	64
4.3. Hastaların BKV Enfeksiyonu Tanı – Tedavi Bilgileri ve BKV Enfeksiyon İlişkili olabilecek Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	75
4.4. Hastaların BKV Enfeksiyonundaki İmmüsupresif Tedavilerinin Değerlendirilmesi.....	88
4.5. İmmüsupresif Azaltma Stratejilerinin Klinik Sonuçları	92
4.5.1. Takrolimus İlaç Düzey Seyirlerinin Kıyaslanması.....	92
4.5.2. Siklosporin ve mTOR İnhibitörü İlaç Düzeylerinin Karşılaştırılması	95
4.5.3. Kreatinin Değerlerinin Zamansal Değişimi	96
4.5.4. Glomeruler Filtrasyon Hızı Değerlerinin Zamansal Değişimi	99
4.5.5. Proteinüri Değerlerinin Zamansal Değişimi	102
4.5.6. İdrar ve Kan BKV DNA PCR düzeylerinin Zamansal Değişimi	105
4.6. İmmüsupresif Azaltma Stratejileri Sınıflanan 4 Tedavi Grubunun Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrilerinin Değerlendirilmesi	112
4.7. Remisyona Ulaşan Hastaların Genel Bilgileri	116
4.8. Remisyona Ulaşan Hastaların Remisyon Sonrasındaki İmmüsupresif Tedavilerinin Değerlendirilmesi	120
4.9. Remisyon Sırasında Üçlü Tedavi Alan Hastaların Karşılaştırılması	127
4.9.1. Remisyon Sonrası Kreatinin Değerlerinin Zamansal Değişimi	128
4.9.2. Remisyon Sonrası GFH Değerlerinin Zamansal Değişimi	130
4.9.3. Remisyon Sonrası Proteinüri Değerlerinin Zamansal Değişimi	132
4.10. Remisyon Sırasında Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması.....	134
4.10.1. Remisyon Sonrası Kreatinin Değerlerinin Zamansal Değişimi	134
4.10.2. Remisyon Sonrası GFH Değerlerinin Zamansal Değişimi	137
4.10.3. Remisyon Sonrası Proteinüri Değerlerinin Zamansal Değişimi	140
4.11. Remisyon Sırasında Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması	143
4.11.1. Remisyon Sonrası Kreatinin Değerlerinin Zamansal Değişimi	143
4.11.2. Remisyon Sonrası Glomeruler Filtrasyon Hızı Değerlerinin Zamansal Değişimi	146
4.11.3. Remisyon Sonrası Proteinüri Değerlerinin Zamansal Değişimi	148

4.12. İmmüsupresif Arttırma Stratejileri Sınıflanan Grupların Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrilerinin Değerlendirilmesi.....	150
4.13. İmmüsupresyon Arttırım Stratejilerinin Relaps Açısından Değerlendirilmesi	161
5. TARTIŞMA.....	167
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	194
7. KAYNAKÇA	196
8. EKLER	215
8.1. Ek-1: Veri Toplama Formu	215
8.2. Ek-2: Etik Kurul Formu.....	216

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A1-A3	- Albüminüri Kategorisi
ABD	- Amerika Birleşik Devletleri
AKO	- Albümin / Kreatinin Oranı
ANOVA	- Analysis Of Variance (Varyansların Analizi Testi)
AR	- Akut Rejeksiyon
AST-IDCOP	- Amerikan Transplantasyon Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu Uygulama Kılavuzu
ATG	- Antitimosit Globulin
AZA	- Azatioprin
Agno	- Agnoprotein
BKV	- BK Polyomavirüsü
BKVN	- BK Polyomavirüs Nefropatisi
BOS	- Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	- Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
C4d	- Kompleman 4d
CAKUT	- Congenital Anomalies Of The Kidneys And Urinary Tracts (Böbrek ve Üriner Sistemin Konjenital Anomalileri)
CFTR	- Kistik Fibroz Transmembran İletkenlik Düzenleyicisi
CI	- Confidence Interval (Güven Aralığı)
CMV	- Sitomegalovirüs
CREDIT	- Chronic Renal Disease in Turkey (Türkiye'deki Kronik Böbrek Hastalıkları)
CYP3A	- Sitokrom P 3A
ÇAA	- Çeyrekler Arası Aralık
DJS	- Double J Stent
Dk	- Dakika
DSA	- Donör Spesifik Antikor
EBV	- Epstein Barr Virüsü
EVGR	- Erken Kodlama Bölgesi
Exp(B)	- Beklenen Olasılık
FMF	- Ailesel Akdeniz Ateşi

gr	- Gram
G1-G5	- Glomerüler Filtrasyon Hızı Kategorisi
GFH	- Glomerüler Filtrasyon Hızı
GODT	- Global Observatory On Donation And Transplantation (Transplantasyon Üzerine Global Gözlem)
HBV	- Hepatit B Virüsü
HCV	- Hepatit C Virüsü
H/D	- Hemodiyaliz
HIV	- Human Immunsuppression Virus
HKHN	- Hematopietik Kök Hücre Nakli
HLA	- İnsan Lökosit Antijeni
HPyV	- İnsan Poliomavirüsleri
HSV	- Herpes Simplex Virüsü
HÜTF	- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
IBM	- International Business Machines
IL-2	- Interlökin-2
IVIG	- İntravenöz İmmünglobulin
JCV	- John Cunningham Virüsü
K/S	- Kortikosteroid
KBH	- Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	- Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme
Kg	- Kilogram
KIPyV	- Karolinska Institute Poliomavirus
KNİ	- Kalsinörin İnhibitörleri
LCMV	- Lenfositik Koriyomenenjit Virüsü
LVGR	- Geç Kodlama Bölgesi
MCC	- Merkel Hücreli Karsinomlar
MCV	- Merkel Cell Polyomavirus
mEq	- Miliekivalan
mL	- Mililitre
MLM	- Karışık Doğrusal Model
MMF	- Mikofenolat Mofetil

MPS	- Mikofenolat Sodyum
MRSA	- Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus
MSS	- Merkezi Sinir Sistemi
mTOR	- Mammalian Target Of Rapamycin (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi)
MWPyV	- Malawi Poliomavirus
MYSS	- The Mycophenolate Steroids Sparing
NCCR	- Kodlamayan Kontrol Bölgesi
NEOERICA	- New Opportunities For Early Renal Intervention By Computerised Assessment
NHANES III	- The National Health And Nutrition Examination Survey III
NJPyV	- New Jersey Poliomavirus
nm	- Nanometre
PCP	- Pnömosyitis Pneumonia
PCR	- Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PKBH	- Polikistik Böbrek Hastalığı
PML	- Progresif Multifokal Lökosefalopati
PRA	- Panel Reaktif Antikorlar
PTLD	- Post-Transplant Lenfoproliferatif Hastalık
PUV/VUR	- Posterior Üretral Valv/Vezikoüretral Reflü
Rh	- Rhesus antijeni (Kan grubu)
RR	- Düzenleyici Bölge
RRT	- Renal Replasman Tedavileri
RT-PCR	- Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S Fazı	- Hücre Döngüsünün DNA Sentezleme Fazı
SARS	- Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Sendromu)
SDBH	- Son Dönem Böbrek Hastalığı
SS	- Standart Sapma
STLPyV	- St. Louis Poliomavirus
SUT	- Sağlık Uygulamaları Tebliği
SV40	- Simian Virus 40

SYMPHONY - Optimal Combination Therapy for the Prevention of Graft Loss in de
Novo Renal Transplant Recipients

Tag	- Büyük Tümör Antijeni
Tag	- Küçük Tümör Antijeni
TSPV	- Teschovirus Poliomavirus
Tac	- Takrolimus
ÜSYE	- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VEGF	- Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKI	- Vücut Kitle İndeksi
VP1	- Virüs Majör Kapsid Protein 1
VRE	- Vankomisine Dirençli Enterokoklar
VZV	- Varicella Zoster Virus
WUPyV	- Washington University Poliomavirus
Wald (X^2)	- Wald Ki-Kare Testi
Z94.0	- Böbrek Nakli tanı kodu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. BKV Genomunun Çizimi	13
Şekil 2.2. Polyomavirüs genomik haritası	14
Şekil 2.3. BKVN Gelişim Evreleri	24
Şekil 2.4. Bozulmuş İmmüsupresyon Dengesi.....	24
Şekil 2.5. BKV virüsü: Böbrek Naklinde patojenite gelişimi.....	28
Şekil 2.6. Plazma BKV PCR'ına dayalı tarama protokolü.....	34
Şekil 2.7. Decoy hücresi	35
Şekil 2.8. Haufen Görüntüsü.....	36
Şekil 4.1. Çalışma Akış Şeması.....	61
Şekil 4.2. Hastaların Nakil Oldukları Merkez ve Nakil Tarihlerine göre Dağılımı ...	62
Şekil 4.3. Kan Pik BKV Değerlerinin BKVN Belirleyiciliği	79
Şekil 4.4. BKV Enfeksiyon ilişkili Korelasyon Grafikleri -1	82
Şekil 4.5. BKV Enfeksiyon ilişkili Korelasyon Grafikleri -2	83
Şekil 4.6. Tedavi Gruplarında Takrolimus Seyri	94
Şekil 4.7. Siklosporin Seyri - Grup 1.....	95
Şekil 4.8. Tedavi Gruplarında Kreatinin Seyri.....	98
Şekil 4.9. Tedavi Gruplarında GFH Seyri	101
Şekil 4.10. Tüm Tedavi Gruplarının ln(Proteinüri) Değerlerinin Karşılaştırılması .	102
Şekil 4.11. Tedavi Gruplarının ln(Proteinüri) Değerlerinin Karşılaştırılması	104
Şekil 4.12. Tüm Tedavi Gruplarının log(İdrar BKV DNA PCR) Seyri - Genel.....	106
Şekil 4.13. Farklı Tedavi Gruplarında log(İdrar BKV DNA PCR) Seyri.....	108
Şekil 4.14. Tedavi Gruplarının log(Kan BKV DNA PCR) Seyri - Genel	109
Şekil 4.15. Farklı Tedavi Gruplarının log(Kan BKV DNA PCR) Seyri	111
Şekil 4.16. Tedavi Gruplarının 12 Aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrileri.....	112
Şekil 4.17. Tedavi Gruplarının 36 Aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrileri.....	113
Şekil 4.18. Tedavi Gruplarının 60 Aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrileri.....	114
Şekil 4.19. Tedavi Gruplarının BKV İçin Yapılan İlk Tedavi Değişikliğinden Remisyona Kadar Geçen Süredeki Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrileri.....	115
Şekil 4.20. Tedavi Gruplarının BKV İçin Yapılan ilk tedavi eğişiğliğinden Son Muayene Tarihine Kadar Geçen Süredeki Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrileri.....	116
Şekil 4.21. Remisyon Sonrasındaki Farklı İmmüsupresif Tedavi Yaklaşımlarının Kendi İçinde Kıyaslanacağı Gruplar.....	127
Şekil 4.22. Remisyonda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının Kreatinin Seyri.....	129
Şekil 4.23. Remisyonda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının GFH Seyri	131
Şekil 4.24. Remisyonda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının ln(Proteinüri) Seyri	133
Şekil 4.25. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Kreatinin Seyri -1	135
Şekil 4.26. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Kreatinin Seyri -2	136
Şekil 4.27. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Glomeruler Filtrasyon Hızı Seyri -1	138
Şekil 4.28. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Glomeruler Filtrasyon Hızı Seyri -2	139
Şekil 4.29. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının ln(Proteinüri) Seyri -1	141

Şekil 4.30. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının ln(Proteinüri) Seyri -2	142
Şekil 4.31. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Kreatinin Seyri	145
Şekil 4.32. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Glomeruler Filtrasyon Hızı Seyri	147
Şekil 4.33. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının ln(Proteinüri) Seyri	149
Şekil 4.34. Remisyonunda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının İlk Tedavi Değişikliğinden Son Muayene Tarihine dek Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi	150
Şekil 4.35. Remisyonunda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 12 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi.....	151
Şekil 4.36. Remisyonunda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 24 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi.....	152
Şekil 4.37. Remisyonunda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 36 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi.....	153
Şekil 4.38. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının İlk Tedavi Değişikliğinden Son Muayene Tarihine dek Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi	154
Şekil 4.39. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Sonrası İlk 12 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi	155
Şekil 4.40. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 24 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi	156
Şekil 4.41. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 36 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi	157
Şekil 4.42. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının İlk Tedavi Değişikliğinden Son Muayene Tarihine dek Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi	158
Şekil 4.43. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 12 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi	159
Şekil 4.44. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 24 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi	160
Şekil 4.45. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 36 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi	161

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri.....	3
Tablo 2.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Albüminüri Kategorilerine Göre Kronik Böbrek Hastalığı Prognozu.	4
Tablo 2.3. Nakil Sonrası Zamana Göre Görülmesi Beklenen Enfeksiyonlar.....	10
Tablo 2.4. Polyomavirüs ailesi ve konakta yaptığı hastalıklar	16
Tablo 2.5. BKV Nefropatisi başlangıcı için başlıca risk faktörleri.....	25
Tablo 2.6. AST-IDCOP tarafından oluşturulmuş BKVN'nin histolojik paternleri....	41
Tablo 2.7. Biyopsiyle kanıtlanmış BKVN'nin Banff histolojik sınıflandırma sistemi	42
Tablo 2.8. BKV Enfeksiyon Yönetimi	45
Tablo 4.1. BKV Enfeksiyonu Saptanan Hastaların Nakil Oldukları Merkez ve Nakil Tarihlerine göre Dağılımı.....	61
Tablo 4.2. BKV Enfeksiyonu Olup Tedavi Değişikliği Yapılmayan Grup Özellikleri	63
Tablo 4.3. 2022-2024 Arası Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde Yapılan Nakillerin Özellikleri ve BK Taranma Sıklığı	64
Tablo 4.4. Demografik Bilgiler.....	65
Tablo 4.5. Hastaların BKV Enfeksiyonu Öncesindeki Dönem Bilgileri	67
Tablo 4.6. Donör Bilgileri	68
Tablo 4.7. Transplantasyon İlişkili Bilgiler	70
Tablo 4.8. BKV Nefropatisi İlişkili Risk Faktörlerinin Regresyon Analizi.....	71
Tablo 4.9. BKV Enfeksiyonu Öncesi Alman İmmünesupresif Tedaviler	73
Tablo 4.10. Kullanılan İndüksiyon Tedavilerinin Karşılaştırılması	74
Tablo 4.11. BKV Enfeksiyon Tanı Bilgileri.....	76
Tablo 4.12. Biyopsiyle BKVN Saptanan Hastaların Enfeksiyon Tanı ve Klinik Sonlanım Bilgileri.....	78
Tablo 4.13. BKV Enfeksiyon ve Rejeksiyon ile İlgili Özellikler	81
Tablo 4.14. BKV Enfeksiyonunda Rejeksiyon Risk Faktörleri	85
Tablo 4.15. BKV Enfeksiyon Tanı Verileri	87
Tablo 4.16. BKV Enfeksiyonu İçin Müdahale Edilen Grupta Tedavi Bilgileri.....	88
Tablo 4.17. BKV Enfeksiyonlarında Tedavi Değişikliği Protokolleri.....	89
Tablo 4.18. BKV Enfeksiyonlarında Tedavi Değişikliği Grupları	90
Tablo 4.19. BKV Enfeksiyonunun Başlangıcından Remisyona Kadar Geçen Sürede Yapılan İmmünesupresif İlaç Düzenlemeleri	92
Tablo 4.20. BKV Enfeksiyonu Klinik Sonlanımları.....	118
Tablo 4.21. BKV Remisyonu sonrasında ilaç tedavileri uygulamaları.....	121
Tablo 4.22. BKV Remisyonu sonrasında Gruplandırılmış Tedavi Protokolleri.....	124
Tablo 4.23. BKV Remisyonunda İmmünesupresif İlaç Protokollerindeki Değişiklikler	126
Tablo 4.24. İmmünesupresyon Arttırımı Sonrasında Relaps Gelişme Sıklığı	162
Tablo 4.25. İmmünesupresyon Arttırımına İkincil Gelişen Relaps Sıklıkları.....	164
Tablo 4.26. Remisyon Sonrası Stratejilerin Rejeksiyon Sıklığı Açısından Karşılaştırılması.....	166

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH)'nin en ileri evresi olan son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişen hastalarda, uygun bir vericiden yapılan böbrek nakli, sağkalım ve yaşam kalitesi açısından diğer renal replasman tedavilerinden (RRT) daha üstün bir tedavi yöntemidir [1]. Son yıllarda immünsupresif tedavilerin de yaygın olarak kullanımı sonrası, böbrek nakli hastalarında akut rejeksiyon sıklığında azalma sağlanmıştır. Ek olarak, uzun vadeli hasta ve greft sağkalım oranları; kortikosteroidler (K/S), kalsinorin inhibitörleri (KNİ) ve mikofenolat mofetil (MMF)'den oluşan üçlü tedavi protokolü altında belirgin iyileşme göstermiştir. Ancak bu immünsupresif ilaçların kullanımı, aralarında BK Polyomavirüs nefropatisi (BKVN)'nin de olduğu enfeksiyonların riskinde artışa yol açmaktadır [2, 3].

BK Polyomavirüsü (BKV), erken yaşlarda çoğunlukla asemptomatik geçirildikten sonra böbrek tübül ve üriner sistem epitel hücrelerinde yaşam boyu latent halde kalan bir DNA virüsüdür. Özellikle böbrek nakli yapılan hastalarda immünsupresif tedavi sonucunda üriner traktus epitel hücrelerinde hızla replike olarak kısa sürede allograftı etkileyebilmektedir. Böbrek nakil alıcılarının yaklaşık %1 ile 10'unda BKVN gelişmektedir. BKVN zamanında tanınmaz ve önlem alınmazsa greft kaybı riski %50'nin üzerindedir. Ortaya çıkışındaki temel etkenin immünsupresyon olduğu bilinmekle birlikte, üreter iskemisi, üreteral stent uygulaması gibi mekanik nedenlerin de neden olabileceği düşünülmektedir [2, 4].

BKV enfeksiyonunun spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. BKV enfeksiyonunun tedavisinde en etkin yöntem immünsupresyonun azaltılmasıdır. Spesifik olarak BKV'ye etkili bir antiviral veya immünmodülatör tedavi yoktur. Bu nedenle, nakil sonrası tarama yöntemleri ile virüs replikasyonunun erken saptanması ve saptandıktan immünsupresif tedavinin azaltılması temel stratejidir. Ancak immünsupresyonun azaltılmasında standart bir yaklaşım yoktur ve bu konuda nakil merkezleri değişik stratejiler izlemektedirler [4, 5].

BKVN tedavisinde immünsupresif tedavinin azaltılması hastaları artmış rejeksiyon riski ile karşı karşıya bırakır. BKVN gelişmiş hastalarda allograft kaybının nedenleri hastaların %45'inde BKVN iken; hastaların %25'inde akut, %12'sinde ise kronik rejeksiyondur. Bu nedenle BKV enfeksiyonu sırasında immünsupresif tedavi

azaltılırken greft fonksiyonu yakın takip edilmelidir. BKVN gelişen hastalarda immünsupresif tedavinin nasıl azaltılacağı konusunda değişik öneriler olmakla beraber, bir şekilde viral klirens sağlandıktan veya kabul edilebilir bir düzeye indikten sonra immünsupresif tedavinin nasıl planlanacağı konusunda literatürde hiçbir randomize kontrollü çalışma yoktur ve bu konuda net bir öneri bulunmamaktadır [6-8].

Bu çalışmadaki **amaçlarımız** şu şekildedir:

- 1- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen erişkin böbrek nakilli hastalar arasından böbrek biyopsisi ile BKVN tanısı konulan veya idrar ve kanda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile BKV DNA'sı pozitif saptanan hastaların datalarının retrospektif olarak taranması amaçlanmıştır.
- 2- Bu hastaların demografik verileri, KBH etyolojileri, donör tipi, donörlerin yakınlık derecesi, nakil sonrası BKV saptandığı tarih, aldığı kümülatif immünsupresyon dozu, immünolojik riskleri, BKV PCR titreleri, nakilde kullanılan indüksiyon ajanları değerlendirilerek uygun istatistiksel yöntemlerle elde edilen verilerin yorumlanması ile BKV enfeksiyon tedavisinde en etkin ve güvenilir yaklaşımı belirlemek,
- 3- Aynı şekilde bu hastalarda viral klirensin sağlanmasının ardından immünsupresif ilaç rejimlerinin -allograft rejeksiyonu ve BKV enfeksiyon nüksü gelişmeyecek şekilde- etkin immünsupresyon dozuna ulaşılmasındaki güvenli stratejiyi belirlemek,
- 4- Hastanemizdeki BKV enfeksiyonu geçirmiş ve remisyona girmiş hastaların tedavi protokollerinin etkinliğini karşılaştırarak, klinik ve immünolojik zeminde uygun bir tedavi yaklaşımı oluşturmak.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Böbrek Nakli

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evrelemesi

Kronik böbrek hastalığı, en az üç ay boyunca devam eden yapısal veya fonksiyonel böbrek anormallikleri veya her ikisi ile beraber karakterize olan kapsayıcı bir terimdir. Proteinüri ve/veya hematürinin olduğu idrar tahlil sonuçları ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) olsun veya olmasın anormal böbrek yapısı veya histolojik özellikler tanımlayıcı belirtilerdir [9]. Çeşitli böbrek hastalıklarını kapsayan tek bir terim şeklinde adlandırmanın mantığı, böbreklerdeki hasarın ortak patofizyolojik özelliklerle sonuçlanması ve KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmak için yapılan müdahalelerin çoğunun KBH'nin etiolojisine bakılmaksızın ortak olmasıdır (**Tablo 2.1**).

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri (KDIGO'nun 2024 tarihli Kronik Böbrek Hastalığı yönetimine ait kılavuzundan, tez için Türkçe'ye çevirilmiştir [10].)

Aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin en az 3 aydır olması gerekir.	
Böbrek hasarı belirteçleri (1 veya daha fazla)	Albüminüri (AKO ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol])
	İdrar sediment anormallikleri
	Persistan hematüri
	Tübüler bozukluklara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler
	Histoloji ile tespit edilen anormallikler
	Görüntüleme ile tespit edilen yapısal anormallikler
	Böbrek nakli geçmişi
Azalmış GFH	GFH < 60 ml/dak/1,73 m ²

AKO: Albumin/Kreatinin Oranı; GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı;
KDIGO: Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme Kılavuzu

Kronik böbrek hastalığı; etiyolojik neden, GFH kategorisi (G1-G5) ve albüminüri kategorisine (A1-A3) göre sınıflandırılır [11]. Sınıflandırma sisteminin bu üç bileşeninin her biri KBH tanılı kişilerin değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir ve ciddiyet ve riskin belirlenmesine yardımcı olur. KBH tanımının birçok farklı böbrek

hasarı belirtecini içermesine ve azalmış GFH ve albümin-kreatinin oranının (AKO) $>30 \text{ mg/g} \geq 3 \text{ mg/mmol}$) olmasıyla sınırlı olmamasına rağmen, sınıflandırma sistemi GFH ve albüminüri derecesiyle belirlenir (**Tablo 2.2**).

Tablo 2.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Albüminüri Kategorilerine Göre Kronik Böbrek Hastalığı Prognozu: KDIGO 2024 [10].

KBH'nin GFH ve Albüminüri kategorilerine göre prognozu: KDIGO 2024				Persistan Albüminüri Kategorileri Tanım ve Aralık:		
				A1	A2	A3
				Normal - Hafifçe artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				$<30 \text{ mg/g}$ $<3 \text{ mg/mmol}$	$30\text{-}300 \text{ mg/g}$ $3\text{-}30 \text{ mg/mmol}$	$>300 \text{ mg/g}$ $>30 \text{ mg/mmol}$
GFH kategorileri (mL/dak/1.73 m ²) Tanım ve Aralık	G1	Normal veya Yüksek	≥ 90			
	G2	Hafifçe azalmış	60-89			
	G3a	Hafif ile Orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta ila Şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli derecede azalmış	15-29			
	G5	Böbrek Yetmezliği	<15			

Yeşil: Düşük Risk (Eğer başka böbrek hastalığı yoksa, KBH yoktur)

Sarı: Orta derece artmış risk. Turuncu: Yüksek risk. Kırmızı: Çok yüksek risk

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı; KBH: Kronik Böbrek Hastalığı; KDIGO: Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme Kılavuzu

2.1.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı oldukça yaygındır ve dünya genelinde yetişkin nüfusun ortalama %13,4'ünü etkilemektedir [12]. KBH, küresel hastalık yükü çalışmalarında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır [13]. Ancak çoğu epidemiyolojik çalışmada KBH tanısı, yalnızca tek bir anormal GFH değerine dayandığından ötürü muhtemelen gerçek prevalansın belirtilen orandan daha düşük olabileceğini bildiren görüşler de mevcuttur.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 15.626 hastanın alındığı “*The National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)*” çalışmasında mikroalbuminüri oranı %12, KBH oranı %11 [14]; Birleşik Krallık'ta 130.226 hastanın alındığı “*New Opportunities for Early Renal Intervention by Computerised Assessment (NEOERICA)*” çalışmasında ise KBH sıklığı kadınlarda %11, erkeklerde %6 bulunmuştur [15].

Ülkemizde, Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen KBH prevalansı ve komorbid hastalık sıklıklarının araştırıldığı 10.748 hastanın alındığı “*Chronic Renal Disease in Turkey (CREDIT)*” çalışmasında KBH prevalansı %15,7 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte mikroalbuminüri prevalansı %10,2; makroalbuminüri prevalansı %2 olarak ölçülmüştür. Bu çalışmaya göre Evre 3-5 KBH'ye sahip kişilerin oranı %5,1 olarak saptanmıştır. Buna göre ülkemizde 2009 yılında 7.317.315 kişinin KBH tanısı olduğu ve bu hastaların 2.369.059'unun evre 3-5 KBH olduğu tahmin edilmiştir. Çalışmanın dikkat çeken diğer bulguları arasında KBH'nin kadınlarda (%18,4), erkeklere (%12,8) göre daha fazla oranda görüldüğü, yaşla birlikte riskin belirgin bir şekilde arttığı, kırsal kesimde yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu yer alır [16].

Kronik Böbrek Hastalığı'na sebep olan etkenlerin dağılımı ülkeye, ırka, yaşa ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Bununla birlikte, Dünya'daki eğilime benzer şekilde Türkiye'de de diyabete bağlı son dönem böbrek hastalığı (SDBH) insidansı giderek artmaktadır. Geçmişte KBH'nin en sık bilinen sebebi glomerülo nefritler iken, günümüzde ise diyabet ve hipertansiyondur. Diyabetik nefropati tüm ırk ve etnik kökenlerde ilk sırada yer almaktadır, glomerülo nefritlerin oranı ise azalmaktadır [17]. Diyabet ve hipertansiyon dışında glomerülo nefritler, renovasküler hastalıklar, böbreğin yapısal ve kistik hastalıkları, ürolojik nedenler de KBH'ye neden olabilmektedir.

2.1.1.3.Son Dönem Böbrek Hastalığı ve Renal Replasman Tedavisi

Kronik böbrek hastalığında GFH 15 mL/dak/1,73 m²'nin altına indiğinde son dönem böbrek hastalığı olarak tanımlanır. Bu aşamaya gelen bir hastadaki renal fonksiyon kayıpları geri dönüşümsüz olup bu hastada fizyolojik fonksiyonların

optimale yakın sürdürülmesi için hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek naklinden oluşan renal replasman tedavisinin (RRT) planlanması gerekir [18].

Böbrek nakli ile yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi hemodiyaliz ve periton diyalizine göre daha yüksek olduğundan, en az beş yıllık sağkalım beklentisi olan ve nakil olmaya engel durumu olmayan tüm hastalar için böbrek nakli düşünülmelidir. Uygun bir canlı donör mevcutsa, preemtiv (hiç diyalize başlamadan) böbrek nakli en uygun seçenektir. Böbrek nakline uygun olmasına rağmen canlı donörü olmayan hastalar kadavra bekleme listesine yazılırken bir yandan da hastanın tercihi ve kontrendike durumlar da göz önünde bulundurularak hemodiyaliz ve periton diyalizi arasında seçim yapılır.

Türk Nefroloji Derneği'nin 2022 yılı verilerine göre, Türkiye'de 86.665 hastaya renal replasman tedavisi uygulanmaktadır. Bu tedavilerin çoğunluğu hemodiyaliz (%71,2), böbrek nakli (%24,6) ve periton diyalizi (%4,1) olarak gerçekleştirilmektedir. SDBH prevalansı yıl geçtikçe artmaktadır. Artışın en önemli nedeni olarak ise diabetes mellitus sıklığında artış ve yaşlı nüfus oranının artışı gösterilmektedir [19].

2.1.2. Böbrek Nakli

2.1.2.1. Dünya ve Türkiye'de Böbrek Nakli Verileri

Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT) 2022 verilerine göre Dünya genelinde toplam 102.149 böbrek nakli gerçekleştirilmiştir. 2021 yılı ile kıyaslandığında nakil sayısında %10'luk bir artış gözlenmiştir. Bu nakillerin %38,8'i canlı vericiden yapılmıştır. Avrupa ülkelerinde 25.361 böbrek nakli gerçekleştirilmiş olup, bunların %31,8'i canlı vericidendir. Türkiye en çok böbrek nakli gerçekleştiren ülkeler arasında 13. sırada yer almıştır [20].

2022 yılı verilerine göre Türkiye'de 3621 böbrek nakli gerçekleştirilmiştir ve bu alıcıların %63,8'ini erkekler oluşturmaktadır. Vakaların çoğunluğu 20-44 yaş grubundadır. Nakillerin %92,2'si canlı vericilerden yapılmıştır. Canlı donörlerin yakınlık derecesine göre sınıfladığımızda en sık birinci derece akrabalar (%31,6) olduğu ve bunu ikinci derece akrabaların (%19,9) izlediği gözlenmiştir. Akraba dışı

donörlerin oranı %17,0 olarak kaydedilmiştir. Nakil yapılan bireylerde böbrek yetmezliğinin etiyolojik nedenlerini sıraladığımızda ilk sırada hipertansiyon (%25,2) olup bunu diyabet (%19,7), glomerülonefrit (%10,7) ve polikistik böbrek hastalığı (%5,8) izlemektedir. Olguların %19,7'sinde primer etiyoloji bilinmemektedir. Aynı yıl içerisinde yeni nakillerde toplam 111 ölüm bildirilmiş olup canlıdan nakillerde ölüm oranı %2,7, kadavradan nakillerde ise %7,1 olarak tespit edilmiştir. Son dönemde immünsupresif tedavilerdeki gelişmelerle, böbrek nakli alıcılarında akut rejeksiyon oranlarında düşüş gözlenmiştir. Ayrıca, uzun vadeli hasta ve greft sağkalım oranları da KNİ, Antiproliferatif ajanlar ve kortikosteroidler içeren üçlü ilaç protokollerinin kullanımıyla iyileşmiştir. Ancak, bunun getirisi olarak da immünsupresif ilaçların kullanımıyla BK Polyomavirus enfeksiyonu dahil çoğu enfeksiyon riskinde artış olmuştur [2, 3]. Nakil yapılan hastalar arasında enfeksiyonlar kardiyovasküler hastalıklarla beraber mortalitenin en önemli sebeplerindendir [21].

2.2. Böbrek Nakli İlişkili Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Böbrek nakil aday hastalar, KBH'nın kendisi, komorbid hastalıkların neden olduğu bozulmuş immün yanıt (diyabet gibi) ve diyalizden kaynaklanan immünolojik anormallikler nedeniyle çeşitli enfeksiyon hastalıkları açısından risk altındadır. Nakil öncesinde tüm enfeksiyonların tam iyileşme hedefiyle tedavi edilmesi gereklidir. Nakil döneminde herhangi bir aktif enfeksiyon, sepsis ve mortaliteye yol açabilir [22].

Nakil prosedürünün kendisi ve sonrasında uygulanan immünsupresyon da ciddi enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Enfeksiyonun türünü ve şiddetini belirleyen başlıca faktörler, potansiyel patojenlere maruz kalma (hastanede ve toplumda) ve immünsupresyon durumudur [23]. İmmünsupresyonun net durumunu etkileyen faktörler arasında kümülatif immünsupresyon miktarı, alıcının eşlik eden hastalıkları (diyabet, idrar yolu enfeksiyonu gibi), immün sistemi etkileyen virüslerle enfeksiyon (örn. EBV, CMV, HIV, Hepatit C gibi) ve mukokutanöz bariyerlerin bütünlüğü yer almaktadır. Belirli mikroorganizmalarla kolonizasyon bilgisi, perioperatif dönemde antimikrobiyal yönetimde yardımcı olabilir. Tarama sırasında bulunan mikroorganizmaları kapsayacak şekilde perioperatif dönemde profilaksinin düzenlenmesi düşünülebilir [22].

Böbrek nakli sonrası enfeksiyon paternleri naakilden sonraki ilk ay, birinci ve altıncı ay arası dönem ve altıncı aydan sonrası olmak üzere kabaca üçe ayrılır [23]. Nakil sonrası görülmesi beklenen enfeksiyonların nakil sonrası zamana göre dağılımı **Tablo 2.3**'te verilmiştir.

2.2.1. Erken Nakil Sonrası Dönem (Nakil Sonrası İlk Ay) Enfeksiyonları

Nakil sonrası ilk ayda fırsatçı enfeksiyon riski düşüktür, çünkü hastalar tam olarak immüsupresif değildirler. Bu dönemdeki viremi veya kandidemiler genellikle alıcı veya verici kaynaklıdır. Enfeksiyonların en sık görüldüğü alan, nakil tipine göre değişir; böbrek nakli alıcılarında üriner sistem enfeksiyonları, kalp veya kalp/akciğer alıcılarında ise pnömoniler daha yaygındır. Teknik zorluklar ve anatomik nedenlerle gelişen enfeksiyonlar da bu dönemde sıkça görülür.

İlk ayda karşılaşılan enfeksiyonlar genellikle cerrahi alan ilişkili, intravenöz kateter ve pulmoner enfeksiyonlardır. Nakil alıcıları ayrıca iskemik veya hasar görmüş allograft enfeksiyonları (anastomoz hattı, lenfösel, üriner, plevral efüzyon, hematoma) açısından da risk altındadır. Allograft fonksiyonu geciken veya erken re-eksplorasyon ya da retransplantasyon yapılan hastalar dirençli patojenlerle enfekte olabilir. Bu dönemde nedeni bilinmeyen pnömoni, hepatit, ensefalit, döküntü ve lökopeni ortaya çıkarsa, verici kaynaklı bir enfeksiyon olabileceği düşünülmelidir.

2.2.2. Ara Dönem (Nakil Sonrası 1-6. Aylar) Enfeksiyonları

Nakil sonrası 1-6. aylarda cerrahi alan enfeksiyonları önemini yitirir. Bu dönemde, immüsupresyonun yoğun olduğu için ateş ataklarının çoğundan viral patojenler ve allograft rejeksiyonu sorumludur. Bu dönemde verilen Trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi, birçok üriner enfeksiyon ve bazı fırsatçı enfeksiyonları (Pnömosistis pnömonisi, *L.monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, duyarlı *Nocardia* türleri) önler. Bu dönemde *C. neoformans*, *Aspergillus* türleri, endemik mikozlar ve parazitler görülebilir. Antiviral profilaksi altında herpesvirus enfeksiyonları daha

nadir görülse de, BK Polyomavirüsü, Adenovirüs ve yineleyen HCV enfeksiyonları ciddi sorunlar yaratır [23, 24].

2.2.3. Geç Nakil Sonrası Dönem (Nakilden Altıncı Aydan Sonra) Enfeksiyonları

Altıncı aydan sonra, yeterli allograft fonksiyonu sağlanan alıcılarda immüsupresif tedavi dozu azaltılır, bu nedenle enfeksiyon riski önemli ölçüde azalır. Ancak, toplum kökenli patojenlerle enfeksiyon riski devam eder. Bu dönemde bazı hastalarda kronik viral enfeksiyonlar allograft hasarına (örneğin, karaciğer nakli yapılanlarda HCV'ye bağlı siroz, akciğer nakli yapılanlarda CMV'ye bağlı bronşiolitis obliterans) veya kanserlere (post-transplant lenfoproliferatif hastalık, cilt ve anogenital kanserler) yol açabilir. Az sayıda hasta, kronik allograft rejeksiyonu nedeniyle yoğun immüsupresif tedaviye devam edebilir ve bu hastalarda *Nocardia*, *L. monocytogenes*, *Aspergillus* türleri gibi fırsatçı enfeksiyon riski artar. Enfeksiyon riski yüksek olan hastalar yaşam boyu trimetoprim-sülfametoksazol veya antifungal profilaksiden fayda görebilir [23, 24].

2.2.4. Nakil Sonrası Dönem Enfeksiyon Profilaksisi

Antimikrobiyal profilaksi, nakil sonrası enfeksiyonları önlemede etkinliği kanıtlanmış bir yöntemdir. Ancak, gereksiz ve uygunsuz kullanımının konakçı florasını bozabileceği, mikrobiyal direnci artırabileceği, ilaç yan etkilerine ve etkileşimlerine yol açabileceği ve ekonomik kayıplara neden olabileceği unutulmamalıdır.

Bundan sonraki bölümlerde nakil sonrası dönemde gelişebilecek enfeksiyonlar içerisinde bir polyomavirüs olan BKV ve yol açabileceği BKVN hakkında bilgiler verilecektir.

Tablo 2.3. Nakil Sonrası Zamana Göre Görülmesi Beklenen Enfeksiyonlar (Bu tablo, Fishman ve ark.'nın "Solid organ alıcılarında görülen enfeksiyonlar" isimli derlemesinden tez için uyarlanmıştır [23].)

Nakil Sonrası Dönem	Enfeksiyon Türü
<1 ay	<p><u>Antimikrobiyal dirençli türlerle enfeksiyon:</u> MRSA, VRE, Candida türleri (non-albicans) Aspirasyon, Kateter enfeksiyonu Yara enfeksiyonu, Anastomoz kaçakları ve iskemi Clostridium difficile koliti</p> <p><u>Donör kaynaklı enfeksiyon (nadir):</u> HSV, LCMV, Rhabdovirüs (kuduz), Batı Nil virüsü, HIV, T. cruzi</p> <p><u>Alıcı kaynaklı enfeksiyon (kolonizasyon):</u> Aspergillus, Pseudomonas</p>
1-6 ay	<p><u>PCP ve antiviral (CMV, HBV) profilaksisi ile:</u> Polyomavirüs, BK Polyomavirus enfeksiyonu / nefriti C. difficile koliti HCV enfeksiyonu Adenovirüs enfeksiyonu, grip Cryptococcus neoformans enfeksiyonu Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu</p> <p><u>Profilaksi olmadan:</u> Pneumocystis, Herpesvirüslerle enfeksiyon (HSV, VZV, CMV, EBV), HBV enfeksiyonu, Listeria, Nocardia, Toxoplasma, Strongyloides, Leishmania, T. cruzi ile enfeksiyon</p>
>6 ay	<p>Toplum kökenli pnömoni, ÜSZE Aspergillus, tipik küfler, mukor türleri ile enfeksiyon Nocardia, rhodococcus türleri ile enfeksiyon</p> <p><u>Geç viral enfeksiyonlar:</u> CMV enfeksiyonu Hepatit (HBV, HCV) HSV ensefaliti Toplum kökenli (SARS, Batı Nil virüsü enfeksiyonu) JC polyomavirüs enfeksiyonu (PML) Cilt kanseri, lenfoma (PTLD)</p>
<p>MRSA: Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus; PCP: Pnömosityis Pneumonia; CMV: Sitomegalovirüs, VRE: Vankomisine Dirençli Enterokoklar; HSV: Herpes Simpleks Virüs; LCMV: Lenfositik Koryomeningeal Virüs; PTLD: Post-Transplant Lenfoproliferatif Hastalık; EBV: Epstein-Barr Virüsü; HIV: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü; PML: Progresif Multifokal Lökensefalopati; SARS: Şiddetli Akut Solunum Sendromu; HBV: Hepatit B; HCV: Hepatit C; ÜSZE: Üst Solunum yolu Enfeksiyonu; VZV: Varisella Zoster Virüsü.</p>	

2.3. Polyomavirusler

Polyomaviridae ailesinde yer alan polyomavirüsleri çift sarmallı zarfsız DNA virüsleridir [25]. İnsan polyomavirüsleri, JC virüsü (JCV) ve BK virüsü (BKV), Dünya’da insanların çoğunda bulunur ve her iki virüs de sağlıklı bireylerde, persistan enfeksiyonlar oluşturur. BK virüs için genel yetişkin nüfusun %90’a varan oranında seropozitiflik görülürken; JCV için bu oran %86’dır [26, 27]. İnsan polyomavirusleri, bağışıklık sistemi yeterli bireylerde hastalığa neden olmazken; bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde reaktivasyon nedeniyle klinik sorunlar ortaya çıkabilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde JCV, merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelinizan bir hastalığı olan progresif multifokal lökoensefalopatinin (PML) etiyolojik ajanıdır [28]. BKV ise nefropati, hemorajik sistit ve üreter stenozuna neden olur. BKV’nin sebep olduğu nefropati, böbrek nakil alıcılarında allogreft kaybının önemli bir nedenidir. Son zamanlarda, İnsan Poliomavirüs ailesi, üç yeni virüsün (KI, WU ve Merkel hücreli Polyomavirüs) tanımlanmasıyla genişlemiştir ve bunların hepsinin insan hastalığına sebep olabileceği kanıtlanmıştır [25].

2.3.1. Viroloji ve Genom

Polyomavirüsler küçük (45 nm) zarfsız virüslerdir. İkozahedral simetriye sahip 72 kapsomerden oluşan, dairesel, çift sarmallı bir DNA’ya sahiptirler. Polyomaviridae ailesi ikisi memeli cinsi, Orthopolyomavirus ve Wukipolyomavirus ve bir kuş cinsi olan Avipolyomavirus’tan oluşmaktadır [29].

Polyomavirüsler doğada her yerde bulunur ve insanlar (JCV, BKV), maymunlar (Simian virus 40 [SV40]) ve fareler (Murine polyomavirus) dahil olmak üzere türe özgüdür.

Polyomavirüs DNA’sı, yaklaşık 5 kb’lik dairesel çift sarmallı genoma sahiptir. BKV ve JCV genomları, korunmuş kodlama bölgeleri nedeniyle insan popülasyonu göç çalışmalarında yaygın olarak kullanılmıştır. JCV ve BKV yaklaşık %70 genom homolojisini paylaşmaktadır ve tüm polyomavirüsler her iki sarmaldan DNA kodlama özelliğini korumaktadır [30].

Virion, majör kapsid proteini olan VP1'in 72 pentamerinden oluşur ve her pentamer minör kapsid proteini VP2 veya VP3'ün tek bir kopyasıyla ilişkilidir.

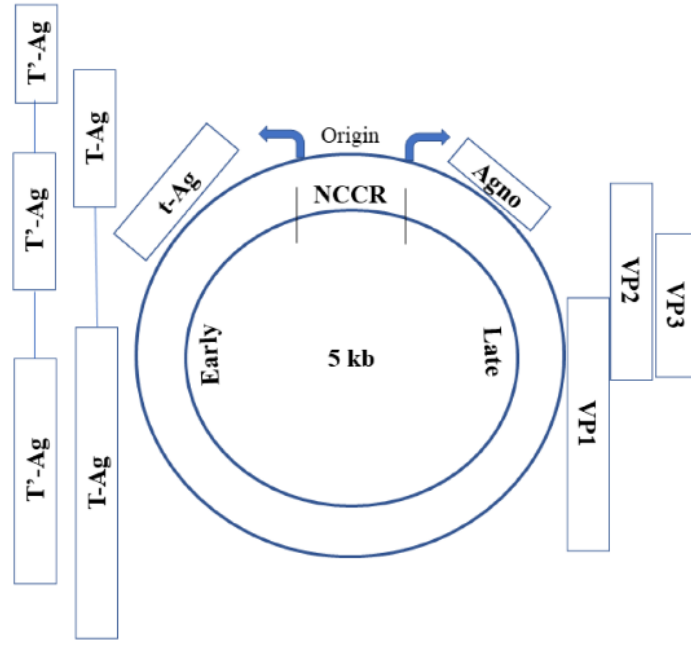
Viral genom, yapısı konak kromatinine benzeyen ve minikromozom olarak adlandırılan bir yapı oluşturmak üzere hücresel histonlarla ilişkilendirilir. Polyomavirüslerin hastalık yaptığı konak çeşitliliğinin kısıtlı olduğu bilinmektedir; BKV ve JCV'nin yalnızca insanlarda düzgün bir viral siklus izleyerek hastalığa neden olduğu bilinmektedir.

BKV ve JCV genomları üç bölgeye ayrılır:

1- Etkili viral genom replikasyonu için metabolik yapı bloklarını ve konak hücre DNA polimerazını almak üzere konak hücreyi S fazına sokmak için hücresel hedef proteinlerle etkileşime giren büyük tümör antijenini (TAg) ve küçük tümör antijenini (tAg) kodlayan, viral transformasyon ve gen ifadesinin düzenlenmesinden sorumlu düzenleyici proteinleri içeren **erken kodlama bölgesi (EVGR)**;

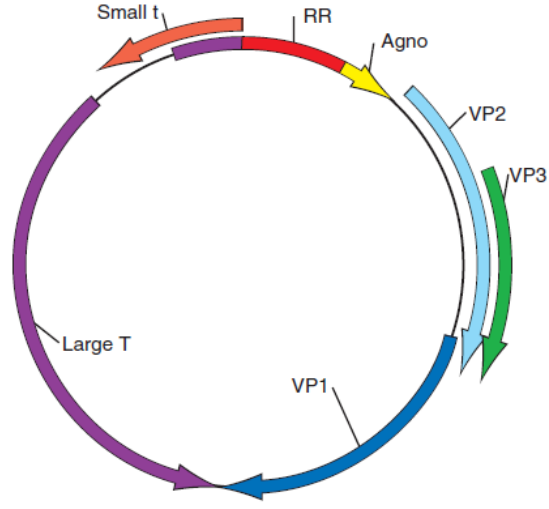
2- Viral kapsid proteinleri VP1, VP2 ve VP3'ü ve yapısal olmayan ancak çoklu düzenleyici özellikleri olan agnoproteini kodlayan **geç kodlama bölgesi (LVGR)**;

3- Viral gen promotörleri ve replikasyon kökenini içeren, **kodlamayan kontrol bölgesi (NCCR)**. (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. BKV Genomunun Çizimi. Erken Genler Bölgesi: T-Ag (Büyük T antijeni), T'-Ag (alternatif olarak eklenmiş T-Ag), t-Ag (küçük T antijeni); NCCR: Kodlamayan Kontrol Bölgesi; Geç Genler Bölgesi: Agno (Agnoprotein), VP1-3 (viral kapsid proteinleri). (Bu şekil, Borriello M ve ark.'nın 2022'de "Böbrek Nakli Alıcılarında BK Virüs Enfeksiyonu ve BK-Virüs İlişkili Nefropati" isimli derlemesinden tez için alınmıştır [31].)

Erken proteinler, büyük T ve küçük t, bir sarmaldan saat yönünün tersine kopyalanırken; geç proteinler, VP1, VP2, VP3 ve agnoprotein, karşı sarmaldan saat yönünde kopyalanır (**Şekil 2.2**). Agnoprotein hem JCV transkripsiyonu ve translasyonunun düzenlenmesinde hem de konak hücre döngüsü ve DNA onarımlarının düzensizliğinde önemlidir [32, 33].



Şekil 2.2 Polyomavirüs genomik haritası (~5 kb). RR: Düzenleyici bölge; VP: Viral kapsid proteini (Bu şekil, *Bennett, J.E. ve ark.'nın "JC, BK ve Diğer Polioma virüsler: Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML)"* isimli derlemesinden tez için alınmıştır [34].)

DNA replikasyonunun kökenine benzer şekilde, kodlamayan düzenleyici bölge (NCCR) de JCV transkripsiyonunda önemli rol oynayan nükleer faktörler için çeşitli bağlanma bölgeleri içerir. Düzenleyici bölgedeki delesyonlar, insersiyonlar ve yeniden düzenlemeler doku tropizmi ve virülans ile ilişkilidir. Arketip düzenleyici bölge esas olarak böbrek hücrelerinden ve dolayısıyla idrardan izole edilen JCV'de bulunur. Diğer tüm JCV düzenleyici bölge dizilerinin evrimleştiği tip olduğu düşünülmektedir. PML'li hastaların periferik kanında düzenleyici bölgenin yeniden düzenlenmiş tipi bulunurken, kemik iliğinde her iki tipin bir karışımı mevcuttur. Hangi tip düzenleyici bölgenin primer enfeksiyonla ilişkili olduğu bilinmemektedir [35, 36].

Ayrıca konakçı hücre DNA'sına bağlanmış Polyomavirus Büyük T antijenleri tarafından tetiklenen anormal bir immun yanıtın, sistemik lupus eritematozis gibi bazı otoimmün hastalıkların nedeni olabileceği ileri sürülmüştür [37].

BKV'nin serotiplendirmesine bakacak olursak; BKV izolatları, kapsid proteini olan VP-1'deki farklılıklara dayanarak serolojik veya genotipleme yöntemleri kullanılarak dört alt tipe (I-IV) ayrılır ve alt tip I ayrıca DNA dizisi varyasyonlarına dayalı olarak Ia, Ib-1, Ib-2 ve Ic olmak üzere dört alt gruba ayrılır. BKV serotip I, en

sık rastlanılan alt serotip olup [38]; çoğu insanda hastalığa neden olur. Bir serotipe karşı geliştirilen nötrleştirici antikolar, diğer serotiplere karşı koruma sağlamaz [39, 40]. Serotip Ib-2 alt grubu, temel olarak Avrupa ve Amerika kıtaları popülasyonlarında tespit edilirken; Ic alt grubu ise Asya popülasyonlarında baskındır. Alt tipler arasındaki farklılıklar, nötrleştirme kapasitesini ve VP1 bazlı antijenleri kullanan serolojik analizlerin sonuçlarını etkileyebilir [41, 42]. Daha önce yapılmış çalışmalarda BKV subtipleri ile sebep oldukları klinik sonuçlar arasında ilişki bulunamamıştır [43, 44].

2.3.2. İnsan Polyomavirüslerinin Keşfi ve Tanımlanması

İlk İnsan Polyomavirüsleri olan BK virüsü ve JC virüsü, 1971 yılında iki bağımsız grup tarafından tesadüfen izole edilmiştir: BKV, ilk defa üreter stenozu olan bir böbrek nakli hastasının idrarından; JCV ise PML gelişen Hodgkin lenfomalı bir hastanın beyin dokusundan izole edilmiştir [45, 46]. Polyomaviridae ailesi, 2007 yılından bu yana yeni keşfedilen virüsleri de içerecek şekilde genişlemiştir. Bu dizilerden klonlanan viral genomlar KI Polyomavirus (KI), WU Polyomavirus (WU) ve Merkel cell Polyomavirus (MCV) olarak adlandırılmıştır. KI ve WU, solunum yolu enfeksiyonu olan hastalardan alınan solunum salgılarında [46, 47] ve MCV, Merkel hücreli karsinomlarda (MCC) tanımlanmıştır [48].

İnsan Polyomavirüsleri, izolasyon kökenine dayalı bir isimlendirme geleneğine sahiptir: BKV ve JCV isimlerini izole edildikleri hastaların baş harflerinden alırken; WUPyV (Washington University) ve KIPyV (Karolinska Institute) keşfedildikleri kurumların isimlerini almaktadır. MWPyV (Malawi) ve STLPyV (St. Louis) ise keşfedildikleri coğrafi kökenle ismini almıştır. Sadece MCV, tanımlandığı tümör türünün adını aldığı için bu gelenekten ayrılmaktadır. Diğer virüsler ise keşif sıralarına göre adlandırılmışlardır (HPyV6, HPyV7, HPyV9, HPyV12 ve HPyV 13 - İnsan poliomavirüsleri 6, 7, 9, 12, 13) [49, 50] (**Tablo 2.4**).

Bu tezin konusu gereği İnsan Polyomavirüsleri'nden sadece BKV ve BKV ilişkili hastalıklar incelenecektir.

Tablo 2.4. Polyomavirüs ailesi ve konakta yaptığı hastalıklar (Bu tablo, Microbiology Dergisi'nin "Polyomavirüsler" isimli derlemesinden bu tez için Türkçe'ye çevrilmiştir [51].)

Virüs Adı	Tanımlanma Tarihi	Genom Boyutu (kB)	Polyoma Virüs Ait Olduğu Grup	İlişkili Hastalıklar/İzole Edildiği Yerler	Klinik
JC (JVPyV)	1971	5,130	Orthopolyomavirus	Progresif multifokal lökoensefalopati	
BK (BKPyV)	1971	5,153	Orthopolyomavirus	Böbrek ve mesane epiteli, Polyomavirus nefropatisi (BKVN)	
KI (KIPyV)	2007	5,040	Wukipolyomavirus	Solunum yolu	
WU (WUPyV)	2007	5,229	Wukipolyomavirus	Solunum yolu	
MCPyV	2008	5,387	Orthopolyomavirus	Merkel hücreli karsinom	
TSPV	2010	5,232	Orthopolyomavirus	Trichodysplasia spinulosa ilişkili deri lezyonları	
HPyV6	2010	4,926	Wukipolyomavirus	Normal deri ve deri tumörleri; serum ve vücut sıvılarında	
HPyV7	2010	4,952	Wukipolyomavirus	Normal deri ve deri tumörleri; serum ve vücut sıvılarında	
HPyV9	2011	5,026	Orthopolyomavirus	Böbrek ve mesane epiteli	
HPyV10 (Malawa veya MWPv, & MXPv)	2012	4,927	Malawipolyomavirus	Normal dışkı, akut ishal örneğinde	
HPyV12	2013	5,033	Orthopolyomavirus	Karaciğer, Gastrointestinal sistem	
STLPyV	2013	4,776	Malawipolyomavirus	Dışkı	

NJPyV	2014	5,108	Orthopolyomavirus	Vasküler endotel, kas dokusu
<p>JCPyV: John Cunningham Polyomavirüsü; BKPyV: BK Polyomavirüsü; KIPyV: Karolinska Institute Poliomavirus; WUPyV: Washington University Poliomavirus; MCPyV: Merkel Cell Polyomavirus; TSPV: Teschovirus Poliomavirus; HPyV6, HPyV7, HPyV9, HPyV12, HPyV13: İnsan Poliomavirüsleri 6, 7, 9, 12, 13; MXPYV: Malawi Poliomavirus; STLPyV: St. Louis Poliomavirus; NJPyV: New Jersey Poliomavirus.</p>				

2.3.3. Epidemiyoloji

BKV enfeksiyonları endemiktir, her iki cinsiyeti de eşit olarak etkiler, mevsimsellik göstermez ve enfekte bireylerin sosyoekonomik koşullarıyla ilişkisiz görünmektedir. BKV enfeksiyonları, diğer enfeksiyonlara maruziyetin daha az olduğu coğrafi olarak izole kalmış bölgeler de dahil olmak üzere dünya çapında yaygın dağılım gösterirler. Bulaşma çoğunlukla solunum, idrar-ağız ve dışkı-ağız yoluyla doğrudan kişiden kişiye erken çocukluk döneminde olmaktadır.

BKV için seroprevalans yaşla birlikte hızla artsa da, her bir Polyomavirüsün primer enfeksiyonu bağımsız olarak gerçekleşir [52]. BKV viral DNA'sının tonsiller dokuda mevcut olduğu ve böbrek ve idrar yollarında kalıcı olduğu PCR ile gösterilmiştir [53, 54]. BKV'nin böbrek epitel hücrelerinde, tonsiller stromal hücrelerde, kemik iliği kaynaklı hücre kök hücrelerinde çoğaldığı ve böbrek, kemik iliği ve beyin dokularında kalıcı olduğu gösterilmiştir. Böbrek ve mesanede, BKV'nin primer enfeksiyondan sonra düşük seviyeli bir enfeksiyon olarak persiste kaldıkları düşünülmektedir. İnsanların büyük çoğunluğunda hem primer enfeksiyon hem de latent enfeksiyon klinik olarak sessizdir ve herhangi bir semptom veya bulguya yol açmaz. İkinci trimesterin sonunda ve gebeliğin üçüncü trimesterinde sağlıklı gebe kadınların yaklaşık %3,2'si idrarlarında aktif BKV virüsü dökülebilir [55].

BK virüsü asemptomatik immünkompetan bireylerin %0 ile %20'sinde görülür [26], ancak idrarda viral dökülme, immüsupresyon dereceleriyle ilişkili olarak immüsupresyonu olan bireylerde daha yüksektir (%10-60) [56, 57]. Özellikle, HIV pozitif hastalarda, CD4+ T hücresi sayısının azalmasıyla idrardaki BK viral yükü artmaktadır [58, 59].

BKV genellikle immünkompetan veya immünsüpresyonu olan hastaların periferik kanında tespit edilmese de, böbrek nakli hastalarının plazmasında BKV DNA'sının tespit edilmesi, BKVN gelişme riskinin arttığının göstergesidir [59, 60]. Viral reaktivasyon, en sık hücrel immünitinin en yoğun baskılandığı nakil sonrası ilk iki yılda (özellikle ilk yıl) meydana gelir. Böbrek nakli alıcılarının yaklaşık %25-30'unda BK virüsü gelişir, yaklaşık %10 ile %20'sinde BKV viremik hale gelir ve bu BK viremik hastaların yaklaşık yarısında (toplamda %10'unda) biyopside BKV nefropatisi bulguları görülür [61-63].

491 hastadan oluşan bir kohort analizinde hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalarda, araştırmacılar BKV ile ilişkili hastalığın %15,9 oranında görüldüğünü ve bunun önemli ve uzun süreli morbidite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [64]. HKHN yapılan hastalarda BKV virüsü artmış mortalite ile de ilişkilidir [65]. Böbrek idrar yolu hücreleri için BKV tropizmi nedeniyle, HKHN hastalarının %50'sine kadarında nakilden sonraki 2 ay içinde [30, 66], genellikle engraftmandan sonra BKV virüsü gelişir [67]. BKV virüsü oranı allojenik ve otolog greftler arasında farklı değildir, ancak virüsü olanların yalnızca bir kısmında hemorajik sistit (%10-25), üreteral stenoz ve interstisyel nefrit gelişir.

2.3.4. Bulaşma Yolu ve Serokonversiyon

BKV için bulaşma şekli henüz iyi tanımlanmamıştır, ancak literatürde solunum yoluyla bulaşmayı düşündüren kanıtlar mevcuttur. Solunum yolu hastalığı olan çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, tonsiller dokuların yüksek bir yüzdesinin BKV DNA'sının entegre olmayan formlarını içerdiği gösterilmiştir [53]. Benzer şekilde, tonsiller ve orofarenksin B hücreleri ve stromal hücrelerinde BKV DNA'sının varlığı da bu hipotezi desteklemektedir [68]. Her iki virüs için de serokonversiyon yaygındır ve çocukluk çağında ortaya çıkar; BKV seropozitifliği 5 ila 9 yaş arası çocuklarda %70-80'e ulaşmaktadır. Bu virüsler için potansiyel alternatif bulaşma yolları arasında fekal-oral, transplental ve kan transfüzyonu, semen ve organ nakli yoluyla bulaşma yer almaktadır [30, 69]

BKV için yetişkin seroprevalansı %90'a kadar ulaşabilmektedir [26, 70]. İlginç bir şekilde, BKV'ye karşı antikor titresi yaş arttıkça azalırken, JCV'ninki nispeten

değişmeden kalmaktadır. Buna ek olarak, BKV ve JCV seropozitifliği arasında negatif bir ilişki vardır; BKV seronegatif bireylerin JCV seropozitif olma olasılığı daha yüksektir, bu da BKV ile enfeksiyonun JCV'ye karşı bazı koruyucu etkiler sağlayabileceğini düşündürmektedir [52, 71]

2.3.5. Enfeksiyon Mekanizması

Viral küçük ve büyük T antijenlerinin ekspresyonunun ardından, duyarlı konakçı hücreler aktif polyomavirüs replikasyonuna katılır. BKV, konakçı hücre metabolizmasını harekete geçirir ve büyük T antijeninin çekirdekte ekspresyonu, viral genom replikasyonu, nükleer büyüme ve kapsid senteziyle intranükleer inklüzyonların oluşumu gibi bir dizi morfolojik değişiklik meydana getirir. Bu sitopatik olarak değişmiş konak hücreler büyür, yuvarlaklaşır ve sonunda virüsler hücre membranını lizise uğratarak hücrelerden ayrılır ve diğer hücrelere bulaşır [72-74].

BKV replikasyon kinetiği konak hücreye bağlıdır ve tübüler epitel hücrelerinde replikasyon döngüsü hem in vitro hem de in vivo olarak 48 ile 72 saat kadar sürer (60,102-104). Latent veya düşük seviyeli kalıcı Polyomavirus enfeksiyonunun yeniden aktive olması için, konakçı hücrelerde kodlayıcı olmayan kontrol bölgesinde bulunan diferansiyasyon, inflamasyon, stres ve hedef transkripsiyon kontrol bölgelerine bağlanabilen aktive edici sinyallerin gerekli olduğu bilinmektedir [75, 76]. İmmünkompetan konaklarda, Polyomavirüs replikasyonu, progen virüsünün hematojen yayılımının nötralize edici antikorlar tarafından elimine edilmesi ve replike olabilecek konak hücrelerin sitotoksik T hücreleri tarafından yok edilmesi yoluyla sınırlandırılmaya çalışılır. İmmünsuprese hastalarda kontrolsüz virüs replikasyonu, komşu hücrelere yayılım ve hematojen yolla sistemik yayılım gibi aşamalar sonucunda BKV ilişkili hastalıklar gelişir.

Polyomavirüslerin onkojenik etkileri, viral erken genlerin ekspresyonunun konakçı hücreleri aktive etmesiyle oluşur [48]. Kapsid proteinlerinin ekspresyonu, sentezi ve hücre lizisi, BKV ile ilişkili olarak ürotelyal kansere yol açabilir [77]. İnsan Polyomavirüsü enfeksiyonu, sürekli viral replikasyonun varlığına veya yokluğuna bağlı olarak çeşitli hastalık belirtilerine yol açabilir.

2.3.5.1.BKV Enfeksiyon Patogenezinde İmmünolojinin Rolü

Böbrek nakli alıcılarının %60 ile 80'i, nakil öncesinde BKV seropozitif olsa da [62, 78-80], bu BKV'ye spesifik antikor varlığının BKV enfeksiyonu gelişimini önlediği gösterilememiştir. Bununla birlikte, BKV'ye spesifik antikorların, BKV enfektivitesini inhibe edebileceği gösterilmiş [81, 82] ve nakil öncesinde alıcı BKV'ye spesifik antikor titresinin kademeli bir koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür [83].

BKV seronegatifliği de çocuklarda BKV virürisi [84] ve nefropatisi [85] için bir risk faktörüdür. Shah ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yetişkinlerde seropozitif donörlerin ve seronegatif alıcıların (BKV D+/A-) serolojik olarak tanımlanmış BKV enfeksiyonu açısından en riskli grup olduğu bildirilmiştir (%43) [86]. Bohl ve arkadaşları ise seropozitif donör ve alıcılarda (BKV D+/A+) en sık BKV virürisi geliştiğini tespit etmiştir (%50) [83]. Her iki çalışmada da seronegatif donör ve alıcıların (BKV D-/A-) yalnızca %10'unda BKV enfeksiyonu gelişmiştir. Dolayısıyla, BKV antikorları immün yanıtta bir rol oynayabilir, ancak aynı zamanda reaktivasyon riskini de gösterebilir.

İmmüsupresyonun azaltılması ile, BKV'ye spesifik IgG antikor titrelerinde önemli bir artış [87-89], BKV'ye spesifik hücresel bağışıklığın ortaya çıkması [88], vireminin temizlenmesi ve greft fonksiyonunun stabilizasyonu ile sonuçlanır [62]. BKV antikorlarının varlığı sınırlı bir role sahip gibi görünmektedir. Comoli ve ark., BKV antikor titrelerinin sürekli olarak yükselmesine rağmen, tekrarlayan BKV viremisinin düşük IFN- γ üreten hücre sıklığı ile ilişkili olduğunu bulmuştur [88]. Chen ve ark. ise, BKV nefropatisi olan ve yüksek anti-BKV antikor titreleri geliştiren ancak sitotoksik T lenfosit yanıtları zayıf olan alıcıların çoğunda viremi ve yüksek kreatinin seviyeleri saptamıştır [90]. Ayrıca, güçlü sitotoksik T lenfosit yanıtı olan ancak antikor titreleri düşük olan alıcıların viremisinin temizlenmiş ve kreatinin seviyelerinin BKV nefropatisi öncesi seviyeye döndüğü gösterilmiştir.

Hücrel immün yanıtın da allograft disfonksiyonuna katkıda bulunduğunu gösteren yayınlar vardır. Mannon ve ark., BKV nefropatisi ile ilişkili RNA transkripsiyonel profillerinin akut hücrel rejeksiyondan daha yoğun bir CD8+ T lenfosit yanıtı ve daha profibrotik bir yanıtı gösterdiğini bulmuştur [91]. Hammer ve ark., serumda viral yükleri >250.000 kopya/ml olan nakil alıcıların periferik kanlarında

BKV spesifik CD4+ T hücrelerinin tespit edilebilir olduğunu, ancak BKV spesifik CD8+ T hücreleri >%0,1 olan sadece iki alıcının allograftlarını kaybettiğini saptamıştır [92].

Hücrel yanıtın spesifikliği de allograft açısından zararlı olabilir. Daha fazla donör ve alıcı HLA uyumsuzluğu olan alıcılarda BKV nefropatisi insidansı artmıştır [93], muhtemelen daha fazla rejeksiyon epizodu, yoğun immüsupresyon ve allojenik ortamda bozulmuş sitotoksitenin aracılık ettiği düşünülse de, beklenenin aksine bu alıcılarda daha az allograft kaybı olmuştur [94]. HLA donör-alıcı uyumsuzluğunun fazla olması, alıcının etkili bir spesifik antiviral immün yanıt oluşturamamasına sebep olacaktır. Bunun aksine, HLA uyumu daha iyi olan hastalarda yeterli ve etkili bir bağışıklık yanıtı elde etmek daha kolay olacaktır. Akut hücrel rejeksiyona benzer bir şekilde, antiviral immün yanıtın potansiyel olarak geri dönüşsüz greft hasarına yol açabilecek çeşitli spesifik olmayan inflamatuvar ve fibrojenik mekanizmaları tetiklemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.3.6. BKV Polyomaviruslerin İmmünkompromize Hastalarda Yol Açtığı Hastalıklar

Nakil sonrası gelişen BKV enfeksiyonları, yetişkin ve çocuk böbrek nakli alıcılarında önemli bir sorun olmaktadır. Dünya çapında böbrek nakillerin tahmini %5 ile 28'inde BKV nefropatisine bağlı potansiyel greft disfonksiyonu vardır ve BKVN, nakil sonrası 6 ile 12 ay içinde yapılan biyopsilerin %17'sinde ortaya çıkmaktadır [62, 95]. Bu enfeksiyonlar hemorajik ve non-hemorajik sistit, mikroskopik hematüri, üreter darlığı, interstisyel nefrit gibi çeşitli klinik komplikasyonlarla ve daha az yaygın olarak vücudun diğer bölgelerinde vaka raporu şeklinde bildirilmiş olan pnömoni, retinit, hepatit, vaskülopati veya meningoensefalit şeklinde olabilir. Böbrek nakli sonrası vakaların %30 ile 50'sinde ilk 3 ay içinde virüsün düşük düzeyde reaktivasyonu görülür (62, 63) ve BK virüsü, böbrek tübüler epitel hücrelerinde gösterilmiştir [62, 96].

Böbrek nakil alıcılarındaki BKVN, bir sonraki bölümün konusu olup bu bölümde BKVN dışı komplikasyonlar, hastalıklar tartışılacaktır.

2.3.6.1. Üreteral Stenoz

Üreter darlığı olan böbrek nakli hastaları, nakil böbrek inerve olmadığı için genellikle karın ağrısı veya yan ağrısı kliniği tarif etmezler. Buna karşın, hastalar pollaküri, karında şişkinlik hissi, hematüri, bulantı/kusma, rekürren üriner sistem enfeksiyonu ve yüksek serum kreatinin seviyeleri ile başvurabilirler.

2.3.6.2. Hemorajik Sistit

Hematopoyetik kök hücre nakli (HKHN) hastalarının %50'sine kadarında nakilden sonraki iki ay içinde [30, 66], genellikle engraftmandan sonra BK virürisi gelişebileceğinden daha önce bahsedilmişti [67]. BKV virürisi oranı allojenik ve otolog nakiller arasında farklı değildir, ancak virürisi olanların yalnızca bir kısmında hemorajik sistit (%10-25), üreteral stenoz ve interstisyel nefrit gelişir. Ayrıca, hemorajik sistit vakalarının çoğu aynı zamanda graft-versus-host hastalığı olan allojenik HKHN alıcılarında görülür [97], bu da immünomodulasyonun patogenezin bir parçası olduğunu düşündürür. Miyeloablatif koşullandırma rejimi ve graft-versus-host hastalıkları, HKHN hastalarını BK virüri ve hemorajik sistite yatkın hale getiren risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [98-100]. BKV kaynaklı hemorajik sistit tanısı, nakil sonrası HKHN hastalarında hematüri, dizüri, urgency, pollaküri veya suprapubik ağrı geliştiğinde akla gelmelidir. Durumun ciddiyeti mikroskopik hematüriden mesanede pıhtı oluşumuna kadar değişebilir ve sonuçta post-renal böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir (Derece 3 ve 4) [101].

2.3.6.3. Üriner Sistem Dışı Enfeksiyonlar

BKV'nin üriner sistem dışı organlarda da hastalık yaptığı bilinmektedir. Çok sayıda vaka raporunda, immunsupresif hastalarda BOS ve beyin dokularında PCR testi ile BKV tespit edilen menigoensefalit tanımlanmıştır [102-104]. Ayrıca, hemorajik sistit sonrası HKHN hastalarında BKV ile ilişkili pnömoni ve hepatit de bildirilmiştir [105]. İdrarda BKV saptanması genitoüriner tümörlerle de ilişkilendirilmiştir [106].

2.3.6.4. Diğer Klinik Bulgular

Bazı çalışmalar BKV enfeksiyonunun hem bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde hem de bağışıklığı normal olanlarda mesane kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörü olabileceğini öne sürmektedir [107, 108]. BKV'nin karsinogenezdeki kesin rolü tartışmalıdır, ancak TAg antijeninin tümör supresör genler olan Rb ve p53'e bağlanabildiği, bunları inaktive ederek konak hücrelerde kontrolsüz hücre döngüsüne yol açtığı bilinmektedir [2]. Çoğunlukla farelerde yapılan hayvan deneylerinde, idrar yolu epitelinde TAg tarafından Rb ve p53'ün inaktivasyonu, insanlardaki kanseri andıran bir tümöre neden olmuştur [109]. Ayrıca, nakil hastalarında mesane kanseri hücrelerinde TAg tespit edilmiş ve idrarda çok sayıda BKV viral partikülleri ile mesane kanseri vakaları arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir [107].

2.4. BK Polyomavirüs Nefropatisi

Son 25 yılda hem hastalığın daha iyi tanınıp raporlanmasıyla artan farkındalık hem de lenfosit baskılayıcı indüksiyon tedavilerinin ve daha potent idame immunsupresif rejimlerin (Mikofenolat Mofetil ve Takrolimus bazlı) artan kullanımıyla BKV, böbrek allograft disfonksiyonu ve greft kaybının önemli bir nedeni olarak giderek daha fazla kabul görmektedir [110, 111]. Öyle ki ilk olarak 1995 yılında böbrek nakli alıcılarında fark edilen BKV nefropatisi [112], günümüzde alıcıların %1-7'sini etkilemekte ve %10-100 greft kaybı oranıyla ilişkilendirilmektedir [30].

BKV Nefropatisi, muhtemelen asemptomatik virüri olarak başlayan, devamında subklinik nefrit ile ilişkili uzun süreli viremiye ilerleyen ve aşikar nefropati ile sonuçlanan kontrolsüz bir BKV enfeksiyonunun son aşamasıdır (**Şekil 2.3**).

disfonksiyonu olarak ortaya çıkar. (Bu şekil, Bohl ve ark.'nın 2007'de yaptığı "BKV Nefropatisi ve Renal Transplantasyon" derlemeden tez için Türkçe'ye uyarlanmıştır) [114].

BKV nefropatisi için onaylanmış bir antiviral tedavi olmaması ve BKV reaktivasyonu ile allograft kaybı arasındaki yüksek ilişki göz önüne alındığında, nakil sonrası yakın takip yaparak böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmeden önce hastaların tespit edilmesi ve tedavi değişikliklerini hızlıca ayarlamak kalıcı allograft disfonksiyonunu önlemede kritik öneme sahiptir.

2.4.1. BKV Nefropatisi Gelişimindeki Risk Faktörleri

BKV fırsatçı bir enfeksiyon olduğundan, çoğunlukla immünsupresyonun yoğunluğu (özellikle hücrel bağışıklığın baskılanması), BKV replikasyon ve BKV ilişkili hastalıklar için en önemli ve en bilinen risk faktörüdür. Ayrıca, BKV DNA replikasyon hızı, nakil sonrası erken dönemde daha yüksektir. Buna ek olarak da rejeksiyon geliştiğinde veya rejeksiyon şüphesi nedeniyle yoğun immünsupresif tedavi verildiği dönemlerde de risk artmaktadır. Bunun haricinde halen tartışmalı olan birçok risk faktörü çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. BKV Nefropatisi başlangıcı için başlıca risk faktörleri. (Borriello ve ark.'nın 2022'de yaptığı "Böbrek Nakli Alıcılarında BK Virüs Enfeksiyonu ve BK-Virüs İlişkili Nefropati" isimli derlemeden tez için Türkçe'ye uyarlanmıştır [31].)

Donör İlişkili Faktörler	Alıcı İlişkili Faktörler	Nakil ile İlişkili Faktörler
BKV seropozitifliği	İleri yaş	Soğuk iskemi süresi
Yaş	Erkek cinsiyet	HLA uyumsuzluk düzeyi
Kadavra donör	Obezite	AB0 uyumsuzluğu
HLA-C7 yokluğu	Diyabet	Geçirilmiş rejeksiyon öyküsü
	Düşük direkt bilirubin düzeyi [115]	
	Yüksek serum albumin düzeyi [115]	
	Düşük nötrofil sayısı [115]	

Literatüre bakıldığında, daha önce yapılmış çalışmalarda, BKV enfeksiyonu için yaş, cinsiyet, insan lökosit antijeni (HLA) uyumsuzlukları, kadavra donörden nakil, soğuk iskemik süre, vücut kitle indeksi ve immünesupresif ilaç türleri gibi çok sayıda ancak tartışmalı risk faktörü ortaya konmuştur [6, 116, 117].

Erken zamanlı yapılan retrospektif çalışmalarda takrolimus ve mikofenolat mofetil (MMF), BKV nefropatisi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [57, 63, 113, 118]. Daha sonraki çalışmalarda BKV nefropatisinde yüksek takrolimus düzeyleri (>8 ng/ml) ve MMF dozlarının (1,5 ila 2 g/gün) kombinasyonu ile ilişkili bulunmuştur [119, 120]. Bununla birlikte, BKV nefropatisi “bir kalsinörin inhibitörü (takrolimus veya siklosporin) + bir antiproliferatif ajan veya mammalian target of rapamycin inhibitörlerinin (mTORi) (MMF, azatioprin veya sirolimus) + prednizon içeren üçlü ilaç rejimleri [57, 91, 120-123]”, “kalsinörin içermeyen üçlü ilaç tedavisi” [111], “bir kalsinörin inhibitörü + sirolimus ile ikili tedavi [91, 124]”, takrolimus monoterapisi [87]” ve “indüksiyonlu (Antitimosit globulin (ATG) veya Basiliksimab) ya da indüksiyonsuz rejimlerde” [123] bildirilmiştir. Brennan ve ark.’nın yaptığı, prospektif, randomize bir çalışmada BK virüri ve viremisinin, siklosporin’e kıyasla takrolimus; MMF’e kıyasla azatioprin; ve basiliksimab indüksiyonuna kıyasla antitimosit globulin indüksiyonu alanlar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir [62]. Yine bu çalışmaya göre en yüksek virüri ve viremi oranları siklosporin ve azatioprin veya takrolimus ve MMF kombinasyonu alanlar arasında saptanmıştır.

Tüm bu çalışmalar birlikte ele alındığında ortak görüş, hangi immünesupresif ilaç veya kombine immünesupresif protokol uygulanırsa uygulansın BKV reaktivasyonu gelişecektir [4, 8, 125, 126]. Bu da ilerleyici BKV enfeksiyonu gelişimine izin verenin spesifik bir ilaç değil, net immünesupresyonun durumu olduğunu düşündürmektedir.

BKVN'nin genellikle nativ böbreklerden ziyade nakil böbreklerde görülmesi, yalnızca ağır immünesupresyonun değil, aynı zamanda başka faktörlerin de hastalığın gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer önemli risk faktörleri arasında, yüksek riskli serolojik profil (BKV-seropozitif bir donörden seronegatif bir alıcıya nakil) [127, 128], donörün BKV'ye karşı bağışıklık yanıtı ve nakil öncesinde donörün BKV virüsünün olması yer almaktadır [129-131]. Bu faktörler, donörün de

önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğunu ve viral subserotipin patogeneizde rol oynayabileceğini göstermektedir [83, 130].

BKVN riskinin artmasıyla ilişkili diğer faktörler arasında ileri yaş [132], Double J stent (DJS) yerleştirilme öyküsü [116], ABO uyumsuzluğu [133], nakil bôbreğin soğuk iskemi süresi, gecikmiş allograft fonksiyonu [116], HLA uyumsuzluğu [93, 133-135], belirli HLA-C alelleri [83] ve BKV polimorfizmi [38, 136] bulunmaktadır.

Bôbrek nakli yapılan 21.575 hastanın dahil edildiği çok merkezli retrospektif bir çalışmada, yaş <18 veya ≥ 60 olması, erkek cinsiyet, antikor deplase edici tedavi alma öyküsü, akut rejeksiyon öyküsü, HLA uyumsuzluğunun $\geq 4/6$ olması ve geçirilmiş akut rejeksiyon varlığı, BKV risk faktörleri olarak belirlenmiştir [6]. Canlı donörden bôbrek nakli yapılan alıcılar arasında BKV enfeksiyonunun tanımlanmasına yönelik bir başka retrospektif analizde, takrolimus düzeyi ve azalmış lenfosit yüzdesinin risk faktörleri olabileceğini göstermiştir [137]. Ancak bahsi geçen bu faktörlerin hepsi, henüz tam olarak doğrulanmış değildir.

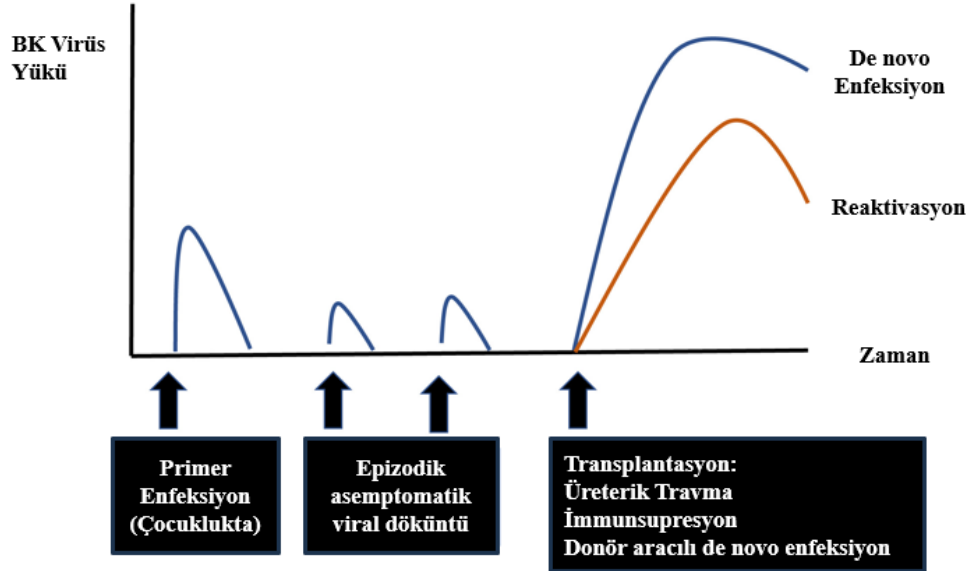
Tüm bunlara karşın bazı faktörlerin de BKVN riski azalması ile ilişkili bulunmuştur. 407 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, alıcıda HLA-B51 pozitifliği, BKVN riskinde yaklaşık beş kat azalma ile ilişkilendirilmiştir [138]. Bunun yanı sıra HLA tiplerinden, HLA-B44, HLA Cw7, HLA-DR15, HLA-A2 pozitifliğinin de azalmış BKV enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [94, 134, 139]. Ayrıca, Plafkin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada primer bôbrek hastalığının polikistik bôbrek hastalığı olmasının da düşük BKVN riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [140].

Genel olarak bakıldığında bu çalışmaların bulduğu sonuçlar ve belirlenmiş serum ilaç düzey hedefleri, araştırmadan araştırmaya değişebilmektedir, bu da çoğu çalışmadaki BKV enfeksiyonu tanımı ve BKVN'deki farklı klinik bulguların tedavi yanıtı olarak değerlendirilmesiyle açıklanabilir.

2.4.2. Patogenez

BKV'nin çoğalması, bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda gerçekleşir. BKV virüsü gebelik, kanser, HIV enfeksiyonu, diyabet ve nakilde ortaya çıkar [141]. Ancak BKV viremi ve BKV nefropatisi böbrek nakli dışında nadirdir.

Böbrek nakli alıcısında, BKV reaktivasyonu donörden veya alıcıdan gelebilir. BKV enfeksiyonu geçiren ve aynı donörden böbrek alan alıcıların BKV genotiplerinin aynı olduğu gösterilmiştir, bu da donörden geçişi desteklemektedir [83, 142]. Donörleri daha yüksek BKV antikör titrelere sahip olan alıcıların, daha düşük titrelere sahip olanlara göre BKV enfeksiyonu geliştirme olasılığı daha yüksektir ve bu da donör bulaşmasını desteklemektedir [80, 83]. Herhangi bir nefropatik hasarın da reaktivasyona katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Bir fare Polyomavirüs modelinde, mekanik veya kimyasal yaralanmanın akut enfeksiyonun başlamasına ve ayrıca latent Polyomavirüs'ün reaktivasyonuna izin verdiği gösterilmiştir [143]. İnsanlarda bu hasar, iskemi veya stent yerleştirilmesinden kaynaklanabilir ya da geçirilmiş rejeksiyon varlığı, alıcıda yeni enfeksiyona ve latent enfeksiyonun reaktivasyonuna yol açabilir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. BKV virüsü: Böbrek Naklinde patojenite gelişimi (Chong ve ark.'nın 2009'da "BK virüsü: Transplantasyonda patojenite ve klinik hastalığa ilişkin güncel anlayış" isimli çalışmasından tez için Türkçe'ye uyarlanmıştır [116].)

Virüs reaktive olduktan sonra, hücreden hücreye yayılma yoluyla artan bir enfeksiyon meydana gelir [63, 144, 145]. Yeterli bir immünolojik kontrol olmadığından, progresif bir litik enfeksiyon ortaya çıkar [73]. Bu, tübül hücrelerinde büyük nükleer ve perinükleer inklüzyonlarla sonuçlanır. Bu enfekte hücrelerin parçalanması, viral oluşumların tübül lümeni ve idrarın yanı sıra interstisyuma da sızmasına ve çevre hücrelere yayılmasına neden olur. Bunu izleyen tübüler hücre nekrozu cast oluşumuna ve bazal membranın erozyonuna (denudasyonuna) yol açar. Tübüler kapiller endotelin tahrip olması, virüsün vasküler yayılımı ile sonuçlanır.

Olayın histolojisine bakıldığında, inflamatuvar hücrelerin interstisyel infiltrasyonu ve tübülit görülmekle birlikte şart değildir, bu durum aktif enfeksiyonla karışabilir veya sitopatik değişikliklerin olmadığı alanlarda görülebilir. Enfekte olmayan tübül hücrelerinde nekroz ve apoptoz ile birlikte kollateral hasar meydana gelebilir. Devam eden intragraft inflamasyonu, tübüler hasar ve profibrotik mediatörlerin kaskat şeklinde sekresyonunun sonucuyla allograft disfonksiyonu ve greft kaybı gerçekleşebilir.

2.4.3. Klinik Bulgular

BKV replikasyonu genellikle aşamalar halinde ilerler: İlk olarak virüri, ardından viremi ve eğer viral replikasyon devam ederse nefropati gelişebilir. Virüri, BKV enfeksiyonunun en erken bulgusudur ve nakil sonrası dönem ilk yıl içinde hastaların yaklaşık üçte birini etkiler [61, 62]. Çoğu hastada virüri asemptomatik seyreder, yalnızca tarama ile tespit edilebilir ve çoğunlukla viremiye ilerlemez. Virüri, BKVN'ye progresyonu göstermede duyarlı bir belirteç olmasına rağmen, spesifik değildir [146]. İdrarda BKV'nin dökülmesi (shedding) böbrek nakli alıcısı hastalarda duyarlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu [PCR] yöntemleri ile saptandığı gibi, sağlıklı yaşlı yetişkinler, hamile kadınlar ve hücresel bağışıklığı baskılanmış diğer hastalar arasında da görülebilir; ancak bu durum genellikle klinik sonuçlara yol açmaz [7, 147, 148]. Yüksek düzeyde virürisi olan hastalarda Decoy hücresi saptanma ihtimali daha yüksek olsa dahi, Decoy hücresinin prognostik değeri virüriye göre daha yüksek değildir.

Virüriyi takiben birkaç hafta içinde viremi gelişir; bu genellikle devamlı ve idrarda yüksek viral yüke sahip hastalarda görülür [146, 149]. Viremi, nakil sonrası ilk altı ay içinde hastaların %10-30'unda ve altıncı aydan sonra %5-10'unda tespit edilir. Virüri gibi viremi de genellikle asemptomatik seyreder. Ancak, viremi, BKVN'ye ilerleme açısından virüriden daha büyük bir prognostik değere sahiptir [61, 150]. BKVN geliştiren hastaların hemen hemen hepsinde viremi de mevcuttur ve BKVN'nin gelişimi için yaklaşık %40-65'lik bir pozitif prediktif değere sahiptir [146, 151]. BKVN, viremiyi hızlı bir şekilde izleyebildiğinden (örneğin bir ile iki hafta içinde) ve allograft hasarı geri dönüşümsüz olabileceğinden, viremi, hastalarda immüsupresyonu azaltmak için genel olarak kabul edilen bir göstergedir.

Asemptomatik virüri, viremi ve/veya serum kreatinininde kademeli yavaş artışlar genellikle BKVN'nin belirtileridir. BKVN en sık, nakil sonrası ikinci ve altıncı aylar arasında görülür. Vakaların çoğu ilk yıl içinde ortaya çıkar, ancak yıllar sonra da gelişebilir [152]. Geç dönemde gelişen BKVN insidansı, çoklu organ nakli yapılan hastalarda daha yüksektir ve muhtemelen bu hastalarda da benzer şekilde, uygulanan yoğun immüsupresif rejimlerle ilişkilidir. Enfeksiyon tedavi edilmezse, ilerleyici allograft disfonksiyonu ve kaybı birkaç ay içinde ortaya çıkabilir [153]. Allograft enfeksiyonu, interstisyel inflamasyonu tetikleyerek fibrozis ve tübülite yol açar. Buna bağlı olarak, idrar tetkikinde piyüri, hematüri ve/veya idrarda böbrek tübül epitel hücreleri ve inflamatuvar hücrelerden oluşan hücresel debris görülebilir.

İmmüsupresyonun azaltılması, immünitinin yeniden kazanılması ve BKV replikasyonu üzerinde immün kontrol sağlanmasında en tercih edilen seçenektir. Bu durumda, BKVN'den ayırt edilmesi zor olan rejeksiyon riski ortaya çıkar [154].

2.4.4. BKV Nefropatisi Tanısı

BKVN tanısı için referans standart test, bir nakil allograft biyopsisinde SV40T antijeni pozitif olan tipik viral inklüzyonların eşlik ettiği tübüler epitel hücrelerinde viral sitopatik değişikliklerin histolojik kanıtıdır [155].

Bununla birlikte, nakil allograft biyopsisi invazivdir ve hemoraji, allograftta arteriovenöz fistül oluşumu [156] ve işlemin kurumsal maliyetleri gibi risklerle ilişkilidir. Buna ek olarak, BKVN'nin fokal ve heterojen tutulum göstermesi nedeniyle,

biyopsi özellikle erken evre hastalıkta yanlış negatif sonuçlar verebilir. Önemli olarak, BKV nefropatisinin interstisyel nefriti ve tübüler sitopatik değişiklikleri, fokal olarak medullaya izole olabilir ve yalnızca tek bir kor değerlendirilirse biyopsilerin üçte birinde gözden kaçabilir [155]. Bir miktar medüller doku da dahil olmak üzere en az 2 kor örneği alınması tavsiye edilir [157]. Rutin histolojide sitopatik değişiklikler yoksa ancak yüksek klinik şüphe varsa, BKV enfeksiyonlarının histopatolojisi yanlış yorumlanabileceğinden, spesifik olarak BKV'ye veya çapraz reaksiyon veren SV40 büyük T antijenine yönelik immünohistokimya gibi yardımcı testler yapılmalıdır [57].

Görüntü kılavuzluğunda allograft biyopsisindeki tanısal başarı, işlemi uygulayacak kişinin deneyimiyle doğrudan ilişkilidir [158]. Tüm bu nedenlerden ötürü, allograft biyopsisi BKVN için bir tarama testi olarak rutin olarak uygulanmamakta, bunun yerine allograft disfonksiyonu gelişmiş olan yüksek immünolojik riske sahip (panel reaktif antikorlar (PRA) ile yüksek riske sahip olmak, donör spesifik antikor (DSA) varlığı, retransplantasyon [159] veya akut rejeksiyon öyküsü) hastalarda yüksek düzeyde viremi kanıtı olduğunda doğrulayıcı bir test olarak yapılmalıdır. İlk biyopsi BKV nefropatisini doğrulamazsa, preemtif tedavi veya tekrar biyopsi düşünülebilir.

2.4.5. BKV Enfeksiyon Tarama ve Takibi

Şu anki bilgimiz dahilinde, BKV enfeksiyonu için etkili bir antiviral profilaksi stratejisi veya kanıtlanmış tedavi seçeneği bulunmamaktadır [160, 161]. Ayrıca, günümüzde rutin taramanın BKVN nedeniyle allograft kaybı riskini azaltacağını destekleyen çalışmaya dayalı bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, birkaç gözlemsel çalışma, viremisi olan hastalarda tarama ve immünsupresyonun önceden azaltılmasının BKVN'ye progresyonu önleyebileceğini ve greft işlevini koruyabileceğini göstermiştir [162-164]. Bu nedenle, BK viremisi/virürisi taraması, erken enfeksiyonu tespit ederek immünsupresyonun zamanında azaltılmasını sağlamada önemli bir stratejidir. Böylece, hücresel bağışıklığın sağlayacağı antiviral yanıt ve BKV'yi nötralize edici antikorların yeniden oluşması sağlanarak viral klerens sağlanabilir.

2.4.5.1.Güncel Kılavuzların BKV Enfeksiyonu için Tarama Önerileri

Çoğu kılavuz tarafından önerilen tarama testi, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak yapılan rutin taramadır. Bununla birlikte, bu tür tavsiyeleri destekleyen kanıtlar büyük ölçüde gözlemsel verilere dayandığından ve bu nedenle kesinliği zayıf olduğundan, tarama sıklığı ve süresi konusunda önemli görüş farklılıkları vardır.

Tarama sıklığı genellikle nakil sonrası ilk altı ay boyunca her ay, daha sonra BKVN'in BK viremisinden ortalama 8-12 hafta önce ortaya çıktığına dair gözlemsel verilere dayanarak her 3 ayda bir önerilmektedir [60, 62]. Amerikan Transplantasyon Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu Uygulama Kılavuzu (AST-IDCOP), BK viremisi için kantitatif test (RT-PCR) ile taramanın dokuzuncu aya kadar her ay, daha sonra da nakil sonrası ikinci yıla kadar üç aylık periyotlarla tarama yapılmasını önerirken [62]; Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO) kılavuzu, kantitatif testin nakil sonrası ilk üç-altı ay boyunca her ay ve daha sonra nakil sonrası ilk yılın sonuna kadar her üç ayda bir yapılmasını önermektedir [159]. Kanada ve Avustralya kılavuzlarının önerileri KDIGO kılavuzlarıyla benzer görüşler içermektedir [165, 166].

Diğer kılavuzlara göre daha korumacı bir strateji izlediği görülen AST-IDCOP tarafından önerilen tarama süresinin uzatılması, vireminin %20-30'unun nakil sonrası altı aydan sonra ortaya çıktığını gösteren çalışmalara dayanmaktadır [167]; ancak buna karşın hastaların yaklaşık %85'inde nakilden sonra ilk dört ayda BKV viremisi geliştiğinden, tarama süresini altı aydan fazla uzatmanın faydasının olmadığını savunan görüşler de mevcuttur [2, 62].

Tüm bu önerilere rağmen, Dünya genelinde tarama sıklığı ve süresi konusunda önemli farklılıklar bulunmaktadır. Avustralya ve Yeni Zelanda'da yakın zamanda yapılan anket çalışması, nakil üzerine uzmanlaşmış nefrologlar arasında tarama sıklığının aylık (%27) ile üç ayda bir (%18) arasında değiştiğini göstermiştir [168]. Benzer şekilde, Amerika Birleşik Devletleri'nde tarama protokollerine ilişkin bölgesel bir anket, 11 merkezden yalnızca birinin (%7,7) sıklık açısından kılavuzlara uyduğunu göstermiştir [168]. Klinik uygulamaların yayınlanmış konsensüs önerilerinden sapması başka araştırmalarda da gözlemlenmiştir [169, 170]. Her bir merkezdeki bu

farklılığın nedeni olarak o bölgedeki BKV enfeksiyon prevalansı, immüsupresyon uygulamaları, maliyet, yerel özelliklerdeki farklılıklar ve biyopsinin yapılması için gereken eşik değerlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Örneğin, bazı merkezler yüksek sensitivitesinden dolayı idrar BKV PCR ile tarama yaparak yüksek seviyedeki virürisi olan hastaları için plazma BKV PCR bakma şeklinde bir strateji izlemektedir [171]; idrar veya serum BKV PCR kitine ulaşamayan diğer merkezler idrar sitolojisi (Decoy hücresi tarayarak) ile tarama yapabilir.

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Nefroloji kliniği olarak

✓ Nakil sonrası dönemde ilk altı ay ayda bir, sonraki dönemde iki yıla kadar üç ayda bir rutin olarak idrar ve/veya BKV PCR taraması

ve

✓ Klinik olarak allograft disfonksiyonu meydana gelir ve/veya allograft disfonksiyonu için allograft biyopsisi planlanırsa öncesinde idrarda ve/veya BKV PCR ölçümü yapmaktayız.

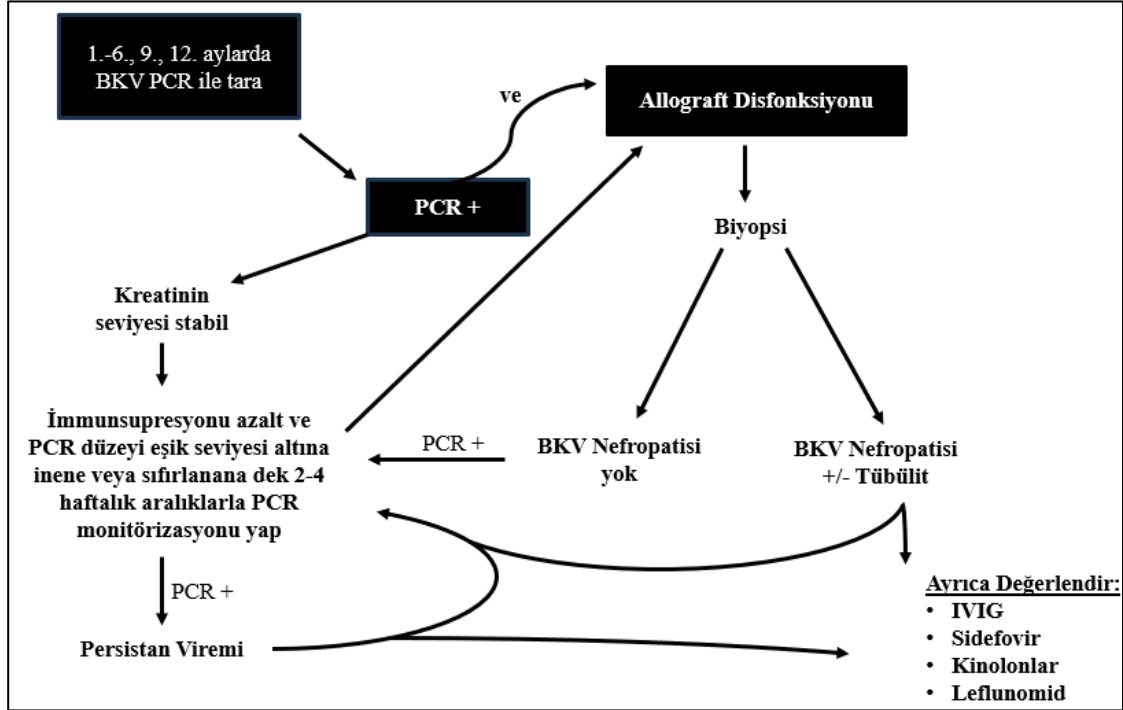
Pozitif veya klinik olarak anlamlı kabul edilen eşik plazma BKV viral yükü, kullanılan yöntemle göre değişebilmektedir. Genel olarak, serumda BKV PCR >1000 kopya / mL düzeylerinin çoğu yöntemde pozitif olduğu kabul edilir ve >10.000 kopya / mL düzeyinin biyopsi ile kanıtlanmış BKVN ile ilişkili olduğu görülür. Bununla birlikte, BKV DNA'sının miktar tayini konusunda laboratuvarlar arasında değişkenlik olabilmektedir.

Bazı yayınlarda virüri için önerilen eşik idrar BKV viral yükü >10.000.000 kopya/mL olup bu kopya/mL değerinin altında olup Decoy hücresi ile desteklenmesi durumunda da yüksek ihtimalli BKVN tanısı konulabileceği belirtilmiştir [172-174].

Yüksek düzey viremili (plazma BKV yükü >10000 kopya/ml) veya virürili (idrarda BKV yükü >10.000.000 kopya/ml) olup normal allograft fonksiyonlu hastalarda tipik olarak immüsupresyon azaltılır ve buna bağlı olarak viral yükün azaldığından emin olmak için iki veya dört haftada bir viral yük monitorizasyonu yapılması önerilir.

Viremili (plazma BKV yükü ne olursa olsun) ve takip eden klinisyenin allograft disfonksiyonu gelişeceğini öngördüğü hastalarda, genellikle

immunsupresyon azaltılır ve iki veya dört haftada bir viral yük monitörizasyonu yapılır. Buna rağmen tedaviye yanıtız inatçı viremili hastalarda ve/veya allograft disfonksiyonunun nedeni belirsiz ise allograft biyopsisi yapılır (Şekil 2.6).



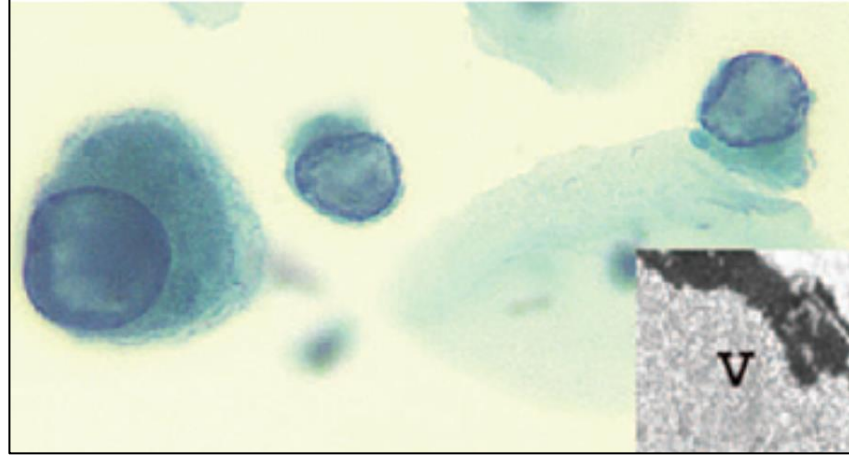
Şekil 2.6. Plazma BKV PCR'ına dayalı tarama protokolü (Bohl ve ark.'nın 2007'de yaptığı "BK Virüs Nefropatizi ve Böbrek Nakli" isimli derlemeden tez için Türkçe'ye uyarlanmıştır [114].)

2.4.5.2. Kalitatif Tarama Testleri

▪ İdrar Sitolojisinin Decoy Hücreleri veya Enfekte Hücreler Açısından İncelenmesi

Decoy hücreleri, idrara dökülen ve Papanicolaou boyası kullanılarak parlak alan ışık mikroskobu altında tanımlanan viral sitopatik değişikliklere sahip enfekte ürotelyal hücrelerdir (Şekil 2.7). Bu hücreler, homojen, buzlu cam görüntüsü şeklinde intranükleer inklüzyonlar ve yoğunlaşmış kromatin içeren deskuame epitel hücreleri olarak tanımlanmıştır. BKV enfeksiyonunun erken dönemlerinde ortaya çıkarlar ve virüri şiddeti ile orantılı olarak saptanma sıklığı artar. Ancak buna rağmen, BKVN için idrar Decoy testi de düşük spesifitesinden ve tecrübeli tekniker gereksiniminden ötürü

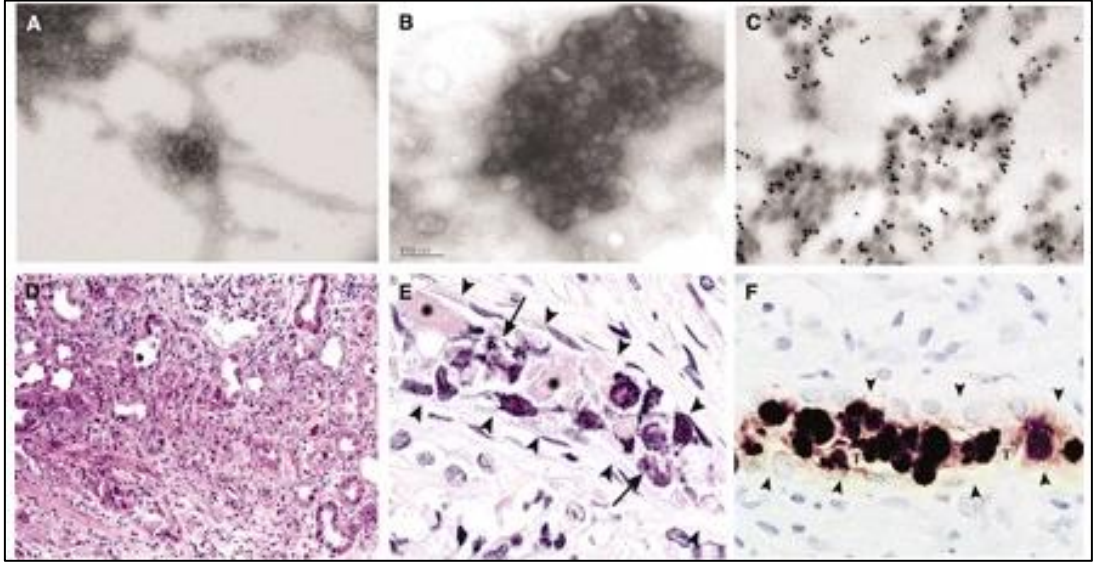
zayıf test performansına sahiptir [175, 176]. Enfekte hücreleri tespit etmek için dökülmüş idrar tübuler hücrelerinin SV40T immünoperoksidaz boyaması gibi daha yeni yöntemler geliştirilmiştir [177-179]; ancak bunlar henüz klinik uygulamada yaygın olarak benimsenmemiştir.



Şekil 2.7. Decoy hücresi. Nükleer inklüzyon, yeni oluşmuş binlerce virionu (V) temsil eden koyu renkli, lekeli materyalden oluşur. Elektron mikroskobu (sağ alt köşede) inklüzyon (V) ve onu çevreleyen daha koyu kromatin arasındaki kontrastı göstermektedir. (Saleh ve ark.'nın 2005'te yayınladığı "BK Virüs Enfeksiyonunun Yönetimine İlişkin Güncelleme" isimli makaleden tez için alınmıştır [180].)

İdrar Sitolojisinin Haufen Açısından İncelenmesi

Haufen (Almanca'da küme veya yığın anlamına gelir), altı veya daha fazla BKV virionundan oluşan yoğun şekilde düzenlenmiş üç boyutlu kast çeklindeki viral döküntülerdir ve bunlar negatif boyalı elektron mikroskopisi ile tanımlanır (**Şekil 2.8**). Haufen dökülmesi, artmış BKV replikasyonu ile ilişkili olmayıp yüksek virüri/viremili hastalarda saptanmayabilir. Haufen oluşumunu teşvik etmek için viral replikasyon dışında başka spesifik faktörlerin de varlığı düşünülmektedir. Epitelyal hücrelerin parçalanmasını takiben Tamm-Horsfall proteini bakımından zengin yaralı nefronlara olgun yeni oluşmuş virionların salınmasıyla birlikte intratübüler Polyomavirüs replikasyonu Haufen oluşumu için uygun mikroçevreyi yaratır.



Şekil 2.8. Haufen Görüntüsü. ((A'dan C'ye) İdrar örneklerinde Haufen olarak adlandırılan üç boyutlu kast benzeri polyomavirüs agregatları. (A) Küçük bir Haufen (dokuz virion). (B) Büyük bir Haufen (>100 virion). (C) Haufen, Tamm-Horsfall proteini bakımından zengindir (altın partikülleri temsil eden siyah noktalarla işaretlenmiştir). (A ve B, negatif boyama EM, uranil asetat karşı boyama; C, fare monoklonal anti-insan Tamm-Horsfall antikorunu ile immünogold etiketleme EM, 5 nm altın partiküller). (D ve E) BKV Nefropatisi yaygın, viral olarak indüklenmiş akut tübüler hasar ve interstisyumda inflamatuvar hücre infiltratı göstermektedir. (E) Şiddetli, viral olarak indüklenmiş epitel hücre hasarı ve konak hücre lizisi (uzun oklar) içeren bir tübüler kesitin yüksek güçlü görünümü; ok başları tübüler bazal membranı işaretler. *Tamm-Horsfall proteini açısından zengin intratübüler proteinli materyal. (D ve E: hematoksilin ve eozin boyalı, formalinle sabitlenmiş ve parafine gömülmüş doku kesitleri)). (Singh ve ark.'nın 2009'da yaptığı "Üriner Haufen varlığı poliomyovirüs nefropatisini doğru şekilde öngörür" isimli makaleden tez için Türkçe'ye çevirilmiştir [181]).

Tek bir çalışmada Haufen'in kalitatif tespitinin BKVN için yüksek bir sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu ve pozitif ve negatif prediktif değerlerin >%95 olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, test idrar elektron mikroskopisi ve becerikli patolojik yorumlama gerektirmektedir ve yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.4.5.3. Kantitatif Tarama Testleri

Kandaki BKV Viral Yükün Kantitatif Ölçümü

BKV DNA'sı kan veya plazmadan ekstrakte edilebilir ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT)

ile kantitatif olarak ölçülebilir. Plazma kantitatif PCR ile BKV viremisinin saptanması, BKVN tanısı koydurmada için oldukça sensitif (%100) ve nispeten spesifiktir (%88) [56, 60]. Bu yöntemle BKVN'nin saptanmasında, idrar BKV PCR ve idrar sitolojisine göre daha yüksek pozitif prediktif değere sahiptir (%60'a karşılık sırasıyla %40 ve %29) [56]. Ayrıca BKVN patolojik bulgularının yokluğunda bile, süreklilik gösteren yüksek kopya/mL düzeyindeki viremler, allograft disfonksiyonu ve allograft kaybı riski ile korele bulunmuştur [153].

Bununla birlikte, farklı laboratuvarlar arasında farklı kontrol standartları, DNA ekstraksiyon teknikleri, primerler, prob dizileri, hedef genomlar (VP1 veya NCCR bölgeleri) ve numune kaynağı kullanılması nedeniyle testler arası önemli değişkenlik görülmektedir [182-184].

İlk zamanlarda, bazı laboratuvarların kullandığı ticari PCR kitlerindeki farklılık nedeniyle viremi seviyelerinde, laboratuvarlar arası 1-2 log büyüklüğüne varabilen farklılıklar olmuş [182] ve bu sonuçlar arasındaki değişkenlik, sonuçların yorumlanmasını ve BKV enfeksiyon tanı, tedavi ve takibi için evrensel olarak kabul edilen eşik değerlerin oluşturulmasını zorlaştırmıştır. Bundan ötürü 2016 yılında, viral yükler IU/mL cinsinden ifade edildiğinde farklı laboratuvarlar arasında tahlillerin standardizasyonu için BKV için ilk Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Standardı (primer standart) tanıtılmıştır [185]. Uluslararası ortak bir kalibratörün kullanılması tahliller arasındaki uyumu geliştirmiştir [186]. Önceki validasyon çalışmaları, ticari üreticiler tarafından kopya/mL olarak kabul edilen ölçü birimlerinin "IU/mL" ile nispeten benzer olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü BKV standardı, büyük ölçüde hangi protein bölgelerinin hedeflendiğine bağlı olarak BKV'nin değişken kantifikasyonuna sahiptir [187].

Bugüne kadar, RT-PCR kullanılarak yapılan kantitatif viral yük ölçümü BKV enfeksiyonu için kabul edilen tarama aracıdır. BKVN'yi öngören kesin olarak belirlenmiş bir BK viremi eşik seviyesi yoktur. Bununla birlikte allograft biyopsisinin olmadığı durumlarda, üç haftadan uzun süren plazma viral yükünün $3\log_{10}$ (=1000) kopya/mL'nin üzerinde olması olası BKVN, üç haftadan uzun süren $4\log_{10}$ kopya/mL'nin (=10.000) üzerinde olması ise yüksek ihtimalle BKVN olarak kabul edilmektedir [176]. Bununla birlikte üç haftadan uzun süren ancak belirtilen eşik değer

altındaki kopya/mL düzeylerine eşlik eden allograft disfonksiyonu, klinisyenin başka bir nedenle bu tabloyu açıklayamaması halinde yine benzer şekilde olası BKVN olarak değerlendirilebilmektedir.

İdrarda BKV Viral Yükün Kantitatif Ölçümü

BKV'nin RT-PCR yoluyla idrarda kantitasyonu, örnek toplama kolaylığı ve iyi test performansı nedeniyle bazı merkezlerde zaman zaman kullanılmaktadır [146, 188]. Uzman görüşü, üç haftadan uzun süren idrar BKV viral yükünün $>7\log$ kopya/mL (=10.000.000) olmasının BKVN için yüksek şüphe oluşturacağını öne sürmektedir [189]. Benzer şekilde, üç haftadan uzun süren ancak belirtilen eşik değer altındaki kopya/mL düzeylerine eşlik eden allograft disfonksiyonu, klinisyenin başka bir nedenle bu tabloyu açıklayamaması halinde yine benzer şekilde olası BKVN olarak değerlendirilebilmektedir.

Bununla birlikte bu testin, plazma BKV RT-PCR ile ek doğrulaması gerekmektedir, çünkü BK virürlü hastaların %45-50'sinde viremi veya BKVN gelişmeyecektir. Dolayısıyla bu durum bu testi daha az maliyet etkin hale getirmektedir [171]. Ayrıca BKV enfeksiyonu saptanan hastalarda tedaviye yanıtın izlenmesinde idrar BKV RT-PCR, plazma BKV RT-PCR kadar faydalı değildir. Çünkü immünsupresyonu azalttıktan hemen BKV viremisinde azalma olmaktadır; ancak virürideki azalma haftalar, hatta ayları bulabilmektedir [62]. İdrar BKV RT-PCR kantifikasyonu, plazma BKV değişkenliğine benzer şekilde testler arası değişkenliğe sahiptir.

2.4.5.4.Nakil Öncesi BKV Taraması

Hem böbrek nakli adaylarında hem de donörlerde BKV'ye önceki maruziyeti ölçmek için çoklu virüs spesifik antikor testleri kullanılabilir. Pediatrik popülasyonda yapılmış bir kohortta, potansiyel nakil adaylarında nakil öncesi seronegatifliğin, nakil sonrası aktif BKV enfeksiyonunun önemli bir belirleyicisi olduğu [84], ancak nakil öncesi seropozitifliğin nakil sonrası BKV enfeksiyonuna karşı koruma sağlamadığı görülmüştür [190]. Şu anda, donörlerde BKV pozitifliği nedeniyle immünsupresyon

stratejilerinin önceden değiştirilmesini veya izleme sıklığının değiştirilmesini destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Genel olarak, nakil öncesinde hem donörlerde hem de nakil alıcılarda rutin serolojik testlerin yapılmasını destekleyen çalışmaya dayalı kanıt bulunmamaktadır [176].

2.4.6. Allograft Biyopsisi ve Histopatolojik Özellikler

Allograft biyopsisi, referans test olarak addedilmesine rağmen BKVN erken evrelerinde, yanlış negatif sonuç oranı %10 ile %30 arasında değişmektedir ve bu oran, BKV enfeksiyonunun önemli bir rezervuarı olan renal medullayı içeren en az iki kor alınırsa azaltılabilir [155]. Tutulumun medüller ağırlıklı olması ve Tamm-Horsfall proteini içeren dilate toplayıcı kanallar, BKVN ve rejeksiyonun ayırıcı tanısında yardımcı olabilir [191].

İmmünohistokimya için çoğu merkez Simian poliomavirüs SV40'ın LTAg'ına karşı kuvvetli çapraz reaksiyon gösteren monoklonal antikolar kullanmaktadır. Boyama yoğunluğu ve enfekte hücrelerin yüzdesinin değerlendirilmesinde laboratuvarlar arasında önemli farklılıklar vardır, ancak biyopsilerin virüs pozitif ve negatif olarak ikili sınıflandırılması oldukça güvenilirdir [176, 192]. BK viremi varlığına bakılmaksızın tüm biyopsilerde rutin immünohistokimya yapılması maliyet uygun görünmemektedir [193].

Histopatoloji sonuçlarının standartlaştırılmış şekilde değerlendirilmesi ve raporlanması tanı, prognoz ve tedavi ile alınan yanıtlara ilişkin çalışmalarda karşılaştırılabilirlik açısından kritik öneme sahiptir. BKVN'nin AST (Amerikan Transplantasyon Cemiyeti) tarafından BKVN-A (Akut tübüler hasar), BKVN-B (İnterstisyel nefrit) ve BKVN-C (Şiddetli interstisyel fibrozis) kategorilerine göre sınıflandırılması hastalığın doğal seyrini yansıtmaktadır ve erken greft yetmezliği ile önemli ölçüde ilişkilidir [4, 155, 176]. Erken hastalıkta (Evre A), sitopatik değişiklikler çok az veya hiç inflamasyon veya tübüler atrofi olmadan mevcuttur. Evre B ise, değişen derecelerde inflamasyon, tübüler atrofi ve fibrozis ile viral sitopatik değişikliklerden oluşur. Geç BKV nefropatisinde (Evre C), sitopatik değişiklikler genellikle tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve kronik inflamatuvar infiltratın bir arka

planının sonucu olarak daha az belirgindir. Hasarın derecesi allogreft disfonksiyonunun derecesine göre belirlenir.

İnflamasyon, BKVN dahil çoğu renal hastalıkta önemli bir prognostik faktör olduğundan, AST şeması ayrıca biyopsi alanının %25, %25-%50 veya >%50'sinde inflamasyon olup olmadığına göre tanımlanan -B1, -B2 ve -B3 alt gruplarının raporlanmasını önermektedir [194-197]. (**Tablo 2.6**).

Tablo 2.6. AST-IDCOP tarafından oluşturulmuş BKVN'nin histolojik paternleri. Hirsch, H.H. ve ark.'nın 2013'te AST-IDCOP bünyesi altında oluşturulan tanı sınıflandırması tez için Türkçe'ye çevirilmiştir [198].)

Evre	Tutulum	Biyopsi Çekirdeğinin Genişliği	Greft Fonksiyonu	Greft Kaybı Riski
BKVN-A				
Viral sitopatik değişiklikler	Hafif	≤ %25	Genellikle bazal fonksiyonunda	< %10
İnterstisyel inflamasyon	Minimal	≤ %10		
Tübüler atrofi	Minimal	≤ %10		
İnterstisyel fibrozis	Minimal	≤ %10		
BKVN-B				
Viral sitopatik değişiklikler	Değişken	%11-%50	Çoğunlukla bozulmuş	%50
İnterstisyel inflamasyon	Önemli	%11-%50		
Tübüler atrofi	Orta	< %50		
İnterstisyel fibrozis	Orta	< %50		
BKVN-B1				
İnterstisyel inflamasyon	Orta	%11-%25	Hafifçe bazal üzerinde	%25
BKVN-B2				
İnterstisyel inflamasyon	Önemli	%26-%50	Önemli ölçüde bozulmuş	%50
BKVN-B3				
İnterstisyel inflamasyon	Geniş	> %50	Önemli ölçüde bozulmuş	%75
BKVN-C				
Viral sitopatik değişiklikler	Değişken	Değişken	Önemli ölçüde bozulmuş	> %80
İnterstisyel inflamasyon	Değişken	Değişken	Progresif yetmezlik	
Tübüler atrofi	Geniş	> %50		
İnterstisyel fibrozis	Geniş	> %50		
BKVN: BKV Nefropatisi.				

2017’de toplanan Banff patoloğlar konferansı, biyopsi ile kanıtlanmış BKVN’nin morfolojik sınıflandırmasını temel olarak doku BK viral yük skoru ve her biri 0 ila 3 arasında derecelendirilen Banff fibrozis “ci” skoruna dayalı olarak formüle etmiştir ve her iki skor da greft sonucu ile bağımsız bir ilişki göstermektedir [157]. (**Tablo 2.7**).

Tablo 2.7. Biyopsiyle kanıtlanmış BKVN'nin Banff histolojik sınıflandırma sistemi [157]

BKVN ^a – Sınıf 1		BKVN ^a – Sınıf 2		BKVN ^a – Sınıf 3	
pvl	Banff ci ^b skoru	pvl	Banff ci ^b skoru	pvl	Banff ci ^b skoru
1	0-1	1	2-3	-	-
-	-	2	0-3	-	-
-	-	3	0-1	3 ^c	2-3

“-“: geçerli değil; “pvl”: BK viral yükü (BKVY).

^aKanıtlanmış BKVN'nin histolojik sınıfları, intrarenal BKV yükü (BKVY) ve Banff ci skorları ile tanımlanır.

pvl skorları viral olarak indüklenen tübüler değişikliklerin derecesine göre belirlenir. İntranükleer viral inklüzyon cisimcikleri (tip 1 veya 2) ve/veya tübüler kesit başına bir veya daha fazla hücrede SV40 T antijeni için pozitif immünohistokimya reaksiyonu olan bir tübül "pozitif tübül" olarak kabul edilir. Pozitif tübüler kesitlerin genel yüzdesi tüm biyopsi örneğinde (mevcut tüm korlar, korteks ve medulla) tahmin edilir: BKVY 1: Viral replikasyon içeren tüm tübüllerin/kanalların $\leq 1\%$; BKVY 2: Viral replikasyon içeren tüm tübüllerin/kanalların $> 1\%$ ila $\leq 10\%$; BKVY 3: Viral replikasyon içeren tüm tübüllerin/kanalların $> 10\%$.

^bBanff ci skorlaması kortikal alanlardaki interstisyel fibrozis dokusunun yaygınlığına göre belirlenir. ci 0: Kortikal alanın $\leq 5\%$ ’inde interstisyel fibrozis dokusu var; ci 1: Kortikal alanın $6-25\%$ ’inde hafif interstisyel fibrozis dokusu var; ci 2: Kortikal alanın $26-50\%$ ’inde orta derecede interstisyel fibrozis dokusu var; ci 3: Kortikal alanın $> 50\%$ ’inde orta derecede interstisyel fibrozis dokusu var.

^cBanff Çalışma Grubu Önerisinde tanımlandığı gibi, orta-şiddetli fibrozisli biyopsiler yalnızca viral doku tutulumu BKVY 3 ise sınıf 3 olarak belirlenebilir. Ancak pratikte, şiddetli fibrozisli birçok biyopsi düşük BKVY skorlarına sahiptir ve beklenen kötü prognoza rağmen bu sınıfa girmez.

Bununla birlikte, halen klinik sonucu güvenilir bir şekilde öngören tek bir histolojik değişken veya morfolojik sınıf bulunmamıştır [194]. Benzer şekilde, başka

bir büyük çalışma ise BKVN'de greft kaybının yalnızca üç klinik parametreyle (Yüksek düzey viremi, Kadavradan donör nakli ve geç akut rejeksiyon) ilişkili olduğunu bulmuştur [153]. AST-IDCOP ve Banff önerilerinin her ikisi de fibrozisi önemli bir prognostik faktör olarak kabul etmektedir; ancak diğer parametrelerde farklılık mevcuttur.

Biyopside BKV Nefropatisi ile Allograft Rejeksiyonunun Ayırımı

Allograft rejeksiyonu ile BKVN'nin renal biyopsi bulguları benzer özellikler gösterebilir [38, 199]. BKVN'yi greft rejeksiyonundan ayırt edebilmek önemlidir, çünkü rejeksiyon tedavisi, BKVN tedavi mantığının tersi yönde immüsupresyonun artırılması olduğu için immüsupresyonun azaltılması allograft kaybına neden olabilir.

Bu bağlamda, tübülit güvenilir bir ayırt edici parametre değildir. Bazen viral sitopatik etki alanlarından uzakta bulunan tübülitin rejeksiyon olarak kabul edilmesi gerektiği savunulmaktadır, ancak burada sorun ışık mikroskopunun herhangi bir biyopside interstisyel infiltrasyon ve tübülitin viral veya tübüler antijenlere karşı olup olmadığını ayırt edememesidir. T-hücresi reseptör çeşitliliğine ilişkin yeni nesil sekanslama çalışmaları, çoğu biyopsinin hem alloreaktif hem de virüse reaktif T-hücresi klonları içerdiğini göstermektedir [200, 201]. BKVN'de immünohistokimya ve elektron mikroskobu sırasıyla tübüler bazal membranlarda C4d ve immün kompleks birikimlerini gösterebilir; ancak peritübüler kapillerlerdeki gösteremez [202, 203]. Bu nedenle, peritübüler kapiller C4d boyanması antikör aracılı hasarın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Endarterit genellikle antikör veya T-hücresi aracılı hasarı yansıtır ve kötü prognozla ilişkilidir [204]. Genelleme yapacak olursak, BKVN, podositler ve endotel hücreleri yerine, tübül epitel hücrelerindeki perinükleer inklüzyonları, immunohistolojik bulgular ve viral enfeksiyonun inistu hibridizasyon bulgularının varlığıyla allograft rejeksiyonundan ayrılabilir [63]. Ama her zaman için histolojik bulguların, BK viremisinin PCR sonuçlarıyla desteklenmesi önerilir [205].

BKVN'ye eşlik eden muhtemel bir akut rejeksiyonu ayırt edebilmek de ayrıca önem teşkil eden bir durumdur [63, 206, 207]. BKVN bulguları olan bir biyopside eşlik eden T hücre aracılı rejeksiyon tanısı koymak kolay değildir; çünkü bu iki antite

hem histolojik bulgu hem de transkripsiyonel özellik olarak birbirine benzerdir [91, 118, 208]. Çoğunlukla, virüs aracılı sitopatik değişikliklerin olmadığı bölgelerdeki yaygın tübülitlerin varlığı, BKVN'ye ek olarak akut rejeksiyonun da varlığını gösterir. Peritübüler kapillerler boyunca endarterit, fibrinoid vasküler nekroz, glomerülit ve C4d depozitlerin saptanması, eşzamanlı rejeksiyonun kesin kanıtıdır [4].

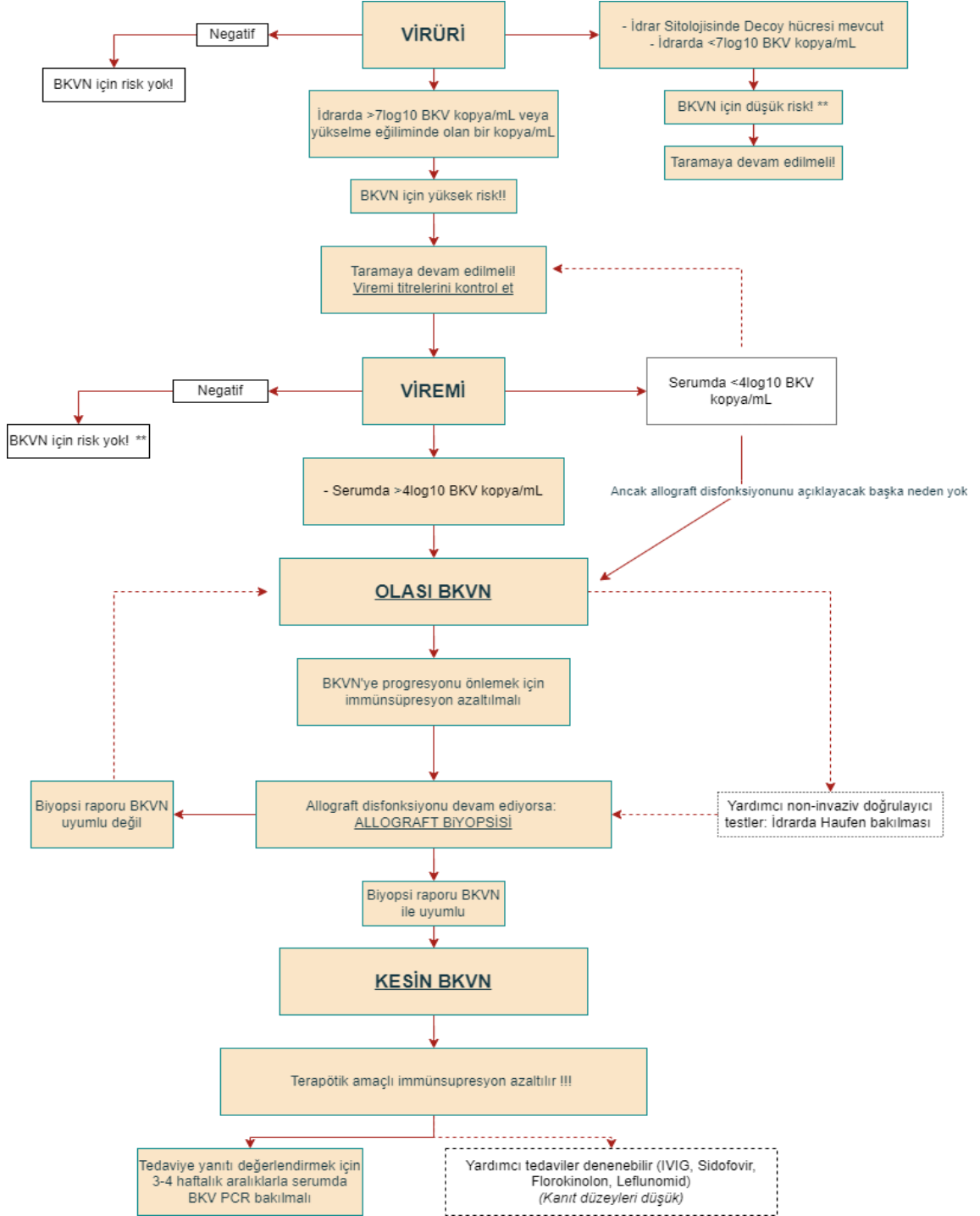
2.4.7. BKV Enfeksiyonunun Yönetimi

BKVN'ye ve BK viremisine yönelik spesifik bir antiviral tedavi bulunmadığı için, artmış risk veya biyopsiyle kanıtlanmış eşzamanlı akut rejeksiyon olmaksızın böbrek nakli alıcılarında BKV replikasyonu (BKVN gelişimini engellemek için) ve BKVN yönetiminde tedavinin temel dayanağı immünespresif ilaçların azaltılmasıdır [170, 176].

Yüksek düzey BK viremi, kadavradan donör nakli varlığı ve geç akut rejeksiyon varlığı, BKVN'li hastalarda greft kaybının en önemli 3 risk faktörüdür. BKV enfeksiyonu için tedaviye başlama kararı, alıcının immünolojik riskine ve viral yükün şiddetine bağlıdır. Viral yükün $>3\log_{10}$ kopya/mL veya bu değer altındaki viral yüklerle birlikte açıklanamayan allograft disfonksiyonu (olası BKVN) veya 3 hafta içinde viral yükün $>4\log_{10}$ kopya/mL'ye (yüksek ihtimalli / varsayımsal BKVN) yükselmesi veya BKVN'nin kanıtlanmış histolojik kanıtının olmasıdır.

İlk yaklaşım olarak immünespresif ilaçların azaltılması veya immünespresif ilaçlar arasında değişiklik yapılması çoğu hastada etkilidir. İmmünespresif tedavide maksimum doz azaltımına ve/veya ilaç değişikliğine rağmen allograft disfonksiyonu devam eden hastalar için, İntravenöz immünglobulin (IVIG) gibi antiviral ve/veya immünmodülatör etkinliği olan ajanlar denenebilir. Ancak, bunların etkinliği net olarak kanıtlanmamıştır. Leflunomid, Sidofvir veya kinolon grubu antibiyotikler bazı çalışmalarda denenmiştir, fakat sonuçlar tutarlı değildir (**Tablo 2.8**).

Tablo 2.8. BKV Enfeksiyon Yönetimi.



2.4.7.1. İmmüsupresif İlaç Dozunun Azaltılması veya Kesilmesi

BKV enfeksiyonu varlığında immüsupresyonun azaltılmasının nasıl uygulanması gerektiği konusunda net bir görüş birliği yoktur. Birçok strateji önerilmiştir, ancak tipik olarak antiproliferatif ajan (mikofenolik asit gibi) ve kalsinörin inhibitörlerinden birinin veya her ikisinin kademeli olarak azaltılmasını içerir. Düşük viral yüke ($<3 \log_{10}$ kopya/mL) sahip yüksek immünolojik riskli alıcılar için, serum BKV viral yükü ve serum kreatinin değerinin yakından izlenmesiyle (en az iki haftada bir) antiproliferatif ajanın makul bir şekilde azaltılması (%50 oranında) tercih edilebilir. Klinik iyileşme olmaması durumunda, antiproliferatif ajanın tamamen kesilmesi ve kalsinörin inhibitörünün dozunun azaltılması (bir veya iki adımda %25-50 oranında doz azaltımı) gibi immüsupresyonun daha da düşürülmesi gerekebilir. Kalsinörin inhibitörlerinin hedef çukur seviyeleri nakil sonrası zamana göre değişir ve genellikle belirlenmiş, kademeli bir azaltmayı gerektirir. Örneğin takrolimus çukur seviyesinin verilen zaman için hedeflenenden 1-2 ng/mL daha düşük olması hedeflenir [209].

AST kılavuzu ise, BKV enfeksiyonunu yönetirken <6 ng/mL Takrolimus çukur seviyesi ve <150 ng/mL Siklosporin çukur seviyesi hedeflenmesini önermektedir, ancak ilerlemiş hastalıklarda <3 ng/mL daha düşük bir takrolimus çukur seviyesi gerekebilir [176, 210, 211].

BKVN için immüsupresyonun azaltılmasını takiben akut rejeksiyon ve greft kaybı insidansı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir; bazı uzmanlar akut rejeksiyon atağı olmadığını ve allogreft kaybı insidansının çok düşük olduğunu bildirirken, diğerleri ise BKVN tanısından sonraki 4 yıl içinde akut rejeksiyon oranlarını %75 ve greft kaybı oranlarını %67'ye varacak kadar yüksek bulmuştur [176, 210, 211]. Yapılan bir çalışmada, BKV enfeksiyonunu takiben mikofenolat mofetil'in aniden kesilmesi ile kademeli olarak azaltılmasına kıyaslandığında ilk grubun akut rejeksiyon riskinde daha fazla bulunmuştur (%27,4'e karşı %8,9) [161, 209, 211, 212]. Bununla birlikte, çalışmaların çoğunun randomize olmayan çalışmalar olması, çoğu çalışmanın yapıldığı dönemde BKV enfeksiyon taramasının yeterince yaygın olmaması, küçük örneklem büyüklükleri ve bunun sonucu olarak istatistiksel gücünün yetersiz olması nedeniyle kanıtların kesinlik düzeyleri düşüktür [213, 214].

BK viremisi temizlenen hastaların yaklaşık %10'unda virolojik nüks görülebilir ve bu da immüsupresyonda ek bir azalma gerektirebilir [209, 215, 216].

2.4.7.2.İmmüsupresif İlaçlarda Değişiklik Yapılması

AST ve KDIGO kılavuzları, tek başına immüsupresyonun azaltılmasıyla viral klerens sağlanamaması durumunda standart immüsupresyonun alternatif bir ajana dönüştürülmesini önermektedirler. Bu stratejiler takrolimus'un düşük doz siklosporin'e, kalsinörin inhibitörünün mTORi'lerine (sirolimus veya everolimus) veya miko fenolik asidin düşük doz sirolimus'a dönüştürülmesini içermektedirler [176, 210, 213, 215]. Yapılan bir çalışmada idame siklosporin kullanan hastalarda 6. ve 12. aylarda takrolimus kullananlara kıyasla daha düşük BKV enfeksiyonu oranları bildirilirken (sırasıyla %10,6'ya karşı %16,3 ve %4,8'e karşı %12,1) [209], diğer çalışmalarda ise takrolimus ve siklosporin idame kollarına ayrılan hastalar arasında BKV enfeksiyonu insidansında fark bulunmamıştır (%12'ye karşı %11) [62].

İn vitro çalışmalardan elde edilen bulgular, mTORi'lerinin proksimal tübül epitel hücrelerinde viral replikasyon sürecini kesintiye uğratabileceğini göstermiştir; bu, takrolimus kullanımında görülmeyen ve istenen bir etkidir [217]. Bu prelinik bulgular, kombine mikofenolik asit ve standart kalsinörin inhibitörü ile tedavi edilen gruba kıyasla, idame tedavisi olarak kombine everolimus ve kalsinörin inhibitörüne daha az maruz kalma ile daha düşük BKV enfeksiyonu riskinin bildirildiği son klinik çalışmalarda da doğrulanmıştır [218, 219]. Yakın zamanlı yapılmış bir meta-analizde, mTORi ile kalsinörin inhibitörü tedavisinin kombine edilmesi, mTORi ile bir antiproliferatif ajan grubuna kıyasla daha düşük BKV enfeksiyonu riski (RR, 0,62; %95 CI, 0,50-0,76) ile ilişkilendirilmiştir ve bu da antimetabolit ajanların BKV enfeksiyonuna katkıda bulunduğunu düşündürmektedir [220]. Bununla birlikte, mTORi'lerinin kullanımı yara iyileşmesini geciktirme gibi komplikasyonları, periferik ödem ve dislipidemi gibi diğer yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Genel olarak, idame tedavisi olarak mTORi'leri ile kalsinörin inhibitörünü karşılaştıran iki meta-analiz, kanıtların kesinliği düşük olsa da, bir antimetabolit ajan ile birlikte kullanıldıklarında BKV enfeksiyonu riskinde fark olmadığını bildirmiştir [220, 221].

Küçük vaka serilerinde bu farklı müdahalelerin her biri kullanılarak başarılı sonuçlar bildirilmiştir, ancak bugüne kadar bir tedavi stratejisinin diğerinden daha üstün olduğunu gösteren randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

2.4.7.3.Ek (Yardımcı) Tedaviler

İmmüsupresyonun azaltılması haricinde, çeşitli medikal ajanların da in vitro olarak anti-BKV aktivitesine sahip olabileceği iddia edilmiştir. Tek başına veya kombinasyon halinde leflunomid, sidofovir, florokinolonlar veya IVIG ek kullanımının tek başına immüsupresyonun azaltılmasından daha üstün olduğuna dair kanıt sağlayan randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır veya bir herhangi bir meta-analiz bu ek tedavilerin faydasını gösterememiştir [161]. Bazı küçük vaka serilerinde bu tedavilerin kısmi başarı sağladığı gösterilmişse de hem bu çalışmalarda kontrol grubu olarak seçilen hastaların gecikmiş tanısı ve progresif hastalığı olan hastalardan seçilmesi hem de bu çalışmaların karşılaştırma yapılabilecek çalışmalardan yoksun olması güvenilirliği düşürmektedir.

İntravenöz İmmunglobulin (IVIG):

İntravenöz immünoglobulin (IVIG), immünomodülatör etkileri iyi bilinen bir ajan olup böbrek naklinde akut rejeksiyon da dahil olmak üzere çeşitli renal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İn vitro ve in vivo çalışmalar, IVIG'in (0,1 ile 2,0 g/kg arasında değişen dozlarda uygulanmış) ana BK virüs genotiplerine, özellikle de BKV genotip I ve II'ye karşı yüksek nötralize edici antikor titreleri içerdiğini göstermektedir. Bu nötralize edici antikorların antiviral etkisinin, erken ve etkili nötralize edici yanıtın, viremi gelişimini önlediği düşünülmektedir. Adjuvan IVIG, hücre içi kompartmana nüfuz etmese de enfekte tübüler hücrelerin lizisinden sonra salınan tübüler interstisyum içindeki serbest virüse bağlanarak BKV enfeksiyonuyla ilişkili hasarı azaltabilir ve virüslerin komşu hücrelere yayılımını önleyebilir. Ek olarak, IVIG, BK virüsün, T hücre aracılı temizlenmesine yardımcı olarak ve Fc- γ reseptörleri aracılığıyla doğal ve adaptif bağışıklık tepkilerini düzenleyerek bir immünomodülatör görevi görebilir. Bu durum, IVIG tedavisinden

sonra takip biyopsilerinde viral SV-40 immünohistokimya skorlarının azalmasıyla desteklenmektedir [222-224].

Klinik uygulamada ise, BKV enfeksiyonunda IVIG'in faydası belirsizdir. Çalışmaların gücünün düşük olması, diğer antiviral tedavilerin de eşzamanlı uygulanması ve bias riskinin yüksek olabilecek dizaynda yapılmış olması (küçük çalışmalar, vaka serileri, retrospektif kohortlar) nedeniyle IVIG için kanıtlar çok düşüktür [225]. Bununla birlikte, böbrek nakli alıcılarının %90-100'ünün immünsupresyonun azaltılmasına IVIG eklenmesini takiben 12 ayda BKV viral klirensine ulaştığını gösteren gözlemsel çalışmalardan elde edilen bulgular da umut vericidir [226, 227]. Ayrıca, 48 böbrek nakli alıcısı üzerinde yapılan bir vaka kohort çalışması, takrolimustan siklosporin dönüşümünü içeren yoğun antiviral tedaviye adjuvan tedavi olarak IVIG'in eşzamanlı kullanımının, sidofovir ile standart bakım immünsupresyon azaltımına göre serumda ve histolojide BKV viral klirensinde daha etkili olabileceğini göstermiştir [222].

Diğer adjuvan tedavilere kıyasla IVIG iyi tolere edilir ve komplikasyon riski düşüktür, bu da daha önemli, uygun bir seçenek haline getirmektedir. Bununla birlikte, allerjik reaksiyonlar ve derin ven trombozu gibi nadir yan etkiler ortaya çıkabilir. IVIG veya monoklonal antikor tedavisinin profilaktik (terapötik değil) potansiyeli bugüne kadar araştırılmamıştır.

Leflunomid

Leflunomid antiviral etkinliğinin yanı sıra, immünomodülatör özellikleriyle de bilinir ve aktif metaboliti teriflunomid aracılığıyla immünsupresan etki gösterir. Ayrıca, mitokondriyal dihidroorotat dehidrojenaz enzimini inhibe ederek BKV enfeksiyonu ile ilişkili inflamatuvar yanıtı sınırlayabilir, bu da aktive lenfositler gibi çoğalan hücrelerde pirimidin sentezini engelleyerek hücre siklus hızını sınırlar. Leflunomidin ayrıca BKV enfeksiyonunun gelişiminde kilit bir yol olan BKV viral DNA sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir [228].

AST kılavuzu, BKV enfeksiyonunun yeterli immünsupresyon azaltılmasıyla düzelmemesi durumunda leflunomidin ek tedavi olarak düşünülmesini önermektedir. Leflunomid için önerilen yükleme dozu 5 gün boyunca oral yoldan 100 mg'dır,

ardından 40 mg'lık bir idame dozu uygulanır veya plazma çukur konsantrasyonlarına göre ayarlanır [176]. Önceki çalışmalarda leflunomid'in mikofenolik aside alternatif bir ajan olarak ve bazen de sidofovir ve IVIG ile birlikte kullanılabileceği bildirilmiştir [229].

Bazı gözlemsel çalışmalar hastaların bir kısmında BK viremisinin tamamen temizlendiğini, yaklaşık %40'ının leflunomid başlandıktan sonra 8 hafta gibi erken bir sürede tam viral klerens sağladığını, diğerlerinde ise klerensin bazen 5 yılı aşan çok daha uzun bir sürede gerçekleştiğini bildirmiştir [227, 230-232]. Bununla birlikte, bazı yazarlar leflunomid kullanımını takiben BK viral klirensinde ek bir fayda sağlamadığını bildirmiştir [233]. Leflunomid ile ilişkili greft kaybı ve akut rejeksiyon oranları oldukça değişkendir ve bazı yayınlarda %20'ye kadar çıkabildiği ifade edilmiştir [161, 234]. Leflunomid ile ilişkili diğer komplikasyonlar arasında gastrointestinal semptomlar (diyare, bulantı-kusma) ve hematolojik toksisite (miyelosupresyon, hemoliz, trombotik mikroanjyopati) bulunurken, uzun süreli kullanımın fungal pnömoni, nöropatik ağrı ve artmış rabdomiyoliz riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [176, 234, 235]. Leflunomid'in gebelikte kullanımı kontraendikedir.

Sidofovir ve Brinsidofovir

Sidofovir, insan böbrek tübüler epitel hücrelerinde BKV replikasyonunu inhibe eden bir nükleozid analogudur. Ancak bu, hücreler BKV ile enfekte olmadan önce ve inkübasyon süresi boyunca sidofovir varlığının inhibisyon oranını etkilemediğini gösteren in vitro çalışmalar mevcuttur. Başka bir deyişle, sidofovir “erken viral replikasyon döngüleri” (reseptöre bağlanma ve hücreye giriş) sırasında etkisizdir [74, 236].

Aynı şekilde Sidofovir'in greft fonksiyonu üzerindeki etkileri de belirsizdir [161, 237-239]. Kuypers ve ark.'nın yaptığı bir kohort çalışmasında, immüsupresyonun azaltılmasına ek olarak sidofovir alan alıcılar arasında, sadece immüsupresyonun azaltıldığı alıcılara kıyasla ortalama 30 aylık takip süresi içinde daha düşük greft kaybı oranları bildirilmiştir (%15'e karşı %73) [240]. Bununla birlikte, başka araştırmacılar immüsupresyonun azaltılmasına sidofovir eklenmesinin, sidofovir almayan grupla karşılaştırıldığında, greft fonksiyonu ve allograft sağkalımı

dahil olmak üzere uzun vadeli greft sonuçlarında herhangi bir fayda sağlamadığını bulmuştur [241]. BKVN için farklı tedavi stratejilerini inceleyen bir meta-analiz, tek başına immünsupresyonun azaltılmasına sidofovir eklenmesinin, tek başına immünsupresyonun azaltılmasına kıyasla greft kaybı riskini azaltmadığını bulmuştur [161].

Sidofovir, probenesid olmadan 1-3 haftalık aralıklarla 0,25-1,0 mg/kg (önerilen dozda) intravenöz olarak uygulanır [176]. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Yan etkiler arasında ateş, bulantı ve infüzyonun sonunda makülopapüler döküntü yer alır, ancak döküntü sonraki infüzyonlarda ortaya çıkmayabilir. Sidofovir ile ilişkili anterior üveit, vakaların %35'ine kadarında ortaya çıkabilir, ağrı, kırmızı göz ve görme kaybı şeklinde kendini gösterir ve %80'i topikal kortikosteroid ve sikloplejik damla uygulanmasını takiben tam remisyon sağlanır. Diğer komplikasyonlar arasında akut böbrek hasarı ve myelosupresyon (anemi, nötropeni) de yer almaktadır [237, 241, 242]. Kesin olmayan klinik veriler, BKV enfeksiyonunun tedavisinde sidofovir'in etkinliğine dair net olmayan kanıtlar ve uzun süreli kullanımla ilişkili nefrotoksisite gibi komplikasyonların boyutu nedeniyle belirsizlikler mevcuttur.

Sidofovir'in bir lipid esteri olan brinsidofovir, nefrotoksisiteyi azaltmıştır ancak anti-BKV aktivitesini in vitro olarak sürdürmektedir [243]. Genel olarak bu tedavi hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve BK viral yükünü kantitatif olarak azaltmıştır, ancak bazı hastalarda doz sınırlayıcı gastrointestinal toksisite görülmüştür. Ancak brinsidofovir etkinliği için daha geniş gruplarda, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Florokinolonlar

Siprofloksasin ve levofloksasin gibi florokinolonlar daha çok antibakteriyel etkinlikleriyle bilinmektedir. İn vitro çalışmalar, DNA topoizomeraz-II ve Polyomavirüs ilişkili TAg helikaz üzerindeki etkileri yoluyla BK virüs replikasyonunu inhibe ettiklerini göstermektedir [242, 244]. Florokinolonların profilaksi olarak kullanımını araştırma amaçlı, Knoll ve ark.'nın yapmış olduğu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 500 mg/gün levofloksasinin üç ay boyunca uygulandığı

müdahale ve kontrol kolları arasında BK virüsü veya viremi insidansında fark olmadığı sonucuna varılmıştır [160]. Dolayısıyla, florokinolonların BKVN tedavisinde etkili olma olasılığı düşüktür. Genel olarak, florokinolon profilaksisi BK viremi, BKVN veya BKVN'ye bağlı greft kaybı risklerini azaltmamıştır [245]. AST kılavuzu, florokinolonların profilaksi veya tedavi olarak kullanılmasını tavsiye etmemektedir [176].

Deneysel Tedavi Seçenekleri

BKV'nin nakil sonrası reaktivasyonu, bağışıklık sisteminin virüse karşı verdiği yetersiz immun yanıtla yakından ilişkili olduğundan, şu anda hedefe yönelik anti-BKV immünoterapi olasılığı üzerinde çalışılmaktadır. Aday T hücrelerinin in vitro teknikler kullanılarak hastanın kendi kanından izole edilebildiği T hücre immünoterapisi olanakları araştırılmaktadır. İzole edilen T hücreleri daha sonra hedef BKV antijenlerine karşı in vitro olarak genişletilir ve bu aktive edilmiş yanıt veren T hücreleri daha sonra alıcıya yeniden verilir. Adoptif immünoterapi adı verilen bu sürecin olumsuz yanı, ürün oluşturma süresinden ötürü tedavide istenmeyen gecikmedir. Virüse özgü T hücrelerinin anında kullanılabilir olması, uygun HLA uyumlu donörlerden elde edilen spesifik hücre bankaları sayesinde mümkün olabilir, bu da sorunun çözümüne katkı sağlayabilir [246]. Hedeflenen T hücresi spektrumunun genişlemesi için en uygun spesifik viral epitoplara şu anda araştırma konusudur [247]. Yanıt veren T lenfositlerinde yapılacak genetik modifikasyonlar, daha uzun süre hayatta kalmalarını sağlayabilir ve daha sonra hastalığın önlenmesinde de rol oynayabilir [248]. Ambalathingal ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, BKV'ye reaktif T lenfositlerinin adoptif immünoterapi ile transferinin BKV ile ilişkili hastalıkları iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu ve BKVN veya hemorajik sistiti olan hastalar için önemli bir terapötik fayda sağlayabileceğini göstermektedir [249]. BKV antijenleri için immünojenik T hücresi epitoplalarının karmaşık belirleyicileri ve T hücresi genişletme protokollerinin optimizasyonu üzerine daha fazla araştırma yapılması, BKV ile ilişkili hastalıkların tedavisinde bu immünoterapötik prosedürlerin geliştirilmesine ve ardından pratik kullanımına yardımcı olacaktır.

Yakın zamanda yapılmış preklinik çalışma, sülfonilüre olan glibenklamidin potansiyel olarak BKV enfeksiyonu için terapötik bir ajan olarak yeniden tasarlanabileceğini göstermiştir. Bu ajanlar, potansiyel olarak önemli bir konak faktörü olan kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyicisinin (CFTR) aktivitesini bozarak proksimal tübül epitel hücrelerinde BKV enfeksiyonunu inhibe edebileceği düşünülmektedir [250]. Ancak, bunu doğrulayabilecek daha geniş kapsamlı, randomize kontrolü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.7.4. İmmüsupresyonun Yeniden Başlatılması

Çeşitli çalışmalar BKV enfeksiyonlarının uzun süreli takipte, de novo donöre özgü antikorların gelişimiyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür [211, 214, 251]. De novo donöre özgü antikorlar ve buna sekonder rejeksiyon gelişimi kötü greft sağkalımı ile ilişkilendirilirken [252], tedavi edilmiş BKV enfeksiyonları olan alıcılar üzerindeki etkisi net değildir. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan bir çalışma, düşük seviyeli veya çözülmüş BKV'li hastalarda immüsupresyonun yeniden artırılmasının faydalı olabileceğini öne sürmüştür [253]. Bununla birlikte, BKV enfeksiyonunun klirensini takiben immüsupresyonu artırma zamanlaması ve kararları ile ilgili olarak net bir protokol bulunmamaktadır. Ancak bu karar bireyselleştirilmeli ve hastaların altta yatan immünolojik riskine, BKV enfeksiyonunun boyutuna ve viral yükün azaltılmasındaki başarıya bağlı olmalıdır. İmmüsupresyonun artırılması halinde BKV enfeksiyonunun nüksünü izlemek için serum kreatinin ve BKV viral yükünün RT-PCR ile yakından izlenmesi gerekmektedir [176, 210].

2.4.8. BKV Nefropatisi ve Akut Rejeksiyon

Biyopsisinde eşzamanlı BKV nefropatisi ile birlikte veya BKV nefropatisini tedavi etmek için immüsupresyonun azaltılmasından hemen sonra rejeksiyon görülen alıcıların tedavisi halen tartışmaya açık bir konudur. BK viremi veya BKVN'si olan bu nedenle immüsupresyonu azaltılan hastaların %8 ile 12'sinde akut rejeksiyon gelişebilmektedir [126, 163, 209]. İmmüsupresif tedavinin azaltılmasının ardından takiplerinde serum kreatinin düzeyi yükselen hastalarda muhakkak akut rejeksiyondan şüphelenilmelidir. Böyle bir durumda böbrek biyopsisi düşünülmelidir, bu şekilde

olası rejeksiyonun atlanmaması sağlanabilir. Ancak histolojik olarak, akut rejeksiyon ile hali hazırda var olan BKVN'yi birbirinden ayırmak zordur.

Biyopsilerin yarısından fazlasında tübülit görülebilir [60, 63, 118] ve immüsupresyonun azaltılması alıcıların %10 ile 30'unda altta var olan rejeksiyonu hızlandırabilir [62, 121, 123, 254]. İnfiltrate olan mononükleer hücreler BKV'ye spesifik ve/veya allospesifik bir yanıtı temsil edebilir ve bunların tedavisi tartışmalıdır [255, 256]. BKV nefropatisini akut rejeksiyonla karşılaştıran çalışmalar, inflamatuvar hücre oranı ve tipi [155, 257], protein ekspresyonu ve proteomik profiller ile gen ekspresyonu profillerinde farklılıklar tespit etmiştir [155, 258]. Ancak, bu farklılıklar immüsupresyonda değişiklik yapıldıktan sonra seri olarak karakterize edilmemiştir. Klinik olarak, pulse steroid uygulanmasından sonra greft fonksiyonunun ayrı ayrı iyileştiğini, stabil kaldığını ve kötüleştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur [57, 121, 259]. Başlangıçta immüsupresyonu arttırılan alıcılar ile immüsupresyonu azaltılan alıcıları karşılaştıran Çelik ve arkadaşları, kısa steroid tedavisi ile tübülit veya kreatininde kısa veya uzun vadede anlamlı bir iyileşme bulamamıştır [259]. İlk 8 hafta içinde yapılan biyopsilerde, histolojik viral yük; başlangıçta immüsupresyon azaltılan ile immüsupresyon arttırılan gruplar arasında anlamlı bir iyileşme göstermiş, ancak daha sonraki biyopsilerde benzer olmuştur. Ancak, güçlü peritübüler kapiller C4d boyanması, vaskülit, glomerülit veya interstisyel hemoraji gibi atipik özelliklerin varlığı rejeksiyonu destekleyecek ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirecektir [257, 260].

2.4.9. Retransplantasyon

BKV enfeksiyonuna sekonder greft kaybı, sonraki nakillerde BKVN nüksü için bir risk faktörüdür. Yeniden nakil öncesinde BKV seviyelerinin tespit edilemeyecek düzeye indirilmesi ve nakil sonrası yakın BKV PCR takibi mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir [210, 261]. Bununla birlikte, retransplantasyondan önce nakil nefrektomiye ilişkin olarak, potansiyel bir reenfeksiyon kaynağını ortadan kaldırmak mantıksız görünmese de nakil nefrektomiye ilişkin kanıtlar vaka raporları ve vaka serilerinden elde edildiği için kanıt seviyesi düşüktür [262, 263]. BK viremisinin temizlenmesinden sonra yapılan retransplantasyonda, indüksiyon tedavisi kontrendike

değildir; ancak uzun süreli yoğun idame immünyosupresyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Hirsch ve ark.'nın yaptığı bir derlemede, BKVN'ye bağılı böbrek allograft kaybindan sonra retransplantasyon yapılmış 118 vakanın üç yıllık greft sağkalımı %93 olarak saptanmıştır. Vakaların yaklaşık yarısında ilk greftin cerrahi olarak çıkarıldığı bu derlemede, bu yaklaşımın tekrarlayan BKV viremisine ve BKVN'ye karşı koruma sağlamadığı gösterilmiştir [264]. Bu derlemenin önerileri arasında, persistan BK viremisi olan hastaların retransplantasyonunda, BKV'ye spesifik immün kontrolün ortaya çıktığını gösteren en az 2 log₁₀ kopya/mL'lik belirgin bir düşüş sağlanması ve primer greft nefrektomisi yapılması gerektiği yer almaktadır [264, 265].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif vaka-kontrol çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı Nefroloji Polikliniği'ne başvurmuş böbrek nakil alıcısı hastalarda yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın Zamanı

Araştırma, etik kurul onayı alındıktan sonra, 1 Ocak 2024– 1 Ağustos 2024 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.4. Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Araştırma Grubu

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 01.01.1999-31.12.2023 tarihleri arasında böbrek nakli yapılmış hastalar
- Nefroloji polikliniğinde Z94.0 (Böbrek Nakli) tanı koduyla takip edilmiş olan hastalar
- 18 yaş ve üstünde olan hastalar
- Böbrek nakli sonrası alınmış kan ve idrar örneklerinde veya yapılmış böbrek biyopsisinde en az 1 kez BK Polyomavirüsü izole edilerek BKV enfeksiyon tanısı alan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- 18 yaşın altında olan hastalar
- Nakil sonrası kan veya idrardan BK Polyomavirüs PCR tetkiki gönderilmeyen hastalar
- Nakil sonrası en az 1 kez kan veya idrar BK Polyomavirüs PCR tetkiki gönderilmesi veya renal biyopsi yapılmasına rağmen BKV izole edilemeyen hastalar

3.5. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

Araştırma kriterleri neticesinde, araştırmaya dahil edilmeye uygun olan hastaların veri toplama formunda yer alan bilgileri toplanmıştır (Bkz. Ek-1).

Böbrek naklinden sonra en az bir adet serumda veya idrarda BKV PCR pozitifliği olan ve/veya yapılan allograft biyopsisinde Banff sınıflandırma sistemine göre BKVN tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Dahil edilme kriterlerine uygun olan hastaların Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik kayıt sistemi (Nucleus) üzerinden demografik bilgileri, cinsiyet, yaş, boy-kilo, vücut kitle indeksi, primer renal tanı, tanı yaşı, nakil öncesinde diyaliz öyküsü olup olmadığı, böbrek nakil tarihi, nakil oduğundaki yaşı, kadavra veya canlı donör, rejeksiyon öyküsü, kullanılan immüsupresif ilaçlar, kümülatif glukokortikoid dozu, ek hastalıklar (Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hipertiroidi, hipotiroidi, ritim bozukluğu vb.), aldığı kümülatif immüsupresyon, indüksiyon tedavisi, HLA tipleri, ABO ve Rh uyumu, alıcı-donör arasında ABO, Rh uyumu, HLA mismatch oranı, ürolojik cerrahi geçirip geçirmediğine bakılmıştır.

Ayrıca hastanın laboratuvar değerlerinden serum kreatinin (mg/dl), fosfor (mg/dl), kalsiyum (mg/dl), sodyum (mEq/L), potasyum (mEq/L), klor (mEq/L), albümin (g/dl), hemoglobin (g/dl), ürik asit (mg/dl), BUN seviyesi (mg/dl), serum 25-OH Vitamin D (mikrog/L), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) (mm/saat), CRP değeri (mg/dl), hastaların takip süresi verileri kayıt altına alınmıştır.

BKV enfeksiyonu için immüsupresif doz azaltımı yapılan hastalar ayrıca incelenerek azaltma yaklaşımları sınıflandırıldı. Oluşturulan şemalara göre bu hastaların greft fonksiyonları (Enfeksiyon kabul edilen tarihle beraber sonraki 3. – 6. – 9. – 12. aylardaki değerleriyle) ve sağkalımları değerlendirildi. Remisyona ulaşan hastalar için de benzer bir yöntemle ilk olarak immüsupresyon artırılıp arttırılmadığına bakıldı. İmmüsupresyon arttırılanlarda ise sınıflandırma yapılarak (mTORi eklenmesi, MMF dozu arttırılan ve/veya Takrolimus hedef çukur seviyesi arttırılması gibi) immüsupresyon arttırımı ile birlikte greft fonksiyonları (Remisyon kabul edilen tarihle beraber immüsupresyon artışı yapılan tarih, 3. ve 6. aylardaki değerleriyle) ve rejeksiyon durumları incelendi. Bunun sonucuna göre etkin ve güvenilir bir immüsupresif stratejisi oluşturulmaya çalışıldı.

BKV remisyonundan sonra immüsupresyonu artan hasta grubunda, aşırı immüsupresyonu düşündüren bir komplikasyon veya disfonksiyon gelişmesi halinde relaps BKV açısından da taranmıştır. İmmüsupresyonda artışın ardından klinisyenin

daha sonra immünsüpresyon düzeyini azaltmasına neden olan viral yük artışı gerçekleşirse, relaps BKV olarak değerlendirildi.

3.6. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Nefroloji Kliniği'nde BKV Tarama Protokolü

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Nefroloji kliniği olarak, son 3 yıldır renal nakil hastalarını rutin tarama programımız doğrultusunda tarıyoruz. Daha öncesinde rutin taramadan ziyade, allograft disfonksiyonu saptadığımız hastalarda endikasyon koyarak tarayabiliyorduk. Bunun sebebi olarak laboratuvar kit temininde zorluk ve SUT kurallarınca sadece yatan hastalara bu tetkik istenebilmesi gösterilebilir. Ancak şu an, hastada allograft fonksiyonundan bağımsız nakil sonrası dönemde ilk altı ay ayda bir, sonraki dönemde iki yıla kadar üç ayda bir rutin olarak idrar ve/veya serum BKV PCR taraması yapmaktayız.

3.7. Etik Kurul Onayı

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunulmuştur. Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'ndan SBA 23/481 proje numarasıyla 19/12/2023 tarihinde onay alınmıştır (Bkz. **Ek-2**).

3.8. İstatistiksel Analiz

Veri analizi sürecinde GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Boston, ABD), RStudio 2024.04.1 (Posit PBC, Auckland, Yeni Zelanda) ve SPSS Statistics 25 (IBM, New York, ABD) yazılımları kullanılmıştır. Araştırma bulgularının analizinde tanımlayıcı özellikleri incelemek amacıyla yüzde dağılımları alınmış, verilerin merkezi eğilim ve yaygınlık ölçütleri (ortalama, ortanca, standart sapma) hesaplanmıştır. Numerik değişkenlerin dağılımına göre homojense ortalama ve standart sapma, heterojense ortanca ve IQR (%25-%75 dağılım aralığı) hesaplanmıştır.

Grupların analiz öncesinde normallik dağılımı “Shapiro-Wilk testi” ve “Kolmogorov-Smirnov testi” kullanılarak değerlendirilmiştir. Gruplardan en az birinin normal dağılım göstermediği durumlarda non-parametrik testler, tüm grupların normal dağıldığı durumlarda ise parametrik testler tercih edilmiştir. İki grubun sayısal ölçümlerinin karşılaştırılmasında “Bağımsız Örneklem t Testi” veya “Mann-Whitney U Testi” kullanılmıştır. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin karşılaştırılmasında ise “Tek Yönlü ANOVA (Varyans Analizi) Testi” veya “Kruskal-Wallis Testi” uygulanmıştır. Tek Yönlü ANOVA testi sonrasında çoklu karşılaştırmalar için “Tukey Testi”, Kruskal-Wallis testi sonrasında ise “Dunn Testi” post hoc test olarak kullanılmıştır. İki'den fazla grubun en az iki değişkenli karşılaştırılmasında “İki Yönlü ANOVA Testi” uygulanmış ve bu testlerin ardından çoklu karşılaştırmalar için “Tukey Testi”, “Dunn Testi” veya “Bonferroni Testi” post hoc test olarak seçilmiştir.

Ayrıca ilaç düzeyleri, İdrar-Kan BKV DNA PCR titreleri, kreatinin, GFH ve proteinürilerin tedavi değişiklikleri altında, zaman ve tedavi grubu faktörlerinin etkisini belirlemek amacıyla Tekrarlı Ölçümlü ANOVA (RANOVA); ancak sansürlü veri olması durumunda RANOVA yerine Karışık Doğrusal Model (Mixed Linear Model, MLM) kullanılmıştır. Bu analizlerde zaman ve tedavi grubu faktörleri, bağımsız değişken olarak, tekrarlı ölçülen parametreler (kreatinin, GFH, Kan BKV DNA PCR titresi gibi) ise bağımlı değişken olarak belirlenmiştir. Zaman faktörü, BKV enfeksiyonu süresince yapılan rutin sıralı ölçümleri nitelemektedir

İki sayısal ölçüm arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla parametrik test olarak “Pearson Korelasyon Testi”, non-parametrik test olarak ise “Spearman Korelasyon Testi” kullanılmıştır. Bu testlerin sonuçlarına göre elde edilen korelasyon katsayısı (r) değerleri; 0,2-0,4 aralığında düşük, 0,4-0,6 aralığında orta, 0,6-0,8 aralığında yüksek ve 0,8-1 aralığında ise çok yüksek düzeyde ilişki olarak yorumlanmıştır. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası olası risk faktörleri kullanılarak tedavi sonucunda rejeksiyon gelişmesindeki öngörmedeki bağımsız belirleyicileri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı.

Yapılan ileri analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri (Tip-1 hata düzeyi) %95 güven aralığında $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Çalışma Akış Şeması

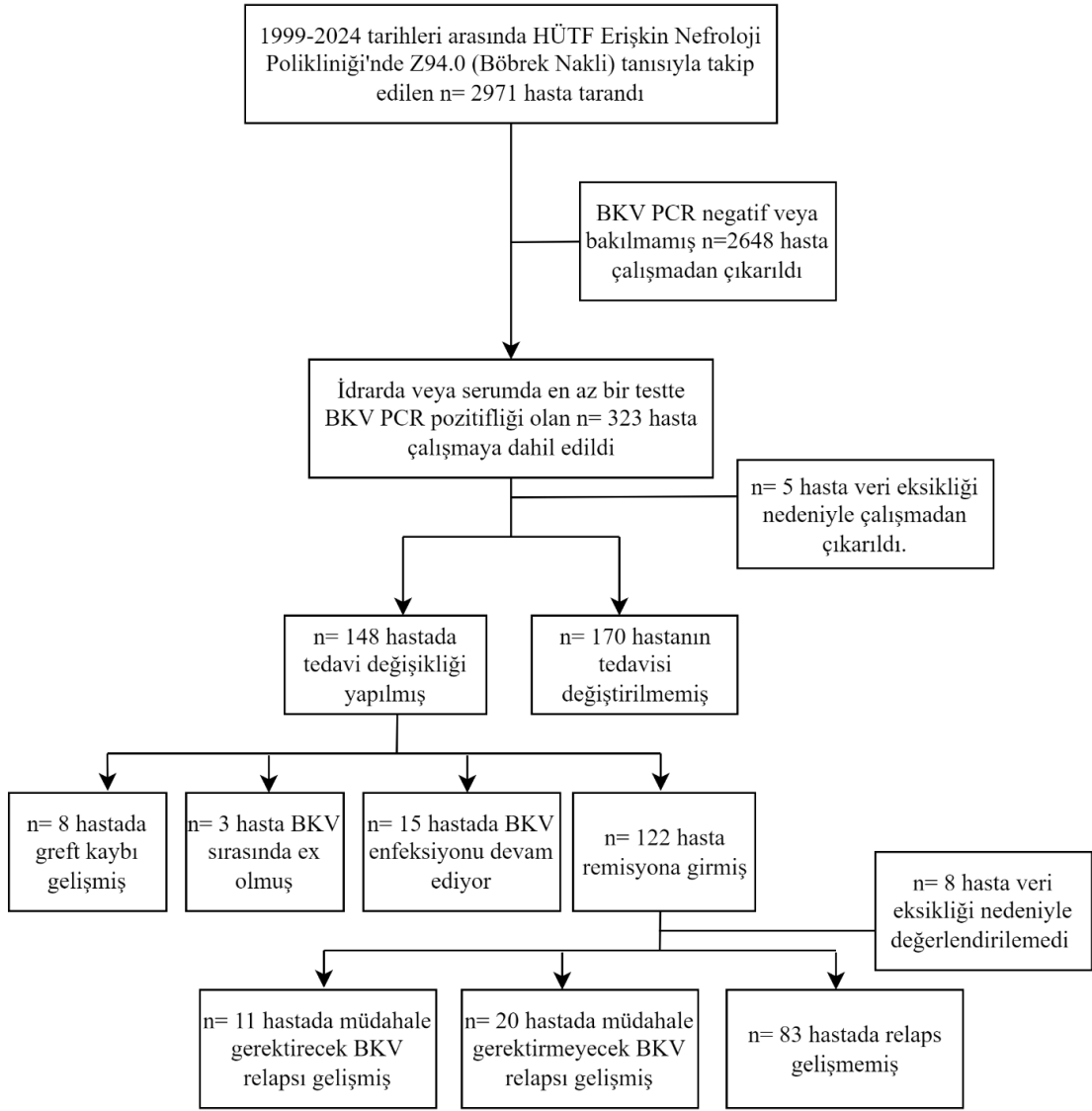
1999-2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Erişkin Nefroloji polikliniği'nde toplam 2971 hasta Z94.0 (Böbrek Nakli) tanısıyla takip edildiğini saptadık. Bu hastaların 2648'i (%89'u) BKV PCR testi bakılmadığından, sehven yanlış tanı kodu girildiğinden veya herhangi bir idrar ve/veya serumda BKV PCR pozitifliği, renal biyopside BKVN bulgusu saptanmadığından ötürü çalışmaya dahil edilmemiştir.

BKV enfeksiyonu olan 323 hastada 5 kişi ise yetersiz veri veya sansürlü verisinin olmasından ötürü çalışmaya alınmamıştır. Geriye kalan 318 hasta, BKV enfeksiyonu için tedavi değişiklikleri açısından değerlendirilmiş olup "BKV enfeksiyonu için tedavi değişikliği yapılanlar (n= 148, %46,5), BKV enfeksiyonu için tedavi değişikliği yapılmayanlar (n= 170, %53,5) olarak ikiye ayrıldı.

Tedavi değişikliği yapılan 148 hastanın klinik sonuçlarını değerlendirdiğimizde, bu hastaların 8'inde (%5,4) greft kaybı geliştiğini, 3 hastanın (%2) BKV enfeksiyonu sırasında exitus olduğunu, 15 hastada (%10,1) enfeksiyonun halen devam ettiğini, 122 hastada (%82,4) ise remisyona ulaştığını saptadık.

Remisyona giren 122 hastanın remisyona sonrasındaki izlemine baktığımızda 8 hastanın sansürlü veriye sahip olmasından ötürü dışladığımızda geriye kalan 114 hastanın 11'inde (%9,6) tekrardan müdahale gerektirecek BKV enfeksiyonu (relaps) geliştiğini, 20 hastada (%17,6) müdahale gerektirmeyecek boyutta BKV viremi/virürisi geliştiğini, geri kalan 83 hastada ise (%72,8) BKV enfeksiyonu gelişmediğini saptadık (**Şekil 4.1**).

BKV enfeksiyonu geçiren hastaların nakil olduğu merkez ve elektronik sistem altındaki kayıtlarını incelediğimizde hastaların %21,6'sının (n=70) HÜTF dışında nakil olduğunu görmekteyiz (**Tablo 4.1**).



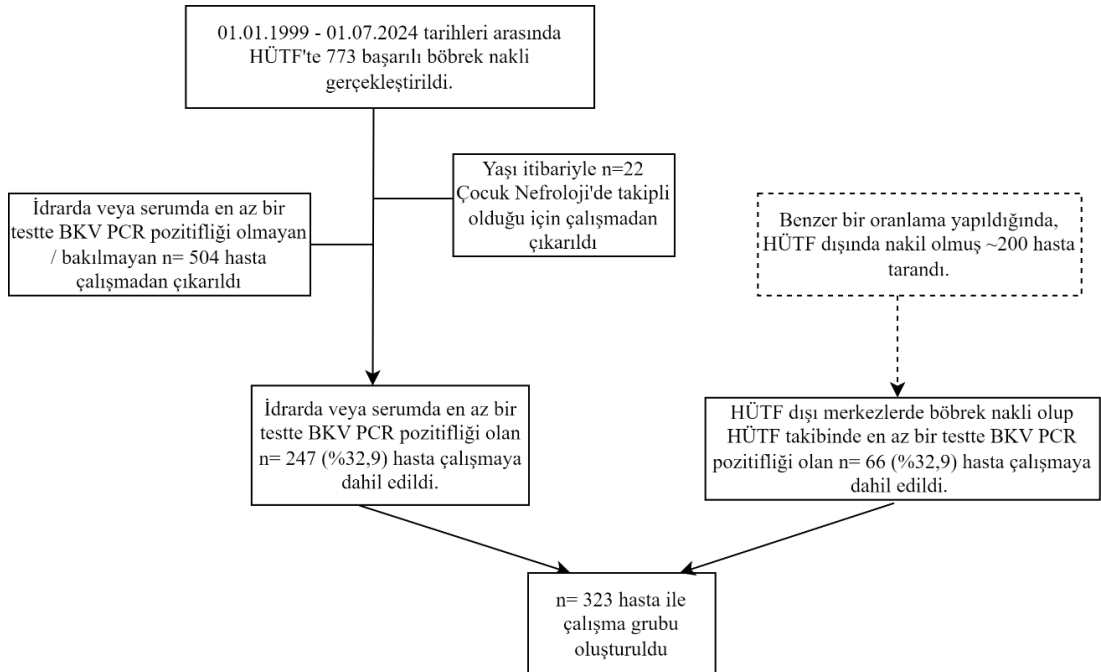
Şekil 4.1. Çalışma Akış Şeması

Tablo 4.1. BKV Enfeksiyonu Saptanan Hastaların Nakil Oldukları Merkez ve Nakil Tarihlerine göre Dağılımı

	Toplam (n= 323)	HÜTF'te Nakil Olanlar (n=253)	HÜTF dışında Nakil Olanlar (n=70)
01.01.1999'dan önce nakil olanlar (n, %)	10 (%3,1)	6 (%2,4)	4 (%5,7)
01.01.1999'dan sonra nakil olanlar (n, %)	313 (%96,9)	247 (%97,6)	66 (%94,3)
HÜTF: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi			

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi olarak 01.01.1999 itibariyle elektronik sistem kaydına başlanmış ve 01.01.2014'ten itibaren Nucleus© Bilgi Yönetim Sistemi'ne geçilmiştir. Ulaşılan kayıtların 1999'dan sonra sistematik olması ve Nakil Koordinatörlüğü'nce titizlikle tutulan kayıtlar doğrultusunda bir prevalans çalışması yapmak istersek; 01.01.1999'dan itibaren HÜTF'te 773 adet başarılı böbrek nakli operasyonu uygulanmıştır. Bu sayının 22'si yaşı itibariyle şu an için Çocuk Nefroloji takibinde olup Erişkin Nefroloji poliklinik girişi olmadığı için dışarıda bırakıldığında, geriye 751 hasta kalmaktadır.

Bu 751 hasta içinde herhangi bir şekilde tespit edilmiş BKV enfeksiyonu olan 247 hasta olmasından ötürü, HÜTF'te böbrek nakli olmuş hastaların %32,9'unda, nakil sonrasındaki dönemde BKV enfeksiyonu geçirdiğini saptadık ve bu saptadığımız oran da literatürdekiyle uyumludur. Benzer bir oranlamayı Hacettepe-dışı merkezde nakil olmuş, BKV enfeksiyonlu 66 hastaya uyguladığımızda 200 hasta sayısına ulaşmaktayız. Bu doğrultuda biz bu çalışmayı $751+200 = 951$ böbrek nakilli hasta üzerinde gerçekleştirmiş olduğumuzu saptadık (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hastaların Nakil Oldukları Merkez ve Nakil Tarihlerine göre Dağılımı

Çalışmamızda n=170 hastada BKV enfeksiyonu saptanmasına rağmen tedavi değişikliği yapılmadığını belirtmiştik. Bu hastalara ne için tedavi değişikliği yapılmadığını incelediğimizde, n=129 (%75) hastada BKV PCR titresinin düşük düzeyde seyretmesiyle birlikte allograft disfonksiyonu gelişmediği için, n=15 (%8,8) hastada ise gözden kaçtığı için tedavi değişikliği yapılmadığını saptadık (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. BKV Enfeksiyonu Olup Tedavi Değişikliği Yapılmayan Grup Özellikleri

BKV Viremisi / Virürisi olup da müdahale edilmeyen grup (n=170)	
Müdahale Edilmeme Nedenleri (n, %)	
Düşük titre düzeyinde seyredip anlamlı bir allograft disfonksiyonu yaratmadığı için	129 (%75,9)
Gözden kaçtığı için	15 (%8,8)
Takibe gelmediği / Exitus gerçekleştiği için	5 (2,9)
Fark edilen ancak izleminde kontrol titre düzeylerinde gerilediği / negatifleştiği için	21 (%12,4)

Son 3 yılda HÜTF'te nakil olmuş hastaların demografik bilgileri ve BKV açısından protokole uygun olarak tarama sıklığını ele almak için bir pilot çalışma gerçekleştirdik. Bu çalışma sonucunda yapılan yıllık nakillerin 4/5'ini erişkin popülasyona uyguladığımızı ve yapılan bu nakillerin %90'dan daha fazlasının canlı donörlerden sağlandığını görüyoruz. Hastalarımızın tamamının rutin tarama programı çerçevesinde en az bir kere idrar veya serum PCR tetkikiyle BKV açısından tarandığını saptadık (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. 2022-2024 Arası Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde Yapılan Nakillerin Özellikleri ve BK Taranma Sıklığı

	2022	2023	2024 İlk 6 ay
Yaş Özelliği (n, %)			
<i>Pediyatrik</i>	6 (%18,2)	6 (%11,5)	4 (%12,1)
<i>Erişkin</i>	27 (%81,8)	46 (%88,5)	29 (%87,9)
Donör Tipi (n, %)			
<i>Canlıdan</i>	32 (%96,9)	48 (%92,3)	31 (%93,9)
<i>Kadaverik</i>	1 (%3,1)	4 (%7,7)	2 (%6,1)
Exitus Varlığı (n, %)	0 (%0)	1 (%1,9)	1 (%3)
BKV PCR Bakılma Durumu (n, %)			
<i>İdrar BKV PCR Bakılmayan</i>	0 (%0)	0 (%0)	1 (%3)
<i>Serum BKV PCR Bakılmayan</i>	2 (%6,1)	7 (%13,5)	2 (%6,1)
TOPLAM	33	52	33

4.2. Demografik Bilgiler ve Hastaların Genel Özelliklerine Göre Dağılımları

Hastalar BKV için tedavi değişikliği yapılanlar ve yapılmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Çalışmamızdaki 318 hastanın 127'si (%40) kadın, 191'i (%60) erkekti. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,26). Çalışmamızda yaş ortalaması 42,6±14,82 olup tedavi değişikliği yapılan grupta 42,02±15,1 iken, yapılmayan grupta ise 43,1±14,59 idi.

Hastalar, KBH etiyolojilerine göre sınıflandırıldığında en sık 3 primer tanının n=94 hastanın (%29,5) glomerülonefrit, n=77 (%24,1) hastanın ürolojik hastalıklar, n=41 hastanın (%12,8) hipertansiyon olduğu görüyoruz. Hastaların komorbid hastalıkları incelendiğinde ise 188 hastanın (%59,1) hipertansiyonu, 66 hastanın (%20,7) diabetes mellitusu, 48 hastanın (%15) hiperlipidemisi, 35 hastanın (%11) koroner arter hastalığı olduğunu görüyoruz.

Hastaların VKİ ortalaması ele alındığında, $23,91 \pm 4,32 \text{ kg/m}^2$ şeklinde olup gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p=0,15$). Primer hastalıklara ve komorbid hastalıklara bakıldığında herhangi bir hastalık için tedavi değişikliği yapılan ve yapılmayan grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4. Demografik Bilgiler

	Toplam (n= 318)	Tedavi Değişikliği Yapılan (n=148)	Tedavi Değişikliği Yapılmayan (n=170)	P değeri
Cinsiyet (n, %)				0,26 [†]
<i>Kadın</i>	127(%39,9)	64 (%43,2)	63 (%37,1)	
<i>Erkek</i>	191(%60,1)	84 (%56,8)	107 (%62,9)	
Nakil Oldukları Yaş (Ortalama \pm SS.)	42,6 \pm 14,82	42,02 \pm 15,1	43,1 \pm 14,59	0,51 [¥]
VKİ (kg/m²) (Ort. \pm SS)	23,91 \pm 4,32	23,53 \pm 4,11	24,24 \pm 4,49	0,15 [¥]
Primer Tanı (n, %)				
Glomerulonefrit	94 (%29,5)	46 (%31,1)	48 (%28,2)	0,86 [†]
Ürolojik Hastalıklar	77 (%24,1)	37 (%25)	40 (%23,5)	0,46 [†]
Hipertansiyon	41 (%12,8)	18 (%12,2)	23 (%13,5)	0,87 [†]
Tip 2 Diabetes Mellitus	12 (%3,7)	7 (%4,7)	5 (%2,9)	0,15 [‡]
PKBH	14 (%4,4)	7 (%4,7)	7 (%4,1)	0,79 [†]
FMF	15 (%4,7)	10 (6.8)	5 (%2.9)	0,10 [‡]
Diğer / Bilinmiyor	65 (%20,4)	23 (%15.5)	42 (%24,8)	
Komorbid Hastalıklar (n, %)				
Hipertansiyon	188 (%59,1)	86 (%67,2)	102 (%69,9)	0,83 [†]
Tip 2 Diabetes Mellitus	66 (%20,7)	26 (%20,3)	40 (%27,4)	0,95 [†]
Hiperlipidemi	48 (%15)	20 (%15,6)	28 (%19,2)	0,46 [†]
Koroner Arter Hastalığı	35 (%11)	16 (%12,5)	19 (%13)	0,98 [†]
Aritmi	22 (%6,9)	8 (%6,3)	14 (%9,6)	0,05 [†]
Hipotiroidizm	30 (%9,4)	19 (%14,8)	11 (%7,5)	0,63 [†]

Hiperparatiroidizm	12 (%3,7)	6 (%3.5)	6 (%4.1)	0,81 [‡]
Osteoporoz	14 (%4,4)	5 (%3.4)	9 (%5.3)	0,41 [‡]

PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı; FMF: Ailesel Akdeniz Ateşi; SS: Standart Sapma; VKİ: Vücut Kitle İndeksi
 Gruplar arası karşılaştırma: †: Ki-Kare Testi, ‡: Bağımsız Örneklem T testi, ‡: Fisher'in Kesin Olasılık Testi ile yapılmıştır.

Çalışmaya aldığımız hastaların transplantasyon öncesi renal replasman tedavi bilgilerine baktığımızda toplamda 53 hastanın (%16,7) periton diyalizi öyküsü, 199 hastanın (%62,5) hemodiyaliz geçmişi vardı. Nakil tiplerine baktığımızda nakillerin 98'i (%30,8) preemtiv nakil şeklindeydi.

BKV enfeksiyonu gelişmiş hastaların 19'u (%5,9) daha önce böbrek nakli olup greft kaybıyla sonuçlandığı için ikinci böbrek nakli olan hastalardı. Hastaların 14'ünün (%4,4) greft nefrektomi, 21'inin (%7,6) nativ nefrektomi öyküsü vardı.

Hastaların BKV enfeksiyonu öncesinde rejeksiyon öykülerine baktığımızda n=132 hastada (%41,5) rejeksiyon geçirmiş, rejeksiyon tiplerini kontrol ettiğimizde T hücre aracılı rejeksiyon 68'inde (%21,3), antikor aracılı rejeksiyon 35'inde (%11), her ikisinin kombine olarak görüldüğü mikst tip 17'sinde (%5,3) mevcuttu. Her iki grupta rejeksiyon tipleri benzer dağılım göstermekteydi (p=0,85).

Nakilden tarihinden sora gelişen ilk rejeksiyona kadar geçen sürelerle baktığımızda tüm grupta ortancası 7 ay (0-71,5)'di. Tedavi değişikliği yapılan grupta bu süre 2 ay (0-15) iken; tedavi değişikliği yapılmayan grupta bu süre 32 aydı (3-97) ve bu iki grup arasındaki farkın, istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu gördük (p<0,001) (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.5. Hastaların BKV Enfeksiyonu Öncesindeki Dönem Bilgileri

	Toplam (n= 318)	Tedavi Değişikliği Yapılmış (n=148)	Tedavi Değişikliği Yapılmamış (n=170)	P değeri
Pretransplant Hemodiyaliz (n, %)	199 (%62,5)	90 (%60,8)	109 (%64,1)	0,54 [‡]
Pretransplant Periton Diyalizi (n, %)	53 (%16,7)	33 (%22,3)	20 (%11,8)	0,012[‡]
Preemptiv Böbrek Nakli (n, %)	98 (%30,8)	48 (%32,4)	50 (%29,4)	0,56 [‡]
Pretransplant Ürolojik Cerrahi (n, %)	89 (%27,9)	39 (%26,4)	50 (%29,6)	0,52 [‡]
BKV Öncesinde Greft Kaybı (n, %)	19 (%5,9)	8 (%5,4)	11 (%6,5)	0,69 [‡]
BKV Öncesinde Nefrektomi	35 (%11)	17 (%11,5)	18 (%10,6)	0,8 [‡]
BKV Öncesinde Rejeksiyon (n, %)	132 (%41,5)	62 (%42,5)	70 (%41,4)	0,85 [‡]
<i>T Hücre aracılı Rejeksiyon (n, %)</i>	78 (%59,1)	39 (%62,9) _a	39 (%55,7) _a	
<i>Antikor aracılı Rejeksiyon (n, %)</i>	35 (%26,5)	12 (%19,3) _a	23 (%32,9) _a	0,25 [‡]
<i>Mikst tip Rejeksiyon (n, %)</i>	17 (%12,8)	9 (%14,5) _a	8 (%11,4) _a	
<i>Bilinmiyor (n, %)</i>	2 (%1,51)	2 (%3,2)	0 (%0)	
Nakilden sonra İlk Rejeksiyona kadar geçen süre (Ay) (Ort - ÇAA)	7 (0-71,5)	2 (0-15)	32 (3-97)	<0,001[¥]
VKİ: Vücut Kitle İndeksi; SS: Standart Sapma; ÇAA: Çeyreklikler arası aralık. Gruplar arası karşılaştırma: †: Bağımsız Örneklem T Testi; ‡: Ki-Kare Testi; ¥: Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.				

Donör bilgilerine bakacak olursak, böbrek nakli olan 318 hastanın 251'sinin (%78,9) canlı vericisi varken; 67'sinin (%21,1) kadavradan nakli gerçekleştirilmiş. Donör yakınlıklarına bakıldığında en sık olarak 1. Dereceden akrabalarından (n=128, %42,6) alındığını, ikinci en sık olarak da akrabalık olmayan donörlerden (n=107, %35,6) alındığını görüyoruz. Donörlerin cinsiyet dağılımına bakıldığında çoğunluğunun kadınlardan (n=172, %59,1) oluştuğu, donörlerin nakil tarihindeki ortalama yaşlarının $47,31 \pm 12,6$ yıl olduğu ve VKİ ortalamasının $27,14 \pm 4,2$ kg/m² olduğu görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Donör Bilgileri

	Toplam (n= 318)	Tedavi Değişikliği Yapılmış (n=148)	Tedavi Değişikliği Yapılmamış (n=170)	P değeri
Donör Tipi (n, %)				0,54 [‡]
<i>Canlı</i>	251 (%78,9)	119 _a (%80,4)	132 _a (%77,6)	
<i>Kadaverik</i>	67 (%21,1)	29 _a (%19,6)	38 _a (%22,4)	
Donör Yakınlık Derecesi				0,53 [‡]
<i>1. Dereceden Akraba</i>	128 (%42,6)	57 _a (%41,3)	71 _a (%43,8)	
<i>2. Dereceden Akraba</i>	43 (%14,3)	22 _a (%15,9)	21 _a (%13)	
<i>3. Dereceden Akraba</i>	15 (%5)	4 _a (%2,9)	11 _a (%6,8)	
<i>4. Dereceden Akraba</i>	7 (%2,3)	3 _a (%2,2)	4 _a (%2,5)	
<i>Akrabalık yok</i>	107 (%35,6)	52 _a (%37,7)	55 _a (%34)	
<i>Bilinmiyor</i>	18 (%5,6)	10 (%6,7)	8 (%4,7)	
Donör Cinsiyeti (n, %)				0,67 [‡]
<i>Kadın</i>	172 (%59,1)	81 _a (%57,9)	91 _a (%60,3)	
<i>Erkek</i>	119 (%40,9)	59 _a (%42,1)	60 _a (%39,7)	
<i>Bilinmiyor</i>	27 (%8,5)	8 (%5,4)	19 (%11,1)	
Donör Yaşı (Ortalama±SS)	47,31±12,6	47,23±11,52	47,4±13,6	0,92 [¥]
Donör VKİ'si (kg/m²) (Ortalama ± SS)	27,14 ± 4,2	26,93 ± 4,23	26,94 ± 4,18	0,49 [¥]

Nakil HÜTF'te mi Yapıldı?				0,009 [‡]
<i>Evet</i>	249	125 (%85)	124 (%72,9)	
<i>Hayır</i>	69	22 (%15)	47 (%27,1)	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi; HÜTF: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi; SS: Standart Sapma
 Gruplar arası karşılaştırma: ‡: Ki-Kare Testi; ¥: Bağımsız Örneklem T testi ile yapılmıştır.

Hastaların transplantasyon ilişkili bilgileri kontrol edildiğinde verisi bilinen hastaların tamamında ABO uyumu olduğu, 198 hastada (%82,5) Rh uyumu olduğu görüldü. HLA uyumsuzluk oranlarına bakıldığında, verisi bilinen hastalar içinde en çok 3/6 şeklinde uyumsuzluk olduğu (%32,6), dağılıma bakıldığında ortancasının 3/6 olduğu görüldü (25. Persentil 2; 75. Persentil 6,25 idi). 18 hastada HLA tam uyumun (0/6) olduğu, 12 hastanın ise HLA tam uyumsuz (6/6) olduğu saptandı.

Nakil ameliyatı sırasında ortanca soğuk iskemi süresi 35 (30-55) dk olduğu, ortanca sıcak iskemi süresinin 2 (1-2) dk olduğu saptandı. 142 hastanın (%44,6) cerrahi sonrasında cerrahi ilişkili komplikasyon geliştiği ve bunların çoğunluğunun da kanama / koleksiyon olduğu (n= 40, %28,2) dikkati çekmektedir (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7. Transplantasyon İlişkili Bilgiler

	Toplam (n= 318)	Tedavi Değişikliği Yapılmış (n=148)	Tedavi Değişikliği Yapılmamış (n=170)	P değeri
ABO Uyumu (n, %)				-
<i>Var</i>	251 (%79)	128 (%86,5)	123 (%76,4)	
<i>Yok</i>	0	0	0	
<i>Bilinmiyor</i>	67 (%21)	20 (%13,5)	47 (%27,6)	
HLA Uyumsuzluk Oranı (n, %)				0,17 [‡]
<i>0/6 (Tam Uyum)</i>	18 (%5,6)	6 _a (%4)	12 _a (%7)	
<i>1/6</i>	21 (%6,6)	9 _a (%6)	12 _a (%7)	
<i>2/6</i>	48 (%15,1)	26 _a (%17,6)	22 _a (%12,9)	
<i>3/6</i>	78 (%24,5)	39 _a (%26,4)	39 _a (%22,9)	
<i>4/6</i>	31 (%9,7)	15 _a (%4,7)	16 _a (%9,4)	
<i>5/6</i>	31 (%9,7)	24 _a (%16,2)	7 _b (%4,1)	0,003[¥]
<i>6/6 (Hiç Uyum yok)</i>	12 (%3,7)	6 _a (%4)	6 _a (%3,5)	
<i>Bilinmiyor</i>	79 (%24,8)	23 (%15,5)	56 (%32,9)	
Rh Uyumu (n, %)				0,055 [¥]
<i>Var</i>	198 (%62,3)	95 _a (%64,1)	103 _a (%60,6)	
<i>Yok</i>	42 (%13,2)	27 _a (%18,2)	15 _a (%8,8)	
<i>Bilinmiyor</i>	78 (%24,5)	26 (%17,6)	52 (%30,6)	
Soğuk İskemi Süresi (Dk) (Ortanca - ÇAA)	35 (30-55)	35 (28-55)	36,5 (30-55)	0,68 [‡]
Sıcak İskemi Süresi (Dk) (Ortanca - ÇAA)	2 (1-2)	2 (0,75-2)	2 (2-2,5)	0,12 [‡]
DJS Kalma Süresi (Gün) (Ortanca - IQR)	29 (25,5-36)	31 (26-37,5)	28 (25-35)	0,24 [‡]
Nakil sonrası Cerrahi Komplikasyon (n, %)				0,50 [¥]
<i>Kanama / Koleksiyon</i>	40	21 (%15,8)	19 (%14,8)	0,83 [¥]
<i>Renal Arter Trombozu</i>	1	1 (%0,8)	0 (%0)	1 [†]
<i>Renal Ven Trombozu</i>	1	1 (%0,8)	0 (%0)	1 [†]
<i>Renal Arter Stenozu</i>	14	5 (%3,8)	9 (%7)	0,24 [¥]
<i>Üreter Stenozu</i>	8	6 (%4,5)	2 (%1,6)	0,28 [†]
<i>İdrar Kaçağı / Ürinom</i>	5	3 (%2,3)	2 (%1,6)	1 [†]
<i>Lenfösel</i>	16	10 (%7,5)	6 (%4,7)	0,34 [¥]
<i>Bilinen Komplikasyon</i>	176	86 (%64,7)	90 (%70,3)	0,33 [¥]
<i>Yok</i>				

HLA: İnsan Lökosit Antijeni; Rh: Rhesus antijeni; DJS: Double J Stent; ÇAA: Çeyreklikler arası aralık
Gruplar arası karşılaştırma: ‡: Mann-Whitney U Testi; ¥: Ki-Kare Testi; †: Fisher'in Kesin Olasılık Testi ile yapılmıştır. Gereği halinde ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

Hastaların nakil öncesi faktörlerinin, BKV nefropatisi gelişimi üzerindeki etkilerini incelendiğinde, HLA uyumsuzluğunun 5/6 ve üzerinde olmasının BKV nefropatisi riskini 2,59 kat artırdığı ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,009). Ayrıca, nakil öncesi periton diyaliz öyküsü olan hastalarda BKV nefropatisi gelişme riskinin 2,39 kat arttığı ve bu sonucun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,028). Buna karşılık, nakil öncesi hemodiyaliz öyküsü olan hastalarda risk artışı 1,87 kat olmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,21). Pre-emptiv nakil yapılmış hastalarda ise BKV nefropatisi riski 1,65 kat azalmış olmasına rağmen bu bulgu da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,35) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. BKV Nefropatisi İlişkili Risk Faktörlerinin Regresyon Analizi

Risk Faktörü	Etki Büyüklüğü	P Değeri
HLA Uyumsuzluğunun 5/6 ve üzerinde olması	2,59	0,009
Nakil Öncesi Periton Diyaliz Öyküsü	2,39	0,028
Nakil Öncesi Hemodiyaliz Öyküsü	1,87	0,21
Naklin Pre-emptiv olması	-1.65	0,35
Çok değişkenli analizde, olası risk faktörlerinin rejeksiyonla klinik sonlanım öngörmedeki etkisi lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. HLA: İnsan Lökosit Antijen		

Hastaların nakil öncesi aldıkları indüksiyon tedavilerini değerlendirdiğimizde, indüksiyon olarak en çok ATG'nin kullanıldığı (n=122, %38,4), ikinci sırada Basiliximab'ın (n=111, %34,9) kullanıldığı; 2 hastada ise indüksiyon uygulanmadan nakil uygulandığı görüldü. Tedavi değişikliği yapılan grupta ATG kullanımının; tedavi değişikliği yapılmayan grupta ise Basiliximab kullanımının daha fazla olduğu ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla p=0,04 ve p=0,007).

Hastaların %99,4'ünde (n=316) immüsupresif tedavi rejiminde KNİ kullanıldığını, kalsinörin inhibitörleri içerisinde çoğunlukla (n=297, %93,4) Takrolimus'un tercih edildiği, Siklosporin'in ise 36 hastada (%11,3) kullanıldığı saptandı, 2 hastanın ilaç rejiminde (%0,6) KNİ kullanılmadığı görüldü. Ancak bu oranlar her iki grup için de benzerdi.

Hastaların tamamının immüsupresif rejiminde antiproliferatif ajan yer aldığı görüldü, 315 hastanın (%99,1) Miko fenolik asit veya Miko fenolat sodyum kullandığı, 28 hastanın (%8,8) ise Azotioprin kullandığı görüldü. Azotioprin kullanımının tedavi değişikliği yapılmayan grupta daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,019).

Hastaların sadece 38'inde (%12) mTORi kullanımı vardı, mTORi kullananların büyük çoğunluğu (n=29, %76,3) Everolimus kullanıyordu, bu oran her iki grup için benzerdi (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.9. BKV Enfeksiyonu Öncesi Alınan İmmüsupresif Tedaviler

	Toplam (n= 318)	Tedavi Değişikliği Yapılmış (n=148)	Tedavi Değişikliği Yapılmamış (n=170)	P değeri
Nakil Öncesi Alınan İndüksiyon (n, %)				0,022[†]
<i>ATG + Steroid</i>	122 (%38,4)	70 (%47,3)	52 (%30,6)	0,04[¥]
<i>Basiliksimab + Steroid</i>	111 (%34,9)	46 (%31,1)	65 (%38,2)	0,007[¥]
<i>Sadece Steroid</i>	7 (%2,2)	5 (%3,4)	2 (%1,2)	0,45 [†]
<i>Uygulanmamış</i>	2 (%0,6)	2 (%1,4)	0 (%0)	0,50 [†]
<i>Bilinmiyor</i>	76 (%23,9)	25 (%16,9)	51 (%30)	
BKV öncesi alınan KNI (n, %)				0,58 [†]
<i>Takrolimus</i>	278 (%87,4)	133 (%89,9)	145 (%85,3)	0,22 [¥]
<i>Siklosporin</i>	17 (%5,3)	6 (%4,1)	11 (%6,5)	0,18 [¥]
<i>Takrolimus / Siklosporin</i>	19 (%6)	8 (%5,4)	11 (%6,5)	0,7 [¥]
<i>Almamış</i>	2 (%0,6)	1 (%0,7)	1 (%0,5)	1 [†]
<i>Bilinmiyor</i>	2 (%0,6)	0	2 (%1,1)	
BKV öncesi alınan Antiproliferatif Ajan (n, %)				0,03[†]
<i>MPS / MMF</i>	290	140 (%94,6)	150 (%88,2)	0,046[¥]
<i>Azatioprin</i>	3	2 (%1,4)	1 (%0,6)	0,6 [†]
<i>MPS / MMF + Azatioprin</i>	25	6 (%4,1)	19 (%11,2)	0,019[¥]
<i>Almamış</i>	0	0	0	-
BKV öncesi alınan mTORi (n, %)				0,28 [†]
<i>Everolimus</i>	28	10 (%6,8)	18 (%10,6)	0,23 [¥]
<i>Sirolimus</i>	9	6 (%4,1)	3 (%1,8)	0,31 [†]
<i>Everolimus + Sirolimus</i>	1	0	1 (%0,6)	1 [†]
<i>Almamış</i>	280	132 (%89,2)	148 (%87,1)	0,56 [¥]

ATG: Anti-timosit globulin; KNI: Kalsinörin İnhibitörü; MPS: Mikofenolat Sodyum; MMF: Mikofenolat Mofetil, mTORi: memelinin Rapamisin hedefi inhibitörü.

Gruplar arası karşılaştırma: ‡: Mann-Whitney U Testi; ¥: Ki-Kare Testi; †: Fisher'in Kesin Olasılık Testi ile yapılmıştır. Gereği halinde ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

Nakil tedavisi için kullanılan tedavileri karşılaştırdığımızda, ATG uygulanan hastalarda, Basiliksimab uygulanan gruba göre belirgin düzeyde daha az rejeksiyon geliştiği görüldü (%45'e karşı %55, p=0,005). ATG uygulanan grupta ilk saptanan ve pik kan BKV PCR titrelerinin ortancası, Basiliksimab grubuna göre daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,026 ve p=0,032). Ancak her iki grup için ilk idrar ve pik idrar BKV PCR titreleri klinik farklılık gösterse de istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla p=0,25 ve p=0,099). Ayrıca BKV tanısı aslında konkomitan enfeksiyon sıklığı, ATG grubunda daha fazlaydı (%56'ya karşın, %44, p=0,47) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kullanılan İndüksiyon Tedavilerinin Karşılaştırılması

	ATG	Basiliksimab	P Değeri
Nakil sonrası rejeksiyon varlığı (n, %)	45 (%45)	55 (%55)	0,05[¥]
İlk İdrar BKV PCR (kopya/ml) (Ortanca – ÇAA)	22560 (976-31660000)	10004 (894-2010971)	0,25 [‡]
Pik İdrar BKV PCR (kopya/ml) (Ortanca – ÇAA)	2722000 (4327-639600000)	116260 (2717-74800000)	0,099 [‡]
İlk Kan BKV PCR (kopya/ml) (Ortanca – ÇAA)	319,5 (48-2731)	608 (130,5-11420)	0,026[‡]
Pik Kan BKV PCR (kopya/mL) (Ortanca – ÇAA)	929 (86-5795)	2641 (240,5-51305)	0,032[‡]
BKV ile birlikte eşlik eden enfeksiyon varlığı (n, %)	28 (%56)	22 (%44)	0,47 [¥]
ATG: Anti-timosit globulin; ÇAA: Çeyreklikler arası aralık. Gruplar arası karşılaştırma: ‡: Mann-Whitney U Testi; ¥: Ki-Kare Testi; †: Fisher'in Kesin Olasılık Testi ile yapılmıştır. Gereği halinde ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.			

4.3.Hastaların BKV Enfeksiyonu Tanı – Tedavi Bilgileri ve BKV Enfeksiyon İlişkili Olabilecek Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmadaki hastaların böbrek naklinden sonra ilk BKV saptandığı tarihe kadar geçen sürelerini incelediğimizde, tüm hastaların BKV enfeksiyonu geliştirme ortanca süresi 15 (2-79) aydı. Bu süre, tedavi değişikliği yapılmış grupta 3,5 (1-24); tedavi değişikliği yapılmamış grupta 61 (6-112) aydı. Ve bu iki gruptaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$).

Bu hastaların allograft biyopsileri incelendiğinde ise, toplamda 204 hastaya (%64,1) allograft biyopsisi yapıldığı görüldü. Bunların 34'ü (%16,7) “BKVN saptanan”, 14'ü (%6,9) “KNİ toksisitesi”, 7'si (%3,4) “Tipik BKVN bulguları olmayan, ancak viral sitopatik etkiler görülen bulgular”, 149'u (%73) “BKVN Harici bulgular” şeklinde raporlanmış. Biyopsileri, tedavi değişikliği yapılan ve yapılmayan gruplar arasında incelediğimizde, beklendiği üzere BKVN saptanan biyopsiler tedavi değişikliği verilen grupta daha fazlaydı (32 (%31,7)'ye karşın 2 (%1,9), $p<0,001$). KNİ toksisitesi ise tedavi değişikliği yapılmayan grupta 11 hastada (%10,7) iken, tedavi değişikliği yapılan grupta 3 hastada (%3) saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,029$).

BKV enfeksiyonu ile eşzamanlı akut rejeksiyon sayılarına bakıldığında, toplam 8 hastada (%3,9) “Biyopsiyle kanıtlı BKV Nefropatisi ile eşzamanlı akut rejeksiyon” (BKVN+AR) vardı ve bu hastaların tümü sürpriz olmayacak bir şekilde “BKV için tedavi değişikliği yapılan” gruptaydı ($p<0,001$). BKV enfeksiyonu ile beraber rejeksiyon saptanan biyopsileri incelediğimizde toplamda 33 hastada (%10,4) saptandı, bunların 30'u (%90,9) tedavi değişikliği yapılan grupta, 3'ü (%9,1) tedavi değişikliği yapılmayan grupta olup bu fark, istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. BKV Enfeksiyon Tanı Bilgileri

	Toplam	Tedavi Değişikliği Yapılmış	Tedavi Değişikliği Yapılmamış	P değeri
Nakilden Sonra BKV saptanma süresi (Ay) (Ortanca – IQR)				
<i>HÜTF’de nakil</i>	6,5 (2-62,5)	3 (1-16)	38 (3-90)	<0,001 [‡]
<i>HÜTF dışında nakil</i>	68,5(18-113)	18 (4-34)	98 (64-136)	<0,001 [‡]
<i>2020’den önce nakil</i>	44 (5-97)	7 (2-36)	79 (35-121)	<0,001 [‡]
<i>2020’den sonra nakil</i>	2 (1-5)	1 (1-3)	3 (1-7)	0,08 [‡]
<i>Tüm Nakiller</i>	15 (2-79)	3,5 (1-24)	61 (6-112)	<0,001 [‡]
Allograft Disfonksiyonu için Biyopsi Uygulanma Sıklığı (BKV PCR sonucundan bağımsız) (n, %)				0,18
<i>Hayır</i>	114 (%35,9)	48 _a (%31,8)	66 _a (%39,1)	
<i>Evet</i>	204 (%64,1)	101 _a (%68,2)	103 _a (%60,9)	
Yapılan Allograft Biyopsileri Sonuçları (n, %)				<0,001 [¥]
<i>BKVN Saptanan</i>	33 (%16,7)	32 _b (%31,7)	1 _a (%0,9)***	<0,001 [¥]
<i>KNİ Toksisitesi</i>	14 (%6,9)	3 _b (%3)	11 _a (%10,7)	0,029 [¥]
<i>BKVN Harici Bulgular</i>	149 (%73)	63 _b (%62,4)	86 _a (%83,5)	0,001 [¥]
<i>Tipik BKVN değil; ancak viral sitopatik etkiler var</i>	7 (%3,4)	3 _a (%3)	4 _a (%3,9)	1 [†]
BKV ile Eşzamanlı Akut Rejeksiyon Varlığı (n, %)				<0,001 [†]
<i>Var, Biyopsi ile kanıtli BKVN ile birlikte akut rejeksiyonu (BKVN + AR) var</i>	8	8 (%5,9)	0 (%0)	<0,001 [†]
<i>Var, sadece BKV viremi /virürisi ile birlikte biyopsiyle kanıtli rejeksiyonu var</i>	33	30 (%28,3)	3 (%2)	<0,001 [¥]
BKV Saptandığındaki Takrolimus Düzeyleri (ng/mL) (Ortanca– ÇAA)	7,3 (5,4-9,3)	7,5 (5,6-9,4)	7,2 (5,3-9,2)	0,043 [‡]
Gruplar arası karşılaştırma: [‡] : Mann-Whitney U Testi; [¥] : Ki-Kare Testi; [†] : Fisher’in Kesin Olasılık Testi ile yapılmıştır. Gereği halinde ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.				
***: Bu hastaların BKVN’si dış merkezde tespit edilmiş olup dış merkezde tedavisi verilmiştir. HÜTF: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi; AR: Akut Rejeksiyon; KNİ: Kalsinörin İnhibitörü; BKVN: BKV Nefropatisi				

Biyopsisi BKVN şeklinde sonuçlanan 33 hastayı, BKVN ile kombine akut rejeksiyon (BKVN + AR) saptananlar (n=8, %24,2) ve saptanmayanlar (n=25, %75,6) olarak iki grupta incelendi. Her iki grupta BKV enfeksiyon gelişim süresi, HLA uyumsuzluk oranı ve BKV PCR değerleri gibi parametreler karşılaştırıldı.

Nakilden sonra BKVN gelişme süresi, BKVN + AR grubunda ortalama 168 gün (114,5-381) iken, yalnız BKVN grubunda ortalama 334,5 gün (131-622) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup (p=0,29), biyopside BKVN + AR saptananlar lehine daha erken dönemde görüldü. HLA uyumsuzluk oranları açısından da benzer sonuçlar elde edilmiş olup her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,21).

İlk idrar BKV PCR değerleri açısından ise anlamlı bir fark bulunmuştur. BKVN+AR grubunda ilk idrar BKV PCR değeri ortalama 1.743.237.801 kopya/mL (511.000.000-2.536.779.066) iken, sadece BKVN grubunda ortalama titre 19.155.000 kopya/mL (58.427-480.341.499) olarak tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,004). Benzer şekilde, ilk serum BKV PCR değerleri de eş zamanlı rejeksiyon grubunda daha yüksek bulunmuş olup ortalama titre 257.900 kopya/mL (37.586-5.159.838) olarak saptanmış, sadece BKVN grubunda ise 3.911,5 kopya/mL (832-22.400) olarak tespit edilmiştir (p=0,009).

Saptanan en yüksek idrar BKV PCR değerlerinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. BKVN+AR grubunda en yüksek idrar BKV PCR değeri ortalama titresini 2.142.934.173 kopya/mL (1.375.000.000-4.780.000.000) iken, sadece BKVN grubunda ortalama titre 560.514.083 kopya/mL (11.240.000-16.100.000.000) olarak bulunmuştur (p=0,025). Ancak, en yüksek serum BKV PCR değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,17).

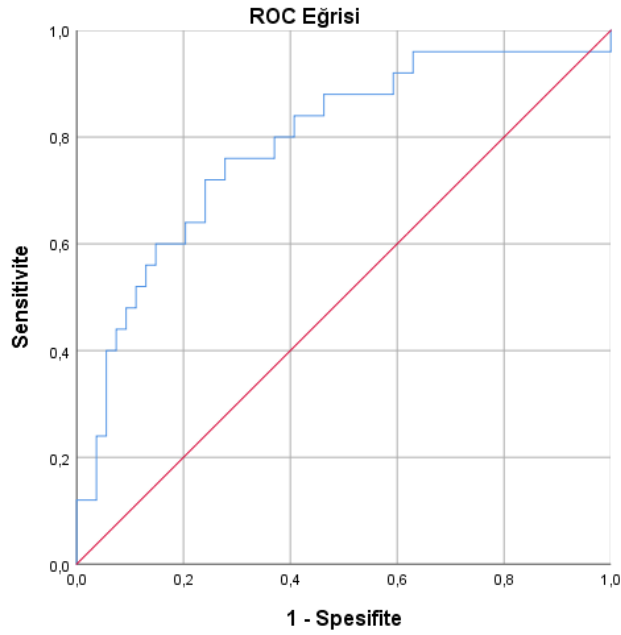
Grupların nakilden önce rejeksiyon varlığı açısından değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (p=0,41). Sonuçlar açısından incelendiğinde, greft kaybı oranı BKVN+AR grubunda %37,5 iken, sadece BKVN grubunda %16 olarak bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,43). Remisyon oranları ise BKVN+AR grubunda %50, sadece

BKVN grubunda %68 olarak saptanmıştır. BKVN'nin hala devam ettiği hastaların oranı ise her iki grupta benzer bulunmuştur (sırasıyla %12,5 ve %16) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Biyopsiyle BKVN Saptanan Hastaların Enfeksiyon Tanı ve Klinik Sonlanım Bilgileri

(Ortanca – ÇAA)	Toplam	BKVN ile eşzamanlı Rejeksiyon (BKVN + AR) (n=8)	Sadece BKVN (n=25)	P değeri
Nakilden sonra BKVN gelişme süresi (Gün)	259,5 (126,5-562)	168 (114,5-381)	334,5 (131-622)	0,29 [‡]
HLA Uyumsuzluk Oranı	3/6 (2/6-4/6)	3/6 (2,5/6-4,5/6)	3/6 (1/6-5/6)	0,21 [†]
BKV Saptandığı anda Kreatinin (mg/dl)	1,77 (1,11-2,22)	1,79 (1,53-2,41)	1,58 (1,021-2,12)	0,38 [‡]
Saptanan İlk İdrar BKV PCR Değeri (kopya/mL)	295348369 (176699-1943085987)	1743237801 (511000000-2536779066)	19155000 (58427-480341499)	0,004[‡]
Saptanan İlk Serum BKV PCR Değeri (kopya/mL)	12007 (1243-217492)	257900 (37586-5159838)	3911,5 (832-22400)	0,009[‡]
Saptanan En Yüksek İdrar BKV PCR Değeri (kopya/mL)	1375000000 (109193199-11544000000)	2142934173 (1375000000-4780000000)	560514083 (11240000-16100000000)	0,025[‡]
Saptanan en yüksek Serum BKV PCR Değeri (kopya/mL)	64170 (5720-578650)	376706 (101191-5159838)	14975 (2500-460801)	0,17 [‡]
Nakilden Önce Rejeksiyon Varlığı (n, %)	15 (%45,5)	5 (%62,5)	10 (%40)	0,41 [‡]
BKV Enfeksiyon Klinik Sonlanımı (n, %)				
<i>Graft Kaybı</i>	7 (%21,2)	3 (%37,5)	4 (%16)	0,43 [†]
<i>Remisyon</i>	21 (%63,6)	4 (%50)	17 (%68)	
<i>BKVN Hala Devam Ediyor</i>	5 (%15,2)	1 (%12,5)	4 (%16)	
Gruplar arası karşılaştırma: [‡] : Mann-Whitney U Testi; [‡] : Ki-Kare Testi; [†] : Fisher'in Kesin Olasılık Testi ile yapılmıştır. Gereği halinde ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. BKVN: BKV Nefropatisi; ÇAA: Çeyreklikler arası aralık; PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu.				

Pik BKV PCR değeri için ROC eğrisi analizi yapıldığında, 5000 kopya/ml olarak belirlenen eşik değerin, biyopsi ile kanıtlanmış BKVN tespitinde %76 duyarlılık ve %70 spesifite sağladığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, belirlenen eşik değerin biyopside BKVN saptanmasını öngörmeye anlamlı bir belirleyici olduğunu göstermektedir ($p<0,001$, EAA: 0,79) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Kan Pik BKV Değerlerinin BKVN Belirleyiciliği

Çeşitli risk faktörlerin BKV enfeksiyonu ve diğer transplantasyonla ilgili sonuçlar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Korelasyon analizleri Spearman testi ile gerçekleştirilmiş ve normal dağılmayan değişkenler arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

HLA uyumsuzluk oranı ile nakil sonrası BKV enfeksiyonunun gelişimine kadar geçen süre arasında zayıf bir pozitif ilişki gözlenmiş, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,12$, $\rho=0,125$). Ayrıca, HLA uyumsuzluk oranı ile nakil sonrası ilk rejeksiyon arasındaki süre arasında anlamlı bir bağlantı bulunmamıştır ($p=0,85$, $\rho=-0,0231$). HLA uyumsuzluk oranı ile BKV ilişkili greft kaybı arasında orta düzeyde bir pozitif korelasyon tespit edilmesine rağmen, bu ilişki istatistiksel

olarak anlamlılık taşımamaktadır ($p=0,35$, $\rho=0,249$). Ancak, HLA uyumsuzluk oranı ile BKV enfeksiyonunun remisyona ulaşma süresi arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuştur ($p=0,029$, $\rho=0,198$) (**Şekil 4.4A**).

Soğuk iskemi süresi ile nakil sonrası BKV enfeksiyonunun ortaya çıkış süresi arasında anlamlı ve orta düzeyde bir pozitif ilişki belirlenmiştir ($p<0,001$, $\rho=0,347$) (**Şekil 4.4B**). Öte yandan, sıcak iskemi süresi ile nakil sonrası BKV enfeksiyonu arasındaki süre zayıf bir pozitif ilişki göstermiş, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,23$, $\rho=0,127$). Soğuk iskemi süresi ile nakil sonrası ilk rejeksiyona kadar geçen süre arasındaki orta düzeydeki pozitif ilişki de istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0,019$, $\rho=0,364$) (**Şekil 4.5A**). Ayrıca, sıcak iskemi süresi ile nakil sonrası ilk rejeksiyon arasındaki süre arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişki gözlemlenmiştir ($p=0,013$, $\rho=0,410$) (**Şekil 4.5B ve 4.5C**).

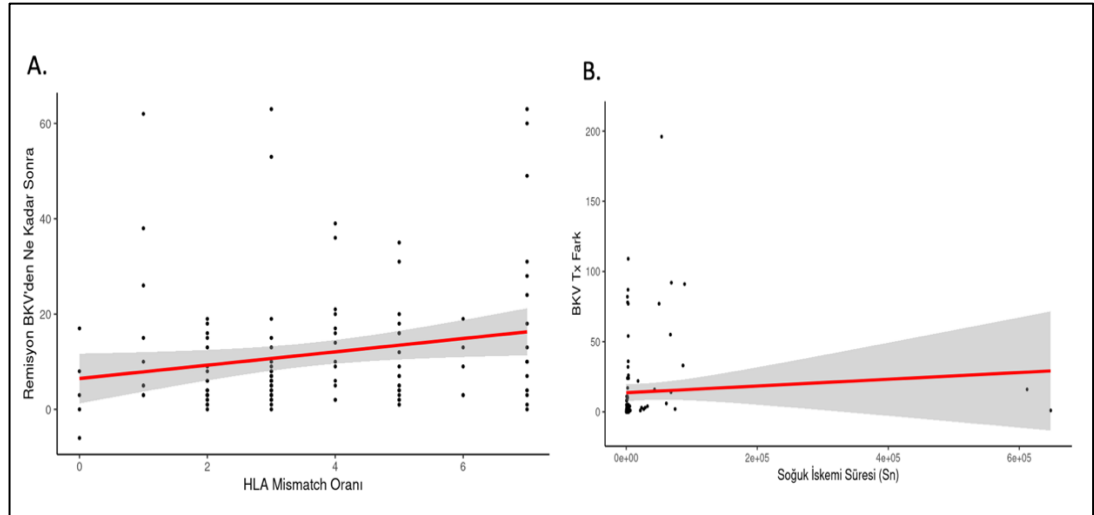
Diğer bulgulara bakıldığında, DJS süresi (gün) ile nakil sonrası ilk rejeksiyona kadar geçen süre arasında zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptanmıştır ($p=0,57$, $\rho=-0,077$). Bununla birlikte, kümülatif Prednizolon dozu ile ilk kan BKV DNA düzeyi arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişki tespit edilmiştir ($p=0,041$, $\rho=0,195$) (**Şekil 4.5D**). BKV saptandığı sıradaki proteinüri düzeyi ile ilk kan BKV DNA düzeyi arasındaki ilişki zayıf ve anlamlı olmayan bir pozitif korelasyon göstermiştir ($p=0,33$, $\rho=0,106$). Buna karşın, kandaki ve idrardaki pik BKV DNA değerleri ile BKV enfeksiyonundan remisyona kadar geçen süre arasında anlamlı ve orta düzeyde bir pozitif ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p=0,007$, $\rho=0,285$ ve $p<0,001$, $\rho=0,345$) (**Şekil 4.5E ve Şekil 4.5F**).

Genel olarak, bu çalışmada değerlendirilen birçok faktör, BKV enfeksiyonu, rejeksiyon ve greft kaybı gibi transplantasyon sonuçları üzerinde çeşitli düzeylerde etkiler göstermiştir. Ancak, bu etkilerin çoğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, özellikle soğuk iskemi süresi gibi bazı faktörlerin, BKV enfeksiyonunun gelişim süresi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır (**Tablo 4.13**). Anlamlı istatistiksel düzeyde olanların korelasyon grafikleri altta belirtilmiştir.

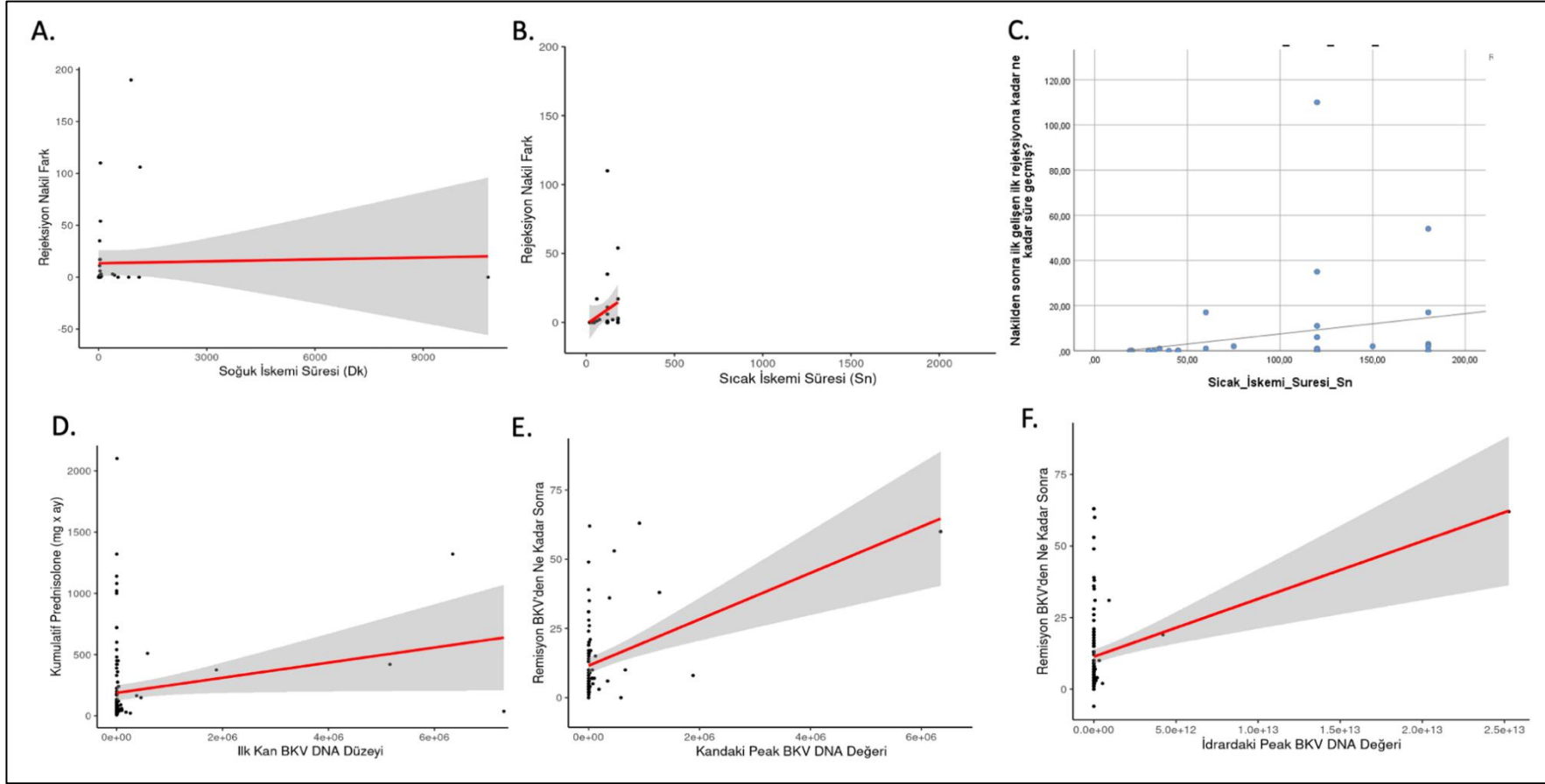
Tablo 4.13. BKV Enfeksiyon ve Rejeksiyon ile İlgili Özellikler

Analiz edilen Faktörler	P değeri [¥]	Rho (Korelasyon Katsayısı) [¥]
HLA uyumsuzluk oranı ve Nakilden Sonra BKV enfeksiyonuna kadar geçen süre	0,12	0,125
HLA uyumsuzluk oranı ve Nakilden Sonra İlk Rejeksiyona kadar geçen süre	0,85	-0,0231
HLA uyumsuzluk oranı ve BKV ilişkili Greft Kaybı	0,35	0,249
HLA uyumsuzluk oranı ve BKV Enfeksiyon başlangıcından Remisyona kadar geçen süre	0,029	0,198
Soğuk iskemi süresi ve Nakilden Sonra BKV enfeksiyonuna kadar geçen süre	<0,001	0,347
Soğuk iskemi süresi ve Nakilden Sonra İlk Rejeksiyona kadar geçen süre	0,019	0,364
Sıcak iskemi süresi ve Nakilden Sonra BKV enfeksiyonuna kadar geçen süre	0,23	0,127
Sıcak iskemi süresi ve Nakilden Sonra ilk rejeksiyona kadar geçen süre	0,013	0,410
DJS Süresi (Gün) ve Nakilden Sonra İlk Rejeksiyona kadar geçen süre	0,57	-0,077
DJS Süresi (Gün) ve Nakilden Sonra BKV enfeksiyonuna kadar geçen süre	0,055	0,169
Kümülatif Prednizolon dozu (mg x ay) ve İlk Kan BKV DNA Düzeyi	0,041	0,195
Kümülatif Prednizolon dozu (mg x ay) ve Pik Kan BKV DNA Düzeyi	0,049	0,188
Kümülatif Prednizolon dozu (mg x ay) ve İlk İdrar BKV DNA Düzeyi	0,73	-0,030
Kümülatif Prednizolon dozu (mg x ay) ve Pik İdrar BKV DNA Düzeyi	0,21	0,107
BKV Saptandığındaki Proteinüri Düzeyi (mg/g kreatinin) ve İlk Kan BKV DNA Düzeyi	0,33	0,106

BKV Saptandığındaki Proteinüri Düzeyi (mg/g kreatinin) ve Kandaki Pik BKV DNA Değeri	0,083	0,186
Kandaki Pik BKV DNA Değeri ve BKV Sonrasında Greft Kaybı Gelişme Süresi (Ay)	0,70	-0,150
Kandaki Pik BKV DNA Değeri ve BKV Enfeksiyon başlangıcından Remisyona kadar geçen süre	0,007	0,285
İdrardaki Pik BKV DNA Değeri ve BKV Enfeksiyon başlangıcından Remisyona kadar geçen süre	<0,001	0,345
İdrardaki Pik BKV DNA Değeri ve BKV Enfeksiyon başlangıcından Rejeksiyona kadar geçen süre	0,45	-0,150
Kandaki Pik BKV DNA Değeri ve BKV Enfeksiyon başlangıcından Rejeksiyona kadar geçen süre	0,58	-0,116
İdrardaki Pikk BKV DNA Değeri ve BKV Enfeksiyon başlangıcından Remisyona kadar geçen süre	0,45	-0,241
<p>‡: Normal dağılmayan değişkenler arasında ilişkiler için korelasyon katsayıları (rho) ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 hesaplandı. HLA: İnsan Lökosit Antijeni; DJS: Double J Stent.</p>		



Şekil 4.4. BKV Enfeksiyon ilişkili Korelasyon Grafikleri -1



Şekil 4.5. BKV Enfeksiyon ilişkili Korelasyon Grafikleri -2

BKV enfeksiyonu gelişen hastalarda rejeksiyon gelişimi ile ilgili riski faktörleri araştırılmak istendiğinde, tek değişkenli analizlerle incelenmesi sırasında yerine göre Ki-kare, Fisher'in Kesin Olasılık Testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası olası risk faktörleri kullanılarak tedavi sonucunda rejeksiyon gelişmesindeki öngörmedeki bağımsız belirleyicileri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyi %5'in altında olan durumlar anlamlı olarak yorumlandı.

BKV Enfeksiyonuna eşlik eden enfeksiyon varlığının, BKV'nin rejeksiyonla sonuçlanma ihtimalini yaklaşık 3 kat artırdığı bulunmuştur ($\text{Exp}(B)= 2,992$, $p= 0,035$). Buna karşılık, kullanılan indüksiyon tedavisi olarak ATG tercih edilenlerde BKV enfeksiyonunun rejeksiyonla sonuçlanma olasılığının yaklaşık %65 oranında azaldığı tespit edilmiştir ($\text{Exp}(B) = 0,351$, $p = 0,042$). Bu bulgu, ATG kullanılan hastalarda BKV enfeksiyonu gelişme riskinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir.

Ayrıca, Hipertansiyon varlığının, BKV enfeksiyonunun rejeksiyonla sonuçlanma riskini yaklaşık %85 oranında azaltmaktadır ($\text{Exp}(B) = 0,154$, $p < 0,001$). Diğer taraftan, Diabetes Mellitus varlığının ise BKV enfeksiyonunun sonlanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p = 0,309$) (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.14. BKV Enfeksiyonunda Rejeksiyon Risk Faktörleri

Adım	Risk Faktörleri	B	Wald	P	Exp(B)	95% Güven Aralığı (Exp(B)) (Alt – Üst Sınır)
1	BKV Enfeksiyonu ile Eşlik Eden Enfeksiyon Varlığı	1,094	4,375	0,036	2,985	1,071 - 8,319
	Kullanılan İndüksiyon ATG Olanlar	-1,013	3,810	0,051	0,363	0,131 - 1,004
	BKV'si Kanda İzole Edilenler	1,625	3,871	0,049	5,080	1,006 - 25,645
	Hipertansiyon Varlığı	-1,841	12,465	<0,001	0,159	0,057 - 0,441
	Diabetes Mellitus Varlığı	-0,679	1,035	0,309	0,507	0,137 - 1,877
	Sabit	-1,869	15,074	0,000	0,154	-
2	BKV Enfeksiyonu ile Eşlik Eden Enfeksiyon Varlığı	1,096	4,426	0,035	2,992	1,078 - 8,305
	Kullanılan İndüksiyon ATG Olanlar	-1,048	4,121	0,042	0,351	0,127 - 0,964
	BKV'si Kanda İzole Edilenler	1,534	3,529	0,060	4,638	0,936 - 22,987
	Hipertansiyon Varlığı	-1,869	13,005	0,000	0,154	0,056 - 0,426
	Sabit	-1,635	15,800	0,000	0,195	-

Çok değişkenli analizde, olası risk faktörlerinin rejeksiyonla klinik sonuçta öngörmedeki etkisi lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir.

Hastaların BKV enfeksiyon tanısını aldıkları testleri ele aldığımızda, BKV ilk olarak hastaların 236'sında (%74,2) idrardan, 36'sında (%11,3) serumdan, 30'unda (%9,4) eş zamanlı idrar ve serumdan, 14'ünde (%4) böbrek biyopsisinde saptandı.

BKV enfeksiyonu boyunca BKV'nin izole edildiği yerlere bakıldığında, hastaların %89,6'sında (n=285) idrarda, %49,7'sinde (n=158), %10,4'ünde (n=33) biyopside izole edildiği görüldü.

Saptanan ilk idrar BKV PCR değerlerini incelediğimizde, tüm hastaların ortanca değeri: 12480 (821-7409000) kopya/ml; tedavi değişikliği yapılan grupta ortanca değerinin 5120000 (15130-279600000) kopya/ml olduğu, tedavi değişikliği

yapılmayan grupta ise ortalanca değerin 1618,5 (267-11840) kopya/ml olduğu görüldü. İki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Saptanan ilk serum BKV PCR değerlerini incelediğimizde, tüm hastaların ortalanca değeri: 430 (70-3684) kopya/ml; tedavi değişikliği yapılan grupta ortalanca değerin 872 (102-7892) kopya/ml olduğu, tedavi değişikliği yapılmayan grupta ise ortalanca değerin 136 (48-559) kopya/ml olduğu görüldü. İki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Saptanan en yüksek idrar BKV PCR değerlerini incelediğimizde, tüm hastaların ortalanca değeri: 194200 (2549-226200000) kopya/ml; tedavi değişikliği yapılan grupta ortalanca değerin 252900000 (3291000-2539389533) kopya/ml olduğu, tedavi değişikliği yapılmayan grupta ise ortalanca değerin 2980 (360-391110) kopya/ml olduğu görüldü. İki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Saptanan en yüksek serum BKV PCR değerlerini incelediğimizde, tüm hastaların ortalanca değeri: 1155 (125-11520) kopya/ml; tedavi değişikliği yapılan grupta ortalanca değerin 2555 (375-29970) kopya/ml olduğu, tedavi değişikliği yapılmayan grupta ise ortalanca değerin 168 (49-701) kopya/ml olduğu görüldü. İki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (**Tablo 4.15**).

Tablo 4.15. BKV Enfeksiyon Tanı Verileri

	Toplam	Tedavi Değişikliği Yapılmış	Tedavi Değişikliği Yapılmamış	P değeri
BKV Enfeksiyonunun Tanı Konulma Şekli (n, %)				<0,001[¥]
<i>Biyopsi Dışı Tetkikler (Serum – İdrar PCR)</i>	302 (%96)	135 _a (91,2)	167 _a (%99,4)	0,011[¥]
<i>Böbrek Biyopsi ile</i>	14 (%4)	13 _a (%8,8)	1 _b (%0,6)	<0,001[†]
BKV'nin İzole Edildiği Yerler (n, %)				
<i>İdrarda</i>	285 (%89,6)	138 (%93,2)	147 (%87,5)	0,087 [¥]
<i>Serumda</i>	158 (%49,7)	110 (%74,3)	48 (%28,6)	<0,001[¥]
<i>Böbrek Biyopsisinde</i>	33 (%10,4)	32 (%21,6)	1 (%0,6)***	<0,001[¥]
Saptanan İlk İdrar BKV PCR Değerleri (kopya/mL) (Ortanca – ÇAA)	12480 (821-7409000)	5120000 (15130-279600000)	1618,5 (267-11840)	<0,001[‡]
Saptanan İlk Serum BKV PCR Değerleri (kopya/mL) (Ortanca – ÇAA)	430 (70-3684)	872 (102-7892)	136 (48-559)	<0,001[‡]
Saptanan en yüksek İdrar BKV PCR Değerleri (kopya/mL) (Ortanca – ÇAA)	194200 (2549-226200000)	252900000 (3291000-2539389533)	2980 (360-39110)	<0,001[‡]
Saptanan en yüksek Serum BKV PCR Değerleri (kopya/mL) (Ortanca – ÇAA)	1155 (125-11520)	2555 (375-29970)	168 (49-701)	<0,001[‡]
Gruplar arası karşılaştırma: ‡: Mann-Whitney U Testi; ¥: Ki-Kare Testi; †: Fisher'in Kesin Olasılık Testi ile yapılmıştır. Gereği halinde ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. ÇAA: Çeyreklikler arası aralık; PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu				

BKV enfeksiyonu için tedavi değişikliği yapılan hastaların tedavi bilgilerini kontrol ettiğimizde, 61'inde (%41,8) eşlik eden enfeksiyon yer aldığını, 14'ünde (%9,5) BKV enfeksiyonu esnasında hemodiyaliz ihtiyacı geliştiği görüldü.

BKV enfeksiyonu esnasında immünsupresyon azaltılmasına ek olarak, 29 hastaya (%19,7) adjuvan tedavi verildiği görüldü. Bunları detaylandırarak olursak 14

hastaya (%9,5) IVIG, 17 hastaya (%11,6) florokinolon, 17 hastaya (%11,6) Leflunomid ve 14 hastaya (%9,5) Sidofovir verildiğini saptadık (**Tablo 4.16**).

Tablo 4.16. BKV Enfeksiyonu İçin Müdahale Edilen Grupta Tedavi Bilgileri

(n= 148)	
BKV ile beraber başka enfeksiyon var mı? (n, %)	61 (%41,8)
BKV Enfeksiyonu “sırasında” Diyaliz İhtiyacı (n, %)	14 (%9,5)
BKV Klerensi “sonrasında” Diyaliz İhtiyacı (n, %)	16 (%11,2)
BKV Enfeksiyonu İçin Ek Tedavi Verilme Durumu (n, %)	
<i>Verildi</i>	29 (%19,7)
<i>Verilmedi</i>	118 (%80,3)
Ek Tedavi olarak IVIG alanlar (n, %)	14 (%9,5)
Ek Tedavi olarak Florokinolon alanlar (n, %)	17 (%11,6)
Ek Tedavi olarak Leflunomid alanlar (n, %)	17 (%11,6)
Ek Tedavi olarak Sidofovir alanlar (n, %)	14 (%9,5)

4.4.Hastaların BKV Enfeksiyonundaki İmmüsupresif Tedavilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların BKV enfeksiyonu saptandığındaki immüsupresif rejimleri incelendiğinde, 148 hastanın 135’inin (%91,2) çalışma kapsamında ‘üçlü klasik tedavi’ olarak adlandırılan “KNİ + Antiproliferatif ajan + K/S (Prednizolon)” almakta olduğu saptandı. İki kişinin (%1,4) “KNİ + K/S”; iki kişinin (%1,4) “Antiproliferatif + K/S”; altı kişinin (%4,1) “KNİ + mTORi + K/S”; üç kişinin ise “Antiproliferatif + mTORi + K/S” rejimi aldığı belirlendi.

BKV saptandığındaki rejimleri bu şekilde olan hastaların BKV enfeksiyonu sırasında yapılan toplam değişiklikler **Tablo 4.17**’de verilmiştir.

Tablo 4.17. BKV Enfeksiyonlarında Tedavi Değişikliği Protokolleri

BKV Enfeksiyonunda Farklı İmmünespresif Tedavi Uygulamaları (n, %)	
Toplam (n= 148)	
Üçlü Klasik Tedavi almakta olan grup	
<i>KNİ dozu azaltılmış, Antiproliferatif dozu aynı</i>	11 (%7,5)
<i>Antiproliferatif dozu azaltılmış, KNİ dozu aynı</i>	5 (%3,4)
<i>KNİ kesilerek mTORi başlanmış, Antiproliferatif dozu aynı</i>	1 (%0,7)
<i>Antiproliferatif kesilerek mTORi başlanmış, KNİ dozu aynı</i>	1 (%0,7)
<i>Antiproliferatif ve KNİ kesilmiş, mTORi başlanmış</i>	5 (%3,4)
<i>Önce KNİ, sonra Antiproliferatif dozu azaltılmış</i>	16(%10,9)
<i>Önce Antiproliferatif, sonra KNİ dozu azaltılmış.</i>	15(%10,2)
<i>Aynı anda hem KNİ hem Antiproliferatif dozu azaltılmış</i>	8 (%5,4)
<i>Antiproliferatif kesilmiş, KNİ dozu aynı</i>	2 (%1,4)
<i>Önce Antiproliferatif kesilmiş, sonra KNİ dozu azaltılmış</i>	23(%15,6)
<i>Önce KNİ dozu azaltılmış, sonra Antiproliferatif kesilmiş</i>	15(%10,2)
<i>Önce Antiproliferatif, sonra KNİ kesilmiş</i>	5 (%3,4)
<i>Önce KNİ, sonra Antiproliferatif kesilmiş</i>	3 (%2,0)
<i>KNİ ve Antiproliferatif aynı vizitte kesilmiş</i>	2 (%1,4)
<i>Önce Antiproliferatif dozu azaltılmış, sonra KNİ kesilerek mTORi başlanmış</i>	1 (%0,7)
<i>Önce Antiproliferatif kesilerek mTORi başlanmış, sonra KNİ dozu azaltılmış</i>	7 (%4,8)
<i>Önce KNİ dozu azaltılmış, sonra Antiproliferatif kesilerek mTORi başlanmış</i>	15(%10,2)
KNİ ve kortikosteroid almakta olan grup	
<i>KNİ dozu azaltılmış, mTORi eklenmiş</i>	1 (%0,7)
Antiproliferatif ve kortikosteroid almakta olan grup	
<i>MMF dozu azaltılmış</i>	1 (%0,7)
Üçlü klasik tedavi dışında herhangi bir tedavi almakta olan grup	
<i>Kortikosteroid hariç tüm ilaçlar kesilmiş</i>	2 (%1,4)
<i>KNİ, mTORi ve K/S almakta olan grup</i>	
<i>Hem mTORi hem K/S dozu azaltılmış</i>	1 (%0,7)
<i>Sadece KNİ dozu azaltılmış</i>	4 (%2,7)
<i>mTORi kesilmiş</i>	1 (%0,7)
Antiproliferatif, mTORi ve K/S almakta olan grup	
<i>Antiproliferatif kesilmiş</i>	3 (%2,1)

Tüm tedavi değişiklikleri dört gruba ayrılmıştır:

- Grup 1: Üçlü klasik tedavi almakta olup sadece aldığı ilaçların dozları azaltılan hastalar (n=55, %37,2)
- Grup 2: Üçlü klasik tedavi almakta iken KNİ veya Antiproliferatif ajandan biri kesilerek mTORi başlanan hastalar (n=25, %16,9)

- Grup 3: Üçlü klasik tedavi almakta iken KNİ veya Antiproliferatif ajandan biri kesilerek ikili tedaviye geçilen hastalar (n=40, %27)
- Grup 4: Üçlü klasik tedavi almakta iken hem KNİ hem Antiproliferatif ajan kesilerek; sadece K/S ile izlenen (n=10, %6,8) veya K/S + mTORi ile izlenen (n=5, %3,4) hastalar (Toplamda n=15, %10,2).

İlaç yan etkisi nedeniyle 3'lü klasik tedavi dışında tedavi alan 13 hasta (%8,8) istatistiksel analiz kapsamına dahil edilmemiştir. (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. BKV Enfeksiyonlarında Tedavi Değişikliği Grupları

	Toplam (n= 148)
1.Grup: Üçlü klasik tedavi almakta olup sadece aldığı ilaçların dozları azaltılan hastalar	55 (%37,2)
2. Grup: Üçlü klasik tedavi almakta olup KNİ veya Antiproliferatif ajandan biri kesilerek mTORi başlanan hastalar	25 (%16,9)
3. Grup: Üçlü klasik tedavi almakta olup KNİ veya Antiproliferatif ajandan biri kesilerek ikili tedaviye geçilen hastalar	40 (%27)
4. Grup: Üçlü klasik tedavi almakta olup hem KNİ hem Antiproliferatif ajan kesilerek; sadece K/S ile veya K/S + mTORi ile izlenen hastalar	15 (%10,2)
Diğer hastalar	13 (%8,8)
mTORi: memelinin Rapamycin hedef inhibitörü, KNİ: Kalsinörin inhibitörü, K/S: Kortikosteroid	

BKV enfeksiyonu saptandığında immünsupresif rejiminde KNİ olan 143 hastanın remisyona ulaşana dek yapılan toplam değişiklikleri incelediğimizde, 8 hastada (%5,6) hiç değişiklik yapılmadığı, 10 hastada (%7) başlangıç dozunun %20'si veya daha az oranında doz azaltımı yapıldığı, 30 hastada (%21) başlangıç dozunun %20'si ile %50'si oranında doz azaltıldığı, 71 hastada (%49,7) başlangıç dozunun %50'sinden daha fazla oranda doz azaltıldığı görüldü. 17 hastada (%11,9) ise tamamen kesildiği, 7 hastada (%4,9) ise mevcut KNİ'nin kesilerek, diğer KNİ ilacıyla devam edildiği görüldü.

BKV enfeksiyonu tanısı aldığıında immünsupresif rejiminde Antiproliferatif ajan alan 141 hastanın remisyona ulaşana dek yapılan toplam değışiklikleri incelediğimizde, 12 hastada (%8,5) hiç değışiklik yapılmadığı, 2 hastada (%1,4) başlangıç dozunun %20'si veya daha az oranında doz azaltımı yapıldığı, 14 hastada (%9,9) başlangıç dozunun %20'si ile %50'si oranında doz azaltıldığı, 29 hastada (%20,6) başlangıç dozunun %50'sinden daha fazla oranda doz azaltıldığı görüldü. 84 hastada (%59,6) ise tamamen kesildiğı görüldü.

BKV enfeksiyonu tanısı aldığıında immünsupresif rejiminde mTORi bulunan 11 hastanın remisyona ulaşana dek yapılan toplam değışiklikleri incelediğimizde, 6 hastada (%54,6) hiç değışiklik yapılmadığı, 1 hastada (%9,1) başlangıç dozunun %20'si ile %50'si oranında doz azaltıldığı, 4 hastada (%36,4) ise tamamen kesildiğı görüldü. 35 hastada ise (%23,6) BKV enfeksiyonu geliştikten sonra mTORi başlandığını saptadık (**Tablo 4.19**).

Tablo 4.19. BKV Enfeksiyonunun Başlangıcından Remisyona Kadar Geçen Sürede Yapılan İmmüsupresif İlaç Düzenlemeleri

	Toplam (n= 148)
KNİ'deki değişim (n, %)	
Hiç değişiklik yapılmamış.	8 (%5,6)
Enfeksiyon öncesindeki dozun %0 - %20'si oranında doz azaltılmış.	10 (%7,0)
Enfeksiyon öncesi dozun %20 -%50'si oranında doz azaltılmış.	30 (%21)
Enfeksiyon öncesi dozun > %50 oranında doz azaltılmış.	71 (%49,7)
KNİ tamamen kesilmiş.	17 (%11,9)
KNİ içinde değişiklik yapılmış.	7 (%4,9)
Antiproliferatif ilaçtaki değişim (n, %)	
Hiç değişiklik yapılmamış.	12 (%8,5)
Enfeksiyon öncesi dozun %0 - %20'si oranında doz azaltılmış.	2 (%1,4)
Enfeksiyon öncesi dozun %20 -%50'si oranında doz azaltılmış.	14 (%9,9)
Enfeksiyon öncesi dozun > %50 oranında doz azaltılmış.	29 (%20,6)
İlaç tamamen kesilmiş.	84 (%59,6)
mTORi'deki değişim (n, %)	
Hiç değişiklik yapılmamış.	6 (%13,1)
Enfeksiyon öncesi dozun %20 -%50'si oranında doz azaltılmış.	1 (%2,2)
İlaçamamen kesilmiş.	4 (%8,7)
BKV Enfeksiyonu sırasında başlanmış.	35 (%76,1)
mTORi: memelinin Rapamycin hedef inhibitörü, KNI: Kalsinörin inhibitörü	

4.5. İmmüsupresif Azaltma Stratejilerinin Klinik Sonlanımları

4.5.1. Takrolimus İlaç Düzey Seyirlerinin Kıyaslanması

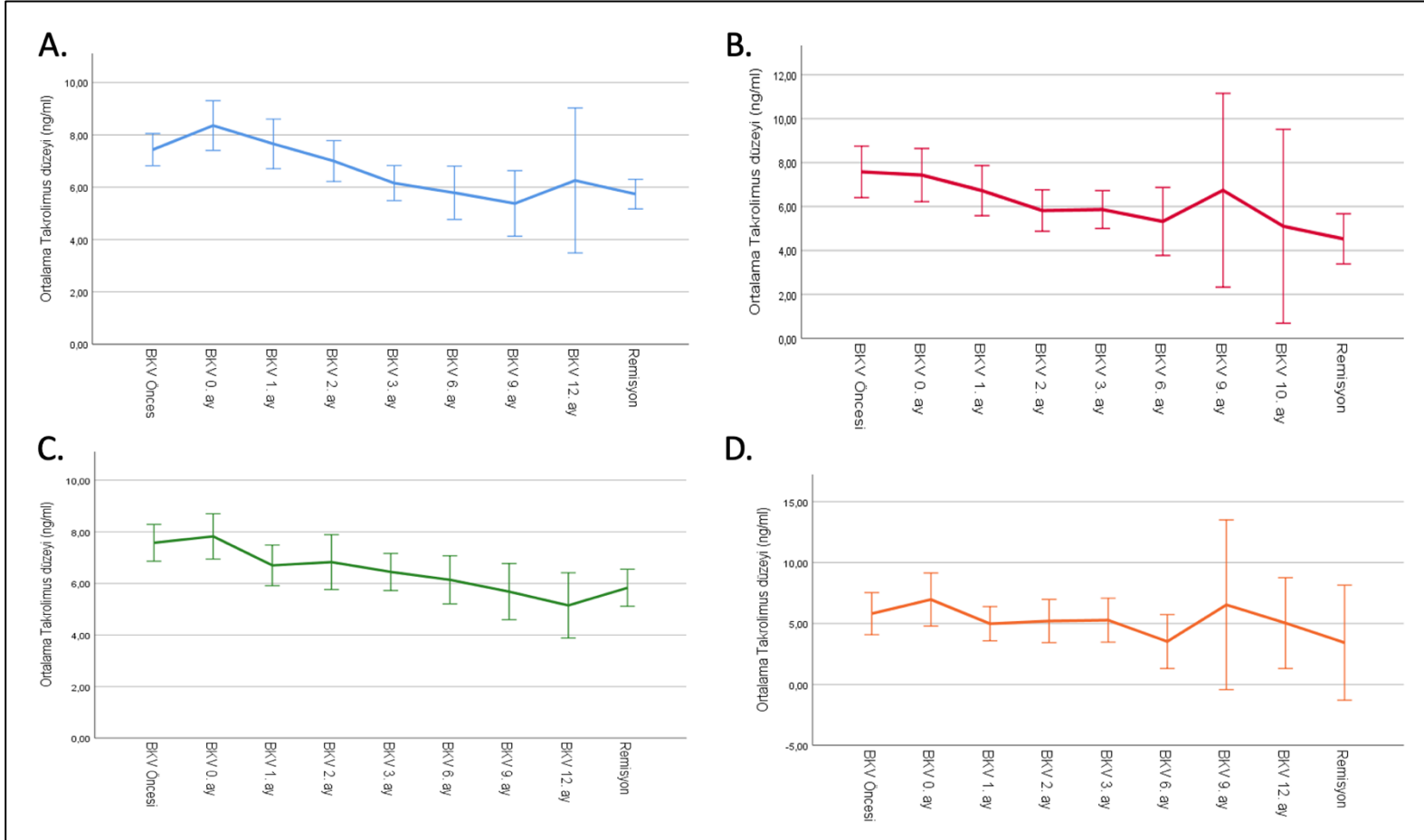
İlaç düzeylerinin değişiminde, zaman ve tedavi grubu faktörlerinin etkisini belirlemek amacıyla Karışık Doğrusal Model (Mixed Linear Model, MLM) kullanılmıştır. Bu analizde zaman ve tedavi grubu faktörleri, bağımsız değişken olarak, Takrolimus düzeyleri ise bağımlı değişken olarak belirlenmiştir. Zaman faktörü, BKV enfeksiyonu süresince yapılan rutin sıralı ölçümleri nitelemektedir.

Analiz sonuçlarına göre, tedavi değişikliği yapılan tüm grupta Takrolimus düzeyleri zamanla azalmıştır ($p < 0,001$). Tedavi grubu faktörü, farklı ölçümlerdeki Takrolimus düzeyi için belirleyici etkiye sahiptir ($p=0,029$).

Takrolimus düzeyleri, **Grup 1'de** zamanla önemli ölçüde azalmıştır ($p < 0,001$). Bu farklılık ilk ölçüme ($7,45 \pm 0,4$ ng/mL) göre, 3. ay ($6,11 \pm 0,4$ ng/mL) ve remisyon öncesindeki ölçümde ($5,9 \pm 0,4$ ng/mL) belirgindir (sırasıyla $p=0,037$ ve $p=0,009$) (**Şekil 4.6A**).

Grup 2'de, Takrolimus düzeyleri zamanla azalmıştır ($p < 0,001$). Bu farklılık ilk ölçüme ($7,58 \pm 0,5$ ng/mL) göre, 6. ay ($5,15 \pm 0,6$ ng/mL) ve remisyon öncesindeki ölçümde ($4,6 \pm 0,6$ ng/mL) belirgindir (sırasıyla $p=0,01$ ve $p < 0,001$) (**Şekil 4.6B**).

Grup 3'te, Takrolimus düzeyleri zamanla azalmıştır ($p < 0,001$). Bu farklılık ilk ölçüme ($7,49 \pm 0,4$ ng/mL) göre, 6. ay ($5,96 \pm 0,5$ ng/mL), 9. ay ($5,64 \pm 0,6$ ng/mL), 12. Aydaki ($5,15 \pm 0,6$ ng/mL) ölçümlerde belirgindir (sırasıyla $p=0,045$, $p=0,033$ ve $p=0,002$) (**Şekil 4.6C**). Grup 4'te ise farklı zamanlarda ölçülen Takrolimus düzeyleri benzerdir ($p=0,096$) (**Şekil 4.6D**).



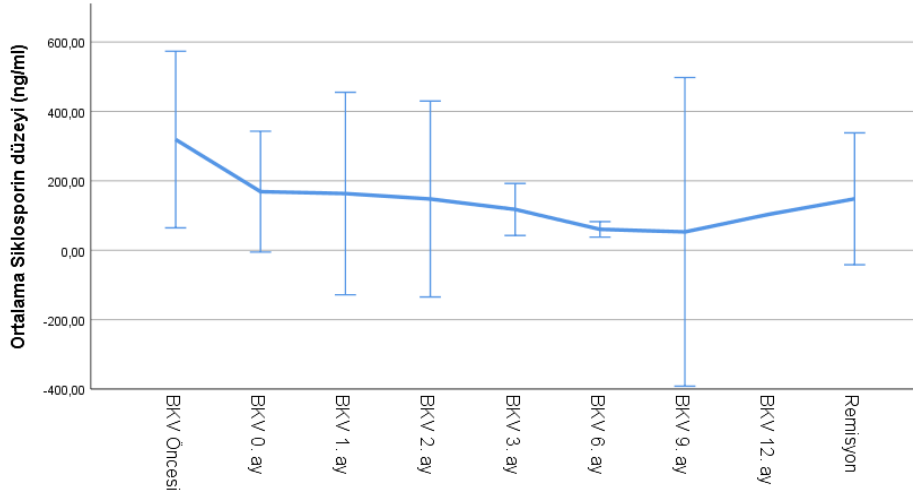
Şekil 4.6. Tedavi Gruplarında Takrolimus Seyri

4.5.2. Siklosporin ve mTOR İnhibitörü İlaç Düzeylerinin Karşılaştırması

Analiz sonuçlarına göre, tedavi değişikliği yapılan tüm grupta Siklosporin düzeyleri zamanla azalmıştır ($p < 0,001$). Tedavi grubu faktörü, farklı ölçümlerdeki Siklosporin düzeyi için belirleyici etkiye sahiptir ($p = 0,003$). Ayrıca tedavi grubu ve zaman faktörlerinin etkileşimi, Siklosporin düzeyleri üzerinde anlamlı etkiye sahiptir ($p < 0,001$).

Siklosporin düzeyleri, 1. Grupta zamanla önemli ölçüde azalmıştır ($p = 0,007$). Bu farklılık ilk ölçüme ($311,8 \pm 47,6$ ng/mL) göre, 3. ay ($123,4 \pm 42,9$ ng/mL), 6. ay ($78,4 \pm 47,8$ ng/mL) ve 9. Aydaki ölçümlerde ($67,7 \pm 66,5$ ng/mL) belirgindir (sırasıyla $p = 0,038$, $p = 0,01$ ve $p = 0,039$) (Şekil 4.7).

İkinci grupta Siklosporin alan 4; 3. ve 4. gruplarda ise 2'şer hasta yer almaktadır. Ancak, bu üç gruptaki hastaların farklı zamanlardaki Siklosporin düzeylerine ulaşamamış olması nedeniyle bu veriler üzerinde analiz gerçekleştirilememiştir.



Şekil 4.7. Siklosporin Seyri - Grup 1

mTORi'ler sadece Grup 2'de kullanıldığı için bu grup değerlendirildi. Analiz sonuçlarına göre, mTORi düzeyleri ilk zamanlarda yeterli serum seviyesine ulaşmak için artırıldı, ancak zamanla azaldı ($p = 0,005$). Bu farklılık, ilk ölçüme göre ($3,4 \pm 1,3$ ng/mL), 1. ayda yapılan ölçümlerde belirgin şekilde yükseldi ($12 \pm 2,2$ ng/mL, $p = 0,022$). Sonraki ölçümlerde ise ilk ölçüme göre anlamlı bir fark bulunmadı.

4.5.3. Kreatinin Değerlerinin Zamansal Değişimi

Tedavi grupları arasında ortalama kreatinin (mg/dl) düzeylerine ve bu düzeylere zaman faktörünün ile yapılan ilaç değişikliğinin etkisine baktığımızda, tüm gruplarda kreatinin düzeyinin rutin takiplerde azaldığı ve remisyona ulaşırken tekrardan artmaya başladığı görüldü (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Bunun yanında bu iki parametrenin birbiriyle etkileşiminin de kreatinin seyrinde belirleyici olduğu görülmüştür ($p < 0,001$).

BKV enfeksiyon öncesi grupların ortalama kreatinin düzeylerini kıyasladığımızda Grup 1'in $1,08 \pm 0,05$ mg/dl, Grup 2'nin $1,14 \pm 0,13$ mg/dl, Grup 3'ün $1,29 \pm 0,1$ mg/dl ve Grup 4'ün $1,77 \pm 0,17$ mg/dl idi. Remisyona ulaştıklarındaki kreatinin değerleri ise sırasıyla ($1,16 \pm 0,9$ mg/dl), ($1,5 \pm 0,14$ mg/dl), ($1,4 \pm 0,1$ mg/dl) ve ($2,06 \pm 0,19$ mg/dl) idi. Bu gruplarda sadece Grup 2 ve Grup 3'te remisyona ulaşıldığındaki kreatinin değerleri, bazal değerlerine göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p = 0,35$, $p = 0,003$, $p = 0,042$ ve $p = 1$).

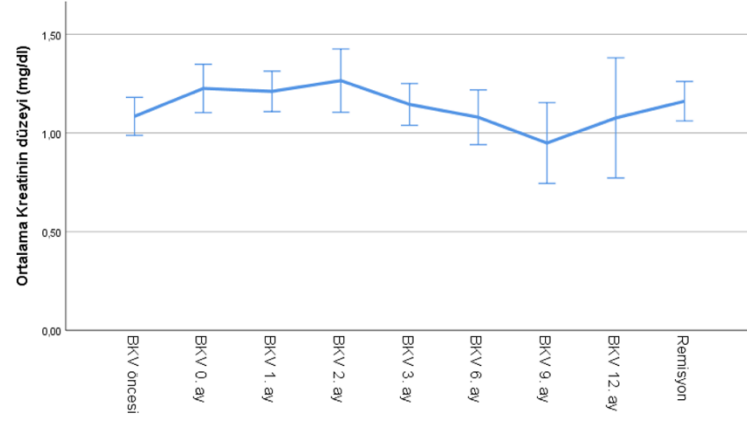
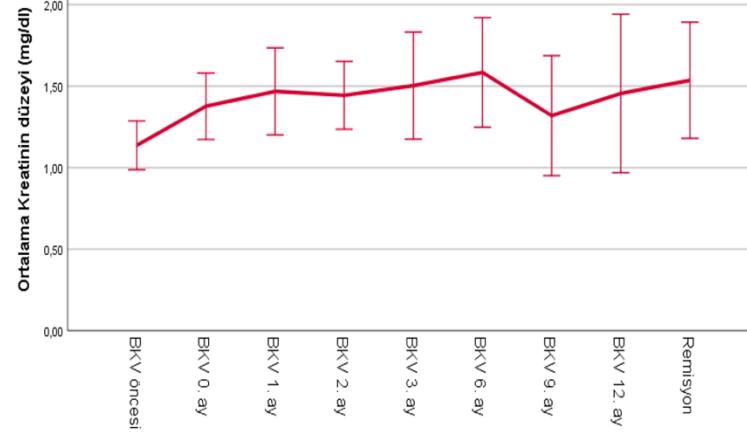
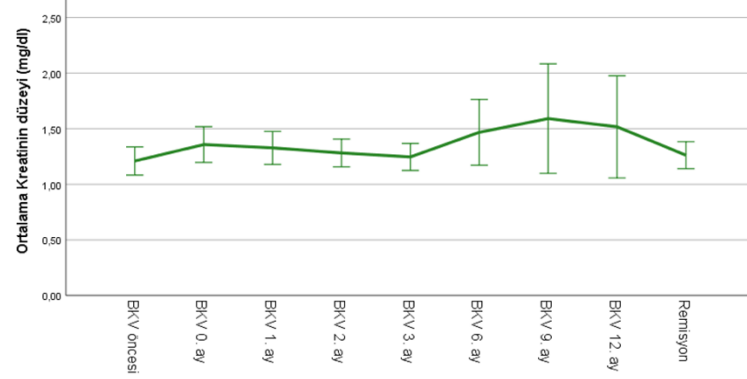
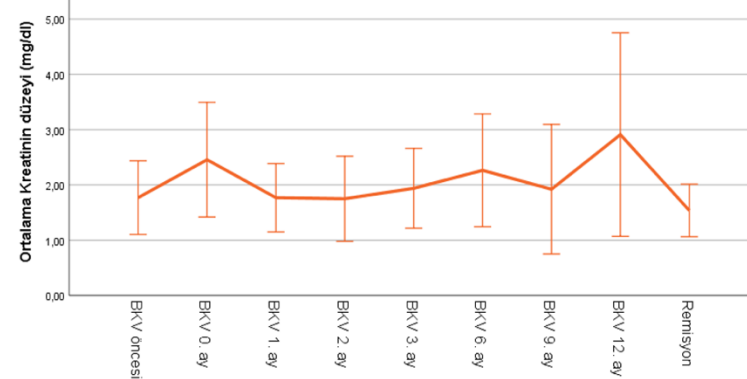
Kreatinin değerlerine **Grup 1** için baktığımızda, bakılan farklı zamanlardaki kreatinin düzeyi anlamlı derecede farklılık göstermekteydi ($p = 0,001$). BKV enfeksiyon öncesindeki değere ($1,08 \pm 0,05$ mg/dl) göre, 1. ay ($1,23 \pm 0,05$ mg/dl), 2. ay ($1,22 \pm 0,05$ mg/dl) ve 3. ayki ($1,21 \pm 0,05$ mg/dl) ölçümler anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p = 0,002$, $p = 0,007$ ve $p < 0,001$). 6. ay ve sonraki ölçümlerden sonra kreatinin seyrinin düşme eğiliminde olduğu görüldü (**Şekil 4.8A**).

Grup 2 için kreatinin değerlerinin seyri zamanla birlikte farklılık göstermektedir ($p = 0,001$). BKV enfeksiyon öncesindeki değere ($1,14 \pm 0,13$ mg/dl) göre, 1. ay ($1,47 \pm 0,12$ mg/dl), 2. ay ($1,44 \pm 0,12$ mg/dl), 3. ay ($1,50 \pm 0,14$ mg/dl), 6. ay ($1,59 \pm 0,14$ mg/dl), 9. ay ($1,51 \pm 0,15$ mg/dl), 12. ay ($1,59 \pm 0,16$ mg/dl) ve remisyon zamanındaki ($1,51 \pm 0,13$ mg/dl) ölçümler anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p = 0,007$, $p = 0,015$, $p = 0,002$, $p < 0,001$, $p = 0,034$, $p = 0,013$ ve $p = 0,003$). Remisyona ulaşılmasına rağmen bu gruptaki kreatinin düzeyinin bazal değere göre kötüleştiği dikkat çekicidir (**Şekil 4.8B**).

Grup 3'teki hastaların kreatinin düzeyi zaman seyri boyunca anlamlı farklılık göstermektedir ($p = 0,004$). BKV enfeksiyon öncesindeki değere ($1,29 \pm 0,1$ mg/dl) göre, BKV saptandığındaki ($1,44 \pm 0,1$ mg/dl), 1. ay ($1,39 \pm 0,1$ mg/dl) ve remisyon

zamanındaki ($1,51\pm 0,13$ mg/dl) ölçümler anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,007$, $p=0,015$, $p=0,002$, $p < 0,001$, $p=0,034$, $p=0,013$ ve $p=0,003$). Remisyona ulaşılmasına rağmen bu gruptaki kreatinin düzeyinin bazal değere göre kötüleştiği dikkat çekicidir (**Şekil 4.8C**).

Grup 4 için kreatinin değerlerinin seyri zamanla birlikte farklılık göstermektedir ($p=0,002$). BKV enfeksiyon öncesindeki değere ($1,77\pm 0,33$ mg/dl) göre, BKV saptandığındaki ($2,46\pm 0,33$ mg/dl) ve 12. aydaki ($2,73\pm 0,37$ mg/dl) ölçümler anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,007$). Diğer gruplara göre, daha kötü klinik sonlanımı olan bu grubun tüm kreatinin ölçümleri, diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti (**Şekil 4.8D**).

A.**B.****C.****D.****Şekil 4.8. Tedavi Gruplarında Kreatinin Seyri**

4.5.4. Glomeruler Filtrasyon Hızı Değerlerinin Zamansal Değişimi

Tedavi grupları arasında ortalama GFH düzeylerine bakılmıştır ve bu düzeylerin zaman faktörü ile yapılan ilaç değişikliğinin etkisine baktığımızda, tüm gruplarda GFH düzeyinin rutin takiplerde azaldığı ve remisyona ulaşırken tekrardan artmaya başladığı görüldü (sırasıyla $p=0,01$ ve $p<0,001$). Bunun yanında bu iki parametrenin birbiriyle etkileşiminin de GFH seyrinde belirleyici olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

BKV enfeksiyon öncesi grupların ortalama kreatinin düzeylerini kıyasladığımızda Grup 1'in $79,3\pm 3,4$ ml/dk/1,73m², Grup 2'nin $70,29\pm 5,11$ ml/dk/1,73m², Grup 3'ün $68,02\pm 3,98$ ml/dk/1,73m² ve Grup 4'ün $67,31\pm 6,7$ ml/dk/1,73m² idi. Remisyona ulaştıklarındaki GFH düzeyleri ise sırasıyla ($75,15\pm 3,5$ ml/dk/1,73m²), ($63,3\pm 5,26$ ml/dk/1,73m²), ($60,5\pm 4,0$ ml/dk/1,73m²) ve ($49,6\pm 7,2$ ml/dk/1,73m²) idi. Bu gruplarda sadece Grup 2 ve Grup 3'te remisyona ulaşıldığındaki kreatinin değerleri, bazal değerlerine göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,34$, $p=0,003$, $p<0,001$ ve $p=0,006$).

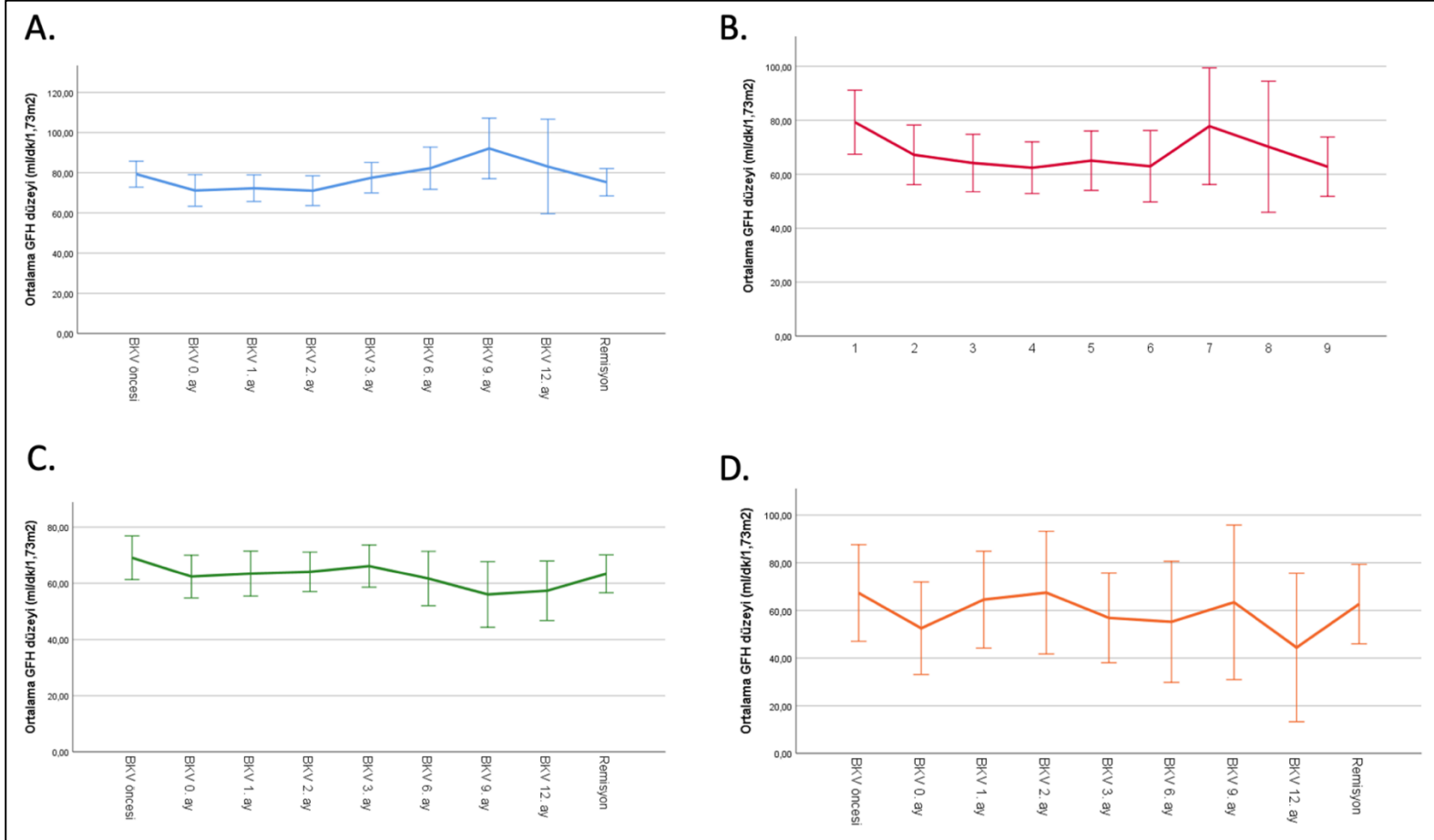
GFH değerlerine **Grup 1** için baktığımızda, bakılan farklı zamanlardaki kreatinin düzeyi anlamlı derecede farklılık göstermekteydi ($p=0,001$). BKV enfeksiyon öncesindeki değere ($79,3\pm 3,4$ ml/dk/1,73m²) göre, BKV saptandığındaki değer ($71,19\pm 3,4$ ml/dk/1,73m²), 1. ay ($72,3\pm 3,4$ ml/dk/1,73m²) ve 2. aydaki ($72,15\pm 3,4$ ml/dk/1,73m²) ölçümler anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p <0,001$, $p=0,004$ ve $p=0,004$). Üçüncü ay ve sonraki ölçümlerden sonra GFH seyrinin yükselme eğiliminde olduğu ve remisyona doğru seyrin tekrardan bazal değere yakınsadığı görüldü (**Şekil 4.9A**).

Grup 2 için GFH değerlerinin seyri zamanla birlikte farklılık göstermektedir ($p=0,001$). BKV enfeksiyon öncesindeki değere ($79,29\pm 5,2$ ml/dk/1,73m²) göre, BKV saptandığındaki değer ($67,2\pm 5,2$ ml/dk/1,73m²), 1. ay ($64,15\pm 5,2$ ml/dk/1,73m²), 2. aydaki ($62,4\pm 5,2$ ml/dk/1,73m²), 3. ay ($64,14\pm 5,26$ ml/dk/1,73m²), 6. aydaki ($61,6\pm 5,4$ ml/dk/1,73m²) değerler anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p=0,028$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p=0,003$ ve $p=0,001$). Altıncı aydaki ölçümler bazal değere yakınsa da, 12. ay ($61,1\pm 6,8$ ml/dk/1,73m²) ve remisyonadaki ($63,3\pm 5,5$ ml/dk/1,73m²) ölçümlerin

bazal değere anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,021$ ve $p=0,003$) (**Şekil 4.9B**).

Grup 3'teki hastaların GFH düzeyi zaman seyri boyunca anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,002$). BKV enfeksiyon öncesindeki değere ($68\pm 3,6$ ml/dk/ $1,73m^2$) göre, BKV saptandığındaki değer ($61,29\pm 3,6$ ml/dk/ $1,73m^2$), 1. ay ($62,34\pm 3,6$ ml/dk/ $1,73m^2$), 2. aydaki ($62,5\pm 3,6$ ml/dk/ $1,73m^2$), 6. ay ($62\pm 3,7$ ml/dk/ $1,73m^2$) ve 9. aydaki ($61,3\pm 3,9$ ml/dk/ $1,73m^2$) değerler anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,007$, $p=0,012$, $p=0,015$ ve $p=0,032$). Dokuzuncu aydan sonra GFH seyri bazal ölçüme yakınsadığı görüldü (**Şekil 4.9C**).

Grup 4 için GFH değerlerinin seyri zamanla birlikte farklılık göstermektedir ($p=0,005$). BKV enfeksiyon öncesindeki değere ($67,3\pm 8,1$ ml/dk/ $1,73m^2$) göre, BKV saptandığındaki değer ($52,5\pm 8,1$ ml/dk/ $1,73m^2$) ve 12. aydaki ($49,7\pm 8,8$ ml/dk/ $1,73m^2$) değerler anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,007$) (**Şekil 4.9D**).

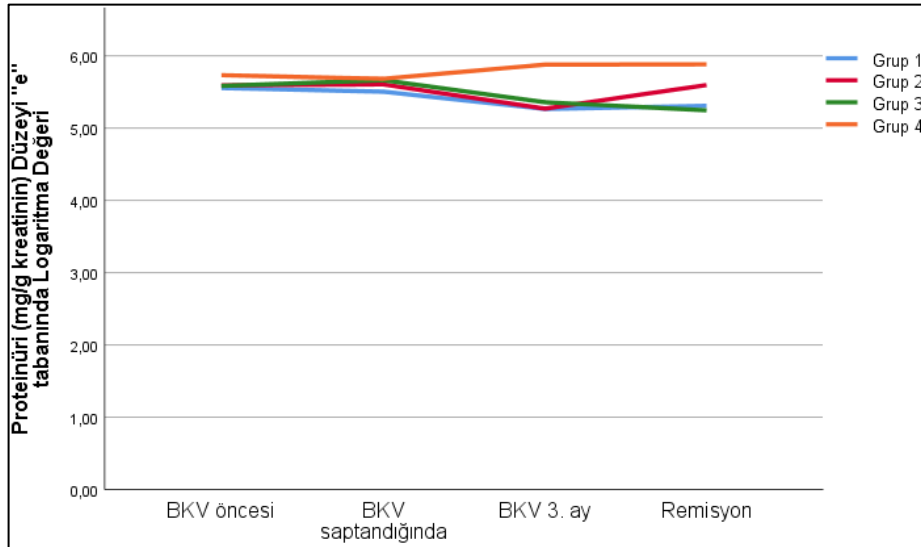


Şekil 4.9. Tedavi Gruplarında GFH Seyri

4.5.5. Proteinüri Değerlerinin Zamansal Değişimi

Hastaların proteinüri değerlerinin mg/g kreatinin cinsinden ölçüm seyrinin, tedavi değişikliklerinin etkisi incelenmek istediğinde verilerin normal dağılmaması nedeniyle proteinüri değerlerin e (=2,7181) tabanında logaritmik değerleri (=ln değerlerine bakılarak) alınarak normalize edilmiştir. Devamında proteinüri değerlerinin değişiminde zaman ve tedavi grubu faktörlerinin etkisini belirlemek amacıyla Karışık Doğrusal Model (Mixed Linear Model, MLM) kullanılmıştır.

Proteinüri değerleri bağımlı; tedavi grupları ve zaman faktörü bağımsız değişken olarak belirlenmiştir. Zaman faktörü, BKV enfeksiyonu süresince yapılan rutin sıralı ölçümleri belirtmektedir. Bu analizde zaman faktörünün proteinüri düzeyi üzerinde anlamlı etkisi vardır (p=0,006). Tedavi değişikliğinin ve tedavi değişikliği – zaman faktörleri etkileşiminin anlamlı etkisi bulunmamaktadır (sırasıyla p=0,25 ve p=0,19) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Tüm Tedavi Gruplarının ln(Proteinüri) Değerlerinin Karşılaştırılması

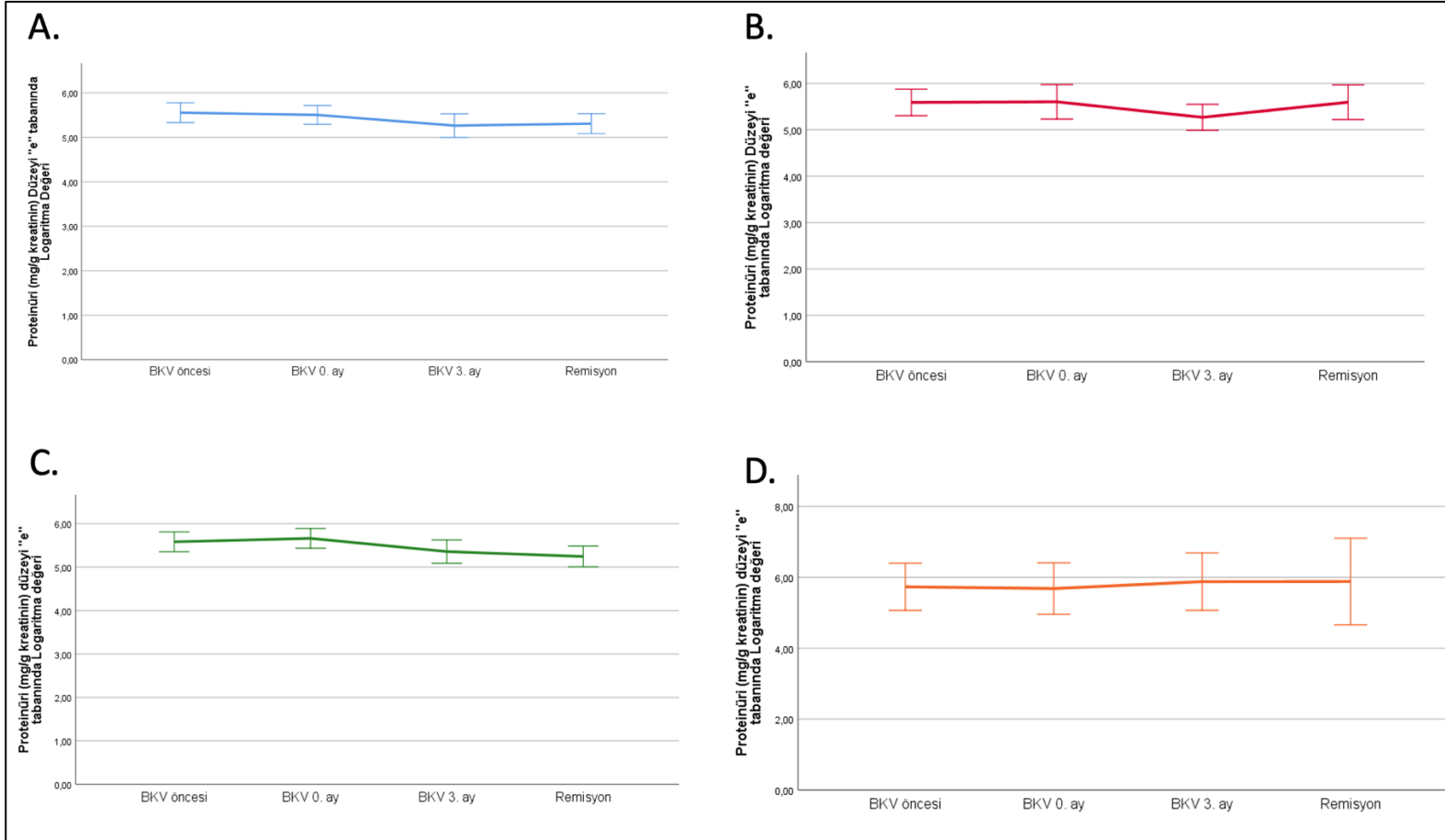
Grup 1'e baktığımızda, bakılan farklı zamanlardaki proteinüri ln değerleri arasında fark vardı (p<0,001). Proteinüri ln değeri, BKV saptanmadan önce (5,6±0,1) idi. BKV saptandığındaki değere (5,51±0,1) göre, BKV 3. ayındaki değer (5,21±0,11) anlamlı derecede düşüktü (p=0,038). Remisyonadaki değer (5,26±0,1) ise, BKV

saptandığındaki değere göre klinik olarak anlamlı düzeyde düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,057$) (**Şekil 4.11A**).

Grup 2'nin proteinüri değerlerinin seyri zamanla birlikte farklılık göstermekle birlikte, istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,26$). BKV saptandığındaki değere ($5,67\pm0,15$) göre, BKV 3. ay ($5,34\pm0,16$) ve remisyonadaki değerler ($5,56\pm0,15$) düşük olmasına rağmen anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,37$ ve $p=0,75$) (**Şekil 4.11B**).

Grup 3'teki hastaların proteinüri düzeyi zaman seyri boyunca anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p<0,001$). BKV enfeksiyonu saptandığındaki değere ($5,68\pm0,11$) göre, BKV 3. ay ($5,37\pm0,12$) ve remisyonadaki ($5,28\pm0,12$) değerler anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $p=0,21$ ve $p<0,001$) (**Şekil 4.11C**).

Grup 4 için proteinüri değerleri zaman seyri ile birlikte benzerlik göstermektedir ($p=0,29$). BKV saptandığındaki değere ($5,73\pm0,28$) göre, BKV 3. ay ($5,62\pm0,29$) ve remisyonadaki ($6,16\pm0,3$) değerler, benzerlik göstermekteydi (sırasıyla $p=1$ ve $p=0,88$). Tüm gruplar içinde en yüksek proteinüri düzeylerinin bu grupta olması ve remisyona ulaşıldığında dahi, diğer grupların ortalamasından daha yüksek değerlerde olduğu dikkat çekicidir (**Şekil 4.11D**).



Şekil 4.11. Tedavi Gruplarının ln(Proteinüri) Değerlerinin Karşılaştırılması

4.5.6. İdrar ve Kan BKV DNA PCR düzeylerinin Zamansal Değişimi

İdrar ve Kan BKV PCR değerlerinin kopya/ml cinsinden ölçüm seyrinin, tedavi değişikliklerinin etkisi incelenmek istediğinde verilerin normal dağılmaması ve 10^{12} 'li değerlere varabilen uç değerlerden ötürü idrar BKV PCR değerlerin 10 tabanında logaritmik değerleri alınarak normalize edilmiştir. BKV PCR titrelerinin değişiminde zaman ve tedavi grubu faktörlerinin etkisini belirlemek amacıyla Karışık Doğrusal Model (Mixed Linear Model, MLM) kullanılmıştır.

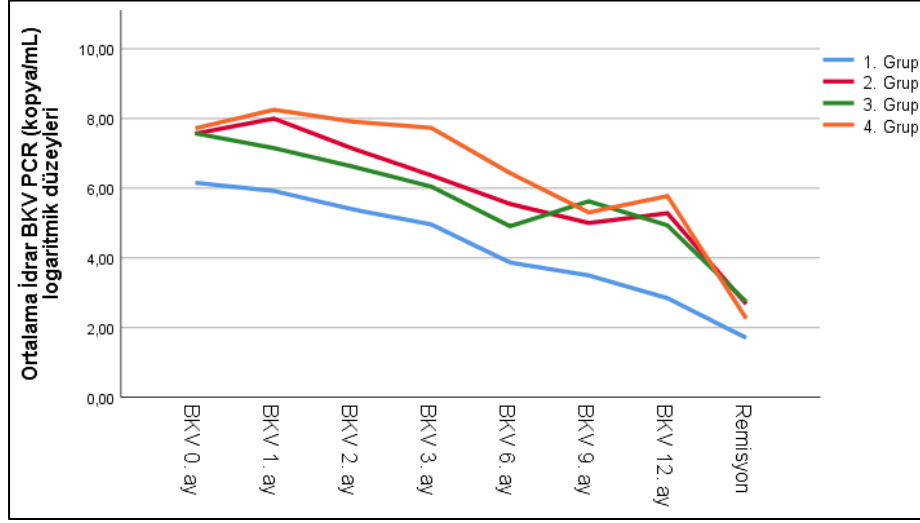
Bu analizde zaman ve tedavi grubu faktörleri, bağımsız değişken olarak, kan ve idrar BKV PCR düzeyleri (kopya/mL) ise bağımlı değişken olarak belirlenmiştir. Zaman faktörü, BKV enfeksiyonu süresince yapılan rutin sıralı ölçümleri belirtmektedir.

Yapılan modellemede kullanılan kompond (birleşik) simetride tahmin edilen değer 2,615 olması, ölçülen Wald (χ^2) değerinin 16,1 olması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Bu da çapraz olmayan elemanların sabit olduğunu ve analizin yüksek güvenilirlikle yapıldığını ifade etmektedir.

4.5.6.1. İdrar BKV DNA PCR düzeylerinin seyri

Analiz sonuçlarına göre, tedavi değişikliği yapılan tüm grupta İdrar BKV PCR düzeyleri zamanla azalmıştır ($p < 0,001$). Tedavi grubu faktörü, farklı zaman ölçümlerindeki BKV PCR düzeyi için belirleyici etkiye sahiptir (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Ancak Tedavi değişiklikleri ile zaman noktaları arasındaki etkileşim, PCR değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki yaratmamıştır ($p = 0,939$).

Gruplar özelinde idrarda BKV saptandığındaki ve remisyon öncesindeki bakılan son düzeylerin logaritmik değerlerine sırasıyla baktığımızda, Grup 1 için $6,09 \pm 0,3$ ve $1,8 \pm 0,3$ ($p < 0,001$); Grup 2 için $7,56 \pm 0,44$ ve $2,77 \pm 0,49$ ($p < 0,001$); Grup 3 için $7,56 \pm 0,38$ ve $2,84 \pm 0,39$ ($p < 0,001$); Grup 4 içinse $7,42 \pm 0,72$ ve $2,84 \pm 0,8$ ($p < 0,001$) idi (**Şekil 4.12**).



Şekil 4.12. Tüm Tedavi Gruplarının log(İdrar BKV DNA PCR) Seyri - Genel

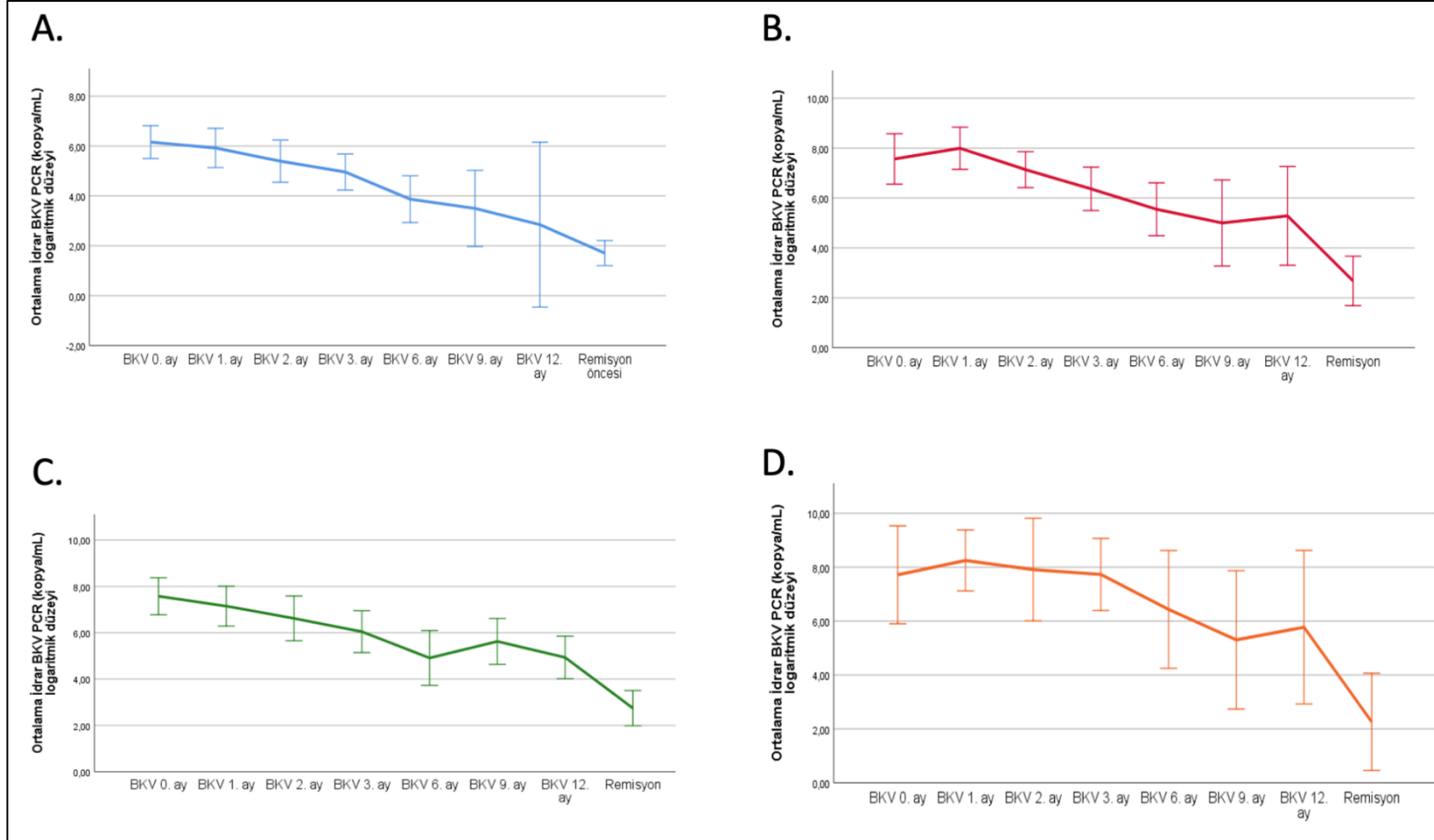
İdrar BKV PCR'ları, **Grup 1'de** zamanla önemli ölçüde azalmıştır ($p<0,001$). İlk BKV saptanan ölçüme ($6,08\pm0,3$) göre, 1. ay ($5,91\pm0,33$) ve 2. ay ($5,4\pm0,44$) ölçümleri benzer olduğu görüldü (sırasıyla $p=1$, $p=1$). Grup 1 için BKV saptandıktan sonraki ilk tedavi değişikliği ortanca süresinin 23,5 gün olması, bu benzerlikleri açıklayabilir. Üçüncü ay ($4,8\pm0,35$), 6. ay ($3,53\pm0,43$), 9. ay ($3,34\pm0,58$), 12. ay ($2,82\pm0,79$) ve remisyon öncesindeki ölçümler ise de ($1,83\pm0,34$) tedrici düştüğü görüldü (sırasıyla $p=0,005$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$ ve $p<0,001$) (**Şekil 4.13A**).

Grup 2'deki idrar BKV PCR düzeylerinin seyri zamanla önemli ölçüde azalmıştır ($p<0,001$). İlk BKV saptanan ölçüme ($7,57\pm0,44$) göre, 1. ay ($7,89\pm0,45$), 2. ay ($6,96\pm0,44$) ve 3. aydaki ($6,17\pm0,45$) ölçümleri benzerdi (sırasıyla $p=1$, $p=1$ ve $p=0,054$). Sonraki takiplerde 6. ay ($5,19\pm0,48$), 9. ay ($4,84\pm0,57$), 12. ay ($5,06\pm0,7$) ve remisyon öncesindeki ölçümlerdeki ($2,77\pm0,49$) farklar belirgindi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,011$ ve $p<0,001$) (**Şekil 4.13B**).

Grup 3'teki idrar BKV PCR düzeyleri, zamanla birlikte önemli ölçüde azalmıştır ($p<0,001$). İlk BKV saptanan ölçüme ($7,56\pm0,38$) göre, 1. ay ($7,21\pm0,39$) ve 2. ay ($6,81\pm0,42$) ölçümler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=1$ ve $p=1$). Bu gruptaki BKV saptandıktan sonraki ilk değişiklik için geçen medyan süre 22 gün olmasından ötürü, bu benzerlikler anlaşılabilir. Sonraki takiplerde 3. ay ($5,95\pm0,43$), 6. Ay ($4,7\pm0,46$), 9. ay ($4,94\pm0,57$), 12. ay ($4,2\pm0,54$) ve remisyon

öncesindeki ölçümlerdeki ($2,84\pm 0,39$) farklar belirgindi (sırasıyla $p=0,028$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$) (**Şekil 4.13C**).

Grup 4 için idrar BKV PCR düzeyleri, zamanla birlikte önemli düzeyde azalmıştır ($p<0,001$). İlk BKV saptanan ölçüme ($7,42\pm 0,72$) göre, 1. ay ($7,12\pm 0,8$), 2. ay ($6,69\pm 0,93$), 3. Ay ($6,99\pm 0,8$) ve 6. Ay ($6,34\pm 0,78$) ölçümler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=1$, $p=1$, $p=1$ ve $p=1$). Bu gruptaki BKV saptandıktan sonraki ilk değişiklik için geçen medyan sürenin 17,8 gün gibi kısa bir süre olması ve 3'lü klasik tedaviden sadece K/S ile izlenmeye varacak immüsupresif azaltımına rağmen BKV düzeyinin 6. Aydan sonra düşmeye başlaması dikkat çekicidir. Sonraki takiplerinde 9. ay ($4,66\pm 0,84$) ve remisyon öncesindeki ölçümlerdeki ($2,84\pm 0,8$) farklar belirgindi (sırasıyla $p=0,02$ ve $p<0,001$) (**Şekil 4.13D**).

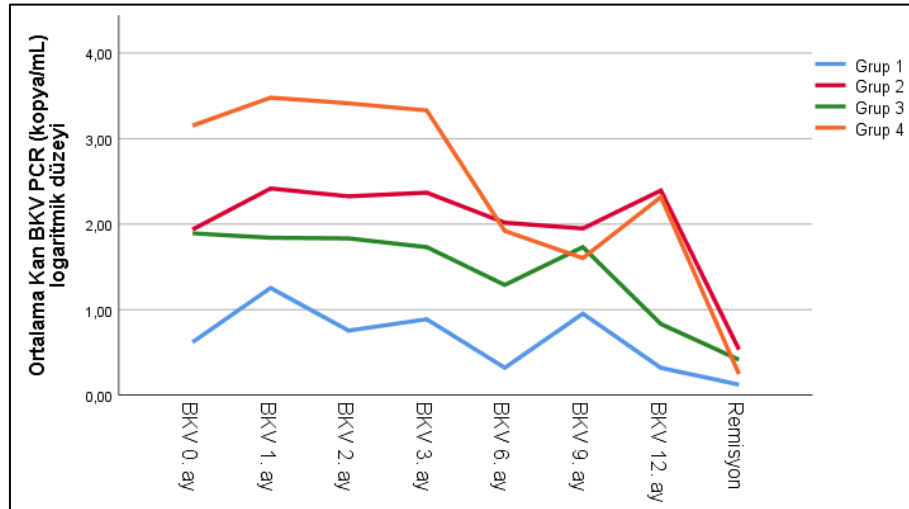


Şekil 4.13. Farklı Tedavi Gruplarında log(İdrar BKV DNA PCR) Seyri

4.5.6.2.Kan BKV DNA PCR Düzeylerinin Seyri

Analiz sonuçlarına göre, tedavi değişikliği yapılan tüm grupta Kan BKV PCR düzeyleri zamanla azalmıştır ($p < 0,001$). Tedavi grubu ve zaman faktörleri, Kan BKV PCR düzeyi için belirleyici etkiye sahiptir (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Ayrıca tedavi değişiklikleri ile zaman noktaları arasındaki etkileşim de, PCR değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki yaratmıştır ($p = 0,022$).

Gruplar nezdinde kanda BKV viremisi için tedavi değişikliği yapılan ilk zaman ortancası 33,4 gün olmasından ötürü 1. ayda bakılan ve remisyona öncesindeki bakılan son düzeylerin logaritmik değerlerine sırasıyla baktığımızda, Grup 1 için $1,27 \pm 0,17$ ve $0,2 \pm 0,02$ ($p < 0,001$); Grup 2 için $2,51 \pm 0,41$ ve $0,97 \pm 0,36$ ($p = 0,003$); Grup 3 için $1,96 \pm 0,27$ ve $0,52 \pm 0,25$ ($p < 0,001$); Grup 4 içinse $3,04 \pm 0,63$ ve $0,28 \pm 0,5$ ($p = 0,003$) idi. Remisyona değerlerindeki bu standart sapmadaki artış varyansın geniş olduğunu ifade etmektedir (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Tedavi Gruplarının log(Kan BKV DNA PCR) Seyri - Genel

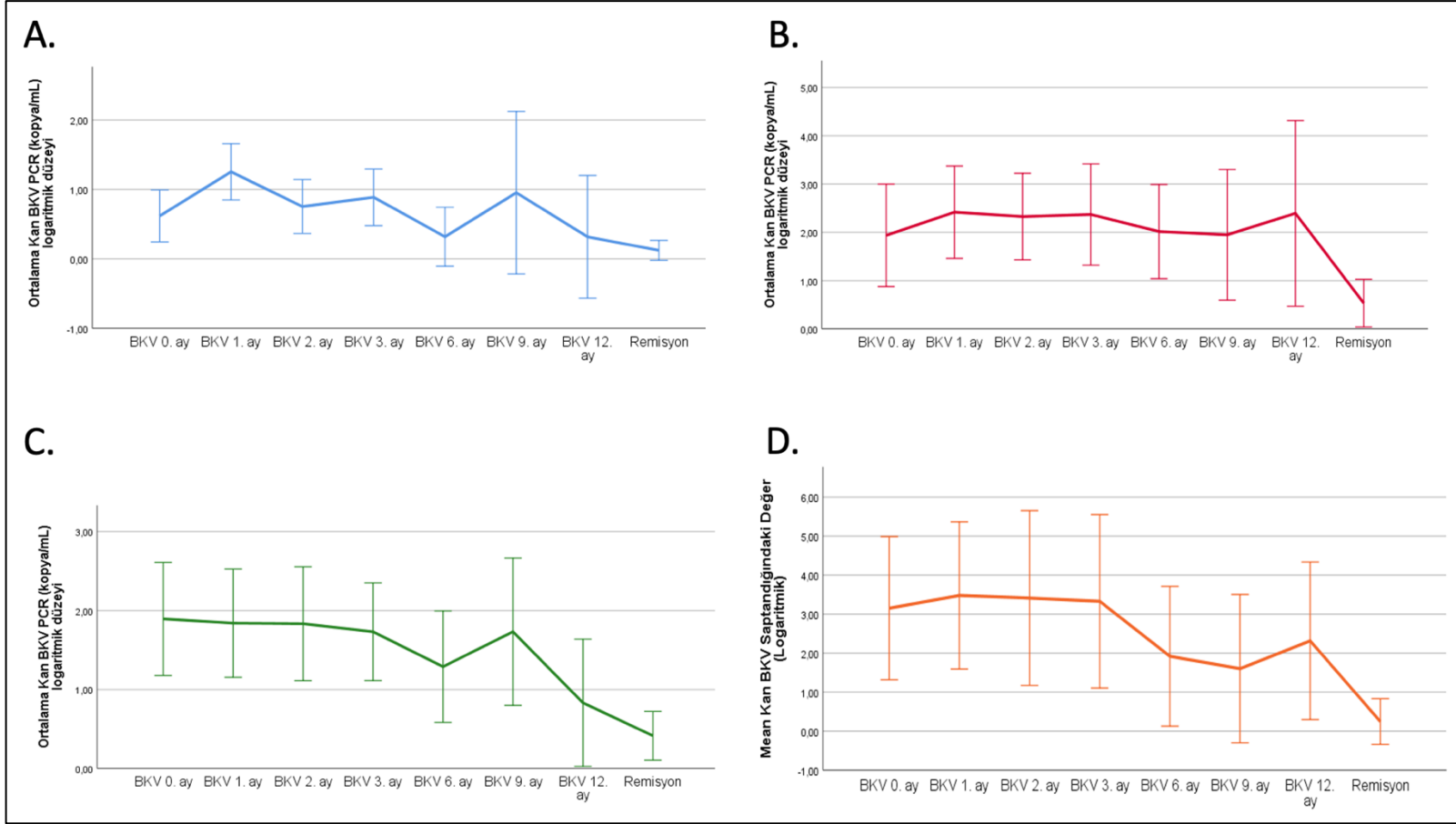
Grup 1'de Kan BKV PCR düzeyleri zamanla önemli ölçüde azalmıştır ($p < 0,001$). Kanda BKV saptandıktan sonra ilk tedavi değişikliği yapılma süresi 23,5 gün olduğu gözönüne alındığında 1. aydaki ($1,27 \pm 0,17$) göre, 2. ay ($0,8 \pm 0,18$) ve 3. ay ($0,89 \pm 0,19$) ölçümleri klinik olarak azalsa da istatistiksel olarak fark saptanmadı (sırasıyla $p = 0,96$ ve $p = 1$). 6. aydaki ölçümde ($0,28 \pm 0,25$) ve remisyon öncesinde

ölçülen son değerde ($0,18\pm 0,17$) ise belirgin fark vardı (sırasıyla $p=0,017$ ve $p<0,001$) (**Şekil 4.15A**).

Grup 2'deki kan BKV PCR düzeylerinin seyri ilk zaman aralıklarında yatay bir seyir izlese de remisyona doğru önemli ölçüde azalmıştır ($p=0,006$). Enfeksiyon için yapılan ilk tedavi değişiklik ortanca süresi 38,1 gün olmasından ötürü, BKV saptandıktan sonraki 1. Ay ölçüme ($2,51\pm 0,41$) göre, 2. ay ($2,33\pm 0,41$), 3. ay ($2,38\pm 0,42$), 6. ay ($1,91\pm 0,43$), 9. ay ($1,87\pm 0,5$) ve 12. Aydaki ($1,72\pm 0,56$) ölçümleri benzerdi (sırasıyla $p=1$, $p=1$, $p=1$, $p=1$ ve $p=0,1$). Sadece remisyon öncesindeki son değerde ($0,99\pm 0,43$) istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p=0,003$) (**Şekil 4.15B**).

Grup 3'teki kan BKV PCR düzeyleri, zamanla birlikte önemli ölçüde azalmıştır ($p<0,001$). İlk BKV saptanan ölçüme ($2,01\pm 0,27$) göre, 1. ay ($1,96\pm 0,27$), 2. ay ($2,06\pm 0,28$), 3. ay ($1,93\pm 0,29$) ve 9. aydaki ($1,26\pm 0,36$) ölçümler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=1$, $p=1$, $p=1$ ve $p=0,97$). Sonraki takiplerde 6. ay ($1,06\pm 0,3$), 12. Ay ($0,73\pm 0,36$) ve remisyon öncesindeki ölçümlerdeki ($0,53\pm 0,27$) farklar belirgindi (sırasıyla $p=0,029$, $p=0,008$ ve $p<0,001$) (**Şekil 4.15C**).

Grup 4 için kan BKV PCR düzeyleri, ilk zaman aralıklarında yatay bir seyir izlese de remisyona doğru önemli ölçüde azalmıştır ($p=0,001$). İlk BKV saptanan ölçüme ($3\pm 0,59$) göre, 1. ay ($3,04\pm 0,62$), 2. ay ($3,16\pm 0,65$), 3. Ay ($2,91\pm 0,65$), 6. Ay ($2,04\pm 0,6$), 9. Ay ($1,42\pm 0,65$) ve 12. aydaki ($2,16\pm 0,69$) ölçümler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=1$, $p=1$, $p=1$, $p=0,64$, $p=0,54$ ve $p=1$). Sadece remisyon öncesindeki ölçümlerdeki ($0,28\pm 0,6$) fark belirgindi ($p=0,001$) (**Şekil 4.15D**).

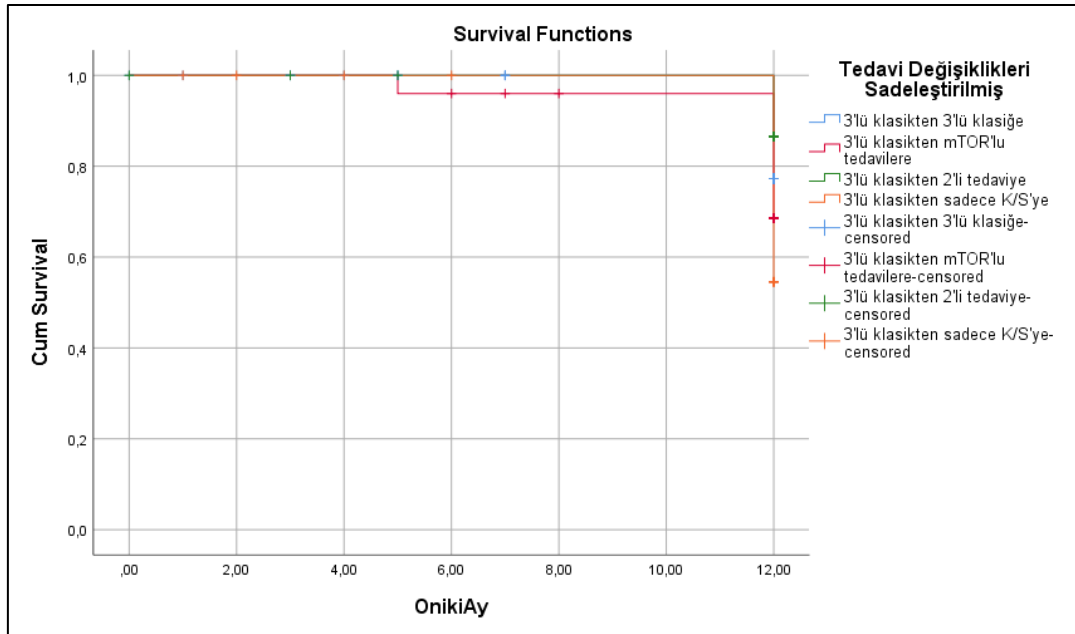


Şekil 4.15. Farklı Tedavi Gruplarının log(Kan BKV DNA PCR) Seyri

4.6.İmmünespresif Azaltma Stratejileri Sınıflanan 4 Tedavi Grubunun Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrilerinin Değerlendirilmesi

Tedavi gruplarının tedavi değişikliğinden sonraki 12 aylık izlemlerini değerlendirdiğimizde, tüm gruplar için ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 11,94 ay (CI: 11,8-12,05) olarak görüldü. En uzun rejeksiyonsuz sağkalımın 12 ay (CI: 12-12) ile Grup 1,3 ve 4'te olduğu; en kısa sağkalımın ise 11,7 ay (CI: 11,13-12,3) ile Grup 2'de olduğu gözlemlendi.

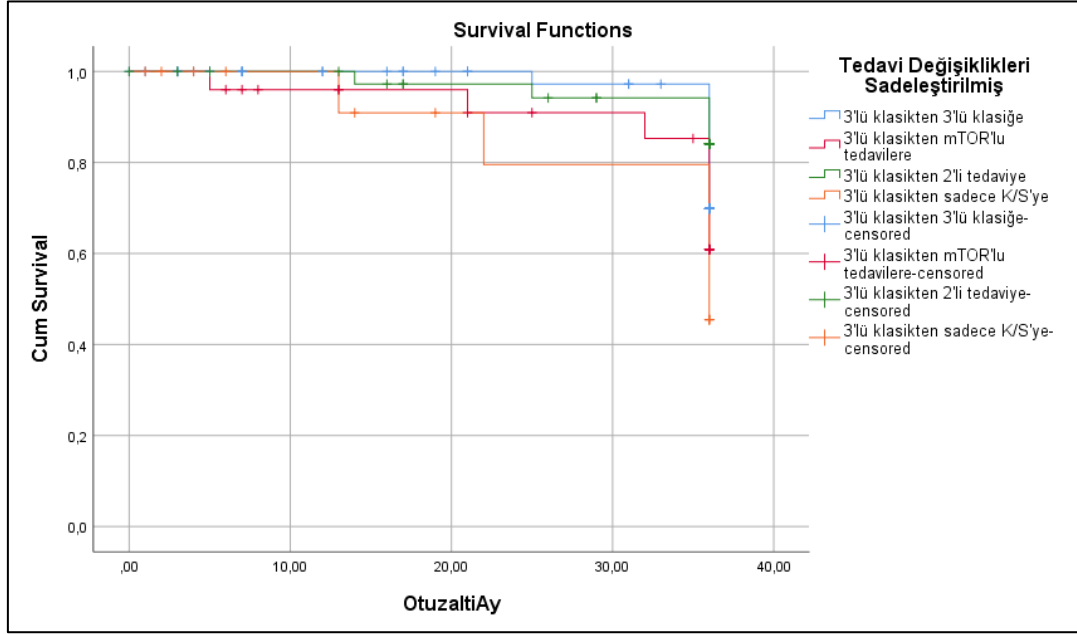
Grup 1,3 ve 4 için güven aralıkları sabit ve dar, bu da bu değerlerin kesinliğinin ve belirsizliğin düşük olduğu görüldü. Ancak, bu sonuçların sansürlenmiş verilerle ilgili olabileceği ve daha büyük örneklemlemlerle bunun doğrulanması uygundur. Tedavi grupları arasındaki sağkalım eğrilerini Log-Rank (Mantel Cox) testi ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,119$) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Tedavi Gruplarının 12 Aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrileri

Tedavi gruplarının tedavi değişikliğinden sonraki 36 aylık izlemlerini değerlendirdiğimizde, tüm gruplar için ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 34,8 ay (CI: 33,9-35,7) olarak görüldü. En uzun rejeksiyonsuz sağkalımın 35,7 ay (CI: 35,07-36,3) ile Grup 1'de olduğu; en kısa sağkalımın ise 32,3 ay (CI: 27,1-37,5) ile Grup 4'te

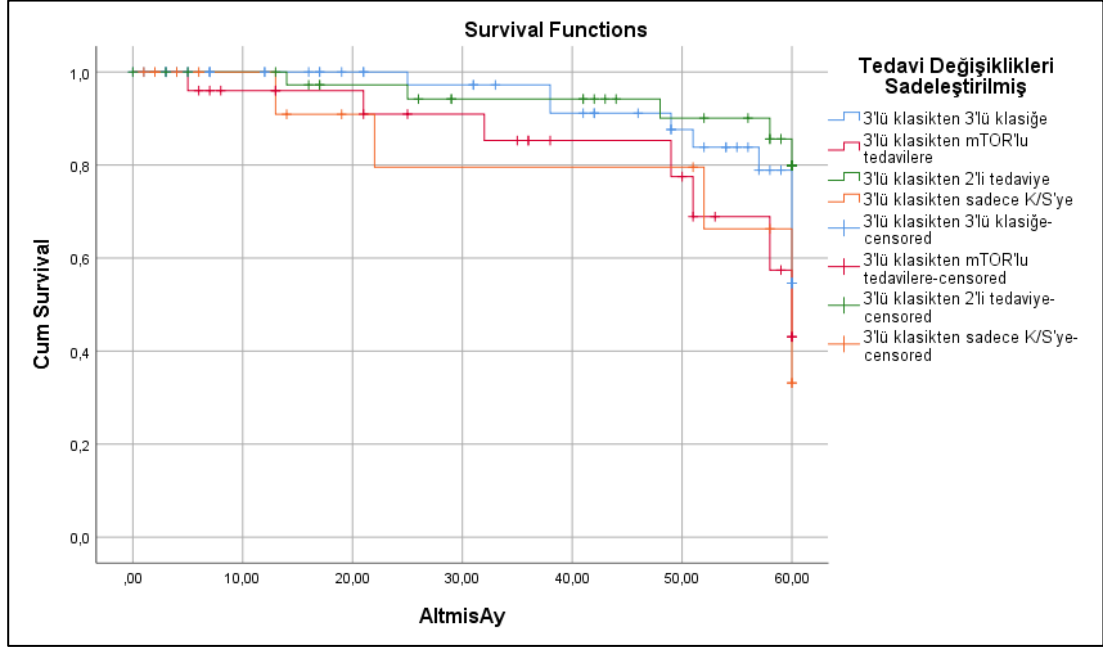
olduğu gözlemlendi. Tedavi grupları arasındaki sağkalım eğrilerini Log-Rank (Mantel Cox) testi ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,058$) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Tedavi Gruplarının 36 Aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrileri

Tedavi gruplarının tedavi değişikliğinden sonraki 60 aylık izlemlerini değerlendirdiğimizde, tüm gruplar için ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 55,4 ay (CI: 53,1-57,7) olarak görüldü. En uzun rejeksiyonsuz sağkalımların 57,1 ay (CI: 53,4-60,7) ile Grup 3'te ve 56,8 ay (CI: 54,0-59,6) ile Grup 1'de olduğu gözlemlendi. En kısa rejeksiyonsuz sağkalımın ise 50,3 ay (CI: 38,6-62,1) ile Grup 4'te olduğu gözlemlendi. Tedavi grupları arasındaki sağkalım eğrilerini Log-Rank (Mantel Cox) testi ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,065$).

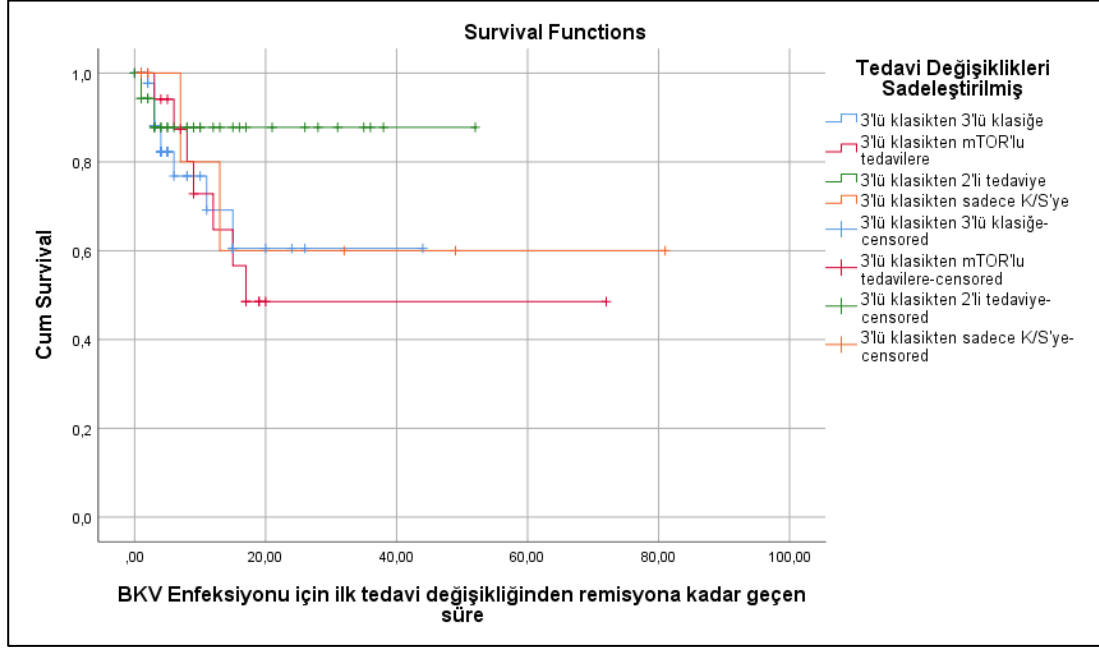
Medyan sağkalım sürelerine baktığımızda Grup 2'nin 60 ay (CI: 55,4-64,5), aynı şekilde Grup 4'ün de 60 ay (CI: 51,3-68,7) olduğu, Grup 1 ve Grup 3'ün ise sansürlü veriler nedeniyle medyan sağkalımının belirlenemediği görüldü. Tedavi grupları arasındaki sağkalım eğrilerini Log-Rank (Mantel Cox) testi ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,065$) (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. Tedavi Gruplarının 60 Aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrileri

Tedavi gruplarının ilk tedavi değişikliğinden sonra remisyona sağlanana kadarki izlemlerini değerlendirdiğimizde, tüm gruplar için ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 55,2 ay (CI: 45,9-64,4) olarak saptandı. Bu tabloya göre en uzun rejeksiyonsuz sağkalım, 52,6 ay (CI: 22,1-83,1) ile Grup 4'te gözlemlendi. Bu grup, belirli bir noktaya kadar nispeten yüksek bir rejeksiyonsuz sağkalım sergiliyor, ancak eğri belirli bir süre sonra keskin bir düşüş gösteriyor. Bu grup için remisyona oranı, başlangıçta iyi görünse de, sonunda daha düşük olabilir. Ancak çok geniş güven aralığının olmasından ötürü bu tahminin belirsiz olabileceği dikkati çekmektedir.

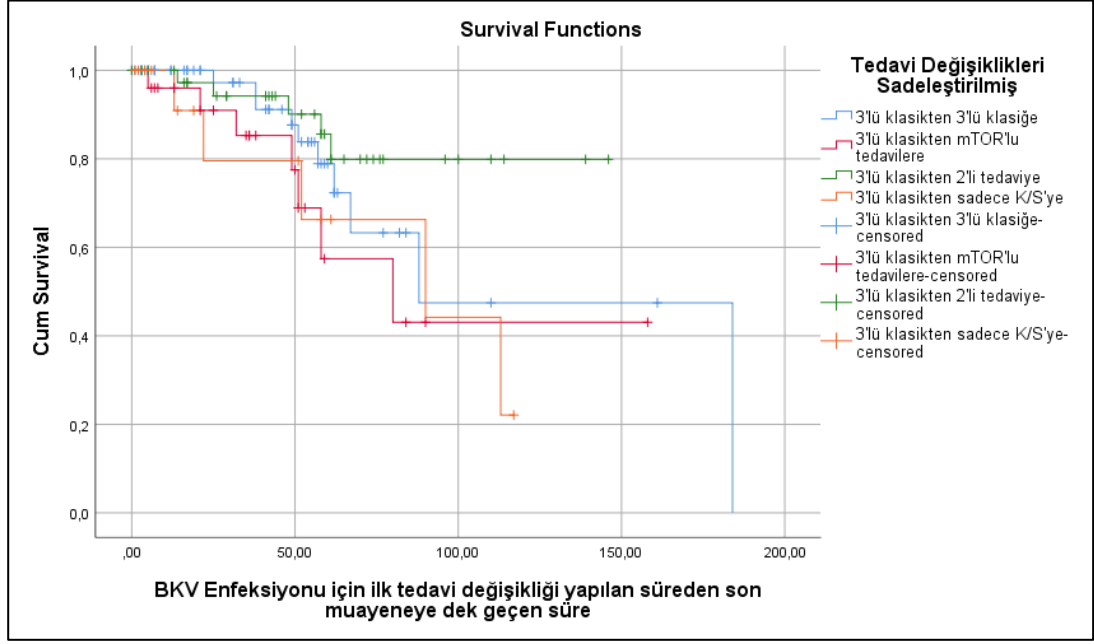
İkinci en uzun sağkalım 45,9 ay (CI: 40,3-51,5) ay ile Grup 3'te gözlemlendi. Bu grup, remisyona ulaşma süresi boyunca en yüksek rejeksiyonsuz sağkalım oranına sahip olduğu göstermekte olup bu tedavi stratejisinin oldukça etkili olduğunu gösterebilir. Tedavi grupları arasındaki sağkalım eğrilerini Log-Rank (Mantel Cox) testi ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,36$) (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Tedavi Gruplarının BKV İçin Yapılan İlk Tedavi Değişikliğinden Remisyona Kadar Geçen Süredeki Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrileri

Tedavi gruplarının ilk tedavi değişikliğinden sonra son muayene tarihine kadarki izlemlerini değerlendirdiğimizde, tüm gruplar için ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 124,2 ay (CI: 104,4-144) olarak gözlemlendi. En uzun sağkalımın 125,8 ay (109,7-142) ile Grup 3'te olduğu ve güven aralığının da diğer gruplara göre dar olduğu görüldü. İkinci en uzun sağkalım 120,9 ay (CI: 83,9-157,9) ile Grup 1'de görüldü. Grup 4'teki rejeksiyonsuz sağkalımın ise 81,3 ay (CI: 55,6-107) ile tedavi grupları arasında sağkalımı en düşük grup olduğu görüldü.

Medyan sağkalım sürelerine baktığımızda Grup 1'de 88 ay (CI: 28,7-147,3), Grup 2'de 80 ay (CI: 30,2-129,8), Grup 3'te ise 90 ay (19-161) olduğu görüldü. Grup 4 için ise sansürlü veriler nedeniyle medyan sağkalım süresinin hesaplanamadığı görüldü. Tüm gruplar için medyan hayatta kalma süresinin 113 ay (CI: 81,3-144,7) olduğu görüldü. Tedavi grupları arasındaki sağkalım eğrilerini Log-Rank (Mantel Cox) testi ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,132$) (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Tedavi Gruplarının BKV İçin Yapılan ilk tedavi eğişikliğinden Son Muayene Tarihine Kadar Geçen Süredeki Rejeksiyonsuz Sağkalım Eğrileri

4.7.Remisyona Ulaşan Hastaların Genel Bilgileri

Hastaların BKV enfeksiyonlarının nasıl sonuçlandığını irdeleyecek olursak, 122 hastanın (%82,4) remisyona ulaştığı, 15'inin enfeksiyonunun halen devam ettiği, 8'inin (%5,4) greft kaybıyla ve 3'ünün (%2) ölümle sonuçlandığı görüldü. BKV enfeksiyonu sırasında 14 hastanın (%9,5) hemodiyaliz ihtiyacı geliştiği görüldü. BKV enfeksiyonundan sonra remisyon kabul edilen tarihe geçen süreler bakıldığında, ortanca sürenin 6 (3-15) ay olduğunu görüldü.

Greft kaybı gelişen hastalardan (n=8), sadece 1'inin (%12,5) izleminde retransplantasyon geçirdiği görüldü. Daha detaylı baktığımızda bu hastanın retransplantasyon için BK klerensinin sağlandığı ve retransplantasyonla eş seansta greft nefrektomi uygulandığı görüldü.

BKV klerensi sağlandıktan sonra en az bir kere hemodiyaliz seansına alınan 16 hasta (%11,2) vardı; Grup 1 hastalarında bu oran 2 hasta (%3,6) ile en azdı. Grup 4 hastaların (n=4, %26,7) remisyon sonrası en sık hemodiyaliz ihtiyacı gelişen grup olduğu görüldü.

Klerens sonrası exitus gerçekleşen sadece 3 hasta (%2,5) vardı. BKV remisyonundan sonra rejeksiyon gelişen hastaların sayısı 23 (%18,4) idi, bunların 10'u (%20) Grup 1'den, 7'si (%31,8) Grup 2'den, 4'ü (%10) Grup 3'ten ve 2'si de (%16,7) Grup 4'tendi. Remisyondan sonra gelişen ilk rejeksiyona kadar geçen ortalama süre ise 429 (241-1030) gündü.

BKV Klerensi sonrasında relaps olarak değerlendirilebilecek virüri/viremi değerlerine baktığımızda 31 hastada (%25,4) relaps geliştiğini görüyoruz. Bunların 20'sine (%16,4) tedavi değişikliği (müdahale) uygulanmadığını, 11'sine (%9) müdahale edildiğini görüyoruz.

Remisyona giren hastaları, tedavi grupları özelinde inceleyecek olursak; BKV tanısından ilk 3 ayda remisyona giren (erken remisyon) 54 hasta (%44,6) vardı. Grup 1'den erken remisyona giren 28 (%57,1); Grup 2 için 5 (%25) hasta; Grup 3 için 15 (%40,5) ve Grup 4 için 3 hasta (%37,5) vardı. Bu gruplar için bu oranlar benzerdi ($p=0,15$).

Remisyona giren hastaları, tedavi grupları özelinde inceleyecek olursak; BKV tanısından ilk 6 ayda remisyona giren (erken remisyon) 68 hasta (%56,2) vardı. Grup 1'den erken remisyona giren 36 (%73,5); Grup 2 için 7 (%35) hasta; Grup 3 için 18 (%48,6) ve Grup 4 için 3 hasta (%37,5) vardı. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,016$). Grup 1'in erken remisyon başarısı belirgin derecede yüksekti, ikinci en yüksek grup olarak Grup 3 saptandı (**Tablo 4.20**).

Tablo 4.20. BKV Enfeksiyonu Klinik Sonlanımları

	Toplam (n= 148)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Diğer	p
BKV Enfeksiyonu Klinik Sonlanım (n, %)							<0,001[†]
<i>Greft Kaybı</i>	8 (%5,4)	0 _b (%0)	0 _{a,b} (%0)	1 _{a,b} (%2,5)	4 _b (%26,7)	3 _a (%23,1)	
<i>Remisyon</i>	122 (%82,4)	49 _b (%89,1)	20 _{a,b} (%80)	38 _b (%95)	8 _a (%53,3)	7 _a (%53,8)	
<i>Ölüm</i>	3 (%2)	0 _a (%0)	0 _a (%0)	1 _a (%2,5)	2 _a (%13,3)	0 _a (%0)	
<i>BKV Enfeksiyonu devam ediyor</i>	15 (%10,1)	6 _{a,b} (%10,9)	5 _a (%20)	0 _b (%0)	1 _{a,b} (%6,7)	3 _a (%23,1)	
BKV için yapılan ilk tedavi değişikliğinden Remisyona dek geçen süre (Ay) (Ortanca – ÇAA)	5 (3-15)	4 (3-8)	9 (4,5-17)	8 (3-16)	10 (1,5-40)	5 (4-14)	0,14 [‡]
Erken Dönemde (3 Ay) Remisyona Girenler (n, %)	54 (%44,6)	28 _a (%57,1)	5 _a (%25)	15 _a (%40,5)	3 _a (%37,5)	3 _a (%42,9)	0,15 [†]
Erken Dönemde (6 Ay) Remisyona Girenler (n, %)	68 (%56,2)	36 _b (%73,5)	7 _a (%35)	18 _{a,b} (%48,6)	3 _{a,b} (%37,5)	4 _{a,b} (%57,1)	0,016[†]
BKV Enfeksiyonu esnasında H/D ihtiyacı gelişenler (n, %)	14 (%9,5)	1 _{a,b} (%1,8)	2 _b (%8)	2 _b (%5)	7 _a (%46,7)	2 _{a,b} (%15,4)	<0,001[†]
BKV Klerensi sonrasında H/D ihtiyacı gelişenler (n, %)	16 (%11,2)	2 _a (%3,6)	4 _{a,b} (%16)	4 _{a,b} (%10,3)	4 _b (%26,7)	2 _{a,b} (%15,4)	0,026[†]
Greft Kaybı Gelişenlerin izleminde retransplantasyon (n, %)	1 (%12,5)	0 _a (%0)	0 _a (%0)	0 _a (%0)	1 _b (%6,7)	0 _a (%0)	0,76 [†]

BKV Klerensi Sonrasında Exitus Gelişenler (n, %)	3 (%2)	0 _a (%0)	2 _a (%8)	0 _a (%0)	0 _a (%0)	2 _b (%15,4)	0,71 [†]
BKV enfeksiyonu ilk tedavi değişikliğinden ne kadar sürede remisyona ulaştı? (Ay) (Ort. – ÇAA)	6 (3-15)	4 (3-8)	9 (4,5-17)	8 (3-16)	10 (1,5-40,5)	7 (4-18)	0,64 [‡]
BKV Remisyonundan sonra rejeksiyon gelişti mi? (n, %)	23 (%18,4)	10 _a (%20)	7 _a (%31,8)	4 _a (%10)	2 _a (%16,7)	0 _a (%0)	0,2 [†]
BKV Saptandıktan sonra rejeksiyon gelişti mi? (n, %)	29 (%19,6)	10 _a (%20)	7 _a (%31,8)	5 _a (%12,5)	5 _a (%33,3)	2 _a (%15,4)	0,35 [†]
BKV Remisyonundan sonra Rejeksiyon ne kadar sürede gelişti? (Gün) (Ortanca – ÇAA)	429 (241-1030)	429 (255-926)	776 (120-1106)	331 (267,5-971,5)	272,5 (20-525)	410 (292-951)	0,56 [‡]
Remisyonundan sonra viremi/virüri relapsı gelişenler (n, %)	31 (%25,4)	11 _a (%20,4)	6 _a (%26,1)	11 _a (%29,7)	3 _a (%21,4)	0 _a (%0)	0,19 [†]
<i>Müdahale gerektirecek relaplar</i>	11 (%9,0)	5 _{a,b} (%45,5)	2 _{a,b} (%33,3)	1 _b (%9,1)	3 _a (%100)	0 _b (%0)	
<i>Müdahalesiz izlenen relaplar</i>	20 (%16,4)	6 _{a,b} (%54,5)	4 _a (%66,7)	10 _a (%90,9)	0 _b (%0)	0 _b (%0)	
Gruplar arası karşılaştırma: [¥] : Ki-Kare Testi; [†] : Fisher'in Kesin Olasılık Testi; [‡] : Kruskal-Wallis Testi ile yapılmıştır. ÇAA: Çeyreklikler arası aralık							

4.8.Remisyona Ulaşan Hastaların Remisyon Sonrasındaki İmmüsupresif Tedavilerinin Değerlendirilmesi

BKV enfeksiyonu remisyonla sonuçlanan 122 hastanın remisyon sonrasındaki immüsupresif rejimleri kontrol edildiğinde, 40 hastada (%32,8) herhangi bir immüsupresyon doz arttırımı yapılmadığı, 82 hastada (%67,2) hastada ise immüsupresif dozlamında arttırım yapıldığı görüldü.

İmmüsupresif doz arttırımı yapılmayan 40 hastanın tedavilerini değerlendirecek olursak; 20 hastanın (%16,4) rejiminin 3'lü klasik tedavi olduğunu, 12 hastanın (%9,8) “KNİ + K/S” rejiminde, geri kalan 8 hastanın rejiminin ise “KNİ + K/S + mTORi” olduğu görüldü.

Remisyon sonrası immüsupresif tedavi arttırımı yapılan seksen iki hastanın immüsupresif rejimlerini değerlendirecek olursak:

Remisyona ulaşıldığındaki rejimi 3'lü klasik tedavi (KNİ + Antiproliferatif + K/S) alan 30 hasta olup bunlarında 12'sinde (%9,8) sadece KNİ dozu, 7'sinde (%5,7) sadece Antiproliferatif ajan dozu arttırıldığı görüldü. 11 hastada (%9) hem KNİ hem Antiproliferatif ajan dozu arttırıldığı görüldü. Bunlar irdelendiğinde, 4 hastada (%3,3) ilk olarak KNİ, sonra Antiproliferatif ajan dozu arttırıldığı; 6 hastada (%4,9) ilk olarak Antiproliferatif ajan, daha sonra KNİ dozu arttırıldığı, 1 hastada (%0,8) ise KNİ ve Antiproliferatif ajanın aynı seansta arttırıldığı görüldü.

Remisyona ulaşıldığındaki rejimi KNİ + K/S olan 29 hasta (%23,8) vardı. Bunları incelediğimizde, 6 hastanın (%4,9) KNİ dozu arttırıldığı; 3 hastada (%2,5) KNİ dozu arttırılmadan mTORi eklendiğini; 2 hastada (%1,6) ise KNİ dozu arttırıldığını ve mTORi eklendiğini; 6 hastada (%4,9) KNİ dozu arttırılmadan Antiproliferatif ajan eklendiği; 12 hastada (%9,8) ise KNİ dozu arttırıldığı ve Antiproliferatif ajan eklendiği görüldü.

Remisyona ulaşıldığındaki rejimi mTORi + K/S olan 5 hasta (%4) vardı. Bunların 2'sinde (%1,6) mTORi dozu arttırılmadan KNİ eklendiği; 1 hastada (%0,8) mTORi dozu arttırıldığı ve KNİ eklendiği; 2 hastada (%1,6) ise mTORi kesilerek KNİ ve Antiproliferatif ajan eklendiği görüldü.

Remisyona ulaşıldığındaki rejimi sadece K/S olan 3 hasta (%2,4) vardı. Bunların 1'inde (%0,8) KNİ eklendiği, 1'inde (%0,8) KNİ + Antiproliferatif ajan eklendiği, 1'inde ise (%0,8) KNİ + mTORi eklendiği görüldü.

Remisyona ulaşıldığındaki rejimi KNİ + mTORi + K/S olan 12 hasta (%9,8) vardı. Bunlara yapılan değişiklikleri incelediğimizde, 3 hastada (%2,5) KNİ ve mTORi dozlarının sırasıyla arttırıldığı; 3 hastada (%2,5) sadece KNİ dozu arttırıldığı; 4 hastada (%3,3) KNİ dozu arttırıldığı ve mTORi kesilerek Antiproliferatif ajan eklendiği; 2 hastada (%1,6) ise sadece mTORi dozu arttırıldığı görüldü.

Remisyona ulaşıldığındaki rejimi Antiproliferatif + mTORi + K/S olan 3 hasta (%2,4) vardı. Bunların 1'inde (%0,8) sadece mTORi dozu arttırıldığı; 1'inde (%0,8) KNİ dozu arttırıldığı ve mTORi kesilerek Antiproliferatif ajan eklendiği; 1'inde (%0,8) mTORi kesildiği ve Antiproliferatif ajan dozu arttırıldığı görüldü (**Tablo 4.21**).

Tablo 4.21. BKV Remisyonu sonrasında ilaç tedavileri uygulamaları

BKV Remisyonu sonrası İmmünespresif Tedavi Şemaları (n, %)	Toplam (n= 122)
Remisyondan sonra doz değişikliği yapılmamış veya doz azaltılmış	40 (%32,8)
Üçlü Klasik Tedavi almakta iken	
<i>Doz değişikliği yapılmamış.</i>	21 (%17,2)
<i>KNİ dozu aynı kalmış. Antiproliferatif dozu arttırılmış</i>	7 (%5,7)
<i>Önce KNİ, sonra Antiproliferatif dozu arttırılmış</i>	4 (%3,3)
<i>Önce Antiproliferatif, sonra KNİ dozu arttırılmış</i>	6 (%4,9)
<i>KNİ ve Antiproliferatif dozları aynı vizitte arttırılmış</i>	1 (%0,8)
<i>KNİ dozu arttırılmış, Anitproliferatif dozu aynı kalmış</i>	12 (%9,8)
Antiproliferatif + mTORi + K/S almakta iken	
<i>mTORi dozu arttırılmış, Antiproliferatif dozu aynı kalmış</i>	1 (%0,8)
<i>mTORi kesilmiş, KNİ eklenmiş, Antiproliferatif dozu arttırılmış</i>	1 (%0,8)
<i>mTORi kesilmiş, Antiproliferatif dozu arttırılmış</i>	1 (%0,8)
KNİ + K/S almakta iken	
<i>KNİ dozu arttırılmış</i>	6 (%4,9)
<i>KNİ dozu aynı kalmış, mTORi eklenmiş</i>	3 (%2,5)

<i>KNİ dozu arttırılmış, mTORi eklenmiş</i>	2 (%1,6)
<i>KNİ dozu aynı kalmış, Antiproliferatif eklenmiş</i>	6 (%4,9)
<i>KNİ dozu arttırılmış, Antiproliferatif eklenmiş.</i>	12 (%9,8)
<hr/>	
KNİ + mTORi + K/S almakta iken	
<i>KNİ dozu arttırılmış, mTORi dozu aynı kalmış</i>	3 (%2,5)
<i>mTORi dozu arttırılmış, KNİ dozu aynı kalmış</i>	2 (%1,6)
<i>mTORi kesilmiş, KNİ dozu aynı kalmış veya arttırılmamış, Antiproliferatif eklenmiş</i>	4 (%3,3)
<i>KNİ ve mTORi dozu arttırılmış</i>	3 (%2,5)
<i>Doz değişikliği yapılmamış.</i>	8 (%6,6)
<hr/>	
KNİ + K/S Kullanmakta iken	
<i>Doz değişikliği yapılmamış.</i>	12 (%9,8)
<hr/>	
mTORi + K/S kullanmakta iken	
<i>mTORi dozu aynı kalmış, KNİ eklenmiş</i>	2 (%1,6)
<i>mTORi dozu arttırılmış, KNİ eklenmiş</i>	1 (%0,8)
<i>mTORi kesilmiş, KNİ ve Antiproliferatif eklenmiş</i>	2 (%1,6)
<hr/>	
Sadece K/S kullanmakta iken	
<i>KNİ eklenmiş</i>	1 (%0,8)
<i>KNİ ve Antiproliferatif eklenmiş</i>	1 (%0,8)
<i>KNİ ve mTORi eklenmiş</i>	1 (%0,8)
<hr/>	
mTORi: memelinin Rapamycin hedef inhibitörü, KNİ: Kalsinörin inhibitörü	
<hr/>	

Remisyona giren hastalarda yapılan değişiklikler dokuz grupta incelenmiştir:

- **1. Grup:** Remisyonda sırasında 3'lü klasik tedavi almakta olup immünsupresif doz artırımı yapılmayan hastalar (n=20, %16,4)
- **2. Grup:** Remisyon sırasında 3'lü klasik tedavi almakta olup KNİ veya Antiproliferatif ajandan en az birinde doz arttırımı yapılan hastalar (n=30, %24,6)
- **3. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup immünsupresif doz artırımı yapılmayan hastalar (n=12, %9,8)
- **4. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup KNİ doz artırımı yapılan hastalar (n=6, %4,9)
- **5. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup mTORi eklenen hastalar (n=5, %4,1)
- **6. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup Antiproliferatif ajan eklenen hastalar (n=18, %14,8)
- **7. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup mTORi kesilip Antiproliferatif ajan eklenen hastalar (n=4, %3,3)
- **8. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup KNİ ve/veya mTORi'den en az birinde doz arttırımı yapılan hastalar (n=8, %6,6)
- **9. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup immünsupresif doz artırımı yapılmayan hastalar (n=8, %6,6)
- Diğer hastalar (n=11, %9). *(Bu hastalar istatistiksel analize dahil edilmemiştir.)* (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. BKV Remisyonu sonrasında Gruplandırılmış Tedavi Protokolleri

	Toplam (n= 122)
1. Grup: Remisyonda sırasında 3'lü klasik tedavi almakta olup immünsupresif doz artırımını yapılmayan hastalar	20 (%16,4)
2. Grup: Remisyon sırasında 3'lü klasik tedavi almakta olup KNİ veya Antiproliferatif ajandan en az birinde doz artırımını yapılan hastalar	30 (%24,6)
3. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup immünsupresif doz artırımını yapılmayan hastalar	12 (%9,8)
4. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup KNİ doz artırımını yapılan hastalar	6 (%4,9)
5. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup mTORi eklenen hastalar	5 (%4,1)
6. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup Antiproliferatif ajan eklenen hastalar	18 (%14,8)
7. Grup: Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup mTORi kesilip Antiproliferatif ajan eklenen hastalar	4 (%3,3)
8. Grup: Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup KNİ ve/veya mTORi'den en az birinde doz artırımını yapılan hastalar	8 (%6,6)
9. Grup: Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup immünsupresif doz artırımını yapılmayan hastalar	8 (%6,6)
Diğer hastalar	11 (%9).
mTORi: memelinin Rapamycin hedef inhibitörü, KNİ: Kalsinörin inhibitörü; K/S: Kortikosteroid	

BKV remisyonu sonrasında immünsupresif rejiminde KNİ olan 119 hastanın remisyon sonrası yapılan değişiklikleri incelediğimizde, 36 hastada (%30,3) KNİ dozunda hiç değişiklik yapılmadığı, 12 hastada (%10,1) remisyonundaki dozunun %50'si veya daha az oranında doz artırımını yapıldığı, 20 hastada (%16,8) başlangıç dozunun %50'si ile %100'ü oranında doz arttırıldığı, 26 hastada (%21,8) başlangıç

dozunun %100'ü veya daha fazla oranında doz arttırıldığı görüldü. 3 hastada (%2,5) ise remisyon sonrasında KNI'ler içinde başka bir ajana geçildiği, 13 hastada (%10,9) ise remisyonundaki dozdan daha düşük doza geçildiği, 9 hastada (%7,6) ise BKV enfeksiyonu için kesilen KNI'nin tekrardan geri başlandığı görüldü.

BKV remisyonu sonrasında immünsupresif rejiminde Antiproliferatif ajan olan 81 hastanın remisyon sonrası yapılan değişiklikleri incelediğimizde, 30 hastada (%37) antiproliferatif ajan dozunda hiç değişiklik yapılmadığı, 4 hastada (%4,9) remisyonundaki dozunun %50'si veya daha az oranında doz arttırımı yapıldığı, 8 hastada (%9,9) başlangıç dozunun %50'si ile %100'ü oranında doz arttırıldığı, 8 hastada (%9,9) başlangıç dozunun %100'ü veya daha fazla oranında doz arttırıldığı görüldü. 1 hastada (%1,2) remisyon sonra antiproliferatif ajanın tamamen kesildiği, 2 hastada (%2,5) ise remisyon sonrasında Antiproliferatif ajanlar içinde başka bir ajana geçildiği, 1 hastada (%1,2) ise remisyonundaki dozdan daha düşük doza geçildiği, 27 hastada (%33,3) ise BKV enfeksiyonu için kesilen Antiproliferatif ajanın tekrardan geri başlandığı görüldü.

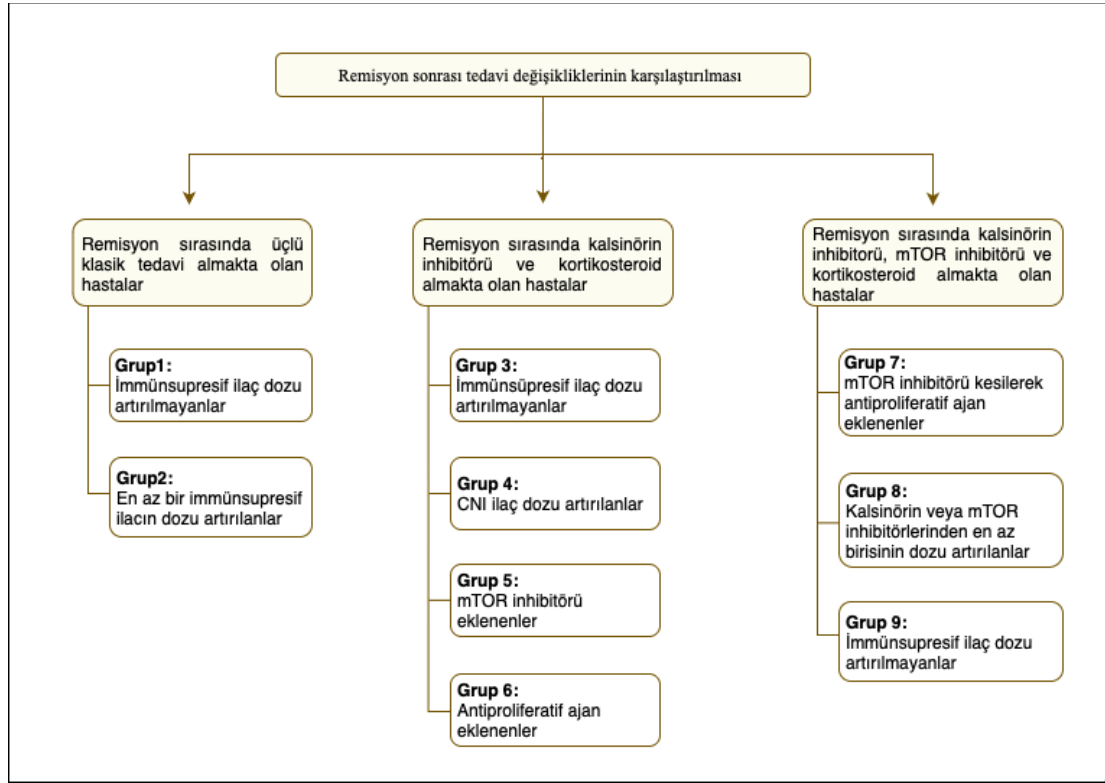
BKV remisyonu sonrasında immünsupresif rejiminde mTORi olan 39 hastanın remisyon sonrası yapılan değişiklikleri incelediğimizde, 6 hastada (%15,4) mTORi dozunda hiç değişiklik yapılmadığı, 6 hastada (%15,4) remisyonundaki dozunun %50'si veya daha az oranında doz arttırımı yapıldığı, 1 hastada (%2,6) başlangıç dozunun %50'si ile %100'ü oranında doz arttırıldığı, 3 hastada (%7,7) başlangıç dozunun %100'ü veya daha fazla oranında doz arttırıldığı görüldü. 8 hastada (%20,5) remisyon sonra antiproliferatif ajanın tamamen kesildiği, 6 hastada (%15,4) ise remisyonundaki dozdan daha düşük doza geçildiği, 9 hastada (%23,1) ise BKV enfeksiyonu için kesilen mTORi'nin tekrardan geri başlandığı görüldü (**Tablo 4.23**).

Tablo 4.23. BKV Remisyonunda İmmüsupresif İlaç Protokollerindeki Değişiklikler

	Toplam (n= 148)
BKV Remisyonundan Son kontrole dek ΔKNİ dozu (n, %)	
Hiç değişiklik yapılmamış.	36 (%30,3)
Remisyonadaki dozun %50'si veya daha az oranında doz arttırılmış	12 (%10,1)
Remisyonadaki dozun %50-%100'ü oranında doz arttırılmış	20 (%16,8)
Remisyonadaki dozun >%100 oranında doz arttırılmış	26 (%21,8)
Bir KNİ'den başka bir KNİ'ye geçilmiş	3 (%2,5)
Remisyon başlangıcındaki dozu azaltılmış	13 (%10,9)
Remisyon sonrasında başlanmış veya BKV için kesilen ilaç, remisyon sonrası tekrardan başlanmış.	9 (%7,6)
BKV Remisyonundan Son kontrole dek ΔAntiproliferatif dozu (n, %)	
Hiç değişiklik yapılmamış.	30 (%37)
Remisyonadaki dozun %50'si veya daha az oranında doz arttırılmış	4 (%4,9)
Remisyonadaki dozun %50- %100 oranında doz arttırılmış	8 (%9,9)
Remisyonadaki dozun > %100 oranında doz arttırılmış	8 (%9,9)
İlaç tamamen kesilmiş	1 (%1,2)
Bir antiproliferatif ilaçtan diğerine geçilmiş	2 (%2,5)
Remisyon başlangıcındaki dozu azaltılmış	1 (%1,2)
Remisyon sonrasında başlanmış veya BKV için kesilen ilaç, remisyon sonrası tekrardan başlanmış	27 (%33,3)
BKV Remisyonundan Son kontrole dek ΔmTORi dozu (n, %)	
Hiç değişiklik yapılmamış	6 (%15,4)
Remisyonadaki dozun %50'si veya daha az oranında doz arttırılmış	6 (%15,4)
Remisyonadaki dozun %50-%100 oranında doz arttırılmış	1 (%2,6)
Remisyonadaki dozun >%100 oranda doz arttırılmış	3 (%7,7)
Tamamen kesilmiş.	8 (%20,5)
Remisyon başlangıcındaki dozu azaltılmış	6 (%15,4)
Remisyon sonrasında başlanmış veya BKV için kesilen ilaç, remisyon sonrası tekrardan başlanmış	9 (%23,1)

*mTORi: memelinin Rapamycin hedef inhibitörü, KNİ: Kalsinörin inhibitörü

Buradan itibaren remisyon sonrasında gruplandırılmış immünsupresif tedavi stratejileri kendi içinde karşılaştırılarak klinik sonuçları karşılaştırılacaktır. Karşılaştırma grupları **Şekil 4.21**'de belirtilmiştir.



Şekil 4.21. Remisyon Sonrasındaki Farklı İmmünsupresif Tedavi Yaklaşımlarının Kendi İçinde Kıyaslanacağı Gruplar

4.9. Remisyon Sırasında Üçlü Tedavi Alan Hastaların Karşılaştırılması

İlk olarak BKV enfeksiyonu remisyonuna ulaşıldığında üçlü klasik tedavi rejimi alanlar değerlendirilecektir.

Remisyon sonrasında immünsupresif doz arttırılmadan izlenen (Grup 1) ve immünsupresif dozu arttırılarak izlenen (Grup 2) grupların sırasıyla kreatinin, GFH ve proteinüri değerlerini kıyaslandı. Bu değerlerin değişiminde tedavi grubu faktörlerinin zamanla etkisini belirlemek amacıyla Karışık Doğrusal Model (Mixed Linear Model, MLM) kullanılmıştır. Ancak remisyon sonrasındaki proteinüri verilerinin normal dağılması nedeniyle proteinüri değerlerin $e^{-2,7181}$ tabanında logaritmik

değerleri (=ln değerlerine bakılarak) alınarak normal dağıldığı görülmüştür. Bu şekilde analiz edilmiştir.

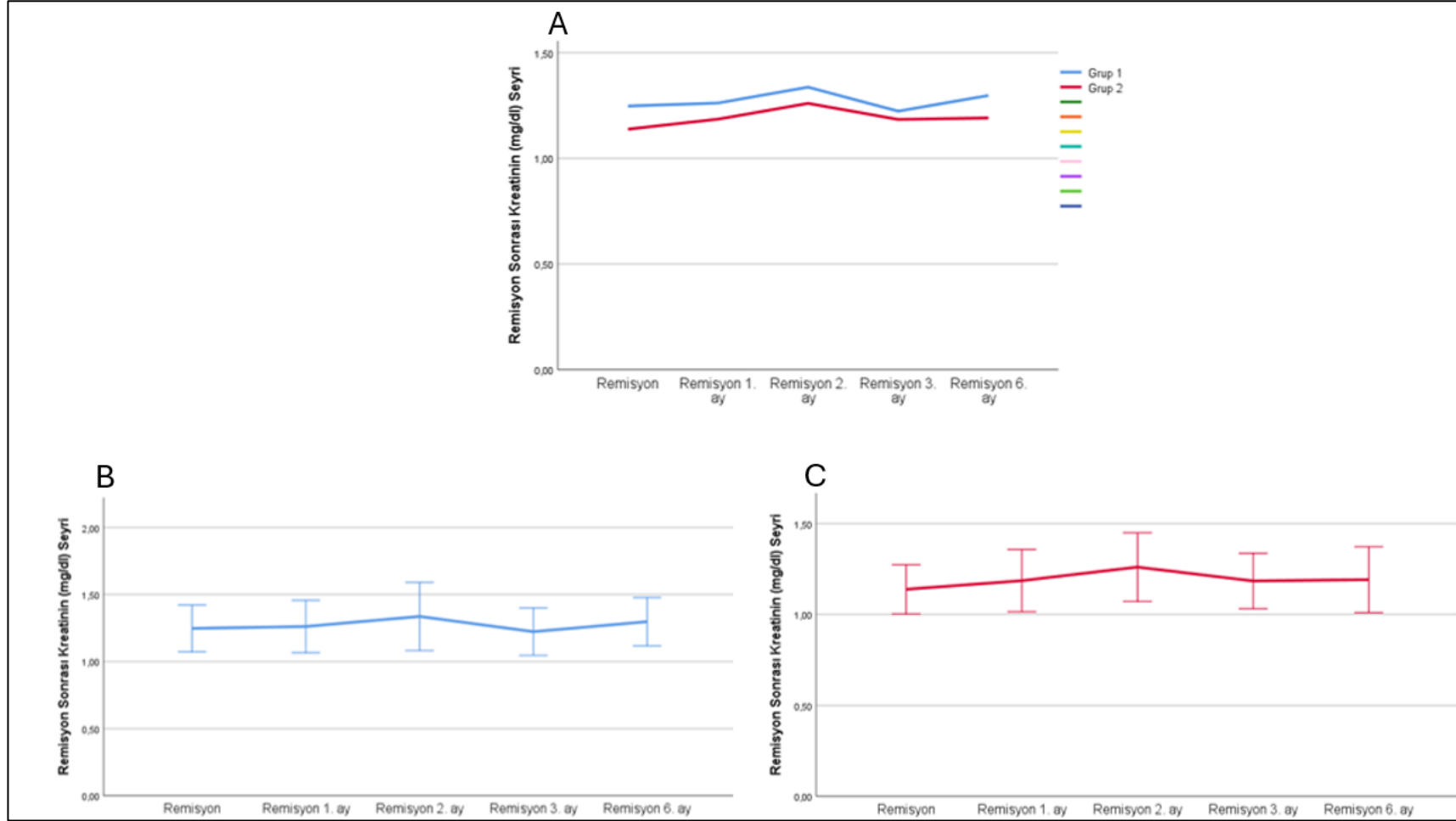
Bu analizde zaman ve tedavi grubu faktörleri, bağımsız değişken olarak; kreatinin (mg/dl), GFH (ml/dk/1,73 m²) ve proteinüri (mg/g kreatinin) ise bağımlı değişken olarak belirlenmiştir. Zaman faktörü, BKV enfeksiyonu süresince yapılan rutin sıralı ölçümleri belirtmektedir. Yapılan grafiklerinde gösterilen hata çubukları (error bar) %95 güvenlik aralığını göstermektedir.

4.9.1. Remisyon Sonrası Kreatinin Değerlerinin Zamansal Değişimi

Analiz sonuçlarına göre, remisyon sonrası tedavi değişikliğinin ve zamanın, kreatinin seviyeleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını görüldü (sırasıyla p=0,55 ve p=0,24). Bu durumda, farklı tedavi yaklaşımlarının kreatinin seviyeleri üzerinde beklenen etkiyi yaratmadığı söylenebilir (**Şekil 4.22A**).

Grup 1'in remisyon sonrasındaki kreatinin düzeyleri yatay seyir göstermekte olup anlamlılık saptanmadı (p=0,44). Remisyonadaki ölçüme (1,25±0,08 mg/dl) göre, 1. ay (1,23±0,08 mg/dl), 2. ay (1,23±0,08 mg/dl), 3. ay (1,20±0,08 mg/dl) ve 6. ay (1,28±0,08 mg/dl) kreatinin düzeyleri benzerlik göstermekte olup istatistiksel farklılık saptanmadı (sırasıyla p=1, p=1, p=1 ve p=1) (**Şekil 4.22B**).

Grup 2'de benzer şekilde remisyon sonrasındaki kreatinin düzeyleri birbirleriyle benzerdi yatay seyir göstermekte olup anlamlılık saptanmadı (p=0,22). Remisyonadaki ölçüme (1,14±0,08 mg/dl), 1. ay (1,15±0,08 mg/dl), 2. ay (1,18±0,08 mg/dl), 3. ay (1,18±0,08 mg/dl) ve 6. ay (1,2±0,08 mg/dl) kreatinin düzeyleri benzerlik göstermekte olup istatistiksel farklılık saptanmadı (sırasıyla p=1, p=1, p=1 ve p=0,29) (**Şekil 4.22C**).



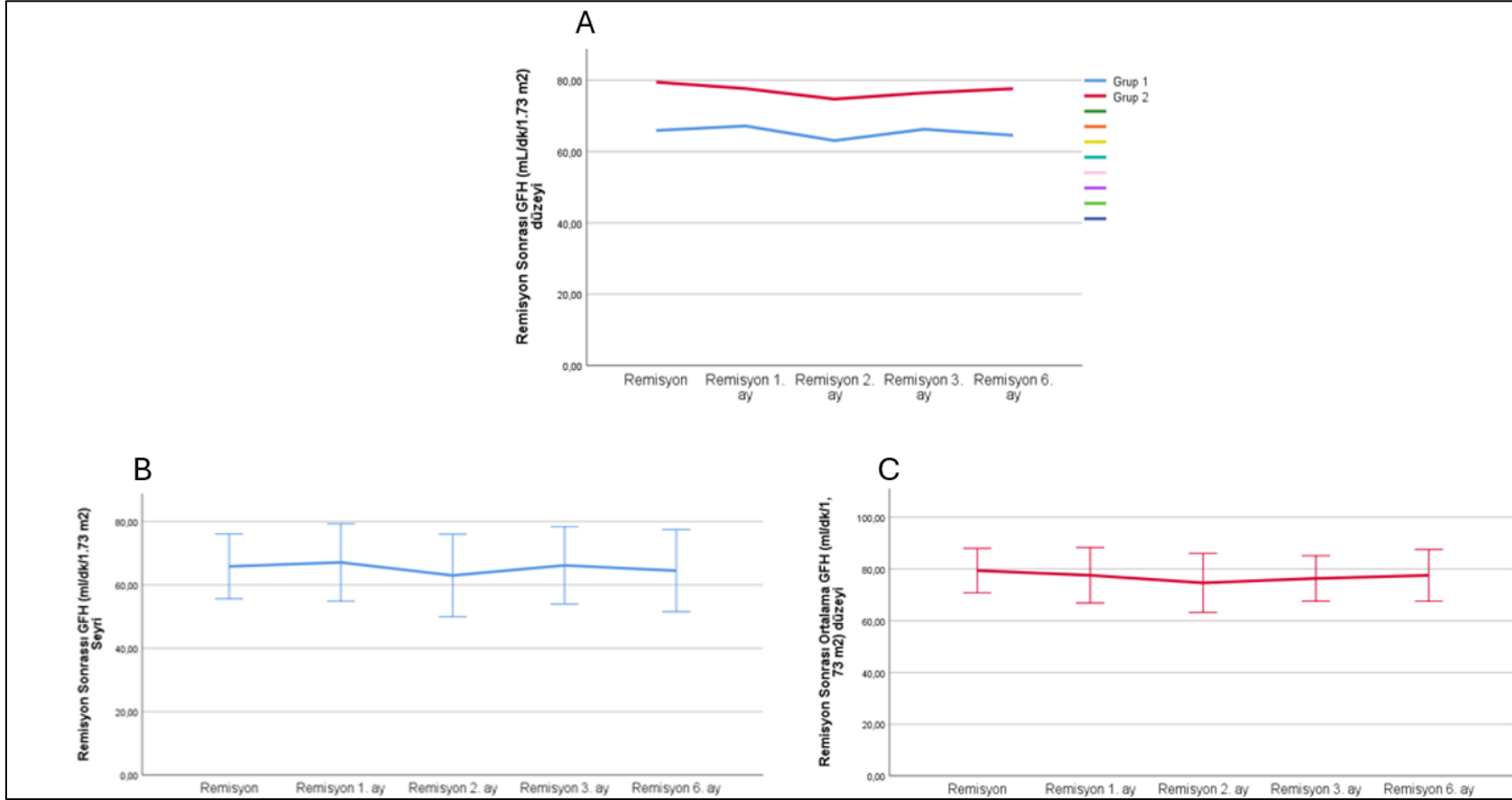
Şekil 4.22. Remisyonda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının Kreatinin Seyri

4.9.2. Remisyon Sonrası GFH Değerlerinin Zamansal Değişimi

Grupların GFH düzeyleri karşılaştırılmak istendiğinde, remisyon sonrası tedavi değişikliğinin ve zamanın, GFH düzeyleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını görüldü (sırasıyla $p=0,09$ ve $p=0,4$). Bu durumda, farklı tedavi yaklaşımlarının GFH seviyeleri üzerinde beklenen etkiyi yaratmadığı söylenebilir (**Şekil 4.23A**).

Grup 1'in remisyon sonrasındaki GFH düzeyleri arasında belirgin fark yoktu ($p=0,78$). Remisyonadaki ölçüme ($65,87\pm 5,01$ ml/dk/ $1,73$ m²) göre, 1. ay ($68,12\pm 5,07$ ml/dk/ $1,73$ m²), 2. ay ($66,54\pm 5,22$ ml/dk/ $1,73$ m²), 3. ay ($66,7\pm 5,1$ ml/dk/ $1,73$ m²) ve 6. ay ($65,01\pm 5,1$ ml/dk/ $1,73$ m²) kreatinin düzeyleri benzerlik göstermekte olup istatistiksel farklılık saptanmadı (her biri için $p=1$) (**Şekil 4.23B**).

Grup 2'nin remisyon sonrası GFH düzeyleri izlem boyunca tutarlı bir seyir izledi ($p=0,28$). Remisyonadaki ölçüme ($79,42\pm 4,47$ ml/dk/ $1,73$ m²) kıyasla, 1. ay ($79,31\pm 4,52$ ml/dk/ $1,73$ m²), 2. ay ($77,8\pm 4,53$ ml/dk/ $1,73$ m²), 3. ay ($76,39\pm 4,47$ ml/dk/ $1,73$ m²) ve 6. ay ($76,72\pm 4,47$ ml/dk/ $1,73$ m²) GFH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=1$, $p=1$, $p=0,77$ ve $p=1$) (**Şekil 4.23C**).



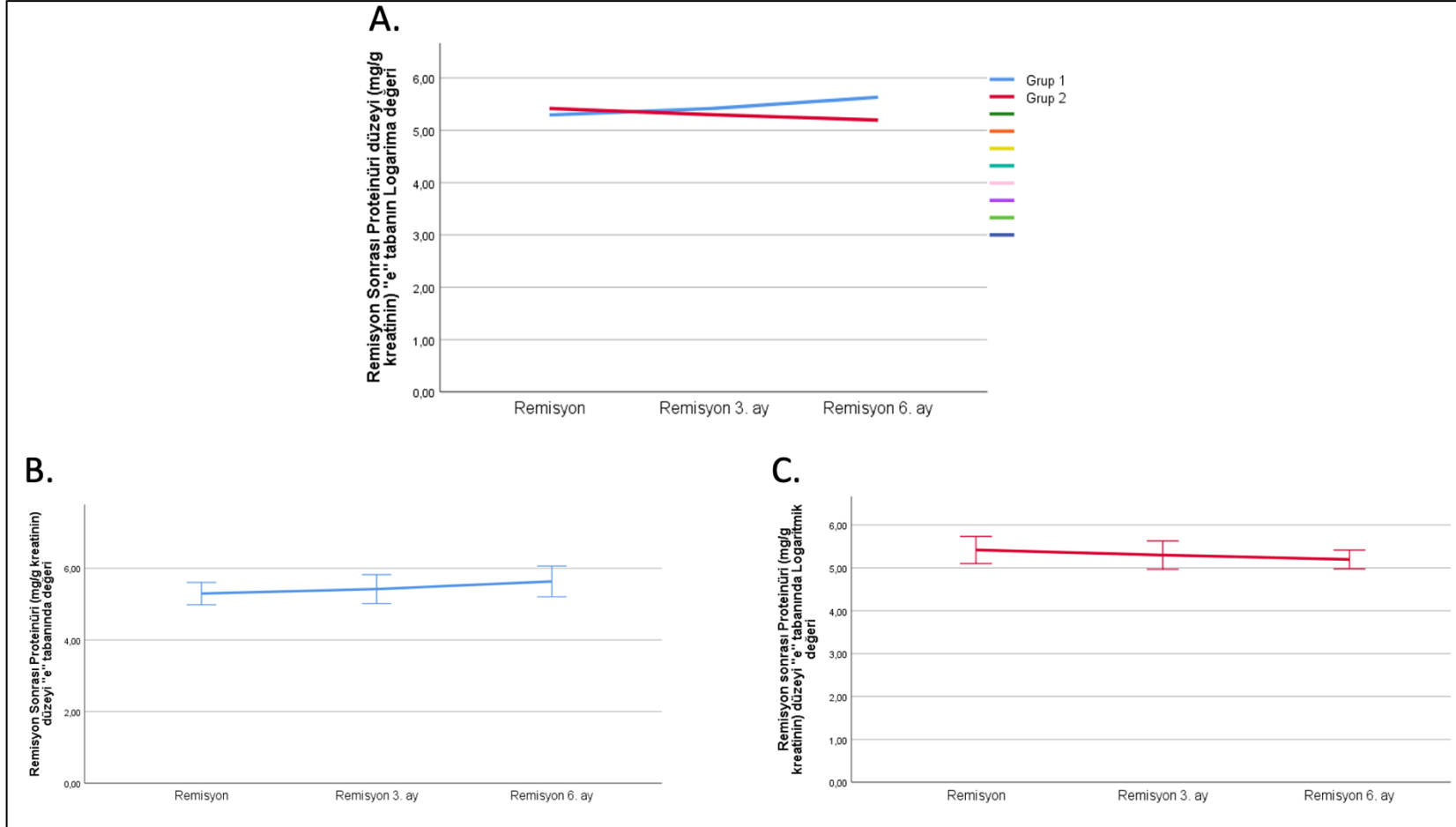
Şekil 4.23. Remisyonda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının GFH Seyri

4.9.3. Remisyon Sonrası Proteinüri Değerlerinin Zamansal Değişimi

Grupların remisyon sonrası, proteinüri değerlerinin e (=2,7181) tabanında logaritmik değer karşılıkları (=ln değerlerine bakılarak) kıyaslanmak istendiğinde, remisyon sonrası tedavi değişikliğinin ve zamanın, proteinüri düzeyleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını görüldü (sırasıyla p=0,46 ve p=0,91). Ancak bu faktörlerin tek başına anlamlı bir etkisi olmamakla birlikte, tedavi değişiklikleri zamanla etkileşim halinde olduğunda proteinüri seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmuştur (p=0,03). Genel olarak Grup 1’de proteinüri düzeyinin arttığı, Grup 2’de ise azaldığı görülmüştür (**Şekil 4.24A**).

Grup 1’in remisyon sonrasındaki proteinüri düzeyleri zamanla birlikte artış eğilimindeydi (p=0,096). Remisyonadaki ölçüme (5,33±0,16) göre, 3. ay (5,40±0,17) ve 6. ay (5,56±0,17 mg/g kreatinin) proteinüri düzeyleri klinik düzeyde farklılık gösterse de istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla p=0,1 ve p=0,106) (**Şekil 4.24B**).

Grup 2'nin remisyon sonrasındaki proteinüri düzeyleri zamanla birlikte azalma eğilimindeydi ve bu fark anlamlıydı (p=0,049). Remisyonadaki ölçüme (5,37±0,14) göre, 3. ay (5,28±0,14) ölçümü istatistiksel olarak benzer olup (p=0,299); 6. ay (5,18±0,13) ölçümü arasında ise istatistiksel olarak fark vardı (p=0,049) (**Şekil 4.24C**).



Şekil 4.24. Remisyonda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının ln(Proteinüri) Seyri

4.10. Remisyon Sırasında Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması

İkinci olarak BKV enfeksiyonu remisyonuna ulaşıldığında, “KNİ + Kortikosteroid” tedavi rejimi alanlarda immünsupresif doz arttırılmadan izlenen (Grup 3), “Sadece KNİ dozu artırılarak” izlenen (Grup 4), “mTORi eklenerek” izlenen (Grup 5) ve “Antiproliferatif ajan eklenerek” izlenen (Grup 6) grupların sırasıyla kreatinin, GFH ve proteinüri değerlerini kıyaslandı. Bu tekrarlayan ölçümlerin değişiminde tedavi grubu faktörlerinin zamanla etkisini belirlemek amacıyla Karışık Doğrusal Model (Mixed Linear Model, MLM) kullanıldı.

Bu analizde zaman ve tedavi grubu faktörleri, bağımsız değişken olarak; kreatinin (mg/dl), GFH (ml/dk/1,73 m²) ve proteinüri (mg/g kreatinin) ise bağımlı değişken olarak belirlenmiştir. Zaman faktörü, BKV enfeksiyonu süresince yapılan rutin sıralı ölçümleri belirtmektedir. Yapılan grafiklerinde gösterilen hata çubukları (error bar) %95 güvenlik aralığını göstermektedir.

4.10.1. Remisyon Sonrası Kreatinin Değerlerinin Zamansal Değişimi

Analiz sonuçları, remisyon sonrası tedavi değişikliklerinin ve zamanın kreatinin seviyeleri üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmadığını ortaya koydu (sırasıyla p=0,69 ve p=0,25). Bu bulgular sonucunda, farklı tedavi yaklaşımlarının kreatinin seviyeleri üzerinde beklenen etkiyi yaratmadığı görüldü (Şekil 4.25).

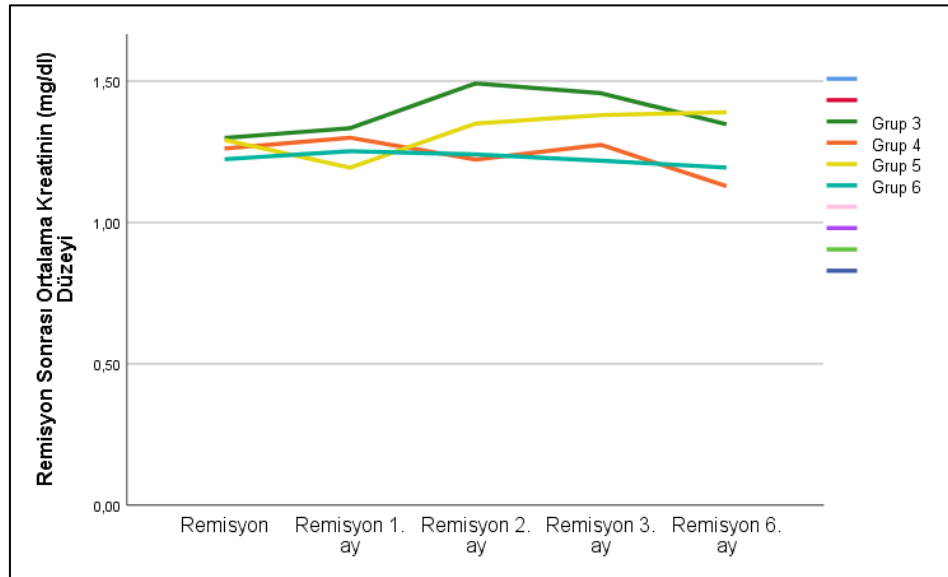
Grup 3'te, remisyon sonrasındaki kreatinin düzeylerinin genellikle sabit kaldığı gözlemlendi; zamanla anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p=0,24). Remisyonadaki kreatinin düzeyi (1,3±0,09 mg/dl) ile 1. ay (1,32±0,09 mg/dl), 2. ay (1,41±0,11 mg/dl), 3. ay (1,45±0,09 mg/dl) ve 6. ay (1,34±0,09 mg/dl) arasındaki ölçümler, istatistiksel olarak benzerlik gösterdi (sırasıyla p=1, p=1, p=0,4 ve p=1) (Şekil 4.26A).

Grup 4'te de benzer bir trend izlendi. Remisyon sonrasındaki kreatinin düzeyleri birbirleriyle tutarlıydı ve anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0,47). Remisyonadaki kreatinin düzeyi (1,26±0,11 mg/dl) ile 1. ay (1,18±0,13 mg/dl), 2. ay

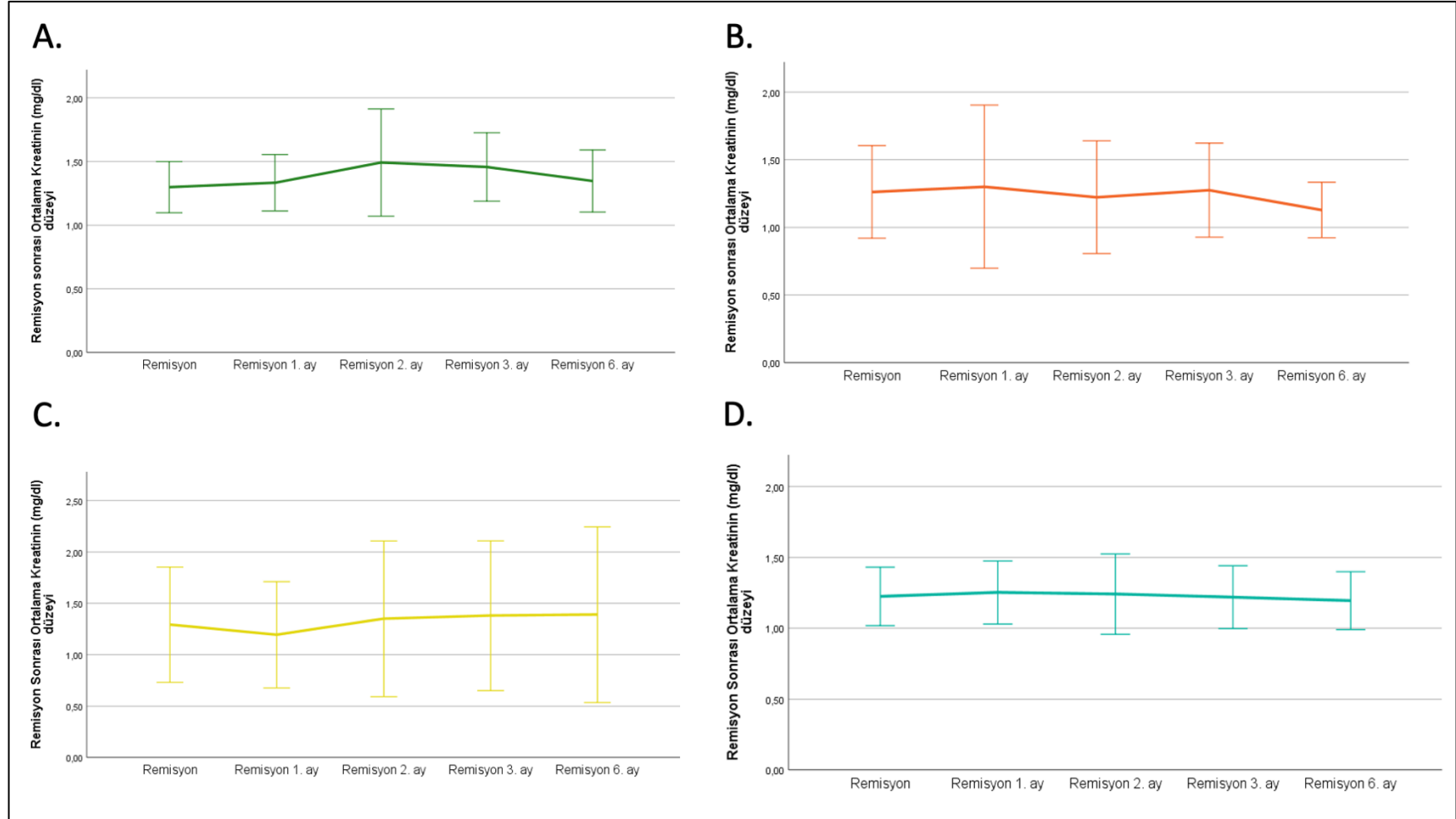
(1,2±0,12 mg/dl), 3. ay (1,28±0,11 mg/dl) ve 6. ay (1,13±0,11 mg/dl) arasındaki farklar istatistiksel olarak benzer bulundu (hepsi için p=1) (Şekil 4.26B).

Grup 5'te, remisyon sonrası kreatinin seviyeleri genel olarak sabit kaldı ve bu grupta da anlamlı bir değişim saptanmadı (p=0,32). Remisyonadaki kreatinin düzeyi (1,29±0,18 mg/dl) ile 1. ay (1,19±0,18 mg/dl), 2. ay (1,27±0,19 mg/dl), 3. ay (1,28±0,19 mg/dl) ve 6. ay (1,29±0,19 mg/dl) arasındaki ölçümler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla p=0,7, p=1, p=1 ve p=1) (Şekil 4.26C).

Grup 6'da da remisyon sonrası kreatinin düzeyleri genellikle sabit kaldı ve zamanla anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi (p=0,67). Remisyonadaki kreatinin düzeyi (1,22±0,09 mg/dl) ile 1. ay (1,25±0,09 mg/dl), 2. ay (1,24±0,09 mg/dl), 3. ay (1,22±0,09 mg/dl) ve 6. ay (1,10±0,09 mg/dl) arasındaki ölçümler birbirine oldukça yakındı (hepsi için p=1) (Şekil 4.26D).



Şekil 4.25. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Kreatinin Seyri -1



Şekil 4.26. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Kreatinin Seyri -2

4.10.2. Remisyon Sonrası GFH Değerlerinin Zamansal Değişimi

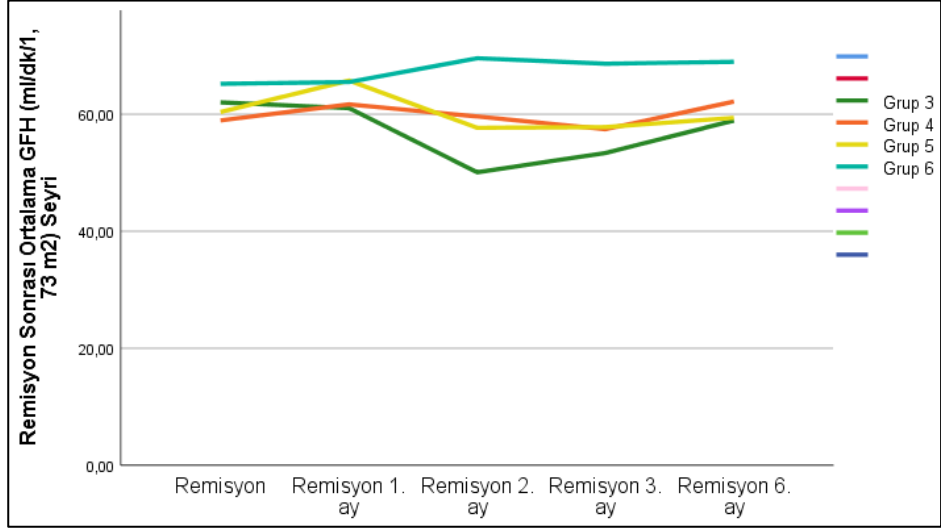
Grupların GFH düzeyleri karşılaştırıldığında, remisyon sonrası tedavi değişikliğinin ve zamanın GFH düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür (sırasıyla $p=0,7$ ve $p=0,33$). Bu bulgular, farklı tedavi yaklaşımlarının zamanla etkileşiminin GFH seviyeleri üzerinde etkili olmadığını ortaya koymaktadır ($p=0,3$) (Şekil 4.27).

Grup 3'te, remisyon sonrasındaki GFH düzeyleri arasında belirgin bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,11$). Remisyonadaki GFH ölçümü ($62\pm 4,2$ ml/dk/ $1,73$ m²) ile 1. ay ($60,9\pm 4,31$ ml/dk/ $1,73$ m²), 2. ay ($55,35\pm 3,5$ ml/dk/ $1,73$ m²), 3. ay ($53,3\pm 4,3$ ml/dk/ $1,73$ m²) ve 6. ay ($58,8\pm 4,3$ ml/dk/ $1,73$ m²) arasında kayda değer bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=1$, $p=1$, $p=0,16$ ve $p=1$) (Şekil 4.28A).

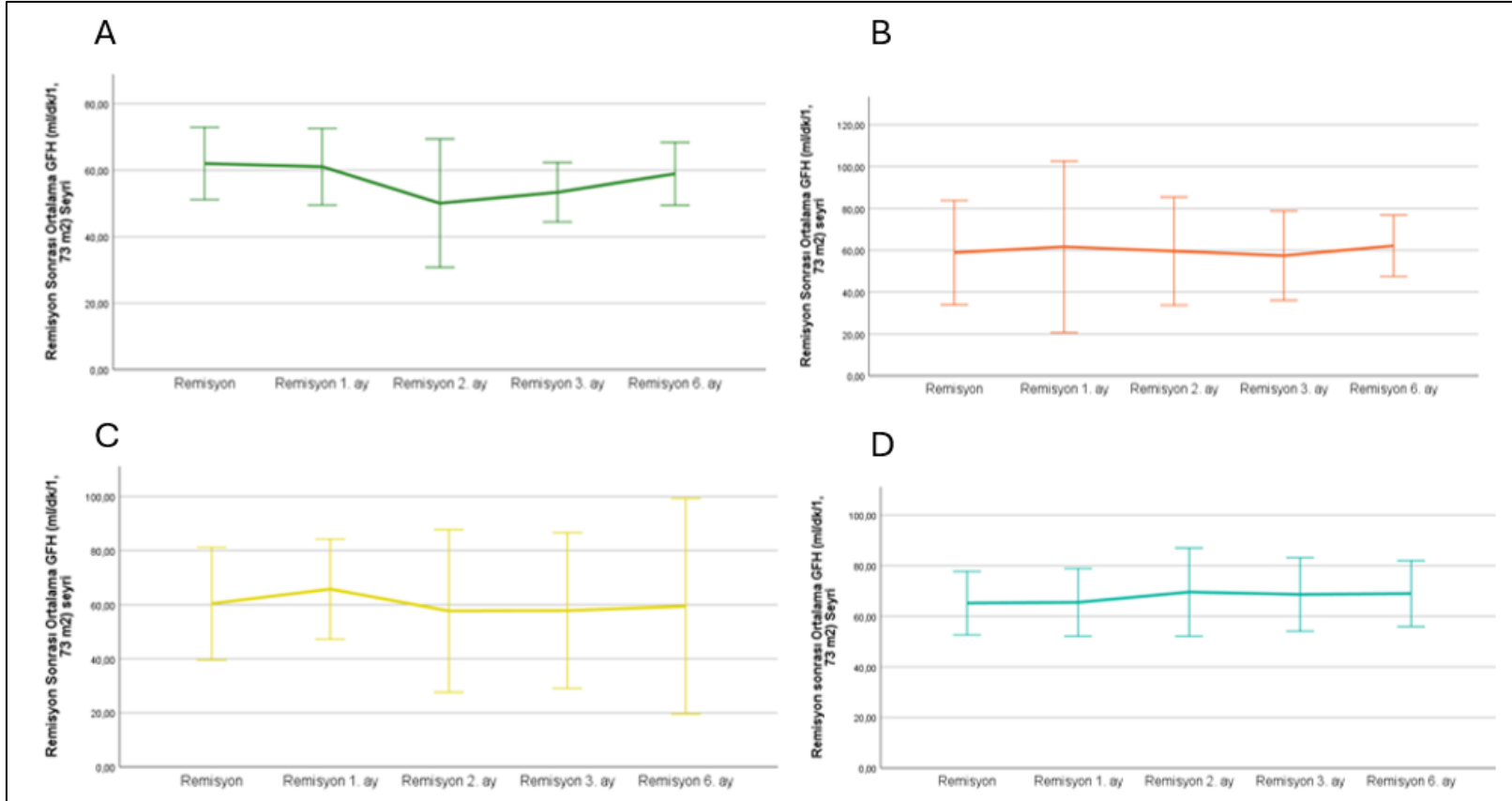
Grup 4'ün remisyon sonrası GFH düzeyleri arasında da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,57$). Remisyonadaki GFH değeri ($58,94\pm 7,6$ ml/dk/ $1,73$ m²), 1. ay ($63,7\pm 7,9$ ml/dk/ $1,73$ m²), 2. ay ($61,2\pm 7,9$ ml/dk/ $1,73$ m²), 3. ay ($57,4\pm 7,6$ ml/dk/ $1,73$ m²) ve 6. ay ($62,2\pm 7,6$ ml/dk/ $1,73$ m²) ile karşılaştırıldığında, tüm zaman noktalarında benzer sonuçlar elde edilmiştir (hepsi için $p=1$) (Şekil 4.28B).

Grup 5'te de benzer bir seyir izlenmiş olup, remisyon sonrası GFH düzeylerinde kayda değer bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,71$). Remisyonadaki GFH ölçümü ($60,39\pm 7,6$ ml/dk/ $1,73$ m²) ile 1. ay ($65,8\pm 7,6$ ml/dk/ $1,73$ m²), 2. ay ($62,5\pm 7,7$ ml/dk/ $1,73$ m²), 3. ay ($61,6\pm 7,76$ ml/dk/ $1,73$ m²) ve 6. ay ($63,2\pm 7,7$ ml/dk/ $1,73$ m²) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (hepsi için $p=1$) (Şekil 4.28C).

Grup 6'da ise, remisyon sonrası GFH düzeyleri birbirine yakın seyretmiş ve zamanla önemli bir değişiklik gözlenmemiştir ($p=0,55$). Remisyonadaki GFH değeri ($65,2\pm 5,8$ ml/dk/ $1,73$ m²) ile 1. ay ($64,5\pm 5,8$ ml/dk/ $1,73$ m²), 2. ay ($65,8\pm 5,9$ ml/dk/ $1,73$ m²), 3. ay ($67,7\pm 5,8$ ml/dk/ $1,73$ m²) ve 6. ay ($68\pm 5,8$ ml/dk/ $1,73$ m²) karşılaştırıldığında, tüm zaman noktalarında benzerlik korunmuştur (hepsi için $p=1$) (Şekil 4.28D).



Şekil 4.27. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Glomeruler Filtrasyon Hızı Seyri -1



Şekil 4.28. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Glomeruler Filtrasyon Hızı Seyri -2

4.10.3. Remisyon Sonrası Proteinüri Değerlerinin Zamansal Değişimi

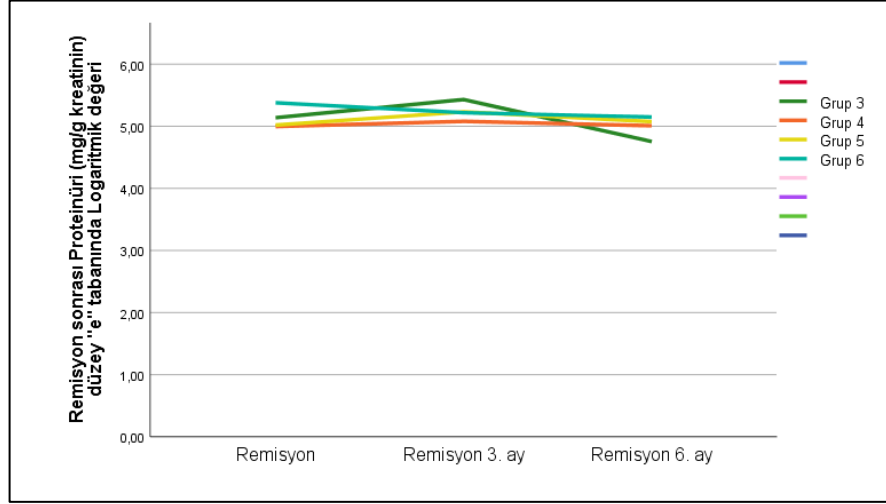
Grupların remisyon sonrası, proteinüri düzeyleri karşılaştırılmak istendiğinde, remisyon sonrası zaman faktörünün ve tedavi değişikliklerinin zaman faktörüyle etkileşiminin proteinüri seviyelerinde anlamlı değişiklik oluşturduğu görüldü (sırasıyla $p=0,25$ ve $p=0,031$). Tedavi değişikliği faktörünün ise tek başına proteinüri düzeyleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı görüldü ($p=0,86$) (Şekil 4.29).

Grup 3'ün remisyon sonrasındaki proteinüri düzeyleri zamanla birlikte farklılık göstermekteydi ($p<0,001$). Remisyonadaki ölçüme ($5,14\pm0,16$) göre, 3. ay ($5,43\pm0,16$) değerinin benzer olduğu ($p=0,13$); ancak 6. ay ($4,75\pm0,16$) ölçümünün klinik düzeyde ve istatistiksel anlamda belirgin düzeyde düşüktü ($p=0,029$) (Şekil 4.30A).

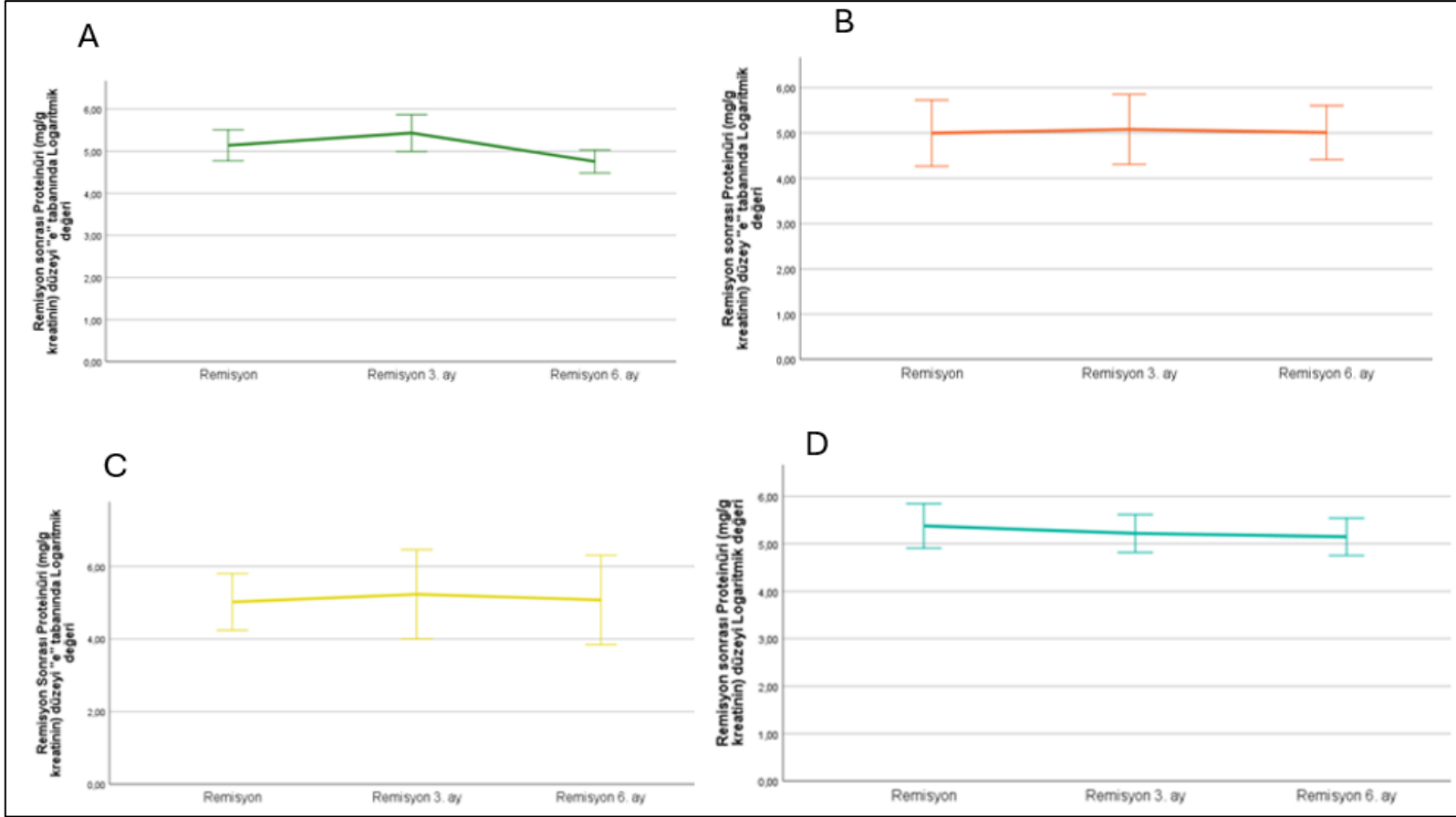
Grup 4'ün remisyon sonrasındaki proteinüri düzeyleri zamanla belirgin değişiklik göstermedi ($p=0,82$). Remisyonadaki ölçüme ($5\pm0,23$) göre, 3. ay ($5,08\pm0,23$) ve 6. ay ($5\pm0,23$) ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak fark yoktu (her ikisi de $p=1$) (Şekil 4.30B).

Grup 5'in remisyon sonrasındaki proteinüri düzeyleri zamanla birlikte stabil bir seyir göstermiştir ($p=0,73$). Remisyonadaki ölçüme ($5,02\pm0,3$) göre, 3. ay ($5,23\pm0,3$) ve 6. ay ($5,08\pm0,3$) proteinüri düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi (her ikisi de $p=1$) (Şekil 4.30C).

Grup 6'nin proteinüri düzeylerinde klinik olarak bir azalma eğilimi olmasına rağmen, bu değişim istatistiksel olarak belirgin değildir ($p=0,18$). Remisyonadaki proteinüri seviyesi ($5,38\pm0,18$) iken, 3. ayda bu seviye ($5,22\pm0,18$) olarak kaydedilmiş, 6. ayda ise ($5,12\pm0,19$) seviyesine düşmüştür. Ancak, bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir (3. ay $p=0,71$, 6. ay $p=0,21$) (Şekil 4.30D).



Şekil 4.29. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının ln(Proteinüri) Seyri -1



Şekil 4.30. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının ln(Proteinürü) Seyri

-2

4.11. Remisyon Sırasında Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması

Üçüncü olarak BKV enfeksiyonu remisyonuna ulaşıldığında, “KNİ + mTORi + Kortikosteroid” tedavi rejimi alanlarda, “mTORi kesilip Antiproliferatif ajana eklenerek” izlenen (Grup 7), “KNİ ve/veya mTORi’den en az birisinde doz arttırılarak” izlenen (Grup 8), “İmmüsupresif doz arttırımı yapılmadan” izlenen (Grup 9) grupların sırasıyla kreatinin, GFH ve proteinüri değerlerini kıyaslandı. Bu tekrarlayan ölçümlerin değişiminde tedavi grubu faktörlerinin zamanla etkisini belirlemek amacıyla Karışık Doğrusal Model (Mixed Linear Model, MLM) kullanıldı.

Bu analizde zaman ve tedavi grubu faktörleri, bağımsız değişken olarak; kreatinin (mg/dl), GFH (ml/dk/1,73 m²) ve proteinüri (mg/g kreatinin) ise bağımlı değişken olarak belirlenmiştir. Zaman faktörü, BKV enfeksiyonu süresince yapılan rutin sıralı ölçümleri belirtmektedir. Yapılan grafiklerinde gösterilen hata çubukları (error bar) %95 güvenlik aralığını göstermektedir.

4.11.1. Remisyon Sonrası Kreatinin Değerlerinin Zamansal Değişimi

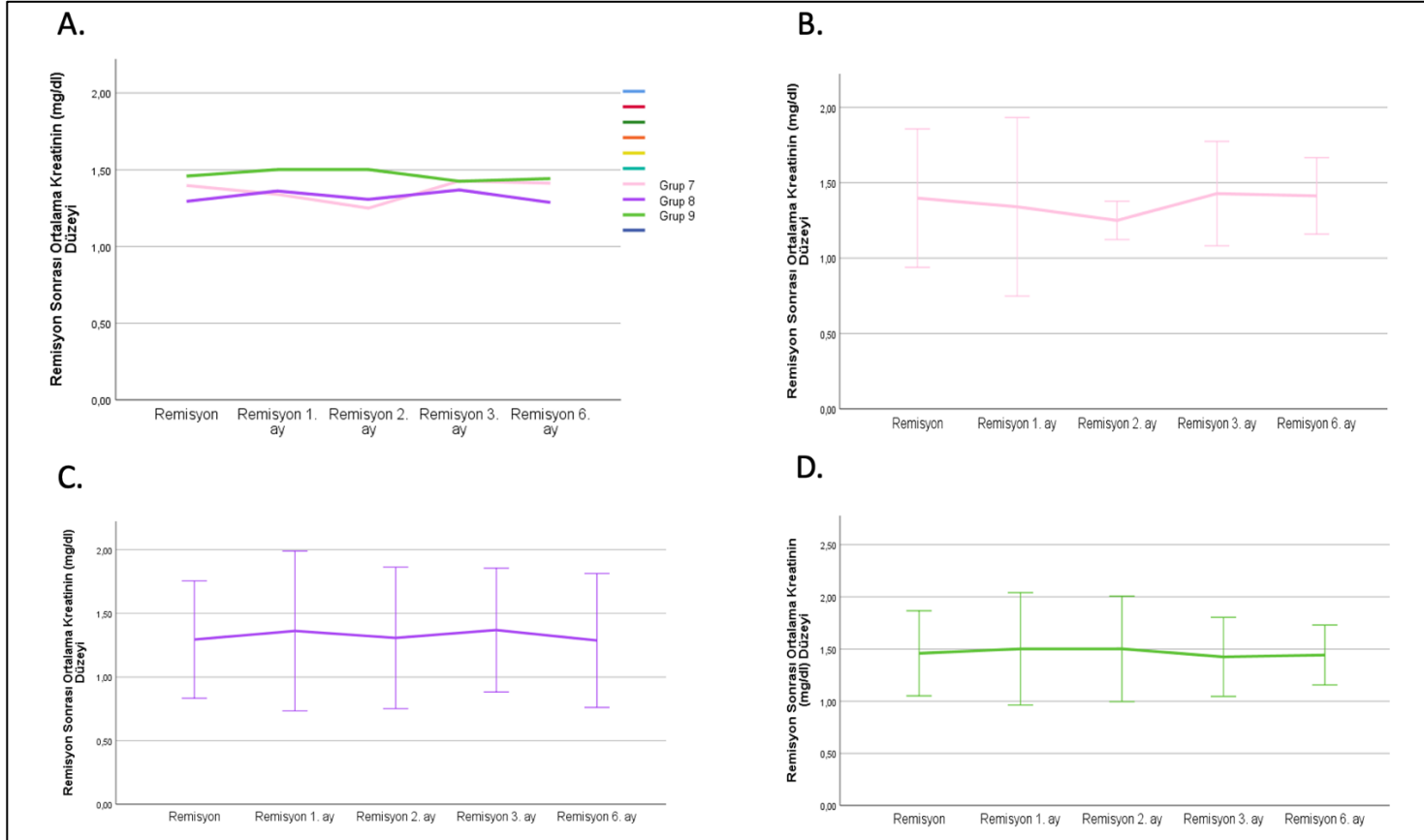
Analiz sonuçlarına göre, remisyon sonrası tedavi değişikliğinin ve zamanın, kreatinin seviyeleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını görüldü (sırasıyla p=0,85 ve p=0,96). Bu durumda, farklı tedavi yaklaşımlarının kreatinin seviyeleri üzerinde etkili olmadığı söylenebilir (Şekil 4.31A).

Grup 7’nin remisyon sonrasındaki kreatinin düzeyleri arasında izlem boyunca fark saptanmadı (p=0,96). Remisyonadaki ölçüme (1,4±0,1 mg/dl) göre, 1. ay (1,39±0,1 mg/dl), 2. ay (1,41±0,11 mg/dl), 3. ay (1,43±0,11 mg/dl) ve 6. ay (1,41±0,1 mg/dl) kreatinin düzeyleri benzerlik göstermekte olup istatistiksel farklılık saptanmadı (sırasıyla p=1, p=1, p=1 ve p=1) (Şekil 4.31B).

Grup 8’in de remisyon sonrasındaki kreatinin düzeyleri takip edilen dönem boyunca birbirine oldukça yakındı ve önemli bir değişim görülmedi (p=0,55). Remisyonadaki ölçüme (1,29±0,19 mg/dl), 1. ay (1,36±0,17 mg/dl), 2. ay (1,30±0,19 mg/dl), 3. ay (1,37±0,19 mg/dl) ve 6. ay (1,29±0,19 mg/dl) kreatinin düzeyleri

benzerlilik göstermekte olup istatistiksel farklılık saptanmadı (hepsi için $p=1$) (**Şekil 4.31C**).

Grup 9'un benzer şekilde remisyon sonrasındaki kreatinin düzeyleri birbirleriyle benzerdi yatay seyir göstermekte olup anlamlılık saptanmadı ($p=0,95$). Remisyonadaki ölçüme ($1,46\pm 0,15$ mg/dl), 1. ay ($1,47\pm 0,16$ mg/dl), 2. ay ($1,42\pm 0,16$ mg/dl), 3. ay ($1,43\pm 0,15$ mg/dl) ve 6. ay ($1,44\pm 0,15$ mg/dl) kreatinin düzeyleri benzerlilik göstermekte olup istatistiksel farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=1$, $p=1$, $p=1$ ve $p=0,1$) (**Şekil 4.31D**).



Şekil 4.31. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Kreatinin Seyri

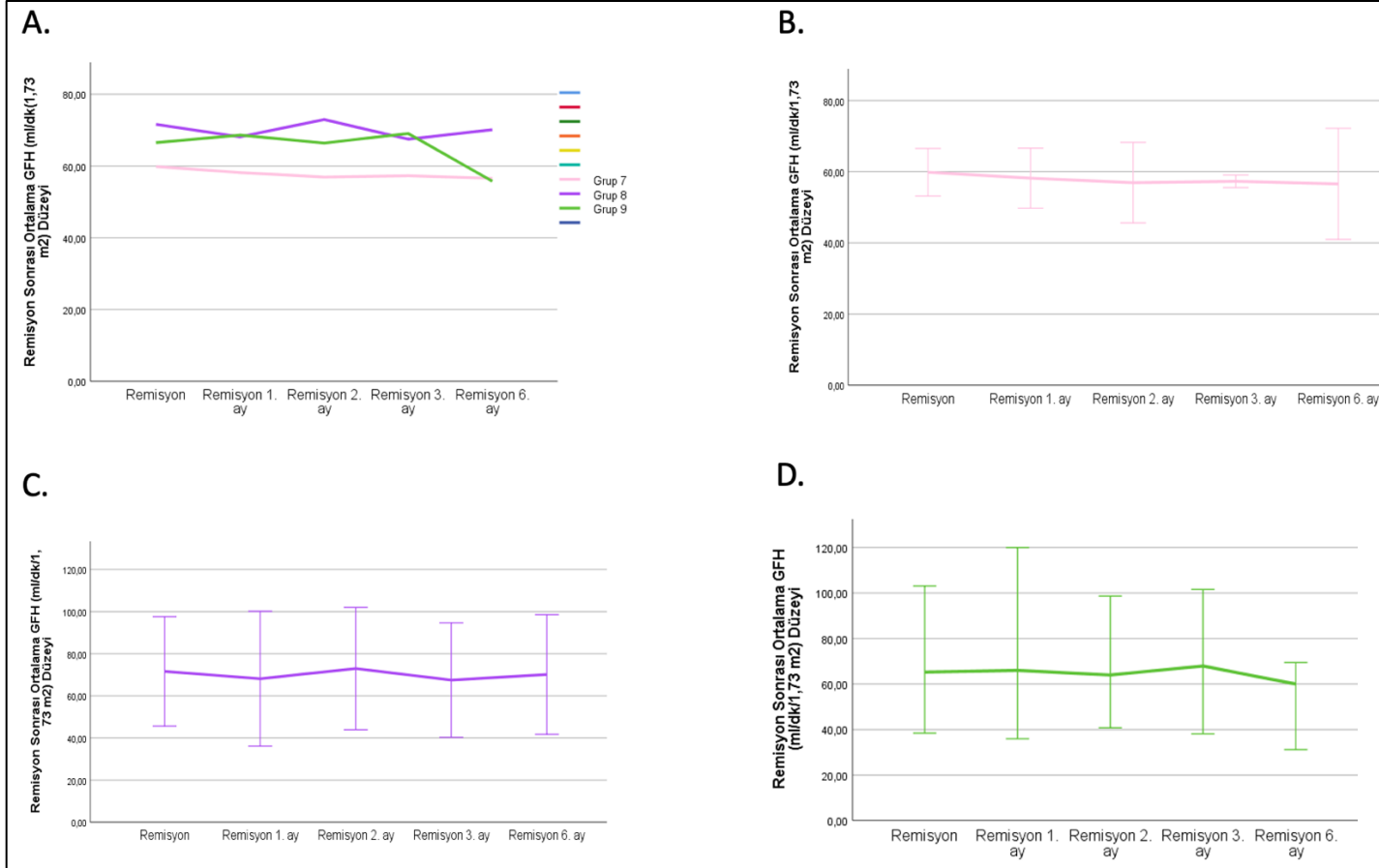
4.11.2. Remisyon Sonrası Glomeruler Filtrasyon Hızı Değerlerinin Zamansal Değişimi

Grupların GFH düzeyleri karşılaştırıldığında, remisyon sonrası tedavi değişikliğinin ve zamanın GFH düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür (sırasıyla $p=0,64$ ve $p=0,25$). Bu bulgular, farklı tedavi yaklaşımlarının zamanla etkileşiminin GFH seviyeleri üzerinde etkili olmadığını ortaya koymaktadır ($p=0,27$) (Şekil 4.32A).

Grup 7'te, remisyon sonrasındaki GFH düzeyleri arasında belirgin bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,84$). Remisyonadaki GFH ölçümü ($59,8\pm 2,5$ ml/dk/ $1,73$ m²) ile 1. ay ($56,6\pm 2,8$ ml/dk/ $1,73$ m²), 2. ay ($55,3\pm 2,8$ ml/dk/ $1,73$ m²), 3. ay ($57,3\pm 2,5$ ml/dk/ $1,73$ m²) ve 6. ay ($56,6\pm 2,5$ ml/dk/ $1,73$ m²) arasında kayda değer bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=1$, $p=1$, $p=0,16$ ve $p=1$) (Şekil 4.32B).

Grup 8'in remisyon sonrası GFH düzeyleri arasında da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,57$). Remisyonadaki GFH değeri ($71,6\pm 10,3$ ml/dk/ $1,73$ m²), 1. ay ($68,8\pm 10,4$ ml/dk/ $1,73$ m²), 2. ay ($73\pm 10,3$ ml/dk/ $1,73$ m²), 3. ay ($67,5\pm 10,3$ ml/dk/ $1,73$ m²) ve 6. ay ($70,1\pm 10,3$ ml/dk/ $1,73$ m²) ile karşılaştırıldığında, tüm zaman noktalarında benzer sonuçlar elde edilmiştir (hepsi için $p=1$) (Şekil 4.32C).

Grup 9'da ise, remisyon sonrası GFH düzeyleri arasında klinik anlamlılık olarak değerlendirilebilecek değerler olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,056$). Remisyonadaki GFH değeri ($66,5\pm 6,9$ ml/dk/ $1,73$ m²) ile 1. ay ($69,8\pm 7,1$ ml/dk/ $1,73$ m²), 2. ay ($68,2\pm 7,3$ ml/dk/ $1,73$ m²), 3. ay ($69,1\pm 6,9$ ml/dk/ $1,73$ m²) ve 6. ay ($55,8\pm 6,9$ ml/dk/ $1,73$ m²) karşılaştırıldığında, tüm zaman noktalarında benzerlik korunmuştur (sırasıyla $p=1$, $p=1$, $p=1$ ve $p=0,13$). Farklı zaman noktalarındaki GFH seviyelerinin büyük ölçüde benzer olduğu görülse de diğer gruplardan farklı olarak 6. Aydaki ölçümler bu grupta klinik anlamlı düzeyde düşük seyretti (Şekil 4.32D).



Şekil 4.32. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Glomeruler Filtrasyon Hızı Seyri

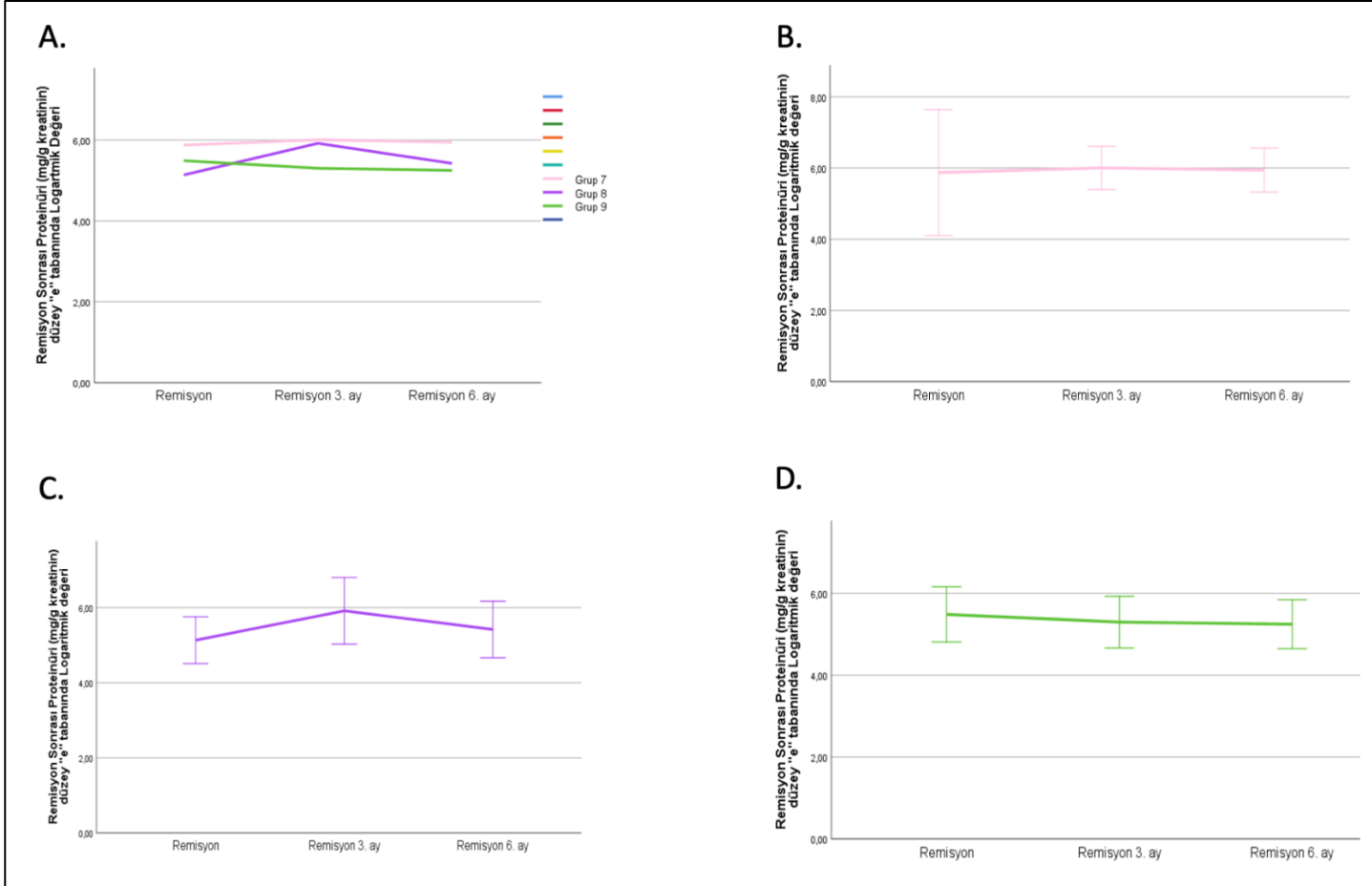
4.11.3. Remisyon Sonrası Proteinüri Değerlerinin Zamansal Değişimi

Grupların remisyon sonrası, proteinüri düzeyleri karşılaştırılmak istendiğinde, remisyon sonrası zaman faktörünün ve tedavi değişikliklerinin proteinüri seviyelerinde etkili olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0,31$ ve $p=0,06$). Tedavi değişikliğinin zamanla etkileşiminin de proteinüri düzeyleri üzerinde önemli bir etkisi olmadığı görüldü ($p=0,087$) (**Şekil 4.33A**).

Grup 7'nin remisyon sonrasındaki proteinüri düzeyleri zamanla birlikte farklılık görülmedi ($p=0,94$). Remisyonadaki ölçüme ($5,87\pm0,22$) göre, 3. ay ($6\pm0,22$) değeri ve 6. ay ($5,94\pm0,22$) ölçümleri benzerdi (her ikisi de $p=1$) (**Şekil 4.33B**).

Grup 8'in remisyon sonrasındaki proteinüri düzeylerinde zamanla birlikte farklılık vardı ($p=0,047$). Remisyonadaki ölçüme ($5,16\pm0,29$) göre, 3. ay ($5,42\pm0,28$) değeri belirgin derecede yüksekti ($p=0,048$). Ancak 6. ay ($5\pm0,23$) ölçümleriyle benzerlik gösterdiği görüldü ($p=1$) (**Şekil 4.33C**).

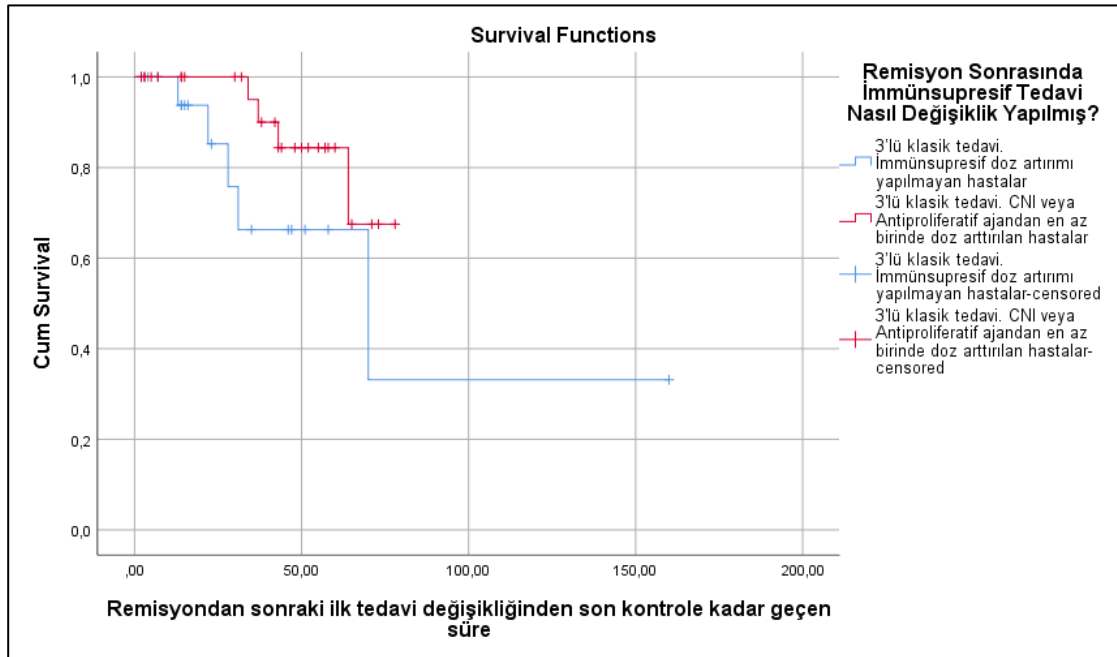
Grup 9'un remisyon sonrasındaki proteinüri düzeyleri zamanla birlikte stabil bir seyir göstermiştir ($p=0,5$). Remisyonadaki ölçüme ($5,49\pm0,25$) göre, 3. ay ($5,3\pm0,25$) ve 6. ay ($5,32\pm0,25$) proteinüri düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0,86$ ve $p=1$) (**Şekil 4.33D**).



Şekil 4.33. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının ln(Proteinüri) Seyri

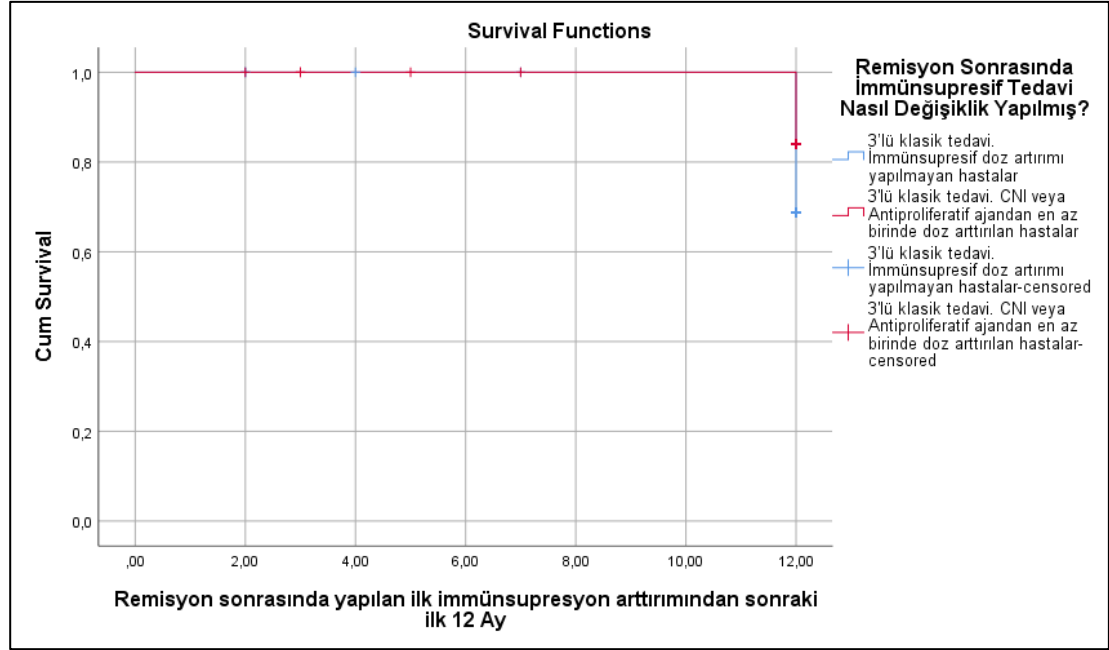
4.12. İmmünespresif Arttırma Stratejileri Sınıflanan Grupların Rejeksiyonsuz Sağkalm Eğrilerinin Değerlendirilmesi

Üçlü klasik tedavi alan hastalar, immünespresif ilaç dozu arttırılan (Grup 2) ve arttırılmayan (Grup 1) gruplar olarak ikiye ayrıldı. Remisyon sonrasında yapılan ilk tedavi değişikliği tarihinden son kontrole kadarki rejeksiyonsuz sağkalmırları karşılaştırıldı. Grup 1'in ortalama sağkalm süresi 84,5 ay (CI: 36,3-132,7); Grup 2'nin ise 69,4 ay (CI: 62,1-76,3)'dı. Bu tabloya göre immünespresyon arttırılmayan grupta erken dönemde rejeksiyon geliştiiği görölse de uzun dönemde bu farkın kapandığı saptandı. Ancak Grup 2'nin takip süresinin Grup 1'e göre daha az olmasının da bu farkın oluşmasında katkısı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Log Rank (Mantel-Cox) Testi'ne göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile (p: 0,101); özellikle erken dönem farklılıkları göstermede daha üstün olan Breslow (Generalized Wilcoxon) Testi'ne göre bu fark sınırda kabul edilebilirdir ve daha fazla incelemeyi gerektirebilir (p= 0,052) (Şekil 4.34).



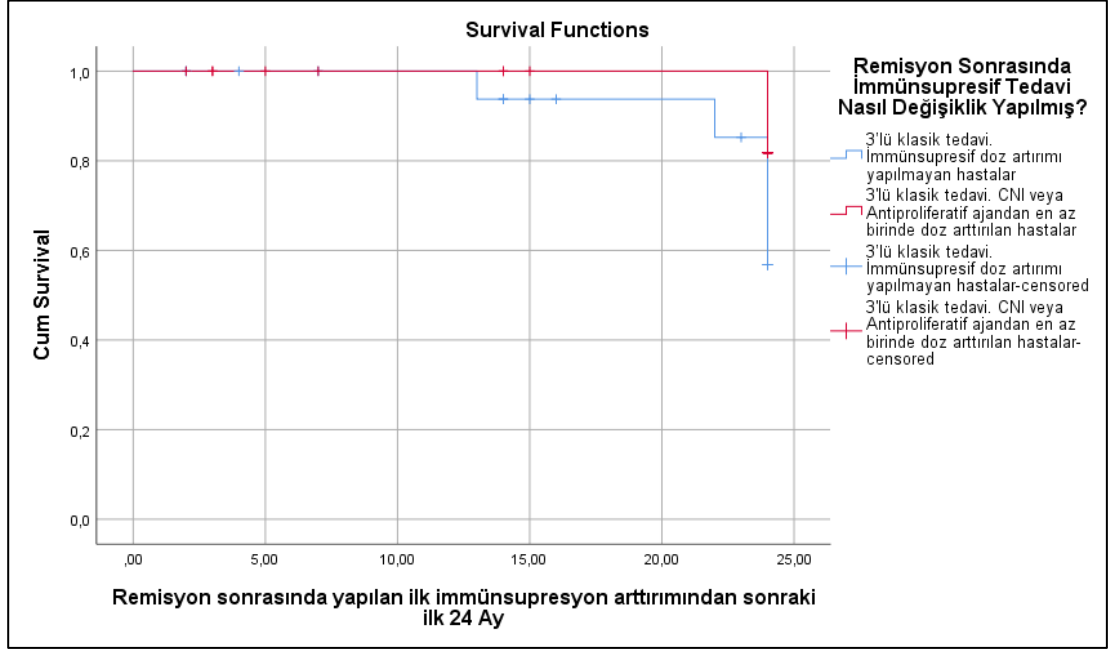
Şekil 4.34. Remisyonunda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının İlk Tedavi Değişikliğinden Son Muayene Tarihine dek Rejeksiyonsuz Sağkalm Analizi

Remisyon sonrasında yapılan ilk tedavi değişikliği tarihinden sonraki 12 aylık dönem incelendiğinde, Grup 1 ve Grup 2'nin ortalama sağkalım süresi 12 ay (CI: 12-12) olarak saptandı. Gruplar arasında hayatta kalma süresi açısından herhangi bir farklılık olmadığı görüldü. Log Rank (Mantel-Cox) Testi'ne göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,26$) (Şekil 4.35).



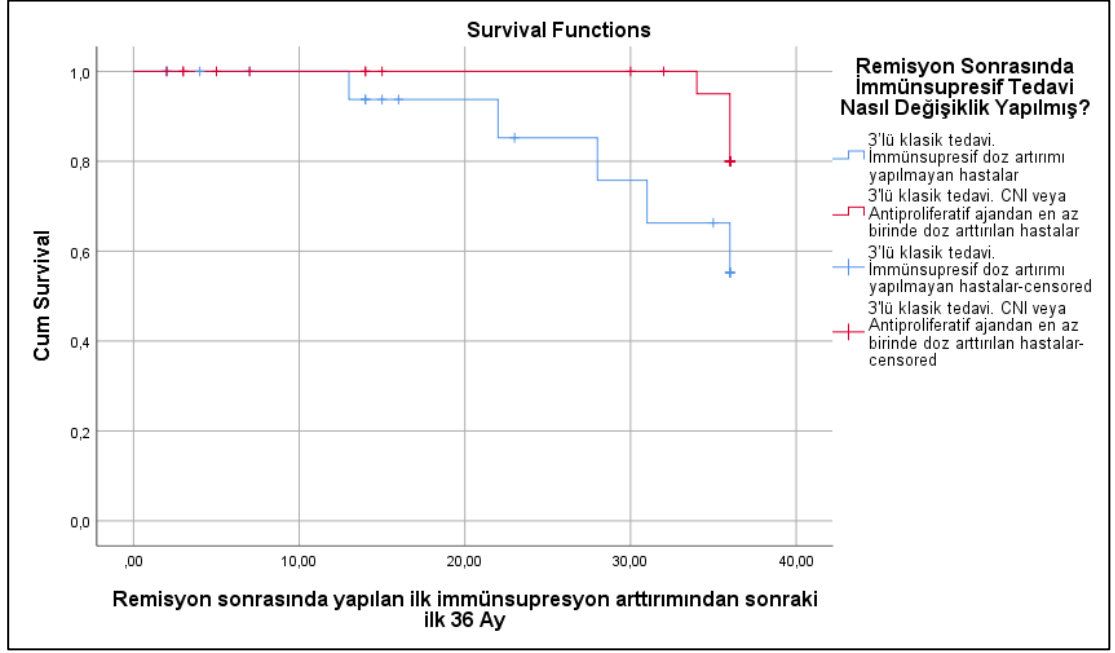
Şekil 4.35. Remisyonunda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 12 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi

Remisyon sonrasında yapılan ilk tedavi değişikliği tarihinden sonraki 24 aylık dönem incelendiğinde, Grup 1'in ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 23,1 ay (CI: 21,7-24,6)'dı, Grup 2'nin ise 24 ay (CI: 24-24 ay) olarak gözlemlendi. Log Rank testine göre tedavi grupları arasında sağkalım eğrilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p=0,077$). Ancak, p değerinin 0,05'e oldukça yakın olması, 3'lü klasik tedavi alan hastalarda immünespresyon dozunun arttırılmasının en azından 24 aylık süre zarfında etkili olduğunu gösterebilir (Şekil 4.36).



Şekil 4.36. Remisyonunda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 24 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi

Remisyon sonrasında yapılan ilk tedavi değişikliği tarihinden sonraki 36 aylık dönem incelendiğinde, Grup 1'in ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 32,1 ay (CI: 28,2-36)'dı, Grup 2'nin ise 35,9 ay (CI: 35,7-36,1 ay) olarak gözlemlendi. Genel sağkalım ise 34,6 ay (CI: 33,1-36,1) olarak görüldü. Log Rank testine göre iki grup sağkalım eğrileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,056$). Özellikle erken dönem farklılıklarını gösteren Breslow (Generalized Wilcoxon) Testi'ne göre ($p=0,033$) saptanması, tedavi grupları arasında hayatta kalma sürelerinde erken dönemde anlamlı bir fark olduğunu düşündürülebilir (Şekil 4.37).

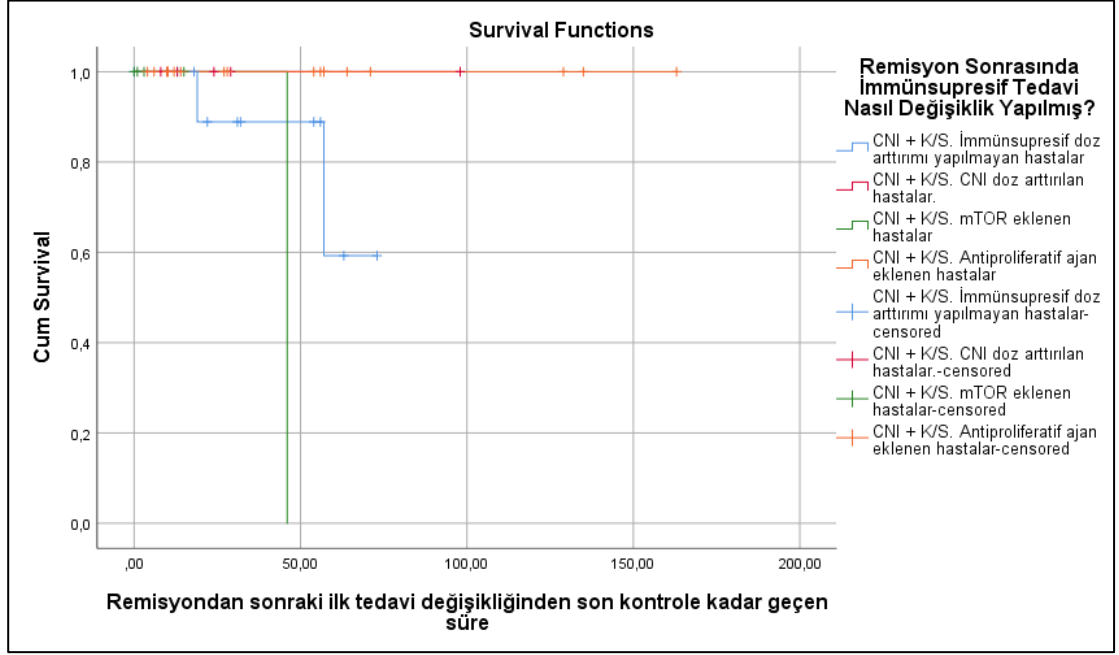


Şekil 4.37. Remisyonunda Üçlü Tedavi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 36 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi

“KNİ + K/S” rejimi alan hastalar, “İmmünespresif ilaç dozu arttırılmayanlar” (Grup 3), “KNİ eklenenler” (Grup 4), “mTORi eklenenler (Grup 5), “Antiproliferatif ajan eklenenler” (Grup 6) şeklinde dörde ayrıldı. Remisyon sonrasında yapılan ilk tedavi değişikliği tarihinden son kontrole kadarki rejeksiyonsuz sağkalımları karşılaştırıldı.

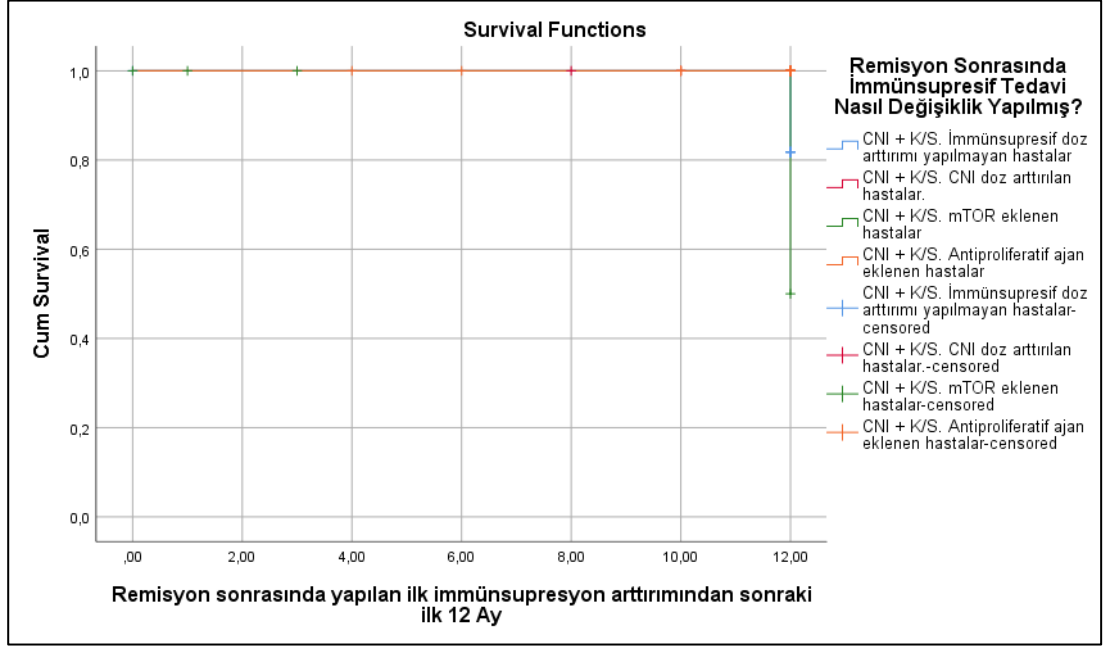
Grup 3’ün ortalama sağkalım süresi 57 ay, Grup 4’ün >29 ay, Grup 5’in 46 ay ve Grup 6’nın ise >135 aydı. Grup 3’ün erken dönemde (yaklaşık 20-50 ay aralığında) sağkalım eğrisinde belirgin bir düşüş sergiliyor. 50. aydan sonra rejeksiyonsuz sağkalım oranı yaklaşık %60’a düşüyor. Grup 6’da ise rejeksiyonsuz sağkalım %100 seviyesinde uzun süre boyunca izlendiği görüldü.

Log Rank (Mantel Cox) testinin sonucuna göre, remisyon sonrasında yapılan immünespresif tedavi değişiklikleri arasında hayatta kalma sürelerinde anlamlı bir fark vardır (p=0,011). Özellikle “KNİ + K/S” rejimiyle izlenenlerde KNİ doz arttırımı veya Antiproliferatif ajanların eklenmesi, diğer stratejilere göre daha etkili olabileceği görüldü (Şekil 4.38).



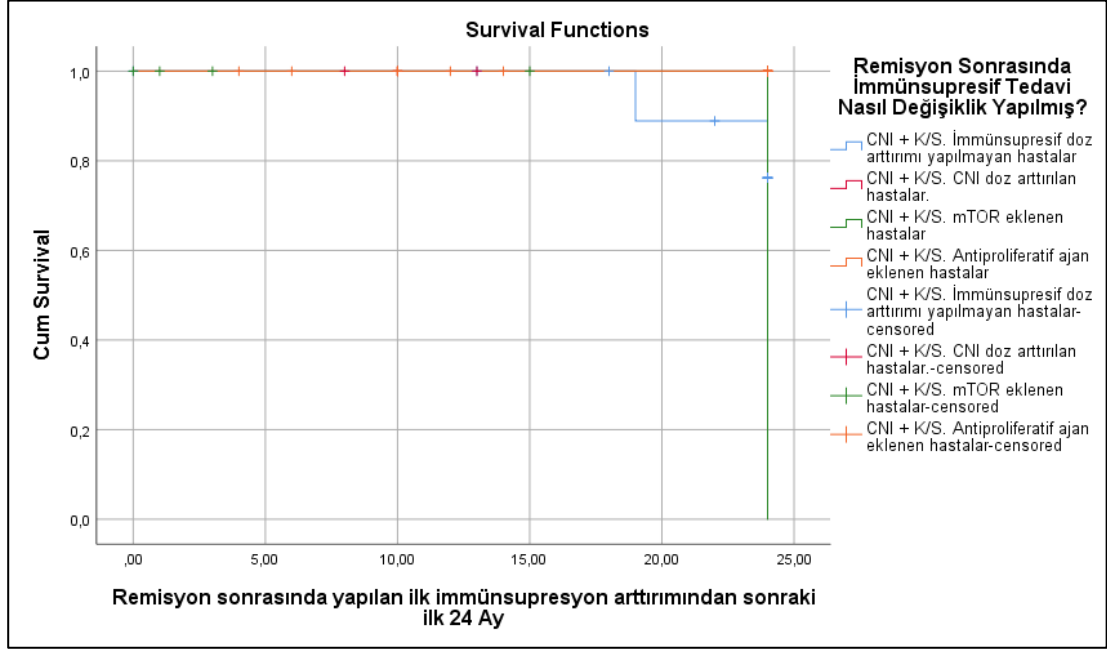
Şekil 4.38. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının İlk Tedavi Değişikliğinden Son Muayene Tarihinine dek Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi

Remisyon sonrasında yapılan ilk tedavi değişikliği tarihinden sonraki 12 aylık dönem incelendiğinde, Grup 2 ve Grup 4’ün rejeksiyonsuz sağkalım süreleri ortalama 12 ay (CI: 12-12) olarak saptanmış olup erken dönemde rejeksiyon geçirmemişlerdir. Ancak immünesupresif ilaç arttırılmayan grupta (Grup 3) kümülatif sağkalımın %81,8 olduğu; mTORi eklenen grupta ise (Grup 5) %50 oranında sağkalım gözlemlendi. Gruplar arasında sağkalım süresi açısından Log Rank (Mantel-Cox) Testi’ne göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,11$) (Şekil 4.39).



Şekil 4.39. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Sonrası İlk 12 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi

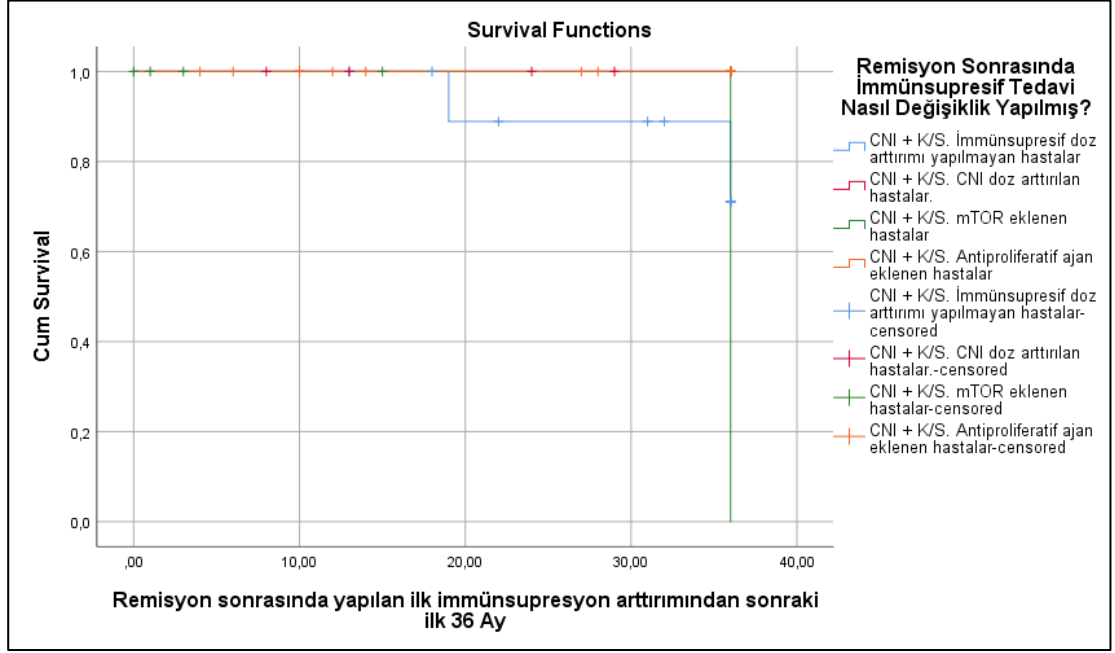
Remisyon sonrasında yapılan ilk tedavi değişikliği tarihinden sonraki 24 aylık dönem incelendiğinde, İmmüsupresyon doz arttırımı yapılmayan hastaların (Grup 3) ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 21,5 ay (CI: 20,1-22,4)’dı, KNİ dozu arttırılanlarda (Grup 4) ve Antiproliferatif ajan eklenenlerde (Grup 6) hiç rejeksiyon saptanmadığı için 24 ay (CI: 24-24 ay) olarak gözlendi. mTORi eklenen hastalarda (Grup 5) ise %100 oranında rejeksiyon saptandığı görüldü. Log Rank testine göre tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,032$) (Şekil 4.40).



Şekil 4.40. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 24 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi

Remisyon sonrasında yapılan ilk tedavi değişikliği tarihinden sonraki 36 aylık dönem incelendiğinde, immünespresyon doz arttırımı yapılmayan hastaların (Grup 3) ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi tahminen 30-36 ay arasında hesaplandı, kümülatif sağkalım oranı %71,1 idi. CNI dozu arttırılanlarda (Grup 4) ise hiç rejeksiyon saptanmadığı gözlemlendi. Antiproliferatif ajan eklenenlerde (Grup 6) hiç rejeksiyon saptanmadığı için sağkalım süresi en az 36 ay olduğu gözlemlendi. mTORi eklenen hastaların tamamının (Grup 5) rejeksiyon geçirdiği saptandı.

Özellikle mTORi eklenen hastalar için sağkalım oranı düşerken, diğer gruplarda daha yüksek sağkalım oranları gözlemlenmiştir. Log Rank (Mantel Cox) testine göre tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,062$) (Şekil 4.41).

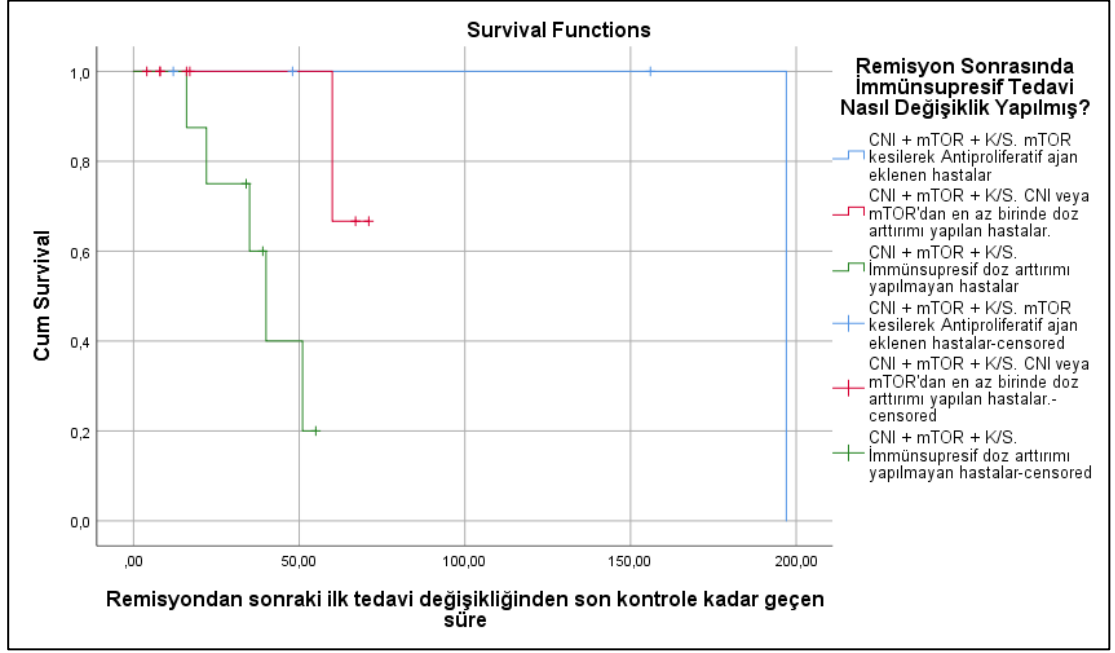


Şekil 4.41. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 36 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi

“KNİ + mTORi + K/S” rejimi alan hastalar, “mTORi kesilip Antiproliferatif ajan eklene hastalar” (Grup 7), “KNİ ve/veya mTORi’den en az birinde doz arttırımı yapılan hastalar” (Grup 8), “İmmüsupresyon doz arttırımı yapılmayan hastalar (Grup 9) şeklinde üçe ayrıldı. Remisyon sonrasında yapılan ilk tedavi değişikliği tarihinden son kontrole kadarki rejeksiyonsuz sağkalımları karşılaştırıldı.

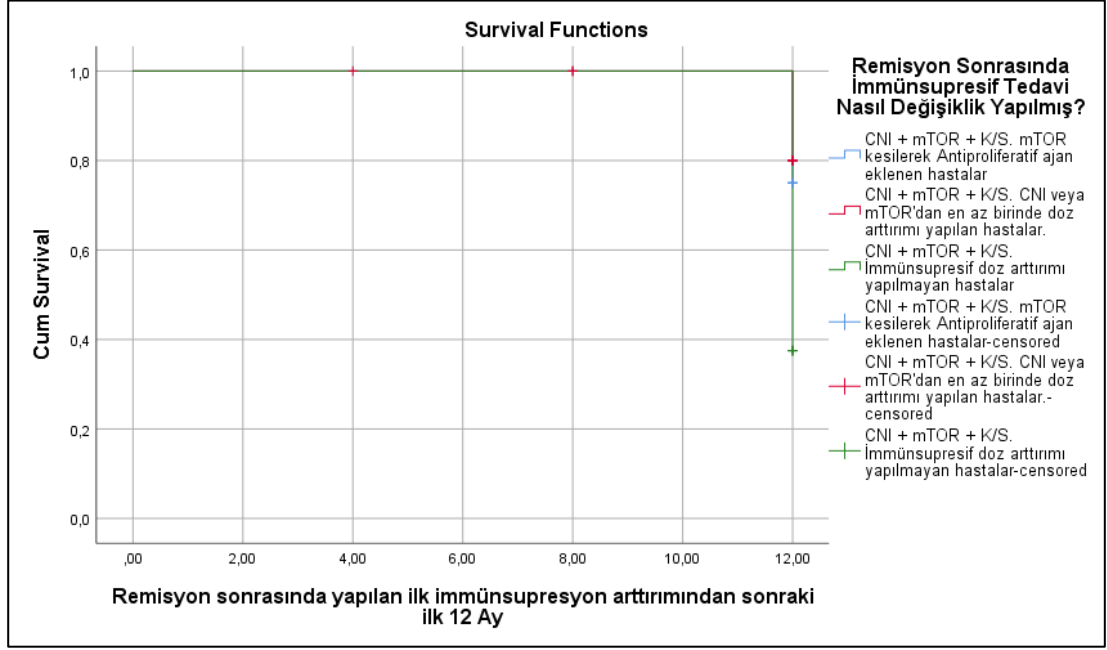
Grup 7’deki hastaların izleminde rejeksiyon saptanmadığı için rejeksiyonsuz sağkalım süresi en az 197 ay olarak saptanmıştır. Grup 8’deki hastaların ortalama sağkalım süresi 67,3 ay (CI: 61,5-71), Grup 9’daki hastaların ise rejeksiyonsuz sağkalımı 39,2 ay (CI: 29,3-49,1)’di. Tüm tedavi gruplarının ortalama sağkalım süresi ise 115,6 ay (CI: 64,5-166,7)’di.

Tedavi grupları arasındaki sağkalım eğrilerini karşılaştırdığımızda Log Rank (Mantel-Cox) testine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0,026$). En iyi sağkalımın tedavi rejimine Antiproliferatif ajan eklene grupta, en kötü sağkalımın ise immüsupresif ajan eklenmeyen grupta olduğu görüldü (Şekil 4.42).



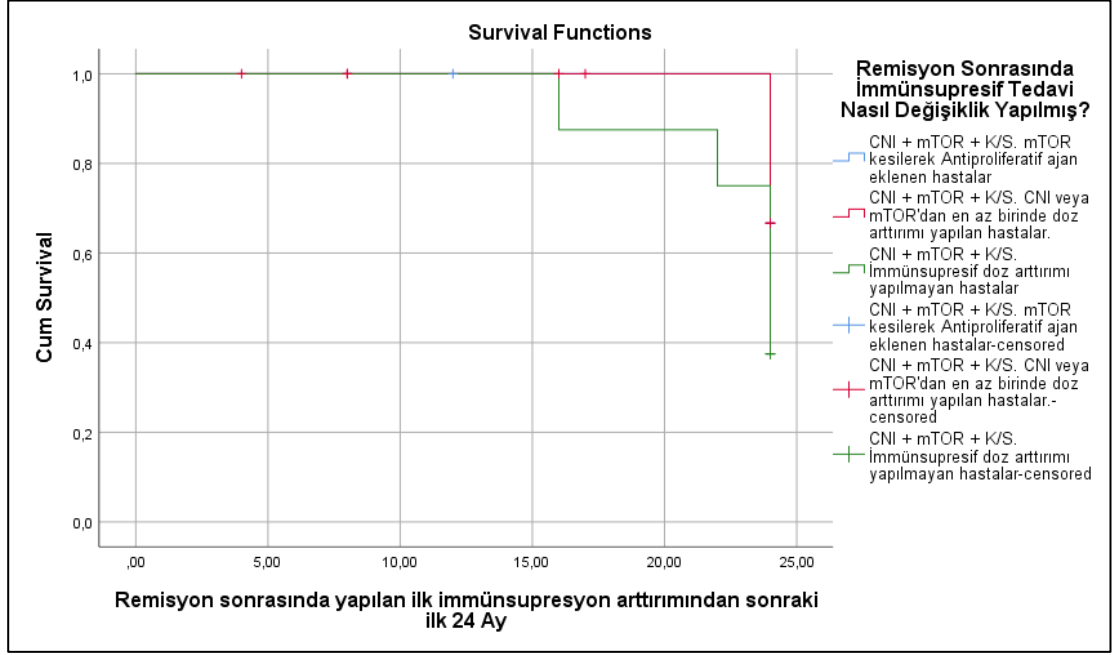
Şekil 4.42. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının İlk Tedavi Değişikliğinden Son Muayene Tarihine dek Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi

Remisyon sonrasında yapılan ilk tedavi değişikliği tarihinden sonraki 12 aylık dönem incelendiğinde, tüm gruplar için gözlenen maksimum sağkalım süresinin 12 ay olduğunu ve tüm hastaların 12 ay boyunca rejeksiyon geçirmediği saptandı. Beklendiği üzere tedavi grupları arasındaki fark, Log Rank (Mantel Cox) testine göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,26$) (Şekil 4.43).



Şekil 4.43. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 12 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi

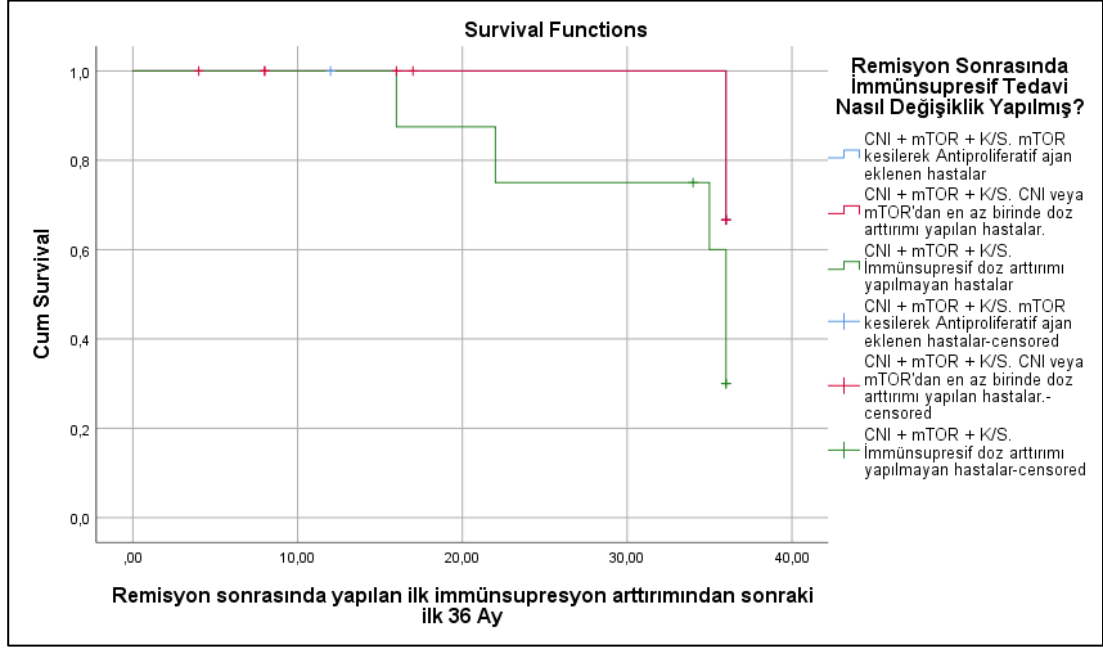
Remisyon sonrasında yapılan ilk tedavi değişikliği tarihinden sonraki 24 aylık dönem incelendiğinde, tedavi rejimine Antiproliferatif ajan eklenen hastaların (Grup 7) ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 24 ay (CI: 24-24) olup gözlemlenen süre boyunca rejeksiyon geçirmedikleri görüldü. Benzer şekilde tedavi rejiminde KNİ ve/veya mTORi dozu arttırılanlarda (Grup 8) takip süresi boyunca rejeksiyon gelişmemiş olduğu ve sağkalım süresinin 24 ay (CI: 24-24) olduğu görüldü. İmmüsupresyon dozu arttırılmayan grupta ise ortalama sağkalım süresinin 22,7 ay (20,7-24,8) olduğu görüldü. Log Rank (Mantel Cox) testine göre tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,44$) (Şekil 4.44).



Şekil 4.44. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 24 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi

Remisyon sonrasında yapılan ilk tedavi değişikliği tarihinden sonraki 36 aylık dönem incelendiğinde, tedavi rejimine Antiproliferatif ajan eklenen hastaların (Grup 7) ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 36 ay (CI: 36-36) olup gözlemlenen süre boyunca rejeksiyon geçirmedikleri görüldü. Benzer şekilde tedavi rejiminde KNİ ve/veya mTORi dozu arttırılanlarda (Grup 8) takip süresi boyunca rejeksiyon gelişmemiş olduğu ve sağkalım süresinin 36 ay (CI: 36-36) olduğu görüldü. İmmünespresyon dozu arttırılmayan grupta ise ortalama sağkalım süresinin 31,6 ay (25,8-37,4) olduğu görüldü. Tüm grupların ortalama sağkalım süresi ise 33,7 ay (CI: 30,5-36,8)'dı.

Bu tabloya göre yapılan Log Rank (Mantel Cox) testine göre, farklı strateji izlenen tedavi grupları arasında sağkalım eğrileri arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,27) (Şekil 4.45).



Şekil 4.45. Remisyon Sırasında “Kalsinörin İnhibitörü + mTOR inhibitörü + Kortikosteroid” Tedavisi Alan Hasta Gruplarının Remisyon Sonrası İlk 36 aylık Rejeksiyonsuz Sağkalım Analizi

4.13. İmmüsupresyon Arttırım Stratejilerinin Relaps Açısından Değerlendirilmesi

Remisyon sonrasındaki izlenen immüsupresyon arttırım stratejilerinde viremi/virüri relapsı olup olmadığı incelendi. Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde, gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,49$, $p=0,75$ ve $p=0,45$). Grupları immüsupresif arttırımı yapılanlar ve yapılmayanlar olarak ikiye incelediğimizde de oranlar benzerdi ($p=0,47$) (**Tablo 4.24**).

Tablo 4.24. İmmüsupresyon Arttırımı Sonrasında Relaps Gelişme Sıklığı

BKV Remisyonu Sonrası İmmüsupresif Düzenlenme Stratejileri	Toplam	Remisyon Sonrası Viremi / Virüri Relaps Varlığı		P değeri
		Var	Yok	
1. Grup: Remisyonda sırasında üçlü klasik tedavi almakta olup immüsupresif doz arttırımı yapılmayan hastalar	20 (%16,5)	3 _a (%15)	17 _a (%85)	0,49 [†]
2. Grup: Remisyon sırasında üçlü klasik tedavi almakta olup KNİ veya Antiproliferatif ajandan en az birinde doz arttırımı yapılan hastalar	30 (%24,8)	7 _a (%23,3)	23 _a (%76,7)	
3. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup immüsupresif doz arttırımı yapılmayan hastalar	12 (%9,9)	5 _a (%41,7)	7 _a (%58,3)	0,75 [†]
4. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup KNİ doz arttırımı yapılan hastalar	6 (%5)	1 _a (%16,7)	5 _a (%83,3)	
5. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup mTORi eklenen hastalar	5 (%4,1)	1 _a (%20)	4 _a (%80)	
6. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup Antiproliferatif ajan eklenen hastalar	17 (%14)	5 _a (%29,4)	12 _a (%70,6)	
7. Grup: Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup mTORi kesilip Antiproliferatif ajan eklenen hastalar	4 (%3,3)	0 _a (%0)	4 _a (%100)	0,45 [†]
8. Grup: Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup KNİ ve/veya mTORi'nden en az birinde doz arttırımı yapılan hastalar	8 (%6,6)	1 _a (%12,5)	7 _a (%87,5)	
9. Grup: Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup immüsupresif doz arttırımı yapılmayan hastalar	8 (%6,6)	3 _a (%37,5)	5 _a (%62,5)	
Remisyon Sonrası İmmüsupresyon Arttırımı Yapılmayan Hastalar (Grup 1-3-9)	40 (%36)	11 (%27,5)	29 (%72,5)	0,47 [¥]
Remisyon Sonrası İmmüsupresyon Arttırılarak İzlenen Hastalar (Grup 2-4-5-6-7-8)	71 (%64)	15 (%21,1)	56 (%78,9)	
Gruplar arası karşılaştırma: ¥: Ki-Kare Testi; †: Fisher'in Kesin Olasılık Testi ile yapılmıştır.				

Remisyon sonrasındaki izlenen immüsupresyon arttırım stratejilerinde gelişen viremi/virüri relapslarına müdahale sıklığına bakıldığında, gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=1$, $p=0,43$ ve $p=1$). Ancak grupları immüsupresif arttırımı yapılanlar ve yapılmayanlar olarak ikiye ayırdığımızda immüsupresif arttırımı yapılan grupta belirgin derecede müdahale gerektirecek boyutta BKV relapsı saptandı ($p=0,019$). (**Tablo 4.25**).

Tablo 4.25. İmmüsupresyon Arttırımına İkincil Gelişen Relaps Sıklıkları

BKV Remisyonu Sonrası İmmüsupresif Düzenlenme Stratejileri	Toplam	Relaps Viremi / Virüri için Tedavi Değişikliği Durumu		P değeri
		Tedavi Değiştirdi	Tedavi Değiştirilmedi	
1. Grup: Remisyonda sırasında üçlü klasik tedavi almakta olup immüsupresif doz arttırımı yapılmayan hastalar	20 (%16,5)	2 _a (%10)	18 _a (%90)	1 [†]
2. Grup: Remisyon sırasında üçlü klasik tedavi almakta olup KNİ veya Antiproliferatif ajandan en az birinde doz arttırımı yapılan hastalar	30 (%24,8)	3 _a (%90)	27 _a (%10)	
3. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup immüsupresif doz arttırımı yapılmayan hastalar	12 (%9,9)	0 _a (%0)	12 _a (%100)	0,43 [†]
4. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup KNİ doz arttırımı yapılan hastalar	6 (%5)	0 _a (%0)	6 _a (%100)	
5. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup mTORi eklenen hastalar	5 (%4,1)	1 _a (%20)	4 _a (%80)	
6. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup Antiproliferatif ajan eklenen hastalar	17 (%14)	1 _a (%5,9)	16 _a (%94,1)	
7. Grup: Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup mTORi kesilip Antiproliferatif ajan eklenen hastalar	4 (%3,3)	0 _a (%0)	4 _a (%100)	1 [†]
8. Grup: Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup KNİ ve/veya mTORi'nden en az birinde doz arttırımı yapılan hastalar	8 (%6,6)	0 _a (%0)	8 _a (%100)	
9. Grup: Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup immüsupresif doz arttırımı yapılmayan hastalar	8 (%6,6)	7 _a (%87,5)	1 _a (%12,5)	
Remisyon Sonrası İmmüsupresyon Arttırımı Yapılmayan Hastalar (Grup 1-3-9)	40 (%36)	9 (%22,5)	31 (%77,5)	0,019[¥]
Remisyon Sonrası İmmüsupresyon Arttırılarak İzlenen Hastalar (Grup 2-4-5-6-7-8)	71 (%64)	5 (%7)	66 (%93)	
Gruplar arası karşılaştırma: ¥: Ki-Kare Testi; †: Fisher'in Kesin Olasılık Testi ile yapılmıştır.				

BKV remisyonu sonrasında farklı immüsupresif tedavi düzenlemelerine göre rejeksiyon varlığı karşılaştırıldı. Hastalar, BKV remisyonu sırasında aldıkları tedaviye göre sınıflandırıldı.

Remisyondaki tedavi rejimi üçlü klasik tedavi olanlar irdelendiğinde, remisyon sonrası immüsupresif doz arttırımı yapılmayanların %25'inde; ancak en az bir ajanda immüsupresif arttırımı yapılanlarda ise bu oran sadece (%13,3)'tür. Klinik anlamlılık olarak değerlendirilebilecek bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,29).

Remisyondaki tedavi rejimi KNİ + K/S olanlar irdelendiğinde, KNİ doz arttırımı veya Antiproliferatif ajan eklenenlerin sonraki izlemlerinde hiç rejeksiyon izlenmezken; mTORi eklenenlerde bu oran %20, hiç immüsupresif eklenmeyenlerde bu oran %16,7 idi. Grup 3-4-5 ve 6 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,14).

Remisyondaki tedavi rejimi KNİ + mTORi + K/S olanlar irdelendiğinde, immüsupresif arttırımı yapılmayan hastaların büyük çoğunluğunda (%62,5) rejeksiyon izlendi. Ancak bu oran Antiproliferatif eklenen grupta bu oran %25, mTORi ve/veya KNİ'den en az birinde doz arttırımı yapılanlarda %12,5 idi. Klinik olarak immüsupresyonun sağkalıma etkisinin belirgin olduğu bu grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,16).

Tüm grupları immüsupresif arttırımı yapılan ve yapılmayanlar olarak ikiye ayırıp remisyon sonrasındaki rejeksiyon sıklıklarını değerlendirdiğimizde, immüsupresyon arttırımı yapılan grupta anlamlı derecede daha azdı (%9,9'a karşın %30) (**Tablo 4.26**).

Tablo 4.26. Remisyon Sonrası Stratejilerin Rejeksiyon Sıklığı Açısından Karşılaştırılması

BKV Remisyonu Sonrasında Yapılan İmmüsupresif Tedavi Stratejileri (n, %)	Toplam	Remisyon Sonrası Rejeksiyon Varlığı		P değeri
		Var	Yok	
1. Grup: Remisyon sırasında üçlü klasik tedavi almakta olup immüsupresif doz artırım yapılmayan hastalar	20 (%16,5)	5 (%25)	15 (%75)	0,29 [¥]
2. Grup: Remisyon sırasında üçlü klasik tedavi almakta olup KNİ veya Antiproliferatif ajandan en az birinde doz artırım yapılan hastalar	30 (%24,8)	4 (%13,3)	26 (%86,7)	
3. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup immüsupresif doz artırım yapılmayan hastalar	12 (%9,9)	2 (%16,7)	10 (%83,3)	0,14 [†]
4. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup KNİ doz artırım yapılan hastalar	6 (%5)	0 (%0)	6 (%100)	
5. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup mTORi eklenen hastalar	5 (%4,1)	1 (%20)	4 (%80)	
6. Grup: Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup Antiproliferatif ajan eklenen hastalar	18 (%14)	0 (%0)	18 (%100)	
7. Grup: Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup mTORi kesilip Antiproliferatif ajan eklenen hastalar	4 (%3,3)	1 (%25)	3 (%75)	0,16 [†]
8. Grup: Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup KNİ ve/veya mTORi'nden en az birinde doz artırım yapılan hastalar	8 (%6,6)	1 (%12,5)	7 (%87,5)	
9. Grup: Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup immüsupresif doz artırım yapılmayan hastalar	8 (%6,6)	5 (%62,5)	3 (%37,5)	
Remisyon Sonrası İmmüsupresyon Arttırılmayan Hastalar (Grup 1-3-9)	40 (%36)	12 (%30)	28 (%70)	0,013[¥]
Remisyon Sonrası İmmüsupresyon Arttırılan Hastalar (Grup 2-4-5-6-7-8)	71 (%64)	7 (%9,9)	64 (%90,1)	
Gruplar arası karşılaştırma: [¥] : Ki-Kare Testi; [†] : Fisher'in Kesin Olasılık Testi ile yapılmıştır.				

5. TARTIŞMA

HÜTF Nefroloji bölümünce takip edilen böbrek nakilli hastalar tarandığında 318'inde BKV enfeksiyonu tespit edildi. Bu hastalarda allograft disfonksiyonu geliştiği için immüsupresyon azaltılan 148 (%46,5) hasta vardı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların nakil olduklarıdaki yaş ortalaması 42,6 yıl olarak saptandı. Genel olarak 18 yaş altı ve 60 yaş üstünde olmanın BKVN için risk faktörü olarak bilinmektedir [6, 132]. Çalışmamızda yer alan hastaların %40'ı kadın, %60'a yakını ise erkektir. Birçok araştırma, BKVN'nin erkeklerde daha yaygın olduğunu göstermektedir [266]. Hastaların VKİ ortalamasına 23,9 kg/m² idi, Wang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada >25 olan değerlerin BKVN için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir [115]. Dahil edilen hastaların KBH etiyojilerine bakıldığında, bilinen etiyojiler arasında en yaygın olarak glomerülonefritler (%29,5), ikinci sırada ise ürolojik hastalıklar (%24) tespit edilmiştir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2022 verilerine göre, Türkiye'de KBH'nin en yaygın sebepleri sırasıyla hipertansiyon (%28,5) ve diyabet (%18). Ülkemizde transplantasyon şansı genellikle daha genç alıcılar için mevcuttur ve bu alıcılar arasında KBH'nin başlıca nedeni kronik glomerülonefritlerdir [19]. Çalışmamızdaki hastaların %21'i kadavra, %79'u ise canlı donörden böbrek nakli yapılan hastalardır. Türkiye'de uzun yıllardır dünya genelinin aksine canlı vericilerden yapılan nakiller daha ön plandadır. Ülkemizde geçmişte %80'ler civarında olan canlı vericiden yapılan nakil oranı Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derneği'nin 2022 verilerine göre %92'ye ulaşmıştır [19]. Çalışmamızın çok geniş bir zaman aralığında nakil yapılmış hastaları kapsadığı düşünüldüğünde donör tipi ile ilgili sonuçlarımızın ülke verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda BKV enfeksiyonu geçirmeyenlerin olduğu bir kontrol grubu yoktu; ancak BKV enfeksiyonu saptanan 318 hastanın 148'inde (%46,5) allograft disfonksiyonu geliştiği, geri kalan 170 hastada ise büyük çoğunluğu önemsiz BKV PCR titre artışı olan çeşitli nedenlerden ötürü tedavi değişikliği yapılmadığı gözlemlendi. Çalışmamızdaki iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında, yukarıda bahsi geçen risk faktörlerinin çoğunluğunun benzerlik gösterdiği görüldü. Ancak iki grup arasında bazı farklar saptandı ve bu farkların allograft disfonksiyonu yaratacak düzeyde risk faktörü

olarak ele alınabileceği düşünöldü. HLA uyumsuzluk oranının 5/6 ve üzerinde olması, BKV enfeksiyonu için tedavi değışikliği yapılan grupta istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı (p=0,009). Bu sonuç, BKV nefropatisinin, nakledilen böbreklerde artan HLA uyumsuzluğu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Awadalla ve arkadaşlarının HLA'nın BKV Nefropatisi üzerindeki rolünü inceledikleri çalışmada ise, HLA uyumunun nakil sonuçları üzerindeki iki yönlü etkisinin olabileceği öne sürölmüştür. HLA uyumunun bir yandan rejeksiyonu azaltarak nakil sonucunu iyileştirdiği, diğer yandan MHC'ye bağlı hücrenel bağışıklık mekanizmalarını artırarak greft sağkalımını düşürebileceği belirtilmiştir [93]. İlk olarak karaciğer nakli vakalarında raporlanan HLA'nın ikili etkisinin açıklaması olarak, HLA uyumlu karaciğer nakillerinde daha az rejeksiyon görölmekte, ancak viral hepatit insidansı daha yüksek olmakta denilmiştir [267, 268]. Drachenberg ve ark.'nın bulguları karaciğer nakilli hastalardaki ikili duruma referans vererek, böbrek nakilli hastalar içinde BKV insidansının arttığını ve bunun sonucu olarak greft kaybı gelişmeyen hastalarda belirgin olarak HLA uyumsuzluk oranının daha fazla olduğunu öne sürmüşlerdir [94]. HLA uyumunun oluşturduğu etkin antiviral bağışıklık yanıtının, potansiyel olarak geri dönüşümsüz greft hasarına yol açabilecek çeşitli nonspesifik inflamatuvar ve fibrojenik mekanizmaları tetikleyebileceği düşünölmüştür [94]. Ancak bu bulguların spekülatif söylemler düzeyinde kaldığını ve doğrulayıcı, daha çok hastanın katılımının sağlanacağı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Bunlara karşıt görüş olarak, Hirsch ve arkadaşları, BKV saptanmayan nakil hastalarıyla karşılaştırıldığında, daha yüksek HLA uyumsuzluğu olan hastalarda BKVN'nin daha sık göröldüğünü bildirmiştir [60]. Bu sonuçlar, bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir. Ayrıca, Schnitzler ve arkadaşları, HLA-DR uyumsuz böbrek nakli alıcılarında CMV hastalığı insidansında genel bir artış olduğunu rapor etmiştir [269]. Bu bulgular, daha iyi HLA uyumunun böbrek allogreft rejeksiyon ve viral nefropati riskini azalttığını düşündürmektedir. Bu da, HLA'nın ikili etkisi kavramının böbrek nakli için geçerli olmadığını düşündürmektedir. Bu durum, böbrek dokusunda HLA antijenlerinin karaciğer dokusuyla karşılaştırıldığında farklı şekilde ifade edilmesinden kaynaklanabilir.

HLA ile ilişkili hastalıkların patogeneğinde, hücrenel bağışıklık önemli rol oynar. Nakil hastalarında, BKV'ye karşı nükleer antikorların belirli HLA antijenleriyle ilişkili olduğu ve HLA uyumsuzluğunun antiviral yanıtı zayıflattığı görülmüştür. Ayrıca, akut rejeksiyonlar sırasında artan immünosupresyonun, BKV'nin aktif hale gelmesine yol açabileceği düşünölmektedir [270]. Sonuç olarak, böbrek naklinde, donör-alıcı HLA uyumsuzluğu greft rejeksiyonunu başlatabilir ve bu da BKV'nin yeniden aktif hale gelmesi ve viral nefropatiye yol açabilir. Bu durum, rejeksiyon ile ilişkili mediatörlerin salınımı ve ağır immünosupresyon ile bağlantılıdır.

Çalışmamızda ABO uyumu tüm nakil hastalarında mevcuttu, ancak Rh uyumu bakıldığında Rh uyumsuzluğu olanlarda BKV enfeksiyonunun daha sık müdahale gerektirecek boyutta olduğu gördük ve klinik olarak anlamlı sayılacak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek değere yakın olduğunu saptadık ($p=0,055$).

Tedavi değışikliği yapılan ve yapılmayan grupların nakil öncesindeki bilgileri kıyasladığımızda, nakil öncesi hemodiyaliz ve preemtif nakil olma oranları benzerlik göstermekteydi (sırasıyla $p=0,54$ ve $p=0,56$). Literatürde preemtif naklin BKV enfeksiyonu açısından koruyucu olduğu gösteren yayınlar vardır [271]. Klinik olarak anlamlı olan bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,079$). Bu gözlemi açıklayabilecek olası açıklama, uzamış renal replasman tedavisi gören hastalarda değışen bir bağışıklık sistemi ve daha iyi korunan artmış idrar çıkışı olabilir.

Ancak nakil öncesi periton diyalizi yapılma oranları müdahale edilen grupta daha fazla olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,028$). Son dönem böbrek hastalığı veya yeni nakil olmak, hastalarda üremiye bağlı bağışıklık disfonksiyonun yanında azalmış makrofaj sitotoksitesisi, nötrofillerin modüle edilmiş spontan apoptozu, nitrik oksit sentezinin engellenmesi ve viral enfeksiyonlara kötü yanıt ve edinilmiş bağışıklık disfonksiyonu ile ilişkilidir. Goldstein ve ark.'nın yaptığı çalışmada buna ek olarak peritoneal makrofaj ve immünglobulinlerin kaybının da BKV enfeksiyonlarına yol açabileceği öne sürölmüştür [272]. Periton diyalizinin, Kotton ve ark.'nın geniş bir popölasyonda BKVN risk faktörlerini tanımlamak için yaptığı çalışmada bahsi geçse de, hemodiyalize oranla daha güvenilir olduğu gösterilmiştir [273]. Bunu destekler nitelikte, Mitterhofer ve ark.'nın SDBH tanılı olan

ve RRT altında olan hastalarda BKV prevalansını saptamak için yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında, daha yüksek BKV prevalansı saptanmıştır [274]. Bunun nedenlerini irdelediğimizde, daha uzun süre RRT uygulanan, korunmuş diürezisi olmayan yaşlı hemodiyaliz hastalarının, immünkompetan popülasyona daha benzer özellik gösteren periton diyalizi hastalarına kıyasla daha immünkompromize olabileceği düşünülebilir. Griveas ve ark., hemodiyaliz hastalarında, lenfopeni, azalmış lenfosit yüzdeleri, azalmış CD3+ ve CD3+/CD4+ T lenfosit sayısı, daha düşük B lenfosit seviyeleri ve sağlıklı kontrollere göre artmış NK hücreleri ve CD4+/CD8+ oranları buldular [275, 276]. Ancak bu fark, periton diyalizi hastalarında hemodiyaliz hastalarına kıyasla daha az belirgindi. Sonuçlarımızda, nakil öncesi hemodiyaliz öyküsü olanlarda BKVN gelişimine eğilim görülmesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,54).

Tedavi değişikliği yapılan ve yapılmayan grupların nakil cerrahisi özelliklerine baktığımızda, soğuk iskemi süresi, sıcak iskemi süresi, nakil sonrası cerrahi komplikasyon varlığı ve DJS kalma süresi gibi nakil sonrası rejeksiyon açısından risk oluşturan faktörleri BKV enfeksiyonu şiddeti açısından ilişkisiz bulundu (sırasıyla p=0,68, p=0,12, p=0,50 ve p=0,24). Literatüre bakıldığında Atencio ve ark.'nın BKV patofizyolojisi üzerine yaptığı çalışmada, böbrek hasarını (ve onarımını) takip eden hücrel farklılaşmanın, BK virüs replikasyonunun zeminini oluşturduğu savunulmuştur [143]. Buradan hareketle akut rejeksiyon gibi allograft hasarı oluşturan faktörler BKVN gelişimi için hazırlayıcı etkenlerdir. Bu da akut rejeksiyon sonrasında uygulanan yoğun immüsupresyon ile ilişkilendirilebilir. Buna bağlı olarak her iki gruptaki BKV öncesindeki geçirilen rejeksiyon sayılarına baktığımızda, oranlar birbirine benzerdi (%43'e karşın, %41, p=0,85). Ancak nakil sonrası geçirilen ilk rejeksiyon için geçen süreleri de kıyasladığımızda (7 aya karşın, 32 ay, p<0,001) anlamlı bir fark saptandı. Bu verileri, BKV nefropatisinin en sık ilk 24 ayda çıktığı bilgisiyle birleştirdiğimizde, erken dönemde geçirilen akut rejeksiyonun (tipinden bağımsız) BKVN için doğrudan risk oluşturduğu söylenebilir. Hastaların nakil sonrasında cerrahi komplikasyonlarını incelediğimizde 85 hastada (%26,7) komplikasyon saptandı. Ancak bunların büyük çoğunluğu subklinik sonografik bulgulardan ibaretti.

İmmünesupresif ilaçların (prednizon, MMF, takrolimus, siklosporin A) ortalama dozları ile BKVN gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığı hakkında literatürde farklı görüşler mevcuttur. BKV enfeksiyonu yüksek takrolimus düzeyleri (>8 ng/ml) ve MMF dozlarının (1,5 ila 2 g/gün) kombinasyonu ile ilişkili bulunmuştur [119, 120]. Ancak son zamanlarda özellikle ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar yayımlansa da [123], ilaç dozlarının titiz bir şekilde değerlendirilmesi zordur; çünkü dozlar sık sık ayarlanır ve serum ilaç çukur düzeyi günden güne değişebilir. Ayrıca, immünesupresif ilaç dozu, gerçek ilaç maruziyeti ile her zaman doğru bir şekilde ilişkili olmayabilir. Mancinelli ve ark., oral uygulamadan sonra takrolimus'un serum konsantrasyonunun ırka göre önemli ölçüde değişebileceğini, bunun da bağırsak CYP3A veya P-glikoprotein aktivitelerindeki farklılıklarla açıklanabileceği belirtilmektedir [277]. Bu nedenle biz çalışmamızda, gerçek ilaç maruziyetini daha yakından yansıtan serum çukur takrolimus seviyeleri ile BKVN arasındaki ilişkiyi araştırdık. Verilerimiz ışığında, müdahale gerektirecek BKV enfeksiyonu gelişen hastalarda ortalama serum çukur takrolimus seviyesi, müdahale gerektirmeyenlere göre anlamlı şekilde daha yüksekti (7,5 ng/ml'ye karşın 7,2 ng/ml, p=0,043). BKVN'nin nakil sonrası erken dönem bir komplikasyon kabul edilmesinden ötürü kümülatif immünesupresif dozun fazlalığının BKVN'ye yol açacağı fikri mantıksız görünse de, kümülatif steroid dozunun BKVN'nin prognozu hakkında fikir verebileceği saptandı. Kümülatif steroid dozu arttıkça ilk saptanan kan ve pik kan BKV PCR değerleri arasında korelasyon saptandı (sırasıyla p=0,041 ve p=0,049). Ancak ilk saptanan idrar ve pik idrar BKV PCR değerleri ilişkisizdi (p=0,73 ve p=0,21).

Hastaların indüksiyon tedavi türleri ile kan ve idrar BKV PCR değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. BKV enfeksiyonu için tedavi değişikliği yapılan grupta indüksiyon olarak ATG'nin; yapılmayan grupta ise basiliksimabın daha fazla kullanıldığı ve bu farkların anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla p=0,04 ve 0,007). ATG verilen grupta, nakil sonrası rejeksiyon oranı, basiliksimab verilen gruba göre daha azdı (%45'e karşın %55) ve bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine yakındı (p=0,05). ATG kullanılanlarda, kanda ölçülen ilk BKV PCR değeri ve kanda ölçülen pik BKV PCR değerleri, basiliksimab kullanılanlara göre anlamlı düzeyde daha düşüktü (sırasıyla p=0,026 ve p=0,032); ancak idrarda ilk ölçülen ve pik değerlerin her iki

grupta benzerlik gösterdiği saptandı. BKVN'ye eşlik eden enfeksiyon sıklığına bakıldığında, ATG grubunda BKV'ye eşlik eden enfeksiyon sıklığının, basiliksimab grubuna göre daha fazla olduğu eğilimi görüldü (%56'ya karşı %44); ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Basiliksimab, bir interlökin-2 (IL-2) reseptör antagonistidir. ATG ise, poliklonal bir antikordur ve lenfositleri hedef alarak lenfopeni oluşturur. Bu iki ajanın farklı etki mekanizmaları, özellikle akut rejeksiyon insidansındaki farkları açıklayabilir. Bu konu hakkında referans sayılabilecek Brennan ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucunda ATG grubunda, basiliksimab grubuna göre daha düşük akut rejeksiyon insidansı ve daha az şiddetli rejeksiyon atakları gözlemlenmiş olup bizim çalışmamızla tutarlıdır [278]. Bunun nedeni, ATG'nin daha güçlü bir immünsupresif etkisi olabilir. ATG kullanımının lenfopeni oluşturduğu ve bunun da tedavinin etkinliği için gerekli olduğu ve kadavradan böbrek nakli alan ve yüksek akut rejeksiyon veya gecikmiş greft fonksiyonu riski taşıyan hastalarda kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak bu lenfopeni ile birlikte oluşan lökopeni, enfeksiyonlara karşı direnci azaltabilir ve buna bağlı olarak fırsatçı enfeksiyon gelişme sıklığında artış olması doğaldır. Basiliksimabın bu tür bir yan etki profili bulunmamakta, bu da güvenlik açısından bazı farklar yaratmaktadır. Brennan ve ark., ATG grubunda daha yüksek enfeksiyon oranları ve özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve non-CMV viral enfeksiyonların daha yaygın olduğu belirtilmiştir [278]. Çin'de yapılan ve 3 yıllık bir takip süresi sonunda, basiliksimab ve ATG'nin greft fonksiyonlarının ve sağkalımının incelendiği bir çalışmada ise, akut rejeksiyon, gecikmiş greft fonksiyonu, greft kaybı ve hasta/graft sağkalımı açısından benzer etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur [279]. Bununla birlikte, ATG grubunda enfeksiyon insidansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmaya kabul edilen tüm hastaların canlı donörlerinin olması ve nispeten immünofenotipik riski düşük hastalardan seçilmesi rejeksiyon sıklığındaki benzerliği açıklayabilir. Sonuç olarak, literatürdeki karşıt görüşlerin varlığına rağmen [280], bizim çalışmamızda ATG'nin BKVN gelişmesi riski açısından Basilisimab'a göre daha güvenli olduğu bulundu. Bunun nedeni olarak ATG grubunda enfeksiyon riski artmasına rağmen, rejeksiyon (ve bunun sonucu olarak verilecek yoğun immünsupresyon verilme) sıklığının azalacak olmasından ötürü basiliksimaba göre daha güvenli olabileceği düşünülmüştür.

Kliniğimizde böbrek nakli olmuş hastaların %32,9'unun, nakil sonrasındaki dönemde en az bir BKV virürisi/viremi geçirdiği görüldü. BKV'nin 148 hastada (%18,7)'sinde allograft disfonksiyonuna yol açtığı bulundu. Çalışmamızda, transplantasyon tarihinden itibaren ilk kez kan veya idrarda BKV tespit edilmesi arasında ortanca geçen süre 15 ay (2-79) aydı. Tedavi değişikliği yapılan grupta bu süre 3,5 ayken; tedavi değişikliği yapılmayan grupta bu süre 61 aydı. Düzenli tarama programı uygulayabildiğimiz 2020 yılından sonra bu tanı alma ortanca süresinin 2 aya (1-5) kadar indiği görüldü. Bununla birlikte nakil sonrası beşinci yılda meydana gelebildiğini gösteren yayımlar da mevcuttur [281], ancak düzenli tarama programları ile bu sürenin düşürülebileceğini düşünüyoruz. Biyopsi ile kanıtlanmış BKVN oranı n=34 hasta (%4,5) idi. Bu değerler literatürdeki değerlerle uyumludur [4, 63, 282]. Hirsch ve ark.'ın tasarladığı bir çalışmada, nakil sonrası ilk yılda virüri oranı %35, viremi oranı ise %12 olarak saptanmıştır [126]. Çalışmamızda birçok merkezdeki BKVN oranından daha düşük oran saptanmıştır [283-285]. Bunun nedeni olarak tarama stratejilerimizin yıl geçtikçe değişmesi ve daha sık tarayabilmemizdir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların böbrek nakli sonrası aldıkları immünsupresif tedavi rejimlerine bakıldığında büyük çoğunluğu (n=280, %88), üçlü klasik tedavi adımı verdiğimiz “kalsinörin inhibitörü + antiproliferatif ajan + kortikosteroid” tedavi rejimi alıyordu. SYMPHONY (Optimal Combination Therapy for the Prevention of Graft Loss in De Novo Renal Transplant Recipients: The Symphony Study) çalışmasından elde edilen bulgulara dayanarak “takrolimus + MMF + K/S” kombinasyon tedavisi, böbrek nakli sonrası standart bakım haline gelmiştir. SYMPHONY çalışması, MMF + takrolimus ile MMF + siklosporin-A'ya veya KNİ içermeyen, MMF ve mTORi kombinasyonu içeren bir rejime kıyasla daha yüksek GFH ve daha düşük biyopsiyle kanıtlı akut rejeksiyon insidansı sağlamaktadır [286].

Klasik üçlü immünsupresyon almayan geriye kalan 38 hasta ise, çoğunlukla ilaçla ilişkili yan etkiler (lökopeni veya MMF'in gastrointestinal intoleransı) nedeniyle farklı rejimlere sahipti. Takrolimusun siklosporine göre; MMF'in de Azatioprin'e göre BK virürisi, viremi ve nefropatisinin önemli bir belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür ve bunu destekleyen yayınlar hayli fazladır [287, 288]. Buna rağmen bizim üçlü klasik rejimlerimizde KNİ olarak genellikle takrolimus, antiproliferatif ajan olarak ise MMF

kullanıldığı görülmüştür Üçlü klasik tedavi, kliniğimiz dahil birçok nakil merkezinde uygulanan bir protokoldür [62].

Biz de çalışmamızda immünsupresifler arasındaki bahsedilen BKV enfeksiyonu risk farkının doğru olup olmadığını teyit etmek istedik; ancak üçlü klasik rejimde takrolimus veya siklosporin alanlar olarak ikiye ayırdığımızda BKVN gelişme sıklıklarının benzer olduğu saptandı ($p=0,18$). Ancak siklosporin grubundaki hasta sayısının takrolimusa göre epey az olmasından ötürü bu, bir Tip 2 hata olabilir. Yani, gerçekte bir fark var olmasına rağmen, gözlem sayımızın yetersiz olması nedeniyle bunu gösterememiş olabiliriz. Ancak Brennan ve ark.'ın tasarladığı geniş katımlı randomize kontrollü çalışmada bizimkiyle tutarlı sonuca ulaşılmıştır [62]. Literatürde karşıt bir görüş olarak, Gerbase ve ark.'nın ilaçların farmakokinetik özelliklerini inceledikleri çalışmada takrolimus grubunda daha sık viral nefropati görüldüğü, bunun nedeni olarak da siklosporin A'nın MMF serum düzeylerini düşürmesine karşılık takrolimusun düşürmemesi savunulmuştur [289]. MMF seviyelerinin kullanımı ve yorumlanması henüz tanımlanmamıştır ve rutin kullanıma girmemiştir, çalışmamızda da mikofenolat asit seviyelerini ölçülmedi.

MMF ile Azatioprin alan hastaları karşılaştırdığımızda, Azatioprin alan grupta belirgin derecede fazla virüri ve viremi insidansı vardı ($p=0,019$). Ancak bu sonucumuz da bir Tip 1 hata olabilir. Yani, azatioprin alan hasta sayımızın az olması nedeniyle gerçekte var olmayan bir farkı göstermiş olabiliriz. Ancak gözlem sayısının yeterli olmasının çalışmanın en güçlü yönü olduğu vurgulanan Brennan ve ark.'nın aynı çalışmasında AZA ile MMF'in grupları arasında fark olmadığı görüldü [62]. Azatioprin ile MMF'in kronik allograft rejeksiyonu üzerindeki etkilerini kıyaslayan MYSS (The Mycophenolate Steroids Sparing) çalışması, AZA'nın rejeksiyonu önlemede MMF kadar etkili olduğunu ve viral reaktivasyon oranlarının benzer olduğunu göstermiştir [290].

Çalışmadaki hastalarımızın nakil sonrasında BKVN tanısı konulana kadar geçen sürede gelişen allograft disfonksiyonu etiyojisi için yapılan böbrek biyopsilerinin incelediğimizde, 204 hastaya biyopsi uygulandığını ve 33'ünde (%16,7) BKVN bulgularının geliştiği görüldü. Dikkat çekici nokta, 14 (%6,9) KNİ toksisitesi

saptanan biyopsilerin 11'inin (%78,6) tedavi değişikliği yapılmayan grupta saptanmasıydı ($p=0,001$). Yüksek takrolimus seviyelerinin BK virüsü için bir risk faktörü oluşturduğu bulunmuştur [291]. Gözden kaçırılan BKV enfeksiyonunun veya yakın takrolimus dozu takibi yapılmayan hastalarda gelişen allograft disfonksiyonu için yapılan ampirik olarak KNİ doz artışının, daha sonra yapılan allograft biyopsisinde "Kalsinörin toksisitesi" olarak değerlendirilebileceğini düşünüyoruz. Böyle bir ortamda, BKV enfeksiyonunun gelişmesi zor olmayacaktır [292, 293].

Çalışmamızda allograft disfonksiyonu için yapılan 203 biyopsinin 33'ünde (%16,3) BKVN saptandı. Yedi biyopside ise "Biyopside tipik BKVN bulguları olmamakla birlikte, viral sitopatik bulgular" nedeniyle klinik korelasyon önerilmiş ve olası BKVN tanısı düşünülerek immünsupresif tedavileri düzenlemiştir. Tanısı BKVN olanları irdelediğimizde bunların sekizinde (%24,2) BKVN tipik bulguları ile birlikte rejeksiyon bulguları (BKVN ile eşzamanlı akut rejeksiyon) da mevcuttu. Hirsch ve ark., BKV replikasyonunun olmadığı bölgelerde tübüler HLA-DR ekspresyonu, lenfositik infiltrat ve belirgin tübülitin eşzamanlı hücrel rejeksiyon tanısını destekleyebileceğini tanımlamıştır [4]. Biz de bu kavramdan yola çıkarak, BKVN hastalarını sadece BKVN olanlar ve BKVN ile eş zamanlı akut rejeksiyonu (BKVN+AR) olanlar olarak iki gruba ayırdık. İki grubu karşılaştırdığımızda, BKVN'nin BKVN+AR grubunda "Sadece BKVN" grubuna göre daha erken ortaya çıkma eğiliminde olduğu görüldü (168 güne karşın 334 gün, $p=0,29$). BKV saptandığındaki serum ve idrardaki virüs yükleri, istatistiksel olarak anlamlı derecede BKVN+AR grubunda daha yüksekti (sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,004$). Kümülatif steroid dozuna bakıldığında, BKVN+AR grubunda daha düşük olmaya eğilimliydi ($p=0,2$). Aşırı immünsupresyon, "Sadece BKVN" grubunda eşzamanlı rejeksiyonu yeterince baskılayabilmiş olabilir. Literatürü taradığımızda, Güney Kore'de yapılmış bir çalışmada "BKVN+AR" grubu, "Sadece BKVN" saptanan gruba göre daha erken tanı almış, bunun da, nakilden sonraki ilk yıl içinde akut rejeksiyon riskinin yüksek olmasından kaynaklı olabileceğini iddia etmişlerdir. Ancak ilk saptanan BKV titreleri hakkında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış [294]. Ayrıca BKVN+AR grubundaki BKVN'nin daha kötü prognozlu olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, klinik sonuçları açısından klinik anlamlı derecede "BKVN+AR" grubunda daha yüksek oranda greft kaybı vardı; fakat çalışmayı sonlandırdığımızda

çoğu BKVN+AR hastasında henüz BKV enfeksiyonunun devam etmesi ve örneklem sayımızın nispeten az olmasından ötürü, olan bir farkı gösterilememiş olabilir (Tip 1 hata). Çalışmamızın hipotezleri ve amaçları arasında “BKVN+AR” tedavilerini incelemek bulunmasa da, çalışmamızdaki sekiz “BKVN+AR” hastanın tümünde tedavide ilk olarak rejeksiyona yönelik düzenleme (IVIG, ATG, immüsupresyon doz arttırımı gibi) yapıldıktan sonra, BKVN’ye yönelik tedavi uygulandığını saptadık. Kim ve ark.’nın yaptığı çalışma sonucunda akut rejeksiyon ile birlikte olan BKVN tedavisinde anti-rejeksiyon tedavisini takiben immüsupresyonun azaltılmasının BKVN+AR’de böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı stabilize ettiği ve “Sadece BKVN” grubuyla benzer sonuçlar elde edildiği görüldü [294].

BK viremi ile BKVN arasındaki ilişki, çokça araştırılan bir konu olup güçlü bir ilişki saptanan çok sayıda yayın bulunmaktadır. Hirsch ve arkadaşları, serum BKV DNA titresi >10.000 kopya/mL ve/veya idrar BKV DNA titresi olan durumların histolojik veya biyokimyasal nefropati kanıtı olmasa bile "varsayımsal/olası" BKV nefropatisi olarak adlandırılmasını önermişlerdir. Çalışmalarında, BKV vireminin BK nefropatisi için %100 duyarlılık ve %88 özgüllük gösterdiği ve BKV nefropatisi olan tüm alıcıların plazma titresinin >7700 kopya/mL olduğu bulunmuştur [60]. Buna karşın, Brennan ve ark.’nın çalışmasında ise serum BKV DNA titresi >100.000 kopya/mL olmasına rağmen böbrek fonksiyonlarında bozulma veya yapılan biyopside BKVN kanıtı bulunmadığı belirtilmiştir [62]. Bizim çalışmamızda serumda BKV DNA değeri >5000 kopya/ml olarak belirlediğimiz eşik değer, biyopsi ile kanıtlanmış BKVN (BKV Nefropatisi) tespitinde %76 duyarlılık ve %70 özgüllük sağladığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, belirlenen eşik değer biyopside BKVN saptanmasını öngörmede anlamlı bir belirleyici olduğunu göstermektedir (p<0,001, EAA: 0,79). Bu gözlemden çıkarılabilecek sonuç, 5000 kopya/ml ve üzerinde BK viremi seviyesi olan hastaların bir müdahale yapılmadığı takdirde muhtemelen nefropati riski yüksek olan hastalar olarak tanımlanabileceğidir. Gelecekteki kontrol çabalarını bu kritik seviyeye odaklamak uygun olabilir.

Rutin izlemde virüri seviyelerinin miktarının belirlenmesinin rolü hala tartışma konusudur. Çok az çalışma, BKV viremi ve virüri arasındaki ilişkiyi doğrudan incelemiştir. Ancak yaygın görüş, yüksek seviyelerdeki virürinin muhtemelen daha

büyük bir BKV viremi ve BKVN riski için öngörücü olabileceğidir. Randhawa ve Herman, BKV vireminin anlamlı olarak daha yüksek idrar viral atılımı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [295, 296]. Pang ve ark.'nın yaptığı çalışmada virüri ile viremi arasında doğrusal bir ilişki olduğundan bahsedilmiştir, ancak viremiyi öngörebilecek net bir idrar viral yük eşik seviyesi saptanamamıştır. Buna rağmen idrar viral yükü 7 log₁₀ kopya/ml'nin altındayken BKV vireminin hiçbir zaman tespit edilmediğini ve buna bağlı olarak idrarda 7log₁₀ kopya/ml BKV DNA'nın, viremi riskini öngören bir eşik olabileceğini savunmuşlardır [189].

Nakil tarihinden BKV saptanması arasında geçen sürenin artmasıyla birlikte idrar BKV PCR düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir; ancak kan BKV PCR düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. BKV replikasyonu ve BKVN için en önemli risk faktörü immüsupresyon düzeyidir. Nakil sonrası erken döneminde replikasyon oranlarının daha yüksek olması beklenirken, transplantasyon tarihinden sonra geçen sürenin uzamasıyla birlikte immüsupresyonun azalmasına bağlı olarak replikasyonun da azalması beklenir. İdrar BKV PCR düzeylerindeki bu azalma bununla açıklanabilirken; kan BKV PCR düzeylerindeki ilişkisizliğin nedeni tarama stratejilerimizin yıllar içinde değişmesine bağlanabilir. 2000'li yılların başında henüz standart bir BKV tarama programının olmaması ve o dönemde laboratuvar kitlerinin temininde yaşanan zorluk nedeniyle nakil hastalarında BKV viremi ve virüri oldukça geç dönemlerde saptanabiliyordu. 2009'den sonra KDIGO [159] ve AST-IDCOP kılavuzlarının BKV taramasını rutin önermesine rağmen, kliniğimizde 2019'a dek rutin taramadan ziyade, allograft disfonksiyonu saptadığımız hastalarda endikasyon konularak taranabiliyordu. Bunun nedeni olarak da BKV DNA PCR tetkiklerinin SUT kuralları gereği "sadece yatan hastalardan" istenebilmesi gösterilebilir. Ancak bu problemlerin ortadan kalkmasıyla kliniğimizde böbrek nakil hastalarında allograft disfonksiyonu gelişin/gelişmesin rutin taramaya başlanabildi.

BKVN'ye yönelik spesifik antiviral tedaviler olmadığı için, tedavi yönetiminin temeli immüsupresif ilaçların azaltılmasıdır. Ancak, immüsupresyonu azaltmak için en uygun yaklaşım tanımlanmamıştır ve nakil merkezleri arasında farklılık gösteren protokolleri karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların BKV enfeksiyonu saptandığındaki immünsupresif rejimlerini incelediğimizde, 148 hastanın 135'i (%91,2) üçlü klasik tedavi olarak adlandırdığımız “KNİ + antiproliferatif ajan + K/S” alıyordu. İki kişi (%1,4) “KNİ + K/S”; iki kişi (%1,4) “antiproliferatif + K/S”; altı kişi (%4,1) “KNİ + mTORi + K/S”; üç kişi ise “Antiproliferatif ajan + mTORi + K/S” rejimi alıyordu.

Çalışmamızda BKV viremili veya BKVN'li hastalarda ilk tedavi değişikliği olarak en sık olarak antiproliferatif ajan dozu azaltılmış (%87,1; %56,8'inde ise tamamen kesilmiş), ikinci sıklıkta ise kalsinörin inhibitörü dozu azaltılmıştır (%86,4; %13,2'sinde tamamen kesilmiş). Hastaların %23,6'sında ise antiproliferatif ajan veya kalsinörin inhibitöründen biri kesilerek mTORi başlandığı görüldü. Tedavi değişikliğinde klinisyenin kararı, BKVN için herkes tarafından kabul edilmiş bir tedavi protokolünün olmaması etkilemiştir.

İmmünsupresif azaltma stratejilerini karşılaştırmak istediğimizde, 13 hastanın (%8,8) ise üçlü klasik tedavi rejimi dışında farklı immünsupresif rejimleri vardı. Üçlü klasik tedavi alan hastalar büyük çoğunluğu (n= 135, %91,2) oluşturduğu için özellikle bu hasta grubunun verileri incelendi.

Biz bu 135 hastanın tedavi değişikliklerini 4 alt grupta toplamak istediğimizde:

- **1. Grup:** Üçlü klasik tedavi almakta olup sadece aldığı ilaçların dozları düşülen hastalar (n=55, %37,2)
- **2. Grup:** Üçlü klasik tedavi almakta olup KNİ veya Antiproliferatif ajandan biri kesilerek mTORi eklenen hastalar (n=25, %16,9)
- **3. Grup:** Üçlü klasik tedavi almakta olup KNİ veya Antiproliferatif ajandan biri kesilerek ikili tedaviye düşülen hastalar (n=40, %27)
- **4. Grup:** Üçlü klasik tedavide hem KNİ hem Antiproliferatif ajan kesilerek; sadece K/S ile izlenen (n=10, %6,8) veya K/S + mTORi ile izlenen (n=5, %3,4) hastalar (Toplamda n=15, %10,2).
- **5. Grup:** Diğer hastalar (n=13, %8,8).

Grupların ilk olarak takrolimus düzeyleri kıyaslandığında, grupların BKV öncesindeki ortalama değerinin $7,08 \pm 0,26$ ng/ml olduğu görüldü. BKV saptandığındaki takrolimus ortalama serum çukur düzeyleri $7,63 \pm 0,25$ ng/mL (ki bu değer biyopsiyle kanılanmış BKVN'si olanlarda daha yüksekti) seviyesindeydi, bu değer Mengel ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre BKVN için riskli faktörü olarak addedilen 8 ng/ml değerine yakındı [297]. Roche ve ark. da benzer olarak 8-10 ng/ml değerinin risk faktörü oluşturacağını savunmuşlardır [120, 297]. Grupların remisyondaki ortalama çukur seviyesi ise $4,88 \pm 0,36$ ng/ml olarak saptandı, bu değer KDIGO'nun önermiş olduğu <6 ng/ml değeriyle uyumludur [22]. Bischof ve ark. ise hedef takrolimus çukur seviyesinin o zaman için hedeflenenden 1-2 ng/mL daha düşük olmasını önermektedir [209]. Gruplar içindeki farkları değerlendirildiğinde, Grup 4'ün takrolimus ortalaması ($3,78 \pm 0,37$ ng/mL), diğer gruplara göre belirgin düzeyde düşüktü; bu grupta hem KNI hem antiproliferatif ajanların kesilmesini gerektirdiğinden ötürü prognozu kötü izlenen gruptu. Benzer durumdaki ilerlemiş hastalığı olanlar için AST-IDCOP kılavuzu ise, <3 ng/mL gibi daha düşük bir takrolimus çukur seviyesi gerekebileceğinden söz etmektedir, bu seviye bizim çalışmamızda bulduğumuz değere yakın saptandı [176].

Siklosporin düzeylerine bakıldığında, sadece 1. Grup'ta analize edilmeye uygun sayıda siklosporin alan hasta vardı. BKV öncesindeki ortalama siklosporin düzeyi $311,811 \pm 47,6$ ng/ml idi. Literatürde BKVN için takrolimusa göre daha güvenli olduğu bildirilen siklosporin-A için AST-IDCOP <150 ng/ml; KDIGO ise $<100-150$ ng/ml değerini önermektedir [62]. Remisyon ulaşan grubumuzdaki ortalama değer $123,4 \pm 42,9$ ng/mL düzeyindeydi ki bulgumuz, KDIGO 2020 kılavuzunda Evre 3-B kanıt düzeyiyle sunulan <150 ng/ml hedef düzeyiyle uyumludur.

Tedavi gruplarının kreatinin düzeyleri ve buna bağlı olarak GFH değeri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bulgular, tüm gruplarda kreatinin düzeylerinin rutin takiplerde azaldığını, ancak remisyon sırasında yeniden arttığını göstermektedir ($p < 0,001$). Özellikle Grup 2 ve Grup 3'te remisyon sırasında kreatinin düzeyleri bazal değerlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Grup 4 ise ortalamada en yüksek kreatinin düzeyleriyle birlikte daha kötü klinik sonuçlara sahiptir. Grup 2 ve Grup 3'te

remisyon dönemindeki GFH düzeylerinin bazal değerlere göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$ ve $p=0,006$).

Proteinüri değerlerine bakılmak istendiğinde ise, normal dağılım sağlaması için proteinüri değerlerinin ln fonksiyonu alınarak değerlendirilmiştir. Buna göre, Grup 1'de proteinüri ln değerleri zamanla anlamlı değişiklik göstermiş, BKV saptanmasından önceki değerlere kıyasla 3. ayda ve remisyon döneminde belirgin bir düşüş kaydedilmiştir ($p<0,001$). Grup 2'de proteinüri seviyeleri zamanla değişmekle birlikte, bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,26$). Grup 3'te ise BKV saptanmasından sonra ve remisyon döneminde proteinüri seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,001$). Grup 4, tüm gruplar arasında en yüksek proteinüri seviyelerine sahip olup, remisyon döneminde bile diğer gruplardan daha yüksek düzeyler göstermiştir, ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,29$).

Tedavi değişikliklerinin, idrar ve serum BKV PCR değerleri üzerindeki etkisi incelendiğinde, verilerin normal dağılmaması ve uç değerler nedeniyle idrar BKV PCR değerleri 10 tabanında logaritmik olarak normalize edilmiştir. Tüm gruplarda ortalama tedavi değişikliği süresinin bir ay olduğu saptanmış olup idrar BKV PCR için Grup 1-2-3'te, ilk BKV saptanan ölçüme göre birinci ve ikinci aylarda PCR düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş, ancak üçüncü aydan itibaren remisyon öncesine kadar düzenli bir azalma kaydedilmiştir. Grup 4'te ise, ilk altı ay boyunca anlamlı bir fark gözlenmemiş ($p=1$), ancak altıncı aydan sonra PCR düzeylerinde belirgin bir azalma başlamıştır ($p<0,001$).

Kan BKV PCR düzeylerine bakıldığında Grup 1'de, ilk tedavi değişikliğinden sonraki ilk aylarda klinik olarak azalma görüldü, ancak ikinci ve üçüncü aydaki düşüş istatistiksel olarak benzerdi. Altıncı ay ve remisyon öncesinde ise belirgin azalma saptandı ($p<0,001$). Grup 2'de, ilk aylarda PCR düzeyleri yatay bir seyir izlemiş, ancak remisyon öncesinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p=0,003$). Grup 3'te, altıncı ay itibariyle PCR düzeylerinde belirgin azalma görülmüş ve remisyon öncesinde bu azalma daha da belirginleşmiştir ($p<0,001$). Grup 4'te ise, ilk aylarda yatay seyir devam etmiş, ancak yalnızca remisyon öncesinde anlamlı bir azalma saptandı

(p=0,001). Grup 4'teki hastaları immüsupresyon azaltmaya dirençli bir BKVN enfeksiyonu olarak değerlendirebiliriz, çünkü tek immüsupresif ajandaki azaltma ve/veya kesmeye rağmen uzunca bir süre BKV titreleri paralel seyretmiş, sadece kortikosteroid ile izlenmeye başlandıktan sonra titrelerin düşmeye başladığı görüldü. Ayrıca immüsupresyon azaltımı sonrasında, genel olarak Kan BKV DNA PCR titrelerinde hızlı yanıt görülmesine rağmen, idrar BKV DNA PCR'larının daha geç düşmeye başladığı ve remisyona ulaşıldığında dahi idrardan viral dökülmenin devam ettiğini saptadık. Bu bulgumuz, pediatrik nakil hastalarında BKV taramasının maliyet etkinlik yöntemlerini irdelleyen Laskin'in çalışmasıyla benzerlik göstermektedir [171]. Bu nedenle BKV enfeksiyonlarında immüsupresyon azaltımına yanıtın değerlendirilmesi ve takip için, idrar BKV PCR yerine kan BKV PCR tercih edilmesi daha uygun bir yaklaşım olabilir.

BKV enfeksiyonu esnasında immüsupresyon azaltılmasına ek olarak, 29 hastaya (%19,7) sidofovir, leflunomid, florokinolon ve IVIG gibi adjuvan tedavilerin verildiği görüldü. IVIG alan hastaların tamamında, tedavinin sadece BKV için verilmediği, ayrıca anti-rejeksiyon tedavi amaçlı verildiği görüldü. Genel olarak kliniğimizde immüsupresyon azaltılmasına ek olarak adjuvan tedavi verme pratiğinin rutin olarak uygulanmadığı görüldü. Adjuvan tedavilerin sadece kısmi başarı veya klirensi ek tedavilerin kullanımına bağlayan daha küçük vaka serilerinin yayınlandığı 2010'lu yıllarda Pediatrik Nefroloji kliniğimizin uygulamaları mevcuttur, ancak bu hastalarda klirensin sağlanmasında ek bir faydası olmadığı görüldü. Adjuvan tedavi uygulanan hastaların greft kaybı oranı anlamlı derecede yüksekti. Ancak literatürde yapılan çalışmalarda olduğu gibi, kliniğimizde de bu tedavilerin genel olarak gecikmiş tanısı olan, progresif, kötü prognozlu hastalarda verilmesi için böyle bir biasa yol açmış olabilir.

Tedavi gruplarının tedavi değişikliğinden sonraki rejeksiyonsuz sağkalımlarını değerlendirdiğimizde, tüm hastaların 12 aylık izlemlerinde 11,94 ay ortalama sağkalım görüldü. En uzun rejeksiyonsuz sağkalımın Grup 1,3 ve 4'te olduğu; en kısa sağkalımın ise 11,7 ay (CI: 11,13-12,3) ile Grup 2'de olduğu gözlemlendi. 36 aylık izlemlerini değerlendirdiğimizde, en uzun rejeksiyonsuz sağkalımın 35,7 ay ile Grup 1'de olduğu; en kısa sağkalımın ise 32,3 ay ile Grup 4'te olduğu gözlemlendi (p=0,058).

60 aylık değerlendirmede ise tüm gruplar için ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 55,4 aydı. En uzun rejeksiyonsuz sağkalımların Grup 3 ve Grup 1’de olduğu gözlemlendi. En kısa rejeksiyonsuz sağkalımın ise 50,3 ay ile Grup 4’te olduğu gözlemlendi ($p=0,065$).

Tedavi gruplarının ilk tedavi değişikliğinden sonra remisyon sağlanana kadarki izlemlerini değerlendirdiğimizde, tüm gruplar için ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 55,2 aydı. En uzun rejeksiyonsuz sağkalım Grup 3’te; daha sonra sırasıyla Grup 1 ve 2’deydi. Beklendiği üzere en düşük sağkalım oranı Grup 4’teydi. Gruplar arasında klinik anlamlılık olsa da istatistiksel olarak benzerlik vardı ($p=0,36$). Tedavi gruplarının ilk tedavi değişikliğinden son muayene tarihine kadarki izlemlerini ve medyan sağkalımlarını değerlendirdiğimizde, en uzun sağkalım Grup 3’te (medyan sağkalım: 90 ay), sonra sırasıyla Grup 1 (88 ay), Grup 2 (80 ay) ve Grup 4’tü (veri eksikliği nedeniyle hesaplanamadı).

Hastaların BKV enfeksiyonlarının nasıl sonuçlandığını irdeleyecek olursak, 122 hastanın (%82,4) remisyonla ulaştığı, 15’inin enfeksiyonunun çalışma verileri toplandığı dönemde devam ettiği, sekizinin (%5,4) greft kaybıyla ve üçünün (%2) ölümle sonuçlandığı görüldü.

BKV enfeksiyonundan sonra remisyon kabul edilen tarihe geçen süreler bakımında, ortanca sürenin 5 (3-15) ay olduğunu görüldü. En kısa remisyonla ulaşma süresi dört ay ile Grup 1’deydi, daha sonra sırasıyla Grup 3 (8 ay), Grup 2 (9 ay) ve Grup 4 (10 ay)’tü. Klinik olarak anlamlı sayılabilecek bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,14$). BKV enfeksiyonu tanı anından ilk 3 ay ve ilk 6 ayda remisyonla girenleri ayrı ayrı incelediğimizde en sık remisyonla girenler her iki zaman diliminde Grup 1’di, onu Grup 3 ve Grup 2 izledi. En az sıklık ise Grup 4’teydi. (Her iki zaman kıstası için p değerleri sırasıyla 0,15 ve 0,016’ydı).

Greft kaybı gelişen hastaların ($n=8$), yarısı Grup 4’te iken; Grup 1 ve 2’de hiç greft kaybı yoktu. BKV saptandıktan sonra rejeksiyon gelişen hastalar, en sık Grup 4’te (%33,3) olup sonrasında sırasıyla Grup 2 (%31,8), Grup 1 (%20) ve Grup 3’te (%12,5) idi. Remisyonla girenler ilk rejeksiyona kadar geçen ortanca süre en kısa Grup 4’te (272 gün) iken; en uzun süre Grup 2’de (776 gün) idi.

Tedavi azaltma stratejileri, yukarıda bahsi geçen parametreler doğrultusunda irdelendiğinde hasta demografisi, donör özellikleri, indüksiyon tedavisi ve diğer allograft özellikleri özdeş olmadığı için herhangi bir yaklaşımın üstünlüğü veya eşdeğerliği hakkında doğrudan bir sonuç çıkarılması mümkün değildir. Ancak gruplar arasındaki bu farklılığı açıklamak istediğimizde altta yatan bazı rasyoneller ön plana çıkmaktadır. Grup 1’de hem KNİ (takrolimus) hem MMF etkisinden faydalınım söz konusu (İlk olarak KNİ azaltılan grup) iken; Grup 3’te daha çok antiproliferatif ajan kesilmesine bağlı olarak KNİ (Takrolimus) etkisi (İlk olarak MMF azaltılan grup) ön planda kalmıştır. Grup 2’de ise mTORi + KNİ (çoğunlukla) veya MMF şeklinde bir izlenme protokolü olmuştur.

En sık remisyona ve en hızlı remisyona ulaşan grup Grup 1’di. Remisyon sonrasındaki ilk 12 ve 36 aylık izlemlerde remisjonsuz sağkalım oranı en yüksek olan bu grupta hem KNİ hem antiproliferatif immüsupresiflerinin devam eden faydalanımı farkı yaratmış olabilir. KNİ ve antimetabolitler, T hücre aktivasyonunu ve T lenfosit / B lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek farklı yolları hedeflemektedir [298]. Bischof ve ark.’nın KNİ azaltılmasının önceliklendirilmesini vurguladığı çalışmasında, KNİ doz azaltımının şiddetli BK viremisine yönelik T hücre reseptör aktivasyonu ve bunun sebep olacağı efektör T lenfosit fonksiyonların varlığı avantajına bağlı remisyon gelişebileceğini, ayrıca devam eden MMF’in ise B lenfosit proliferasyonunu baskılayacağı için antikor aracılı rejeksiyona karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüşlerdir [209]. Yaptıkları çalışmada %96 oranında BKV klirensi ve düşük T hücre aracılı rejeksiyon (%7) ve antikor aracılı rejeksiyon (%4) oranları saptandı. “Antiproliferatif ajan azaltmayı” önceliklendiren üç çalışmada, BKV viremisi olan hastalarda HLA ve HLA dışı antijenlere karşı daha yüksek bir hümmoral immün yanıt oranına bağlı olarak rejeksiyon gelişebileceği gözlemlenmiştir [214, 299, 300].

Ancak Grup 1 için bu iyi klinik sonuçları değerlendirirken şu noktayı göz önünde bulundurmak gerekir; Grup 1’in BKV enfeksiyonu tanı anı dahil olmak üzere, tüm zaman aralıklarında hem idrar hem serumdaki BKV PCR titreleri, Grup 2-3-4’e göre belirgin düzeyde düşüktü ($p < 0,05$). Enfeksiyon şiddetinin, sadece KNİ ve MMF dozu azaltılmasıyla klirens ulaşacak düzeyde olması biasa yol açabilir. Birim zamanda BKV DNA kopya sayısının azalma miktarına (hıza) baktığımızda da Grup 3

öne çıkmaktadır. Yüksek BKV viral yükü olan hastalar, immüsupresyonun daha hızlı bir şekilde azaltılmasından ve KNİ'ye ek olarak MMF'in kesilmesinden fayda görebilir. İmmüsupresyonun önemli ölçüde azaltıldığı hastalar, BKV vireminin klirensine yakın dönemde allograft rejeksiyonunu önlemek için immüsupresyonun artırılmasını gerektirebilir.

mTORi'lerin, KNİ'lere göre daha az nefrotoksik olması, bu ajanların böbrek nakli tedavisinde tercih edilmesini sağlamıştır. 2018 yılında Pascual ve ekibi tarafından yayınlanan TRANSFORM çalışmasında, böbrek nakli hastalarında KNİ ve kortikosteroide ek olarak verilen everolimus ve MMF'in etkinliği incelenmiştir. Bu çalışmada, hafif ve orta düzeyde immünolojik risk taşıyan böbrek nakli alıcılarında everolimus ve MMF'in immüsupresif etkinlik ve greft fonksiyonunu koruma açısından benzer sonuçlar verdiği saptanmıştır. Ayrıca, everolimus grubunda BK virüs enfeksiyonu oranı, MMF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (%4,3'e karşı %8,0) [218]. Birçok çalışmada mTORi kullanan hastalarda BK viremi ve BKVN oranlarının düşük olduğu rapor edilmiştir [282, 301]. Jacobi ve ark.'nın yatığı retrospektif bir kohort çalışmada BK viremi ve BKVN tanısı konulan hastaların tedavisinin mTORi'ye değiştirilmesinin, viremiyi azaltıp erken dönemde greft sağkalımını artırdığına dair sonuçlar elde edilmiştir [271]. Bunun nedeni olarak da mTORi'lerin doz bağımlı olarak Büyük T Ag ve antijen bağımlı T hücre proliferasyonunun doz bağımlı bir şekilde azalttığı öne sürülmüştür. Sirolimus ve leflunomidin mTOR inhibisyonunun patofizyolojisini ortaya koydukları çalışmada, sirolimusun mTOR yolak inhibisyonu aracılığıyla hastaların BK virüs reaktivasyonuna daha az duyarlı olduğu veya uzun dönemde mTOR inhibisyonunun protein sentezini inhibe ederek BK virüs DNA replikasyonunu kontrol etmeye yardımcı olabileceği gösterilmiştir [302]. Bu bilgiler ışığında, Sanal ve ark.'ın yaptığı ve BKV enfeksiyonu tedavisinde immüsupresyon azaltımında tedavilerin karşılaştırıldığı çalışmada ise , “KNİ + mTORi + K/S” alan grupta tam remisyon oranının “KNİ + MMF + K/S” ve “KNİ + K/S” gruplarına göre daha düşük olduğu (%25,5'e karşı sırasıyla %51,9 ve %87,5) ve rejeksiyon oranının mTORi'li grupta diğerlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür [303]. Bu çalışmada BKV DNA kopya sayılarındaki en belirgin düşüşün olduğu grup olarak “KNİ+KS” grubu (MMF kesilen) belirlenmiş. Polanco ve ekibinin yaptığı bir çalışmada ise, BKVN tanısı

konulan ve MMF + KNİ tedavisi kesilerek mTORi tedavisine geçilen hastaların tamamında kreatinin değerlerinde anlamlı iyileşme ve hastaların büyük çoğunluğunda BK virüs klerensinin sağlandığı görülmüş olup çalışma sonucunda, BKVN tedavisinde mTORi'lerin eklenmesinin seçilmiş hastalarda etkili bir seçenek olabileceği belirtilmiştir [304].

Çalışmamızda KNİ veya antiproliferatif ajandan biri kesilerek izlenen hastaları (Grup 2) incelediğimizde, en çok antiproliferatif ajanın (MMF) kesilerek KNİ + mTORi + K/S rejiminde izlendiğini (%72,4) saptadık. Bu gruptaki hastalar BKV enfeksiyon tanı anında kreatinin ve GFH ortalama değerleri Grup 1 ve 3 ile benzer olmasına rağmen; remisyona ulaşıldığında bazal değerlerine göre böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın en şiddetli olduğu gruptu. Kan ve idrar BKV PCR'ları BKV tanı anında Grup 2, 3 ve 4 için benzer değerlerde olmasına rağmen; Grup 3'e göre daha yatay bir titre grafiği izledikten sonra gerilediği görülmüştür. Proteinüri seyirlerine bakıldığında, mTORi alanlarda daha yüksektir ve bu bilinen bir yan etki olup bizim çalışmamızla da teyit edilmiştir [305].

Proteinüri mekanizmasını inceleyecek olduğumuzda, KNİ'lerin afferent arteriyolün direncini artırarak ve intraglomerüler basıncı azaltarak antiproteinürik etkiler gösterdiği bilinmektedir. Bu etki, Saurina ve ark. tarafından gösterilmiştir [306]. Ancak, cilt kanseri için esas olarak azatioprin bazlı bir rejimden mTORi'ye geçişle ilgili daha sonraki bir çalışma, KNİ içermeyen bir rejimden mTORi'ye geçişten sonra proteinüride belirgin bir artış olduğunu ortaya koymuş ve mTOR inhibisyonunun gerçekten proteinüriye neden olan bir etkisi olabileceğini öne sürmüştür [307]. Çeşitli yazarlar, mTORi ilişkili proteinüride vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sisteminin rol oynadığını öne sürmüştür. Guba ve ark., mTOR inhibisyonunun, VEGF salgısının azalması ve VEGF sinyal yolunun engellenmesi ile ilişkili olduğu için, podosit düzeyinde bozulan bir VEGF dengesinin proteinüriye katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir [308]. İlginç bir şekilde, bu etkilerin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokörü ile önemli ölçüde tersine çevrildiği görülmüştür, bu da mTOR inhibisyonunun, proksimal tübüler epitel disfonksiyonunu indüklediğini ve Anjiyotensin II'ye bağımlı bir mekanizma aracılığıyla reseptör aracılı albümin alımını

azalttığını düşündürmektedir [309]. Tüm bu çalışmalar ışığında, çalışmamızda mTORi alan gruptaki (Grup 3) proteinüri seyrinin BKV enfeksiyonu boyunca artış göstermesi sürpriz değildir. KNİ alımının sürdürüldüğü Grup 1 ve 3'te immünsupresif doz azaltımına rağmen proteinüri düzeyleri zamanla azalmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda, BKV enfeksiyonlarında mTORi tercihinin seçilmiş hastalarda etkili olabileceğini; ancak üçlü tedavi olarak izlenmeye devam edilen veya KNİ / MMF'ten biri kesilen bir stratejiye göre daha kötü bir böbrek fonksiyon profili sağladığı görüldü.

Verilerimiz, BKV enfeksiyonu için BKV'ye spesifik T lenfosit yanıtının yeterli düzeyde sağlanabilmesi ve allograft fonksiyonlarının minimal bozulmayla sürdürülebilmesinin şartının, özellikle KNİ çukur seviyeleriyle anlamlı şekilde korele olduğunu göstermektedir. Mikofenolat mofetil ve K/S'nin immünsupresif katkılarının ise farklı etki mekanizmalarıyla daha az belirgin bir etkiye sahip olduğunu göstermesi bu gözlemimizi desteklemektedir. BKV viral yükün belirli değerlerin altında olması, allograft disfonksiyonunun nispeten hafif olduğu hastalarda MMF öncelikli olarak doz azaltımının sağlanması, remisyona ulaşılması ve uzun dönem rejeksiyonsuz sağkalımın sağlanması için daha rasyonel bir tutum olabilir. Ancak daha şiddetli vakalarda antiproliferatif ajan kesilerek, sadece KNİ + K/S ile izlenmesinin greft sağkalımı ve remisyona ulaşmasında daha etkili olduğu görüldü. Uzun dönem sağkalım grafikleri incelendiğinde Grup 4 hastalarını dışarıda bıraktığımızda Grup 1 ve Grup 3 arasındaki rejeksiyonsuz sağkalım sürelerinin benzer olduğu görüldü.

Egli ve ark.'nın, BKV-spesifik T hücre fonksiyonlarını incelediği çalışmasında mTORi'lerinin BKV'ye özgü T-hücre aktivasyonunu ve interferon-gamma salınımını klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda anlamlı şekilde inhibe etmediğini saptamışlardır [310]. Bu çalışmada sirolimusa geçişin BKVN tedavisinde bir seçenek olabileceği belirtilse de bizim çalışmamızda mTORi'lerin remisyona ve greft fonksiyonuna katkı sağlamadığı görülmüştür.

BKV'nin aşırı immünsupresyon nedeniyle ortaya çıktığı ön kabulüne dayanarak, çoğu nakil merkezinde klinisyenler konservatif olarak BKV klirensinden veya remisyonundan sonra minimum immünsupresyon rejimini sürdürmüşlerdir. Ancak, BKV'den sonra geç dönem rejeksiyon veya DSA gelişimi ile ilgili artan raporlar, bazı nefrologları immünsupresyonu arttırmayı denemeye yöneltmiş ve

bunların devamında BKV relapsı nadiren gözlenmiştir. Sonuç olarak, özellikle hastalar transplantasyon sonrası erken dönemde uygulanan yoğun immüsupresyondan uzaklaştıkça, immüsupresyonun artırılabilceği yönünde bir görüş ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızın temel amaçlarından biri de BKV'si iyileşmekte olan hastalarda immüsupresyonun arttırılmasının genel etkisini değerlendirilmesidir. Hipotezimiz, bu yaklaşımın rejeksiyon olmadan sağkalımı artırdığı ve immüsupresyonu arttırılmayan kontrol grubuna kıyasla daha az sayıda rejeksiyon geliştiği yönündeydi.

Çalışmamızın sonucunda, BKV tedavisi sonrası immüsupresyonun artırılmasının, önemli bir BKV relapsına yol açmadan, hastaların rejeksiyon riskini azaltabileceğini ve greft sağkalımını iyileştirebileceğini göstermektedir.

Sawinski ve ark., BKV viremisinin uzun süreli olması ile DSA arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir [300], Dieplinger ve ark. bunu doğrulamakla birlikte BKV viremi tanısı konduktan sonra 6. ay ve 24. ayda DSA insidanslarını sırasıyla %32 ve %79 olarak tanımlamıştır [251]. İmmüsupresyonun azaltılmasının BKV viremisinin temizlenmesine yol açmada etkili olduğu, ancak DSA üretiminin yüksek oranının, BKV viremisini takiben yapılan erken immüsupresyon düşürme işlemiyle ve özellikle de BKV viremisinin klirensiyle bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Remisyon sonrası DSA pozitif olan saptanan hastalarda, MMF kesildiğinde daha hızlı bir DSA gelişimi için güçlü bir eğilim saptanmıştır. MMF'in kesilmesi, takrolimus dozunun azaltılmasıyla birleştirildiğinde bu oran daha yüksek bulunmuştur. Bu yüzden Hardinger ve Brennan, yalnızca MMF'de doz azaltımı yapılırsa DSA gelişimin önlenebileceğini, viremi devam etmediği sürece takrolimus dozlarının korunması gerektiğini önermişlerdir [62, 126]. Onun için Dieplinger, MMF kesildiğinde ve DSA ortaya çıktığında, immüsupresyonun yeniden başlatılmasının (Özellikle MMF gibi hem T hücre hem de B hücre proliferasyonunun güçlü bir inhibitörünün eklenmesi durumunda) DSA'nın azaltılmasına veya ortadan kaldırılmasına yardımcı olacağını savunmuştur [251, 311]. Bu çalışmada ayrıca DSA oluşumunun en sık virüsün klirensinden sonra, özellikle de MMF'in kesildiği hastalarda görülmüştür. Bunun için BKV remisyonuna giren hastalarda MMF başlamak akılcı bir yaklaşım olabilir. Literatürdeki BKV klirensinden sonra biyopsiyle saptanan akut rejeksiyonların değerlendirildiği çalışmalarda biyopsi yapılan tarihte eşzamanlı bakılan DSA oranları sırasıyla %12-50 ve %3,3-79 aralığında olduğu görüldü [211, 214].

Daha önce verdiğimiz çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular ve literatürdeki bulgularla BKV enfeksiyonunda immünsupresyonu en ideal doza indirmesine yardımcı olabilir. Buna karşılık, BKV remisyonu/klirensinden sonra immünsupresyonu yeniden artırma yaklaşımlarını karşılaştıran çalışmalar literatürde son derece kısıtlıdır.

BKV enfeksiyonu remisyona sonuçlanan 122 hastanın remisyon sonrasındaki immünsupresif rejimleri kontrol edildiğinde, 40 hastada (%32,8) herhangi bir immünsupresyon doz arttırımı yapılmadığı, 82 hastada (%67,2) hastada ise immünsupresif dozlarında arttırım yapıldığı görüldü.

Biz bu 122 hastanın tedavi değişikliklerini 9 alt grupta toplamak istediğimizde:

- **1. Grup:** Remisyonda sırasında üçlü klasik tedavi almakta olup immünsupresif doz arttırımı yapılmayan hastalar (n=20, %16,4)
- **2. Grup:** Remisyon sırasında 3'lü klasik tedavi almakta olup KNİ veya Antiproliferatif ajandan en az birinde doz arttırımı yapılan hastalar (n=30, %24,6)
- **3. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup immünsupresif doz arttırımı yapılmayan hastalar (n=12, %9,8)
- **4. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup KNİ doz arttırımı yapılan hastalar (n=6, %4,9)
- **5. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup mTORi eklenen hastalar (n=5, %4,1)
- **6. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + K/S almakta olup Antiproliferatif ajan eklenen hastalar (n=18, %14,8)
- **7. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup mTORi kesilip Antiproliferatif ajan eklenen hastalar (n=4, %3,3)
- **8. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup KNİ ve/veya mTORi'den en az birinde doz arttırımı yapılan hastalar (n=8, %6,6)
- **9. Grup:** Remisyon sırasında KNİ + mTORi + K/S almakta olup immünsupresif doz arttırımı yapılmayan hastalar (n=8, %6,6)
- Diğer hastalar (n=11, %9). *(Bu hastalar istatistiksel analize dahil edilmemiştir.)*

Çalışmamızda, hastaların remisyon sonrasındaki immüsupresyonlarının değerlendirilmesi amacıyla, hastalar remisyon esnasındaki immüsupresif rejimlerine göre sınıflandırılarak incelendi. Kreatinin, GFH ve proteinüri değişiminde tedavi grubu faktörlerinin zamanla etkisini belirlemek amacıyla Karışık Doğrusal Model (Mixed Linear Model, MLM) kullanıldı. Ancak remisyon sonrasındaki proteinüri verilerinin normal dağılmaması nedeniyle proteinüri değerlerin e (=2,7181) tabanında logaritmik değerleri (=ln değerlerine bakılarak) alınarak normal dağıldığı görülerek analiz edildi.

İlk olarak BKV enfeksiyonu remisyonuna ulaşıldığında, üçlü klasik tedavi rejimi alanlar değerlendirildi. Remisyon sonrasında immüsupresif doz arttırılmadan izlenen (Grup 1) ve immüsupresif dozu arttırılarak izlenen (Grup 2) grupların sırasıyla kreatinin, GFH ve proteinüri değerleri incelendi. Hastaların remisyon sonrasındaki altı ay boyunca kreatinin ve GFH değerleri paralellik göstermiş olup istatistiksel ve klinik olarak anlamlı sayılabilecek bir fark saptanmadı. Proteinüri değerlerine bakıldığında immüsupresif arttırılmayan grupta, proteinüri değerleri zamanla artış göstermeye eğilimliydi (p=0,106). Ancak KNİ ve/veya MMF'ten en az birinde doz arttırımı yapılan hastaların proteinüri düzeyleri zamanla birlikte azalma eğimindeydi ve bu fark anlamlıydı (p=0,049).

Grup 1 ve 2'nin remisyon sonrasında son kontrole dek izlemindeki rejeksiyonsuz sağkalımları karşılaştırıldı. Grup 1'in ortalama sağkalım süresi 84,5 ay (CI: 36,3-132,7); Grup 2'nin ise 69,4 ay (CI: 62,1-76,3)'dı (p=0,052). İlk 12 ayda sağkalımları benzer olsa da, 24. Ayda Grup 2 lehine fark olmaya eğilim olduğu görüldü (p=0,077). 36. ayda ise Grup 1'in ortalama rejeksiyonsuz sağkalım süresi 32,1 ay, Grup 2'nin ise 35,9 ay olarak gözlemlendi, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,033).

İkinci olarak BKV enfeksiyonu remisyonuna ulaşıldığında, "KNİ + Kortikosteroid" tedavi rejimi alanlarda immüsupresif doz arttırılmadan izlenen (Grup 3), "Sadece KNİ dozu arttırılarak" izlenen (Grup 4), "mTORi eklenerek" izlenen (Grup 5) ve "Antiproliferatif ajan eklenerek" izlenen (Grup 6) grupların sırasıyla kreatinin, GFH ve proteinüri değerlerini kıyasladık. Kreatinin ve GFH seyirleri ve zamansal değişim gruplar arasında benzerlik göstermekteydi. Ancak KNİ ve MMF eklenen

gruplarda izlemde kreatinin değerlerinin klinik olarak gerileme eğiliminde olduğu; immüsupresyon arttırılmayan grupta (Grup 3) ise birinci aydan itibaren böbrek fonksiyonlarında kötüleşmenin başladığı, mTORi eklenen Grup 5'te ise erken dönemde kreatininde kısmi gerileme olsa da uzun dönemde kötüleşmeye başladığı ve immüsupresif verilmeyen gruba yakınsadığı görüldü. GFH değerleri kreatinin seyirleriyle paralellik gösterse de en iyi GFH ortalamasının MMF eklenen grupta olduğu görüldü. Proteinüri değerlerinde gruplar arasında belirgin bir fark olmasa da MMF eklenen grupta (Grup 6)'da düşme eğilimi vardı (p=0,21).

Grup 3, 4, 5 ve 6'nın remisyon sonrasında son kontrole dek izlemindeki rejeksiyonsuz sağkalımları karşılaştırıldı. Grup 3'ün ortalama sağkalım süresi 57 ay, Grup 4'ün >29 ay, Grup 5'in 46 ay ve Grup 6'nın ise >135 aydı. Grup 3'ün erken dönemde sağkalım eğrisinde belirgin bir düşüş izlenmekteydi. 50. aydan sonra rejeksiyonsuz sağkalım oranının yaklaşık %60'a düştüğü görüldü. Grup 6'da ise rejeksiyonsuz sağkalımın %100 seviyesinde uzun süre boyunca izlendiği görüldü (p=0,011). Özellikle "KNİ + K/S" rejimiyle izlenenlerde KNİ doz arttırımı veya antiproliferatif ajan eklenmesi, diğer stratejilere göre daha etkili olabileceği görüldü. İlk 12,24 ve 36 aylık izlemlerinde Grup 4 ve 6'da hiç rejeksiyon saptanmadı. Ancak Grup 5'teki hastaların tamamında rejeksiyon geliştiği görüldü. mTORi kullanımının rejeksiyonu arttırdığı düşünülebilir (p=0,062).

Üçüncü olarak BKV enfeksiyonu remisyonuna ulaşıldığında, "KNİ + mTORi + Kortikosteroid" tedavi rejimi alanlarda, "mTORi kesilip Antiproliferatif ajana eklenerek" izlenen (Grup 7), "KNİ ve/veya mTORi'den en az birisinde doz arttırılarak" izlenen (Grup 8), "İmmüsupresif doz arttırımı yapılmadan" izlenen (Grup 9) grupların sırasıyla kreatinin, GFH ve proteinüri değerlerini kıyaslandı. GFH ve kreatinin değerleri incelendiğinde erken dönemde gruplar arasında belirgin fark yoktu; ancak remisyon sonrası altıncı ay itibariyle immüsupresyon arttırılmayan grupta GFH'te belirgin düşüş gözlemlendi, klinik anlamlı bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,13). Proteinüri seyirlerinde belirgin bir fark olmasa da, sadece MMF eklenen grupta (Grup 9) 6. ay proteinüri değeri remisyona göre düşmeye eğilimliydi.

Grup 7, 8 ve 9'un remisyon sonrasında son kontrole dek izlemindeki rejeksiyonsuz sağkalımları karşılaştırıldı. Grup 7'deki hastaların izleminde rejeksiyon saptanmadığı için rejeksiyonsuz sağkalım süresi en az 197 ay olarak saptanmıştır. Grup 8'deki hastaların ortalama sağkalım süresi 67,3 ay, Grup 9'daki hastaların ise rejeksiyonsuz sağkalımı 39,2 aydır. En iyi sağkalımın tedavi rejimine antiproliferatif ajan eklenen grupta, en kötü sağkalımın ise immünsupresif ajan eklenmeyen grupta olduğu görüldü.

Çalışmamızda, remisyon sonrasındaki veri eksikliği nedeniyle ölüm ve greft kayıpları oranları değerlendirilemezken (takip süresi boyunca her iki grupta da düşük olay oranları nedeniyle), immünsupresyonu arttırılmayan hastalarda üç kat fazla akut veya kronik rejeksiyon saptandı (%9,9'a karşı %30). İmmünsupresif arttırımı yapılmayan grupta rejeksiyonun, çoğunlukla remisyon sonrası ilk 36 ayda geliştiği, ilk 12 ayın rejeksiyon açısından riskli olmadığı görüldü, bu risk Cotiguala'nın çalışmasında ilk 12 ay içerisinde daha fazla olarak tanımlanmıştır [253]. Bunun sebebi olarak, kliniğimizde rutin protokol allograft biyopsisi uygulanmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Remisyon sonrasındaki izlenen immünsupresyon arttırım stratejilerinde viremi/virüri relapsı olup olmadığı incelendi. Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde, gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,49$, $p=0,75$ ve $p=0,45$). BKV remisyonundan sonra immünsupresyonun artırılması ile hastaların %21'inde BKV relapsı geliştiği; bunların sadece beşinde (%7) tekrardan immünsupresyon azaltma ihtiyacı geliştiği görüldü. İmmünsupresyon arttırıldıktan sonra bu hastaların hiçbirinde son muayene kontrolüne dek BKVN ile ilişkili/ilişkisiz greft kaybı yaşamamıştır. Bu sonuçlarımız, BKV'si remisyonla giren hastalarda immünsupresyonun seçilmiş hastalarda güvenle artırılabilceğini göstermektedir. Farklı araştırmacılar, BKV sonrası immünsupresyonun ayarlanması konusunda çeşitli uygulamalar bildirmiştir. Örneğin, Hardinger ve ark.'nın çalışmasında, BKV enfeksiyonu bir aydan uzun süren 11 hasta, antiproliferatif ajan kesilerek sadece KNİ ile izlenmiş ve bu hastaların 10'unda (%91) nakilden 5 yıl sonra bile antiproliferatif tedaviye yeniden başlanmamıştır. Buna rağmen, hastaların %95'inde nakilden sonraki bir yıl içinde BKV klerensi sağlanmıştır. Ayrıca beş yıllık rejeksiyon oranları açısından, BKV olan ve olmayan hastalar arasında fark olmadığını belirtmiştir [126].

Daha yakın tarihli çalışmalarda ise Sawinski ve ark., BKV klirensi sonrasında antiproliferatif ajanın yeniden başlanmasını incelemiştir [312]. Cotiguala ve ark. ise BKV ile net immüsupresyon arttırımını rutin aralıklarla DSA ölçerek ve protokol biyopsileri ile takip etmiş ve remisyon sonrası immüsupresyonun artırılmasının ardından hastaların %25'inden daha azında BKV relapsı gözlendiğini ve bu hastaların hiçbirinde greft kaybı gelişmediğini raporlamışlardır. Bu sonuçlarla, BKV'si düzelmekte olan hastalarda immüsupresyonun güvenli bir şekilde artırılabileceğini ve bu yaklaşımın rejeksiyon oranlarını azaltılabileceğini öne sürmüşlerdir [253]. Ancak bu çalışmalarda, remisyonla girmiş olan BKV'li hastalarda KNİ veya MMF dozajının artırılmasında hangisine öncelik verilmesine dair yorumda bulunmamışlardır.

Çalışmamızın güçlü yönleri, çalışmanın nakil hastalarının BKV enfeksiyonu açısından taranması, BKV enfeksiyon özelliklerinin değerlendirilmesi, BKV enfeksiyonlarının klinik sonuçları gibi dönemsel verilerinin analiz edilmesiyle birlikte remisyonla ulaşan hastalardaki immüsupresif tedavilerin incelenebildiği büyük katılımlı, ardışık retrospektik kohort şeklinde olmasıdır. Literatüre bakıldığında BKV enfeksiyon risk faktörü, BKV enfeksiyonu için immüsupresif tedavilerin azaltma stratejilerinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar olmakla birlikte, BK enfeksiyonu remisyonu sonrasında immüsupresif tedavi yaklaşımlarını karşılaştırmalı olarak değerlendiren literatürde çok az yayın bulunmaktadır ve dahil ettiğimiz hasta sayısının fazlalığı ve takip süresinin uzun tutulmasıyla diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Çalışmamızın pek çok kısıtlılığı vardır. Çalışmamızın tek merkezli, retrospektif dizaynı göz önüne alındığında, veriler belirli müdahalelerin etkisini belirleme noktasında yeterince güvenilir olmayabilir. Örneğin, toplam günlük MMF dozunda %25'lik gibi küçük artış yapılan hastalar ile toplam günlük MMF dozu %100'ün üzerinde arttırılan veya Takrolimus çukur seviyesinin arttırılması için iki kat oranında arttırılan klinik olarak anlamı daha büyük artış yapılan hastalar aynı artış grubunda kategorize edilmiştir. Ayrıca, immüsupresyon değişiklikleri, bir çalışma protokolü yerine takip eden hekimin takdirine göre yapılmıştır. Sonuç olarak, immüsupresyon değişikliklerini etkileyen tüm bu değişkenler, retrospektif incelemeyle tam olarak yakalanamamış olabilir; bu da immüsupresyonu arttırılmayan hastaların tüm nedenlere bağlı rejeksiyon riskinin artmış olmasını açıklayabilir. Bir

diğer kısıtlama olabilecek sorun ise, BKVN için RT-PCR ve diğer tarama testleri için standardizasyonun hala sağlanamamasına bağlı olarak testler ve çalışmalar arasında eşik viral miktarlar arasında değişkenliğin bulunmasıdır. Bu da, bulgularımızın dış merkezlerde tekrarlanabilirliğini etkileyebilir. Sonuçlarımızın doğrulanması için daha geniş çaplı, prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Referans verdiğimiz bazı çalışmalar tarihsel olarak ≥ 10000 kopya/mL eşik değerlerini kabul etmiş olup [176] dolayısıyla yüksek viral yükü olan hastalardaki uygulamalarla çalışmamızın sonuçlarını genelleştirirken dikkatli olunmalıdır. Bir diğer kısıtlama olarak, tedavi öncesinde protokol biyopsisi veya tedavi sonrasında gözlem biyopsisi yapılmamasıdır BKV vireminin temizlenmesinden sonra yeni ortaya çıkan DSA'lar için de bir tarama yapılmamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Geçmişte BKV taraması açısından ortak görüş birliğinin olmamasına ve uygulanan SUT kısıtlamalarına karşın, son dönemde kliniğimizde böbrek nakil hastalarının tamamına yakını literatürdeki önerilere uygun şekilde BKV açısından taranmaktadır.
- 2- Nakil sonrası uygulanan çok farklı immünsupresif rejimler altında BKV enfeksiyonu gelişebilmektedir.
- 3- Serum BKV yükü 5000 kopya/ml ve üzeri olan hastaların, müdahale edilmediği takdirde nefropati riski yüksektir.
- 4- BKV enfeksiyonu için çok farklı immünsupresif doz azaltma stratejileri uygulanmıştır.
- 5- BKV enfeksiyonu için immünsupresif azaltma yaklaşımları incelendiğinde, öncelikli olarak MMF doz azaltımı, böbrek fonksiyonlarını en yüksek seviyede koruyarak remisyona ulaşılmasında ve uzun dönem sağkalımın sağlanmasında daha akılcı bir yaklaşım olabilir.
- 6- İmmünsupresyonu azaltmada mTORi kullanımının ise bir böbrek fonksiyon profiline (özellikle proteinüri) yol açtığı ve rejeksiyonsuz sağkalımda üstünlük sağlamadığı görüldü.
- 7- BKV enfeksiyonu olan hastalarda immünsupresyon azaltımı sonrasında, kan BKV DNA PCR titrelerinde hızlı bir yanıt görülmesine rağmen, idrar BKV DNA PCR değerlerinin daha geç düşmeye başladığı ve remisyonda bile idrarda viral dökülmenin devam ettiği görüldü. Bunun için, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve takip için, idrar BKV PCR yerine kan BKV PCR tercih edilmesinin daha uygun bir yaklaşım olabilir.
- 8- BKV klirensi sağlandıktan sonra çok farklı immünsupresif tedavi stratejileri uygulanmıştır.
- 9- BKV remisyonu sonrası immünsupresyonun tekrar artırılmasının, hastalarda rejeksiyon riskini azaltabileceği ve allograft fonksiyonlarını koruyarak greft sağkalımını iyileştirebileceği gösterilmiştir.

- 10- Remisyon sonrası immüsupresyonun artırılmasının ardından hastaların bir kısmında BKV relapsı görülebilir, ancak çoğunlukla subklinik viremi/virüri düzeyindedir. Çok az hastada meydana gelen allograft disfonksiyonu için yapılan immüsupresif doz ayarlamasının neticesinde bu durumun üstesinden kolaylıkla gelinebilir. Ayrıca bu hastaların hiçbirinde greft kaybı gelişmediği de belirtilmelidir. Bunun için, BKV'si remisyonla giren hastalarda immüsupresyonun güvenli bir şekilde artırılacağı söylenebilir.
- 11- Remisyon sonrası immüsupresyon artırımında tekrar MMF başlanması, diğer yaklaşımlara kıyasla rejeksiyon riski ve proteinüri açısından daha uygun bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Bu fark, uzun dönemde daha da belirginleşmektedir. mTORi kullanımının bu hastalarda anlamlı bir fark yaratmadığı ve neredeyse immüsupresyon doz artırımını yapılmamış hastalarla benzer sonuçlara yol açtığı gözlemlendi. Bu nedenle, immüsupresyon artırımında mTORi'lerin tercih edilmemesi daha uygun olabilir.
- 12- İmmüsupresyon artırma stratejilerinin uzun dönem risk ve yararlarını karşılaştırmak için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Galla, J.H., *Clinical practice guideline on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. The Renal Physicians Association and the American Society of Nephrology.* J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(7): p. 1340-1342.
2. Randhawa, P. and D.C. Brennan, *BK virus infection in transplant recipients: an overview and update.* Am J Transplant, 2006. **6**(9): p. 2000-5.
3. Mischitelli, M., et al., *Complications post renal transplantation: literature focus on BK virus nephropathy and diagnostic tools actually available.* Virol J, 2008. **5**: p. 38.
4. Hirsch, H.H., et al., *Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations.* Transplantation, 2005. **79**(10): p. 1277-86.
5. Suwelack, B., et al., *The influence of immunosuppressive agents on BK virus risk following kidney transplantation, and implications for choice of regimen.* Transplant Rev (Orlando), 2012. **26**(3): p. 201-11.
6. Thangaraju, S., et al., *Risk Factors for BK Polyoma Virus Treatment and Association of Treatment With Kidney Transplant Failure: Insights From a Paired Kidney Analysis.* Transplantation, 2016. **100**(4): p. 854-61.
7. Zhong, S., et al., *Age-related urinary excretion of BK polyomavirus by nonimmunocompromised individuals.* J Clin Microbiol, 2007. **45**(1): p. 193-8.
8. Dadhania, D., et al., *Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication.* Transplantation, 2008. **86**(4): p. 521-8.
9. Levey, A.S., et al., *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* Kidney Int, 2005. **67**(6): p. 2089-100.
10. *KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.* Kidney Int, 2024. **105**(4s): p. S117-s314.
11. Andrassy, K.M., *Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'.* Kidney Int, 2013. **84**(3): p. 622-3.
12. Hill, N.R., et al., *Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis.* PLoS One, 2016. **11**(7): p. e0158765.
13. *Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.* Lancet, 2017. **390**(10100): p. 1151-1210.
14. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey.* Am J Kidney Dis, 2003. **41**(1): p. 1-12.
15. Stevens, P.E., et al., *Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results.* Kidney Int, 2007. **72**(1): p. 92-9.
16. Süleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study.* Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(6): p. 1862-71.
17. Webster, A.C., et al., *Chronic Kidney Disease.* Lancet, 2017. **389**(10075): p. 1238-1252.

18. Lindholm, B. and S. Davies, *End-stage renal disease in 2010: Timing of dialysis initiation and choice of dialysis modality*. Nat Rev Nephrol, 2011. **7**(2): p. 66-8.
19. *Türkiye 2022 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu*. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon 2022 [cited 2023; Available from: https://nefroloji.org.tr/uploads/pdf/REGISTRY2022_web.pdf].
20. Organization, W.H., *Global observatory on donation and transplantation (GODT)*. 2022.
21. *2022 data are based on the Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT) data, produced by the WHO-ONT collaboration*. 2022 [2023]; Available from: https://www.transplant-observatory.org/wp-content/uploads/2016/02/2022-data-global-report_VF_2.pdf.
22. Chadban, S.J., et al., *KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation*. Transplantation, 2020. **104**(4S1 Suppl 1): p. S11-s103.
23. Fishman, J.A., *Infection in solid-organ transplant recipients*. N Engl J Med, 2007. **357**(25): p. 2601-14.
24. Fishman, J.A., *Introduction: infection in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 4**: p. S3-6.
25. Jiang, M., et al., *The role of polyomaviruses in human disease*. Virology, 2009. **384**(2): p. 266-73.
26. Knowles, W.A., *Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV)*. Adv Exp Med Biol, 2006. **577**: p. 19-45.
27. Weber, T., et al., *Analysis of the systemic and intrathecal humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy*. J Infect Dis, 1997. **176**(1): p. 250-4.
28. Tan, C.S. and I.J. Koralnik, *Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis*. Lancet Neurol, 2010. **9**(4): p. 425-37.
29. John, R., et al., *Taxonomical developments in the family Polyomaviridae*. Arch Virol, 2011. **156**(9): p. 1627-34.
30. Hirsch, H.H. and J. Steiger, *Polyomavirus BK*. Lancet Infect Dis, 2003. **3**(10): p. 611-23.
31. Borriello, M., et al., *BK Virus Infection and BK-Virus-Associated Nephropathy in Renal Transplant Recipients*. Genes (Basel), 2022. **13**(7).
32. Safak, M., et al., *Interaction of JC virus agno protein with T antigen modulates transcription and replication of the viral genome in glial cells*. J Virol, 2001. **75**(3): p. 1476-86.
33. Khalili, K., et al., *The agnoprotein of polyomaviruses: a multifunctional auxiliary protein*. J Cell Physiol, 2005. **204**(1): p. 1-7.
34. Bennett, J.E., R. Dolin, and M.J. Blaser, *JC, BK, and Other Polyomaviruses: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)*. 9 ed. Vol. 1. 2020, Philadelphia, PA: Elsevier. 3839.
35. Koralnik, I.J., et al., *Detection of JC virus DNA in peripheral blood cell subpopulations of HIV-1-infected individuals*. J Neurovirol, 1999. **5**(4): p. 430-5.

36. Marzocchetti, A., et al., *Rearrangement of the JC virus regulatory region sequence in the bone marrow of a patient with rheumatoid arthritis and progressive multifocal leukoencephalopathy*. J Neurovirol, 2008. **14**(5): p. 455-8.
37. Bredholt, G., et al., *Linked production of antibodies to mammalian DNA and to human polyomavirus large T antigen: footprints of a common molecular and cellular process?* Arthritis Rheum, 1999. **42**(12): p. 2583-92.
38. Gosert, R., 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**(4): p. 841-52.
39. Pastrana, D.V., et al., *BK polyomavirus genotypes represent distinct serotypes with distinct entry tropism*. J Virol, 2013. **87**(18): p. 10105-13.
40. Baksh, F.K., et al., *Molecular genotyping of BK and JC viruses in human polyomavirus-associated interstitial nephritis after renal transplantation*. Am J Kidney Dis, 2001. **38**(2): p. 354-65.
41. Randhawa, P.S., et al., *DNA sequencing of viral capsid protein VP-1 region in patients with BK virus interstitial nephritis*. Transplantation, 2002. **73**(7): p. 1090-4.
42. Chesters, P.M., J. Heritage, and D.J. McCance, *Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues*. J Infect Dis, 1983. **147**(4): p. 676-84.
43. Zheng, H.Y., et al., *Relationships between BK virus lineages and human populations*. Microbes Infect, 2007. **9**(2): p. 204-13.
44. Kaydani, G.A., et al., *Prevalence and Distribution of BK virus Subtypes in Renal Transplant Recipients Referred to Golestan Hospital in Ahvaz, Iran*. Jundishapur J Microbiol, 2015. **8**(3): p. e16738.
45. Gardner, S.D., et al., *New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation*. Lancet, 1971. **1**(7712): p. 1253-7.
46. Padgett, B.L., et al., *Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy*. Lancet, 1971. **1**(7712): p. 1257-60.
47. Gaynor, A.M., et al., *Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections*. PLoS Pathog, 2007. **3**(5): p. e64.
48. Feng, H., et al., *Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma*. Science, 2008. **319**(5866): p. 1096-100.
49. Schowalter, R.M., et al., *Merkel cell polyomavirus and two previously unknown polyomaviruses are chronically shed from human skin*. Cell Host Microbe, 2010. **7**(6): p. 509-15.
50. Scuda, N., et al., *A novel human polyomavirus closely related to the african green monkey-derived lymphotropic polyomavirus*. J Virol, 2011. **85**(9): p. 4586-90.
51. Cook, L., *Polyomaviruses*. Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host, 2016: p. 197-216.
52. Knowles, W.A., et al., *Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40*. J Med Virol, 2003. **71**(1): p. 115-23.
53. Goudsmit, J., et al., *The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils*. J Med Virol, 1982. **10**(2): p. 91-9.

54. Heritage, J., P.M. Chesters, and D.J. McCance, *The persistence of papovavirus BK DNA sequences in normal human renal tissue*. J Med Virol, 1981. **8**(2): p. 143-50.
55. Coleman, D.V., et al., *A prospective study of human polyomavirus infection in pregnancy*. J Infect Dis, 1980. **142**(1): p. 1-8.
56. Nickeleit, V., et al., *Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1309-15.
57. Howell, D.N., et al., *Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients*. Transplantation, 1999. **68**(9): p. 1279-88.
58. Knowles, W.A., et al., *Prevalence of long-term BK and JC excretion in HIV-infected adults and lack of correlation with serological markers*. J Med Virol, 1999. **59**(4): p. 474-9.
59. Gluck, T.A., et al., *BK virus-associated haemorrhagic cystitis in an HIV-infected man*. Aids, 1994. **8**(3): p. 391-2.
60. Hirsch, H.H., et al., *Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients*. N Engl J Med, 2002. **347**(7): p. 488-96.
61. Manzano Sánchez, D., et al., *Renal Function Impairment in Kidney Transplantation: Importance of Early BK Virus Detection*. Transplant Proc, 2019. **51**(2): p. 350-352.
62. Brennan, D.C., et al., *Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction*. Am J Transplant, 2005. **5**(3): p. 582-94.
63. Nickeleit, V., et al., *BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(3): p. 324-32.
64. Rorije, N.M., et al., *BK virus disease after allogeneic stem cell transplantation: a cohort analysis*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(4): p. 564-70.
65. Abudayyeh, A., et al., *Symptomatic BK Virus Infection Is Associated With Kidney Function Decline and Poor Overall Survival in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Recipients*. Am J Transplant, 2016. **16**(5): p. 1492-502.
66. Arthur, R.R., et al., *Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants*. N Engl J Med, 1986. **315**(4): p. 230-4.
67. Bedi, A., et al., *Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation*. J Clin Oncol, 1995. **13**(5): p. 1103-9.
68. Monaco, M.C., et al., *Detection of JC virus DNA in human tonsil tissue: evidence for site of initial viral infection*. J Virol, 1998. **72**(12): p. 9918-23.
69. Bofill-Mas, S., et al., *Potential transmission of human polyomaviruses through the gastrointestinal tract after exposure to virions or viral DNA*. J Virol, 2001. **75**(21): p. 10290-9.
70. Khalili, K., et al., *Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis*. Neurology, 2007. **68**(13): p. 985-90.

71. Taguchi, F., J. Kajioka, and T. Miyamura, *Prevalence rate and age of acquisition of antibodies against JC virus and BK virus in human sera*. *Microbiol Immunol*, 1982. **26**(11): p. 1057-64.
72. Funk, G.A., et al., *Polyomavirus BK replication dynamics in vivo and in silico to predict cytopathology and viral clearance in kidney transplants*. *Am J Transplant*, 2008. **8**(11): p. 2368-77.
73. Low, J., et al., *BKV and SV40 infection of human kidney tubular epithelial cells in vitro*. *Virology*, 2004. **323**(2): p. 182-8.
74. Bernhoff, E., et al., *Cidofovir inhibits polyomavirus BK replication in human renal tubular cells downstream of viral early gene expression*. *Am J Transplant*, 2008. **8**(7): p. 1413-22.
75. Gosert, R., et al., *Rearranged JC virus noncoding control regions found in progressive multifocal leukoencephalopathy patient samples increase virus early gene expression and replication rate*. *J Virol*, 2010. **84**(20): p. 10448-56.
76. Ferenczy, M.W., et al., *Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain*. *Clin Microbiol Rev*, 2012. **25**(3): p. 471-506.
77. Geetha, D., et al., *Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent*. *Transplantation*, 2002. **73**(12): p. 1933-6.
78. Hogan, T.F., et al., *Human polyomavirus infections with JC virus and BK virus in renal transplant patients*. *Ann Intern Med*, 1980. **92**(3): p. 373-8.
79. Gardner, S.D., et al., *Prospective study of the human polyomaviruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients*. *J Clin Pathol*, 1984. **37**(5): p. 578-86.
80. Andrews, C.A., et al., *A serological investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allografts*. *J Infect Dis*, 1988. **158**(1): p. 176-81.
81. Eash, S., W. Querbes, and W.J. Atwood, *Infection of vero cells by BK virus is dependent on caveolae*. *J Virol*, 2004. **78**(21): p. 11583-90.
82. Flaegstad, T., et al., *Neutralization test for BK virus: plaque reduction detected by immunoperoxidase staining*. *J Med Virol*, 1986. **19**(3): p. 287-96.
83. Bohl, D.L., et al., *Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(9): p. 2213-21.
84. Ginevri, F., et al., *Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches*. *Transplantation*, 2003. **75**(8): p. 1266-70.
85. Smith, J.M., et al., *Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(12): p. 2109-17.
86. Shah, K.V., *Human polyomavirus BKV and renal disease*. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. **15**(6): p. 754-5.
87. Randhawa, P.S., et al., *Immunoglobulin G, A, and M responses to BK virus in renal transplantation*. *Clin Vaccine Immunol*, 2006. **13**(9): p. 1057-63.
88. Comoli, P., et al., *Polyomavirus BK-specific immunity after kidney transplantation*. *Transplantation*, 2004. **78**(8): p. 1229-32.

89. Hariharan, S., et al., *BK virus-specific antibodies and BKV DNA in renal transplant recipients with BKV nephritis*. Am J Transplant, 2005. **5**(11): p. 2719-24.
90. Chen, Y., et al., *Interplay of cellular and humoral immune responses against BK virus in kidney transplant recipients with polyomavirus nephropathy*. J Virol, 2006. **80**(7): p. 3495-505.
91. Mannon, R.B., et al., *Molecular evaluation of BK polyomavirus nephropathy*. Am J Transplant, 2005. **5**(12): p. 2883-93.
92. Hammer, M.H., et al., *HLA type-independent method to monitor polyoma BK virus-specific CD4 and CD8 T-cell immunity*. Am J Transplant, 2006. **6**(3): p. 625-31.
93. Awadalla, Y., et al., *HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients*. Am J Transplant, 2004. **4**(10): p. 1691-6.
94. Drachenberg, C.B., et al., *Negative impact of human leukocyte antigen matching in the outcome of polyomavirus nephropathy*. Transplantation, 2005. **80**(2): p. 276-8.
95. Bressollette-Bodin, C., et al., *A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients*. Am J Transplant, 2005. **5**(8): p. 1926-33.
96. Hirsch, H.H., *Polyomavirus BK nephropathy: a (re-)emerging complication in renal transplantation*. Am J Transplant, 2002. **2**(1): p. 25-30.
97. Leung, A.Y., et al., *Clinical characteristics of and risk factors for herpes zoster after hematopoietic stem cell transplantation*. Haematologica, 2002. **87**(4): p. 444-6.
98. Giraud, G., et al., *The incidence of hemorrhagic cystitis and BK-viruria in allogeneic hematopoietic stem cell recipients according to intensity of the conditioning regimen*. Haematologica, 2006. **91**(3): p. 401-4.
99. Giraud, G., et al., *BK-viruria and hemorrhagic cystitis are more frequent in allogeneic haematopoietic stem cell transplant patients receiving full conditioning and unrelated-HLA-mismatched grafts*. Bone Marrow Transplant, 2008. **41**(8): p. 737-42.
100. Dalianis, T. and P. Ljungman, *Full myeloablative conditioning and an unrelated HLA mismatched donor increase the risk for BK virus-positive hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplanted patients*. Anticancer Res, 2011. **31**(3): p. 939-44.
101. De Gascun, C.F. and M.J. Carr, *Human polyomavirus reactivation: disease pathogenesis and treatment approaches*. Clin Dev Immunol, 2013. **2013**: p. 373579.
102. Behre, G., M. Becker, and M. Christopeit, *BK virus encephalitis in an allogeneic hematopoietic stem cell recipient*. Bone Marrow Transplant, 2008. **42**(7): p. 499.
103. Lopes da Silva, R., et al., *BK virus encephalitis with thrombotic microangiopathy in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient*. Transpl Infect Dis, 2011. **13**(2): p. 161-7.
104. Jørgensen, G.E., et al., *Identification of a unique BK virus variant in the CNS of a patient with AIDS*. J Med Virol, 2003. **70**(1): p. 14-9.

105. Akazawa, Y., et al., *Fatal BK virus pneumonia following stem cell transplantation*. *Transpl Infect Dis*, 2012. **14**(6): p. E142-6.
106. Papadimitriou, J.C., et al., *BK Polyomavirus Infection and Renourinary Tumorigenesis*. *Am J Transplant*, 2016. **16**(2): p. 398-406.
107. Yin, W.Y., et al., *BK virus as a potential oncovirus for bladder cancer in a renal transplant patient*. *J Formos Med Assoc*, 2015. **114**(4): p. 373-4.
108. Starrett, G.J. and C.B. Buck, *The case for BK polyomavirus as a cause of bladder cancer*. *Curr Opin Virol*, 2019. **39**: p. 8-15.
109. Onda, Y., et al., *Possible nosocomial transmission of virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Ann Hematol*, 2021. **100**(3): p. 753-761.
110. Bohl, D.L. and D.C. Brennan, *BK virus nephropathy and kidney transplantation*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. **2** **Suppl 1**: p. S36-46.
111. Lipshutz, G.S., et al., *BK nephropathy in kidney transplant recipients treated with a calcineurin inhibitor-free immunosuppression regimen*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(12): p. 2132-4.
112. Purighalla, R., et al., *BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy*. *Am J Kidney Dis*, 1995. **26**(4): p. 671-3.
113. Binet, I., et al., *Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss*. *Transplantation*, 1999. **67**(6): p. 918-22.
114. Bohl, D.L. and D.C. Brennan, *BK Virus Nephropathy and Kidney Transplantation*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2007. **2**(Supplement_1): p. S36-S46.
115. Wang, J., et al., *A Nomogram for Predicting BK Virus Activation in Kidney Transplantation Recipients Using Clinical Risk Factors*. *Front Med (Lausanne)*, 2022. **9**: p. 770699.
116. Chong, S., et al., *BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation*. *Rev Med Virol*, 2019. **29**(4): p. e2044.
117. Thangaraju, S., et al., *Risk Factors for BK Polyoma Virus Treatment and Association of Treatment With Kidney Transplant Failure: Insights From a Paired Kidney Analysis*. *Transplantation*, 2016. **100**(4): p. 854-861.
118. Randhawa, P.S., et al., *Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney*. *Transplantation*, 1999. **67**(1): p. 103-9.
119. Mengel, M., et al., *Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18**(6): p. 1190-6.
120. Rocha, P.N., et al., *Risk factors for BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients*. *Clin Transplant*, 2004. **18**(4): p. 456-62.
121. Buehrig, C.K., et al., *Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy*. *Kidney Int*, 2003. **64**(2): p. 665-73.
122. Hirsch, H.H., M. Mohaupt, and T. Klimkait, *Prospective monitoring of BK virus load after discontinuing sirolimus treatment in a renal transplant patient with BK virus nephropathy*. *J Infect Dis*, 2001. **184**(11): p. 1494-5; author reply 1495-6.
123. Ramos, E., et al., *Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients*. *J Am Soc Nephrol*, 2002. **13**(8): p. 2145-51.

124. Josephson, M.A., et al., *Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide*. *Transplantation*, 2006. **81**(5): p. 704-10.
125. Schold, J.D., et al., *Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States*. *Transpl Int*, 2009. **22**(6): p. 626-34.
126. Hardinger, K.L., et al., *BK-virus and the impact of pre-emptive immunosuppression reduction: 5-year results*. *Am J Transplant*, 2010. **10**(2): p. 407-15.
127. Sood, P., et al., *Donor and recipient BKV-specific IgG antibody and posttransplantation BKV infection: a prospective single-center study*. *Transplantation*, 2013. **95**(6): p. 896-902.
128. Abend, J.R., et al., *Correlation of BK Virus Neutralizing Serostatus With the Incidence of BK Viremia in Kidney Transplant Recipients*. *Transplantation*, 2017. **101**(6): p. 1495-1505.
129. Wunderink, H.F., et al., *Pretransplantation Donor-Recipient Pair Seroreactivity Against BK Polyomavirus Predicts Viremia and Nephropathy After Kidney Transplantation*. *Am J Transplant*, 2017. **17**(1): p. 161-172.
130. Schwarz, A., et al., *Viral Origin, Clinical Course, and Renal Outcomes in Patients With BK Virus Infection After Living-Donor Renal Transplantation*. *Transplantation*, 2016. **100**(4): p. 844-53.
131. Tan, S.K., et al., *Impact of Pretransplant Donor BK Viruria in Kidney Transplant Recipients*. *J Infect Dis*, 2019. **220**(3): p. 370-376.
132. Demey, B., et al., *Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review*. *J Clin Virol*, 2018. **109**: p. 6-12.
133. Sharif, A., et al., *Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. **7**(8): p. 1320-7.
134. Masutani, K., T. Ninomiya, and P. Randhawa, *HLA-A2, HLA-B44 and HLA-DR15 are associated with lower risk of BK viremia*. *Nephrol Dial Transplant*, 2013. **28**(12): p. 3119-26.
135. Bentall, A., et al., *ABO-incompatible kidney transplantation is a novel risk factor for BK nephropathy*. *Transplantation*, 2015. **99**(2): p. e8-9.
136. Funk, G.A., J. Steiger, and H.H. Hirsch, *Rapid dynamics of polyomavirus type BK in renal transplant recipients*. *J Infect Dis*, 2006. **193**(1): p. 80-7.
137. Li, P., et al., *Risk factors for BK virus infection in living-donor renal transplant recipients: a single-center study from China*. *Ren Fail*, 2018. **40**(1): p. 442-446.
138. Wunderink, H.F., et al., *Reduced Risk of BK Polyomavirus Infection in HLA-B51-positive Kidney Transplant Recipients*. *Transplantation*, 2019. **103**(3): p. 604-612.
139. Kovacevic Vojtusek, I., et al., *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. **94 Suppl 2**: p. 4-10.
140. Plafkin, C., et al., *Kidney transplant recipients with polycystic kidney disease have a lower risk of post-transplant BK infection than those with end-stage renal disease due to other causes*. *Transpl Infect Dis*, 2018. **20**(6): p. e12974.

141. Reploeg, M.D., G.A. Storch, and D.B. Clifford, *Bk virus: a clinical review*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(2): p. 191-202.
142. Vera-Sempere, F.J., et al., *Renal donor implication in the origin of BK infection: analysis of genomic viral subtypes*. Transplant Proc, 2006. **38**(8): p. 2378-81.
143. Atencio, I.A., et al., *Adult mouse kidneys become permissive to acute polyomavirus infection and reactivate persistent infections in response to cellular damage and regeneration*. J Virol, 1993. **67**(3): p. 1424-32.
144. Meehan, S.M., et al., *Nephron segment localization of polyoma virus large T antigen in renal allografts*. Hum Pathol, 2006. **37**(11): p. 1400-6.
145. Drachenberg, C.B., et al., *BK polyoma virus allograft nephropathy: ultrastructural features from viral cell entry to lysis*. Am J Transplant, 2003. **3**(11): p. 1383-92.
146. Elfadawy, N., M. Yamada, and N. Sarabu, *Management of BK Polyomavirus Infection in Kidney and Kidney-Pancreas Transplant Recipients: A Review Article*. Infect Dis Clin North Am, 2018. **32**(3): p. 599-613.
147. McClure, G.B., et al., *Dynamics of pregnancy-associated polyomavirus urinary excretion: a prospective longitudinal study*. J Med Virol, 2012. **84**(8): p. 1312-22.
148. FAKÜLTESİ, İ.T., *BÖBREK TRANSPLANTLI HASTALARDA BK VİRÜS İNFEKSİYONUNDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI*.
149. Brochot, E., et al., *BK polyomavirus in the urine for follow-up of kidney transplant recipients*. Clin Microbiol Infect, 2019. **25**(1): p. 112.e1-112.e5.
150. Madden, K., et al., *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**(5): p. e12952.
151. Pinto, G.G., et al., *Screening for BK virus nephropathy in kidney transplant recipients: comparison of diagnostic tests*. J Bras Nefrol, 2016. **38**(3): p. 356-362.
152. Imlay, H., et al., *Clinical characteristics and outcomes of late-onset BK virus nephropathy in kidney and kidney-pancreas transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2018. **20**(4): p. e12928.
153. Nankivell, B.J., et al., *BK Virus Nephropathy: Histological Evolution by Sequential Pathology*. Am J Transplant, 2017. **17**(8): p. 2065-2077.
154. Baek, C.H., et al., *Risk Factors of Acute Rejection in Patients with BK Nephropathy After Reduction of Immunosuppression*. Ann Transplant, 2018. **23**: p. 704-712.
155. Drachenberg, C.B., et al., *Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load*. Am J Transplant, 2004. **4**(12): p. 2082-92.
156. Schwarz, A., et al., *Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies*. Am J Transplant, 2005. **5**(8): p. 1992-6.
157. Nickleit, V., et al., *The Banff Working Group Classification of Definitive Polyomavirus Nephropathy: Morphologic Definitions and Clinical Correlations*. J Am Soc Nephrol, 2018. **29**(2): p. 680-693.
158. Uppot, R.N., M.G. Harisinghani, and D.A. Gervais, *Imaging-guided percutaneous renal biopsy: rationale and approach*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(6): p. 1443-9.

159. Kasiske, B.L., et al., *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary*. *Kidney Int*, 2010. **77**(4): p. 299-311.
160. Knoll, G.A., et al., *Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial*. *Jama*, 2014. **312**(20): p. 2106-14.
161. Johnston, O., et al., *Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review*. *Transplantation*, 2010. **89**(9): p. 1057-70.
162. Petrov, R., et al., *Monthly screening for polyoma virus eliminates BK nephropathy and preserves renal function*. *Surg Infect (Larchmt)*, 2009. **10**(1): p. 85-90.
163. Schaub, S., et al., *Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy*. *Am J Transplant*, 2010. **10**(12): p. 2615-23.
164. Elfadawy, N., et al., *The impact of surveillance and rapid reduction in immunosuppression to control BK virus-related graft injury in kidney transplantation*. *Transpl Int*, 2013. **26**(8): p. 822-32.
165. Knoll, G.A., et al., *Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. *Am J Kidney Dis*, 2010. **56**(2): p. 219-46.
166. Chadban, S.J., et al., *KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients*. *Nephrology (Carlton)*, 2012. **17**(3): p. 204-14.
167. Hirsch, H.H. and P.S. Randhawa, *Screening for BK polyomavirus DNAemia: What should be done?* *Clin Transplant*, 2019. **33**(10): p. e13672.
168. Wong, G., et al., *Screening and Management Practices for Polyoma (BK) Viremia and Nephropathy in Kidney Transplant Recipients From the Lands Down Under: Addressing the Unknowns and Rationale for a Multicenter Clinical Trial*. *Kidney Int Rep*, 2020. **5**(10): p. 1777-1780.
169. Hodowanec, A.C. and D.M. Simon, *BK virus screening and management practices among US renal transplant programs: a survey*. *Transpl Int*, 2015. **28**(11): p. 1339-41.
170. Pape, L., B. Tönshoff, and H.H. Hirsch, *Perception, diagnosis and management of BK polyomavirus replication and disease in paediatric kidney transplant recipients in Europe*. *Nephrol Dial Transplant*, 2016. **31**(5): p. 842-7.
171. Laskin, B.L. and J. Goebel, *Cost-efficient screening for BK virus in pediatric kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature*. *Pediatr Transplant*, 2010. **14**(5): p. 589-95.
172. Menter, T., et al., *Pathology of resolving polyomavirus-associated nephropathy*. *Am J Transplant*, 2013. **13**(6): p. 1474-83.
173. Nankivell, B.J., et al., *The Importance of Kidney Medullary Tissue for the Accurate Diagnosis of BK Virus Allograft Nephropathy*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020. **15**(7): p. 1015-1023.
174. Kotton, C.N., et al., *The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation*. *Transplantation*, 2024.

175. Hirsch, H.H., et al., *European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20 Suppl 7**: p. 74-88.
176. Hirsch, H.H. and P.S. Randhawa, *BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. Clin Transplant, 2019. **33**(9): p. e13528.
177. Chen, X.T., et al., *Non-invasive urinary sediment double-immunostaining predicts BK polyomavirus associated-nephropathy in kidney transplant recipients*. Ann Transl Med, 2020. **8**(5): p. 235.
178. Yan, L., et al., *Sternheimer-Malbin Staining to Detect Decoy Cells in Urine of 213 Kidney Transplant Patients*. Transplant Proc, 2020. **52**(3): p. 823-828.
179. Nankivell, B.J., et al., *Clinical Utility of Urinary Cytology to Detect BK Viral Nephropathy*. Transplantation, 2015. **99**(8): p. 1715-22.
180. Saleh, A., et al., *Update on the Management of BK Virus Infection*. Exp Clin Transplant, 2020. **18**(6): p. 659-670.
181. Singh, H.K., et al., *Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(2): p. 416-27.
182. Hoffman, N.G., et al., *Marked variability of BK virus load measurement using quantitative real-time PCR among commonly used assays*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(8): p. 2671-80.
183. Solis, M., et al., *Sequence Variation in Amplification Target Genes and Standards Influences Interlaboratory Comparison of BK Virus DNA Load Measurement*. J Clin Microbiol, 2015. **53**(12): p. 3842-52.
184. Randhawa, P., et al., *Impact of genomic sequence variability on quantitative PCR assays for diagnosis of polyomavirus BK infection*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(12): p. 4072-6.
185. Govind, S., et al., *The development and establishment of the 1st WHO BKV International Standard for nucleic acid based techniques*. Biologicals, 2019. **60**: p. 75-84.
186. Tan, S.K., et al., *Calibration of BK Virus Nucleic Acid Amplification Testing to the 1st WHO International Standard for BK Virus*. J Clin Microbiol, 2017. **55**(3): p. 923-930.
187. Bateman, A.C., et al., *Quantification of BK Virus Standards by Quantitative Real-Time PCR and Droplet Digital PCR Is Confounded by Multiple Virus Populations in the WHO BKV International Standard*. Clin Chem, 2017. **63**(3): p. 761-769.
188. Chung, B.H., et al., *Clinical usefulness of BK virus plasma quantitative PCR to prevent BK virus associated nephropathy*. Transpl Int, 2012. **25**(6): p. 687-95.
189. Pang, X.L., et al., *Monitoring of polyomavirus BK virus viremia in renal allograft recipients by use of a quantitative real-time PCR assay: one-year prospective study*. J Clin Microbiol, 2007. **45**(11): p. 3568-73.
190. Bohl, D.L., et al., *BK virus antibody titers and intensity of infections after renal transplantation*. J Clin Virol, 2008. **43**(2): p. 184-9.
191. Kawanishi, K., et al., *A Preliminary Study Into the Significance of Intrarenal Reflux in BK Virus Nephropathy After Kidney Transplantation*. Transplant Direct, 2016. **2**(2): p. e64.

192. Adam, B., et al., *Banff Initiative for Quality Assurance in Transplantation (BIFQUIT): reproducibility of polyomavirus immunohistochemistry in kidney allografts*. Am J Transplant, 2014. **14**(9): p. 2137-47.
193. Solomon, I.H., J.L. Hornick, and A.C. Laga, *Immunohistochemistry Is Rarely Justified for the Diagnosis of Viral Infections*. Am J Clin Pathol, 2017. **147**(1): p. 96-104.
194. Drachenberg, C.B., et al., *Histological Evolution of BK Virus-Associated Nephropathy: Importance of Integrating Clinical and Pathological Findings*. Am J Transplant, 2017. **17**(8): p. 2078-2091.
195. Masutani, K., et al., *The Banff 2009 Working Proposal for polyomavirus nephropathy: a critical evaluation of its utility as a determinant of clinical outcome*. Am J Transplant, 2012. **12**(4): p. 907-18.
196. Dadhania, D., et al., *Validation of noninvasive diagnosis of BK virus nephropathy and identification of prognostic biomarkers*. Transplantation, 2010. **90**(2): p. 189-97.
197. Mohamed, M., et al., *In kidney transplant recipients with BK polyomavirus infection, early BK nephropathy, microvascular inflammation, and serum creatinine are risk factors for graft loss*. Transpl Infect Dis, 2016. **18**(3): p. 361-71.
198. Hirsch, H.H. and P. Randhawa, *BK polyomavirus in solid organ transplantation*. Am J Transplant, 2013. **13 Suppl 4**: p. 179-88.
199. Babakir-Mina, M., et al., *Identification of the novel KI and WU polyomaviruses in human tonsils*. J Clin Virol, 2009. **46**(1): p. 75-9.
200. Wojciechowski, D. and S. Chandran, *BK Virus Infection After Kidney Transplantation: The Data Are Mounting for a Personalized Approach*. Transplantation, 2016. **100**(4): p. 703-4.
201. Zeng, G., et al., *Antigen-Specificity of T Cell Infiltrates in Biopsies With T Cell-Mediated Rejection and BK Polyomavirus Viremia: Analysis by Next Generation Sequencing*. Am J Transplant, 2016. **16**(11): p. 3131-3138.
202. Bracamonte, E., et al., *Tubular basement membrane immune deposits in association with BK polyomavirus nephropathy*. Am J Transplant, 2007. **7**(6): p. 1552-60.
203. Hever, A. and C.C. Nast, *Polyoma virus nephropathy with simian virus 40 antigen-containing tubular basement membrane immune complex deposition*. Hum Pathol, 2008. **39**(1): p. 73-9.
204. McGregor, S.M., et al., *Clinical and pathological features of kidney transplant patients with concurrent polyomavirus nephropathy and rejection-associated endarteritis*. World J Transplant, 2015. **5**(4): p. 292-9.
205. Imperiale, M. and E. Major, *Polyomaviruses*. Fields virology, 2007. **5**: p. 2263-2298.
206. McGilvray, I.D., et al., *Polyomavirus infection and acute vascular rejection in a kidney allograft: coincidence or mimicry?* Am J Transplant, 2003. **3**(4): p. 501-4.
207. Atsumi, H., et al., *A case of second renal transplantation with acute antibody-mediated rejection complicated with BK virus nephropathy*. Clin Transplant, 2010. **24 Suppl 22**: p. 35-8.
208. Batal, I., et al., *The significance of renal C4d staining in patients with BK viruria, viremia, and nephropathy*. Mod Pathol, 2009. **22**(11): p. 1468-76.

209. Bischof, N., et al., *Reducing calcineurin inhibitor first for treating BK polyomavirus replication after kidney transplantation: long-term outcomes.* Nephrol Dial Transplant, 2019. **34**(7): p. 1240-1250.
210. Sawinski, D. and J. Trofe-Clark, *BK Virus Nephropathy.* Clin J Am Soc Nephrol, 2018. **13**(12): p. 1893-1896.
211. Devresse, A., et al., *No clinical benefit of rapid versus gradual tapering of immunosuppression to treat sustained BK virus viremia after kidney transplantation: a single-center experience.* Transpl Int, 2019. **32**(5): p. 481-492.
212. Weiss, A.S., et al., *Aggressive immunosuppression minimization reduces graft loss following diagnosis of BK virus-associated nephropathy: a comparison of two reduction strategies.* Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(6): p. 1812-9.
213. Park, W.Y., et al., *Clinical Significance of Mycophenolate Mofetil Withdrawal in Kidney Transplant Recipients.* Transplant Proc, 2019. **51**(8): p. 2633-2636.
214. Cheungpasitporn, W., et al., *De novo donor-specific antibody following BK nephropathy: The incidence and association with antibody-mediated rejection.* Clin Transplant, 2018. **32**(3): p. e13194.
215. Saad, E.R., et al., *Successful treatment of BK viremia using reduction in immunosuppression without antiviral therapy.* Transplantation, 2008. **85**(6): p. 850-4.
216. Huang, G., et al., *Monitoring of polyomavirus BK replication and impact of preemptive immunosuppression reduction in renal-transplant recipients in China: a 5-year single-center analysis.* Diagn Microbiol Infect Dis, 2015. **81**(1): p. 21-6.
217. Hirsch, H.H., et al., *BK Polyomavirus Replication in Renal Tubular Epithelial Cells Is Inhibited by Sirolimus, but Activated by Tacrolimus Through a Pathway Involving FKBP-12.* Am J Transplant, 2016. **16**(3): p. 821-32.
218. Pascual, J., et al., *Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation.* J Am Soc Nephrol, 2018. **29**(7): p. 1979-1991.
219. Berger, S.P., et al., *Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study.* Am J Transplant, 2019. **19**(11): p. 3018-3034.
220. Hahn, D., et al., *Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients.* Cochrane Database Syst Rev, 2019. **12**(12): p. Cd004290.
221. Mallat, S.G., et al., *CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials.* Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(8): p. 1321-1336.
222. Kable, K., et al., *Clearance of BK Virus Nephropathy by Combination Antiviral Therapy With Intravenous Immunoglobulin.* Transplant Direct, 2017. **3**(4): p. e142.
223. Randhawa, P., et al., *Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK.* Am J Transplant, 2015. **15**(4): p. 1014-20.
224. Velay, A., et al., *Intravenous Immunoglobulin Administration Significantly Increases BKPyV Genotype-Specific Neutralizing Antibody Titers in Kidney Transplant Recipients.* Antimicrob Agents Chemother, 2019. **63**(8).

225. Myint, T.M., et al., *Polyoma BK Virus in Kidney Transplant Recipients: Screening, Monitoring, and Management*. *Transplantation*, 2022. **106**(1): p. e76-e89.
226. Anyaegbu, E.I., et al., *Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of BK viremia and nephropathy in pediatric renal transplant recipients*. *Pediatr Transplant*, 2012. **16**(1): p. E19-24.
227. Vu, D., et al., *Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of persistent BK viremia and BK virus nephropathy in renal transplant recipients*. *Transplant Proc*, 2015. **47**(2): p. 394-8.
228. Bernhoff, E., et al., *Leflunomide inhibition of BK virus replication in renal tubular epithelial cells*. *J Virol*, 2010. **84**(4): p. 2150-6.
229. Lee, B.T., et al., *Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014. **9**(3): p. 583-9.
230. Faguer, S., et al., *Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation*. *Transpl Int*, 2007. **20**(11): p. 962-9.
231. Canivet, C., et al., *Polyoma BK virus-associated nephropathy in kidney-transplant patients: Effects of leflunomide on T-cell functions and disease outcome*. *Int Immunopharmacol*, 2009. **9**(9): p. 1131-6.
232. Zaman, R.A., et al., *A novel treatment regimen for BK viremia*. *Transplantation*, 2014. **97**(11): p. 1166-71.
233. Halim, M.A., et al., *Long-Term Follow-Up of Active Treatment Versus Minimization of Immunosuppressive Agents in Patients With BK Virus-Associated Nephropathy After Kidney Transplant*. *Exp Clin Transplant*, 2016. **14**(1): p. 58-65.
234. Keller, N., et al., *Clinical utility of leflunomide for BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplant recipients: A multicenter retrospective study*. *Transpl Infect Dis*, 2019. **21**(2): p. e13058.
235. Nesselhauf, N., J. Strutt, and B. Bastani, *Evaluation of leflunomide for the treatment of BK viremia and biopsy proven BK nephropathy; a single center experience*. *J Nephrothol*, 2016. **5**(1): p. 34-7.
236. Farasati, N.A., et al., *Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system*. *Transplantation*, 2005. **79**(1): p. 116-8.
237. Cabello, V., et al., *Treatment of BK virus-associated nephropathy with Cidofovir in renal transplantation*. *Transplant Proc*, 2008. **40**(9): p. 2930-2.
238. Bjorang, O., et al., *Treatment of polyomavirus infection with cidofovir in a renal-transplant recipient*. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. **17**(11): p. 2023-5.
239. Kuypers, D.R., et al., *Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(8): p. 1997-2004.
240. Kuypers, D.R., et al., *A single-centre study of adjuvant cidofovir therapy for BK virus interstitial nephritis (BKVIN) in renal allograft recipients*. *J Antimicrob Chemother*, 2009. **63**(2): p. 417-9.
241. Wu, S.W., H.R. Chang, and J.D. Lian, *The effect of low-dose cidofovir on the long-term outcome of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. **24**(3): p. 1034-8.

242. Lopez, V., et al., *Anterior uveitis associated with treatment with intravenous cidofovir in kidney transplant patients with BK virus nephropathy*. *Transplant Proc*, 2006. **38**(8): p. 2412-3.
243. Papanicolaou, G.A., et al., *Brincidofovir for polyomavirus-associated nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Am J Kidney Dis*, 2015. **65**(5): p. 780-4.
244. Anwar, S. and D.C. Brennan, *Treatment of BK viremia after renal transplantation: are fluoroquinolones a false dawn?* *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014. **9**(3): p. 445-7.
245. Song, T.R., et al., *Fluoroquinolone prophylaxis in preventing BK polyomavirus infection after renal transplant: A systematic review and meta-analysis*. *Kaohsiung J Med Sci*, 2016. **32**(3): p. 152-9.
246. Dave, H., et al., *Toward a Rapid Production of Multivirus-Specific T Cells Targeting BKV, Adenovirus, CMV, and EBV from Umbilical Cord Blood*. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2017. **5**: p. 13-21.
247. Dasari, V., et al., *Prophylactic and therapeutic adenoviral vector-based multivirus-specific T-cell immunotherapy for transplant patients*. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2016. **3**: p. 16058.
248. Yi, S.G., R.J. Knight, and K.E. Lunsford, *BK virus as a mediator of graft dysfunction following kidney transplantation*. *Curr Opin Organ Transplant*, 2017. **22**(4): p. 320-327.
249. Ambalathingal, G.R., et al., *BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies*. *Clin Microbiol Rev*, 2017. **30**(2): p. 503-528.
250. Panou, M.M., et al., *Glibenclamide inhibits BK polyomavirus infection in kidney cells through CFTR blockade*. *Antiviral Res*, 2020. **178**: p. 104778.
251. Dieplinger, G., et al., *Onset and progression of de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies after BK polyomavirus and preemptive immunosuppression reduction*. *Transpl Infect Dis*, 2015. **17**(6): p. 848-58.
252. Everly, M.J., et al., *Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts*. *Transplantation*, 2013. **95**(3): p. 410-7.
253. Cotiguala, L., et al., *Increasing net immunosuppression after BK polyoma virus infection*. *Transpl Infect Dis*, 2021. **23**(2): p. e13472.
254. Vasudev, B., et al., *BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients*. *Kidney Int*, 2005. **68**(4): p. 1834-9.
255. Nickeleit, V. and M.J. Mihatsch, *Polyomavirus allograft nephropathy and concurrent acute rejection: a diagnostic and therapeutic challenge*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(5): p. 838-9.
256. Randhawa, P. and R. Shapiro, *Conceptual problems in the diagnosis and therapy of acute rejection in patients with polyomavirus nephropathy*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(5): p. 840.
257. Meehan, S.M., et al., *Polyoma virus infection of renal allografts: relationships of the distribution of viral infection, tubulointerstitial inflammation, and fibrosis suggesting viral interstitial nephritis in untreated disease*. *Hum Pathol*, 2005. **36**(12): p. 1256-64.

258. Jahnukainen, T., et al., *Proteomic analysis of urine in kidney transplant patients with BK virus nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(11): p. 3248-56.
259. Celik, B., et al., *Polyomavirus allograft nephropathy: sequential assessment of histologic viral load, tubulitis, and graft function following changes in immunosuppression*. Am J Transplant, 2003. **3**(11): p. 1378-82.
260. Drachenberg, C.B. and J.C. Papadimitriou, *Polyomavirus-associated nephropathy: update in diagnosis*. Transpl Infect Dis, 2006. **8**(2): p. 68-75.
261. Leeaphorn, N., et al., *Outcomes of kidney retransplantation after graft loss as a result of BK virus nephropathy in the era of newer immunosuppressant agents*. Am J Transplant, 2020. **20**(5): p. 1334-1340.
262. Cooper, J.E., et al., *Preemptive retransplant for BK virus nephropathy without concurrent transplant nephrectomy*. Transplantation, 2010. **90**(3): p. 331-2.
263. Huang, J., et al., *Kidney retransplantation for BK virus nephropathy with active viremia without allograft nephrectomy*. J Nephrol, 2015. **28**(6): p. 773-7.
264. Hirsch, H.H. and E. Ramos, *Retransplantation after polyomavirus-associated nephropathy: just do it?* Am J Transplant, 2006. **6**(1): p. 7-9.
265. Womer, K.L., et al., *Preemptive retransplantation for BK virus nephropathy: successful outcome despite active viremia*. Am J Transplant, 2006. **6**(1): p. 209-13.
266. Malik, O., et al., *Prevalence, Risk Factors, Treatment, and Overall Impact of BK Viremia on Kidney Transplantation*. Transplant Proc, 2019. **51**(6): p. 1801-1809.
267. O'Grady, J.G., et al., *Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile-duct syndrome after liver transplantation*. Lancet, 1988. **2**(8606): p. 302-5.
268. Mañez, R., et al., *The influence of HLA matching on cytomegalovirus hepatitis and chronic rejection after liver transplantation*. Transplantation, 1993. **55**(5): p. 1067-71.
269. Schnitzler, M.A., et al., *Cytomegalovirus disease after prophylaxis with oral ganciclovir in renal transplantation: the importance of HLA-DR matching*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(3): p. 780-5.
270. Fink, J.C., et al., *THE INCREASED INCIDENCE OF BK POLYOMA VIRUS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS TREATED WITH PROGRAF®.: Abstract# 1051*. Transplantation, 2000. **69**(8): p. S385.
271. Jacobi, J., et al., *BK viremia and polyomavirus nephropathy in 352 kidney transplants; risk factors and potential role of mTOR inhibition*. BMC Nephrol, 2013. **14**: p. 207.
272. Goldstein, C.S., et al., *Analysis of peritoneal macrophages in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients*. Kidney Int, 1984. **26**(5): p. 733-40.
273. Kotton, C.N., et al., *The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation*. Transplantation, 2024. **108**(9): p. 1834-1866.
274. Mitterhofer, A.P., et al., *Polyomavirus BK infection in end-stage renal disease: analysis of viral replication in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis*. Transplant Proc, 2012. **44**(7): p. 1869-72.

275. Griveas, I., et al., *Comparative analysis of immunophenotypic abnormalities in cellular immunity of uremic patients undergoing either hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Ren Fail, 2005. **27**(3): p. 279-82.
276. Griveas, I., et al., *Lymphocytes subsets in the course of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)*. Ren Fail, 2004. **26**(6): p. 641-6.
277. Mancinelli, L.M., et al., *The pharmacokinetics and metabolic disposition of tacrolimus: a comparison across ethnic groups*. Clin Pharmacol Ther, 2001. **69**(1): p. 24-31.
278. Brennan, D.C., et al., *Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation*. N Engl J Med, 2006. **355**(19): p. 1967-77.
279. Huang, H.F., et al., *Basiliximab versus rabbit antithymocyte globulin as induction therapy for living-related renal transplantation: a single-center experience*. Int Urol Nephrol, 2016. **48**(8): p. 1363-1370.
280. Esmaili, H., et al., *BK virus nephropathy is not always alone*. J Renal Inj Prev, 2016. **5**(1): p. 12-6.
281. Sachdeva, M.S., et al., *The high incidence of BK polyoma virus infection among renal transplant recipients in India*. Transplantation, 2004. **77**(3): p. 429-31.
282. Dharnidharka, V.R., W.S. Cherikh, and K.C. Abbott, *An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States*. Transplantation, 2009. **87**(7): p. 1019-26.
283. Jamboti, J.S., *BK virus nephropathy in renal transplant recipients*. Nephrology (Carlton), 2016. **21**(8): p. 647-54.
284. Lanot, A., et al., *Infections à BK virus en transplantation rénale*. Néphrologie & Thérapeutique, 2016. **12**(2): p. 76-85.
285. Kayaş, K., *Böbrek transplantlı hastalarda BK virüs infeksiyonundaki yaklaşımlarının karşılaştırılması*.
286. Ekberg, H., et al., *Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation*. N Engl J Med, 2007. **357**(25): p. 2562-75.
287. Ramos, E., et al., *BK virus nephropathy diagnosis and treatment: experience at the University of Maryland Renal Transplant Program*. Clinical Transplants, 2002: p. 143-153.
288. Buehrig, C.K., et al., *Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy*. Kidney international, 2003. **64**(2): p. 665-673.
289. Gerbase, M.W., et al., *Pharmacokinetics of mycophenolic acid associated with calcineurin inhibitors: long-term monitoring in stable lung recipients with and without cystic fibrosis*. The Journal of heart and lung transplantation, 2003. **22**(5): p. 587-590.
290. Remuzzi, G., et al., *Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine for Prevention of Chronic Allograft Dysfunction in Renal Transplantation: The MYSS Follow-Up Randomized, Controlled Clinical Trial*. Journal of the American Society of Nephrology, 2007. **18**(6): p. 1973-1985.
291. Haririan, A., et al., *Polyomavirus nephropathy in native kidneys of a solitary pancreas transplant recipient*. Transplantation, 2002. **73**(8): p. 1350-3.
292. Naesens, M., D.R.J. Kuypers, and M. Sarwal, *Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2009. **4**(2): p. 481-508.

293. Höcker, B. and B. Tönshoff, *Treatment strategies to minimize or prevent chronic allograft dysfunction in pediatric renal transplant recipients: an overview*. Paediatr Drugs, 2009. **11**(6): p. 381-96.
294. Kim, Y.J., et al., *Impact of combined acute rejection on BK virus-associated nephropathy in kidney transplantation*. J Korean Med Sci, 2013. **28**(12): p. 1711-5.
295. Herman, J., et al., *Polyomavirus infection in pediatric renal transplant recipients: evaluation using a quantitative real-time PCR technique*. Pediatr Transplant, 2004. **8**(5): p. 485-92.
296. Randhawa, P., et al., *Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(3): p. 1176-80.
297. Mengel, M., et al., *Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2003. **18**(6): p. 1190-1196.
298. Halloran, P.F., *Immunosuppressive drugs for kidney transplantation*. N Engl J Med, 2004. **351**(26): p. 2715-29.
299. Seifert, M.E., et al., *Polyomavirus Reactivation and Immune Responses to Kidney-Specific Self-Antigens in Transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(4): p. 1314-1325.
300. Sawinski, D., et al., *Persistent BK viremia does not increase intermediate-term graft loss but is associated with de novo donor-specific antibodies*. J Am Soc Nephrol, 2015. **26**(4): p. 966-75.
301. Benavides, C.A., et al., *BK virus-associated nephropathy in sirolimus-treated renal transplant patients: incidence, course, and clinical outcomes*. Transplantation, 2007. **84**(1): p. 83-8.
302. Liacini, A., et al., *Anti-BK Virus Mechanisms of Sirolimus and Leflunomide Alone and in Combination: Toward a New Therapy for BK Virus Infection*. Transplantation, 2010. **90**(12): p. 1450-1457.
303. Şanal, Ö., *Böbrek nakli hastalarındaki BK virüs enfeksiyonunda immünsupresyon tedavisine mtor (mammalian target of rapamycin) inhibitörlerinin eklenmesinin etkisi*.
304. Polanco, N., et al. *Everolimus-based immunosuppression therapy for BK virus nephropathy*. in *Transplantation proceedings*. 2015. Elsevier.
305. Diekmann, F., A. Andrés, and F. Oppenheimer, *mTOR inhibitor-associated proteinuria in kidney transplant recipients*. Transplant Rev (Orlando), 2012. **26**(1): p. 27-9.
306. Saurina, A., et al., *Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft dysfunction: changes in glomerular haemodynamics and proteinuria*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2006. **21**(2): p. 488-493.
307. Van den Akker, J.M., J.F. Wetzels, and A.J. Hoitsma, *Proteinuria following conversion from azathioprine to sirolimus in renal transplant recipients*. Kidney international, 2006. **70**(7): p. 1355-1357.
308. Guba, M., et al., *Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor*. Nature medicine, 2002. **8**(2): p. 128-135.


309. Oroszlán, M., et al., *Sirolimus and everolimus reduce albumin endocytosis in proximal tubule cells via an angiotensin II-dependent pathway*. *Transplant immunology*, 2010. **23**(3): p. 125-132.
310. Egli, A., et al., *Inhibition of Polyomavirus BK-Specific T-Cell Responses by Immunosuppressive Drugs*. *Transplantation*, 2009. **88**(10): p. 1161-1168.
311. Ritter, M.L. and L. Pirofski, *Mycophenolate mofetil: effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity*. *Transpl Infect Dis*, 2009. **11**(4): p. 290-7.
312. Sawinski, D., et al., *Persistent BK Viremia Does Not Increase Intermediate-Term Graft Loss but Is Associated with De Novo Donor-Specific Antibodies*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2015. **26**(4): p. 966-975.


8. EKLER

8.1. Ek-1: Veri Toplama Formu

Hasta kodu	
Cinsiyet	
Boy	
Kilo	
Vücut kitle indeksi	
Primer tanı	
Primer tanı yaşı	
Pretransplant diyaliz öyküsü	
Transplantasyon tarihi	
Transplant yaşı	
Transplantasyon tarihi	
Kadavra veya canlı donörden nakil	
Biyopsi ile saptanmış rejeksiyon öyküsü	
Ek hastalıklar	
Serum Kreatinin, GFH	
Serum fosfor düzeyi	
Serum kalsiyum düzeyi	
Serum potasyum düzeyi	
Hemoglobin seviyesi	
D-vit	
GFR	
ESR	
CRP	
BK Virus Enfeksiyon Tanısı Öncesinde Kullanılan immunsupresif ilaçlar ve kullanım süresi, dozu	
BK Virus Enfeksiyon Tanısı Öncesinde Almış Olduğu Kümülatif glukokortikoid dozu	
Post-Nakil BK virus Enfeksiyon Tanı Tarihi	
Post-Nakil BK virus Enfeksiyon Tanı Şekli	
BK virus Enfeksiyon Tanısı Sonrasında Aldığı İmmunsupresif tedavi	
BK virus Enfeksiyon Klerensi Sonrasında Aldığı İmmunsupresif tedavi	
BK virus Enfeksiyon Sonrası Greft Kaybı Olup / Olmadığı	
BK virus Enfeksiyon Sonrası Ölüm Olup / Olmadığı	
Son Kontrol Tarihi	
Hastaların takip süresi	

8.2. Ek-2: Etik Kurul Formu

Şişli Etiler Hastanesi
Sayı: E.14069557-05001.04
0000327230

0000327230


HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
19.12.2023	2023/09	2023/09-31
Araştırma Numarası : SBA 23/481		Değerlendirme Tarihi : 19.12.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Tolga YILDIRIM'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Fatih ERCAN'ın uzmanlık tezi olan, SBA 23/481 kayıt numaralı "*Böbrek Nakil Hastalarında BK Virüs Enfeksiyonu Tedavisi Sonrası İmmüsupresif Tedavinin Retrospektif Değerlendirilmesi*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 1999 – 30 Kasım 2023 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 01 Ocak 2024 – 01 Eylül 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

İZİNLİ

Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı	Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN Kurul Üyesi	Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi
Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi	KATILMADI Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi	Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ Kurul Üyesi	Prof. Dr. Betül ÇELEBİ SALTIK Kurul Üyesi
Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Gülten IŞIK KOÇ Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Melike Hacer ÖZKAN Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz ALAN Kurul Üyesi			