



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BÖBREK NAKİL SONRASI BKV ENFEKSİYONU;
İMMUNSUPRESİF VE TEDAVİ YÖNETİMİ**

MURAT AYBERK NARİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Borçak Çağlar Ruhi

İSTANBUL-2025



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BÖBREK NAKİL SONRASI BKV ENFEKSİYONU;
İMMUNSUPRESİF VE TEDAVİ YÖNETİMİ**

MURAT AYBERK NARİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Borçak Çağlar Ruhi

İSTANBUL-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

___/06/2025

Murat Ayberk Narin

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yolumu aydınlatan, mesleki gelişimimde her zaman yanımda olan, çok değerli hocam Prof. Dr. Yıldız Hoca'ya,

Tez çalışmamın her aşamasında bilimsel katkıları, sabrı ve yönlendirmeleriyle desteğini esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Borçak Çağlar Ruhi'ye,

Ana bilim dalı başkanımız, şefkati, desteği ve anlayışıyla her zaman yanımda olan Prof. Dr. Sevgi Hoca'ya,

Asistanlığımın ilk aylarından itibaren birlikte çalışma fırsatı bulduğum, disiplini ve yüksek motivasyonu bana örnek olan Prof. Dr. İftihar Köksal'a,

Bilgilerini paylaşmaktan çekinmeyen, öğretme isteği ve yaklaşımlarıyla bana farklı bakış açıları kazandıran, bilgi birikimleriyle daima katkı sunan Dr. Öğr. Üyesi Ant Uzay ve Dr. Fatih Oğuz Önder'e,

Nöbetlerde ve hasta yönetiminde desteğini her zaman hissettiren, yoğun bakım tecrübesiyle yol gösteren Uzm. Dr. Fadıl Havas'a,

Eğitim hayatım boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve bu yolculukta her zaman yanımda olan, sabrıyla ve sevgisiyle bana güç veren yol arkadaşım Aybüke Erman'a

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ	5
2 GENEL BİLGİLER	8
2.1 Kronik Böbrek Yetmezliği.....	8
2.1.1 Evreleme	8
2.1.2 Epidemiyoloji	10
2.1.3 Risk faktörleri.....	11
2.2 Son Dönem Böbrek Yetmezliği.....	12
2.3 Böbrek Nakli	12
2.4 Böbrek Naklinde İmmünolojik Değerlendirme	13
2.4.1 HLA (human leukocyte antigen) sistemi ve böbrek naklindeki önemi ...	13
2.4.2 HLA uyumsuzluklarının immünolojik riskleri	14
2.4.3 HLA uyumu ve transplant başarısına etkisi	14
2.4.4 Kompleman bağımlı sitotoksikite (KBS) crossmatch testi	15
2.4.5 Akım sitometrisi tabanlı crossmatch	15
2.4.5.1 Panel reaktif antikor (PRA) testi	16
2.4.5.2 Tekli antijen bazlı solid faz testler (single antigen bead assay - SAB)..	16
2.5 Böbrek Naklinde İmmünesupresif Tedaviye Genel Bakış.....	17
2.6 İndüksiyon Tedavileri	19
2.6.1 Basiliximab (IL-2 reseptör antagonisti).....	19
2.6.2 Anti-timosit globulin	20
2.7 Böbrek Naklinde İndüksiyon Tedavisi Preoperatif ve İntraoperatif Dönem	22
2.8 İdame Tedavileri.....	24
2.8.1 Takrolimus+MMF+Steroid	24
2.8.2 Takrolimus	25
2.8.3 Mikofenolat mofetil	27
2.8.4 Everolimus	28
2.8.5 Kortikosteroidler (prednizon, metilprednizolon)	29

2.9	Yüksek İmmünolojik Risk ve Desensitizasyon Stratejileri.....	31
2.10	Ritüksimab ve BKV Reaktivasyonu	32
2.10.1	BK virüsü genel bilgiler	34
2.10.1.1	BKV yapısı ve türleri	34
2.10.1.2	BKV isimlendirmesi ve tarihçesi.....	34
2.10.1.3	BKV bulaş yolları	34
2.10.1.4	BKV patogenezi	35
2.10.1.5	BKV prevalansı ve risk faktörleri.....	35
2.10.2	BKV ile ilişkili nefropati (BKVN).....	37
2.10.3	BKVN taramanın önemi	37
2.10.4	Böbrek biyopsisi ve histolojik bulgular	38
2.10.5	İdrar ve serumda BKV DNA PCR tespiti PCR.....	39
2.10.6	BKV klinik seyir	39
2.10.7	İmmüsupresif tedavi yönetimi ve BKV	42
2.10.7.1	Alternatif immüsupresif tedavi rejimleri.....	43
2.10.8	Antiviral tedaviler	45
2.10.8.1	Leflunomid	45
2.10.8.2	Sidofovir	47
2.10.8.3	Florokinolonlar	48
2.10.8.4	İntravenöz immünglobulinler	48
2.10.9	Re-transplantasyon	49
3	GEREÇ ve YÖNTEM	51
3.1	Araştırmanın Amacı.....	51
3.2	Araştırmanın Türü ve Tanımı.....	51
3.3	Çalışmaya alınma kriterleri.....	52
3.4	Çalışmadan Dışlama Kriterleri	52
3.5	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi BKV İdrar ve Kan DNA PCR Tarama ve Tedavi Protokolü	52
3.6	Hastaları BKV Enfeksiyonu Varlığını Kabul Etme Kriterleri ve Nedeni..	53
3.7	Etik Kurul Onayı.....	53
3.8	İstatiksel Analiz.....	54
4	BULGULAR	55
5	TARTIŞMA.....	72
6	SONUÇ	83
7	KAYNAKLAR.....	84
8	EKLER	94
EK 1.	Etik Kurul Kararı	94

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ABCG2	ATP Bağlayıcı Taşıyıcı G Subgrubu 2
ABO	Kan Grubu Uyumu
AKO	Albümin-Kreatinin Oranı
AMR	Antikorla İlişkili Red
ASTC	Akım Sitometrisi Tabanlı Crossmatch
ATG	Antitimosit Globulin
AZA	Azatioprin
BKPyV	BK Poliomavirüsü
BKV	BK Virüsü
BKVN	BK Virüs Nefropatisi
BKVU	BK Virürisi
BKV_B	BK Virüs Kan
BKV_U	BK Virüs İdrar
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	Kan Üre Azotu
CD20	Küme Farklılaşması 20
CD8	Küme Farklılaşması 8
CKD-EPI	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği
CMV	Sitomegalovirüs
CNİ	Kalsinörin İnhibitörü
CXCR3	CXC Motifli Kemokin Reseptörü 3
CYP2C19	Sitokrom P450 2C19
DSA	Donöre Spesifik Antikor
EGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EVR	Everolimus
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FOXP3	Forkhead Box P3
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	Hemodiyaliz

HDL-K	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HPRA	Hesaplanmış Panel Reaktif Antikor
HT	Hipertansiyon
IL-2	İnterlökin-2
IL-2R	İnterlökin-2 Reseptörü
IL2RA	İnterlökin-2 Reseptör Antagonisti
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
JC	John Cunningham Virüsü
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBS	Kompleman Bağımlı Sitotoksisite
KDIGO	Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirme Girişimi
KR	Kreatinin
MDRD	Diyetle Modifikasyon Yoluyla Böbrek Hastalığı Denklemi
MMF	Mikofenolat Mofetil
MRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MTOR	Memelilerde Rapamisin Hedefi
OPTN/SRTR	Organ Temini ve Transplantasyon Ağı / Bilimsel Kayıt
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PD	Periton Diyalizi
PRA	Panel Reaktif Antikor
PyVAN	Poliomavirüsle İlişkili Nefropati
RCNI	Düşük Doz Kalsinörin inhibitörü
RCSA	Düşük Doz Siklosporin
SAB	Tekli Antijen Solid Faz Test
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SV40	Simian Virüs 40
TAK	Takrolimus
TCMR	T Hücre Aracılı Red
TGF-B	Transforming Growth Factor Beta
TREG	Düzenleyici T Hücreleri
USRDS	Amerika Birleşik Devletleri Renal Veri Sistemi

VKİ Vücut Kitle İndeksi
VP1 Viral Protein 1



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu..	10
Şekil 2. Risk faktörleri	36
Şekil 3. BKV PCR takip şeması.....	38
Şekil 4. BK pozitif ve negatif hastalarda takrolimus düzeyleri	61
Şekil 5. Tedaviye yanıt gruplarına göre kreatinin dağılımı.....	69



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Dağılım böbrek nakli alıcılarının demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı	55
Tablo 2. İndükisyon dağılımı	56
Tablo 3. BK virüs ilişkili enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin univaryant analizi	57
Tablo 4. BK pozitifliği ile ilişkili faktörlerin multivariate lojistik regresyon analizi	58
Tablo 5. Everolimus bazlı tedavi uygulanan hastalarda virolojik yanıt dağılımı	59
Tablo 6. Everolimus temelli tedaviye yanıt vermeyen hastalarda uygulanan ek tedavi modalitelerine göre virolojik yanıt dağılımı	60
Tablo 7. BK pozitif ve negatif hastalarda takrolimus düzeylerinin uzun dönem seyri	60
Tablo 8. BK virüs pozitif hastalarda patoloji bulguları ve rejeksiyon türlerinin dağılımı	62
Tablo 9. Everolimus tedavisi alan hastalarda kan düzeylerinin zaman içinde değişimi	63
Tablo 10. Tedavi süreci boyunca idrar BKV DNA düzeylerinin değerlendirilmesi....	64
Tablo 11. Tedavi süreci boyunca kan BKV DNA düzeylerinin değerlendirilmesi.....	65
Tablo 12. BK virüs pozitif ve negatif böbrek nakli alıcılarında serum kreatinin değerlerinin uzun süreli seyri ve istatistiksel analizi	66
Tablo 13. BK virüs pozitif ve negatif alıcılarda proteinüri düzeylerinin zaman içinde karşılaştırılması	67
Tablo 14. Tedaviye yanıt gruplarına göre kreatinin değerlerinin karşılaştırılması	68
Tablo 15. Tedaviye yanıt gruplarına göre proteinüri değerlerinin karşılaştırılması ..	70

ÖZET

Böbrek Nakil Sonrası BKV Enfeksiyonu; İmmünespresif ve Tedavi Yönetimi

AMAÇ: Bu tez çalışmasının primer amacı, böbrek nakli sonrasında tarama ile erken dönemde saptanan BKV enfeksiyonunun tedavisi ve BKV nefropatiye ilerlemesini engellemede standart idame immünespresif tedavinin (standart doz kalsinörin inhibitörü, MMF ve steroid), MMF kesilerek, kalsinörin doz azaltımı ile sağlanan mTOR inhibitör temelli everolimus, düşük doz kalsinörin inhibitör ve steroid kombinasyonuna değiştirilmesinin etkinliğinin araştırılmasıdır. Çalışmanın sekonder amacı, immünespresif modifikasyona yanıt vermeyen hastalarda BKV enfeksiyonu üzerine etkili olduğu gösterilmiş IVIG, sidofovir ve bunların çeşitli kombinasyonlarının etkinliğinin değerlendirilmesidir.

YÖNTEM: 2015–2024 yılları arasında Acıbadem Atakent Hastanesi'nde böbrek nakli uygulanmış toplam 615 erişkin alıcının verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. İzlem sürecinde plazma veya idrarda PCR ile BKV pozitifliği saptanan 92 hasta tanımlanmış ve bu alt grup üzerinde tedavi yanıt analizleri yapılmıştır.

BULGULAR: Toplam 615 böbrek nakli alıcısının %15'inde BKV pozitifliği saptanmıştır. BKV pozitif grupta yaş ortalaması, HLA uyumsuzluk sayısı ve ATG ile indüksiyon oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,027$; $p=0,009$; $p=0,006$). Bu hastalardan 81'ine uygulanan everolimus + düşük doz takrolimus tedavisi ile %70,4 oranında tam, %8,6 oranında parsiyel olmak üzere toplam %79,0 virolojik yanıt elde edilmiştir. Tedaviye yanıtız kalan 17 hastanın 16'sına uygulanan ek antiviral tedaviler sonucunda toplam yanıt oranı %68,7 olarak belirlenmiştir. Altıncı aydan itibaren plazma ve idrar BKV DNA düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,01$). BKV pozitif grupta, 24. ay ve son dönem kreatinin düzeyleri ile proteinüri düzeyleri negatif gruba kıyasla anlamlı biçimde yüksekti (sırasıyla $p=0,037$; $p=0,037$). Ayrıca, tedaviye yanıtız kalan hastalarda 12. ve 24. ay kreatinin düzeyleri ($p=0,009$; $p=0,001$) ve 24. ay proteinüri düzeyleri ($p=0,037$) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

SONUÇ: Everolimus temelli tedavi uygulanan 81 hastada, %70,4 oranında tam, %8,6 oranında parsiyel olmak üzere toplam %79,0 virolojik yanıt elde edilmiştir. Tedaviye dirençli seyir gösteren 17 hastanın 16'sına uygulanan ek antiviral tedaviler sonucunda toplam yanıt oranı %68,7 olarak belirlenmiştir. Everolimus + düşük doz takrolimus kombinasyonunun, BKV enfeksiyonunun kontrolü ve greft fonksiyonlarının korunmasında etkili olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: BK virüsü, Everolimus, Böbrek nakli, Takrolimus dozu azaltımı
Antiviral tedavi



ABSTRACT

Management of BKV Infection Following Kidney Transplantation: Immunosuppressive Strategies and Treatment Outcomes

OBJECTIVE: The primary objective of this thesis was to evaluate the efficacy of switching from standard maintenance immunosuppressive therapy (standard-dose calcineurin inhibitor, mycophenolate mofetil, and corticosteroid) to an mTOR inhibitor-based regimen (everolimus, low-dose calcineurin inhibitor, and corticosteroid) in the treatment of post-transplant BK virus (BKV) infection and in preventing progression to BKV nephropathy following kidney transplantation. The secondary objective was to assess the effectiveness of adjunctive antiviral therapies, including intravenous immunoglobulin (IVIG), cidofovir, and their combinations, in patients who were unresponsive to immunosuppressive modification.

METHODS: This retrospective study analyzed data from 615 adult kidney transplant recipients who underwent transplantation at Acibadem Atakent Hospital between 2015 and 2024. Among these, 92 patients were identified as BKV-positive via plasma or urine PCR during follow-up, and treatment response analyses were performed in this subgroup.

RESULTS: BKV positivity was identified in 15% of 615 kidney transplant recipients. Compared to BKV-negative patients, the BKV-positive group had significantly higher mean age, HLA mismatch count, and frequency of induction therapy with anti-thymocyte globulin (ATG) ($p=0.027$; $p=0.009$; $p=0.006$, respectively). Among 81 patients treated with everolimus and low-dose tacrolimus, complete and partial virological responses were achieved in 70.4% and 8.6% of cases, respectively, yielding an overall response rate of 79.0%. Among the 17 patients with no initial response, 16 received additional antiviral therapy, resulting with an overall response rate of 68.7%. A significant reduction in BKV DNA levels in both plasma and urine were observed from the sixth month onwards ($p<0.01$). At month 24 post-transplant and the end of follow-up, serum creatinine and proteinuria levels were significantly higher in the

BKV-positive group compared to the BKV-negative group (both $p=0.037$). Additionally, in patients non-responding, serum creatinine levels at months 12 and 24 post-transplant ($p=0.009$; $p=0.001$) and proteinuria levels at month 24 ($p=0.037$) were significantly elevated.

CONCLUSION: Among the 81 patients treated with the everolimus-based regimen, 79.0% achieved a virological response, with 70.4% demonstrating complete and 8.6% partial response. In patients unresponsive to initial therapy, the addition of antiviral agents led to a total response rate of 68.7%. The combination of everolimus and low-dose tacrolimus appears to be effective in controlling BKV replication and preserving graft function in kidney transplant recipients.

Keywords: BK virus, Everolimus, Kidney transplantation, Tacrolimus dose reduction, Antiviral therapy

1 GİRİŞ VE AMAÇ

BK virüsü, çift sarmallı bir DNA virüsüdür ve genellikle çocukluk döneminde asemptomatik enfeksiyona yol açar. Daha sonra, özellikle böbrek epiteli dahil olmak üzere, konakçı vücudunda latent halde yaşayabilmektedir. Normal popülasyonda BK virüsü seropozitifliğinin oranının %80-90 seviyesinde olduğu çalışmalar sonucu tahmin edilmektedir (1). İmmün sistemi sağlıklı kişilerde latent kalan ve klinik hastalık belirtisi oluşturmeyen BKV, böbrek nakilli hastalarda uygulanan immünsüpresif tedaviler sonucunda enfeksiyonlara neden olabilmektedir (2). BKVN, böbrek nakli yapılan hastalarda greft kaybının başlıca nedenlerinden biri olup, alıcıların yaklaşık %1-10'unda ortaya çıkmaktadır. BKV reaktivasyonu genellikle nakil sonrası ilk yıl içinde gözlemlenirken, 5 yıllık takip sürecinde böbrek nakli alıcıların %6'sına kadar BKVN gelişebileceği rapor edilmiştir (3, 4).

BK virüsü ile ilişkili önemli klinik enfeksiyonların büyük bir kısmı sistemik semptomlara yol açmamaktadır. Böbrek nakli alıcılarında enfeksiyonun tipik seyri sırasıyla virüri, viremi ve ardından BKVN olarak tanımlanmaktadır. BK virüsünün en yaygın ve erken belirtisi, naklin ilk yılı içerisinde hastaların %50'sine kadarında görülen virüridir; ancak vakaların büyük çoğunluğunda viremiye ilerleme gerçekleşmemektedir. Viremi, nakilden sonraki ilk altı ayda alıcıların %10-30'unda, daha sonraki dönemlerde ise %5-10'unda görülmektedir. Viremi, virüriye kıyasla BKVN'a ilerleme açısından daha güçlü bir öngörücü olarak kabul edilmektedir (5).

Böbrek nakli sonrası immünsüpresyon tedavilerin, BK virüsü (BKV) reaktivasyonunun en önemli risk faktörlerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalarda, kalsinörin inhibitörleri arasında, takrolimus kullanımının siklosporine kıyasla daha yüksek BKV riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu amaçla dikkat çeken DIRECT çalışması, takrolimus ve siklosporini karşılaştıran prospektif, açık etiketli ve randomize kontrollü bir araştırma olarak önem kazanmaktadır. Çalışmada, nakilden 6 ay sonra BK viremi insidansı takrolimus grubunda %16,3, siklosporin grubunda ise %10,6 olarak rapor edilmiştir. Buna karşılık, mTOR inhibitörlerinin daha az immünsüpresif etkileri nedeniyle daha düşük

BK viremi riski ile bağlantılı olabileceğide belirtilmektedir. Bu bulgular, immünsüpresyon stratejilerinin BK viremi riskini yönetmede kritik bir rol oynadığını vurgulamaktadır (1, 5).

BK viremi, immünsüpresyon seviyesinin bir göstergesi olup, BKVN gelişimi bağlamında tüm immünsüpresif ajanlar veya kombinasyonları dikkatle değerlendirilmelidir. İleri yaş, diyabet ve belirli HLA-C allelleri gibi faktörler, BK virüs enfeksiyonu riskini artırabilir. Donör-alıcı uyumu açısından, BK virüsü için donör pozitif ve alıcı negatif serokonversiyon, enfeksiyon gelişimi için yüksek risk taşır. ABO uyumsuzluğu, HLA uyumsuzluğu, gecikmiş greft fonksiyonu, böbrek reddi veya iskemisi ve üreter stent yerleştirilmesi de risk faktörleri arasındadır. Donör faktörleri açısından, BK virüsüne karşı azalmış bağışıklık yanıtı ve transplantasyon öncesi BK virüsü varlığı, önemli unsurlardır (5).

Rutin BK virüs taraması, BK virüs veya viremi semptomu görülen hastalarda allotransplant kayıplarını önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (2).

BK virüs enfeksiyonu, transplantasyon sonrası dönemde böbrek işlev bozukluğuna neden olabilen ciddi ve zorlu bir komplikasyon olarak önemini korumaktadır. Bu enfeksiyonun yönetiminde temel strateji, immünosupresyon düzeyinin dikkatlice azaltılmasıdır (6).

İmmünsüpresyonun azaltılması, BK virüsüne (BKV) özgü hücrel bağışıklık yanıtlarını güçlendirerek greftteki BKV replikasyonunu sınırlamaktadır. Günümüzde BK virüs enfeksiyonunun tedavisinde ilk basamak yaklaşım immünsüpresyonun azaltılmasıdır ve mevcut tedavi yöntemleri arasında en etkili seçenek olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, immünsüpresyon azaltılmasının etkinliği hastadan hastaya önemli farklılıklar gösterebilmekte; bazı olgularda tek başına yeterli olmamakta, ek tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca immünsüpresyonun azaltılması sonrası akut rejeksiyon gelişme riski bulunmaktadır (7).

Tedaviye yönelik yardımcı seçenekler arasında sidofovir, leflunomid ve intravenöz immüoglobulinler bulunmakla birlikte, bu tedavilerin klinik çalışmalarda etkinliği kesin olarak kanıtlanmamıştır. PyVAN sonrası gerçekleştirilen retransplantasyon genellikle olumlu sonuçlar vermektedir. Ancak, BKV tekrarlama riskinin olması nedeniyle bu hastaların düzenli ve yakın takibi büyük önem taşımaktadır (7).

Bu çalışmanın temel amacı, böbrek nakli sonrası standart immüsupresif tedavi altında (steroid + takrolimus + mikofenolat mofetil) BK virüs (BKV) enfeksiyonu gelişen hastalarda, standart immüsupresif tedavi yerine, düşük doz takrolimus ile kombine edilmiş mTOR inhibitörü (everolimus) bazlı tedaviye geçişin; BK virüs replikasyonu, BK virüs nefropatisi (BKVN), akut rejeksiyon insidansı ve uzun dönem böbrek grefti sağ kalımı üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Ayrıca çalışmada, BKV enfeksiyonunun yönetiminde immüsupresif tedavi modifikasyonlarının etkinliği detaylı şekilde analizi ve immüsupresyon modifikasyonuna ek olarak kullanılan diğer antiviral tedavilerin sonuçları ile BKV enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörleri belirlenerek klinik pratiğe alternatif yaklaşımlar sunulması hedeflenmektedir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek hastalığı, çeşitli nedenlere bağlı olarak böbrekte yapısal ve işlevsel değişikliklerle karakterize ilerleyici bir durumdur. Kronik böbrek hastalığı genellikle, böbrek fonksiyonlarında azalma (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] <60 mL/dk/1,73 m²) veya böbrek hasarının göstergeleri olan albüminüri, hematüri ya da laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen anormalliklerin en az 3 ay boyunca devam etmesi olarak tanımlanır (8).

- GFR'nin 60 mL/dk/1,73 m²'nin altında olması,
- Albüminüri (örneğin, 24 saatlik idrarda albümin ≥ 30 mg veya idrar albümin/kreatinin oranı [AKO] ≥ 30 mg/g),
- Böbrek hasarını düşündüren idrar sedimenti, histoloji veya görüntüleme bulgularındaki anormallikler,
- Renal tübüler bozukluklar,
- Böbrek nakli öyküsü.

Böbrek hastalığının süresi belirsiz olduğunda, kronik böbrek hastalığı (KBH) ile akut böbrek hasarını (2–7 gün içinde meydana gelen böbrek fonksiyonundaki değişim) ve akut böbrek hastalığını (≤ 3 aydır devam eden böbrek hasarı veya azalmış böbrek fonksiyonu) ayırt etmek için tekrar değerlendirmeler yapılmalıdır. KBH'nin etiyojisi, hastanın klinik geçmişi, fizik muayenesi ve idrar bulguları doğrultusunda değerlendirilmelidir (9).

2.1.1 Evreleme

KBH tanısı konulduktan sonraki adım, evrelemenin yapılmasıdır. Evreleme; GFR, albüminüri düzeyi ve KBH'nin nedenine dayanarak belirlenir.

GFR, iyoheksol veya iyotalamat gibi ajanların klerensi ile doğrudan ölçülebilirken, laboratuvar denklemlerinin geliştirilmesi klinik uygulamada önemli bir kolaylık sağlamıştır. Özellikle CKD-EPI ve MDRD formülleri, doğrudan GFR ölçümüne olan ihtiyacı önemli ölçüde azaltmıştır. Günümüzde klinik laboratuvarlar, rutin olarak filtrasyon belirteçlerine dayalı tahmini GFR'yi raporlamaktadır. Bu süreçte en sık kullanılan filtrasyon göstergelerinden biri, kreatin metabolizmasının 113 daltonluk bir yan ürünü olan kreatinindir. Dünyada, yaygın Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İş birliği (CKD-EPI 2009) tarafından üretilen kreatinin denklemi tercih edilmektedir (9).

Albüminüri, ideal olarak idrar albümin-kreatinin oranı (AKO) ile değerlendirilmelidir. Albüminüri evrelemesi şu şekilde sınıflandırılır: A1 (idrar AKO <30 mg/g), A2 (30–300 mg/g) ve A3 (>300 mg/g). Kılavuzlar, kronik böbrek hastalığının (KBH) evrenmesinde idrar protein-kreatinin oranı yerine idrar albümin-kreatinin oranının (AKO) kullanılmasını önermektedir. Bu yaklaşım, hastalığın daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Bunun nedeni, idrar AKO analizlerinin daha yüksek standardizasyon olasılığına sahip olması ve düşük albüminüri değerlerinde daha iyi hassasiyet sağlamasıdır. En doğru ölçümler, gün boyunca idrar albümin atılımında görülen değişkenlik nedeniyle, genellikle ilk sabah alınan numunelerden veya 24 saatlik idrar toplamalarından elde edilir. Ancak, ilk tarama aşamasında rastgele alınan numuneler de kabul edilebilir.

İdrar protein-kreatinin oranı ile karşılaştırıldığında, idrar AKO'sinin glomerüler patolojinin daha hassas ve özgül bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni, üromodulin gibi bazı idrar proteinlerinin normal fizyolojide mevcut olması ve hatta koruyucu bir rol oynayabilmesidir.

Kronik böbrek hastalığı tanısı konulan tüm hastalarda, böbrek morfolojisini değerlendirmek ve post-renal sebepleri dışlamak amacıyla böbrek ultrasonuyla görüntüleme yapılması önerilmektedir (9).

				Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/gr <3 mg/mmol	30-300 mg/gr 3-30 mg/mmol	>300 mg/gr >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1.73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif- orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta- şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Şekil 1. GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu (10)

2.1.2 Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığının (KBH) küresel yaygınlığına ilişkin yapılan araştırma sonuçlarına göre, dünya genelinde KBH evre 1-5'ten etkilenen toplam birey sayısının yaklaşık 843,6 milyon olduğu tahmin edilmektedir. 2010 yılında KBH prevalansını değerlendiren bir çalışma, dünya çapında 33 farklı nüfusa dayalı temsili araştırmanın sonuçlarını birleştirmiş ve 20 yaş ve üzeri bireylerde KBH evre 1-5'in küresel prevalansını erkeklerde %10,4, kadınlarda ise %11,8 olarak rapor etmiştir.

Yine benzer bir çalışmada, 6.908.440 hastayı içeren 100 araştırmanın kapsamlı bir sistematik incelemesi ve meta-analizi gerçekleştirilmiş KBH evre 1-5 için küresel yaygınlığı %13,4, KBH evre 3-5 için ise %10,6 olarak bildirmiştir (11).

Türkiye'de 10.748 kişinin dahil edildiği CREDIT çalışmasında,KBH'in toplum içindeki sıklığı %15,7 olarak saptanmış.Çalışma bulguları, KBH'nin kadınlarda (%18,4) erkeklere (%12,8) göre anlamlı düzeyde daha sık görüldüğünü ve yaşla beraber hastalığın yaygınlığının belirgin şekilde arttığını göstermektedir.Ayrıca KBH tanısı konulan kişilerde hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezitenin sağlıklı bireylere oranla daha fazla eşlik ettiği görülmüş.Bu sonuçlar, Türkiye'de KBH'nin ve kardiyovasküler risk faktörleriyle yakın ilişki içinde olan önemli bir sağlık sorunu olduğunu vurgulamaktadır (12).

2.1.3 Risk faktörleri

HT tanılı Hastalarda Kronik Böbrek Hastalığının Gelişimiyle İlişkili Faktörler adlı 29 Mart 2024 tarihli çalışmada, erkek cinsiyet, 60 yaş ve üzeri olmak, anemi, kontrolsüz diyabet ve kontrolsüz hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimiyle ilişkili başlıca risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (13).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, obezite, hipertansiyon, glikoz metabolizma bozuklukları ve dislipideminin, yaşam tarzına bağlı metabolik hastalıklar olarak kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişiminde temel risk faktörleri arasında yer aldığını ortaya koymaktadır. KBH'nin ilerleyici ve geri dönüşsüz bir hastalık olması, bu risk faktörlerinin erken dönemde tanımlanarak önlenmesini bir öncelik haline getirmektedir. Özellikle metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığının gelişiminde predispozan durum olarak öne çıkmakta olup, bu nedenle multidisipliner bir yaklaşım ile detaylı bir şekilde ele alınması gerekmektedir.

Sendromun tanı kriterleri arasında artmış bel çevresi (erkeklerde ≥ 85 cm, kadınlarda ≥ 90 cm), arteriyel hipertansiyon ($\geq 130/85$ mmHg), açlık hiperglisemisi (≥ 110 mg/dL) ve dislipidemi (trigliserit ≥ 150 mg/dL ve/veya HDL-K < 40 mg/dL) bulunmaktadır. Bu metabolik bozukluklar, özellikle böbrek hemodinamisini olumsuz etkileyerek glomerüler hipertrofiye yol açmakta ve uzun vadede glomerüloskleroz gelişimine neden olabilmektedir. Bu nedenle, metabolik sendromun erken teşhisi ve tedavisi, KBH'nin önlenmesinde hayati öneme sahiptir (14).

2.2 Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Son dönem böbrek hastalığı (SDBY), glomerüler filtrasyon hızının (GFR) < 15 mL/dak/1.73 m² olmasıyla tanımlanır ve bu evredeki hastalar,renal replasman tedavisi uygulanmadığı takdirde, üremi ve ilişkili metabolik komplikasyonlar nedeniyle yüksek mortalite riski taşır (15).

Son dönem böbrek hastalığı (SDBY), böbrek fonksiyonlarının kaybıyla ortaya çıkar ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <15 mL/dak olduğunda renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulması ile tanımlanmaktadır. En sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıkken, sepsis en yaygın hastaneye yatış sebebidir. Replasman tedavisi, transplantasyon ve diyaliz yöntemlerini içerir. Hemodiyaliz (HD), en sık tercih edilen başlangıç replasman tedavisi iken, ikinci sırada periton diyalizi (PD) gelir. Diyaliz yöntemi seçimi genellikle hastanın yaşam tarzı, mevcut tıbbi durumları ve nefroloji uzmanının değerlendirmesi doğrultusunda belirlenir.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, hayati tehlike oluşturabilecek acil durumlara kadar çeşitlilik gösteren komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar genellikle farklı organ sistemlerini etkileyen ve belirgin bir semptomu ya da spesifik laboratuvar testleri bulunmayan klinik bir sendrom olan üremiden kaynaklanır. Üremik semptomlar genellikle düşük GFR seviyelerine sahip SDBY hastalarında ortaya çıkar ve bu durum GFR'nin <15 mL/dakika olduğu seviyelerde tanımlanır. Üremi, çeşitli moleküllerin birikiminden kaynaklanan karmaşık bir durumdur ve klinik bir tanıdır. Bu nedenle, üremiyi tahmin etmek için yalnızca BUN ve kreatinin seviyelerine dayanılmamalıdır. Ancak, 60 mmol/L'nin üzerindeki BUN seviyeleri, daha yüksek komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (16).

2.3 Böbrek Nakli

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalar için diyaliz yöntemlerine kıyasla daha düşük mortalite ve morbidite oranları ile daha iyi yaşam kalitesi sunan en etkili renal replasman tedavisidir. Transplantasyonun diyalize olan

üstünlüğü, geniş çaplı veri setleriyle kanıtlanmış olup hem kısa hem de uzun dönemde hasta ve greft sağkalımı açısından ortaya konmuştur.

OPTN/SRTR (Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients) 2023 Yıllık Veri Raporu'na göre, ABD'de böbrek nakli yapılan hastalarda ilk yıl hasta sağkalımı %97,4, greft sağkalımı ise yaklaşık %95 olarak bildirilmiştir. Beş yıllık takipte ise hasta sağkalımı %86,6 düzeyindedir. Özellikle 18–34 yaş arası alıcılarda canlı donör böbrek nakli sonrasında 5 yıllık greft sağkalım oranı %90,0 iken, kadavradan donörle yapılan nakillerde bu oran %82,2 olarak saptanmıştır. Bu veriler, böbrek naklinin gerek kısa gerekse uzun vadeli sağkalım açısından diyaliz tedavisine kıyasla anlamlı üstünlük sağladığını göstermektedir (17).

USRDS 2024 verilerine göre, ABD'de 2022 yılında diyaliz altındaki 26.362 hastaya böbrek nakli gerçekleştirilmiş ve bu sayı, 2012 yılına kıyasla %52 oranında artış göstermiştir. Artışın büyük kısmı kadavra donör nakillerinden kaynaklanmakta olup, bu eğilim böbrek naklinin giderek daha yaygın ve tercih edilen bir tedavi yöntemi haline geldiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle böbrek nakli, yalnızca yaşam süresini anlamlı ölçüde uzatmakla kalmayıp, yaşam kalitesini de belirgin düzeyde artıran bir tedavi seçeneği olarak ön plana çıkmakta; diyalize alternatif değil, öncelikli tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir (18).

2.4 Böbrek Naklinde İmmünolojik Değerlendirme

2.4.1 HLA (human leukocyte antigen) sistemi ve böbrek naklindeki önemi

İnsan lökosit antijeni (HLA) tiplmesi ve çapraz eşleştirme, nakil başarısını artırmada kritik rol oynar (19).

Donöre özgü HLA antikorlarının varlığı, böbrek nakli reddi gelişme olasılığını artırmaktadır; nakil sırasında donöre özgü HLA antikorlarının herhangi bir seviyesi greft sağkalımı için risk oluşturur (20).

Majör histokompatibilite kompleksi genleri, kromozom 6'nın kısa kolunda yer alır ve esas olarak Sınıf I (HLA-A, B, C) ve Sınıf II (HLA-DR, DQ, DP) olarak iki gruba ayrılır. Bu genlerin tespiti ve detaylı analizi, organ nakillerinin başarısını artırmak açısından büyük önem taşır (21).

Sınıf I (A, B, C) tüm çekirdekli hücrelerde, sınıf II (DPA1, DPB1, DQA1, DQB1, DRA, DRB1) ise sadece antijen sunan hücrelerde bulunur. HLA oldukça polimorfiktir ve binlerce alelle temsil edilir. Özellikle HLA-A, -B ve -DRB1 uyumsuz antijenlerin immün yanıtına büyük oranda etki eder ve HLA tiplene çalışmaları bu aleller üzerine yoğunlaşır (22).

2.4.2 HLA uyumsuzluklarının immünolojik riskleri

Transplantasyon immünolojisinde, donör ve alıcı arasındaki HLA uyumsuzluğu derecesinin, hasta sonuçlarını önemli ölçüde etkilediği ve uyumsuzluk arttıkça bağışıklık sisteminin nakledilen organa saldırma olasılığının arttığı gösterilmiştir. İmmünoşüpresif tedaviler bu etkileri azaltabilir, ancak bağışıklık sisteminin diğer hastalıklara karşı koruma kapasitesini de düşürebilir (23).

2.4.3 HLA uyumu ve transplant başarısına etkisi

Donör ve alıcı arasındaki HLA uyumsuzlukları, alloreaktif T hücrelerinin uyarılmasına ve allotransplanta karşı antikor (DSA'lar) üretimine neden olarak organın hayatta kalma süresini sınırlayabilir. Bu sebeple, HLA uyumsuzluklarının en aza indirilmesi, allotransplantın immünojenitesini azaltmanın temel unsurlarından biridir. Daha iyi bir HLA eşleşmesinin, akut reddetme riskini azaltmada etkili olduğu birçok kez kanıtlanmıştır. HLA uyumunun tamamen sağlandığı duruma kıyasla, HLA-A, B ve DR loküslerindeki HLA uyumsuzluklarının yükündeki herhangi bir artış, daha yüksek reddetme oranları ve genel olarak daha düşük allotransplant sağkalımı ile ilişkilendirilmiştir (24).

2.4.4 Kompleman bağımlı sitotoksosite (KBS) crossmatch testi

Kompleman-bağımlı sitotoksosite (KBS) crossmatch testi, alıcının serumundaki HLA antikorlarının, donör lenfositleri ile reaksiyona girip girmediğini değerlendirmek amacıyla kullanılan klasik bir hücre bazlı yöntemdir. Bu testte, alıcı serumu ile donörden elde edilen canlı T ve B lenfositler karıştırılır ve kompleman eklenir. Eğer alıcıda donörün HLA antijenlerine karşı gelişmiş antikorlar varsa, bu antikorlar hücrelere bağlanır ve kompleman aktivasyonu sonucu hücre ölümüne neden olur. Bu etki mikroskop altında boyama yöntemiyle değerlendirilir. KBS testi, özellikle klinik olarak önemli olan, kompleman bağlayıcı donöre özgü antikorları saptamada değerlidir ve pozitif sonuç, hiperakut rejeksiyon açısından yüksek risk göstergesi olarak kabul edilir.

Ancak KBS testinin çeşitli sınırlamaları vardır. Duyarlılığı düşüktür ve düşük titreli ya da kompleman bağlamayan antikorları saptayamayabilir. Ayrıca test yalnızca canlı hücrelerle uygulanabilir ve HLA dışı antikorlara karşı da pozitif sonuç verebilir. Teknik olarak standardizasyonu zor olup, lenfosit kalitesi ve panel yapısına bağlı olarak sonuçlar değişkenlik gösterebilir. Bu nedenlerle günümüzde KBS testi, daha hassas yöntemler olan akım sitometrisi (flow crossmatch) veya çözünür HLA antijenlerinin kullanıldığı solid faz testleri (örneğin Luminex temelli SAB testleri) ile birlikte değerlendirilmekte ya da doğrulayıcı test olarak sınırlı kullanım alanı bulmaktadır (25).

2.4.5 Akım sitometrisi tabanlı crossmatch

Akım sitometrisi tabanlı crossmatch (ASTC), transplantasyon öncesinde donöre karşı gelişmiş HLA antikorlarının varlığını saptamak amacıyla kullanılan duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. ASTC, alıcının serumundaki antikorların donör lenfositlerine bağlanıp bağlanmadığını florasanla işaretli sekonder antikorlar aracılığıyla saptar. Geleneksel KBS yöntemi ile kıyaslandığında daha düşük antikor düzeylerini tespit edebilmesi en önemli avantajıdır. 2010 yılında Graff ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği büyük ölçekli bir çalışmada, KBS testi negatif olan hastalarda ASTC'nin pozitif

bulunmasının, özellikle T hücresi pozitifliğinde, beş yıllık greft sağkalımı üzerinde anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, ASTC'nin tek başına KBS'den daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ortaya koymakta ve transplantasyon öncesi değerlendirmelerde önemli prognostik bilgiler sunduğunu desteklemektedir (26).

2.4.5.1 Panel reaktif antikor (PRA) testi

Panel Reaktif Antikor (PRA) testi, organ nakli bekleyen hastalarda bağışıklık sisteminin duyarlılık düzeyini belirlemek amacıyla uzun yıllar boyunca kullanılmıştır. Bu test, hastanın serumunda, donör popülasyonunu temsil eden HLA antijenlerine karşı gelişmiş antikorların oranını ölçerek, immünolojik risk hakkında genel bir fikir verir. Ancak PRA, kullanılan hücre panellerinin standart olmaması ve laboratuvarlar arasında farklı yöntemlerin tercih edilmesi nedeniyle zamanla yetersiz bulunmuştur. Bu sınırlamaları aşmak amacıyla, 2009 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde PRA'nın yerine Hesaplanmış PRA (HPRA) sistemi getirilmiştir. HPRA, her alıcının daha önce antikor geliştirdiği HLA antijenlerini dikkate alarak, bu kişiye uygun olmayan donörlerin oranını hesaplar. Cecka ve arkadaşlarının çalışmasına göre, HPRA'nın uygulanmaya başlamasından sonraki altı ay içinde, pozitif çapraz eşleşme nedeniyle reddedilen organ tekliflerinde %83'lük bir azalma, yüksek duyarlılığı olan hastalarda ise nakil oranlarında anlamlı bir artış (%7,3'ten %15,8'e) görülmüştür. Bu veriler, HPRA sisteminin duyarlı hastalar için nakil erişimini artırdığını ve organ dağıtım sürecini daha güvenli hâle getirdiğini göstermektedir (27).

2.4.5.2 Tekli antijen bazlı solid faz testler (single antigen bead assay - SAB)

Tekli Antijen Bazlı Solid Faz Testleri (Single Antigen Bead Assay – SAB), alıcının serumundaki HLA'ya karşı gelişmiş antikorları belirlemek için kullanılan hassas ve detaylı bir testtir. Bu yöntemde, her mikroküre üzerinde yalnızca bir HLA molekülü bulunur ve serum bu mikrokürelerle etkileşime girer. Eğer alıcının serumunda bu HLA molekülüne karşı antikor varsa, bu bağlanma floresanla işaretlenerek ölçülür. Testin sonucu, ortalama floresan yoğunluğu (MFI) değeri ile

ifade edilir. SAB testi sayesinde hem HLA sınıf I (A, B, C) hem de sınıf II (DR, DQ, DP) moleküllerine karşı oluşmuş antikorların özgüllüğü ayrıntılı şekilde belirlenebilir. Bu sayede, donörün HLA profili ile karşılaştırılarak alıcının bağışıklık açısından riskli olup olmadığı önceden tahmin edilebilir. Ancak testin çok hassas olması, klinik açıdan anlamlı olmayan bazı antikorların da pozitif çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle SAB testi, Luminex Crossmatch gibi donöre özgü HLA molekülleriyle yapılan testlerle birlikte değerlendirildiğinde daha güvenilir sonuçlar sağlar (28).

2.5 Böbrek Naklinde İmmüsupresif Tedaviye Genel Bakış

1954'teki ilk başarılı böbrek naklinden bu yana böbrek nakli, diyalize kıyasla hem hasta sağkalımı hem de yaşam kalitesi açısından önemli faydalar sunarak son dönem böbrek hastalığı olan hastalar için standart tedavi haline gelmiştir

Böbrek naklindeki ilerleme, donör ve alıcının nakil öncesi değerlendirilmesi, cerrahi teknikler, doku tiplmesi ve insan lökosit antijeni eşleştirmesi ve nakil sonrası bakım dahil olmak üzere prosedürün çeşitli yönlerindeki ilerlemelerle büyük ölçüde kolaylaştırılmıştır

Böbrek nakli, organ reddini önlemek ve uzun vadeli sağkalımı sağlamak için immünosüpresif ilaçların kullanılmasını gerektirmektedir. Bununla birlikte, böbrek ve diğer katı organ nakli formlarındaki en etkili gelişme, immünosüpresyonun geliştirilmesi olmuştur

Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar, özellikle böbrek nakli gibi organ transplantasyonu vakalarında çok önemli bir rol oynamaktadır. Kalsinörin inhibitörleri, özellikle siklosporin A ve takrolimus, bağışıklık sistemini baskılayan rejimlerin temel bileşenleri olarak kabul edilir. CNİ'lerin böbrek nakli için kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, akut rejeksiyon insidansında belirgin bir azalma gözlenmiş ve allotransplant sağkalımında önemli ölçüde iyileşmeler kaydedilmiştir. Özellikle kalsinörin inhibitörlerinin siklosporin ve daha sonra takrolimusun

mikofenolik asit ile kullanılması, akut allotransplant red oranlarını %15'in altına düşürmüştür (29).

Solid organ naklinde kullanılan standart immünosüpresyon protokolleri sayesinde nakil sonrası ilk yıl içerisinde greft ve hasta sağ kalım oranı %90'ı geçmektedir (30).

Böbrek hastalığını iyileştiren küresel sonuçlar (KDIGO) kılavuzları, böbrek nakli olan hastalarda, kalsinörin inhibitörlerinden takrolimus, antiproliferatif ilaçlar arasında mikofenolat mofetil veya mikofenolik asit ve steroidler içeren standart üçlü immüsupresif idame tedavisini önermektedir.

Basiliximab ile rATG indüksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta ve hastaların nakil öncesi immünolojik riski tedavi seçiminde önem arz etmektedir. KDIGO kılavuzuna göre düşük-orta immünolojik riskli hastalarda Basiliximab, yüksek immünolojik riskli hastalarda rATG birinci basamak indüksiyon tedavisi olarak önerilmektedir (31).

Mevcut verilere bakıldığında rATG, ABD'deki böbrek nakillerinin yaklaşık %60'ında, IL2RA ise vakaların yaklaşık %20'sinde uygulanmaktadır. Avrupa'da ise IL2RA indüksiyonunun, rATG veya diğer immünsüpresif ajanlardan daha sık tercih edildiği görülmektedir.

rATG indüksiyonu, yüksek immünolojik risk taşıyan hastalarda IL2RA ile karşılaştırıldığında, akut reddin göreceli riskini yaklaşık %50 oranında düşürdüğü gözlenmiştir (32).

Takrolimus grubunda kümülatif akut red oranları %14, siklosporin grubunda %24 bulunmuş; Takrolimus grubunda daha iyi greft sağkalım oranları saptanmış. Üç ve beş yıllık greft sağkalım oranları takrolimus için %88 ve %84, siklosporin için ise %79 ve %70 iken, takrolimus kullanımı daha düşük akut red oranları ve daha iyi renal allotransplant sağkalımı için güçlü bir öngörücü olarak belirlenmiştir (33).

Böbrek nakli geçiren hastalarda takrolimus ve siklosporin kullanımı ile elde edilen bir yıllık sonuçlar, her iki immünoşüpresyon ajanının hasta ve greft sağkalım oranlarının benzer olduğunu göstermiştir. Ancak, takrolimusla tedavi edilen hastalarda, akut gelişen ve kortikosteroide dirençli reddin sıklığı önemli ölçüde daha düşük bulunmuş ve aynı zamanda ilk yıl boyunca daha az kronik red insidansı gözlemlenmiştir (34).

2.6 İndüksiyon Tedavileri

2.6.1 Basiliksimab (IL-2 reseptör antagonisti)

Basiliksimab, aktif T lenfositlerin yüzeyinde bulunan interlökin (IL)-2 reseptörünün (IL-2R α) α alt birimine spesifik ve yüksek afiniteye sahip bir kimerik (insan/fare) monoklonal antikordur. Standart immünoşüpresanlarla birlikte uygulanması gerekmektedir. Yetişkinler ve pediatrik hastalar (vücut ağırlığı ≥ 35 kg) için böbrek nakli alan bireylerde, basiliximab'ın önerilen dozu, nakil ameliyatından iki saat önce uygulanan 20 mg ve 4 gün sonra tekrar edilen ikinci dozdur (35).

Çift-kör, plasebo kontrollü faz III çalışmasında, 346 renal allotransplantasyon hastasında akut rejeksiyon epizotlarının insidansına basiliximabın etkisi incelenmiştir. Çalışma sonuçları, basiliximab ile tedavi edilen grupta, biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon epizotlarının oranının plasebo grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir.

Basiliksimab ile gerçekleştirilen profilaksinin, daha düşük greft kaybı ve mortalite oranları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, basiliximab tedavisi alan hastalarda erken dönemde daha iyi böbrek fonksiyonları gözlemlenmiştir.

İlk yıl içerisinde meydana gelen ciddi yan etkilerin, plasebo grubunda gözlemlenenlerle benzerlik gösterdiği rapor edilmiştir.

Bu bulgular, basiliksimabın böbrek naklinden sonraki erken dönemlerde akut rejeksiyon riskini önemli lde azaltan, etkili, güvenli ve iyi tolere edilen bir immün supresif ajan olduğunu desteklemektedir (36).

Araştırmalar, basiliksimab ile plasebo verilen hastalar arasında enfeksiyon oranlarında anlamlı bir fark bulunmadığını göstermektedir. Bu, basiliksimab'ın aktif tedavi uygulanmayan standart bakım ile kıyaslandığında genel enfeksiyon riskini artırmadığına gösterir. Ancak, basiliximab alan bireylerde idrar yolu enfeksiyonlarının sık görüldüğü belirtilmektedir. 722 renal transplant alıcısını içeren kapsamlı bir çalışmada basiliksimab, diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında yüksek tolerabilite göstermiştir. Ayrıca, basiliksimab ile anti timosit globulin arasındaki detaylı karşılaştırmalar, her iki tedavinin de benzer güvenlik sonuçları sunduğunu göstermektedir. Her iki tedavi de malignite veya enfeksiyon gelişme riskini önemli lde artırmamaktadır (37).

Sonuç itibarıyla, yetişkin böbrek nakli alıcılarında çift veya l immünoterapinin bir parçası olarak iki doz intravenöz basiliksimab ile yapılan indüksiyon tedavisi, advers olayların sıklığına artırmaksızın akut red olaylarını azaltmaktadır. rATG ile karşılaştırıldığında, basiliksimab standart risk grubundaki hastalarda benzer bir etkinlik gösterirken, yüksek risk grubundaki hastalarda daha düşük bir etkinlik sergilemektedir (38).

2.6.2 Anti-timosit globulin

Antitimosit globulin (ATG), böbrek naklinden sonra kullanılan en yaygın indüksiyon tedavi ajanıdır. ATG, kan, dalak ve lenf düğümlerinde doza bağlı olarak T hücrelerinin azalmasına yol açar. Son yıllarda ATG'nin kullanımı artış göstermektedir. 2018 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki böbrek nakli hastalarının %60'ından fazlası ATG ile indüksiyon tedavisi almıştır. Bununla birlikte, ATG'nin en uygun dozu henüz net bir şekilde tanımlanmamıştır. FDA, ATG'yi böbrek nakli alıcılarında reddin engellenmesi için 4-7 gün boyunca günde 1,5 mg/kg dozunda kullanımı için onaylamıştır (39).

Monoklonal reaktiflerin aksine, Timosit globulin gibi poliklonal antitimosit antikorları, geniş bir T hücresi yüzey antijeni yelpazesini hedef alır ve ayrıca doğal öldürücü hücre antijenleri, B hücresi antijenleri, plazma hücresi antijenleri, yapışma molekülleri ve kemokin reseptörlerine karşı antikorlar da içerir (40).

ATG, lenfosit deplesyonu yapan bir ilaç olmakla beraber aynı zamanda böbrek naklinde kullanılan bir immünomodülatördür. Yalnızca periferik T hücrelerini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda timopoeziyi artırarak naive ve düzenleyici T hücrelerinin yeniden oluşumuna da katkıda bulunur. Yaşla birlikte timik involüsyon olmasına rağmen, erişkin hastalarda özellikle FoxP3+ Treg hücreleri içeren yeni timik çıkışlar erken dönemde gözlenmiştir. Bu sonuç, T hücre yeniden yapılanmasının yalnızca hafıza T hücrelerinin proliferasyonu ile sınırlı olmadığını göstermektedir. ATG tedavisi sonrası erişkinlerde efektör hafıza T hücrelerinde belirgin bir artış görülmesine rağmen, Treg hücrelerinin de arttığı ve düzenleyici/efektör hücre oranının iyileştiği saptanmıştır. Bu durum, hafıza T hücre baskınlığına rağmen akut rejeksiyon oranlarının artmamasını açıklayabilir. Bu veriler, ATG'nin yalnızca zararlı hücreleri ortadan kaldırmakla kalmayıp, aynı zamanda immün sistemi düzenleyici hücreler ile yeniden yapılandırarak greft toleransını ve uzun dönem sağkalımı desteklediğini göstermektedir (41).

İndüksiyon ajanlarının seçimi, nakil merkezleri arasında farklılık göstermektedir. Avrupa'da pediatrik hastalarda %50'sinden fazlası hiçbir indüksiyon ajanı kullanılmazken, Amerika Birleşik Devletleri'nde pediatrik alıcıların %94'ü indüksiyon terapisi almaktadır ve son yıllarda ATG kullanımının artışı gözlemlenmektedir. ATG'nin kullanımı, akut reddi önlemek amacıyla anti-IL-2R monoklonal antikörlerine göre daha yüksek bir etkinlik göstermiştir. Ancak, 7-10 gün boyunca 1-1,5 mg/kg'lık başlangıç dozları, enfeksiyon ve kanser riskinin artmasına dair endişeler hâlâ mevcuttur. Ancak son araştırmalar, tek doz dahil olmak üzere daha düşük dozlarda ATG'nin etkinlik kaybı olmaksızın daha güvenli olabileceğini ortaya koymuştur (42).

Poliklonal anti-lenfosit preparatlarına dayanan indüksiyon tedavileri de novo böbrek transplantı hastalarında sıkça kullanılmakta ve ATG'nin yan etki profilleri

arasında hematolojik anormallikler, enfeksiyonlar ve akut infüzyonla ilişkili reaksiyonları kapsamaktadır. ATG'nin T hücreleri için özgülüğü optimum değildir, bu nedenle enjeksiyondan birkaç gün sonra trombositopeni veya anemi tespit etmek yaygındır (43, 44).

2.7 Böbrek Naklinde İndüksiyon Tedavisi Preoperatif ve İntraoperatif Dönem

Böbrek nakli sonrası antilenfosit biyolojik ajanlar ile indüksiyon tedavisi yaygın şekilde uygulanmaktadır; en sık olarak T lenfositlerini hedef alan tavşan kaynaklı antitimosit globulin (rATG) veya IL-2 reseptör antagonisti (IL2RA) kullanılmaktadır. İlk randomize çalışmalar, rATG veya IL2RA indüksiyonunun erken dönem akut reddi azalttığını ortaya koymuştur. Bu sonuç, KDIGO'nun böbrek naklinden sonra birinci basamak tedavi için IL2RA indüksiyonunun rutin olarak uygulanması ve lenfosit suprese eden indüksiyon tedavilerinin yüksek riskli durumlar için saklanmasıyla yönelik önerilerde bulunmasına yol açmıştır (45).

Kronik allograft nefropatisi, geç dönemde böbrek allograft kaybının en önemli nedenidir. Akut rejeksiyon, kronik allograft nefropatisinin gelişiminde kilit rol oynar. Ayrıca, gecikmiş greft fonksiyonu, akut rejeksiyon riskini artırmakta ve uzun dönem greft sağkalımını bağımsız olarak olumsuz etkilemektedir. Geç dönem böbrek allograft kaybını engellemek için güncel yaklaşımlar; erken dönem greft hasarını azaltmaya ve akut rejeksiyonu farmakolojik olarak önlemeye odaklanmaktadır. İntraoperatif dönemde Timosit globulin kullanımının her iki hedefe de hizmet edebileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmada, intraoperatif Timosit globulin tedavisinin erken dönem böbrek allograft fonksiyonlarını iyileştirdiği ve kadavra böbrek nakli yapılan yetişkin hastaların hastanede kalış sürelerini kısalttığı gösterilmiştir. Bu yaklaşım, viral ya da fırsatçı enfeksiyonlarda artışa neden olmadan, düşük akut rejeksiyon oranları sağlamaktadır. Erken dönem greft hasarını azaltarak ve akut rejeksiyon oranını düşürerek uzun vadeli allograft sağkalımına belirgin katkıda bulunulmuştur (46).

Böbrek naklinde immünolojik riskleri azaltmak için kullanılan indüksiyon tedavisi, ameliyat öncesinde veya ameliyat sırasında başlatılarak uzun vadede greftin sağlıklı şekilde çalışmasına önemli katkılar sağlar. Bu amaçla basiliksimab veya tavşan anti-timosit globulin (ATG) gibi ajanlar yaygın biçimde tercih edilmektedir.

Böbrek naklinde indüksiyon tedavisinin uygulanma zamanları, perioperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlere göre planlanmaktadır. Bu bağlamda HARMONY çalışması, bu üç döneme özgü immünsüpresif protokol bileşenlerinin (örneğin intraoperatif rATG uygulaması, postoperatif steroid kesim zamanlaması, takrolimus hedef düzeylerinin evrelere göre ayarlanması) nasıl organize edildiğine dair önemli bir örnek teşkil etmektedir.

HARMONY çalışması, 7 Ağustos 2008 tarihinden 30 Kasım 2013 tarihine kadar üç gruba (A, B ve C) ayrılan 615 böbrek nakli hastası üzerinde randomize bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

A Kolu (Kontrol Grubu): Bu gruptaki hastalar, allograft reperfüzyonundan önce ve ameliyat sonrası 4. günde 20 mg intravenöz basiliksimab ile indüksiyon tedavisi almışlardır. İmmünosüpresif rejim olarak, genişletilmiş salınımlı takrolimus günde bir kez 0,2 mg/kg dozunda verilmiş ve hedef takrolimus seviyeleri, ilk ayda 7–12 ng/mL, ikinci ve üçüncü aylarda 6–10 ng/mL, dördüncü aydan 12. aya kadar ise 3–8 ng/mL olarak ayarlanmıştır. Ek olarak, 1 gram dozunda mikofenolat mofetil tedavisi, ameliyat gününden itibaren günde iki kez oral yolla başlanmıştır. Ayrıca, 0. günde kortikosteroid tedavisi başlatılmış ve bu tedavi süresince devam edilmiştir. Prednizolon dozu, 4. haftanın sonunda günlük 10 mg'a ve üçüncü ayın sonunda 2.5–5 mg'a düşürülmüştür.

B Kolu: Bu grup, A Kolu ile aynı immünsüpresif rejimi uygulamış, ancak 8. günde kortikosteroidlerin tamamen kesilmesi ile farklılık göstermiştir. B Kolu'ndaki hastalar, 0. günde 500 mg, 1. günde 100 mg, 2. günde 75 mg, 3. günde 50 mg ve 4-7. günler arasında günde 25 mg prednizolon almışlardır.

C Kolu: C Kolu'ndaki tedavi rejimi B Kolu ile benzerlik göstermiş, ancak basiliksimab yerine tavşan antitimosit globulin indüksiyon tedavisi olarak kullanılmıştır. Ameliyat sırasında, rATG, greft reperfüzyonundan önce 1,5 mg/kg IV dozunda verilmiş ve ameliyat sonrası üçüncü güne kadar (toplam hedef: 6 mg/kg) günlük dozlar halinde uygulanmıştır. Üçüncü doza kadar olan günlerde lenfosit sayısı $\leq 200/\mu\text{L}$ olduğunda, dördüncü doz uygulanmamıştır.

HARMONY çalışmasının sonuçlarına göre, düşük immünolojik risk taşıyan böbrek nakli alıcılarında, basiliksimab veya tavşan ATG ile yapılan indüksiyon tedavileri arasında akut rejeksiyon oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, steroidlerin 8. günde kesildiği gruplarda, idame steroid tedavisine devam eden grupla karşılaştırıldığında, benzer greft ve hasta sağkalımı elde edilmiş; ayrıca yeni başlayan diyabet (post-transplant diyabet) insidansında belirgin bir azalma saptanmıştır. ATG uygulanan grupta ise lenfopeni ve enfeksiyon riski basiliksimab alan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, erken steroid kesiminin uygun seçilmiş hastalarda güvenli bir şekilde uygulanabileceğini ve bazı metabolik komplikasyonları azaltabileceğini göstermektedir.

Bu çalışma, farklı immüsupresif protokollerin karşılaştırılması yoluyla böbrek naklinde tedavi stratejilerinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamış; elde edilen bulgularla klinisyene, hasta yönetiminde kanıta dayalı yaklaşım geliştirme ve immüsupresyonun bireyselleştirilmesi konusunda katkı sağlamıştır (47).

2.8 İdame Tedavileri

2.8.1 Takrolimus+MMF+Steroid

Kuzey Amerika'da gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışma, üç farklı immünosüpresif tedavi rejiminin etkinliğini karşılaştırmayı amaçlamıştır. Bu randomize, üç kollu, paralel gruplu, açık etiketli ve prospektif çalışmada, takrolimus + azatioprin (AZA), siklosporin + mikofenolat mofetil (MMF) ve takrolimus + MMF rejimleri değerlendirilmiştir. Çalışma, toplamda 15 merkezde yürütülmüş ve ilk

kadavra böbrek nakli yapılan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar aynı standart kortikosteroid bakım rejimini almıştır. Gecikmiş greft fonksiyonu görülen hastaların yalnızca %32'sine antilenfosit indüksiyon tedavisi uygulanmıştır. Çalışmaya toplam 223 hasta dahil edilmiş, bu hastalar randomize edilerek nakil işlemleri gerçekleştirilmiş ve bir yıl boyunca takip edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, incelenen üç rejimin de benzer akut red oranları ve greft sağkalımı sağladığını ortaya koymuştur. Ancak, takrolimus + MMF rejimi, anti-lenfosit tedavi gerektiren steroid dirençli red oranlarının en düşük olduğu grup olarak dikkat çekmiştir. Bu bulgu, takrolimus + MMF kombinasyonunun akut red riskini azaltmada diğer rejimlere kıyasla daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, bu çalışma böbrek nakli sonrası immünosüpresif tedavi yönetiminde takrolimus + MMF rejiminin, özellikle steroid dirençli red vakalarının önlenmesinde potansiyel bir avantaj sağlayabileceğini göstermektedir (48).

2.8.2 Takrolimus

1984 yılında Japonya'daki Fujisawa İlaç Şirketi laboratuvarlarında gerçekleştirilen sistematik bir tarama süreci, bağışıklık baskılayıcı bir ajan olan takrolimusun keşfedilmesiyle sonuçlanmıştır. Takrolimus, bir makrolid lakton kimyasalı olarak, toprak örneklerinin fermantasyonu yoluyla izole edilmiştir ve *Streptomyces tsukubaensis* adlı bir aktinomiset bakterisi tarafından üretilmektedir. Yapısal olarak siklosporin ile benzerlik göstermemesine rağmen, takrolimus, lenfositlerdeki kalsinörinin fosfataz aktivitesinin inhibisyonu yoluyla benzer bir etki mekanizması sergiler (49).

Kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin ve takrolimus, katı organ nakilleri sonrası akut reddin önlenmesinde son derece etkili ajanlardır. Bununla birlikte, her iki ilacın da dar bir terapötik pencereye sahip olması ve farmakokinetik profillerinin oldukça değişkenlik göstermesi dikkat edilmesi gereken önemli noktalar. Ayrıca, kalsinörin inhibitörleri, siklosporin veya takrolimusun kan konsantrasyonlarını değiştirebilecek pek çok yaygın reçeteli ilaç ile etkileşim potansiyeline sahiptir. Siklosporin ve takrolimusun dozlaması, aşırı immünosüpresyon veya yetersiz immünosüpresyonu

önlemek amacıyla vücut ağırlığından ziyade kan konsantrasyonlarına göre ayarlanır. Günümüzde, kalsinörin inhibitörlerinin terapötik ilaç izlemesinde en yaygın kullanılan parametre, ön doz veya dip konsantrasyon ölçümüdür (50).

Takrolimus, bir kalsinörin inhibitörü olarak 1990'ların başında katı organ nakillerinde reddi önlemek amacıyla siklosporine alternatif bir ilaç olarak geliştirilmiş ve piyasaya sürülmüştür. Günümüzde bu ilaç, organ nakli sonrası immünosüpresif tedavide yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yeni nakil yapılan böbrek ve karaciğer nakli alıcılarının %90'ından fazlasının immünosüpresif tedavi rejiminde takrolimusun yer aldığı bildirilmektedir. ABD Organ Tedarik ve Nakil Ağı verilerine göre, 2012 yılında gerçekleştirilen yetişkin böbrek ve karaciğer nakillerinde hastaların %91,1'ine nakil sırasında takrolimus reçete edilmiştir. Bu veriler, takrolimusun organ nakli sonrası immünosüpresyonun temel taşlarından biri haline geldiğini göstermektedir (51).

Takrolimus, böbrek naklinde dar terapötik aralığı nedeniyle dikkatle izlenmesi gereken bir ilaçtır. Takrolimus düzeylerindeki bireysel değişkenlik ve ilaca uyumsuzluk, greft kaybıyla yakından ilişkilidir. Yetersiz immünosüpresyon, donöre özgü antikör oluşumu ve antikör aracılı rejeksiyon gibi komplikasyonlara neden olurken, aşırı immünosüpresyon ise yan etki riskini artırmaktadır. Bu nedenle, tam kan takrolimus çukur düzeylerinin sık takibi ve terapötik aralıkta tutulması uzun dönem greft sağkalımı açısından kritik önem taşımaktadır. Ayrıca, uzun salımlı takrolimus formülasyonlarının kullanımı, bu değişkenliği azaltarak uzun vadede transplant sonuçlarını iyileştirilebilir (52).

Böbrek nakli sonrası immünosüpresyon stratejilerinin temelini kalsinörin inhibitörleri oluşturur, özellikle takrolimus ve daha nadiren siklosporin. Siklosporin, belirgin nefrotoksik yan etkileri nedeniyle günümüzde yeni böbrek nakli alıcılarında sık kullanılmamaktadır. Takrolimus, daha düşük nefrotoksisite profiline sahip olmakla birlikte, dar terapötik aralığı nedeniyle yakın izlem gerektirir. Genellikle mikofenolat ile kombinasyon hâlinde, kortikosteroidli veya kortikosteroidsiz takrolimus, optimal rejeksiyon profilaksisi için tercih edilir. Ancak, takrolimusun uzun süreli kullanımı;

nefrotoksisite, post-transplant diabetes mellitus, hipertansiyon, enfeksiyonlar, maligniteler, hematolojik yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir (53).

2.8.3 Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil, böbrek nakli tedavilerinde sıklıkla kullanılan, bağışıklık sistemini baskılayıcı bir ilaçtır. Bu ön ilaç, mikofenolik asit aracılığıyla, lenfositlerin çoğalması için gerekli olan GTP sentezini azaltarak etki eder. Ayrıca, IMP dehidrogenaz enzimini inhibe ederek, bağışıklık yanıtının kontrol altına alınmasını sağlar (54).

Mikofenolat mofetil, inozin monofosfat dehidrogenazı rekabetsiz bir şekilde inhibe ederek de novo pürin biyosentez yolunu hedefleyerek, T ve B lenfositlerinin proliferasyonunu engellemektedir. Klinik çalışmalar, MMF'nin genellikle iyi tolere edildiğini göstermektedir. MMF'nin en yaygın yan etkileri bulantı, kusma, ishal ve hematolojik sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde hepatotoksisite bildirilmemiş olmasına rağmen, Sollinger ve arkadaşları MMF alan bazı hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme gözlemlemişlerdir (55).

Webster ve arkadaşlarının 23 randomize kontrollü çalışmadan toplam 3301 katılımcı ile elde edilen verilerle gerçekleştirdiği sistematik derlemede, böbrek nakli sonrası mikofenolat mofetil (MMF) tedavisinin, azatioprin (AZA) ile karşılaştırıldığında, akut red oranını %35, biyopsiyle kanıtlanmış akut reddi %41 ve antikora ilişkili red oranını %52 oranında anlamlı şekilde azalttığı; greft kaybı dahil ölüm oranını yaklaşık %20 oranında azalttığı gösterilmiştir. Mortalite oranlarında ise MMF ile AZA arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Böbrek fonksiyonu açısından iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulunmamış; ancak MMF ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal yan etkiler daha sık görülürken, AZA ile tedavi edilenlerde transaminaz yüksekliği, trombositopeni, anemi, lökopeni yan etkilerinin fazla olduğu bildirilmiştir. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu insidansı benzer olmakla birlikte, MMF grubunda dokuya invaziv CMV hastalığı riski daha yüksek bulunmuştur (56).

Yatım ve arkadaşları, böbrek nakli alıcılarında mikofenolat mofetil kullanımına bağlı enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla, ilk yıl sonrasında gelişebilecek advers olayları beklemeden uygulanan "preemptive" doz azaltım stratejisinin, greft rejeksiyonu gibi alloimmün komplikasyonları artırmadan güvenli ve etkili olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Massachusetts General Hospital'da yürütülen bu retrospektif kohort çalışmada, 2015–2020 yılları arasında MMF tedavisi alan 142 böbrek nakli alıcısı incelenmiş; bu hastaların %31'ine preemptive doz azaltımı uygulanırken, %69'u reaktif strateji ile takip edilmiştir. Preemptive strateji uygulanan grupta, MMF dozunun ortalama %33 oranında azaltılması sonucunda, hastane yatışı gerektiren enfeksiyon insidansında anlamlı azalma saptanmış; greft kaybı, rejeksiyon veya eGFR eğimi açısından ise iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Bu bulgular, enfeksiyon riskini azaltırken alloimmün komplikasyonları artırmadan MMF dozunun uzun dönem güvenli şekilde düşürülebileceğini ortaya koymaktadır (57).

2.8.4 Everolimus

Everolimus, farklı bir etki mekanizmasına sahip bir proliferasyon sinyali inhibitörüdür ve kalsinörin inhibitörlerinden ayrılır. İnterlökin-2 dahil olmak üzere sitokin üretimini düzenleyen T hücrelerine özgü genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu engeller. Everolimus, büyüme faktör kaynaklı hücre bölünmesini inhibe ederek, hücre döngüsünün daha geç evrelerine müdahale eder. Kalsinörin inhibitörlerinin kalsiyuma bağımlı etkileri, T hücrelerinin G0 fazından G1 fazına ilerlemesini engellerken, everolimusun kalsiyumdan bağımsız etkileri hücre döngüsünün G1 fazını durdurur (58).

Toplam 5.403 hastada yapılan on altı randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, everolimus ve mikofenolatın, böbrek nakli yapılan hastalarda biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon ve ölüm riski açısından anlamlı bir fark göstermediğini ortaya koydu. Ayrıca, böbrek fonksiyonu (eGFR) da iki grup arasında farklı değildi. Ancak, mikofenolat grubunda, everolimus grubuna kıyasla, enfeksiyon riskinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu. Bu bağlamda everolimus, özellikle

enfeksiyon riski yüksek olan böbrek nakli alıcılarında, uygun hasta seçimi ve yakından takip ile alternatif bir immünosupresyon seçeneği olarak düşünülebilir (58).

TRANSFORM çalışmasında, everolimus ve düşük doz CNI kombinasyonu uygulanan böbrek nakli hastalarında; dislipidemi, proteinüri, ağız ülserleri, anemi, trombositopeni ve yara iyileşmede gecikme, mikofenolat + standart doz CNI rejimine kıyasla daha yüksek oranda bildirilmiştir (59).

Prospektif yapılan bir çalışmada da iki farklı immünosüpresif rejimle tedavi edilen böbrek nakli hastalarında amaç kardiyovasküler risk profillerini karşılaştırmaktı. Takrolimus ve mikofenolat mofetil rejimi ile everolimus ve düşük doz siklosporin (EVR + rCsA) rejimi karşılaştırılan çalışmanın bulgularına göre EVR + rCsA uygulanan hastalarda dislipidemi oranının TAK rejimine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (60).

Everolimus kullanımında dislipidemi, proteinüri, ağız ülserleri, hematolojik yan etkiler ve yara iyileşme bozukluklarının daha sık görülmesi nedeniyle, klinisyenlerin bu hastaları dikkatle izlemeleri ve uygun hasta seçimine özen göstermeleri büyük önem taşımaktadır.

2.8.5 Kortikosteroidler (prednizon, metilprednizolon)

Glukokortikoidler, organ naklinden sonra reddi önlemek için kullanılan temel ilaç sınıflarından biridir. Metilprednizolon ve prednizon, immünosüpresif rejimin önemli bileşenleri olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin immünosüpresif, anti-inflamatuar ve lenfolitik etkileri vardır. Böbrek nakli için yaygın bir protokol, perioperatif dönemde sabit dozda intravenöz metilprednizolon uygulamak, sonrasında ise dozunu azaltmak ve postoperatif 3-5. günlerde sabit doz oral prednizona geçiş yapmaktır. Oral prednizon, genellikle tüm alıcılar için takip süresinde fizyolojik dozlara veya 5 mg sabit doza indirilir (61).

Böbrek nakli yapılan alıcılar, organ reddinin engellenmesi için sürekli immünoşüpresif ilaç tedavisine ihtiyaç duyarlar. Bu amaçla en yaygın kullanılan immünoşüpresif ilaç rejimi, bir kalsinörin inhibitörü, mikofenolik asit veya azatioprin ve kortikosteroidlerin bir kombinasyonunu içerir. Kortikosteroid tedavisinin kesildiği, indüksiyon tedavisi ile takrolimus ve mikofenolat mofetil kullanılan, düşük ila orta düzeyde rejeksiyon riski taşıyan böbrek nakli alıcılarında, uzun vadeli allotransplant başarısızlığı riskinde herhangi bir artış tespit edilmemiştir (62).

Bir çalışmada, eş zamanlı karaciğer-böbrek nakli alıcılarında sadece kortikosteroid indüksiyonunun, basiliksimab + kortikosteroid indüksiyonu tedavisi ile karşılaştırılmış. Çalışmada takrolimus hedef seviyeleri düşük tutulmuş ve erken steroid kesilmesi uygulanmış, karşılaştırıldığında rejeksiyona karşı yeterli koruma sağladığını ve hasta/graft sağkalım sonuçlarının benzer olduğunu bulunmuş ,ancak sadece kortikosteroid grubunda enfeksiyon oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (63).

Nakil sonrası ilk haftadan sonra steroid tedavisinin kesilmesi, olası riskler göz önünde bulundurularak dikkatle değerlendirilmelidir. Sekiz randomize kontrollü çalışmanın meta-analizine göre, steroidlerin birinci haftadan sonra kesilmesi, akut rejeksiyon ve greft kaybı riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır. Sadece mikofenolat mofetil ve kalsinörin inhibitörü içeren tedavi rejimlerinin incelendiği daha geniş kapsamlı bir meta-analizde ise steroid kesilmesinin greft kaybı riskini azaltabileceği, ancak buna karşın akut rejeksiyon oranlarında belirgin bir artış görüldüğü bildirilmiştir. KDIGO kılavuzu, indüksiyon tedavisi alan ve düşük immünolojik risk taşıyan hastalarda steroidlerin ilk haftada kesilebileceğini önermekte; ancak genel olarak steroid tedavisinin ilk haftadan sonra da sürdürülmesi gerektiğini vurgulamaktadır (64).

Steroid tedavisinin erken dönemde kesilmesine ilişkin literatürde farklı sonuçların bildirilmesi, bu yaklaşımın etkinliği ve güvenliği konusunda halen net bir uzlaşma sağlanamadığını göstermektedir. Bu nedenle, steroid kesilmesine yönelik kararların

hasta bazında dikkatle verilmesi ve bu konuda klinik uygulamaları yönlendirecek daha fazla prospektif, karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.9 Yüksek İmmünolojik Risk ve Desensitizasyon Stratejileri

Böbrek nakli adaylarının bir kısmı, standart immünosüpresif protokollerden farklılaşmayı gerektiren yüksek immünolojik risk faktörlerine sahiptir. Özellikle ABO kan grubu uyumsuzluğu veya yüksek düzeyde HLA duyarlılığı varlığında, transplantasyon öncesi özel hazırlık rejimleri olarak adlandırılan desensitizasyon tedavileri uygulanmaktadır. Desensitizasyonun temel hedefi, nakil öncesinde veya hemen sonrasında alıcının dolaşımındaki donör-spesifik antikorları azaltmak veya etkisiz hale getirerek antikor aracılı akut rejeksiyon riskini kabul edilebilir seviyelere indirmektir. Plazmaferez, intravenöz immüoglobulin ve Ritüksimab, bu amaçla sıklıkla tercih edilen ajanlardır. Yapılan çalışmalar, bu tedavi stratejilerinin antikor aracılı rejeksiyon insidansını azalttığını, greft fonksiyonunu koruduğunu ve hem kısa hem de uzun vadede greft ve hasta sağkalım oranlarını olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (65-67).

Donör spesifik anti-HLA antikor pozitifliği bulunan böbrek nakli alıcılarında, pretransplant desensitizasyon protokolleri sıklıkla uygulanmaktadır. Bu protokoller arasında plazmaferez, intravenöz immüoglobulin, ritüksimab yer almaktadır. Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı tedavisinde en çok tercih edilen yöntem olup, diyalize kıyasla daha düşük mortalite oranları ve daha yüksek yaşam kalitesi sağlamaktadır. Gebelik, kan nakli ve organ nakli gibi durumlar, HLA alloantikorlarının oluşumuna neden olabilir ve bu durum, nakil sonrası daha yüksek rejeksiyon oranları ve greft kaybı ile ilişkilidir. Günümüzde donöre özgü anti-HLA antikorları, yüksek duyarlılığa sahip Luminex tabanlı tek antijen testi (Single Antigen Bead Assay, SAB) ile tespit edilebilmekte; bu sayede daha önce nakil için kontrendike kabul edilen yüksek duyarlılıktaki alıcılar, uygun pretransplant desensitizasyon protokolleri ile transplantasyona hazırlanabilmektedir. Antikor aracılı rejeksiyonu önlemek amacıyla ritüksimab gibi indüksiyon tedavileri uygulanabilir ve bu tedaviler genellikle üçlü immünosüpresif ilaç kombinasyonları ile desteklenir. Bu

desensitizasyon tekniklerinin, özellikle canlı böbrek nakillerinde sağkalımı artırdığı ve kadavradan böbrek nakli ya da diyaliz bekleme listesinde kalmaya kıyasla daha olumlu sonuçlar sağladığı kanıtlanmıştır (68). Plazmaferez yöntemi, böbrek nakli öncesinde alıcının anti-A veya anti-B antikor seviyelerini düşürerek kan grubu uyumsuzluğu engelini aşmayı mümkün kılmıştır. Japonya, ABD ve Avrupa'da yapılan araştırmalar, ABO uyumsuz nakillerin 1 ve 5 yıllık greft sağkalım oranlarının ABO uyumlu nakillere oldukça yaklaştığını göstermektedir. 2018 yılında gerçekleştirilen bir meta-analiz çalışmasında, ABO uyumsuz nakillerde 1 yıllık greft sağkalım oranı %96 olarak belirlenmiş, bu oran ABO uyumlu kontrol grubunda %98 olarak kaydedilmiştir. Ancak, ABO uyumsuz nakillerde ölüm nedenlerinin %49'unu enfeksiyonlar oluştururken, bu oran ABO uyumlu nakillerde %13'tür.

Bu bulgular, ABO uyumsuz nakillerin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebileceğini, ancak ABO uyumlu nakiller kadar sorunsuz olmadığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, organ nakli bekleyen hasta sayısındaki artış ve donör sayısının azlığı düşünüldüğünde, ABO uyumsuz nakiller önemli bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Plazmaferez, bu süreçte ABO uyumsuz protokollerin vazgeçilmez bir parçası olarak kabul edilmektedir ve klinik başarıyı artırmada kritik bir rol oynamaktadır (69).

2.10 Ritüksimab ve BKV Reaktivasyonu

Ritüksimab, olgun B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilmiş, fare ve insan kaynaklı kimerik yapıdaki bir monoklonal antikordur. ABO uyumsuz nakiller veya yüksek donör özgü antikor düzeyine sahip alıcılar gibi yüksek immünolojik riskli durumlarda, rejeksiyon gelişimini önlemek amacıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır. Pretransplant desensitizasyon protokollerinin bir parçası olarak uygulanmakta ve intravenöz immüno globulin ve plazma değişimi gibi diğer modalitelerle kombine edilmektedir. Bununla birlikte, ritüksimab kullanımı sonrasında progresif multifokal lökoensefalopati gibi ciddi enfeksiyonların bildirilmiş olması, BK poliomavirüsünün reaktivasyonu açısından risk oluşturabileceğini düşündürmektedir (70). ABO uyumsuz böbrek nakli alıcılarında yapılan prospektif bir çalışmada,

ritüksimab ile desensitize edilen hastalarda BK poliomavirüs nefropatisi (BKVN) insidansının anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Araştırmada, ritüksimab dahil yoğun immünsüpresyon uygulanan grupta BKVN gelişimi %22 olarak saptanırken, ABO uyumlu kontrollere göre bu oran belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Ritüksimabın B hücrelerini suprese etmesiyle oluşan antikör yanıtı yetersizliğine ve artan viral replikasyon riskine bağlı olduğu düşünülmüştür (71).

Bu nedenle, son yıllarda ritüksimaba bağlı enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle daha düşük doz protokollerinin hem immünolojik etkinliği koruyarak hem de enfeksiyon insidansını azaltarak daha güvenli bir yaklaşım sunabileceği öne sürülmüştür. ABO uyumsuz böbrek nakli alıcılarında ritüksimab dozunun etkinliği üzerine yapılan bir meta-analizde, 200 mg ritüksimab uygulanan grupta BK virüs enfeksiyon insidansının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, düşük doz ritüksimabın daha yüksek dozlara kıyasla enfeksiyon insidansını azalttığı ve benzer immünolojik sonuçlar sağladığı gözlemlenmiştir. Bu çalışma, klinisyenlere ritüksimab dozunun azaltılmasının, ritüksimaba bağlı enfeksiyon riskini ve özellikle BK virüs reaktivasyonu gibi fırsatçı enfeksiyonları azaltmada etkili ve güvenli bir seçenek olabileceğini göstermektedir (72).

Yine bir çalışmada Desensitizasyon amacıyla ritüksimab ve intravenöz immünoglobulin alan böbrek nakli alıcılarının ,ABO uyumlu desensitizasyon yapılmayan kontrol böbrek nakli grubu ile karşılaştırılmış.Çalışmada enfeksiyon oranları her iki grup arasında benzer olmakla birlikte ,viral enfeksiyon gelişimi açısından farklılıklar gözlenmiş: Ritüksimab ve IVIG uygulanan grupta BK virüs viremi oranı kontrol grubuna göre hafifçe daha yüksek (%10.6 vs. %5.8), sitomegalovirüs viremi oranı ise daha düşük (%10 vs. %15.2) olarak saptanmış. Bakteriyel enfeksiyonlar arasında her iki grupta en yaygın idrar yolu enfeksiyon olup enfeksiyon insadansı olarak benzer oranda izlenmiştir. Fungal enfeksiyon insidansında da iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlar, ritüksimab ve IVIG kombinasyonu ile desensitizasyon yapılan hastalarda enfeksiyon riskinin kontrol grubuna göre artmadığını, ancak BK virüsü açısından daha dikkatli takip gerektirebileceğini düşündürmektedir (73).

2.10.1 BK virüsü genel bilgiler

2.10.1.1 BKV yapısı ve türleri

Poliyomavirüsler, dairesel çift sarmallı DNA genomuna sahip zarfsız, küçük (~45 nm) virüslerdir. BK virüsü JC virüsüyle yaklaşık %75 genom benzerliğine ve SV40 ile %70 benzerliğe sahiptir. BK ve JC virüsünün yaşam döngüsü, virüsün konak hücreye girmek için spesifik reseptörlere bağlanmasını içerir. BK virüsünde, bu reseptör bir N-bağlı glikoproteindir. Bu viral-spesifik reseptörlere bağlandıktan sonra, hücre girişi endositoz yoluyla kolaylaştırılır. Virüs konak hücreye girdikten sonra endoplazmik retikuluma gider ve VP1 proteini, viral birleşimin meydana geldiği konak hücre çekirdeğine girişi kolaylaştırır. Son viral ürünler konak hücre lizisiyle salınır. Hem BK hem de JC virüsü, fekal-oral, solunum, kan transfüzyonları, organ nakli, transplasental ve seminal sıvı dahil olmak üzere çeşitli yollarla bulaşabilir. Birincil enfeksiyondan sonra hem BK hem de JC virüsleri latent bir faza girer. BK virüsü için latentliğin en yaygın yeri renal tübüler epitel hücreleridir (74).

2.10.1.2 BKV isimlendirmesi ve tarihçesi

1971'de, daha sonra BK virüsü olarak bilinen virüs, baş harfleri "BK" olan üreter stenozu olan böbrek nakli hastasının idrar örneğinden izole edilmiştir (75, 76).

2.10.1.3 BKV bulaş yolları

Serolojik araştırmalar, çocukluk döneminde birincil BKV enfeksiyonunun gerçekleştiğini ve serokonversiyon oranının 10 yaşına kadar %90'ı geçtiğini ortaya koymaktadır. BKV'nin doğal bulaşma yolu henüz tanımlanmamıştır. Serokonversiyonun erken yaşlarda gerçekleşmesi ve virüsün tonsil dokusunda bulunması, solunum yoluyla bulaşmayı işaret etmektedir. Ayrıca, idrar, semen, kan transfüzyonu ve organ nakli gibi diğer olası bulaşma yolları da tartışılmaktadır. BKV'ye ilk maruziyet genellikle belirti göstermemekte olup, özellikle böbrek ve idrar yollarında latent enfeksiyon gelişimi ile ilişkilidir. Ürogenital hücreler, mononükleer

hücreler ve beyin hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinin BKV'nin yayılma ve kalıcılığında rol oynadığı öne sürülmektedir (75).

2.10.1.4 BKV patogenezi

Virüs, çocukluk döneminde geçirilen ilk enfeksiyonun ardından vücutta latent bir enfeksiyona yol açar ve genellikle böbrek epitelinde, özellikle Bowman kapsülünün parietal epitelinde, renal tübüler epitelde ve geçiş epitelinde yerleşir. Buna ek olarak, prostat, testisler, seminifer tübüller, serviks, vulva ve lenfoid dokular (örneğin mononükleer hücreler ve tonsiller) gibi bölgeler de latent enfeksiyonun görüldüğü diğer alanlar arasında yer alır. Bu latent enfeksiyon, bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda, hücresel bağışıklığın zayıflamasıyla yeniden aktif hale gelebilir.

Tübüler epitelde meydana gelen hasar, virüsün replikasyonu ve sitopatik etkisi sonucunda oluşur. Bu süreçte ortaya çıkan inflamasyon, pro-fibrotik yolların (örneğin, TGF- β , matris metalloproteinaz-2, matris metalloproteinaz-9 ve matris kollajenleri) aktivasyonunu tetikler. BKVN, aynı zamanda CD8, perforin, interferon- γ ve CXCR3 gibi çeşitli ana haberci RNA gruplarının (mRNA'lar) artan ifadesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu mRNA'lar, T hücresi aracılı reddin (TCMR) patogenezinde de etkili olup, BKVAN ile TCMR arasındaki ortak klinik ve patolojik özellikler, bu iki durumu ayırt etmede zorluklara neden olmaktadır.

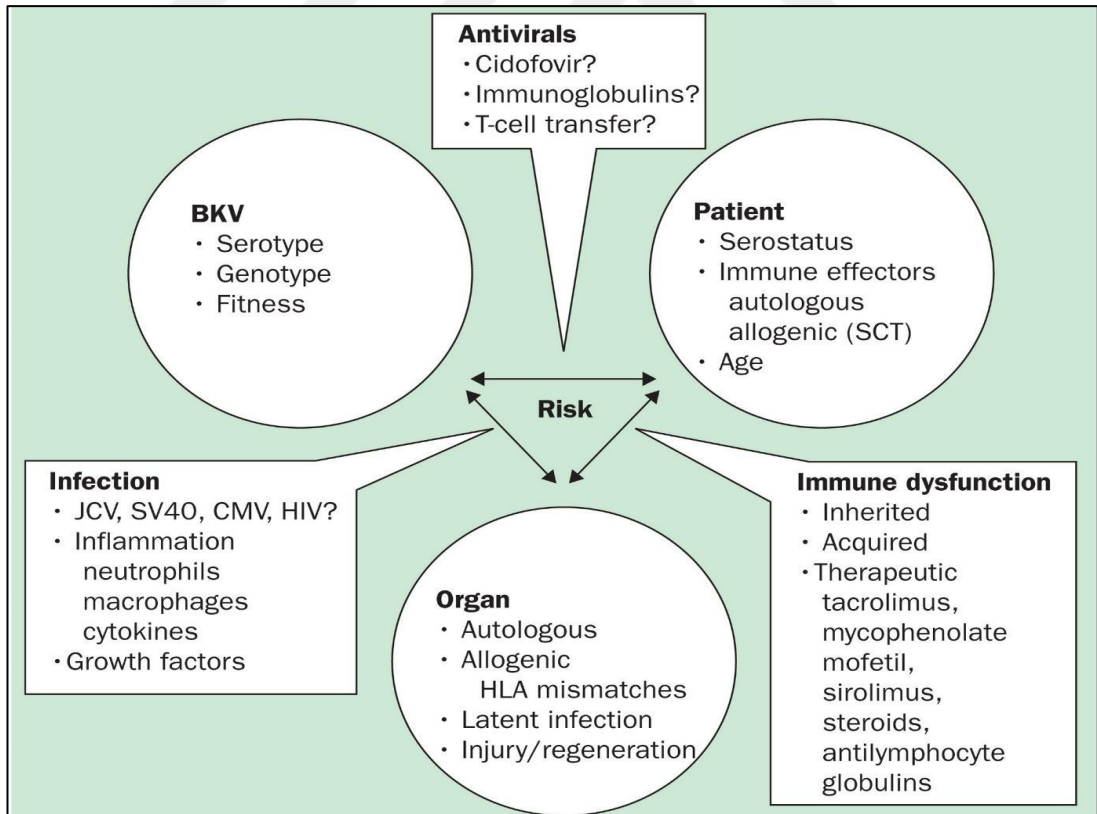
Hastalığın ilerleyen aşamalarında interstisyel fibroz ve tübüler atrofi gelişir ve bu durum, ilerleyici nefron kaybıyla sonuçlanarak greft kaybına neden olur (5).

2.10.1.5 BKV prevalansı ve risk faktörleri

BK virüsü, böbrek nakli hastalarında önemli bir komplikasyon olan BKV ile ilişkili nefropatinin nedeni olarak yeni tanımlanan bir patojendir. Bu enfeksiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu ve greft reddi ile bağlantılıdır ve etkilenen hastaların %60'ına kadar greft kaybına yol açabilir. Böbrek nakli hastalarında BKVN insidansı %1-10 aralığındadır. BKVN, spesifik bir immünosüpresif ilaçla ilişkili olmasa da

genellikle immünoşüpresif bir ortamda ortaya çıkar. Başarılı bir tedavi için erken tanı büyük bir öneme sahiptir, ancak BKVN ilerlemesi klinik belirtiler olmadan, sadece serum kreatinin konsantrasyonlarının artması ile bulgu verebilir ve tanı böbrek biyopsisi dayanır. Bununla birlikte, 10.000 kopya/mL üzerindeki BKV serum sayısı, "varsayımsal BKVN"ı tanımlayan genel kabul görmüş bir biyobelirteçtir (77).

BKV hastalığının çoklu, kısmen birbirini tamamlayan risk faktörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Konak faktörleri arasında BKV seropozitifliği, immün yanıtın niteliği ve miktarı ile yaş yer almaktadır. Organ faktörleri ise BKV replikasyonuna izin vermesi, immünoşüpresif ve toksik hasar oluşturması şeklindedir. Potansiyel viral faktörler ise serolojik ve replikatif özellikleridir. Bu faktörler ve etkileşimleri, immünoşüpresif ilaçlar, ko-enfeksiyonlar, inflamatuvar mediatörler, antiviraller ve immünoşüpresif ilaçlar gibi oldukça dinamik, doza ve büyüklüğe bağımlı modülatörlerden etkilenmektedir (78).



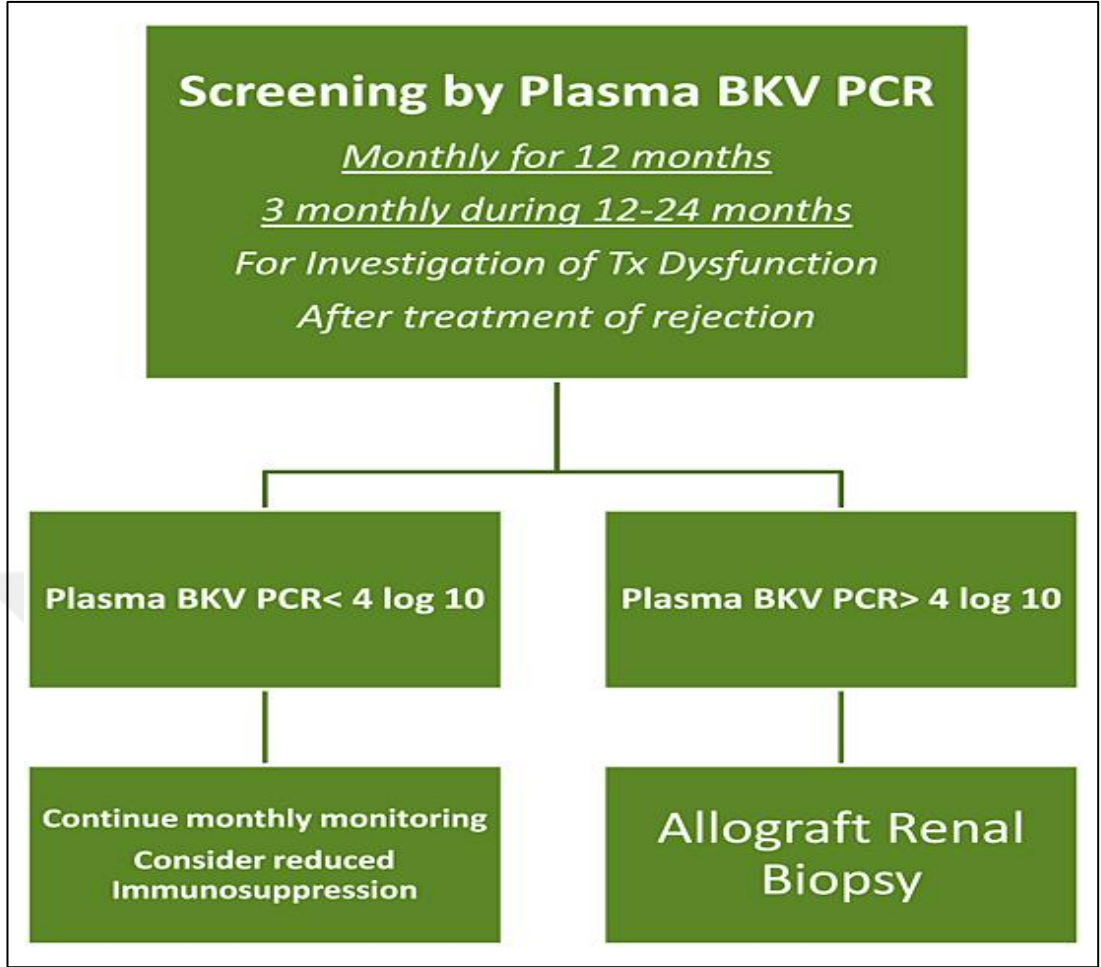
Şekil 2. Risk faktörleri (78)

2.10.2 BKV ile ilişkili nefropati (BKVN)

BK poliyoma virüsü, böbrek nakli alıcılarında önemli bir fırsatçı patojendir ve BKV ile ilişkili nefropati nedeniyle geri dönüşümsüz allograft fonksiyon kaybına yol açan interstisyel inflamasyona neden olma potansiyeline sahiptir. BKV nefropatisi, immünohistokimyasal incelemelerde böbrek biyopsi dokusunda viral sitopatik değişiklikler ve/veya BKV antijeninin varlığı ile birlikte interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ile karakterizedir (79).

2.10.3 BKVN taramanın önemi

BK virüs tarama yöntemlerinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, BK virüs yükünün PCR yöntemi ile ölçülmesi temel tarama yöntemi olarak kabul edilmiştir. Ancak BK viremisinin saptanması, düşük pozitif prediktif değeri nedeniyle BKVN varlığını doğrudan göstermemektedir. Bu durum, klinik uygulamalarda immünosüpresyonun azaltılmasının zamanlaması ve şiddetinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Kiberd ve arkadaşlarının oluşturduğu bir simülasyon modelinde, immünosüpresyonun azaltılmasının BKVN gelişimini önlemede %80 etkin olduğu, ancak akut rejeksiyon riskini %10 oranında artırabileceği öngörülmüştür. Bu modelde, yıllık BKVN insidansının %2,1'i geçtiği durumlarda taramanın maliyet etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca yapılan maliyet analizleri, tarama için yapılan ek harcamaların uzun vadede immünosüpresyon azaltılması ile önlenen komplikasyonlar sayesinde net bir maliyet tasarrufuna dönüştüğünü göstermektedir. Bu bulgular ışığında, rutin BK virüs taramasının klinik fayda sağlamasının yanı sıra ekonomik olarak da avantajlı olabileceği söylenebilir. Bu nedenle böbrek nakli sonrası takip protokollerine BK virüs taramasının eklenmesi, hem klinik sonuçları iyileştirmek hem de maliyet etkinliğini artırmak açısından önemlidir (80).



Şekil 3. BKV PCR takip şeması (80)

2.10.4 Böbrek biyopsisi ve histolojik bulgular

Böbrek nakli sonrası BK poliomavirüs replikasyonunun erken tespiti ve BKVN gelişiminin önlenmesi için plazma BKV-DNA seviyeleri kritik öneme sahiptir. Özellikle plazma BKV yükleri 10.000 kopya/mL'nin üzerinde ise BKVN riski yüksektir ve böbrek biyopsisi ile değerlendirilmesi önerilir. BKVN şüphesi olan hastalarda, medulla dokusunu da kapsayan en az iki biyopsi örneğinin alınması tanısal doğruluğu artırmaktadır. BKVN biyopsilerinde tipik bulgular; tübüler epitel hücrelerinde viral hasar, interstisyel inflamasyon, tübüler atrofi ve fibrozistir. Viral varlığın immünohistokimya veya in situ hibridizasyon ile doğrulanması gereklidir. BKVN'nin histolojik değerlendirmesinde AST ve Banff 2017 sınıflamaları kullanılmaktadır (81).

Böbrek transplant biyopsisi, BK virus nefropatisi tanısının altın standardı olmuştur. BKVN, viral sitopatolojik etkiler ve tübüler atrofi ile interstisyel fibroza yol açan üç evre inflamasyon ile karakterizedir. BK virüsünün medulla bölgesine tropizmi ve düzensiz dağılımı, akut rejeksiyondan ayırt edilmesini zorlaştırdığından, en az iki çekirdekli biyopsi dokusu elde edilmelidir. İntranükleer viral inklüzyon cisimcikleri, immünohistokimyasal SV40 boyası ile tanınır (80).

2.10.5 İdrar ve serumda BKV DNA PCR tespiti PCR

Böbrek nakli sonrası BK poliomavirüs enfeksiyonlarının tanı ve izlemi, plazma ve idrar örneklerinde BKV DNA yükünün kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu ile değerlendirilmektedir. Nakil sonrası ilk iki yıl içinde yüksek düzeyde BKV replikasyonu görülme olasılığı nedeniyle düzenli tarama önerilmektedir. Yeni başlangıçlı yüksek düzeyde virüri hastaların %20-40'ında görülürken, bunu hastaların %10-20'sinde viremi ve yaklaşık %8'inde biyopsi ile kanıtlanmış BKV nefropatisi takip eder. Plazma BKV-DNA yüklerinin BKVN tanısı için pozitif öngörü değeri, idrar BKV-DNA yüküne kıyasla daha yüksektir ve yüksek düzeyli virüri, plazmada saptanabilir viremiden yaklaşık 6 hafta önce ortaya çıkar. Güncel kılavuzlar, BKVN açısından riskli kabul edilen plazma BKV-DNA eşik değerlerini tek bir ölçümde >10.000 kopya/mL veya iki haftadan uzun süren ölçümlerde >1.000 kopya/mL olarak tanımlar. İdrar örneklerinde ise BKV DNA miktarının >100 milyon kopya/mL olması viremi gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermekte ve plazma testine geçiş için bir eşik değer olarak kabul edilmektedir (82).

2.10.6 BKV klinik seyir

BK virüsü enfeksiyonu böbrek nakli alıcılarında genellikle sistemik belirti vermez; erken dönemdeki enfeksiyonlar çoğunlukla asemptomatiktir. Nakil sonrası ilk yıl içinde hastaların %25-50'sinde yalnızca idrarda virüs atılımı saptanabilir ve bu en sık ve en erken görülen enfeksiyon belirtisidir. Virüri büyük ölçüde asemptomatik olup genellikle yalnızca tarama testleriyle tespit edilir ve olguların çoğunda viremiye ilerlemez. Her ne kadar virüri, BKV nefropatisine ilerleme potansiyelini göstermede

duyarlı bir belirteç olsa da spesifik değildir; çünkü sağlıklı yaşlı bireylerde, hamilelerde ve diğer immünitesi baskılanmış hastalarda da klinik sonuç olmaksızın BK virüsü görülebilir.

İdrar sitolojisinde “decoy cell” olarak adlandırılan viral inklüzyonlu hücreler yoğun virüri sırasında saptanabilir ancak bunların varlığı da tek başına viremi gelişimini öngörmeye sınırlı değere sahiptir. BK virüsünün kan dolaşımında saptanması yani viremi, genellikle persistan ve yüksek düzeyli virüsü takip eden hastalarda haftalar içinde ortaya çıkar. Nakil alıcılarının %10-30’unda ilk 6 ay içinde, %5-10’unda ise daha geç dönemde BK viremisine rastlanır. Viremi de başlangıçta asemptomatiktir ancak virüriye kıyasla BKV nefropatisine ilerleme açısından daha güçlü bir ön gördürücü kabul edilir. Persistan ve yüksek düzeyli viremi varlığı, BKVN gelişme riskinin arttığını gösterir; nitekim BKV nefropatisi gelişen hastaların hemen hepsinde öncesinde viremi saptanmıştır. Viremi olan böbrek nakli hastalarında, ilerleyici allograft hasarının engellenmesi için genellikle klinik müdahaleler gerekeceği düşünülür, zira kontrolsüz viremi birkaç hafta içinde BKV nefropatisine dönüşebilir ve bu dönemde başlayan greft hasarı geri dönüşsüz olabilmektedir.

BK virüs nefropatisi, uzamış ve giderek artan viremi sonrasında gelişen, nakledilen böbrekte viral nefrit tablosudur. Klinik olarak genellikle serum kreatinininde yavaş bir yükselme ile ortaya çıkar ve bu durum idrar anormalliklerinin eşlik edip etmemesine bakılmaksızın gözlenebilir. BKVN olgularının büyük çoğunluğu nakil sonrası ilk yılda görülür; özellikle ilk 2-6 ay arası en yüksek insidans dönemidir. Yaklaşık olarak böbrek nakli alıcılarının %1-10’unda BKVN geliştiği bildirilmektedir. BKVN tanısı genellikle allograft biyopsisi ile konur ve histolojik olarak interstisyel nefrit ile tübüler hasar bulguları gösterir. Erken dönemde tespit edilmez ve viral replikasyon devam ederse, haftalar-aylar içinde interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi gelişerek geri döndürülemez greft hasarı meydana gelebilir. Tedavi stratejileri uygulanmadan önceki dönemde BKVN, %50’yi aşan oranlarda greft kaybı ile sonuçlanabilmekteydi. Günümüzde yakın takip sayesinde BKVN nedeniyle erken dönemde greft kaybı oranları belirgin olarak azalmış olsa da BKVN halen nakil greftlerinde başarısızlığın önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Ayrıca BKVN

ile akut rejeksiyon epizotları bir arada bulunabilir ve klinik ile patolojik açıdan benzer özellikler gösterebildiğinden ayrımı güçleşebilir; bu nedenle yükselen kreatininli olgularda hem BKVN hem de rejeksiyon olasılığı dikkate alınmalıdır. İdrar tahlilinde BKVN varlığında piyüri, hematüri ve renal tübüler hücre silendirleri görülebilse de bazen idrar analizi tamamen normal olabilir. Sonuç olarak, BKVN'nin doğal seyri müdahale edilmediğinde ilerleyici allogreft disfonksiyonu ve potansiyel greft kaybı gelişir (5, 83).

İmuunsupresif bireylerde, BK virüsü BK poliomavirüs nefropatisi, üreter darlığı, hemorajik sistit ve mesane kanseri ile ilişkilendirilebilir. Renal spektrum, virüri ile başlayıp greft yetmezliği ile sonuçlanabilir. BK poliomavirüs, nakledilen üreterde stenoz bulunan bir böbrek allogreft alıcısından izole edilmiştir (76).

BK poliomavirüsün üreter stenozunu indükleyip indüklediği ya da hasarlı üreter yapısının BK virüsünü barındırarak stenoza yol açıp açmadığı belirsizliğini korumaktadır. BK poliomavirüs, allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda hemorajik sistitle de ilişkilidir.

Polyomavirüs enfeksiyonlarının, özellikle BKV'nin insanlarda kanserojen olabileceği ihtimali uzun süredir tartışma konusudur. Tüm BKV genomları işlevsel açıdan üç ana bölgeye ayrılmaktadır: erken viral gen bölgesi , geç viral gen bölgesi ve kodlanmayan kontrol bölgesi. Bu bölgelerin her birinin kanser oluşumuna katkı sağladığı ya kanıtlanmış ya da öne sürülmüştür (84).

Yakın tarihli çalışmalarda, BK poliomavirüsün ürogenital sistem kanserleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu vakalar nadir olmakla birlikte, genellikle yüksek dereceli ve sınıflandırılması zor tümörlerdir. Son bir vaka raporunda, BK poliomavirüsüne bağlı gelişen bir ürotelyal karsinom tarif edilmiş ve bu durum allogreft nefrektomisi sonrası remisyona girmiştir. Bu rapor, BK virüsün immunsupresif bireylerde ürotelyal kanserle ilişkili olabileceğini öne sürmektedir.

Nadir olmakla beraber, ensefalitli 195 pediatrik hastanın 3'ünde BOS'ta BK poliomavirüs tespiti yapılmış ve ayrıca ciddi immünosupresyonu olan HIV hastalarında dört meningoensefalit vakası ile ilişkilendirilmiştir (85).

2.10.7 İmmüsupresif tedavi yönetimi ve BKV

BK viremi ve BKVN tedavisinde temel ilke, immün supresyon yoğunluğunun azaltılmasıdır. Bu virüsle ilişkili hastalığın tedavisine yönelik kesin etkinliği kanıtlanmış bir terapötik ajan bulunmamaktadır ve mevcut birçok ajan, viral yüklerin azaltılmasında kesin sonuçlar sunmamaktadır. İmmün supresyonun azaltılmasına yönelik çeşitli protokoller geliştirilmiş olsa da bu protokollerin etkinliğini halen tartışmalı olup daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Aşağıda, yetişkin ve pediatrik böbrek nakli alıcılarında yapılan çalışmalar temel alınarak BK viremi ve BKVN durumunda immün supresyonun azaltılmasına yönelik adım adım bir yaklaşım sunulmaktadır [40, 104]:

- Anti metabolit dozunu yarıya indirin ve aynı zamanda kalsinörin inhibitörü ve/veya prednizon dozlarına devam edin. Bu süreçte, serum kreatinin ve plazma BK PCR seviyelerinin aynı laboratuvarında (testler arası değişkenliği azaltmak için) her 2 haftada bir izlenmesi önerilir.
- Viral plazma seviyesi aynı seviyede kalmaya devam ederse veya artış gösterirse, anti metabolitin tamamen kesilmesi.
- Eğer anti metabolitin kesilmesine rağmen 4 hafta boyunca viral yüklerde azalma görülmezse, bir sonraki adım olarak kalsinörin inhibitörü hedef düzeylerini azaltılması öneriliyor. (Takrolimus için 4–6 ng/mL, siklosporin için 50–100 ng/L) (5).
- Bir yıllık tek merkezli, randomize bir çalışma, immün supresyonun kademeli olarak azaltılması veya değiştirilmesinin BK-viremisinin tedavisinde etkili olduğunu ve akut rejeksiyon ya da greft kaybı olmaksızın BK-nefropati gelişimini önlediğini göstermiştir. Bu çalışmanın retrospektif 5 yıllık incelemesinde BK viremi vakalarında, öncelikle antimetabolit tedavisi kesilmiş,

vireminin devam etmesi durumunda ise kalsinörin inhibitörü dozları azaltılmıştır. Hastaların %97'si 5 yıllık takip sürecine dahil edilmiştir. Genel hasta sağkalımı oranı %91, greft sağkalımı oranı ise %84 olarak kaydedilmiştir. Takrolimus kullanımı, 5 yıllık süreçte daha iyi böbrek fonksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. BK vireminin saptanmasının ardından immün supresyonun azaltılması, 5 yıllık dönemde daha iyi greft sağkalımı, düşük rejeksiyon oranları sonuçlanmıştır (86).

2.10.7.1 Alternatif immüsupresif tedavi rejimleri

BK virüsü, böbrek nakli alıcılarında greft kaybına yol açabilen bir etken olarak dikkat çekmektedir. İmmüsupresif tedavi rejimleri BKV replikasyonu ile doğrudan ilişkilidir; özellikle takrolimus ve mikofenolat mofetil kombinasyonu, BKV enfeksiyonu insidansını artıran başlıca tedavi protokollerinden biri olarak öne çıkmaktadır.

Antiviral özellikleri nedeniyle, mTOR inhibitörleri, BKV enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisinde umut verici bir potansiyel taşımaktadır. Bu farmakolojik ajanların, BKV'ye karşı T hücre yanıtını artırdığı ve antiviral bağışıklığı güçlendirdiği bilinmektedir. Ayrıca, mTOR inhibitörlerinin BKV replikasyonunu inhibe ederek viral yükü azaltma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir.

İmmüsupresyonun değiştirilmesi, özellikle TAK dozlarının düşürülmesi ve MMF yerine mTOR inhibitörleri (everolimus veya sirolimus gibi) ile değiştirilmesi, BKV yükünün yönetiminde etkili bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Düşük doz kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri içeren kombinasyon tedavisi, immünolojik dengeyi sağlamak ve viral reaktivasyonun olumsuz etkilerini azaltmak adına mantıklı bir yaklaşım sunmaktadır.

Everolimus bazlı rejimlerin, BKV yükünün daha hızlı temizlenmesini sağladığı ve MMF içeren tedavi protokollerine kıyasla böbrek fonksiyonunu daha etkin bir şekilde koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca, TAK tedavisi alan hastalarda, siklosporin alan hastalara kıyasla artmış BKV oranlarının literatürde tanımlandığı bilinmektedir.

Bu bağlamda, mTOR inhibitörleri, tedavi altında olan BKV enfeksiyonu ve yüksek immünolojik risk taşıyan böbrek nakli alıcıları için güvenli ve etkili bir immünoşpresif alternatif olarak kabul edilmektedir (87, 88).

TRANSFORM çalışması, yeni böbrek nakli alıcılarında everolimus (EVR) destekli düşük doz kalsinörin inhibitörü (rCNI) kombinasyonunun (EVR + rCNI), immünoşpresif tedavi etkinliği ve güvenliği açısından standart tedavi rejimleriyle karşılaştırıldığı, 24 aylık prospektif ve çok merkezli bir araştırmadır. Çalışma kapsamında, transplantasyondan sonraki ilk 24 saat içinde toplam 2037 hasta, EVR + rCNI veya standart CNI + mikofenolat mofetil rejimlerine randomize edilmiştir.

Sonuçlar, EVR + rCNI rejiminin greft fonksiyonu ve etkinlik açısından standart tedaviye benzer sonuçlar sağladığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, tedaviyle ilişkili sitomegalovirüs ve BK virüsü enfeksiyon oranlarında anlamlı bir azalma bildirilmiştir. Ancak, tedaviye bağlı istenmeyen olaylar nedeniyle tedavi kesilme oranları EVR + rCNI grubunda daha yüksek bulunmuştur. Çalışma, EVR + rCNI rejiminin yalnızca viral enfeksiyonların azaltılması açısından değil, aynı zamanda akut rejeksiyon oranları ve greft fonksiyonu açısından da avantajlar sunabileceğini göstermektedir. Özellikle BKV enfeksiyonu bağlamında değerlendirildiğinde, everolimus bazlı tedavi rejimlerinin, mikofenolat içeren rejimlere kıyasla daha kısa sürede viral yükün temizlenmesine katkı sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca, EVR + rCNI grubunda de novo donör spesifik antikor gelişme oranlarının daha düşük olması (%12,3 vs %17,6), bu kombinasyonun immünolojik güvenliğini desteklemektedir.

Bu bulgular ışığında, TRANSFORM çalışması, mTOR inhibitörü içeren rejimlerin böbrek nakli alıcılarında hem greft sağkalımı hem de BKV dahil viral enfeksiyonların önlenmesi açısından değerli bir immünoşpresif strateji olabileceğini ortaya koymaktadır (89).

Yine başka bir çalışmada, BK virüsü enfeksiyonu gelişen böbrek nakli alıcılarında mTOR inhibitörlerinin kullanımını değerlendiren ve toplamda 34 yetişkin hastayı kapsayan üç ayrı çalışmanın sonuçları detaylı bir şekilde analiz edilmiştir.

Elde edilen verilere göre, immüno-supresyonun azaltılmasıyla birlikte mTOR kullanımının sağladığı antiviral yanıt sonucunda viral klirens oranı %80 olarak rapor edilmiştir. Bu hasta grubunda yalnızca bir olguda (%2,9) tüm nedenlere bağlı greft kaybı görülmüştür. Üç çalışmanın tamamı, mikofenolat mofetilden mTORi'ye geçişin kan BKV yükünü azaltmada belirgin bir etki sağladığını vurgulamıştır.

İzlenen hastalarda mTOR ile ilişkili herhangi bir ciddi advers olay bildirilmemiştir. Ayrıca, mTOR inhibitörlerinin CD8+ T hücre aracılı bağışıklık yanıtını güçlendirerek ve BKV replikasyonunu doğrudan baskılayarak antiviral etki gösterebileceği düşünülmektedir. Bu mekanizmalar, mTOR inhibitörlerinin BKV yönetiminde önemli bir tedavi seçeneği olabileceğini ortaya koymaktadır.

Ancak, bu bulguların uzun dönem geçerliliğini ve güvenilirliğini değerlendirebilmek için daha geniş örneklemlili ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür çalışmalarda, mTOR inhibitörlerinin klinik kullanımını daha kapsamlı bir şekilde destekleyebilir ve tedavi stratejilerinin optimize edilmesine katkı sağlayabilir (90).

2.10.8 Antiviral tedaviler

2.10.8.1 Leflunomid

Leflunomidin antiviral mekanizmasını inceleyen bir araştırmada, insan böbrek tübüler epitel hücrelerinde BK virüsü replikasyonu üzerindeki etkileri moleküler düzeyde ele alınmıştır. Çalışma, leflunomidin BKV'nin yaşam döngüsünün çeşitli aşamalarını – özellikle genom replikasyonu, geç protein ekspresyonu, virion yapım ve salınım süreçlerini – inhibe ettiğini ortaya koymuştur. Antiviral etkinliğin pirimidin azalmasına bağlı olarak gerçekleştiği belirlenmiş ve bu etkinin üridin eklenmesiyle geri döndürülebilir olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, leflunomidin'in özgül olmayan bir mekanizma aracılığıyla viral replikasyonu baskıladığını desteklemektedir.

Elde edilen sonuçlar, leflunomidin'nin hem antiviral hem de immünsüpresif etkileri bir arada sunabileceğini işaret etmektedir. Bununla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda gözlenen sitotoksikite, klinik uygulamalarda doz ayarlaması ve tedavi süresinin dikkatle planlanmasını gerektirmektedir. Ayrıca, antiviral etkinliğin spesifik olmaması ve pirimidin metabolizmasının genel inhibisyonuna dayanması, ilacın toksisiteye bağlı yan etkilerinin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (91).

Leflunomid, böbrek nakli alıcılarında gelişen BK virüs reaktivasyonu durumunda, immünsüpresyonun azaltılmasıyla birlikte potansiyel bir antiviral tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir. İn vitro çalışmalar ve ilk gözlemsel veriler umut vaat etse de mevcut literatürün sistematik analizi, leflunomidin, yalnızca immünsüpresyon azaltımına kıyasla belirgin bir ek fayda sağladığını kesin olarak ortaya koyamamıştır.

Leflunomidin aktif metaboliti olan teriflunomid, plazma ve kandaki düzeyleri kolaylıkla ölçülebilir bir özellik taşımaktadır. Ancak, teriflunomid düzeyleri ile klinik etkinlik veya toksisite arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konamamıştır. Ayrıca, CYP2C19 ve ABCG2 genlerindeki genetik polimorfizmler, farmakokinetik değişkenliği artırarak ilaç düzeylerinin öngörülebilirliğini zorlaştırmaktadır.

Leflunomid tedavisi sırasında gözlenen yüksek teriflunomid düzeylerinin hemoliz gibi yan etkilerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, mevcut çalışmaların çoğunda ciddi advers olaylar rapor edilmemiştir. BKV klirensinin böbrek fonksiyonu, hematolojik parametreler ve karaciğer enzimleri ile değerlendirilebileceği; teriflunomid düzeylerinin rutin ölçümünün ise yalnızca belirli klinik durumlarda (örneğin terapötik yanıt eksikliği veya toksisite gelişimi) anlamlı olabileceği ifade edilmiştir.

Leflunomid tedavisi bazı hastalarda 28 aya kadar uzatılabilmiş olsa da bu süreçte terapötik ilaç izleminin klinik karar verme sürecine katkısı halen belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, leflunomidin BKV enfeksiyonundaki etkinliğini ve teriflunomid düzeylerinin izlenmesinin klinik yararını daha net bir şekilde ortaya

koymak için geniş örneklemlili, prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (92).

2.10.8.2 Sidofovir

Sidofovir, bir sitozin analogu olup viral DNA polimeraz inhibitörüdür. BKV replikasyonunu, erken gen ekspresyonu sonrası dönemde renal tübuler epitel hücrelerinde inhibe eder. Ancak kullanımı; döküntü, kemik iliği supresyonu, nefrotoksisite, anterior üveit ve kalıcı görme kaybına kadar uzanabilen ciddi yan etkilerle sınırlıdır.

BKVN tedavisinde, renal fonksiyona bağlı olarak 0,25–1 mg/kg doz aralığında, 1–3 haftada bir uygulanmakta ve tedavi süresi 6 hafta ile 6 ay arasında değişmektedir. Tedavi yanıtı, çoğunlukla idrar veya plazma BK viral yüküyle izlenmektedir (93).

Bir retrospektif çalışmada, sidofovir tedavisinin immünosüpresyon azaltımıyla birlikte kullanımının BKV temizlenmesi ve greft fonksiyonları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Hastaların %71'inde sidofovir sonrası ortalama 4,2 ayda viral klirens sağlanmış, ancak uzun süreli kullanımı ile BKV enfeksiyonu olan hastalarda GFR'de %15'lik bir düşüşle ilişkilendirilmiştir. Sidofovir, refrakter vakalarda faydalı olabilse de potansiyel nefrotoksisitesi ve sınırlı fayda-zarar dengesi nedeniyle standart tedavi olarak önerilmemektedir (94).

2010 tarihli bir meta-analizde, 1 kohort ve 11 küçük vaka serisine dayanarak sidofovirin anlamlı klinik fayda sağlamadığı bildirilmiştir. Buna karşın bazı retrospektif kohort çalışmaları, immünosüpresyonun azaltılması ile kombine edilen düşük doz sidofovir tedavisinin, greft fonksiyonu ve sağkalımı açısından olumlu etkiler sağlayabileceğini göstermiştir. Örneğin Kuypers ve arkadaşlarının çalışmasında, sidofovir alan grupta greft kaybı oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (%15,4 vs %73,3). Aynı çalışmada, sidofovir ile tedavi edilen tüm olgularda plazma viral yükü azalmış, ancak uzun dönem BK enfeksiyonu vakalarında glomerüler filtrasyon %15'lik bir düşüş gözlenmiştir (6, 82).

Bugüne dek böbrek nakli alıcılarında BK virüsü enfeksiyonunun tedavisinde sidofovirin etkinliği, iyi tasarlanmış ve yüksek kaliteli çalışmalarla net bir şekilde ortaya konmamıştır; bu nedenle, mevcut veriler ışığında sidofovir, adjuvan tedavi seçeneği olarak devam etmeyi sürdürmektedir.

2.10.8.3 Florokinolonlar

Florokinolonlar, bakteriyel topoizomeraz II (DNA giraz) ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek nükleik asit sentezini bozan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. BK virüsü replikasyonu için topoizomeraz ve helikaz aktivitesi gerektiğinden, florokinolonların bu enzimleri hedef alarak antiviral etki gösterebileceği teorik olarak öne sürülmüştür. Levofloksasin ve siprofloksasin gibi florokinolonların BKV'ye karşı in vitro etkinliği gösterilmiş olup, düşük maliyetli ve görece daha az toksik tedavi alternatifleri olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, çift kör, randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler florokinolonların BKV'ye karşı anlamlı bir etkinlik göstermediğini ortaya koymuş, tedaviyle ilişkili gastrointestinal ve nörolojik yan etkiler nadir görülmeyle birlikte bildirilmiştir (95).

2.10.8.4 İntravenöz immünglobulinler

İntravenöz immünoglobulin preparatları, farklı BK virüs genotiplerini in vitro olarak nötralize edebilen yüksek titrede anti BKV antikorları içermektedir. Kompleman sistemiyle etkileşimi sayesinde antiviral etkileri artış gösterebilmektedir. Özellikle enfeksiyonun erken döneminde uygulandığında viremiyi azaltma potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir. Ancak bu etkiyi destekleyen klinik kanıtlar sınırlı düzeydedir.

Bazı çalışmalarda, 2 ila 5 gün boyunca 2 g/kg IVIG uygulanan hastalarda greft fonksiyonunun büyük oranda korunduğu gözlenmiş olsa da eşzamanlı immünsupresyon azaltımı nedeniyle bu sonucun doğrudan IVIG etkisine bağlanması mümkün değildir. Ayrıca tedavi, potansiyel nefrotoksisite riski ve yüksek maliyet gibi önemli sınırlayıcı faktörler içermektedir. Bu nedenle, IVIG tedavisi yalnızca immün

supresyon azaltımına yeterli yanıt alınamayan olgularda, deneyimli merkezlerde vaka bazında değerlendirilmelidir (96).

Ticari olarak temin edilebilen intravenöz immün globulin preparatları, farklı BK virüs genotiplerine karşı yüksek titrelerde nötralizan antikorlar içermekte ve in vitro ortamda antiviral etki göstermektedir. Ancak, poliyomavirüs ile enfekte hastalarda saptanan yüksek düzeydeki endojen antikorların genellikle etkisiz olduğu bildirilmiştir. Bu durum, humoral bağışıklığın BKV kontrolünde sınırlı bir rol oynadığını düşündürmektedir.

IVIG, immunsupresyon doz azaltılmasıyla birlikte 0,2–2,0 g/kg dozlarında uygulanmaktadır. Leflunomid ve sidofovir ile değerlendirildiği meta-analizlerde benzer viral klirens oranları (%49–52) bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmaların metodolojik farklılıkları nedeniyle sonuçların dikkatle yorumlanması gerekmektedir.

Mevcut veriler, IVIG'nin BKV enfeksiyonunun tedavisinde nötralizan potansiyeline rağmen klinik etkinliğinin net olmadığını ve rutin kullanımını destekleyecek güçlü kanıtların henüz bulunmadığını göstermektedir. Antikor varlığı ile koruyuculuk arasındaki ilişkisizliğe ek olarak, tedavinin yüksek maliyeti ve sınırlı erişilebilirliği, IVIG'nin yalnızca seçilmiş olgularda, bireysel bazda ve uzman merkezlerde değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, BKV enfeksiyonuna karşı daha spesifik ve etkili antiviral yaklaşımlara duyulan ihtiyacı açıkça vurgulamaktadır (97, 98).

2.10.9 Re-transplantasyon

BK virüsüne bağlı nefropati nedeniyle greft kaybı yaşayan hastalarda, Amerikan veri tabanından 2004–2008 yılları arasında toplanan verilere göre, 128 hastaya yapılan yeni böbrek nakli sonrası 3 yıllık greft hayatta kalım oranı %93 olarak rapor edilmiştir. BK virüs enfeksiyonunun nüks ettiği vakaların %17,5'inde transplantektomi uygulanmış, ancak bu işlem BK virüsüne bağlı nefropatinin tekrarlanmasını engelleyememiştir.

Çok merkezli retrospektif bir çalışmada, BK virüsüne bağlı nefropati nedeniyle greft kaybı yaşayan 31 hasta incelenmiştir. Retransplantasyon öncesi BKV tespit edilmeyen hastalarda, bir yıl sonra greft fonksiyonlarının daha iyi olduğu ve post-transplantasyon sürecinde viral replikasyonun görülmediği belirlenmiştir.

Bu bulgular, BK virüsüne bağlı nefropati nedeniyle greft kaybı yaşayan hastalarda yeniden böbrek naklinin mümkün olabileceğini göstermektedir. Ancak retransplantasyona geçmeden önce, BKV tespit edilmemesi veya en azından belirgin şekilde azalması tercih edilmektedir. Eğer BKV devam ediyorsa ve preemtif bir transplantasyon planlanıyorsa, üretero-transplantektomi yapılması düşünülebilir. Ayrıca, retransplantasyon sonrası BK virüsünün replikasyonunun erken dönemde ve düzenli olarak taranması önem taşımaktadır. Virüsün ekartasyonu doğrulanmışsa, indüksiyon tedavisinin uygulanması kontrendike değildir (96).

3 GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Amacı

Bu tez çalışmasının birincil amacı böbrek nakli sonrasında tarama ile erken dönemde saptanan BKV enfeksiyonunun tedavi ve BKV nefropatiye ilerlemesini engellemede standart idame immunosupresif tedavinin (standart doz kalsinörin inhibitörü, MMF ve steroid), MMF kesilerek, kalsinörin doz azaltımı ile sağlanan mTOR inhibitör (everolimus) temelli everolimus, düşük doz kalsinörin inhibitör, steroid kombinasyonuna değiştirilmesinin etkinliğinin araştırılmasıdır. Çalışmanın ikincil amacı immunosupresif modifikasyona yanıt vermeyen hastalarda BKV enfeksiyonu üzerine etkili olduğu gösterilmiş, IVIG, sidofovir ve bunların çeşitli kombinasyonlarının etkinliğinin değerlendirilmesidir. Bu amaçla BKV enfeksiyon saptanan hastalarda belirtilen immunosupresif protokol değişimi yapılarak bunun idrar-serum BKV PCR değişimi üzerindeki etkileri, tam yanıt (BKV tamamen temizlenmesi), parsiyel yanıt (BKV tam olarak temizlenmediği durumda PCR düzeylerinde >%50 azalma ve stabil graft fonksiyonları) açısından değerlendirilmesi, graft fonksiyonlarının ve proteinüri düzeyinin belirli periyotlarda değişimi, BKVAN gelişimi oranları ve graft kaybı üzerine etkileri araştırılmıştır.

3.2 Araştırmanın Türü ve Tanımı

Çalışmamız; tek merkezli ve retrospektif bir klinik çalışmadır. Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde Haziran 2015-Haziran 2024 tarihleri arasında hastanemizde böbrek nakli uygulanmış olan tüm hastalar bu çalışma kapsamında taranmıştır. Bu tarama sonrasında belirlenen dışlama kriterleri doğrultusunda toplam 615 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmeye uygun bulunmuştur. Söz konusu 615 hastanın tamamında düzenli şekilde BK virüs taraması yapılmış ve bu hastalara ait klinik, laboratuvar ve takip verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmanın primer amacına yönelik olarak, plazma veya idrarda PCR ile BK virüs pozitifliği saptanması sonrasında everolimus tedavisine geçilen hastaların verileri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

3.3 Çalışmaya alınma kriterleri

- Acıbadem Atakent Hastanesi Böbrek Nakil Merkezinde Haziran 2015-Haziran 2024 yılları arasında böbrek nakli olmuş hastalar
- Böbrek nakli sonrası BK virüs enfeksiyonu saptanan hastalar
- 18 yaşın üzerinde olan hastalar

3.4 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Böbrek nakilli 18 yaş altı çocuk hastalar
- Böbrek nakilli yabancı uyruklu hastalar
- Böbrek nakil sonrası ilk 6 ay içerisinde exitus kabul edilen hastalar
- Çalışma süresi içerisinde BKV PCR takibi yeterli olmayan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların Acıbadem Atakent Hastanesi elektronik kayıt sistemi (CEREBRAL) ile bilgisine ulaşılmış ve klinik çalışmaya dahil edilmiştir.

3.5 Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi BKV İdrar ve Kan DNA PCR Tarama ve Tedavi Protokolü

Haziran 2015- Ocak 2020 Döneminde Kullanılan Sistem

Kit: VERSANT® kPCR PLX BK Virüs (BKV) DNA Testi (Siemens)

Cihaz: VERSANT® kPCR Moleküler Sistem (Siemens)

Ocak 2020- Haziran 2024 Döneminde Kullanılan Sistem

Kit: Artus BK Virüs-1 QS-RGQ Kit 24 CE (Qiagen)

Cihaz: Rotor Gene Q (Qiagen)

Tarama Protokolü Tüm böbrek nakli hastalarının plazma ve idrar örnekleri, BKV PCR yöntemiyle düzenli olarak taranmaktadır. BKV tarama protokolü, organ nakli nefroloji polikliniğimizde şu şekilde yapılandırılmıştır: Nakilden sonra 1. aydan başlayarak ilk 6 ay boyunca her ay, ardından 6., 9., 12. ve 24. aylarda düzenli taramalar gerçekleştirilmektedir. İkinci yıldan itibaren ise yılda bir kez BKV PCR taraması tekrarlanmaktadır. Bu sistematik yaklaşım, hastaların sağlık durumlarının değerlendirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. En az üç ardışık takipte BK virüs PCR pozitifliği saptanan hastalarda, plazmada saptanan her pozitiflik anlamlı kabul edilmekte ve bu bulgular klinik olarak yakından takip edilmektedir. İdrarda ise 100.000 kopya/ml ve üzerindeki PCR sonuçları, klinik açıdan anlamlı kabul edilerek takip algoritmasına dahil edilmektedir.

3.6 Hastaları BKV Enfeksiyonu Varlığını Kabul Etme Kriterleri ve Nedeni

Hastalarda BK virüsü enfeksiyonu tanısı, serum örneklerinde BKV DNA'nın PCR yöntemiyle pozitif saptanması ve/veya idrar örneklerinde BKV DNA düzeyinin $\geq 10^5$ kopya/mL olarak tespit edilmesiyle konulmuştur.

Bu seviyelerin sınır olarak kabul edilmesinin nedeni idrar BKV DNA düzeylerinin $\geq 10^7$ kopya/mL'ye, serum BKV DNA düzeylerinin ise $\geq 10^4$ kopya/mL'ye ulaşması durumunda, BK virüsüne bağlı nefropati gelişme riskinin belirgin şekilde arttığı ve bu eşik değerlerin serum viremisini güvenilir biçimde yansıttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (99, 100).

3.7 Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu (ATADEK) tarafından 2025-06/51 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.8 İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler için ortalama \pm std. Sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri verildi. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 29.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. İki bağımsız grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi normal dağılım olması durumunda bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümler için grup içi karşılaştırmalarda parametrik olmayan koşullarda Friedman testi kullanıldı. Friedman testi anlamlı bulunduğunda, ikili karşılaştırmalar için Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı, düzeltilmiş p-değeri eşikleri ile istatistiksel anlamlılık değerlendirildi. Kategorik değişkenler arası ilişkiler için gruplar arası farkların analizinde Ki-Kare testi, uygun olması durumunda Fisher's Exact Test ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Ayrıca, BKV gelişimini etkileyen olası risk faktörlerini belirlemek üzere çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bonferroni düzeltmesi uygulanan karşılaştırmalarda ise düzeltilmiş p-değeri eşikleri dikkate alınmıştır.

4 BULGULAR

Tablo 1. Dağılım böbrek nakli alıcılarının demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	403 (65,5)
	Kadın	212 (34,5)
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	42,64±12,49
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	42,8 (18-70,1)
Kilo	<i>Ort±Ss</i>	70,70±15,53
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	70 (35-130)
BMI (kg/m²)	<i>Ort±Ss</i>	25,24±4,92
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	24,6 (13,9-42,4)
Missmatch	<i>Ort±Ss</i>	3,41±1,67
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3 (0-6)
Nakil Tipi	Canlı	593 (96,4)
	Kadavra	22 (3,6)
Takip süresi (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	5,14±2,71
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	5,3 (0,9-9,9)
Donör yaşı	<i>Ort±Ss</i>	45,61±12,31
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	45 (18-79)
Toplam ATG Dozu	<i>Ort±Ss</i>	592,92±326,70
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	600 (0-1900)
BK Virüs Durumu	Yok	523 (85,0)
	Var	92 (15,0)
BK gelişme süresi (hafta) (n=92)	<i>Ort±Ss</i>	22,71±33,00
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11,9 (2,6-252,9)

Ort: Ortalama; Ss: Standart Sapma; Min–Maks: Minimum–Maksimum; BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi); Missmatch: HLA uyumsuzluk sayısı; ATG: Antitimosit Globulin; BK: BK virüsü; n: Hasta sayısı;

Çalışmamıza yaşları 18 ile 70 arasında değişen toplam 615 böbrek nakli alıcısı dahil edilmiştir. Hastaların %65,5'i erkek (n=403), %34,5'i ise kadındır (n=212). Yaş ortalaması 42,7±12,5 yıl olarak hesaplanmıştır. Vücut ağırlıkları 35 ile 130 kg arasında değişmekte olup, ortalama 70,7±15,5 kg'dır. Vücut kitle indeksi (VKİ) ise ortalama 25,2±4,9 kg/m² olarak bulunmuş, bu değerler hastaların çoğunluğunun normal kilolu veya hafif kilolu olduğunu göstermektedir.

HLA uyumsuzluk (mismatch) sayısı ortalama $3,4 \pm 1,7$ olup, hastaların çoğunun orta düzeyde doku uyumsuzluğuyla transplantasyon aldığı anlaşılmaktadır. Nakillerin %96,4'ü canlı donörden, %3,6'sı ise kadavra donörden gerçekleştirilmiştir. Takip süresi 0,9 ile 9,9 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $5,1 \pm 2,7$ yıldır. Donörlerin yaş ortalaması $45,6 \pm 12,3$ yıl olarak belirlenmiş, yaş aralığı ise 18–79 yıl arasında değişmektedir.

Antitimosit globulin (ATG) tedavisi uygulanan hastalarda toplam ATG doz ortalaması $592,9 \pm 326,7$ mg olarak kaydedilmiştir. BK virüsü enfeksiyonu hastaların %15'inde (n=92) gelişmiş olup, enfeksiyonun ortaya çıkış süresi ortalama $22,7 \pm 33$ hafta, medyan ise 11,9 hafta olarak saptanmıştır. Geniş zaman aralığı, enfeksiyon gelişiminde bireysel farklılıkların belirgin olduğunu göstermektedir.

Tablo 2. İndüksiyon dağılımı

	n (%)
İndüksiyon	
Anti-Timosit Globulin	534
Basiliksimab	35
Sadece Steroid	25
ATG+Ritüksümab	21

n: Hasta sayısı;

İndüksiyon ve BK virüs tedavisi açısından değerlendirilen toplam 615 hastanın büyük çoğunluğuna Anti-Timosit Globulin uygulandığı görüldü (%86,8; n=534). Basiliksimab 35 hastada (%5,7), yalnızca steroid tedavisi 25 hastada (%4,1) ve ATG ile ritüksümab kombinasyonu ise 21 hastada (%3,4) kullanıldı. Bu bulgular, merkezimizin immünolojik riski yüksek hastalarda ağırlıklı olarak ATG kullanımını tercih ettiğini göstermektedir.

Tablo 3. BK virüs ilişkili enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin univaryant analizi

		Yok	Var	P
		(n) Ort.+SS Med. (Min.- Maks.)	(n) Ort.+SS Med. (Min.- Maks.)	
Yaş		(n=523) 41,78±12,60 42- (18-70)	(n=92) 44,64±11,94 47- (19-66)	0,027****
Vücut Ağırlığı		(n=523) 70,57±15,24 70- (35-130)	(n=92) 71,42±17,11 68,5- (45-125)	0,627***
Vücut Kitle İndeksi		(n=523) 25,29±4,85 24,6- (13,9-42,4)	(n=92) 24,92±5,32 23,9- (17,6-42)	0,209
HLA Mismatch Sayısı		(n=523) 3,33±1,67 3- (0-6)	(n=92) 3,85±1,62 4- (0-6)	0,009
Toplam ATG dozu		(n=523) 582,07±331,93 600- (0-1900)	(n=92) 654,62±289,16 600- (0-1700)	0,111
Donör Yaşı		(n=523) 45,84±12,43 45- (18-79)	(n=92) 44,29±11,64 45,5- (18-70)	0,268***
Cinsiyet	Erkek	338(83,87)	65(16,13)	0,262
	Kadın	185(87,26)	27(12,74)	
Nakil Tipi	Canlı	504(84,99)	89(15,01)	1,000*
	Kadavra	19(86,36)	3(13,64)	
indüksiyon	ATG	448(83,9)	86(16,1)	0,006**
	Basiliksimab	34(97,14)	1(2,86)	
	Sadece kortikosteroid	25(100)	0(0)	
	ATG+Ritüksimab	16(76,19)	5(23,81)	

ATG: Antitimosit Globulin; HLA: Human Leukocyte Antigen; n: Hasta sayısı; p: Anlamlılık düzeyi
SS: Standart Sapma; Ort.: Ortalama; Min: Minimum; Maks: Maksimum;

BK virüsü gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında, yaş ortalamasının BKV (+) grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (44,6±11,9 vs. 41,8±12,6; $p=0,027$). Bu durum, ileri yaşın BKV replikasyonu açısından potansiyel bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, HLA mismatch sayısı da BKV gelişen hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti (3,85±1,62 vs. 3,33±1,67;

$p=0,009$), bu da immünolojik uyumsuzluğun enfeksiyon gelişimiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

İndüksiyon tedavi türleri açısından değerlendirildiğinde, ATG ile indüklenen hastalarda BKV enfeksiyonu gelişme oranı anlamlı derecede yüksekti ($p=0,006$). Ancak toplam ATG dozları karşılaştırıldığında, doz düzeyinin BKV gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü ($p=0,111$). Bu bulgu, ATG kullanımı başlı başına bir risk faktörü olabilirken, doz artışının tek başına riski belirlemede yeterli olmadığını göstermektedir. Bu durum, enfeksiyon gelişiminde yalnızca immünsüpresyon düzeyinin değil, hasta bazlı bağışıklık yanıtı ve diğer klinik faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer değişkenler arasında (vücut ağırlığı, BMI, donör yaşı, cinsiyet, nakil tipi), BKV gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4. BK pozitifliği ile ilişkili faktörlerin multivariate lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	Df	Sig.	Exp(B)
Yaş(yıl)	,020	,010	1	,054	1,020
Cinsiyet	-,029	,316	1	,926	,971
Vücut Ağırlığı	,028	,017	1	,111	1,028
BMI (kg/m²)	-,105	,055	1	,057	,901
HLA Mismatch Sayısı	,119	,077	1	,123	1,126
Toplam ATG Dozu	,000	,000	1	,626	1,000
Nakil Tipi	-,055	,651	1	,933	,947
Donör Yaşı	-,013	,010	1	,174	,987
İndüksiyon			3	,336	
Basiliximab (Ref: ATG)	-1,775	1,079	1	,100	,169
Sadece Steroid (Ref: ATG)	-19,418	7953,509	1	,998	,000
ATG+Ritüksimab (Ref: ATG)	,488	,547	1	,372	1,629
Sabit Terim	-1,544	,822	1	,060	,214

BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi) **HLA:** Human Leukocyte Antigen **ATG:** Antitimosit Globulin **SE:** Standart Hata (Standard Error) **B:** Regresyon Katsayısı **Exp(B):** Olasılık Oranı (Odds Ratio) **Ref:** Referans Grup **p:** Anlamlılık düzeyi

Omnibus Test of Model Coefficients sonucuna göre kurulan lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2(11) = 28,605; p = 0,0003$). Modelin açıklayıcılığı Cox & Snell $R^2 = 0,045$ ve Nagelkerke $R^2 = 0,080$ olarak hesaplanmış olup, model bağımlı değişkendeki varyansın yaklaşık %8'ini açıklamaktadır.

Modele dahil edilen değişkenler incelendiğinde, **yaş** ($B = 0,020; p = 0,054$) ve **vücut kitle indeksi (BMI)** ($B = -0,105; p = 0,057$) sınırdan anlamlılık göstermiştir. Bu bulgular, ileri yaşın BK virüs gelişimi açısından potansiyel bir risk faktörü olabileceğini, düşük BMI'nin ise koruyucu etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu değişkenler, istatistiksel anlamlılık sınırında yer aldığından dikkatle yorumlanmalıdır.

Cinsiyet, vücut ağırlığı, HLA uyumsuzluk sayısı, toplam ATG dozu, nakil tipi ve donör yaşı değişkenlerinin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

İndüksiyon tedavisi alt gruplarına bakıldığında, referans grup olan **ATG** ile karşılaştırıldığında, **Basiliksımab** ($B = -1,775; p = 0,100$), **Sadece steroid** ($B = -19,418; p = 0,998$) ve **ATG + Ritüksımab** ($B = 0,488; p = 0,372$) alan hastalarda BK virüs gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 5. Everolimus bazlı tedavi uygulanan hastalarda virolojik yanıt dağılımı

Tedaviye Yanıt Durumu	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Tam yanıt	57	70,4
Parsiyel yanıt	7	8,6
Yanıtsız	17	21,0
Toplam	81	100,0

Everolimus + düşük doz takrolimus içeren tedavi protokolü uygulanan 81 hastanın %70,4'ünde tam yanıt, %8,6'sında parsiyel yanıt saptanmış olup, toplam virolojik tedavi başarısı oranı %79 olarak hesaplanmıştır. Yanıtsız kalan hasta oranı %21'dir.

Tablo 6. Everolimus temelli tedaviye yanıt vermeyen hastalarda uygulanan ek tedavi modalitelerine göre virolojik yanıt dağılımı

Ek Tedavi Modalitesi	Tam Yanıt (n)	Parsiyel Yanıt (n)	Yanıt Yok (n)	Toplam Hasta (n)
Everolimus + IVIG	0	0	1	1
Everolimus + Sidofovir	0	2	1	3
Everolimus + Sidofovir + IVIG	5	4	3	12
Toplam	5	6	5	16

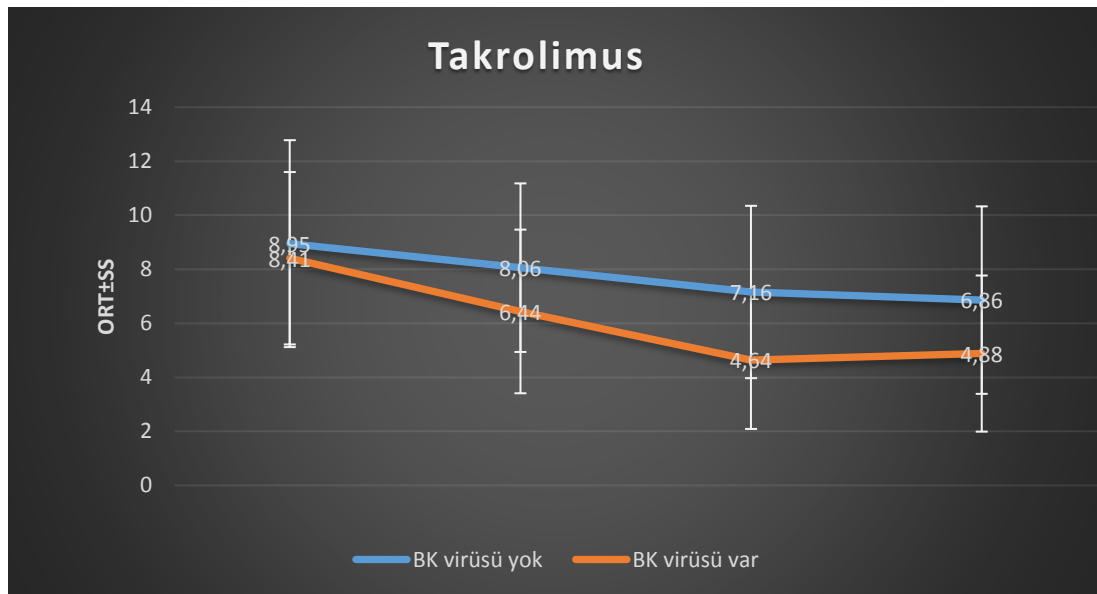
Everolimus + düşük doz takrolimus tedavisine yanıt vermeyen 17 hastanın 16'sına ek tedavi modaliteleri uygulanmıştır. Bu hastaların %31,3'ünde tam yanıt, %37,5'inde parsiyel yanıt elde edilmiş olup, **toplam yanıt oranı %68,8** olarak hesaplanmıştır. Tedaviye yanıtı olmayan hasta oranı %31,3'tür. Takip süresince tüm tedavi seçeneklerine dirençli kalan iki hastada greft kaybı gelişmiştir.

Tablo 7. BK pozitif ve negatif hastalarda takrolimus düzeylerinin uzun dönem seyri

		Toplam	BK Virüsü		p
			Yok (n=523)	Var (n=92)	
Takrolimus 3.ay (n=575)	<i>Ort±SS</i>	8,87±3,74	8,95±3,83	8,41±3,19	<i>0,208</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8,5 (0-33,1)	8,6 (0-33,1)	8,2 (2,3-21,3)	
Takrolimus 6.ay (n=482)	<i>Ort±SS</i>	7,76±3,16	8,06±3,12	6,44±3,03	<i>0,001**</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7,3 (0-22)	7,6 (0-22)	6 (2-20,5)	
Takrolimus 12.ay (n=432)	<i>Ort±SS</i>	6,71±3,23	7,16±3,19	4,64±2,55	<i>0,001**</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6,5 (0-24,5)	6,9 (0-24,5)	4,3 (0-13)	
Takrolimus son ölçüm (n=593)	<i>Ort±SS</i>	6,56±3,46	6,86±3,47	4,88±2,89	<i>0,001**</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6 (0-33,1)	6,3 (0-33,1)	4,4 (0-14,9)	
<i>e</i>p		<i>0,001**</i>	<i>0,001**</i>	<i>0,001**</i>	
FarkΔ					
3.ay-6.ay	<i>Ort±SS</i>	-1,09±4,12	-0,88±4,29	-1,98±3,16	<i>f</i>0,003**
	<i>ee</i>p	<i>0,001**</i>	<i>0,001**</i>	<i>0,001**</i>	
3.ay-12.ay	<i>Ort±SS</i>	-2,11±4,30	-1,74±4,28	-3,73±4,04	<i>f</i>0,001**
	<i>ee</i>p	<i>0,001**</i>	<i>0,001**</i>	<i>0,001**</i>	
3.ay-son ölçüm	<i>Ort±SS</i>	-2,34±4,02	-2,12±3,98	-3,53±4,07	<i>f</i>0,001**
	<i>ee</i>p	<i>0,001**</i>	<i>0,001**</i>	<i>0,001**</i>	

BKV: BK virüsü, **TAC:** Takrolimus, **n:** Gözlem sayısı **Ort:** Ortalama **SS:** Standart sapma **Med:** Medyan **Min-Maks:** Minimum – Maksimum **p:** Anlamlılık düzeyi **a:** Bağımsız gruplar arasında Student t testi **f:** Mann-Whitney U testi **e:** Tekrarlayan ölçümlerde grup içi karşılaştırma testi **ee:** Bonferroni düzeltmesi uygulanmış ikili karşılaştırma p değeri **Δ (Delta):** İki zaman noktası arasındaki değişim ortalaması

Çalışmamızda, BK virüs enfeksiyonu gelişen hastalarda takrolimus düzeylerinin zamanla anlamlı biçimde azaldığı, bu azalmanın BK negatif hastalara kıyasla daha belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Üçüncü aydan sonraki ölçümlerde, BK pozitif grupta 6., 12. ve son takipteki takrolimus düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü (her biri için $p = 0.001$). Ayrıca, bu grupta 3.–6. ay, 3.–12. ay ve 3.–son ölçümler arasında kaydedilen düşüş oranları BK negatif gruba göre belirgin şekilde daha fazlaydı (sırasıyla $p = 0.003$, 0.001 ve 0.001). BK pozitif hastalardaki bu eğilim, klinik olarak da anlamlıdır; bu hastalarda BKV replikasyonunu kontrol altına alabilmek için amaçlarımızdan biri olan immünsüpresyonun özellikle takrolimus üzerinden bilinçli şekilde azaltılması ile uyumludur. Bu azaltımın kontrollü biçimde ve belirli aralıklarla yapılmış olması, tedavi stratejisinin sistematik ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla planlandığımızı göstermektedir. Öte yandan, BK negatif hastalarda da 3. aydan itibaren takrolimus düzeylerinde hafif bir azalma saptanmıştır. Ancak bu düşüş, pozitif gruba kıyasla daha sınırlı olup, birçok zaman noktasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bu durum, enfeksiyon gelişmeyen hastalarda immünsüpresyonun daha stabil sürdürülmesinden kaynaklanmaktadır. Bu bulgular, BK virüs yönetiminde erken tespitinin, doz düzenlenmesinin dikkatli yapılmasının ve her hasta için immünsüpresyon stratejisinin bireyselleştirilmesinin önemini açıkça ortaya koymaktadır.



Şekil 4. BK pozitif ve negatif hastalarda takrolimus düzeyleri

Tablo 8. BK virüs pozitif hastalarda patoloji bulguları ve rejeksiyon türlerinin dağılımı

Patoloji Sınıfı	Rejeksiyon	n
Biyopsi yapılmamış		55
BKVN		5
BKVN, Rejeksiyon saptanan	T-hücre aracılı (TCMR)	3
	Antikor aracılı (AMR)	1
	Mikst Rejeksiyon	2
BKV PCR var, BKVN yok, Rejeksiyon saptanan	T-hücre aracılı (TCMR)	5
	Antikor aracılı (AMR)	3
	Mikst Rejeksiyon	4
BKV PCR var, BKVN yok, Rejeksiyon yok		14

BKV: BK Virüsü, BKVAN: BK Virüsüne Bağlı Nefropati, PCR: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu), TCMR: T-Hücre Aracılı Rejeksiyon (T Cell-Mediated Rejection), AMR: Antikor Aracılı Rejeksiyon (Antibody-Mediated Rejection)

37 hastaya biyopsi yapıldı. BKV nefropatisi 5 hastada (%5,4) saptandı.

BKVN ile rejeksiyon izlenen 6 hastada ise farklı immün yanıt türleri tespit ettik: 3 hastada T-hücre aracılı rejeksiyon (TCMR), 1 hastada antikor aracılı rejeksiyon (AMR) ve 2 hastada mikst tip rejeksiyon mevcuttu. Bu veriler, BKVN'ın yalnızca viral sitopatik etkilerle sınırlı kalmayıp, eşzamanlı olarak alloimmün yanıtı da uyarabileceğini düşündürmektedir.

BKV PCR pozitifliği olan, ancak BKVN saptanmayan rejeksiyon saptanan 12 hastanın 5'inde TCMR, 3'ünde AMR ve 4'ünde mikst tip rejeksiyon izledik. Bu durum, BKV replikasyonunun doğrudan doku hasarı oluşturmaksızın immün yanıtı uyararak rejeksiyonu tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, 14 hastada ne BKVN ne de rejeksiyon bulgusuna rastlamadık (%15,2); bu grup, subklinik enfeksiyon ya da güçlü immünsüpresyon nedeniyle baskılanmış doku yanıtı ile açıklanabilir.

Genel olarak toplam 18 hastada rejeksiyon geliştiğini belirledik. Bu olgular arasında en sık izlenen alt tip T-hücre aracılı rejeksiyondu (%44,4); bunu mikst (%33,3) ve antikor aracılı (%22,2) rejeksiyon izledi. Bu nedenle, klinik yönetimde

yalnızca viral yük takibi değil, olası rejeksiyon gelişiminin de dinamik olarak izlenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Tablo 9. Everolimus tedavisi alan hastalarda kan düzeylerinin zaman içinde değişimi

	(n) Ort.+SS Med. (Min.-Maks.)
Everolimus 1.Ay	(n=81)
Başlangıç	5,87±2,6 5,4- (1,6-14,9)
Everolimus 6.Ay	(n=80)
	5,34±1,82 5,05- (2,3-10,3)
Everolimus Son	(n=80)
	4,82±2,14 4,3- (1,2-12,2)
EVR1_EVR6 Farkı	(n=80)
	0,53±2,67 0,5- (-5,2-11,1)
EVR6_EVRSON Farkı	(n=80)
	0,52±2,34 0,6- (-5,8-6,8)

EVR1: Everolimus başlangıç düzeyi**EVR6:** 6. ay düzeyi**EVRSON:** Tedavi sürecindeki son ölçüm**SS:** Standart Sapma**Min:** Minimum**Maks:** Maksimum

Everolimus tedavisi başlanan 81 hastada ilaç kan düzeylerinin zaman içerisindeki değişimi incelendiğinde, tedavi başlangıcında ortalama düzey $5,87 \pm 2,60$ ng/mL, medyan düzey ise 5,4 ng/mL olarak saptanmıştır. Altıncı ay civarında yapılan kontrol ölçümünde ortalama everolimus düzeyi $5,34 \pm 1,82$ ng/mL'ye düşerken, tedavi sürecindeki son ölçümde ortalama değer $4,82 \pm 2,14$ ng/mL bulunmuştur. Başlangıç ile altıncı ay arasındaki ortalama fark $0,53 \pm 2,67$ ng/mL, altıncı ay ile son ölçüm arasındaki fark ise $0,52 \pm 2,34$ ng/mL olarak hesaplanmıştır.

Bu bulgular, tedavi süresince everolimus kan düzeylerinde hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma eğilimi olduğunu göstermektedir. Ancak her üç ölçüm zamanında da ortalama değerlerin terapötik hedef aralığı olan 3–8 ng/mL arasında kalması, hastaların büyük çoğunluğunda istenen düzeyin korunduğunu ortaya koymaktadır. Gözlenen bireysel farklılıklar, tedavi sürecinde yapılan doz ayarlamaları

ve klinik yanıtta göre şekillendirilen bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri ile ilişkili olabilir.

Tablo 10. Tedavi süreci boyunca idrar BKV DNA düzeylerinin değerlendirilmesi

	(n) Ort.+SS Med. (Min.-Maks.)	P
BKV_U0	(n=103) 752212563,64±2478947067,3 13000000- (60-16078110233)	
BKV_U3	(n=96) 853540415,34±3365075989,57 15281314,5- (0-29319500000)	0,481
BKV_U6	(n=86) 828024852,67±2667210745,87 2422775,5- (0-17479000000)	0,047
BKV_U9	(n=76) 417019081,72±1466033570,89 443410- (0-8366530934)	0,000
BKV_U12	(n=61) 414036159,75±2410108342,75 14406- (0-18267799018)	0,000
BKV_U24	(n=48) 12060730,19±75455043,45 2249,5- (0-523030180)	0,008

U0, U3, U6, U9, U12, U24: Tedavi başlangıcında ve 3., 6., 9., 12. ve 24. aylarda idrarda ölçülen BKV DNA düzeylerini temsil eder, BKV: BK virüsü, DNA: Deoksiribonükleik asit, p: Anlamlılık düzeyi n: Gözlem sayısı Ort: Ortalama SS: Standart sapma Med: Medyan Min: Minimum Maks: Maksimum

Çalışmamızda tedavi süreci boyunca idrarda ölçülen BK virüs DNA düzeyleri, özellikle 3. aydan itibaren anlamlı ve kademeli bir azalma göstermiştir. U3–U6 döneminde başlayan bu düşüş ($p = 0.047$), sonraki tüm ardışık zaman noktalarında da (U6–U9, U9–U12, U12–U24; $p < 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu immünsüpresif protokolün yeniden düzenlenmesinin virolojik kontrol üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu veriler, BKV enfeksiyonu gelişen renal transplant alıcılarında immünsüpresyonun sadece azaltılmasının değil, aynı zamanda farmakodinamik olarak hedefe yönelik yeniden yapılandırılmasının (everolimus temelli) daha etkin ve güvenli bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 11. Tedavi süreci boyunca kan BKV DNA düzeylerinin değerlendirilmesi

	(n) Ort.+SS Med. (Min.-Maks.)	p
BKV_B0	(n=96) 10004,2±49664,98 0- (0-462260)	
BKV_B3	(n=93) 50135±272360,3 411- (0-2164179)	0,026
BKV_B6	(n=82) 48211,96±201016,19 370,5- (0-1588288)	0,911
BKV_B9	(n=77) 30178,26±150031,49 27- (0-1245998)	0,001
BKV_B12	(n=62) 12549,56±66312,66 0- (0-499742)	0,000
BKV_B24	(n=52) 9291,87±60690,17 0- (0-437750)	0,019

B0, B3, B6, B9, B12, B24: Tedavi başlangıcında ve 3., 6., 9., 12. ve 24. aylarda kanda ölçülen BKV DNA düzeylerini temsil eder, BKV: BK virüsü, DNA: Deoksiribonükleik asit, p: Anlamlılık düzeyi n: Gözlem sayısı Ort: Ortalama SS: Standart sapma Med: Medyan Min: Minimum Maks: Maksimum

Tedavi süreci boyunca kan örneklerinden ölçülen BK virüs DNA düzeyleri, zaman içinde anlamlı bir azalma göstermiştir. İlk üç ayda (B0–B3) elde edilen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p = 0.026$), ancak üçüncü ile altıncı ay arasındaki fark (B3–B6) anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0.911$). Bu geçici durağanlık, tedaviye verilen bireysel yanıtların zamanlamasındaki değişkenliği yansıtır olabilir. Öte yandan, altıncı aydan itibaren ölçülen ardışık tüm zaman noktalarında (B6–B9, B9–B12, B12–B24) viral yükteki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.000$ ve $p = 0.019$). Bu bulgu, tedavinin virolojik etkisinin zamanla güçlendiğini ve sistemik vireminin baskılanabildiğini göstermektedir.

Tablo 12. BK virüs pozitif ve negatif böbrek nakli alıcılarında serum kreatinin değerlerinin uzun süreli seyri ve istatistiksel analizi

	Yok	Var	P
	(n) Ort.+SS Med. (Min.-Maks.)	(n) Ort.+SS Med. (Min.-Maks.)	
Kreatin bazal	(n=523) 1,37±0,74 1,25- (0,49-9,98)	(n=92) 1,42±0,79 1,26- (0,64-6,97)	0,777
Kreatin 3.ay	(n=485) 1,33 ± 0,60 1,24 (0,47 – 7,70)	(n=91) 1,32±0,39 1,24- (0,68-2,85)	0,510
Kreatin 6.ay	(n=398) 1,35±0,66 1,25- (0,55-8,23)	(n=88) 1,37±0,49 1,27- (0,64-3,44)	0,296
Kreatin 12.ay	(n=360) 1,38±1,22 1,22- (0,52-21,06)	(n=78) 1,39±0,64 1,26- (0,59-5,67)	0,225
Kreatin 24.ay	(n=283) 1,44±1 1,24- (0,58-11,01)	(n=52) 1,59±1,05 1,4- (0,66-8,01)	0,037
Kreatin son ölçüm	(n=462) 1,74±1,64 1,29- (0,43-18,92)	(n=84) 1,72±1,26 1,47- (0,72-10,7)	0,037
Kreatin Grup içi	0,001*	0,040*	
KR_BZL_minus_KR_3	(n=485) -0,24±6,32 0- (-138,32-8,53)	(n=91) 0,1±0,61 0,01- (-0,76-4,12)	0,837
KR_3_minus_KR_6	(n=395) 0,33±7 0- (-3,75-138,8)	(n=88) -0,05±0,33 -0,02- (-1,43-0,61)	0,396
KR_6_minus_KR_12	(n=348) -0,01±0,38 0,02- (-2,76-1,63)	(n=77) -0,06±0,46 0- (-3,11-1,26)	0,496
KR_12_minus_KR_24	(n=276) -0,11±0,6 -0,02- (-5,65-1,58)	(n=51) -0,17±0,44 -0,08- (-2,34-0,29)	0,114
KR_24_minus_KR_SON	(n=274) -0,46±1,44 -0,03- (-11,99-0,66)	(n=50) -0,22±0,73 -0,01- (-3,78-0,52)	0,495
KR Artışlar için grup içi	0,001*	0,327*	

BKV: BK Virüsü **KR:** Kreatinin **SS:** Standart Sapma **Min.:** Minimum **Maks.:** Maksimum **KR_BZL:** Bazal (başlangıç) kreatinin değeri **KR_3, KR_6, KR_12, KR_24:** 3., 6., 12. ve 24. ay kreatinin ölçümleri **KR_SON:** Takip süresince elde edilen son kreatinin değeri **KR_X_minus_Y:** X ve Y ölçüm zamanları arasındaki kreatinin farkını ifade eder

BK virüs pozitif alıcılarda serum kreatinin düzeylerinde zaman içinde anlamlı bir artış saptanmıştır. (grup içi p=0,040). BKV negatif grupta da takip boyunca anlamlı

bir artış izlenmiştir. (grup içi $p=0,001$). Gruplar arası karşılaştırmada, başlangıçtan 12. aya kadar olan ölçümlerde iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken, 24. ayda ve son ölçümde BKV pozitif gruptaki kreatinin değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (her ikisi için $p=0,037$). Bu sonuçlar, BKV enfeksiyonunun özellikle uzun dönemde böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz ve kalıcı etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Zamanlar arası kreatinin değişimlerini değerlendiren analizlerde, her iki grup için de ardışık ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. BK virüs pozitif grupta bazal ile 3. ay ($p=0,837$), 3.-6. ay ($p=0,396$), 6.-12. ay ($p=0,496$), 12.-24. ay ($p=0,114$) ve 24. ay-son ölçüm ($p=0,495$) dönemleri arasında ölçülen kreatinin farkları anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, BKV negatif grupta da aynı zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (tüm $p>0,05$).

Ancak, grup içi genel değerlendirme yapıldığında, BKV negatif grupta kreatinin düzeylerinde zaman içinde anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Buna karşılık, BKV pozitif grupta grup içi değişim anlamlı bulunmamıştır ($p=0,327$). Bu bulgular, enfeksiyon gelişmeyen hastalarda zamanla belirgin bir kreatinin artışı olduğunu, BKV enfeksiyonu geçiren ve tedavi edilen hastalarda ise kreatinin düzeylerinin göreceli olarak daha stabil seyrettiğini göstermektedir.

Tablo 13. BK virüs pozitif ve negatif alıcılarda proteinüri düzeylerinin zaman içinde karşılaştırılması

		Toplam	BK Virüsü		f _p
			Yok (n=523)	Var (n=92)	
Proteinüri	<i>Ort±Ss</i>	199,84±816,75	220,60±899,84	108,03±168,03	0,032*
3.ay (n=477)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	32 (0-9952)	29,5 (0-9952)	44 (2,2-996)	
Proteinüri	<i>Ort±Ss</i>	209,81±787,59	201,38±815,03	239,47±685,74	0,002**
6.ay (n=389)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	27,8 (0-9039)	24,3 (0-9039)	54,5 (3,4-4594)	
Proteinüri	<i>Ort±Ss</i>	233,33±743,92	224,03±785,49	268,55±562,27	0,002**
12.ay (n=359)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	37,1 (0-10412)	32 (0-10412)	73 (1-3652)	
Proteinüri	<i>Ort±Ss</i>	326,18±871,46	331,59±925,56	301,24±563,9	0,192
24.ay (n=292)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	52,7 (0-9803)	51,6 (0-9803)	83,5 (3-3071)	
Proteinüri son ölçüm (n=567)	<i>Ort±Ss</i>	554,14±1781,89	589,08±1917,31	373,76±749,41	0,110
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	54,2(1,3-28348)	51,6 (1,3-28348)	89,7 (2,2-3838)	

BKV: BK Virüsü Ort: Ortalama SS: Standart Sapma Min: Minimum Maks: Maksimum f_p: Farkın p-değeri (gruplar arası karşılaştırma) n: Örneklem sayısı *: $p<0,05$ için anlamlı fark **: $p<0,01$ için yüksek derecede anlamlı fark

BK virüsü pozitif alıcılarda 3., 6. ve 12. aylarda ölçülen proteinüri değerleri, BKV negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,032; p=0,002; p=0,002). Üç zaman noktasında da hem ortalama hem medyan proteinüri düzeyleri BKV pozitif hastalarda daha yüksek bulunmuş; özellikle 12. ayda medyan değer iki katın üzerinde olduğu gözlenmiştir. Bu fark, enfeksiyonun renal tübüler ve glomerüler yapılar üzerindeki etkisini yansıtır niteliktedir. Öte yandan 24. ay ve son ölçümdeki proteinüri düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,192 ve p=0,110), bu da tedavi müdahaleleri sonrası BKV pozitif hastalarda uzun vadede proteinürinin daha stabil seyrettiği görülmektedir.

Tablo 14. Tedaviye yanıt gruplarına göre kreatinin değerlerinin karşılaştırılması

		Tedaviye Yanıt		f _p
		Yanıt yok (n=17)	Yanıt var (n=70)	
Kreatinin bazal (n=87)	<i>Ort±Ss</i>	1,17±0,35	1,48±0,87	0,100
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (0,8-1,9)	1,3 (0,6-7)	
Kreatinin 3.ay (n=86)	<i>Ort±Ss</i>	1,17±0,29	1,36±0,40	0,043*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,1 (0,8-1,8)	1,3 (0,7-2,9)	
Kreatinin 6.ay (n=85)	<i>Ort±Ss</i>	1,33±0,45	1,38±0,49	0,557
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,2 (0,8-2,6)	1,3 (0,6-3,4)	
Kreatinin 12.ay (n=78)	<i>Ort±Ss</i>	1,80±1,09	1,28±0,40	0,009**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,5 (0,8-5,7)	1,2 (0,6-2,6)	
Kreatinin 24.ay (n=51)	<i>Ort±Ss</i>	2,78±2,20	1,34±0,40	0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (1,2-8)	1,3 (0,7-2,5)	
Kreatinin son ölçüm (n=87)	<i>Ort±Ss</i>	2,24±2,25	1,49±0,58	0,062
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,9 (0,8-10,7)	1,3 (0,6-3,5)	
Fark	<i>sp</i>	0,001**	0,054	
Bazal-son ölçüm	<i>Ort±Ss</i>	1,07±2,10	0,00±0,76	0,003**
	<i>sp</i>	0,003**	0,174	

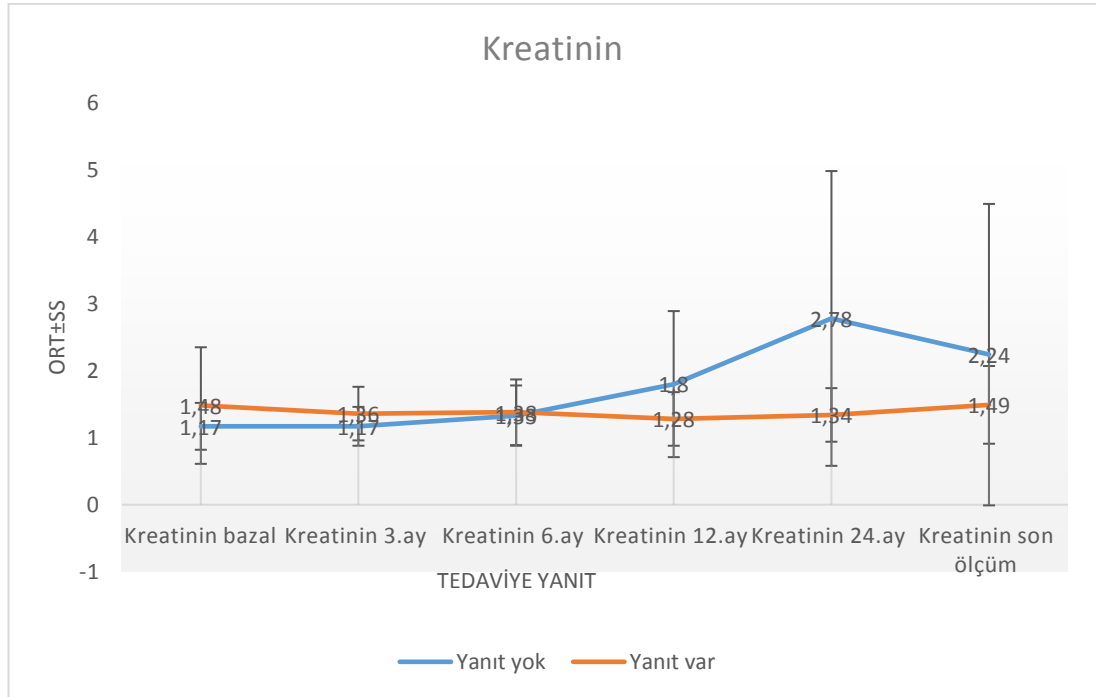
Ort: Ortalama SS: Standart Sapma Min: Minimum Maks: Maksimum fp: Gruplar arası p-değeri (tedaviye yanıt vs yanıtız) gp: Grup içi p-değeri (zaman içi karşılaştırma) ggp: Grup içi bazal-son ölçüm karşılaştırması p-değeri n: Örneklem sayısı *: p<0,05 anlamlı fark **: p<0,01 anlamlı fark

Çalışmamızda, tedaviye yanıt durumuna göre hastaların kreatinin düzeylerini karşılaştırdık. Üçüncü ayda, tedaviye yanıt veren grupta kreatinin düzeyleri, yanıtız gruba göre daha yüksek saptandı. (1,36±0,40 mg/dL vs. 1,17±0,29 mg/dL; p=0,043)

İzlem süreci ilerledikçe gruplar arasındaki fark daha belirgin hale geldi. On ikinci ayda ($p=0,009$) ve yirmi dördüncü ayda ($p=0,001$), tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kreatinin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti.

Özellikle 24. ayda yanıtız grupta ortalama kreatinin değeri $2,78 \pm 2,20$ mg/dL'ye kadar yükseldi. Buna karşın, yanıtılı grupta değerlerin belirgin şekilde daha düşük kaldığını belirlenmiştir. Son ölçümdeki kreatinin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Grup içi analizde, tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kreatinin düzeylerinde zamanla anlamlı bir artış olduğunu gösterdik ($gp=0,001$); ayrıca bazal ile son ölçüm karşılaştırmasında da anlamlı fark vardı ($p=0,003$). Buna karşın, tedaviye yanıt veren hastalarda kreatinin düzeylerinin zaman içinde stabil seyrettiğini, hem genel grup içi analizde ($gp=0,054$) hem de bazal-son karşılaştırmasında ($p=0,174$) anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre, tedaviye yanıt alan hastalarda böbrek fonksiyonlarının korunduğunu; yanıt alınamayan hastalarda ise zamanla ilerleyici fonksiyon kaybı geliştiği görülmektedir.



Şekil 5. Tedaviye yanıt gruplarına göre kreatinin dağılımı

Tablo 15. Tedaviye yanıt gruplarına göre proteinüri değerlerinin karşılaştırılması

		Tedaviye Yanıt		f _p
		Yanıt yok (n=17)	Yanıt var (n=70)	
Proteinüri 3.ay (n=83)	<i>Ort±Ss</i>	86,02±98,49	113,98±185,62	0,982
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	39,7 (2,2-349)	43,4 (3,2-996)	
Proteinüri 6.ay (n=82)	<i>Ort±Ss</i>	161,21±370,34	270,03±760,62	0,748
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	60,1 (5,5-1535)	43,8 (3,4-4594)	
Proteinüri 12.ay (n=75)	<i>Ort±Ss</i>	292,63±394,07	262,02±602,5	0,110
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	119 (6,5-1539)	47,6 (1-3652)	
Proteinüri 24.ay (n=50)	<i>Ort±Ss</i>	512,96±645,04	263,01±560,21	0,037*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	287 (26-1889)	48,6 (3-3071)	
Proteinüri son ölçüm (n=87)	<i>Ort±Ss</i>	557,52±894,24	293,41±602,1	0,017*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	212 (12,3-3672)	46 (2,2-3071)	
Fark	<i>^sp</i>	0,171	0,294	
3.ay-son ölçüm	<i>Ort±Ss</i>	471,51±916,45	196,21±613,13	0,081
	<i>^{ss}p</i>	0,063	0,346	

Ort: Ortalama **SS:** Standart Sapma **Min:** Minimum **Maks:** Maksimum **f_p:** Gruplar arası p-değeri **g_p:** Grup içi zaman analiz p-değeri **g_{gp}:** Grup içi 3. ay-son ölçüm karşılaştırma p-değeri **n:** Örneklem sayısı *****: p<0,05 için anlamlı fark

Çalışmamızda tedaviye yanıt durumuna göre proteinüri düzeylerini karşılaştırdık. Üçüncü, altıncı ve on ikinci ay ölçümlerinde tedaviye yanıtı ve yanıtı olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla p=0,982; p=0,748; p=0,110). Ancak takip süreci uzadıkça bu fark belirginleşmiş ve 24. ay ile son ölçümde tedaviye yanıt vermeyen hastalarda proteinüri düzeyleri, yanıtı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,037 ve p=0,017). Bu bulgular, tedaviye yanıt alınamayan hastalarda proteinüri miktarının zamanla arttığını ve ilerleyici bir seyir izleyebileceğini düşündürmektedir.

Grup içi analizlerde, her iki grupta da zaman içinde proteinüri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi (yanıt yok grubu için g_p=0,171; yanıt var grubu için g_p=0,294). Üçüncü ay ile son ölçüm karşılaştırmalarında da benzer şekilde anlamlı bir fark saptanmadı (yanıt yok grubu için p=0,063; yanıt var grubu için p=0,346). Bu sonuçlar, tedaviye yanıt veren hastalarda proteinüri düzeylerinin kontrol

altında tutulabildiğini, yanıt alınamayan olgularda ise proteinüri artışının klinik olarak anlamlı bir düzeye ulaşabileceğini ortaya koymaktadır.



5 TARTIŞMA

Böbrek nakli sonrası gelişen BK virüs (BKV) enfeksiyonu ve ilerleyici seyir gösteren BKV nefropatisi (BKVAN), yakın izlem yapılmadığı takdirde greft kaybının başlıca nedenlerinden biri haline gelmektedir. BKVAN'da yüksek greft kaybı oranlarının, immünsüpresyonun doz azaltılması dışında etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneğinin bulunmaması ve mevcut alternatif yaklaşımların sidofovir gibi belirgin nefrotoksik potansiyel içermesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, primer hedef doğrultusunda elde edilen bulgular; BKV enfeksiyonunun erken evrede tespiti sonrasında standart tedaviden, mTOR inhibitörü (everolimus) temelli, azaltılmış doz kalsinörin inhibitörü ve steroid içeren protokole geçiş yapılan olgularda, %79 oranında tam veya parsiyel virolojik yanıt sağlandığını ve bu yaklaşımın BKV replikasyonunun etkin şekilde baskılanarak BKVAN ve greft kaybı gelişimini önlemede başarılı olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmanın ikincil amacına yönelik yapılan değerlendirmede, everolimus temelli tedaviye yanıtı olmayan hastalarda uygulanan IVIG, sidofovir veya her ikisini içeren kombine tedavi modaliteleri ile toplam %68,8 oranında (tam + parsiyel) yanıt elde edilmiş; buna karşın 5 hastada (%31,3) tedaviye yanıt alınamamış ve bu gruptan iki hastada greft kaybı meydana gelmiştir.

BK polyomavirüs (BKPyV), böbrek nakli yapılan hastalarda latent formdan reaktif olarak viremi ya da nefropati şeklinde ortaya çıkabilen bir DNA virüsüdür. Transplant alıcılarının yaklaşık %30'unda viremi, %1–10'unda ise BKVN geliştiği bildirilmiştir. Virüsün böbrek tübül epitel hücrelerinde oluşturduğu sitopatik etki, allogreft işlev bozukluğuna ve greft kaybına neden olabilmektedir. BKVN, günümüzde akut rejeksiyonla birlikte greft başarısızlığının en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, nakil sonrası erken dönemde BKPyV için rutin PCR temelli tarama uygulamaları önerilmektedir.

Günümüzde antiviral ajanların etkinliğinin sınırlı olması, BKVN gelişen hastalarda immünsüpresyonun azaltılmasını temel tedavi seçeneği haline getirmiştir. İmmünsüpresyonun azaltılması rejeksiyon riskini artırarak başka bir immünolojik komplikasyona zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle klinik uygulamada hedef,

enfeksiyonu kontrol altına alacak düzeyde immünsüpresyonu korurken, aynı zamanda rejeksiyonu önleyebilecek kadar immün yanıtı baskılamaktır. Bu dengenin sağlanması, transplantasyon sonrası takipte kritik öneme sahiptir (101, 102).

BKPyV enfeksiyonunun klinik yönetiminde temel yaklaşım, immünsüpresyon düzeyinin kademeli olarak azaltılmasıdır. Özellikle böbrek nakli alıcılarında serum BK-DNA düzeyinin üç hafta boyunca 1000 kopya/ml üzerinde seyretmesi gibi durumlarda, kalsinörin inhibitörleri (Kİ) ve antimetabolitlerin dozlarının basamaklı olarak azaltılmasıyla viral replikasyonun kontrol altına alınması hedeflenmektedir. 2019 AST-IDCOP rehberi de bu yöntemi ilk basamak müdahale olarak önermektedir. Klinik uygulamada, Kİ düzeyleri genellikle %25–50 oranında azaltılabilir; immünsüpresyon dengesi sağlanamazsa antimetabolit tedavisi tamamen kesilebilir.

mTOR inhibitörleri (özellikle everolimus), farklı immün mekanizmaları ve daha düşük viral replikasyon riski ile alternatif bir tedavi olarak ön plana çıkmaktadır. mTOR inhibitörlerinin in vitro çalışmalarda BKPyV replikasyonunu baskıladığı gösterilmiş olup, bazı transplant merkezlerinde mikofenolat mofetil yerine everolimus içeren tedavilere geçiş yapılmaktadır. mTOR inhibitörlerinin Kİ'lere göre daha az nefrotoksik olması, viral enfeksiyon ve malignite gelişme riskini azaltması gibi önemli avantajları mevcuttur. Tüm bu özellikleri nedeniyle, düşük doz Kİ ile kombine edilen mTOR inhibitörleri, BKPyV enfeksiyonunun kontrolünde etkili ve güvenli bir tedavi olmaktadır (5, 87, 103, 104).

Literatürde BK virüs enfeksiyonunun immünsüpresyon yönetimine ek olarak antiviral ve immünmodülatör tedaviler tanımlanmıştır. Tedaviye dirençli olgular için, sidofovir, IVIG ve leflunomid gibi ajanlar kullanılmakta ve bu tedavilerin klinik etkinliği ile ilgili kanıtlar sınırlı olup, randomize kontrollü çalışmalara duyulan ihtiyaç devam etmektedir (6, 82, 104, 105).

Merkezimizde böbrek nakli olmuş BK virüs enfeksiyonu saptadığımız hastalarda uygulanan farklı tedavi stratejilerine yönelik klinik ve virolojik yanıtları retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Özellikle mTOR temelli alternatif tedavilerin

etkinliğini inceleyen bu çalışma, enfeksiyon yönetiminde uygulanan tedavi protokollerinin karşılaştırmalı analizini sunarak, bireyselleştirilmiş immünsüpresyon planlamasının önemine dikkat çekmeyi hedeflemektedir. Çalışmanın, BKV enfeksiyonu görülen renal transplant alıcılarında tedavi protokollerinin geliştirilmesine ve klinik karar süreçlerine katkı sağlayacağına düşünmekteyiz.

615 böbrek nakli alıcısının yaş ortalaması $42,7 \pm 12,5$ yıl olup, yaş aralığı 18–70,1 yıl arasında değişmektedir. Türkiye’de yapılan Ertuğrul G. (2019) çalışmasının yaş ortalamasının benzer bulunmuştur. Uluslararası literatürde Mihçioğur S, et al. (2019), Morales JM, et al. (2012) çalışmalarının ortalama alıcı yaşının genellikle 40–50 yaş aralığında olduğu göz önüne alındığında, bulgularımız literatür ile uyumludur (5, 106-108).

Mihçioğur S, et al. (2019), Naderi G, et al. (2020), Salas MAP, et al. (2022) çalışmalarda böbrek nakillerinin yaklaşık %60 kadarının erkek alıcılara yapıldığı bildirilmiştir. Bu durum, analizimizdeki %65,5 oranındaki erkek böbrek alıcı dağılımı ile uyumludur. Böbrek nakli alıcılarında erkek baskınlığı göze çarpmakta, ancak cinsiyetin hasta ve greft sağkalımına etkisi konusunda literatürde net bir görüş birliği bulunmamaktadır (107, 109, 110).

Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $25,2 \pm 4,9$ kg/m² olup, büyük çoğunluğu normal veya hafif kilolu sınıfta yer almaktadır. Bu dağılım, yakın tarihli çok merkezli bir Alman kohort çalışması ile de paralellik göstermektedir (122).

İncelenen grupta böbrek nakli alıcılarının büyük çoğunluğu (%96,4) canlı vericili transplantasyon yoluyla organ almıştır. Türkiye’de canlı vericili nakil oranının yüksekliği, esas olarak kadavra donör temininin sınırlı olmasından kaynaklanmaktadır. Andacoglu & Aki (2021) çalışmasında bildirildiği üzere, 2019 yılında Türkiye’de gerçekleştirilen böbrek nakillerinin %78,9’u canlı donörlerden elde edilmiştir. Türkiye’nin bu alandaki yüksek oranı; hasta-donör ilişkilerinin yakınlığı, toplumdaki organ bağıışı bilinci, yasal düzenlemeler ve sağlık sisteminin erişilebilirliği gibi çok sayıda faktörle ilişkilendirilmektedir (111).

Alıcılarda ortalama HLA uyumsuzluk (mismatch) sayısı $3,41 \pm 1,67$ olarak bulunmuştur. Bu değer, canlı vericili transplantasyonlarda bildirilen ortalamalarla uyumlu olup, genellikle 3 civarında seyretmektedir. Literatürde, Williams et al. (2016) ve Shi et al. (2018) çalışmalarında HLA uyumsuzluk sayısının artışıyla birlikte greft kaybı riskinin kademeli olarak yükseldiği gösterilmiştir. Toplam altı lokusta tam uyumsuzluk bulunan alıcılarda bu riskin %60'ın üzerine çıktığı, her bir ek uyumsuzluk için ortalama %13 oranında artış görüldüğü bildirilmektedir. Bu bağlamda, gözlenen uyumsuzluk düzeyi, orta düzeyde immünolojik risk grubunda değerlendirilebilir ve greft sağkalımı açısından kabul edilebilir sınırlar içindedir (112, 113).

Sonuçlarımızda BK virüs enfeksiyonu %15 oranında görülmüş, medyan ortaya çıkış süresi 11,9 hafta olarak saptanmıştır. Bu bulgular, enfeksiyonun genellikle nakil sonrası ilk 3 ayda ortaya çıktığını bildiren literatürle uyumludur. BK virüs sıklığı çoğu çalışmada %10–20 arasında rapor edilmiş olup, bizim oranımız bu aralıkla örtüşmektedir. Ortalama 592,9 mg'lık ATG dozu ise yüksek immünoşpresyon düzeyini yansıtmakta olup, literatürde bildirildiği üzere Kim et al. (2013) ve Bayraktar et al. (2019) BK virüs enfeksiyonu gelişimiyle ilişkilendirilebilecek bir risk seviyesi olarak değerlendirilmektedir (114, 115).

Böbrek nakli yapılan 615 hastaya %86,8'ine anti-timosit globulin (ATG), %5,7'sine basiliksimab, %4,1'ine yalnızca steroid ve %3,4'üne ATG ile ritüksimab uygulandığı belirledik. Bu dağılım, merkezimizde yüksek immünolojik riskli alıcılarda ATG kullanımına öncelik verildiğini göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, özellikle Hardinger et al. (2013) ve Kahan et al. (2008) çalışmalarında ATG'nin basiliksimaba göre daha etkili olduğu ve rejeksiyon oranlarını düşürdüğü bildirilmiştir.

BKV-PCR pozitifliği saptadığımız 92 böbrek nakli alıcısının patolojik değerlendirmesinde, hastaların %59,8'ine (n=55) biyopsi yapılmadan takip edilmiştir. Bu everolimus + düşük doz takrolimus tedavisine geçilmesi sonrasında BKV-PCR düzeylerinde anlamlı düşüş izlenmiştir. Tedavi yanıtı alınan, greft fonksiyonlarında

kötüleşme göstermeyen ve PCR düzeyleri gerileyen bu hastalarda biyopsi yapılmasına gerek duyulmadı.

Buna karşılık, BKV-PCR yükü yüksek seyreden, everolimus + düşük doz takrolimus tedavisine geçilmesi sonrasında yeterli klinik veya virolojik yanıt alınamayan ve BKV nefropatisi düşündüğümüz 37 hastaya biyopsi uyguladık. Bu hastaların 5'inde izole BKVAN, 6'sında ise BKVAN ile 3 TCMR, 1 AMR, 2 mikst tip rejeksiyon saptadık. Ayrıca BKVAN saptanmamış ve rejeksiyon saptadığımız 12 hastada da 5 TCMR, 3 AMR ve 4 mikst rejeksiyon mevcuttu. Geriye kalan 14 hastada ise biyopsi sonuçlarında ne BKVN ne de rejeksiyon bulgusuna rastlanmamıştır. Rejeksiyon tespit edilen toplam 18 hastanın dağılımı %44,4 TCMR, %33,3 mikst ve %22,2 AMR şeklindeydi.

BKV enfeksiyonunun yalnızca viral etkiyle değil, aynı zamanda alloimmün yanıtı da uyararak greft fonksiyonlarını kötüleştirilebileceğini göstermektedir. Vakaların çoğunda düzenli BKV PCR takibi, erken müdahale ve mTOR bazlı everolimus + düşük doz takrolimus ile çoğu vakada biyopsi yapılmaksızın enfeksiyon yönetilebilmiştir.

Bazı çalışmalarda da BKV ile rejeksiyon birlikteliği gösterilmiştir; Kore'de yapılan bir seride biyopside BKV nefropatisi saptanan 14 hastanın 5'inde (%36) akut hücrel rejeksiyon saptanmıştır (Kim et al., 2013). Hindistan'daki büyük bir kohortta 49 BKV nefropatisi vakası incelenmiş ve bunların 7'sinde (%14) BKV nefropatisi ile rejeksiyon birlikteliği bildirilmiştir (116, 117).

BKV enfeksiyonu gelişen hastaların yaş ortalamasının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($44,6 \pm 11,9$ vs. $41,8 \pm 12,6$; $p=0,027$). Yaşın BK virüsün reaktivasyonu açısından risk faktörlerinden biri olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, BKV enfeksiyonu saptanan hastalarda mismatch sayısının anlamlı olarak daha yüksek olması ($3,85 \pm 1,62$ vs. $3,33 \pm 1,67$; $p=0,009$), mismatch sayısının hem akut rejeksiyon hem de BK reaktivasyonu açısından ikili risk oluşturabileceği hipotezini desteklemektedir.

İndüksiyon tedavi türleri açısından, ATG uygulanan alıcılarda BKV enfeksiyonu gelişme oranı anlamlı derecede yüksekti ($p=0,006$); ancak ATG dozunun tek başına enfeksiyon gelişimi üzerinde anlamlı etkisi gözlenmedi ($p=0,111$). Bu da ATG'nin dozdan bağımsız olarak immünsupresif etkisinin enfeksiyon gelişiminde belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, ileri yaş, mismatch ve ATG kullanımı BKV gelişiminde öne çıkan başlıca risk faktörleri olarak değerlendirilmiş, bu durum enfeksiyon gelişiminin immünolojik ile uygulanan tedaviyle ilişkili karmaşık bir süreç olduğunu göstermiştir. Nitekim Bayraktar ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında ATG ile BKV enfeksiyon oranı artışı gösterilmişken, Liu et al. (2023) çalışmasında yaş ve kadavra verici kaynaklı riskler öne çıkmıştır. Kraivisitkul et al. (2023) ise yüksek takrolimus düzeylerini BK virüsü ile ilişkilendirirken, Parajuli et al. (2024) BKV enfeksiyonunun çok faktörlü yapısına vurgu yapmıştır (115, 118-120).

Yaptığımız multivariate lojistik regresyon analizinde, ileri yaşın BK virüsü enfeksiyonu gelişimi açısından sınırda anlamlı bir risk faktörü olduğu saptanmıştır ($B = 0,020$; $\text{Exp}(B) = 1,020$; $p = 0,054$). Bu bulgu, yaşlanmayla birlikte CD8^+ T hücre fonksiyonlarının azalması sonucu viral reaktivasyona karşı konak savunmasının zayıflaması yönündeki Favi et al. (2019) çalışmasıyla uyumludur.

Aynı şekilde, düşük vücut kitle indeksinin (BMI) BK enfeksiyonu açısından olası koruyucu etkisi olduğu görülmektedir ($B = -0,105$; $\text{Exp}(B) = 0,901$; $p = 0,057$). Düşük BMI'nin, metabolik inflamasyonun daha az olması ve immün regülasyonun daha dengeli seyretmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Metabolik sendrom ve obezite gibi durumların kronik inflamasyon ve immün disfonksiyona yol açarak antiviral yanıtı olumsuz etkileyebileceği, dolayısıyla BK virüsü reaktivasyonunu kolaylaştırabileceği Scheuermann et al. (2022) çalışmasında bildirilmektedir. Ancak her iki değişkenin de yalnızca sınırda anlamlılık göstermesi, bu ilişkilerin dikkatle değerlendirilmesi ve daha geniş örneklemli, prospektif çalışmalarda doğrulanması gerektiğini ortaya koymaktadır (121, 122).

İmmünsüpresyon yeniden yapılandırılarak everolimus + düşük doz takrolimus protokolüne geçilen 81 hastada, %70,4 oranında ($n=57$) tam yanıt, %8,6 oranında

(n=7) parsiyel yanıt saptanmış; yalnızca 17 hastada (%20,9) tedaviye yanıtızlık izlenmiştir. Böylece toplam virolojik yanıt oranı %79,0 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu, mTOR inhibitörü temelli yeniden yapılandırmanın, immünsüpresyonun yalnızca doz azaltımına kıyasla BKV replikasyonunu daha etkili şekilde baskılayabileceğini göstermektedir. Literatürde benzer şekilde, Hirsch ve ark. (2019), Shanmugham ve ark. (2022) ve Belliere ve ark. (2016) tarafında everolimus'un potansiyel antiviral etkileri vurgulanmıştır (81, 116, 123).

Ancak, everolimus temelli protokole rağmen tedaviye yanıtız kalan 17 hastadan 16'sına ek antiviral tedavi uygulanmıştır. Bu gruptaki hastalara everolimus ile birlikte IVIG, sidofovir veya her ikisinin kombinasyonu verilmiştir. Ek tedavi uygulanan bu 16 hastadan %31,2'sinde (n=5) tam yanıt, %37,5'inde (n=6) parsiyel yanıt elde edilirken, %31,2'sinde (n=5) ise hiçbir virolojik yanıt izlenmemiştir. Toplamda bu grupta %68,7 oranında (n=11) virolojik yanıt (tam + parsiyel) sağlanmıştır.

Alt gruplar incelendiğinde, everolimus + IVIG + sidofovir kombinasyonu uygulanan 12 hastanın 5'inde (%41,7) tam yanıt, 4'ünde (%33,3) parsiyel yanıt, 3'ünde (%25,0) ise tedaviye yanıtızlık saptanmıştır. Everolimus + sidofovir tedavisi verilen 3 hastanın hiçbirinde tam yanıt alınamazken; 2'sinde (%66,7) parsiyel yanıt, 1'inde (%33,3) yanıtızlık izlenmiştir. Everolimus + IVIG kombinasyonu uygulanan tek hastada ise herhangi bir virolojik yanıt gözlenmemiştir.

Bu bulgular, ek antiviral tedavilerin etkinliğinin hasta bazında değişkenlik gösterebildiğini ve her hastada benzer düzeyde başarı sağlamadığını ortaya koymaktadır. Özellikle yüksek viral yük taşıyan ve everolimus temelli immünsüpresyona yanıtız kalan olgularda, IVIG ve/veya sidofovir eklenmesine rağmen sınırlı klinik yanıt alınmıştır. Özellikle tek ajanlı tedavilerle (örneğin sadece IVIG veya sadece sidofovir) hiçbir hastada tam yanıt elde edilememiş olmasıdır. Tam yanıt sadece kombinasyon tedavilerinde, özellikle everolimus + IVIG + sidofovir grubunda gözlenmiş; bu durum, kombine yaklaşımların daha etkili olabileceğine işaret etmektedir.

Literatürde de benzer bulgular mevcuttur: Rasaei ve ark. (2023), IVIG + leflunomid kombinasyonunun tek başına IVIG'ye göre daha üstün olduğunu göstermiştir. Imlay ve ark. (2024) tarafından bildirilen bir başka çalışmada ise, sidofovir monoterapisinin sınırlı virolojik etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Bu veriler, özellikle dirençli seyirli olgularda, çoklu etki mekanizmasına sahip kombinasyon stratejilerinin ön planda değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (124, 125).

BK virüs enfeksiyonu gelişen hastalarda takrolimus düzeylerinin zamanla anlamlı biçimde azaldığını ve bu azalmanın BK negatif hastalara kıyasla daha belirgin olduğunu tespit ettik. Üçüncü ay ölçümlerinde iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p=0,208$), altıncı ayda bu fark anlamlı hale geldi (BK+: $6,44\pm 3,03$; BK-: $8,06\pm 3,12$; $p=0,001$). Aynı şekilde, 12. ay ölçümlerinde BK pozitif hastalarda takrolimus düzeyi ortalaması anlamlı düzeyde daha düşüktü (BK+: $4,64\pm 2,55$; BK-: $7,16\pm 3,19$; $p=0,001$). Son takipte de benzer şekilde anlamlı fark korunmaktaydı (BK+: $4,88\pm 2,89$; BK-: $6,86\pm 3,47$; $p=0,001$). Ayrıca, BK pozitif grupta 3.-6. ay, 3.-12. ay ve 3.-son ölçüm dönemleri arasındaki takrolimus düzeyi değişim ortalamaları, BK negatif gruba kıyasla anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p=0,003$; $p=0,001$; $p=0,001$). Bu bulgulara dayanarak, BKV enfeksiyonu saptanan hastalarda immünsüpresyonu özellikle takrolimus üzerinden, klinik ve izlem parametrelerine dayalı olarak kademeli ve planlı biçimde azalttığımızı ve bu süreçte başarılı bir doz yönetimi sağladığımızı söyleyebiliriz. Uyguladığımız bu stratejinin etkili olduğunu, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan farklarla birlikte klinik pratikte enfeksiyon kontrolüne katkı sağladığını düşünüyoruz. Diğer yandan, BK negatif hastalarda da takrolimus düzeylerinde zamanla bir miktar düşüş izlense de bu değişim çoğu zaman istatistiksel anlamlılık göstermemiştir; bu durum, stabil seyreden olgularda daha durağan bir immünsüpresyon protokolünün sürdürüldüğünü göstermektedir.

Everolimus temelli immünsüpresif protokole geçilen 81 hastada, tedavi süresince ölçülen everolimus kan düzeyleri sırasıyla $5,87\pm 2,60$ ng/mL (1. ay), $5,34\pm 1,82$ ng/mL (6. ay) ve $4,82\pm 2,14$ ng/mL (son ölçüm) olarak saptandı. Bu verilere göre 1.

ay ile 6. ay arasındaki fark $0,53 \pm 2,67$, 6. ay ile son ölçüm arasındaki fark ise $0,52 \pm 2,34$ olarak hesaplandı. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Tüm ölçüm noktalarında ortalama değerlerin terapötik aralık olan 3–8 ng/mL içerisinde kalması, bireyselleştirilmiş doz ayarlamalarıyla tedavi etkinliğinin korunduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, everolimus temelli tedavi altında stabil immünsüpresyon düzeylerinin sağlandığını ve güvenli aralıkta tedavi sürdürüldüğünü ortaya koymaktadır.

Everolimus + düşük doz takrolimus tedavimiz literatürdeki verilerle uyumludur. Berger et al. (2019) çalışmasında olduğu gibi, BKV enfeksiyonu gelişen böbrek nakli alıcılarında immünsüpresyonun kademeli olarak azaltılmasının, viral yükün düşürülmesinde etkili olduğu ve böbrek fonksiyonlarının stabil kaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, Kien et al. (2022) tarafından bildirildiği üzere, mTOR inhibitörleri ile immünsüpresyon protokolüne geçişin, BKV enfeksiyonunun kontrolünde faydalı olabileceği ve viral yükün azaltılmasına katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (89, 126).

Tedavi süreci boyunca hem idrarda hem de kanda ölçülen BK virüs DNA düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu tespit ettik. İdrar örneklerinde, üçüncü ayla birlikte başlayan düşüş (U0–U6 arası $p=0,047$) dokuzuncu aydan itibaren istatistiksel olarak oldukça anlamlı hale gelmiş ve takip eden tüm zaman noktalarında (U6–U9 $p=0,000$; U9–U12 $p=0,000$; U12–U24 $p=0,008$) devam ettiği belirlenmiştir. Kan örneklerinde ise benzer şekilde ilk üç ayda (B0–B3) anlamlı bir düşüş saptanmış ($p=0,026$), altıncı aya kadar değişim durağan seyretmiş (B3–B6 $p=0,911$), ancak dokuzuncu aydan itibaren yeniden istatistiksel anlamlılık kazanmıştır (B6–B9 $p=0,001$; B9–B12 $p=0,000$; B12–B24 $p=0,019$). Bu veriler ışığında, everolimus + düşük doz takrolimus kombinasyonu ile hem üriner hem de sistemik viremi üzerinde anlamlı virolojik baskılanma sağladığını söyleyebiliriz. Aynı dönemde, BK pozitif hastalarda takrolimus düzeylerinde üçüncü aydan başlayarak anlamlı azalma izlendiği (6. ayda ortalama $6,44 \pm 3,03$ ng/mL; 12. ayda $4,64 \pm 2,55$ ng/mL; son takipte $4,88 \pm 2,89$ ng/mL) ve bu düşüşün BKV DNA düzeylerindeki azalmayla paralellik gösterdiği görülmüştür. Tedavi süresince everolimus düzeylerinin terapötik aralıkta

(ortalama 4–6 ng/mL) korunması ve rejeksiyon gelişmeden immünsüpresyonun sürdürülebilmesi, bu protokolün hem güvenli hem de etkili olduğunu göstermektedir.

Elde ettiğimiz bu sonuçlara dayanarak, BKV enfeksiyonu gelişen renal transplant alıcılarında immünsüpresyonun yalnızca doz azaltımıyla değil, farmakodinamik açıdan hedeflenmiş bir yaklaşımla yeniden yapılandırılmasının daha başarılı virolojik kontrol sağlayabileceğini literatürde yer alan benzer çalışmalarda desteklemektedir. Wojciechowski ve ark. (2017) BKV enfeksiyonu gelişen erişkin böbrek nakli alıcılarında MMF kesilerek everolimus tedavisine geçilen grupta yaklaşık %50 oranında viremi temizlenmesi koymaktadır., everolimus temelli yeniden yapılandırılmış immünsüpresyon protokolü ile %70,4 oranında tam yanıt, toplamda ise %79,0 oranında virolojik yanıt (tam + parsiyel) elde edilmiş olması, mTOR inhibitörü temelli bireyselleştirilmiş yaklaşımın klinik etkinliğini açık şekilde ortaya koymaktadır. Caillard ve ark. (2025) yakın tarihli çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmada, BKV replikasyonu olan hastalarda everolimus tedavisi ile MMF doz azaltımı karşılaştırılmış; viral temizlenme oranı everolimus grubunda %55,7 olarak bildirilmiştir. Tüm bu veriler, çalışmamızın literatürdeki benzer yaklaşımlar arasında hem virolojik kontrol hem de immün denge açısından etkili bir tedavi modeli sunduğunu göstermektedir (127, 128).

BK virüsü pozitif böbrek nakli alıcılarında böbrek fonksiyonlarındaki değişimi değerlendirmek amacıyla yapılan analizlerde, erken dönem kreatinin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken (bazal $p=0,777$; 3. ay $p=0,510$; 6. ay $p=0,296$; 12. ay $p=0,225$), 24. ayda ve son ölçümde kreatinin düzeyleri BKV pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (her ikisi için $p=0,037$). Bu bulgu, enfeksiyonun uzun dönem böbrek fonksiyonları üzerinde belirgin etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Proteinüri açısından ise BKV pozitif hastalarda 3., 6. ve 12. aylarda proteinüri düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,032$; $p=0,002$; $p=0,002$); buna karşın 24. ay ($p=0,192$) ve son ölçüm ($p=0,110$) değerlerinde anlamlı fark izlenmemiştir. Bu durum, erken dönemde renal hasarın daha belirgin olduğunu ve tedavi sonrası süreçte proteinürinin kontrol altına alınabildiğini göstermektedir. Tedaviye yanıt durumuna

göre yapılan karşılaştırmalarda ise kreatinin düzeyleri 12. ayda ($p=0,009$) ve 24. ayda ($p=0,001$) yanıtız grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, grup içi analizde yalnızca yanıtız grupta zamanla anlamlı artış saptanmıştır ($gp=0,001$). Proteinüri açısından ise 24. ayda ($p=0,037$) ve son ölçümde ($p=0,017$) yanıtız hastalarda anlamlı düzeyde yükseklik izlenmiş, takip sürecinde proteinüri artışının özellikle tedaviye yanıt alınamayan olgularda belirginleştiği gözlenmiştir.

Elde ettiğimiz bulgular, literatürde yer alan benzer çalışmalarla uyumludur. Simard-Meilleur ve ark. (2017) yaptığı çalışmada, BKV enfeksiyonu gelişen alıcılarda serum kreatinin düzeylerinin ilk yılda anlamlı şekilde arttığı ve bu artışın tedavi sonrası stabilize olduğu bildirilmiştir, bu durum çalışmamızda 24.ayda saptanan anlamlı fark ($p=0,037$) ve sonrasında gözlenen duraklamayla paralellik göstermektedir (129).

Shenagari ve ark. (2017), BKV pozitif bireylerde serum kreatinin düzeylerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu rapor etmiş ve enfeksiyonun böbrek fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisini net biçimde ortaya koymuştur (130).

Tedaviye yanıt ile kreatinin ve proteinüri değişimi arasındaki ilişkiye dair bulgularımız da Seifert ve ark. (2024) çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir: Kalıcı vireminin devam ettiği hastalarda eGFR'nin anlamlı şekilde düştüğünü, buna karşın viremi temizlenen hastalarda böbrek fonksiyonunun iyileştiğini göstermiştir (131).

Son olarak, Malik ve ark. (2019) 8 yıllık analizinde BK viremisinin uzun vadede greft fonksiyon kaybı ve kreatinin artışıyla ilişkili olduğu bildirilmiş, bu da tedaviye yanıt alınamayan hastalarda izlenen ilerleyici böbrek fonksiyon kaybını desteklemektedir (132).

Bu veriler doğrultusunda, çalışmamız yalnızca BKV enfeksiyonunun renal fonksiyonlar üzerindeki uzun dönem etkisini ortaya koymakla kalmamakta, aynı zamanda tedavi başarısının greft sağkalımı açısından belirleyici rolünü vurgulayan literatürle de örtüşmektedir.

6 SONUÇ

Bu retrospektif çalışmada, böbrek nakli sonrası gelişen BK poliomavirüs (BKPyV) enfeksiyonunun tedavisinde immünsüpresyon protokollerinin yeniden yapılandırılmasının önemi ortaya konmuştur. Özellikle düşük doz takrolimus ile kombine edilen everolimus temelli tedavinin, BKPyV enfeksiyonunun tedavisinde etkin ve güvenli bir yaklaşım olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda, bu tedavi rejiminin hem viral yükü anlamlı ölçüde azalttığı hem de greft fonksiyonlarını üzerinde olumlu etkiler gösterdiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, yüksek viral yükü olan veya standart immünsüpresyon düzenlemelerine yanıtız kalan hasta grubunda mevcut antiviral ek tedavilerin etkinliğinin sınırlı kaldığı tespit edilmiştir. İleri yaş, yüksek HLA uyumsuzluğu ve ATG ile indüksiyon tedavisi uygulanması, BKPyV enfeksiyonu açısından anlamlı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak, everolimus bazlı immünsüpresif rejimler, BKPyV enfeksiyonu yönetiminde tercih edilebilecek önemli bir seçenek olarak değerlendirilmekte olup, bu tedavi yaklaşımının hangi hastaya, hangi dozda ve ne kadar süreyle uygulanması gerektiğini belirlemek amacıyla daha geniş çaplı, prospektif ve kontrollü araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7 KAYNAKLAR

1. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(2):503-28.
2. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015;30(2):209-17.
3. Hilton R, Tong CYW. Antiviral therapy for polyomavirus-associated nephropathy after renal transplantation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2008;62(5):855-9.
4. Markau S, Sachs K, Weigand K, Fornara P, Girndt M. Incidence and Management of BK Virus Associated Nephropathy after Kidney Transplantation: A Single Centre Experience: 1613. *Transplantation.* 2012;94(10S).
5. Kant S, Dasgupta A, Bagnasco S, Brennan DC. BK Virus Nephropathy in Kidney Transplantation: A State-of-the-Art Review. *Viruses.* 2022;14(8).
6. Gorriceta JH, Lopez Otbo A, Uehara G, Posadas Salas MA. BK viral infection: A review of management and treatment. *World J Transplant.* 2023;13(6):309-20.
7. Hirsch HH, Randhawa P. BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2013;13:179-88.
8. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *The Lancet.* 2021;398(10302):786-802.
9. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *Jama.* 2019;322(13):1294-304.
10. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International.* 2024;105(4):S117-S314.
11. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011).* 2022;12(1):7-11.
12. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1862-71.
13. Goicochea-Rios EDS, Chian-García AM, Yupari-Azabache IL, Gómez Goicochea NI. Factors Associated with the Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Arterial Hypertension. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2024;17:113-23.
14. Kuma A, Kato A. Lifestyle-Related Risk Factors for the Incidence and Progression of Chronic Kidney Disease in the Healthy Young and Middle-Aged Population. *Nutrients.* 2022;14(18).
15. Gupta R, Woo K, Yi JA. Epidemiology of end-stage kidney disease. *Seminars in Vascular Surgery.* 2021;34(1):71-8.
16. Long B, Koyfman A, Lee CM. Emergency medicine evaluation and management of the end stage renal disease patient. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2017;35(12):1946-55.

17. Lentine KL, Smith JM, Lyden GR, Miller JM, Booker SE, Dolan TG, et al. OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report: Kidney. *American Journal of Transplantation*. 2025;25(2):S22-S137.
18. United States Renal Data System. 2024 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2024.
19. Althaf MM, El Kossi M, Jin JK, Sharma A, Halawa AM. Human leukocyte antigen typing and crossmatch: A comprehensive review. *World J Transplant*. 2017;7(6):339-48.
20. Kim Y, Yang CW, Moon IS, Kim M, Lim J, Park YJ, et al. Donor-specific HLA class I and CREG antibodies in complement-dependent cytotoxicity-negative renal transplants. *Ann Clin Lab Sci*. 2010;40(4):330-5.
21. Mishra VC, Chandra D, Deshpande T, Singh P, Anthwal A, Raina V. Human Leukocyte Antigen-A, B, and DRB1 Diversity in Renal Transplant Patients and Donors: A Single-Center Retrospective Observational Study. *Indian Journal of Transplantation*. 2022;16(2):220-4.
22. Lim WH, Do Nguyen H, Williams R, Wong G. The Evolution of HLA-Matching in Kidney Transplantation. In: Rath T, editor. *Current Issues and Future Direction in Kidney Transplantation*. Rijeka: IntechOpen; 2013.
23. Manski CF, Tambur AR, Gmeiner M. Predicting kidney transplant outcomes with partial knowledge of HLA mismatch. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(41):20339-45.
24. Malhotra D, Jethwani P. Preventing Rejection of the Kidney Transplant. *J Clin Med*. 2023;12(18).
25. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FHL, et al. Consensus Guidelines on the Testing and Clinical Management Issues Associated With HLA and Non-HLA Antibodies in Transplantation. *Transplantation*. 2013;95(1).
26. Graff RJ, Buchanan PM, Dzebisashvili N, Schnitzler MA, Tuttle-Newhall J, Xiao H, et al. The clinical importance of flow cytometry crossmatch in the context of CDC crossmatch results. *Transplant Proc*. 2010;42(9):3471-4.
27. Cecka JM, Kucheryavaya AY, Reinsmoen NL, Leffell MS. Calculated PRA: initial results show benefits for sensitized patients and a reduction in positive crossmatches. *Am J Transplant*. 2011;11(4):719-24.
28. Ameer RF, Berkani LM, Belaid B, Habchi K, Saidani M, Djidjik R. Luminex Crossmatch in kidney transplantation. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2023;98(1):e13279.
29. Udomkarnjananon S, Schagen MR, Hesselink DA. A review of landmark studies on maintenance immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Asian Biomed (Res Rev News)*. 2024;18(3):92-108.
30. Ajlan A, Aleid H, Ali TZ, Joharji H, Almeshari K, Nazmi AM, et al. Standard induction with basiliximab versus no induction in low immunological risk kidney transplant recipients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):414.

31. Masset C, Kerleau C, Blancho G, Hourmant M, Walencik A, Ville S, et al. Very Low Dose Anti-Thymocyte Globulins Versus Basiliximab in Non-Immunized Kidney Transplant Recipients. *Transpl Int.* 2023;36:10816.
32. Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *American Journal of Transplantation.* 2017;17(1):22-7.
33. Kamel M, Kadian M, Srinivas T, Taber D, Posadas Salas MA. Tacrolimus confers lower acute rejection rates and better renal allograft survival compared to cyclosporine. *World J Transplant.* 2016;6(4):697-702.
34. Mayer AD. Chronic rejection and graft half-life: five-year follow-up of the european tacrolimus multicenter renal study. *Transplantation Proceedings.* 2002;34(5):1491-2.
35. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab. *Drugs.* 2003;63(24):2803-35.
36. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M, United States Simulect Renal Study G. REDUCTION OF THE OCCURRENCE OF ACUTE CELLULAR REJECTION AMONG RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS TREATED WITH BASILIXIMAB, A CHIMERIC ANTI-INTERLEUKIN-2-RECEPTOR MONOCLONAL ANTIBODY1,2. *Transplantation.* 1999;67(2).
37. Chen S, Ma X, Zhang J. Safety assessment of basiliximab using real-world adverse event data from the FDA Adverse Event Reporting System Database: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(36):e39537.
38. McKeage K, McCormack PL. Basiliximab. *BioDrugs.* 2010;24(1):55-76.
39. Mehta RB, Shimko K, Zhang X, Puttarajappa C, Wu C, Sharma A, et al. Rabbit antithymocyte globulin dose and early subclinical and clinical rejections in kidney transplantation. *Clinical Transplantation.* 2022;36(4):e14582.
40. Mourad G, Morelon E, Noël C, Glotz D, Lebranchu Y. The role of Thymoglobulin induction in kidney transplantation: an update. *Clinical Transplantation.* 2012;26(5):E450-E64.
41. Gurkan S, Luan Y, Dhillon N, Allam SR, Montague T, Bromberg JS, et al. Immune reconstitution following rabbit antithymocyte globulin. *Am J Transplant.* 2010;10(9):2132-41.
42. Custodio LdFP, Martins SBS, Viana LA, Cristelli MP, Requião-Moura L, Chow CYZ, et al. Efficacy and safety of single-dose anti-thymocyte globulin versus basiliximab induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: A retrospective comparative cohort study. *Pediatric Transplantation.* 2024;28(3):e14713.
43. Rostaing L, Lavayssière L, Kamar N. Hematologic adverse effects of 2 different polyclonal antilymphocyte preparations in de novo kidney transplant patients. *Exp Clin Transplant.* 2010;8(2):178-80.
44. Sebt M, Petit-Hoang C, Chami B, Audureau É, Cordonnier-Jourdin C, Paul M, et al. ATG-Fresenius increases the risk of red blood cell transfusion after kidney transplantation. *Front Immunol.* 2022;13:1045580.
45. Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant.* 2017;17(1):22-7.

46. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(5).
47. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, Pascher A, Woitas RP, Witzke O, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10063):3006-16.
48. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, et al. RANDOMIZED TRIAL OF TACROLIMUS (PROGRAF) IN COMBINATION WITH AZATHIOPRINE OR MYCOPHENOLATE MOFETIL VERSUS CYCLOSPORINE (NEORAL) WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL AFTER CADAVERIC KIDNEY TRANSPLANTATION. *Transplantation*. 2000;69(5).
49. Tanzi MG, Undre N, Keirns J, Fitzsimmons WE, Brown M, First MR. Pharmacokinetics of prolonged-release tacrolimus and implications for use in solid organ transplant recipients. *Clinical Transplantation*. 2016;30(8):901-11.
50. Hesselink DA, van Schaik RHN, van der Heiden IP, van der Werf M, Gregoor PJHS, Lindemans J, et al. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2003;74(3):245-54.
51. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. *Clinical Pharmacokinetics*. 2015;54(10):993-1025.
52. Banas B, Krämer BK, Krüger B, Kamar N, Undre N. Long-Term Kidney Transplant Outcomes: Role of Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplantation Proceedings*. 2020;52(1):102-10.
53. Rostaing L, Jouve T, Terrec F, Malvezzi P, Noble J. Adverse Drug Events after Kidney Transplantation. *J Pers Med*. 2023;13(12).
54. Goldsmith DJA, A. CE, M. ES, M. MA, and Simmonds HA. GTP Concentrations are Elevated in Erythrocytes of Renal Transplant Recipients when Conventional Immunosuppression is Replaced by the Inosine Monophosphate Dehydrogenase Inhibitor Mycophenolic Acid Mofetil (MMF). *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*. 2004;23(8-9):1407-9.
55. Balal M, E. D, Saime P, Y. S, and Erken U. Uncommon Side Effect of MMF in Renal Transplant Recipients. *Renal Failure*. 2005;27(5):591-4.
56. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):Cd007746.
57. Yatim K, Al Jurdi A, El Mouhayyar C, Morena L, Hullekes FE, Verhoeff R, et al. Safety and Efficacy of a Preemptive Mycophenolate Mofetil Dose Reduction Strategy in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Direct*. 2024;10(9):e1697.
58. Vergara-Rejante L, Tanhui KK, Alolod MKL. A systematic review and meta-analysis comparing everolimus and calcineurin inhibitors (CNIs) to mycophenolate and CNIs in kidney transplant patients. *Korean J Transplant*. 2023;37(1):41-8.

59. Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O, Basic-Jukic N, Cassuto E, Kim DY, et al. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation*. 2019;103(9).
60. Spagnoletti G, Citterio F, Favi E, Rossi E, Delreno F, De Santis I, et al. Cardiovascular Risk Profile in Kidney Transplant Recipients Treated With Two Immunosuppressive Regimens: Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil Versus Everolimus and Low-Dose Cyclosporine. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(4):1175-7.
61. Steiner RW, Awdishu L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol*. 2011;33(2):157-67.
62. Woodle ES, Gill JS, Clark S, Stewart D, Alloway R, First R. Early Corticosteroid Cessation vs Long-term Corticosteroid Therapy in Kidney Transplant Recipients: Long-term Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021;156(4):307-14.
63. Ruiz I, Sparkes T, Masters B, Barth R, Maluf D, Freedman S. Impact of Steroid Only Induction on Rejection in Simultaneous Liver-Kidney Transplantation. *Prog Transplant*. 2022;32(4):363-9.
64. Naesens M, Berger S, Biancone L, Crespo M, Djamali A, Hertig A, et al. Lymphocyte-depleting induction and steroid minimization after kidney transplantation: A review. *Nefrología*. 2016;36(5):469-80.
65. Chandramohan D, Adisa O, Patel D, Ware E, Eleti N, Agarwal G. Outcomes of Kidney Transplantation in Highly HLA-Sensitized Patients Treated with Intravenous Immuno-Globulin, Plasmapheresis and Rituximab: A Meta-Analysis. *Life (Basel)*. 2024;14(8).
66. Khan MT, Hamid Rb, Sarfaraz S, Lal N, Ahmed J, Luxmi S. Successful Desensitization and Kidney Transplantation in the Presence of Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2020;31(6).
67. Jackson AM, Kraus ES, Orandi BJ, Segev DL, Montgomery RA, Zachary AA. A closer look at rituximab induction on HLA antibody rebound following HLA-incompatible kidney transplantation. *Kidney International*. 2015;87(2):409-16.
68. Kantachuesiri S, Ingsathit A, Thammanichanond D, Choochaeam K, Sra-ium S, Kitiyakara C, et al. Double-Filtration Plasmapheresis Plus Low-Dose Anti-thymocyte Globulin and Tacrolimus in Asian Living-Donor Kidney Transplantation With Donor-Specific Anti-HLA Antibody. *Transplantation Proceedings*. 2021;53(3):995-1000.
69. de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(8):1234-43.
70. Bansal SB. Rituximab use in late antibody-mediated rejection. *Indian J Nephrol*. 2016;26(5):315-6.
71. Eder M, Schrag TA, Havel EF, Kainz A, Omic H, Doberer K, et al. Polyomavirus Nephropathy in ABO Blood Group-Incompatible Kidney Transplantation: Torque Teno Virus and Immunosuppressive Burden as an Approximation to the Problem. *Kidney International Reports*. 2024;9(6):1730-41.

72. Lee HR, Kim K, Lee SW, Song JH, Lee JH, Hwang SD. Effect of rituximab dose on induction therapy in ABO-incompatible living kidney transplantation: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(10):e24853.
73. Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, Ge S, Reinsmoen N, Cao K, et al. Infectious complications in kidney-transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(12):2894-900.
74. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: A review. *Journal of Infection*. 2014;68:S2-S8.
75. Abend JR, Jiang M, Imperiale MJ. BK virus and human cancer: innocent until proven guilty. *Semin Cancer Biol*. 2009;19(4):252-60.
76. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*. 1971;1(7712):1253-7.
77. Blazquez-Navarro A, Dang-Heine C, Wittenbrink N, Bauer C, Wolk K, Sabat R, et al. BKV, CMV, and EBV Interactions and their Effect on Graft Function One Year Post-Renal Transplantation: Results from a Large Multi-Centre Study. *eBioMedicine*. 2018;34:113-21.
78. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *The Lancet Infectious Diseases*. 2003;3(10):611-23.
79. Seifert ME, Mannon RB, Nellore A, Young J, Wiseman AC, Cohen DJ, et al. A multicenter prospective study to define the natural history of BK viral infections in kidney transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 2024;26(2):e14237.
80. Jamboti JS. BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrology*. 2016;21(8):647-54.
81. Hirsch HH, Randhawa PS, Practice ASTIDCo. BK polyomavirus in solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13528.
82. Kotton CN, Kamar N, Wojciechowski D, Eder M, Hopfer H, Randhawa P, et al. The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2024;108(9):1834-66.
83. Chakrabarti U, Chaturvedy M, Bajpai NK, Goswami J, Garsa RK, Jhorawat R. BK Virus Infection and Its Management in Renal Transplantation: An Update. *OBM Transplantation*. 2023;07(03):192.
84. Papadimitriou JC, Randhawa P, Rinaldo CH, Drachenberg CB, Alexiev B, Hirsch HH. BK Polyomavirus Infection and Renourinary Tumorigenesis. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(2):398-406.
85. Kotla SK, Kadambi PV, Hendricks AR, Rojas R. BK polyomavirus—pathogen, paradigm and puzzle. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36(4):587-93.
86. Hardinger KL, Koch MJ, Bohl DJ, Storch GA, Brennan DC. BK-virus and the impact of pre-emptive immunosuppression reduction: 5-year results. *Am J Transplant*. 2010;10(2):407-15.
87. Jouve T, Rostaing L, Malvezzi P. Place of mTOR inhibitors in management of BKV infection after kidney transplantation. *J Nephrothol*. 2016;5(1):1-7.

88. Polanco N, González Monte E, Folgueira MD, Morales E, Gutiérrez Martínez E, Bengoa I, et al. Everolimus-Based Immunosuppression Therapy for BK Virus Nephropathy. *Transplantation Proceedings*. 2015;47(1):57-61.
89. Berger SP, Sommerer C, Witzke O, Tedesco H, Chadban S, Mulgaonkar S, 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):3018-34.
90. Zhong C, Chen J, Yan Z, Xia R, Zeng W, Deng W, et al. Therapeutic strategies against BK polyomavirus infection in kidney transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *Transplant Immunology*. 2023;81:101953.
91. Bernhoff E, Tylden GD, Kjerpeseth LJ, Gutteberg TJ, Hirsch HH, Rinaldo CH. Leflunomide inhibition of BK virus replication in renal tubular epithelial cells. *J Virol*. 2010;84(4):2150-6.
92. Ng JCY, Leung M, Wright AJ, Ensom MHH. Clinical Pharmacokinetic Monitoring of Leflunomide in Renal Transplant Recipients with BK Virus Reactivation: A Review of the Literature. *Clinical Pharmacokinetics*. 2017;56(9):1015-31.
93. Hakeem A, Sharma H, Sharma A. Cidofovir May Be Deleterious in BK Virus-Associated Nephropathy. *Transplantation*. 2011;91(2).
94. Kuten SA, Patel SJ, Knight RJ, Gaber LW, DeVos JM, Gaber AO. Observations on the use of cidofovir for BK virus infection in renal transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 2014;16(6):975-83.
95. Khalil MAM, Khalil MAU, Tan J, Khan TFT. Fluoroquinolones and BK Virus Nephropathy: A Myth or a Reality. *Indian J Nephrol*. 2018;28(4):257-64.
96. Lanot A, Bouvier N, Chatelet V, Dina J, Béchade C, Ficheux M, et al. Infections à BK virus en transplantation rénale. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2016;12(2):76-85.
97. Siguier M, Sellier P, Bergmann JF. BK-virus infections: A literature review. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2012;42(5):181-7.
98. Gonzalez S, Escobar-Serna DP, Suarez O, Benavides X, Escobar-Serna JF, Lozano E. BK Virus Nephropathy in Kidney Transplantation: An Approach Proposal and Update on Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Transplantation Proceedings*. 2015;47(6):1777-85.
99. Kotton CN, Kamar N, Wojciechowski D, Eder M, Hopfer H, Randhawa P, et al. The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2024;108(9).
100. Al-Talib M, Welberry-Smith M, Macdonald A, Griffin S. BK Polyomavirus-associated nephropathy – diagnostic and treatment standard. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2025;40(4):651-61.
101. Shen CL, Wu BS, Lien TJ, Yang AH, Yang CY. BK Polyomavirus Nephropathy in Kidney Transplantation: Balancing Rejection and Infection. *Viruses*. 2021;13(3).
102. Myers N, Droz D, Rogers BW, Tran H, Flores KB, Chan C, et al. Modeling BK Virus Infection in Renal Transplant Recipients. *Viruses*. 2024;17(1).

103. Cuadrado-Payán E, Diekmann F, Cucchiari D. Medical Aspects of mTOR Inhibition in Kidney Transplantation. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022; 23(14).
104. Hirsch HH, Randhawa PS. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13528.
105. Zhong C, Chen J, Yan Z, Xia R, Zeng W, Deng W, et al. Therapeutic strategies against BK polyomavirus infection in kidney transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *Transpl Immunol*. 2023;81:101953.
106. Morales JM, Marcén R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27 Suppl 4(Suppl 4):iv39-46.
107. Mihçioğur S, Ayvazoğlu Soy EH, Türkçelik E, Akın A, Haberal M. Gender Disparity and the Relationship Between Living Donors and Recipients in Kidney Transplants in an Organ Transplant Center in Turkey. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(Suppl 1):246-9.
108. Ertugrul G. Böbrek nakli yapılan hastaların retrospektif analizi. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 2019;2(3):88-91.
109. Naderi G, Azadfar A, Yahyazadeh SR, Khatami F, Aghamir SMK. Impact of the donor-recipient gender matching on the graft survival from live donors. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):5.
110. Salas MAP, Chua E, Rossi A, Shah S, Katz-Greenberg G, Coscia L, et al. Sex and gender disparity in kidney transplantation: Historical and future perspectives. *Clin Transplant*. 2022;36(12):e14814.
111. Andacoglu O, Aki FT. Global Perspective on Kidney Transplantation: Turkey. *Kidney360*. 2021;2(7):1160-2.
112. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkeri HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation*. 2016;100(5).
113. Shi X, Lv J, Han W, Zhong X, Xie X, Su B, et al. What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):116.
114. Kim H, Yang WS, Han DJ, Park SK. Clinical courses of renal transplant recipients with high BK viremia. *Transplant Proc*. 2013;45(8):2975-9.
115. Bayraktar A, Catma Y, Akyildiz A, Demir E, Bakkaloglu H, Ucar AR, et al. Infectious Complications of Induction Therapies in Kidney Transplantation. *Ann Transplant*. 2019;24:412-7.
116. Shanmugham S, Bhadauria D, Agrawal V, Jain M, Yaccha M, Kaul A, et al. The diagnostic and therapeutic dilemma of the co-existence of BK virus nephropathy with acute rejection - an experience from a single Centre and review of the literature. *Transpl Immunol*. 2022;72:101581.

117. Kim YJ, Jeong JC, Koo TY, Kwon HY, Han M, Jeon HJ, et al. Impact of combined acute rejection on BK virus-associated nephropathy in kidney transplantation. *J Korean Med Sci.* 2013;28(12):1711-5.
118. Liu Y, Kong C, Hu H, Zhang Y, Wang T, Qiu T, et al. Risk factors for BK virus infection in DCD donor kidney transplant recipients. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1181743.
119. Kraivisitkul N, Noppakun K, Sakuludomkan C, Jirawattanapong S, Kwangsukstith S, Dukaew N, et al. The association between serum tacrolimus concentrations and BK viremia in kidney transplant recipients. *Sci Rep.* 2025;15(1):2872.
120. Parajuli S, Aziz F, Zhong W, Djamali A. BK polyomavirus infection: more than 50 years and still a threat to kidney transplant recipients. *Front Transplant.* 2024;3:1309927.
121. Favi E, Puliatti C, Sivaprakasam R, Ferrareso M, Ambrogi F, Delbue S, et al. Incidence, risk factors, and outcome of BK polyomavirus infection after kidney transplantation. *World J Clin Cases.* 2019;7(3):270-90.
122. Scheuermann U, Babel J, Pietsch U-C, Weimann A, Lyros O, Semmling K, et al. Recipient obesity as a risk factor in kidney transplantation. *BMC Nephrology.* 2022;23(1):37.
123. Belliere J, Kamar N, Mengelle C, Allal A, Sallusto F, Doumerc N, et al. Pilot conversion trial from mycophenolic acid to everolimus in ABO-incompatible kidney-transplant recipients with BK viremia and/or viremia. *Transpl Int.* 2016;29(3):315-22.
124. Imlay H, Gnann JW, Jr., Rooney J, Peddi VR, Wiseman AC, Josephson MA, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-escalation phase I/II multicenter trial of low-dose cidofovir for BK polyomavirus nephropathy. *Transpl Infect Dis.* 2024;26(6):e14367.
125. Rasaei N, Malekmakan L, Gholamabbas G, Abdizadeh P. Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Leflunomide Combination Therapy With Intravenous Immunoglobulin Single Therapy in Kidney Transplant Patients With BK Virus Infection: Single-Center Clinical Trial. *Exp Clin Transplant.* 2023;21(10):814-9.
126. Kien TQ, Kien NX, Thang LV, Nghia PB, Van DT, Duc NV, et al. Stepwise Reduction of Mycophenolate Mofetil with Conversion to Everolimus for the Treatment of Active BKV in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience in Vietnam. *J Clin Med.* 2022;11(24).
127. Wojciechowski D, Chandran S, Webber A, Hirose R, Vincenti F. Mycophenolate Mofetil Withdrawal With Conversion to Everolimus to Treat BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2017;49(8):1773-8.
128. Caillard S, Meyer N, Solis M, Bertrand D, Jauregui M, Anglicheau D, et al. Insights from the BKEVER Trial comparing everolimus versus mycophenolate mofetil for BK Polyomavirus infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2025;107(2):338-47.
129. Simard-Meilleur MC, Bodson-Clermont P, St-Louis G, Pâquet MR, Girardin C, Fortin MC, et al. Stabilization of renal function after the first year of follow-up in kidney transplant recipients treated for significant BK polyomavirus infection or BK polyomavirus-associated nephropathy. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(3).

130. Shenagari M, Monfared A, Eghtedari H, Pourkazemi A, Hasandokht T, Khosravi M, et al. BK virus replication in renal transplant recipients: Analysis of potential risk factors may contribute in reactivation. *J Clin Virol.* 2017;96:7-11.
131. Seifert ME, Mannon RB, Nellore A, Young J, Wiseman AC, Cohen DJ, et al. A multicenter prospective study to define the natural history of BK viral infections in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2024;26(2):e14237.
132. Malik O, Saleh S, Suleiman B, Ashqar B, Maibam A, Yaseen M, et al. Prevalence, Risk Factors, Treatment, and Overall Impact of BK Viremia on Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2019;51(6):1801-9.



8 EKLER

EK 1. Etik Kurul Kararı



EK 1. Etik Kurul Kararı (devam)



