

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı



**Transplante Böbrek Biyopsilerinde Polyomavirüs
Nefropatisinde Histopatolojik ve Klinik Korelasyon:
Banff 2019 Sınıflaması Güncellemesi Eşliğinde**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet GÜNDÜZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Işın KILIÇASLAN

İSTANBUL

2021

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakóltesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**Transplante Böbrek Biyopsilerinde Polyomavirüs
Nefropatisinde Histopatolojik ve Klinik Korelasyon:
Banff 2019 Sınıflaması Güncellemesi Eşliğinde**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet GÜNDÜZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Işın KILIÇASLAN

İSTANBUL
2021

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) koordinasyon birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 37858)

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm deneyimlerini benimle paylaşan, üzerimde emeği olan, emekli olmuş hocalarım dahil olmak üzere, tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tez sürecimde ve asistanlık eğitimim boyunca tüm desteğini her zaman yanımda hissettiğim, mesleki olarak ve insan olarak daima örnek aldığım tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Işın Kılıçaslan'a,

Tez sürecinde ve asistanlık eğitimim boyunca, desteğini asla esirgemeyen, tüm samimiyetiyle her zaman yardım etmeye hazır, Sn. Prof. Dr. Yasemin Özlük'e,

Tez sürecinde, gerekli klinik bilgilere ulaşmamda bana yardımcı olan, ayrıca klinik bilgi birikimiyle bana daima destek olan, başta Sn. Prof. Dr. Aydın Türkmen olmak üzere İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji ve Pediatrik Nefroloji Bilim Dalları'nın değerli öğretim üyeleri ve uzmanlarına ve birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz diğer tüm nefroloji kliniklerinin, yardımlarını esirgemeyen değerli öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Hem hastanede, hem de sosyal yaşamımda her zaman fikirleri ile destek olan ve yardıma koşan, asistanlık sürecinin en keyifli kısmını oluşturan bütün asistan arkadaşlarıma,

Teknik çalışmalardaki yardımlarından ötürü Sn. Mehmet Ali Doğan, Sn. Jülide Hocaoglu ve Sn. Derya Şahin'e,

Arşiv çalışmalarındaki katkılarından ötürü Sn. Balabey Kalaçay'a,

Eğitim ve mesleki yaşantım boyunca maddi ve manevi her türlü desteği hiç çekinmeden veren, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim canım annem, canım babam ve biricik kardeşime,

Hayatıma mutluluk ve anlam katan, her zaman yanımda olan, hayattaki en büyük destekçim ve yol arkadaşım canım eşim Irmak Urla Gündüz'e,

ve son anda yetişip hayat boyu yaşama sevincimi artıracak olan canım kızım Defne'ye teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
GRAFİK LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
RESİM LİSTESİ.....	x
BÖLÜM I.....	1
I. ÖZET	1
II. ABSTRACT	4
BÖLÜM II.....	7
I. GİRİŞ	7
II. GENEL BİLGİLER	9
I. BÖBREK TRANSPLANTASYONU	9
A. TEMEL BİLGİLER	9
B. TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ VE DONÖR TİPLERİ.....	9
C. STANDART İMMÜNSÜPRESYON	10
D. GRAFT SAĞ KALIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	11
II. TRANSPLANTE BÖBREKTE GELİŞEN HASTALIKLAR	11
A. REJEKSİYON.....	12
B. REJEKSİYON-DIŞI HASARLANMA	17
C. PRİMER HASTALIĞIN REKÜRRENSİ/DE NOVO GLOMERÜLONEFRİT	18
III. TRANSPLANTE BÖBREK BİYOPSİSİ.....	20
A. BİYOPSİYE YAKLAŞIM	20
B. ALLOGRAFT BÖBREK BİYOPSİSİNİN ÖNEMİ	26
IV. POLYOMAVİRÜS.....	27
A. GENEL BİLGİLER	27
B. YAPISAL VE GENOMİK ÖZELLİKLER	29
C. PATOGENEZ	29
D. EPİDEMİYOLOJİ.....	31
E. RİSK FAKTÖRLERİ.....	31
F. KLİNİK	33
G. POLYOMAVİRÜS NEFROPATİSİNDE TANI VE TARAMA PROTOKOLÜ.....	34
H. HİSTOPATOLOJİ	37
I. TEDAVİ	40
J. PROGNOZ.....	41
K. POLYOMAVİRÜS NEFROPATİSİNDE PROGNOZU ÖNGÖRMEDE HİSTOLOJİK BULGULARIN YERİ ..	42
BÖLÜM III.....	50
GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
I. Çalışma Grubunun Belirlenmesi	50
II. Klinik Parametreler.....	50
III. Histomorfolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirme	51

IV. İstatistiksel Analiz	53
BÖLÜM IV	54
BULGULAR.....	54
I. Morfolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular	54
II. Histolojik Bulguların Banff PVN Sınıflarında Dağılımı	60
III. Tüm Çalışma Grubuna Ait Demografik ve Klinik Özellikler.....	65
IV. Banff PVN Sınıflarının Demografik ve Klinik Parametrelerle İlişkisi	68
V. Banff PVN Sınıflarında Graft Kaybı ve Graft Sağ Kalımı.....	69
VI. Banff PVN Sınıflaması ile Tarafımızca Oluşturulan Sınıflamanın Karşılaştırılması.....	71
BÖLÜM V	77
TARTIŞMA.....	77
BÖLÜM VI	85
SONUÇLAR.....	85
BÖLÜM VII	87
KAYNAKLAR	87
ÖZGEÇMİŞ.....	111

KISALTMALAR

AAR: Antikor aracılı rejeksiyon

AD: Anlamlı değil

AR: Akut rejeksiyon

AST: Amerikan Transplantasyon Derneği

AST-IDCOP: Amerikan Transplantasyon Derneği Enfeksiyöz Hastalık Uygulamaları Grubu

ATG: Antitimosit globülin

ATH: Akut tubuler hasar

AUC: Area under curve (Eğri altında kalan alan)

AY: Analiz yapılmadı

AZA: Azatioprin

BÇG: Banff Çalışma Grubu

BIFQUIT: Banff Initiative for Quality Assurance in Transplantation

BKV: BK virüs

CMV: Sitomegalovirüs

CNI: Kalsinörin inhibitörü

DSA: Donör spesifik antikor

EBV: Ebstein Barr Virüs

ER: Early region

FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz

GGF: Gecikmiş graft fonksiyonu

HE: Hematoksilen-Eozin

HLA: Human Leukocyte Antigen

IQR: Inter-quartile range (Çeyrekler arası aralık)

IVIG: İntravenöz immünglobülin

İFTA: İnterstiyel fibrozis, tubuler atrofi

İS: İmmünsüpresyon

JCV: JC virüs

LR: Late region

LTA_g: Large T antigen

LTA_g': Truncated T antigen

MHC: Major Histocompatibility Complex (Majör Doku Uyum Kompleksi)

miH: Minor Histocompatibility (Minör Doku Uyumu)

MMF: Mikofenolat mofetil

MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit

MT: Masson-Trikrom

NCCR: Non-coding control region

PAMS: Periyodik Asit-Metenamin Gümüş

PAS: Periyodik Asit-Schiff

PRA: Panel reaktif antikor

ptc: Peritubuler kapiller

pRb: Retinoblastom proteini

PVN: Polyomavirüs nefropatisi

StA_g: Small T antigen

SV40: Simian virüs 40

tE: Enfekte tubulde tubulit

THAR: T hücre aracılı rejeksiyon

vo: Vericisi olan

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. HLA Uyumuna Göre Canlı Donörler

Tablo 2. Transplante Böbrekte Gelişen Hastalıklar

Tablo 3. 2019 Banff Sınıflaması'na Göre Transplante Böbrek Biyopsilerinde Tanı Kriterleri

Tablo 4. Banff Lezyon Skorlarının Değerlendirilmesi

Tablo 5. İnsanda İzole Edilen Polyomaviridae Ailesi Üyeleri

Tablo 6. Polyomavirüs Nefropatisi İçin Risk Faktörleri

Tablo 7. Drachenberg Tarafından Tanımlanan PVN Paternleri

Tablo 8. Amerikan Transplantasyon Derneği Tarafından Önerilen PVN Paternleri

Tablo 9. Banff 2009 Tarafından Önerilen PVN Paternleri

Tablo 10. Banff 2019 Polyomavirüs Nefropatisi Sınıflaması

Tablo 11. Tarafımızca Oluşturulan Polyomavirüs Nefropatisi Sınıflaması Modeli

Tablo 12. Mikroskopik Bulguların Banff PVN Sınıflarına Göre Dağılımı

Tablo 13. Demografik Verilerin Banff PVN Sınıflarına Göre Dağılımı

Tablo 14. Serum Kreatinin Düzeylerinin Değişimi, BK Virüs Viremi ve Virüri Seviyeleri, Donör Spesifik Antikor Gelişimi ve Banff PVN Sınıflarında Dağılımı

Tablo 15. Banff PVN Sınıflamasına Göre Sınıfların Graft Kaybı ve Graft Sağ Kalımı Verileri

Tablo 16. "Test Edilen" Sınıflamaya Göre Sınıfların Graft Kaybı ve Graft Sağ Kalımı Verileri

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. İndeks ve Takip Biyopsilerinin Zamana Göre Dağılımı ve Hastaların Biyopsi Sayıları

Grafik 2. Polyomavirüs Yüğü (*pvl*) ve İnterstisyel Fibrozis (*ci*) Skorlarının Banff PVN Sınıflarında Dağılımı

Grafik 3. Vakaların Banff PVN Sınıfları Arasında Dağılımı

Grafik 4. Serum Kreatinin Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi

Grafik 5. Polyomavirüs Yüğü (*pvl*) ve *i-İFTA* Skorlarının “Test Edilen” PVN Sınıflarında Dağılımı

Grafik 6. Banff PVN Sınıflarında 2 Yıllık Graft Sağ Kalımı

Grafik 7. “Test Edilen” PVN Sınıflarında 2 Yıllık Graft Sağ Kalımı

Grafik 8. Banff PVN Sınıflaması ve “Test Edilen” Sınıflamanın Graft Kaybını Ön Görme Başarısının Karşılaştırılması

Grafik 9. *pvl*, *ci* ve *i-İFTA* Skorları Arasında 2 Yıllık Graft Sağ Kalımı Farkları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Vakaların Banff ve “Test Edilen” PVN Sınıflarında Dağılımı ve Graft Kaybı Oranları

Şekil 2. Vakaların Banff ve “Test Edilen” PVN Sınıfları Arasında Değişimi ve Graft Kaybı Oranları



RESİM LİSTESİ

Resim 1. İdrar Sitolojisi, Decoy hücreleri

Resim 2. Polyomavirüs viral inklüzyon tipleri

Resim 3. Polyomavirüs yükü (pvl) skoru

Resim 4. İnterstisyel fibrozis (ci) skoru

Resim 5. Enfekte tubulde tubulit

Resim 6. İFTA alanında inflamasyon (i-İFTA) skoru

Resim 7. Viral sitopatik değişiklikler gösteren tubuluslar

Resim 8. Glomerül pariyetal epitelinde sitopatik etki ve SV40 pozitifliği

Resim 9. SV40 ile kontinü boyanma paterni

Resim 10. SV40 ile tek tek boyanma paterni

Resim 11. SV40 boyanma şiddeti

Resim 12. İnterstisyel inflamasyon, İFTA alanlarında inflamasyon ve total inflamasyon

Resim 13. Tubulus bazal membranlarında c4d ile granüler boyanma

BÖLÜM I

I. ÖZET

Amaç: Böbrek transplantasyonu uygulanan hastalarda, transplantasyon sonrası ilk iki yıl içerisinde %1-10 hastada polyomavirüs nefropatisi (PVN) gelişmektedir. PVN gelişen hastalarda %50'ye yaklaşan oranlarda graft kaybı görülebilmektedir. Böbrek transplantasyonunda son iki dekatta edinilen bilgi birikimi sayesinde graft sağ kalımında önemli gelişmeler sağlansa da, PVN günümüzde hâlâ graft kaybının önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Öte yandan, hastalığın prognozunu belirlenmesi, klinik izlem ve tedavi seçimi konusunda yol gösterici olabilir. Literatürde PVN'nin histolojik derecelendirilmesi ve klinik gidişatının ön görülmesi amacıyla oluşturulan çeşitli sınıflamalar mevcuttur. Önceki yıllarda önerilen sınıflamalar çok merkezli çalışmalarda tekrarlanamamış ve geniş kabul görmemiştir. Banff Çalışma Grubu'nun 2018 yılında yayımladığı geniş çaplı çalışmasının sonuçları doğrultusunda, 2019 Banff Konferansı'nda yeni bir PVN sınıflaması sunulmuş ve kullanılması önerilmiştir.

Bu çalışmada amacımız, PVN'nin histomorfolojik bulgularını ve klinik özelliklerini ortaya koymak, çeşitli histolojik parametreler ile klinik gidişat arasındaki ilişkileri aydınlatmak ve 2019 Banff PVN Sınıflaması'nın, hastalığın prognozunu ön görme başarısını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 2002-2020 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda biyopsiyle PVN tanısı almış, ardışık 60 hastaya ait 99 biyopsi değerlendirildi. Tüm lezyonlar güncel Banff 2019 Sınıflaması'na göre skorlanırken, tüm vakalar 2019 Banff PVN Sınıflaması'na göre sınıflandırıldı. Sınıflama kriterleri gereği, morfolojik viral sitopatik değişikliklerin ve immünohistokimyasal SV40 pozitifliğinin yaygınlığı değerlendirilerek belirlenen biyopsideki viral yük (*pvI*), Banff interstisyel fibrozis skoru (*ci*) ile kombine edilerek PVN sınıfları oluşturuldu. Bunun yanında, *pvI* skoruyla, interstisyel fibrozis/tubuler atrofi alanlarında inflamasyon (*i-IFTA*) skoru kombine edilerek, tarafımızca bir sınıflama modeli sunuldu. Ayrıca biyopsilerden elde edilen diğer morfolojik bulguların biyopsideki yaygınlığı ve çalışma grubundaki sıklığı ortaya kondu. SV40'ın boyanma paterni ve şiddeti belirlendi. Histolojik bulgular, hastaların dosyalarından elde edilen klinik parametrelerle karşılaştırıldı. Banff PVN sınıfları ve tarafımızca oluşturulan PVN sınıfları, klinik prezentasyon, prognoz ve graft sağ kalımı açısından kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların 53'ü (%88,3) yetişkin, 36'sı (%60) erkek olup, yaş ortancası 41,5'ti (en düşük 3, en yüksek 68). Kırk sekiz hasta (%81,4) canlı donörden nakil olmuş olup, bunların 19'u (%40,4) akraba-dışı donördü. Hastaların 22'sinde (%36,7) preemtif nakil uygulanmıştı. Transplantasyondan PVN tanısına kadar geçen süre ortalama 10 ay (en erken 1- en geç 85) olup, izlem süresi ortalama 23 ay idi (1-211). PVN tanısı sonrası tüm hastalarda immünsüpresyon dozu azaltılmış olup, ek olarak 22 hastada mTOR inhibitörleri, 17 hastada Sildenafil tedavisi uygulanmıştı. İzlem süresi boyunca herhangi bir zamanda, 21 hastada (%35) biyopsiyle kanıtlı akut rejeksiyon veya akut rejeksiyon kuşkusuna bulunmaktaydı (14 akut T hücre aracılı rejeksiyon (THAR), 4 borderline değişiklikler, 1 kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon (AAR), 1 aktif AAR kuşkusuna, 1 hastanın farklı biyopsilerinde THAR ve AAR tanısı mevcuttu).

Donör spesifik antikor (DSA) gelişimi açısından değerlendirilmiş olan 29 hastanın 11'inde (%37,9), izlem süresi boyunca herhangi bir zamanda DSA pozitifliği mevcuttu. Dört hastada PVN tanısı sonrası de novo DSA gelişimi belirlendi. Verisi bulunan 35 hastanın plazma BKV kopya sayıları ortanca $5,21 \times 10^4$ kopya/mL, 23 hastanın idrar BKV kopya sayıları ortanca 5×10^7 kopya/mL idi. Ortanca bazal serum kreatinin düzeyi 1,3 mg/dL, indeks biyopsi sırasında 2,17 mg/dL, 1. ayda 2,3 mg/dL, 3. ayda 2,6 mg/dL, 6. ayda 2,3 mg/dL ve 12. ayda 2 mg/dL idi.

Histomorfolojik değerlendirmede, biyopsilerin %25'i *pv1*, %53,3'ü *pv2*, %21,7'si *pv3* olarak; %15,5'i *ci0*, %65,5'i *ci1*, %17,2'si *ci2*, %1,7'si *ci3* olarak skorlandı. Buna göre tüm hasta grubunda, 13 vaka sınıf 1, 43 vaka sınıf 2 ve 4 vaka sınıf 3 olarak kategorize edildi (sırasıyla %21,7, %71,7 ve %6,7). Vakaların %15'inde morfolojik viral sitopatik değişiklikler mevcut değildi. Vakaların %31,7'sinde glomerüler PVN tutulumu mevcuttu. SV40'ın boyanma paterni %43,3 vakada kontinü paternde olup, boyanma şiddeti skor 1'den 3'e, sırasıyla %28,3, %55 ve %16,7 vakada izlendi. Çalışma grubunda en yüksek glomerülit (*g*) skoru *g1* olup, hastaların %10,5'inde gözlemlendi. Belirgin tubulit ($t \geq 2$), hastaların %31'inde, İFTA alanlarında belirgin tubulit ($t\text{-İFTA} \geq 2$) %7,4'ünde gözlemlendi. Enfekte tubüllerde tubulit skoru ayrıca değerlendirilmiş olup, belirgin tubulit ($tE \geq 2$), hastaların %64,6'sında belirlendi. Belirgin inflamasyon ($i \geq 2$) %56,9, belirgin total inflamasyon ($ti \geq 2$) %65,5, İFTA alanlarında belirgin inflamasyon ($i\text{-İFTA} \geq 2$) %53,4 hastada izlendi. Skor 1 intimal arterit %6 hastada tespit edildi.

Morfolojik bulguların bazılarının, Banff PVN sınıflarında dağılımı anlamlı farklılık gösterdi. Viral sitopatik değişiklik gösteren vakaların oranı sınıf 1'den sınıf 3'e doğru artış gösterdi (sırasıyla %53,8, %93, %100). Glomerüler tutulum da en az sınıf 1'de, en çok sınıf 3'te belirlendi (sırasıyla 0, %34,9, %100) ($p < 0,05$). Banff lezyon skorlarından, interstisyel inflamasyon, total inflamasyon, İFTA alanlarında inflamasyon, İFTA alanlarında tubulit ve tubuler atrofi için skor 2 ve 3, en az sınıf 1'de, en çok sınıf 3'te izlenmiş olup, bazı karşılaştırmalarda sınıflar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Diğer Banff lezyon skorlarında sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Kontinü paternde boyanma sınıf 1'de %15,4, sınıf 2'de %48,8, sınıf 3'te ise %75 oranında izlendi (1'e karşı 2 $P < 0,05$, 1'e karşı 3 $P = 0,053$). SV40'ın boyanma şiddeti, sınıf 1'den 3'e doğru gidildikçe, skor 1'den 3'e doğru artma eğilimi gösterdi.

Demografik veriler, indüksiyon ve idame tedavi, akut rejeksiyon varlığı, izlem süresi açısından karşılaştırıldığında sınıflar arasında anlamlı fark saptanmadı ($P > 0,05$). Transplantasyondan PVN tanısına kadar geçen süre sınıf 1'de en kısa, sınıf 3'te en uzun saptandı (sırasıyla ortanca 8, 10, 13 ay) ($P = 0,066$). Biyopsi sırasında ölçülen viremi düzeyi, sınıf 1'den sınıf 3'e doğru artış gösterdi ($P = 0,076$). İndeks biyopsi sırasında ve 1. 3. 6. 12. aylarda ölçülen serum kreatinin düzeylerinin değerlendirilmesinde, tüm ölçümlerde sınıf 1'den 3'e doğru bir artış gözlemlendi. Ayrıca, bazal değerden, en yüksek serum kreatinin seviyesine değişim ve immünsüpresyon dozunun azaltılmasına verilen yanıt gibi, klinik gidişatı yansıtan parametreler de sınıflarla korelasyon gösterdi (bazı karşılaştırmalarda $P < 0,05$).

Tüm çalışma grubunda graft kaybı oranı 2 yıllık izlemde %41,7, 5 yıllık izlemde %46,7, genel izlemde %50 olup, tüm zaman dilimlerinde Banff PVN sınıfları arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$). Sınıflar arasında graft kaybı için en belirgin fark 2 yıllık izlemde görüldü (sırasıyla %7,7, %46,5, %100). Ayrıca, sınıflar arasında 2 yıllık, 5 yıllık ve genel graft sağ kalım

süreleri arasında anlamlı farklılık belirlendi ($p<0,005$). PVN tanısı sırasında ve herhangi bir zamanda akut rejeksiyon veya şüphesi bulunan hastalar çıkarılarak ayrı ayrı yapılan sağ kalım analizlerinde de, graft sağ kalımı açısından sınıflar arasındaki farklılık korundu (PVN tanısı sırasında: $p<0,005$, herhangi bir zamanda: $p<0,05$). Tarafımızca oluşturulan sınıflama modeline göre belirlenen sınıflar arasında da, Banff sınıflarına benzer şekilde, 2 yıllık, 5 yıllık ve genel izlemde graft kaybı ve graft sağ kalım süreleri açısından anlamlı farklılık saptandı ($P<0,05$). Benzer şekilde tarafımızca oluşturulan sınıflamada da, akut rejeksiyon veya kuşkusu bulunan hastaların analizden çıkarılmasıyla istatistiksel anlamlılık korundu.

Sonuç: PVN, transplantasyon sonrası ilk 6 aylık dönemde azımsanmayacak oranda görülebilmektedir. Vakaların önemli bir kısmında morfolojik viral sitopatik değişiklikler bulunmadığından, SV40 immünohistokimyasal incelemesi, rutin olarak her biyopsiye uygulanmalıdır. Çalışmamızda PVN gelişen hastalardaki graft kaybı oranı %50 olup yüksektir. Graft kaybını ön görmede histolojik parametreler yol gösterici olabilir. Banff 2019 PVN Sınıflaması, çalışmamızda, klinik prezentasyon, prognoz ve graft sağ kalımını belirlemede başarılı bulunmuştur. Mevcut sınıflamaya ek olarak, *i-IFTA* skorunun graft sağ kalımı ile ilişkisinin ilerideki çalışmalarda değerlendirilmesinin, PVN derecelendirmesine ek katkı sağlayacağı sonucuna varılmıştır.

II. ABSTRACT

Aim: Polyomavirus nephropathy (PVN) develops in 1-10% of kidney transplant patients in the first two years after transplantation. Graft loss rates can approach 50% in patients with PVN. Although significant improvements have been made in graft survival through the knowledge gained in kidney transplantation in the last two decades, PVN still remains an important cause of graft loss. On the other hand, determining the prognosis of the disease can be a guide in clinical follow-up and treatment selection. There are various classifications proposed in the literature for histological grading of PVN and predicting the clinical progression. The previous classifications could not be applied in multicenter studies and were not widely accepted. In line with the results of the large-scale study of the Banff Working Group published in 2018, a new PVN classification was presented at the 2019 Banff Conference and recommended for use.

In this study, our aim is to reveal the histomorphological findings and clinical characteristics of PVN, to investigate the relationships between various histological parameters and clinical progression, and to evaluate the success of the 2019 Banff PVN Classification to predict the prognosis of the disease.

Material and Methods: Ninety-nine biopsies of 60 consecutive patients who were diagnosed with PVN via biopsy between 2002 and 2020 in the Department of Pathology of Istanbul Faculty of Medicine were evaluated. All lesions were scored according to the current Banff 2019 Classification and all cases were classified according to the 2019 Banff PVN Classification. In accordance with the classification criteria, PVN classes were created by combining Banff interstitial fibrosis score (*ci*) with the viral load (*pvl*) which determined by evaluating the proportion of morphological viral cytopathic changes and immunohistochemical SV40 positivity. In addition, a classification model was presented by us by combining *pvl* score with inflammation score in the areas of interstitial fibrosis/tubular atrophy (*i-IFTA*). Proportion in the biopsy and frequency in the study group of the other morphological findings were also revealed. Intensity and pattern of SV40 staining were evaluated. Histological findings were compared with clinical parameters obtained from patients' files. Banff PVN classes and PVN classes created according to our model were compared in terms of clinical presentation, prognosis and graft survival.

Results: In our study, 53 (88.3%) of the patients were adults, 36 (60%) were male and the median age was 41.5 (youngest 3, oldest 68). Forty-eight patients (81.4%) received grafts from live donors, of whom 19 (40.4%) were non-related. Preemptive transplantation was performed in 22 of the patients (36.7%). The median duration from transplantation to PVN diagnosis was 10 months (1-85) and the median follow-up time was 23 months (1-211). After the diagnosis of PVN, the dose of immunosuppression was reduced in all patients and additionally, mTOR inhibitors were applied in 22 patients and Sildenafil in 17 patients. At any time during the follow-up period, 21 patients (35%) had biopsy-proven acute rejection or acute rejection suspicion on biopsy (14 acute T cell mediated rejection (TCMR), 4 borderline changes, 1 chronic active antibody-mediated rejection (AMR), 1 active AMR suspicion, 1 TCMR and AMR diagnosis in different biopsies). Eleven (37.9%) of the 29 patients that evaluated for donor specific antibody (DSA) development had DSA positivity at any time during the follow-up period. De novo DSA development was determined in 4 patients. The median plasma BKV copy numbers of 35 patients with data were 5.21×10^4 copies/mL

and the median urine BKV copy numbers of 23 patients were 5×10^7 copies/mL. The median serum creatinine level was 1.3 mg/dL at basal, 2.17 mg/dL during index biopsy, 2.3 mg/dL in 1st month, 2.6 mg/dL in 3rd month, 2.3 mg/dL in 6th month and 2 mg/dL in 12th month.

In histomorphological evaluation, 25% of biopsies were scored as *pv1*, 53.3% as *pv2* and 21.7% as *pv3*; 15.5% as *ci0*, 65.5% as *ci1*, 17.2% as *ci2*, and 1.7% as *ci3*. Hereby, in the entire patient group, 13 cases were categorized as class 1, 43 cases as class 2 and 4 cases as class 3 (21.7%, 71.7% and 6.7%, respectively). Morphological viral cytopathic changes were not present in 15% of cases. Glomerular involvement was present in 31.7% of cases. The staining pattern of SV40 was contiguous in 43.3% of cases and the staining intensity was score 1 in 28.3%, score 2 in 55% and score 3 in 16.7%. The highest glomerulitis (*g*) score in the study group was *g1* and was observed in 10.5% of patients. Significant tubulitis ($t \geq 2$) was observed in 31% of patients and significant tubulitis in IFTA areas ($t\text{-IFTA} \geq 2$) was observed in 7.4%. Tubulitis score was evaluated additionally in infected tubules and significant tubulitis in infected tubules ($tE \geq 2$) was determined in 64.6% of patients. Significant inflammation ($i \geq 2$) was observed in 56.9%, significant total inflammation ($ti \geq 2$) was observed in 65.5%, and significant inflammation in IFTA areas ($i\text{-IFTA} \geq 2$) was observed in 53.4% of patients. Score 1 intimal arteritis was detected in 6% of patients.

Some of the morphological findings differed significantly in the Banff PVN classes. The proportion of viral cytopathic changes increased from class 1 to class 3 (53.8%, 93%, 100%, respectively). Glomerular involvement was also determined at least in class 1 and most in class 3 (0%, 34.9%, 100% respectively $p < 0.05$). Among Banff lesion scores, interstitial inflammation, total inflammation, inflammation in IFTA areas, tubulitis in IFTA areas and tubular atrophy score 2-3 were determined at least in class 1, most in class 3, and in some comparisons, significant differences were found between classes ($p < 0.05$). Other Banff lesion scores did not differ significantly between the classes. Contiguous SV40 staining pattern was observed 15.4% in class 1, 48.8% in class 2 and 75% in class 3 (1 vs.2 $P < 0.05$, 1 vs 3 $P = 0.053$). The intensity of the SV40 staining showed an increasing trend from class 1 to 3.

Demographic data, induction and maintenance treatment, follow-up time and acute rejection episodes showed no significant difference between the classes ($P > 0.05$). The period from transplantation to PVN diagnosis was the shortest in class 1 and the longest in class 3 (median 8, 10, 13 months, respectively) ($P = 0.066$). The level of viremia, measured during the biopsy, increased from class 1 to class 3 ($P = 0.076$). At serum creatinine levels, measured during index biopsy, in the 1st, 3rd, 6th and 12th months, an increase was observed from class 1 to 3 in all measurements. Further, change from basal to the highest serum creatinine and response to the reduction of immunosuppression, also correlated with classes ($P < 0.05$ in some comparisons).

In the entire study group, the graft loss rate was 41.7% in 2-year follow-up, 46.7% in 5-year follow-up and 50% in overall monitoring, and significant difference between Banff PVN classes was observed in all time periods ($p < 0.05$). The most obvious difference among the classes for graft loss was seen in the 2-year follow-up (7.7%, 46.5%, 100%, respectively). Also, significant differences were determined between 2-year, 5-year and overall graft survival ($p < 0.005$). Removing patients with acute rejection or suspicion for rejection at both during the diagnosis of PVN and any time separately, survival analyses performed and the difference between the classes in terms of graft survival was maintained (during the diagnosis of PVN: $p < 0.005$, at any time: $p < 0.05$). Similar to the Banff PVN classes, there was a significant

difference in graft loss and in 2-year, 5-year and overall graft survival among the classes presented by us ($P<0.05$). Similarly, statistical difference was maintained after removing patients with acute rejection or suspicion for rejection.

Conclusion: PVN, not uncommonly, may develop in the first 6 months after transplantation. Since a significant number of cases do not have morphological viral cytopathic changes, SV40 immunohistochemical examination should be routinely applied to each biopsy. In our study, the rate of graft loss was high as 50%. Histological parameters can predict graft loss. Banff 2019 PVN Classification was successful in determining clinical presentation, prognosis and graft survival in our study. In addition to the current classification, evaluation of *i-IFTA* score for graft survival in future studies may contribute to the PVN grading.



BÖLÜM II

I. GİRİŞ

Böbrek transplantasyonu, günümüzde, ülkemizde ve dünyada yaygın olarak uygulanan, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında, sağ kalımı ve yaşam kalitesini artıran, etkili bir tedavi yöntemi olmakla birlikte [1,2], hastalarda transplantasyon sonrası rejeksiyonu önlemek amacıyla yüksek doz immünsüpresif tedavi uygulanması gerekmektedir [3–5]. İmmünsüpresyon nedeniyle gelişen hastalıklardan biri polyomavirüs nefropatisidir (PVN). *Polyomaviridae* ailesinden en sık BK virüsün neden olduğu PVN, bir tubulointerstisyel nefrittir. Erişkin popülasyonda %90'a ulaşan oranlarda seropozitifliği bildirilen BK virüs [6], sağlıklı bireylerde enfeksiyon oluşturmaksızın, sıklıkla üriner sistemde, ömür boyu latent kalır [7,8]. İmmünsüpresyon durumunda aktiveleşen BK virüs, kemik iliği transplantlı hastalarda hemorajik sistit, böbrek transplantlı hastalarda polyomavirüs nefropatisine neden olmaktadır [9]. Böbrek transplantasyonlu hastalarda, PVN için çeşitli tarama ve takip protokolleri mevcuttur [10]. Hastaların monitörizasyonunu sağlayan bu noninvaziv yöntemler oldukça yararlı olsa da, altın standart tanı yöntemi böbrek biyopsisidir [11]. Böbrek biyopsisi, polyomavirüs nefropatisi tanısının yanı sıra, hastalığın derecesi ve eşlik etmesi muhtemel diğer hastalıklar hakkında da bilgi sağlar [12].

Biyopside, tubul epitel hücrelerinde lizis ve soyulma, epitel hücrelerinin nükleuslarında genişleme ve hiperkromazi görülür. Tubulit ve tubuler hasar izlenebilir. Biyopside tanı koydurucu en önemli bulgu intranükleer viral inklüzyon cisimleridir. İnterstisyel inflamasyon çoğunlukla lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşmakta olup interstisyumdaki plazma hücreleri tubul epitelini infiltre edebilir [13]. İnterstisyel inflamasyon genellikle enfekte tubuller çevresindedir [14–17]. İnterstisyel inflamasyonun şiddeti, çok hafiften belirgin dereceye kadar değişkenlik gösterebilir [18–20]. Hastalığın erken dönemlerinde tubuler değişiklikler ve tipik intranükleer inklüzyonlar görülmeyebilir, interstisyel inflamasyon minimal olabilir. BK virüs ile yüksek homoloji gösteren Simian virüs 40'ın large T antijenine (LTAg) karşı geliştirilen SV40 immünhistokimyasal incelemesi, PVN tanısında oldukça sensitif ve spesifik olup, özellikle viral sitopatik değişikliklerin belirgin olmadığı, hastalığın erken dönemlerinde, tanıda oldukça yardımcıdır [21,22].

Günümüzde, PVN tedavisinde etkisi kanıtlanmış, yaygın olarak kullanılan bir profilaksi ya da tedavi ajanı bulunmamakta olup, tedavide genel yaklaşım immünsüpresif ilaç dozunu azaltmaktır [10,23,24]. Güncel tarama ve tedavi protokolleri sayesinde, çoğu hastada, şiddetli nefropati gelişmeden, erken müdahale ve vireminin kontrol altına alınması sağlanabilse de [25–27], PVN gelişen hastalarda %50'ye yaklaşan oranlarda graft kaybı meydana gelebilmektedir [28,29]. Graft disfonksiyonunu önceden belirlemek ve graft kaybı riskini graft kaybı henüz gelişmeden tahmin edebilmek, erken müdahale sayesinde daha iyi bir graft sağ kalımı sağlayabilir. Fakat, hasta popülasyonunun heterojenitesi nedeniyle, hangi hastalarda nasıl bir tedavi uygulanması gerektiğine dair günümüzde yaygın olarak kabul gören bir protokol bulunmamaktadır. PVN gelişen hastalarda hastalığın derecelendirilmesi, hem klinik yaklaşımda kolaylık sağlayabilir, hem de klinik araştırmalarda kullanılmak üzere standart bir model oluşturulmasını sağlayabilir.

Klinik gidişatı belirleyebilecek histolojik bulguların tanımlanması ve PVN'nin sınıflandırılması, uzun yıllardır PVN alanında araştırma konusudur. Banff Çalışma Grubu, 2018 yılında, PVN sınıflamasına dair geniş çaplı araştırmasının sonuçlarını yayımlamış, 2019 yılındaki Banff Konferansı'nda, bu sınıflamanın kullanılması önerilmiştir [30,31]. 2019 Banff PVN Sınıflaması, morfolojik ve immünohistokimyasal olarak belirlenen, enfekte tubullerin biyopsideki yaygınlığına (polyomavirüs yükü skoru) ve Banff interstisyel fibrozis skoruna dayanmaktadır. Bu iki skurun çeşitli kombinasyonlarıyla, hastalığın prognozunu ön gördüğü bildirilen, 3 PVN sınıfı tanımlanmıştır. Klasifikasyonun klinik parametrelerle ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır [32–37]. Bu çalışmalardan bazılarında PVN sınıfları, hastalığın prezentasyonu, graft fonksiyonları, klinik gidiş ve graft kaybı gibi çeşitli parametrelerle değişken oranlarda korelasyon gösterirken, sınıflama, bazı çalışmalarda, klinik gidişatı belirlemede faydalı bulunmamıştır.

Çalışmamızda, PVN gelişen hastaların böbrek biyopsilerinde izlenen bulgularla klinik parametrelerin ilişkisini araştırarak, histopatolojik ve klinik korelasyonu belirlemeyi ayrıca, 2019 Banff PVN Sınıflaması'nın graft sağ kalımıyla ilişkisini değerlendirerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Bu doğrultuda, 2002-2020 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda böbrek biyopsisiyle PVN tanısı almış 60 hastanın 99 adet biyopsisini değerlendirerek, PVN'nin histomorfolojik özelliklerini ortaya koyduk.

II. GENEL BİLGİLER

I. BÖBREK TRANSPLANTASYONU

A. TEMEL BİLGİLER

Böbrek transplantasyonu, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında uygulanan, sağ kalımı ve yaşam kalitesini artıran, etkili bir tedavi yöntemidir [1,2]. Hastaları yıllarca süren diyaliz tedavisinden kurtararak, onlara daha iyi bir yaşam standardı sağlamaktadır [38,39]. Günümüzde, ülkemizde ve dünyada böbrek transplantasyonu yaygın olarak uygulanmaktadır. Bununla birlikte hala çok sayıda böbrek donörüne ihtiyaç vardır [40,41]. Böbrek transplantasyonu sonrası ortalama sağ kalım iyi olmakla beraber hastaların bir kısmında graft böbrekte fonksiyon bozukluğu gelişmektedir. Bu durumda klinik yönetim, öncelikli olarak böbrek biyopsi bulguları ile sağlanmaktadır [11,42]. Kayıtlı ilk böbrek transplantasyonu denemesini, 1902'de Dr. Emerich Ullmann, bir köpeğin boyun bölgesine böbrek ototransplantasyonu uygulayarak gerçekleştirmiştir [43]. Bu tarihten itibaren hayvandan insana pek çok böbrek nakli denemesi olmuştur [44,45]. İnsandan insana ilk böbrek nakli 1936'da Dr. Yu Yu Voronoy tarafından gerçekleştirilmiştir [46]. İleriki yıllarda kadavradan [47,48] ve canlı vericiden [49] böbrek transplantasyon denemeleri olmuş fakat o yıllarda immünsüpresyon uygulamaları gelişmediğinden, transplante edilen böbrek çok kısa süre fonksiyon gösterebilmiştir. 1950'li yıllardan başlayarak, bazıları günümüzde de kullanılan immünmodülatör uygulamaların bulunmasıyla, graft sürvisinde önemli bir başarı sağlanmış, böbrek transplantasyon uygulamaları oldukça büyük bir ivme kazanmıştır [50–56].

B. TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ VE DONÖR TİPLERİ

Transplantasyon sonrası, donör ve alıcı kaynaklı pek çok mediyatörün katkıda bulunduğu bir dizi immün yanıt gerçekleşir. Bu durum hastaların bazılarında graft hasarına neden olabilmektedir. İmmün yanıtın tetiklenmesine neden olan ilk faktör transplantasyona bağlı travmadır. Transplantasyona bağlı travma, böbreğin donörden alınmasından, alıcıya transplante edilmesine kadar geçen zamanda gerçekleşir [57]. Böbreğin donörden çıkarılması, soğutulması, prezervasyon solüsyonu ile perfüze edilmesi, transplantasyon öncesi uzun süre saklanması gibi faktörler, böbreği revaskülarizasyon sonrası reperfüzyon hasarına karşı duyarlı hale getirir [58]. Bunun sonucunda gerçekleşen hücre membran hasarı kompleman aktivasyonuna, kemokin ve sitokin kaskatlarının uyarılmasına ve monosit göçüne neden olur ve sonuç olarak antijen-spesifik immün yanıt uyarılır [59]. Kadavradan elde edilen graftlar ise, beyin ölümü sonrası ayrıca hemodinamik ve nöroendokrin bir takım etkilere maruz kalırlar.

Antijen-spesifik immün yanıt iki aşamada gerçekleşir. Önce donör antijenleri, alıcı lenfositlerini uyarır. Uyarılan lenfositler çoğalır ve immün sistemin diğer hücrelerini uyaran sinyaller gönderir. Daha sonra donör-spesifik antikorlar üretilir, böbreğe lökosit göçü olur ve bunun sonucunda doku hasarı meydana gelir [57].

Bağışıklık sisteminin Major Histocompatibility Complex (MHC) olarak tanımlanan gen bölgesi, organizmanın kendine has ve tanımlayıcı doku uyum antijenlerini kodlar [60]. Doku uyum antijenleri aynı türün bireyleri arasında farklılık gösterir; bu nedenle allojenik böbrek

transplantasyonlarında immün yanıtın hedefi durumundadır. MHC gen bölgesi lökositlerde Human Leukocyte Antigen (HLA) bölgesi olarak adlandırılır. Alıcı ve canlı verici arasındaki HLA uyumuna göre transplant tipleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 1). Doku uyum antijenleri, major histocompatibility complex (MHC) sistemi ve çok sayıda minor histocompatibility (miH) sistemi ile sınıflandırılmıştır. Alıcı ve verici arasındaki MHC veya miH uyumsuzluğu, graft böbreğe karşı immün yanıt gelişmesine neden olur. Bu yanıt MHC uyumsuzluğunda miH uyumsuzluğuna göre daha şiddetlidir. Böbrek transplantasyonu çoğu zaman, antijenik olarak birbirinden farklı alıcı ve verici arasında gerçekleşir ve önlem alınmadığı takdirde rejeksiyon ile sonuçlanan bir dizi immün yanıtı neden olur [61].

Tablo 1: HLA Uyumuna Göre Canlı Donörler [62]

İzograft donörler	Monozigot ikizlerdir. İmmünolojik olarak rejeksiyon gelişmez ve immünsüpresyon gerekmez. Primer böbrek hastalığının rekürrensi riski bulunur[63].
HLA-idantik donörler	MHC genleri idantik olup non-MHC doku uyum antijenleri arasında farklılıklar bulunan kardeşlerdir. HLA-haploidantik donörlere göre graft sağ kalımları daha iyidir[64].
HLA-haploidantik donörler	MHC loküslerinden biri ortak fakat diğer lokus ve non-MHC doku uyum antijenleri farklı, ebeveyn, çocuk ya da kardeşlerdir. Graft sağ kalımları HLA-idantik graftlara göre belirgin ölçüde düşüktür[64].
Canlı akraba-dışı donörler	MHC genleri farklı bireylerdir. Yaklaşık olarak HLA-haploidantik graftlar kadar iyi sağ kalımları vardır. MHC uyumlu kadavra donörlere göre sağ kalımları daha iyidir[62].

C. STANDART İMMÜNSÜPRESYON

Çeşitli merkezlerde farklı protokoller uygulanmakla birlikte, transplantasyon sonrası immünsüpresyon amacıyla yaygın olarak “üçlü tedavi” protokolü uygulanmaktadır. Üçlü tedavi genellikle, bir kalsinörin inhibitörü (CNI) (takrolimus ya da siklosporin), bir antiproliferatif ajan (mikofenolat mofetil [MMF] ya da azatioprin [AZA]) ve kortikosteroidden oluşur [3–5]. Transplantasyon sonrası ilk 3-6 ayda, hastanın immünolojik riski ve tercih edilen ilaç kombinasyonu göz önünde bulundurularak, kandaki ilaç düzeyi ayarlanır. Gecikmiş graft fonksiyonu varlığında CNI yerine antitimosit globülin (ATG) kullanılabilir [65]. Akut rejeksiyon epizotlarının tedavisinde genellikle ilk tercih kısa süreli (2-3 gün) yüksek doz steroid, gerekirse devamında ATG’dir [66,67]. Akut rejeksiyon tedavisinde yüksek doz steroid uygulamasının düşük doz steroide göre anlamlı farkının olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur [68,69]. Ek olarak sirolimus, everolimus, basiliximab, daclizumab, rituximab ve belatacept

immünsüpresyon amaçlı kullanılan immünmodölatörlerdir [70–73]. İmmünsüpresyon amaçlı kullanılan bu ilaçların immünsüpresyonla ilişkili komplikasyonları ve bazılarının nefrotoksisite yan etkisi bulunmaktadır [74,75].

D. GRAFT SAĞ KALIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Böbrek transplantasyonu alanında son 20-30 yılda edinilen bilgi birikimi sayesinde graft ve hasta sağ kalım oranları dramatik bir şekilde artış göstermiştir. Yıllar içindeki en büyük iyileşme, nakil sonrası ilk 1 yıllık izlemde gerçekleşmiş olup, bu durum, çoğunlukla erken dönemde gelişen rejeksiyon ve enfeksiyon komplikasyonlarının sıklığındaki azalmaya bağlıdır. Uzun dönem graft sağ kalımında ise sınırlı bir oranda gelişme sağlanmıştır [76]. Graftın klinik seyri, donör tipi (kadavra, canlı akraba, canlı akraba-dışı) ve donör-alıcı arasındaki doku uyumu ile yakından ilişkilidir. Graft sağ kalımını etkileyen diğer faktörler, donör ve alıcı yaşı, marjinal donörden nakil, gecikmiş graft fonksiyonu, akut rejeksiyon epizotları ve erken cerrahi komplikasyonlardır (obstrüksiyon, idrar kaçağı) [77–84]. Transplant sonrası diyaliz ihtiyacı, akut rejeksiyon riskini artırarak ek komplikasyon riski taşımaktadır. Primer hastalığın seyri de rekürrens ve ekstrarenal komplikasyonlar nedeniyle graft sağ kalımını etkilemektedir [42].

II. TRANSPLANTE BÖBREKTE GELİŞEN HASTALIKLAR

Transplantasyon sonrası graft böbrekte, etiyolojiye bağlı olarak erken ya da geç dönemde graft disfonksiyonu görülebilmektedir [85]. Transplant böbrek biyopsisinde görülebilen hastalıklar, çeşitli merkezlerde uygulanan farklı immünsüpresyon protokolleri ve transplante böbreğe yaklaşımdaki farklılıklar nedeniyle oldukça çeşitlilik gösterebilmektedir. En sık karşılaşılan ve tarihsel olarak transplante böbrek biyopsisinin erken dönemlerinden beri bilinen graft disfonksiyonu nedenleri arasında akut rejeksiyon, kronik rejeksiyon, non-immün kronik allograft hasarı, rekürren ya da de novo glomerüler hastalıklar yer almaktadır [42]. Kalsinörin inhibitörlerinin immünsüpresyon amaçlı kullanılmaya başlaması sonrası, kalsinörin inhibitör toksisitesi, transplante böbrekte gelişen disfonksiyon nedenleri arasında yerini almıştır [86,87]. Daha güçlü immünsüpresif ilaçların ve indüksiyon terapilerinin uygulamaya girmesiyle BK virüs gibi viral enfeksiyonlar da disfonksiyon gelişimine katkıda bulunmaya başlamıştır [88–91]. Transplante böbrekte gelişen hastalıkların sistematik bir şekilde değerlendirilmesi için yıllar içinde pek çok sınıflandırma sistemi önerilmiştir. Transplante böbrekte görülen hastalıklar gruplandırılırken, hastalığın patogenezi, tedavi edilme şekli ve tanı koymadaki tekrarlanabilirliği göz önünde bulundurulur [62]. Günümüzde en yaygın kullanılan sistem “Banff sınıflaması”dır. Banff sınıflaması, biyopside görülen lezyonların skorlanması ve tanıların sınıflandırılmasında bir konsensus oluşturulması amacıyla ilk olarak 1993 yılında, Kanada’nın Banff kentinde oluşturulmuştur [92]. Bu sınıflama sayesinde lezyonların skorlanması ve raporlanmasında uluslararası bir standart oluşturulmuş, bilimsel çalışmalar arasında ortak bir dil kullanılması sağlanmıştır. Sınıflama ilk yayımlandığı tarihten bu yana önemli revizyonlar ve modifikasyonlara uğramıştır [93–102]. Banff sınıflamasının son

güncellemesi, Banff Çalışma Grubu'nun 2019'da gerçekleştirdiği toplantı sonrası yayımlanmıştır [31]. Transplante böbrekte gelişen hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Transplante Böbrekte Gelişen Hastalıklar [62]

I-Rejeksiyon	III-Primer Hastalığın Rekürrensi
A. Antikor Aracılı Rejeksiyon	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
Hiperakut Rejeksiyon	IgA Nefropatisi
Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon	Membranoproliferatif Glomerülonefrit
Kronik Antikor Aracılı Rejeksiyon	Membranöz Nefropati
B. T-hücre Aracılı Rejeksiyon	Lupus Nefriti
Akut T-hücre Aracılı Rejeksiyon	Diyabetik Nefropati
Kronik T-hücre Aracılı Rejeksiyon	Amiloidoz
II-Rejeksiyon-dışı Hasarlanma	IV-Allo/otoantikor-ilişkili Hastalıklar
Akut Tubuler Hasar	De novo Glomerülopatiler
İlaç Toksisitesi	Anti-GBM Hastalığı
Enfeksiyon	Anti-TBM Hastalığı
Akut Tubulointerstisyel Nefrit	Anti-nephrin Hastalığı
İnterstisyel Fibrozis ve Tubuler Atrofi (spesifik etiyoloji olmaksızın)	
De novo Glomerülopatiler	
Post-Transplant Lenfoproliferatif Hastalık	
Arterial-Venöz Hastalıklar	
Üreteral Stenoz, İdrar Kaçışı	

A. REJEKSİYON

Rejeksiyon, alıcı immün sisteminin algıladığı donör antijenlerine karşı gelişen immünolojik bir reaksiyondur. Klasik tanım olarak graft rejeksiyonu, transplant sonrası geçen süreye ve reaksiyonun aktivitesine bağlı olarak hiperakut, akut ve kronik rejeksiyon olarak kategorize edilmektedir. Buna göre, hiperakut ve akut rejeksiyon graft fonksiyonunun hızla bozulduğu, erken dönemde ortaya çıkan bir durumken, kronik rejeksiyon fonksiyon bozukluğunun yavaş yavaş geliştiği, aylar veya yıllar süren bir süreç olarak kabul edilir. Öte yandan, akut tubuler nekroz, kalsinörin inhibitör toksisitesi, polyomavirüs enfeksiyonu ya da kronik rejeksiyon gibi böbrekte hasara neden olan bir durum sonrası ya da normal fonksiyon gösteren bir böbrekte, transplantasyondan yıllar sonra bile akut rejeksiyon gelişebilir. Kronisite özellikleri taşıyan akut rejeksiyon atakları ise kronik aktif rejeksiyon olarak sınıflanmaktadır. Bu nedenle sınıflandırmada kullanılan akut/aktif terminolojisi, biyopsi zamanından ziyade, lezyonun aktif/inaktif oluşunu yansıtmaktadır [103,104]. Antikor aracılı rejeksiyon (AAR) ve T-hücre aracılı rejeksiyon (THAR) farklı patogenetik mekanizmalarla

gelişmekte olup, iki ayrı kategori olarak sınıflanmaktadır [31]. Öte yandan, AAR ve THAR graft böbrekte aynı anda gelişebilmektedir [13].

I. Antikor Aracılı Rejeksiyon

Antikor aracılı rejeksiyon, alıcı antikorlarının donör antijenlerine verdiği immün yanıt sonrası oluşan hasar sonucu gerçekleşir. Bu antijenler sıklıkla HLA sınıf I ve sınıf II antijenleri, daha az sıklıkla ABO kan grubu antijenleridir [105,106]. HLA-dışı antijenlerin de AAR'da hedef olabildiği, ABO-uyumlu, HLA-idantik ikizlerde gösterilmiştir [107]. Anti-HLA antikoru gelişiminde en önemli risk faktörleri, kan transfüzyonu, gebelik ve eski transplantasyon öyküsü gibi presensitizasyon durumlarıdır [57]. Anti-HLA antikorları de novo gelişebileceği gibi, transplantasyon öncesinde de bulunabilir.

Aktif AAR gelişen vakalarda akut graft disfonksiyonu, artmış serum kreatinin düzeyleri ve idrar çıkışında azalma gibi bulgular ve bazen graft bölgesinde hassasiyet gözlenir. Aktif AAR en sık transplantasyon sonrası ilk birkaç haftada gelişir fakat herhangi bir zamanda, özellikle immünsüpresyonun azaltılması sonrası meydana gelebilir [42].

Aktif ve kronik AAR tanısı, morfolojik, immünhistokimyasal (c4d pozitifliği) ve serolojik (serumda donör spesifik antikor pozitifliği) bulgulara dayanır. Morfolojik bulgular, tek başına AAR tanısı koymak veya dışlatmak için yeterli değildir. Benzer morfolojik bulguları taklit eden, eşzamanlı bir THAR varlığı, tanı zorluğuna neden olabilir [108–111]. Aktif ve kronik AAR'un morfolojik bulguları farklılık gösterirken, immünhistokimyasal ve serolojik özellikleri ortaktır [31]. Işık mikroskopik olarak en erken bulgu dilate peritubuler kapillerlerde nötrofil marjinasyonudur. Daha sonra peritubuler kapillerit, endotelial hasar ve glomerüler ve interstisyel kapillerlerde tromboz gelişir. Kapiller damar lümenlerinde makrofajlar sıkça izlenir. İnterstisyel ödem tipiktir. AAR patogeneğinde görevli immünglobülinler ve kompleman faktörlerinin dokudan hızla temizlenmesi nedeniyle immünflöresan mikroskopik olarak immünglobülin ve kompleman birikiminin gösterilmesi tanıya katkı sağlamaz, fakat kompleman faktörü C4'ün bir ürünü olan ve doku proteinlerine güçlü bir şekilde bağlanan c4d, AAR tanısı için işlevsel bir belirteçtir [110,112–114]. C4d immünhistokimyasal incelemesi frozen kesitler veya formalin fikse parafin bloklardan elde edilen kesitler üzerinde uygulanabilir. Önceleri immünhistokimyasal olarak c4d pozitifliğinin aktif AAR için mutlak bir kriter olduğu düşünülürken [95,110], morfolojik olarak aktif rejeksiyon bulgusu olmayıp c4d pozitifliği bulunan vakalar gözlenmiş [96], bunun yanında AAR gelişen fakat c4d birikimi bulunmayan vakalar tanımlanmıştır [98,99]. Ayrıca AAR gelişen her vakada, her zaman serumda donör spesifik antikor pozitifliği saptanmamaktadır. Bu nedenlerle, 2017 Banff sınıflamasına, c4d pozitifliğine bir alternatif olarak, "increased expression of gene transcripts/classifiers strongly associated with ABMR" kriteri eklenmiştir [101].

Aktif AAR için tanısal kriterler, akut mikrovasküler hasar bulgularının varlığı, endotel-antikor etkileşiminin ya da artmış gen ekspresyonunun gösterilmesi ve serolojik olarak donör spesifik antikor varlığıdır. Aktif AAR tanısı için her 3 kriter karşılanmalıdır [31].

Akut AAR'u, ayırıcı tanıya giren akut THAR'dan ayırmak için, peritubuler kapillerit, arterlerde fibrinoid nekroz, glomerülit, tromboz ve iskemik nekroz varlığı kullanılabilir

[108,115,116]. Bu lezyonlar içinde ayırıcı tanı için en yararlı olan, peritubuler kapillerittir. Bununla birlikte peritubuler kapillerit, değişen oranlarda, akut THAR, sepsis, piyelonefrit ve ANCA-ilişkili vaskülitte de görülebilmektedir [62]. Ayırıcı tanıda peritubuler kapillerlerde c4d pozitifliği oldukça yararlıdır [117].

Kronik AAR'da immünolojik nedenli kronik allograft hasarı gerçekleşir. Akut AAR'da olduğu gibi, kronik AAR'da da rejeksiyon gelişiminden anti-HLA sınıf I ve sınıf II antikorları sorumludur [118–120]. Kronik antikor-ilişkili hasarın bulguları transplant arteriopatisi ve transplant glomerülopatisidir. Transplant arteriopatisi, orta-büyük çaplı arter lümenlerinde, fibrointimal proliferasyon sonucu progresif daralma nedeniyle oluşur. Transplant glomerülopatisi ise glomerüler kapiller damarların bazal membranlarında global duplikasyon, mezangial genişleme ve intralümenal mononükleer hücrelerin görülmesi ile karakterizedir. Transplant glomerülopatisi, histopatolojik olarak membranoproliferatif tarzda glomerül hasarını anımsatır [121]. Transplant glomerülopatisinin klinik yansıması proteinüridir. Kronik AAR gelişen hastaların önemli bir kısmında akut AAR öyküsü bulunur [113,121]. Kronik AAR tanısı için, akut AAR için tanımlanan 2. ve 3. kriter (endotel-antikor etkileşiminin ya da artmış gen ekspresyonunun gösterilmesi ve serolojik olarak donör spesifik antikor varlığı) yanısıra, kronik hasar bulgularından en az birinin gösterilmesi gereklidir. Kronik hasar bulguları, arterial intimal fibrozis, glomerüler bazal membran duplikasyonu, peritubuler kapiller bazal membranlarda multi-lamellasyon ve interstisyel fibrozis/tubuler atrofidir [31].

Aktif, kronik aktif ve kronik (inaktif) AAR tanı kriterleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

II. T-hücre Aracılı Rejeksiyon

Akut T-hücre aracılı rejeksiyon, çoğunlukla transplant sonrası ilk birkaç ayda gelişmekle birlikte herhangi bir zamanda da meydana gelebilir. Akut THAR'da hızlı bir graft fonksiyon kaybı gerçekleşir [42]. Klinik olarak serum kreatinin düzeyinde progresif yükselme ve idrar çıkışında azalma gözlenir [62]. Rejeksiyondan sorumlu T lenfositler, donör doku uyum antijenlerini tanır ve bu antijenlere karşı immün yanıt oluşturarak, tubuller, interstisyel alan ve arterlerde hasara neden olur. Hasar sonucu, akut tubuler hasar, tubulit, interstisyel alanda mononükleer hücre infiltrasyonu ve interstisyel ödem meydana gelir. Akut THAR tanı kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Akut THAR tanı kriterlerini sağlamayan, daha düşük tubulit ve interstisyel inflamasyon skoru varlığında (*ti1* ve *i1*) "akut THAR açısından kuşkulu" (borderline) olarak sınıflanmalıdır [42]. Bazı durumlarda tubulointerstisyel inflamasyon olmaksızın, izole intimal arterit lezyonu görülebilmektedir. Bu durum AAR, THAR veya iskemik durumlarda gelişebilir [98,122]. Bu hastalarda graft kaybı riski yüksek olduğundan, uzun dönem graft hasarından korunmak için, hastaların akut rejeksiyon gibi tedavi edilmesi önerilmektedir [99,123].

Benzer morfolojik bulguların görülebilmesi nedeniyle, pek çok durum, akut THAR ile ayırıcı tanıya girebilir. İnterstisyel inflamasyon ve tubulit üriner obstrüksiyona sekonder gelişebilmektedir. Akut obstrüksiyon durumunda toplayıcı tubullerde dilatasyon izlenir [124]. İnflamatuar infiltrasyona çok sayıda eozinofilin eşlik ettiği veya tubul epitelinin infiltre eden eozinofillerin görüldüğü vakalarda ilaç-ilişkili tubulointerstisyel nefrit akla gelmelidir. Bu vakalarda ayırıcı tanı oldukça zordur [62]. Akut THAR'da hasarlı tubul lümenlerinde nötrofil

kümeleri izlenebilir, fakat tubul epitelinin veya interstisyumu infiltre eden nötrofillerin görülmesi piyelonefrit tanısına yönlendirmelidir [62]. Özellikle proksimal tubullerde görülen belirgin tubulit akut tubuler nekrozdan ziyade akut rejeksiyon tanısına yönlendirir [13,42]. Tubulointerstisyel nefrit bulgularına neden olan polyomavirus enfeksiyonu da akut THAR ile ayırıcı tanıya girmektedir. Polyomavirus nefropatisine ait histolojik bulgular sonraki bölümlerde anlatılmaktadır. Posttransplant lenfoproliferatif hastalıkta, tubulit, intimal arterit, transmural vasküler inflamasyon ve nekroz izlenebilmekle beraber, iri boyutlu lenfositlerin monoton görünümü ve immünofenotipik özellikleri ile akut THAR'dan ayrılabilir [125]. İnflamatuar hücre infiltrasyonu alanının dışına taşan tubuler hasar bulguları, rejeksiyondan ziyade iskemik hasar lehinedir; aksine, rejeksiyonda inflamasyon ve tubulit daha ön plandadır [126].

Kronik aktif THAR, donör antijenlerine karşı gelişen T-hücre aracılı immün reaksiyonun neden olduğu, bir tür kronik graft hasarıdır. Graft hasarı aylar-yıllar içerisinde yavaş gelişir; bununla birlikte aktif bir süreçtir. Kronik aktif THAR tanısı ve derecelendirilmesinde total inflamasyon skoru, interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi alanlarındaki inflamasyon skoru ve kronik allograft arteriopati bulgusu kullanılır. Kronik aktif THAR tanı kriterleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Kronik allograft arteriopati, eşzamanlı bir aktif/kronik AAR bulgusu olabilir. Bu durumda eş zamanlı iki farklı tip rejeksiyondan söz edilebilir. Fakat bulgular aktif THAR tanı kriterlerini dolduruyorsa, yalnızca kronik aktif THAR tanısı verilmelidir [42].

Tablo 3. 2019 Banff Sınıflaması'na Göre Transplante Böbrek Biyopsilerinde Tanı Kriterleri [31]

➤ Kategori 1. Normal biyopsi / nonspesifik değişiklikler
➤ Kategori 2. Antikor aracılı değişiklikler
Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon , tanı için her 3 kriter karşılanmalıdır
1. Akut doku hasarı bulguları, en az biri bulunmalı
❖ Mikrovasküler inflamasyon ($g > 0$ ve/veya $ptc > 0$), rekürren/de novo glomerülonefrit olmaksızın. Akut THAR veya borderline değişiklikler varlığında $ptc \geq 1$ yeterli olmayıp aynı zamanda $g \geq 1$ olmalıdır
❖ İntimal/transmural arterit ($v > 0$)
❖ Akut trombotik mikroangiopati (TMA)
❖ Akut tubuler hasar
2. Endotel-antikor etkileşimi göstergeleri, en az biri bulunmalı
❖ Peritubuler kapillerler/vasa rektada lineer c4d boyanması
❖ En az orta derecede mikrovasküler inflamasyon ($g + ptc \geq 2$), rekürren/de novo glomerülonefrit olmaksızın. Akut THAR veya borderline değişiklikler varlığında $ptc \geq 2$ yeterli olmayıp aynı zamanda $g \geq 1$ olmalıdır
❖ Artmış gen ekspresyonu
3. Serolojik donör spesifik antikor varlığı
Kronik Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon , tanı için her 3 kriter karşılanmalıdır
1. Kronik doku hasarı bulguları, en az biri bulunmalı
❖ Transplant glomerülopati ($cg > 0$), kronik TMA ya da kronik rekürren/de novo glomerülonefrit olmaksızın
❖ Şiddetli peritubuler kapiller bazal membran multilamellasyonu ($ptcml1$ için elektron mikroskopik inceleme gereklidir)
❖ Yeni ortaya çıkan fibröz intimal kalınlaşma
2. Endotel-antikor etkileşimi göstergeleri, aktif AAR ile aynı
3. Serolojik donör spesifik antikor varlığı
Sonraki sayfada devam ediyor

Tablo 3. devam

Kronik (inaktif) Antikor Aracılı Rejeksiyon, tanı için her 3 kriter karşılanmalıdır

1. Transplant glomerulopati (cg>0) ve/veya şiddetli peritubuler kapiller bazal membran multilamellasyonu
2. Endotel-antikor etkileşimi göstergelerinin yokluğu
3. Daha önce aktif/kronik aktif AAR tanısının bulunması veya serolojik donör spesifik antikor öyküsü

Rejeksiyon bulguları olmaksızın c4d boyanması, tanı için her 4 kriter karşılanmalıdır

1. Peritubuler kapillerlerde c4d boyanması
2. Aktif ya da kronik aktif AAR için tanımlanan 1. kriterin bulunmaması
3. Aktif ya da kronik aktif AAR için tanımlanan 2. kriterdeki artmış gen ekspresyonunun bulunmaması
4. Akut ya da kronik aktif THAR ya da borderline değişikliklerin bulunmaması

➤ **Kategori 3. Borderline değişiklikler (Akut T-hücre aracılı rejeksiyon kuşkusu)**

1. Tubulite (t1, t2, t3) eşlik eden hafif interstisyel inflamasyon (i1) veya hafif tubulit (t1) ve orta-ağır derecede interstisyel inflamasyon (i2, i3)
2. İntimal ya da transmural arterit yokluğu (v=0)

➤ **Kategori 4. T-hücre aracılı rejeksiyon**

Akut T-hücre aracılı rejeksiyon

Grade IA

- ❖ Orta-ağır interstisyel inflamasyona (i2, i3) eşlik eden orta derecede tubulit (t2)

Grade IB

- ❖ Orta-ağır interstisyel inflamasyona (i2, i3) eşlik eden ağır tubulit (t3)

Grade IIA

- ❖ Hafif-orta dereceli intimal arterit (v1), interstisyel inflamasyon ve tubulit skoru farketmeksizin

Grade IIB

- ❖ Ağır intimal arterit (v2), interstisyel inflamasyon ve tubulit skoru farketmeksizin

Grade III

- ❖ Transmural arterit ve/veya lenfositik inflamasyon içeren fibrinoid nekroz, interstisyel inflamasyon ve tubulit skoru farketmeksizin

Kronik aktif T-hücre aracılı rejeksiyon

Grade IA

- ❖ Fibrotik kortekste orta-ağır inflamasyon (i-İFTA2, i-İFTA3) ve orta-ağır total inflamasyona (ti2, ti3) eşlik eden orta dereceli tubulit (t2) veya hafif-orta atrofik tubüllerde orta dereceli tubulit (t-İFTA2)

Grade IB

- ❖ Fibrotik kortekste orta-ağır inflamasyon (i-İFTA2, i-İFTA3) ve orta-ağır total inflamasyona (ti2, ti3) eşlik eden ağır tubulit (t3) veya hafif-orta atrofik tubüllerde ağır tubulit (t-İFTA3)

Grade II

- ❖ Kronik allograft arteriopati

➤ **Kategori 5. Polyomavirus nefropatisi**

Sınıf 1

- ❖ Polyomavirüs yükü skor 1 (pvl1) ve minimal interstisyel fibrozis (c0, c1)

Sınıf 2

- ❖ Polyomavirüs yükü skor 1 (pvl1) ve orta-ağır interstisyel fibrozis (c2, c3) ya da polyomavirüs yükü skor 2 (pvl2) ve herhangi interstisyel fibrozis (c1-3) ya da polyomavirüs yükü skor 3 (pvl3) ve minimal interstisyel fibrozis (c0, c1)

Sınıf 3

- ❖ Polyomavirüs yükü skor 3 (pvl3) ve orta-ağır interstisyel fibrozis (c2, c3)

B. REJEKSİYON-DIŞI HASARLANMA

I. Akut Tubuler Hasar

Donör bağımlı faktörler ve cerrahi prosedüre bağlı olarak tüm allograft böbrekler, değişken oranda iskemik hasara uğrar. İskeminin şiddeti, böbrekte oluşan hasarın şiddetini belirler. Transplantasyon sonrası erken dönemde gelişen, iskemiye bağlı akut tubuler hasar, gecikmiş graft fonksiyonuna neden olabilir. Öte yandan, transplante böbrekte akut tubuler hasarın (ATH) en sık nedeni iskemi olmakla birlikte, ilaç toksisitesi ve rejeksiyon da ATH gelişiminde rol oynayabilir. Transplantasyon sonrası ilk haftalarda gelişen geçici diyaliz ihtiyacı gecikmiş graft fonksiyonu (GGF) olarak tanımlanırken, böbreğin transplantasyon sonrası hiç fonksiyon göstermemesi primer nonfonksiyon olarak adlandırılır [62]. Bu histolojik değil, klinik bir tanımlamadır. Kadaverik graftlarda, canlı donörden elde edilen graftlara oranla GGF ve primer nonfonksiyon daha sık görülmekte olup, bazı çalışmalarda kadavra donörde kardiyak arrest gelişmesi durumunda bu riskin daha fazla olduğu belirtilmektedir [127,128]. Akut tubuler hasar durumunda proksimal tubul epitel hücrelerinde fırçamsı kenar kaybı, sitoplazmada basıklaşma ve tubul lümenlerinde genişleme görülür. Tubul epitel hücrelerinin nükleus ve nükleollerinde önce belirginleşme, daha sonra nükleus kaybı ve apoptoz izlenir. Kalsinörin inhibitörü toksisitesinin aksine, iskemiye bağlı ATH durumunda nonizometrik tubuler hücre vakuolizasyonu görülür. Tubul lümenlerinde apoptotik hücrelerin debrisleri ve inflamatuvar hücreler bulunur. İnterstisyel ödem ve minimal interstisyel inflamasyon izlenebilir. Peritubuler ve glomerüler kapillerler ile interstisyel alanda nötrofiller görülebilir fakat çok belirgin değildir [129]. Gecikmiş graft fonksiyonu, graft kaybı için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, GGF gelişen hastaların büyük çoğunluğunda graft fonksiyonları uygun tedavi sonrası düzelmektedir [130–132].

II. Kalsinörin İnhibitörü Toksisitesi

Kalsinörin inhibitörlerinin (CNI) transplantasyon hastalarında kullanılmaya başlamasıyla, graft sağ kalımında önemli ölçüde başarı sağlanmıştır. Kullanıma girdiği 1980'li yıllardan itibaren siklosporin, graft sağ kalımını %60'lardan %80'ler üzerine çıkarmıştır [133]. Takrolimus ise 1990'lı yılların başlarında, siklosporine bir alternatif olarak kullanıma girmiş olup, farklı yapısal özelliklere sahip olmakla birlikte siklosporine benzer etki mekanizmasına sahiptir. Olumlu etkilerinin yanında CNI ilaçlar, kronik parankimal değişikliklere neden olarak, geç dönemde ortaya çıkan graft disfonksiyonuna yol açmaktadır [86]. Kalsinörin inhibitörlerinin mümkün olan en düşük dozda tutulması ve serum düzeylerinin yakın takibi, kronik değişikliklerin oluşumunu önlemede kritik öneme sahiptir. Öte yandan, ilacın terapötik aralığı ve toksisite duyarlılığının hastadan hastaya değişkenlik göstermesi, ilacın güvenli bir şekilde uygulanması ve takibinde zorluk yaratmaktadır [134]. Kalsinörin inhibitörünün serum seviyesi, böbrek hasarının şiddetiyle daima korele değildir. Ayrıca toksisitenin bulguları nonspesifik olabilir veya hiçbir belirti göstermeyebilir [135]. Siklosporin ve takrolimus, tubüller, arterioller ve glomerülleri etkileyerek, böbrekte benzer nefrotoksik etkilere neden olur. Tubul epitelinin izometrik vakuolizasyonu, arteriöl duvarlarında eozinofilik globuler materyal birikimi ve myosit nekrozu, fibrinoid nekroz ve trombotik mikroanjiyopati, akut CNI toksisitesinin mikroskopik bulgularıdır. Kronik toksisitede ise, çizgisel kortikal fibrozis

ve tubuler atrofi, arterioler hyalinozis ve juxtaglomerüler aparat hiperplazisi izlenir. Fokal global ve segmental glomerül sklerozları ve tubuler mikrokalsifikasyonlar da kronik toksisitenin bir göstergesidir [136,137]. CNI toksisitesinin mikroskopik bulguları nonspesifik olup, birçok farklı durumda görülebilir. Örneğin, vasküler rejeksiyon durumunda, hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpurada, enfeksiyonlar ve malignitelere bağlı veya başka ilaçlara sekonder olarak da trombotik mikroanjiyopati izlenebilir. Glomerül sklerozları, interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi de birçok hastalığa eşlik edebilmektedir. CNI toksisitesi için daha spesifik ve ayırıcı tanıda daha yararlı olan mikroskopik bulgular, tubuler vakuolizasyon ve arterioler hyalinozistir. Öte yandan, mannitol ve radyokontrast madde kullanımı ya da intravenöz immünglobülin uygulaması sonrası tubuler vakuolizasyon; diyabet, hipertansiyon ve yaşlanmaya bağlı arterioler hyalinozis görülebilir [138]. CNI toksisitesinin önlenmesi veya hasar geliştikten sonra tedavisi için çeşitli yöntemler uygulanabilir. CNI tümüyle kesilebilir, bir süre için kesilebilir veya düşük dozlarda kullanılmaya devam edebilir. İlacın tümüyle ya da bir süre için kesilmesinin, artmış rejeksiyon riski bulunmaktadır. Düşük dozlarda kullanılmaya devam edilmesinin kısa dönem sonuçları iyi olmakla birlikte uzun dönem etkisi bilinmemektedir. Bunun dışında, hasardan sorumlu olan CNI metabolitlerinin etkisini ortadan kaldırmak amaçlı CYP3A inhibitörü ilaçlar kullanılabilir. CNI'lerinin oluşturduğu hasar, büyük ölçüde afferent arteriolün vazokonstrüksiyonuna bağlı olduğu için, bu durumu ortadan kaldıran ilaçların, CNI toksisitesinde kullanımı yararlı olabilir. Bu amaçla, dihidropiridin kalsiyum antagonistleri (nifedipine, lacidipine) kullanılabilir. Renin anjiyotensin sistemi üzerine etkileri ile CNI toksisitesinin kronik hasarını önleyen ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri kullanılabilir. Ayrıca spironolakton, anti-TGF beta antikorları, statinler ve magnezyumun da CNI toksisitesinin tedavisinde kullanılabileceğini bildiren hayvan çalışmaları mevcuttur [138]. Transplante böbrekte CNI toksisitesi görece yüksek oranlarda olsa da, buna bağlı graft kaybı çok nadirdir [138,139].

C. PRİMER HASTALIĞIN REKÜRRENSİ/DE NOVO GLOMERÜLONEFRİT

Rekürren glomerülonefrit, transplantasyon sonrası graft kaybının önemli bir nedenidir [140,141]. Tüm glomerülonefrit subtipleri, potansiyel olarak transplantasyon sonrası rekürrens riskine sahiptir. Rekürren hastalık tanısına ulaşılabilmesi için, primer böbrek hastalığının bilinmesi şarttır. Rekürrens sıklığı %3-15 gibi değişken oranlarda bildirilmekte olup, özellikle yüksek riskli IgA nefropatisi, idiyopatik membranöz glomerülonefrit, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve membranoproliferatif glomerülonefritte (MPGN) daha yüksektir [142,143]. Rekürrens riski transplantasyon sonrası geçen zamanla yakından ilişkili olup, glomerülonefrit çoğunlukla transplantasyondan 3-5 yıl sonra gelişir. Öte yandan MPGN ve FSGS rekürrensi erken dönemde görülebilmektedir [142].

Rekürren IgA nefropatisi görülme ihtimali 10 yıllık %10, 15 yıllık %15 olarak bildirilmektedir [143]. Rekürren IgA nefropatisi gelişen hastalarda, yaklaşık %40-60 oranında graft kaybı görülmektedir [143,144]. Bununla birlikte, MPGN, FSGS ve idiyopatik membranöz GN gibi diğer glomerülonefrit nedenleriyle karşılaştırıldığında, IgA nefropatisinin graft kaybı riski daha düşüktür [145]. Ayrıca bu hastalarda graft kaybı, çoğunlukla kronik rejeksiyon nedenli olup, tek başına IgA nefropatisi ile ilişkili değildir [146]. Rekürren IgA nefropatisinin klinik bulguları, de novo hastalık ile benzer olup, hastalar proteinüri, mikroskopik ve

makroskopik hematüri ile prezente olurlar. Belirgin mezangial proliferasyon ve glomerüloskleroz, yüksek graft kaybı riski göstergesidir [147]. Rekürren hastalığın tedavisi için standart bir protokol olmamakla birlikte, transplantasyon hastalarındaki sürekli steroid kullanımının koruyucu olduğu bildirilmektedir. Belirgin proteinürisi olan, hızlı ilerleyen hastalığa sahip olanlarda, daha yüksek doz steroid tedavisi gerekebilmektedir [148,149].

FSGS, primer, sekonder ve ailesel olmak üzere, etiyolojik faktörlere bağlı olarak 3 farklı şekilde görülür. Transplantasyon öncesi primer FSGS bulunan hastaların yaklaşık üçte birinde, transplantasyon sonrası rekürrens gelişmekte olup, graft kaybı riskini yaklaşık 5 kat artırmaktadır [140,143]. Öte yandan transplantasyon sonrası geç dönemde, sekonder FSGS sık olarak görülebildiğinden, rekürren primer FSGS'nin gerçek insidansını belirlemek güçtür [142]. Primer FSGS'nin aksine, ailesel FSGS olgularında rekürrens oranları oldukça düşüktür. Bu nedenle, FSGS nedeni transplantasyon adayı hastalarda genetik incelemeler yararlı olabilir [150]. Transplantasyon sonrası bir graft böbrek biyopsisinde segmental glomerüloskleroz görülmesi, kalsinörin inhibitörü toksisitesi, graft boyutu uyumsuzluğu, hipertansiyon ve obezite gibi başka hastalıklar açısından da şüphe uyandırmalıdır [151]. Rekürren FSGS'de, hastalığın prezentasyonu primer non-fonksiyondan, graft fonksiyonunun yavaş yavaş bozulduğu kronik proteinüriye kadar değişkenlik göstermektedir. Tedavide tekrarlayan plazma değişimi ve rituksimab etkilidir [152].

MPGN, farklı etiyolojilerin rol oynadığı, heterojen bir grup hastalıkta ortak olarak görülen bir hasar paternidir. Etiyolojik faktörlere göre, immünkompleks ilişkili ve kompleman ilişkili olarak iki grupta incelenir. İmmünkompleks ilişkili hasardan sorumlu faktörler, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar ya da monoklonal gamopatilerdir. Kompleman ilişkili MPGN ise C3 glomerülo nefriti ve dens depozit hastalığından oluşur [153]. MPGN'nin transplantasyon sonrası rekürrens oranları 10 yıllık %16, 15 yıllık %19 olarak bildirilmekte olup [143], rekürrens çoğunlukla ilk 2 yılda gerçekleşmektedir [154,155]. Rekürren MPGN gelişimini takiben graft kaybı riski göreceli olarak yüksek olup, 5 yıllık graft sağ kalımı %30 olarak bildirilmektedir [143].

İdiopatik membranöz GN olgularında, transplantasyon sonrası %30-50 oranında rekürrens izlenebilmektedir [140,156]. Rekürrens durumunda hastalık seyri, diğer glomerülo nefrit tiplerine göre daha iyi olup, 5 yıllık graft sağ kalımı %59 olarak bildirilmektedir [143].

De novo glomerülo nefrit tanısı, ancak primer böbrek hastalığı biliniyor ve transplantasyon sonrası gelişen hastalık, primer böbrek hastalığından farklıysa konabilir. Transplante böbrekte, de novo glomerülo nefrit, rekürren hastalığa göre daha nadir görülmektedir. Genellikle proteinüri nedeniyle yapılan biyopsilerde ya da rejeksiyon atağı şüphesiyle yapılan biyopsilerde tanı alır. De novo glomerülo nefritler içerisinde en sık görülen membranöz glomerülo nefrit olup (%2-5), genellikle transplantasyon sonrası 2. yılda gelişir [157]. Transplante böbrekte FSGS, çeşitli durumlar sonrası gelişebilir. Pediatrik hastadan alınan böbreğin, erişkin alıcıya transplantasyonu sonrası veya nefron kaybı ve fibrozis sonucu gelişen hiperfiltrasyon, FSGS gelişimine neden olabilir. Ciddi vasküler hastalık bulunan greftlerde gelişen glomerüler hipoperfüzyon ve transplant glomerülopati de FSGS gelişimine neden olabilir. Ayrıca transplante böbrekte bir nedene bağlı olmaksızın yeni başlangıçlı primer FSGS gelişebilmektedir [158].

III. TRANSPLANTE BÖBREK BİYOPSİSİ

A. BİYOPSİYE YAKLAŞIM

Fiksatif solüsyonuyla henüz muamele edilmemiş biyopsi materyalleri, patoloji laboratuvarına hızla ulaştırıldıktan sonra, laboratuvarında, öncelikle dokunun ışık mikroskopi ile hızlı bir değerlendirmesi yapılır. Bu değerlendirmedeki amaç, dokunun ışık mikroskopik, immünflöresan mikroskopik ve elektron mikroskopik incelemeler için küçük parçalara ayrılmasıdır. Hastanın kliniğine ve biyopsi endikasyonuna bağlı olmakla birlikte, ayırma işlemi sırasında çoğunlukla, ışık mikroskopik inceleme için daha büyük doku tercih edilir. Elektron mikroskopik inceleme özellikle glomerüler hastalıklar ve kronik rejeksiyon tanısı için önem taşımaktadır. Sensitize olan, transplantasyon sonrası herhangi bir zamanda donör spesifik antikor (DSA) saptanan veya önceki biyopsisinde AAR bulguları bulunan tüm hastalardan elektron mikroskopik inceleme için örnek alınması önerilmektedir. Ayrıca posttransplant 6. aydan sonra yapılan tüm biyopsilerde, 3. aydan sonra yapılan endikasyon biyopsilerinde ve herhangi bir zamanda yeni gelişen ya da artış gösteren proteinüri için yapılan endikasyon biyopsilerinde elektron mikroskopik inceleme için örnek alınması önerilmektedir. Bu ayırma işlemi sonrası parçalar, ışık mikroskopi için %4'lük tamponlu formaldehit (%10'luk formalin) ya da Hollande solüsyonu, elektron mikroskopik inceleme için %2,5'luk gluteraldehit solüsyonu içerisine alınır. İmmünflöresan mikroskopik inceleme için, doku herhangi bir fiksative maruz bırakılmaksızın, sıvı azot içerisinde eksi 180 santigrad derecede dondurulur ve daha sonra bu dokudan frozen kesitler alınır. Işık mikroskopik inceleme için ayrılan dokulardan elde edilen kesitlere, Hematoksilen-Eozin (HE), Periyodik Asit-Schiff (PAS), Periyodik Asit-Metenamin Gümüş (PAMS), Masson Trikrom (MT) ve Kongo kırmızısı boyaları uygulanır. Işık mikroskopik incelemede, interstisyel inflamatuvar infiltrasyonun natürü ve derecesi, vasküler lezyonlar, tubuler hasar ve inflamasyon ile glomerüler lezyonlar değerlendirilir [159]. Ayrıca, transplante böbrek biyopsilerinde antikor aracılı rejeksiyonu belirlemek için C4d, polyomavirüs nefropatisini belirlemek için SV40 immünhistokimyasal incelemesinin yapılması önerilmekte olup [102], merkezimizde her biyopsiye rutin olarak uygulanmaktadır.

Önerilere göre ideal bir biyopside 10 veya daha fazla nonsklerotik glomerül ve 2 medial katmanlı olan 2 veya daha fazla arter bulunmalıdır. Minimal yeterlilik için ise en az 7 glomerül ve 1 arter gereklidir [93]. Öte yandan biyopside görülen bazı bulgular, kimi durumda yeterliliği sağlayabilir. Örneğin, hiç glomerül bulunmayan bir biyopside, bir arterde endarterit görülmesi akut rejeksiyon tanısı için yeterlidir ya da tek bir glomerülün immünflöresan ya da elektron mikroskopi bulguları membranöz nefropati tanısı koydurabilir. Aksine 10 adet glomerül içeren geniş bir korteks bulunduran, minimal infiltrasyona sahip büyük bir korda rejeksiyon dışlanamayabilir. Normal görünümlü bir medulla da rejeksiyonu dışlatmaz, çünkü medulladaki bulgular kortekse göre rejeksiyon açısından daha az sensitiftir. Öte yandan medullada görülen belirgin mononükleer infiltrasyon ve tubulit, enfeksiyon, obstrüksiyon ve ilaç alerjisi dışlandığında rejeksiyon için muhtemel bulgulardır [62].

Işık mikroskopide görülen bulguların her birinin ayrı ayrı değerlendirilmesi ve bu bulgular eşliğinde rejeksiyonun sınıflandırılmasında Banff skorlaması kullanılır. Skorlamada çeşitli kompartmanlardaki histopatolojik değişikliklerin varlığı ve derecesi değerlendirilir. Bu skorlar tek başlarına tanı koydurucu kriterler olmayıp, ancak histopatolojik, moleküler,

serolojik ve klinik ek tanısal verilerin ışığında ulaşılan tanının sınıflandırılmasına katkı sağlayabilir [102].

Sınıflamada akut/aktif lezyonlar, interstisyel inflamasyon (*i*), tubulit (*t*), intimal arterit (*v*), glomerülit (*g*), peritubuler kapillerit (*ptc*), peritubuler kapillerlerde C4d boyanması (*C4d*) olarak, kronik/sklerozan lezyonlar ise, interstisyel fibrozis (*ci*), tubuler atrofi (*ct*), mezengial matriks artışı (*mm*), arterial intimal fibrozis (*cv*), transplant glomerülopatisi (*cg*), peritubuler kapiller bazal membran multilamellasyonu (*ptcml*) ve arterioller hyalinizasyon (*ah*) olarak belirlenmiştir. Ayrıca, total inflamasyon (*ti*), skarlı kortekste inflamasyon (*i*-İFTA), skarlı kortekste tubulit (*t*-İFTA) ve polyomavirüs yükü (*pvl*) akut ve kronik skorlar olarak değerlendirilmektedir [31]. Bu lezyonların bazıları (örn. *ah*, *mm*, *ci*, *ct*) biyopside saptanan bir bulgu olarak yalnızca raporlanır ve tanısal bir kategoriye ulaşmakta kullanılmaz [102]. Tüm lezyonların skorlarına ait özellikler ve skorların değerlendirilmesine ait detaylar aşağıda özetlenmiştir (Tablo 4).



Tablo 4. Banff Lezyon Skorlarının Değerlendirilmesi ^a [102]

Banff Lezyon Skoru	Kısaltma	0	1	2	3
İnterstisyel inflamasyon	<i>i</i>	<%10	%10-25	%26-50	>%50
Tubulit	<i>t</i>	0	1-4	5-10	>10
İntimal arterit	<i>v</i>	0	≥1 arterde, ≥1 lökosit, endotel hücre şişkinliği, <%25 oklüzyon	Skor 1'deki kriterlere ek olarak ≥%25 oklüzyon	Fibrinoid nekroz, transmural inflamasyon
Glomerülit	<i>g</i>	0	≥1 kapillerde, ≥1 lökosit, lümenin ≥50'sinde oklüzyon, glomerüllerin <%25'inde	Skor 1'deki kriterlere ek olarak glomerüllerin %25-75'inde	Skor 1'deki kriterlere ek olarak glomerüllerin >%75'inde
Peritubuler kapillerit	<i>ptc</i>	En ağır olanda <3 lökosit, ptc'lerin <%10'unda	ptc'lerin* ≥%10'unda ≥1 lökosit, en ağır olanda 3-4 lökosit	Skor 1'deki kriterlere ek olarak en ağır olanda 5-10 lökosit	Skor 1'deki kriterlere ek olarak en ağır olanda >10 lökosit
C4d	<i>c4d</i>	0	<%10	%10-50	>%50
İnterstisyel fibrozis	<i>ci</i>	≤%5	%6-25	%26-50	>%50
Tubuler atrofi	<i>ct</i>	0	%1-25	%26-50	>%50
Vasküler fibröz intimal kalınlaşma	<i>cv</i>	0	En fazla tutulan arterde ≤25 daralma	%26-50 daralma	>%50 daralma
Glomerüler bazal membranda çift kontür	<i>cg</i>	0	En fazla tutulan glomerülde %1-25 kapillerde	%26-50 kapillerde	>%50 kapillerde
Mezengiyal matrikste genişleme	<i>mm</i>	0	≤%25	%26-50	>%50
Arterioller hyalinizasyon	<i>ah</i>	0	1 arteriolde fokal	>1 arteriolde fokal	≥1 arteriolde çepeçevre
Total inflamasyon	<i>ti</i>	<%10	%10-25	%26-50	>%50
İFTA* alanında inflamasyon	<i>i-İFTA</i>	<%10	%10-25	%26-50	>%50
İFTA* alanında tubulit	<i>t-İFTA</i>	0	1-4	5-10	>10

^a Skorların dahil edilme ve dışlanma kriterleri metnin devamında, bir sonraki paragrafta belirtilmiştir

*ptc: peritubuler kapiller, İFTA: interstisyel fibrozis, tubuler atrofi

İnterstisyel inflamasyon (i)

Bu skor, skarlı olmayan korteks alanındaki inflamasyonun derecesini değerlendirir. Fibrotik alanlar, subkortikal korteks ve büyük damarların çevresindeki adventisyal alanlar değerlendirme dışı bırakılmalıdır. Mononükleer inflamatuvar hücrelerin yüzdesi ile belirlenir. İnflamasyona %5'ten daha fazla eozinofil, nötrofil ya da plazma hücresi eşlik ediyorsa asterisk işaretiyle belirtilmesi önerilir (örn: *i1**).

Tubulit (t)

Kortikal tubullerin epitel hücreleri arasındaki inflamasyonun varlığı ve derecesini değerlendiren skordur. Tubul kesiti başına düşen mononükleer inflamatuvar hücre sayısı ile belirlenir. Ağır atrofik tubuller değerlendirme dışı bırakılmalıdır. Longitudinal alınan kesitlerde tubul epitel hücre sayısı artacağından, bu tubuller için 10 epitel hücre başına düşen mononükleer inflamatuvar hücre sayısı hesaplanmalıdır. Tubulit varlığı için en az 2 odakta lezyon görülmelidir (Tek odakta lezyon görülmesi halinde *t0* olarak değerlendirilir). Skoru en ağır derecede etkilenen tubul belirler.

İntimal arterit (v)

Arterlerdeki subendotelyal inflamasyonun varlığını ve derecesini değerlendirir. Bu skor yalnızca arterlerde değerlendirilmekte olup, vasküler duvarda 2 kat düz kas tabakası görülmelidir. Endotelit/endarterit olarak da adlandırılan intimal arteritin tanısı için 1 ya da daha fazla arterin subendotelyal bölgesinde, yalnızca tek bir inflamatuvar hücre bulunması yeterlidir. Skoru en ağır derecede etkilenen arter belirler. Endotel komşuluğunda ya da adventisyada lenfosit görülmesi, tek başına intimal arterit tanısı için yeterli değildir. Arteriollerde izlenen inflamasyon, intimal arterit skoru olarak kabul edilmemekte olup, *ah* skorunun üzerine asterisk işaretiyle belirtilmesi önerilmektedir. Benzer şekilde, venülit bulgusu da vasküler rejeksiyon tanısında kullanılmaz. İntimanın derinindeki inflamasyon, *v* skorunu etkilememekle birlikte, varlığı kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon, grade II olarak kabul edilmektedir [101]. Tubulointerstisyel hemoraji ve/veya infarkt varlığında *v* skorunun üzerinde asterisk işaretiyle belirtilmesi önerilmektedir.

Glomerülit (g)

Bu skor glomerül içerisindeki inflamasyon derecesini değerlendirir. Peritubuler kapillerlerle birlikte bir mikrovasküler inflamasyon göstergesi olup antikor aracılı rejeksiyonda doku ile antikor etkileşimini ve aktiviteyi yansıtır. Glomerülit, glomerüler kapiller damarların, polimorflar veya mononükleer inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve endotel hücrelerinin şişmesi nedeniyle komplet ya da parsiyel oklüzyonudur. Oklüzyona hem endotel hücrelerinin şişmesi hem de lökositler katkıda bulunmalıdır. Glomerülit skoru, glomerülit içeren glomerüllerin, tüm non-sklerotik glomerüllere oranı saptanarak belirlenir.

Peritubuler kapillerit (ptc)

Peritubuler kapillerlerdeki inflamasyonun varlığını ve derecesini değerlendirir. Glomerülitle birlikte bir mikrovasküler inflamasyon göstergesi olup aktif antikor aracılı rejeksiyon veya kronik aktif antikor aracılı rejeksiyonu yansıtır. Peritubuler kapillerler tanımı

gereği kortekste bulunurlar; bunun medulladaki karşılığı medüller vaza rektadır. Fakat vaza rekta ve venler skorlamaya dahil edilmemelidir. Bunun dışında, akut piyelonefrit ve nekroz alanlarında ya da nonspesifik inflamasyonun görülebildiği subkapsüler korteks alanında değerlendirme yapılmamalıdır. Ayrıca interstisyel inflamasyonun olduğu alanlarda, inflamatuvar hücrelerin peritubuler kapillerler içerisinde olup olmadığı dikkatlice araştırılmalıdır. Peritubuler kapillerler lenfatiklerle karışabileceğinden, lenfoid agregatların bulunduğu alanlarda da değerlendirme yapmaktan kaçınılmalıdır. Peritubuler kapillerit skoru, peritubuler kapillerler içerisindeki polimorflar ve mononükleer inflamatuvar hücrelerin sayısı saptanarak belirlenir. Skoru en şiddetli tutulan peritubuler kapiller belirler. Bu değerlendirmeyi yaparken longitudinal kesilmiş kapiller damar baz alınmamalıdır. Lezyonun yaygınlığının fokal (%10-50) veya diffüz (>%50) olarak belirtilmesi önerilir fakat bu durumun skorlamaya bir katkısı yoktur.

C4d boyanması (C4d)

Peritubuler kapiller ve vaza rekta endotelinde C4d boyanmasının yaygınlığını değerlendiren skordur. Taze dokudan alınan frozen kesitte immünflöresan yöntem ya da formalin fikse dokudan alınan kesitte immünhistokimya ile değerlendirilir. İnterstisyel fibrozis ve tubuler atrofi alanlarında C4d boyanma yoğunluğu azalsa da bu alanlar değerlendirme dışı değildir. Fakat infarkt alanlarında değerlendirme yapılmamalıdır. Lineer ve sirkümferansiyel boyanma görülen kapillerlerin oranı değerlendirilir.

İnterstisyel fibrozis (ci)

Korteksteki fibrozisin yaygınlığını değerlendirir. %5'e kadar görülen fibrozis normal bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (ci0).

Tubuler atrofi (ct)

Korteksteki tubuler atrofi alanlarının yaygınlığını değerlendirir. Tubuler atrofi alanları genellikle interstisyel fibrozis alanlarıyla paralellik gösterir. Her iki lezyon da tanısız bir kategoriye spesifik olmayıp, graftın işlevi ve prognozu hakkında bilgi verir. Tubul bazal membran kalınlaşması ya da tubul çapında %50'den fazla azalma tubuler atrofi olarak kabul edilmekte olup, skora için tubuler atrofi alanlarının tüm korteks içindeki oranı değerlendirilir. Tek bir tubulün atrofi derecesini belirtmek için kullanılan ve 2017 Banff sınıflamasında tariflenen "orta derecede" ve "ağır tubuler atrofi" tabirleri, ct skorundan bağımsız olup, bununla karıştırılmamalıdır [101].

Vasküler fibröz intimal kalınlaşma (cv)

Bu skor, en çok etkilenen arterde fibröz intimal kalınlaşmanın derecesini belirtir. Tüm arterlerin ortalamasını göstermez. Fibröz intimal kalınlaşma nedeniyle daralan damar lümenindeki daralmanın yüzdesi değerlendirilir.

Glomerül bazal membranında çift kontür (cg)

Bu skor, en çok etkilenen glomerülde, bazal membranda çift kontür ya da multilamellasyon oluşumu içeren kapiller damarların yaygınlığını belirtir. Işık mikroskopide PAS veya gümüş boyalarıyla değerlendirilmesi önerilmektedir. Işık veya elektron mikroskopik

olarak bu lezyon saptandığında, diğer nedenlerin dışlanması halinde, transplant glomerülopatisi tanısı konulabilir. Bu lezyon kronik antikor aracılı rejeksiyon ve kronik aktif antikor aracılı rejeksiyonda izlenebileceği gibi, hepatit C enfeksiyonu, hipertansif glomerülopati, glomerülonefrit gibi trombotik mikroanjiyopatiye sebep olan, rejeksiyon dışı başka durumlarda da görülebilir. Lezyona neden olabilecek bilinen, rejeksiyon dışı bir neden olması durumunda da *cg* lezyonu skorlanmalıdır. İskemik ya da segmental sklerotik glomerüller değerlendirilmemelidir.

Skor *cg1a* tanısı ancak elektron mikroskopik inceleme ile konulabilir. Bu lezyonları yakalayabilmek için, sensitize olan, transplantasyon sonrası herhangi bir zamanda donör spesifik antikor (DSA) saptanan veya önceki biyopsisinde AAR bulguları bulunan tüm hastalardan elektron mikroskopik inceleme için örnek alınması önerilmektedir. Ayrıca posttransplant 6. aydan sonra yapılan tüm biyopsilerde, 3. aydan sonra yapılan endikasyon biyopsilerinde ve herhangi bir zamanda yeni gelişen ya da artış gösteren proteinüri için yapılan endikasyon biyopsilerinde elektron mikroskopik inceleme için örnek alınması önerilmektedir.

Mezengiyal matrikste genişleme (*mm*)

En az orta derecede mezengiyal matriks artışı gösteren glomerüllerin tüm nonsklerotik glomerüllere oranını değerlendirir. Orta derecede mezengiyal matriks artışı 2017 Banff sınıflamasında, en az iki glomerüler lobülde mezengiyal aralıktaki matriksin iki mezengiyal hücre genişliğini geçecek şekilde genişlemesi olarak tanımlanmıştır. *mm* skoru tanısal bir kategoriye ulaşmakta kullanılmamakta olup, deskriptif bir lezyon olarak tanımlanmaktadır.

Arterioller hyalinizasyon (*ah*)

Arterioller hyalinizasyonun yaygınlığını değerlendirir. Arteriolitin eşlik ettiği durumda asterisk işaretiyle belirtilir. *mm* skoru gibi *ah* skoru da tanısal bir kategoriye yönlendirmez, deskriptif bir skordur.

Total inflamasyon (*ti*)

Korteksteki total inflamasyonun yaygınlığını değerlendiren skordur. *i* skorunun aksine, hem fibrotik olmayan alanlar, hem de interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi alanları, subkapsüler korteks ve perivasküler alanlar değerlendirilir. Bu skor, kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyonun bir göstergesidir. Kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon grad IA veya IB tanısı için *ti* ve *i-İFTA* skorları en az 2 olmalıdır.

İFTA alanında inflamasyon (*i-İFTA*)

ci ve *ct* skorlarına karşılık gelen skarlı korteks alanlarında inflamasyonun yaygınlığını değerlendirir. Skorlamada, interstisyel inflamasyon skorlamasıyla aynı kriterler kullanılır.

İFTA alanında tubulit (*t-İFTA*)

ci ve *ct* skorlarına karşılık gelen skarlı korteks alanlarında tubulitin yaygınlığını değerlendirir. Skorlamada, tubulit skorlamasıyla aynı kriterler kullanılır. Şiddetli atrofik tubuller değerlendirmeye dahil edilmez.

Polyomavirüs yükü (pvl)

Korteks ve medulladaki polyomavirüs ilişkili değişikliklerin yaygınlığını değerlendiren skordur. Işık mikroskopide viral inklüzyon görülen veya SV40 ile immünohistokimyasal olarak boyanma saptanan tubul sayısının, korteks ve medulladaki tüm tubul sayısına oranlanmasıyla belirlenir. Tubulde tek bir epitel hücresinde inklüzyon görülmesi ya da immünreaktivite saptanması yeterlidir. İmmünohistokimyasal inceleme histomorfolojik değerlendirmeye göre daha sensitif olduğundan, uygun bir *pvl* skoru belirlemesi için immünohistokimyasal inceleme şarttır. Polyomavirüs nefropatisi klasifikasyonunda *pvl* skoru, *ci* skoru ile kombine edilir [30,31].

B. ALLOGRAFT BÖBREK BİYOPSİSİNİN ÖNEMİ

Böbrek biyopsisi, graft disfonksiyonunun nedeninin araştırılmasında altın standart tanı yöntemi olup, belirsiz klinik durumlarda tedaviyi yönlendirmede oldukça yararlı bir araçtır [11]. Bir çalışmada [160], allograft biyopsisinden elde edilen verilerin, hastaların yaklaşık %40'ında, klinik ve laboratuvar verilerle ulaşılan tanıyı ve tedaviyi değiştirdiği bildirilmiştir. Biyopsi bulguları ile, hastaların yaklaşık %20'sinde immünsüpresyon dozu azaltılmıştır. Üstelik böbrek biyopsisi, invaziv olmakla beraber güvenli bir tanı yöntemidir. Geniş serilerde biyopsiye bağlı, çok az sayıda graft kaybı izlenmektedir [161–165]. Pediatrik transplant biyopsilerinde de benzer düşük komplikasyon oranları görülmektedir [166]. Transplantasyon öncesi biyopsiler ile, kadavradan elde edilen böbreklerde, böbreğin transplantasyon için uygunluğu, canlı donörlerde ise, herhangi bir böbrek hastalığının varlığı araştırılabilir. Ayrıca, bu biyopsilerden elde edilen bulgular, transplantasyon sonrası biyopsi bulgularının karşılaştırılabilmesi için bazal bir veri sağlar [167]. Endikasyon biyopsileri ise, graft disfonksiyonunun nedeninin belirlenmesi için uygulanır. Transplante böbrekte gelişen hastalıkların sıklığı, transplantasyon sonrası geçen zamana göre farklılıklar gösterir. Transplantasyon sonrası çok erken dönemde (<1 hafta), gecikmiş graft fonksiyonu veya primer non-fonksiyon nedeniyle yapılan biyopsilerde, klinik ön tanıda, iskeminin neden olduğu akut tubuler hasarlanma, hiperakut rejeksiyon ve cerrahi komplikasyonlar (akut vasküler tromboz, anastomoz kaçakları, böbrek çevresinde hematoma) bulunmaktadır [11]. Transplantasyon sonrası ilk 3 aylık dönemde, akut THAR, akut AAR ve kalsinörin inhibitörü toksisitesi, ayırıcı tanıda başı çeker. Sonraki aylarda, bunlara ek olarak rekürren glomerüler hastalıklar ve viral enfeksiyonlar graft disfonksiyonuna yol açabilir. Transplante böbreğin geç dönemlerinde ortaya çıkan bulguların isimlendirilmesinde, önceleri “kronik allograft nefropatisi” terminolojisi kullanılırken, Banff 2015 konsensusunda, hastalığa en uygun takip ve tedavi imkanının sağlanması amacıyla, bu tanının kullanılmayıp, spesifik tanımlara ulaşılmaya çalışılması önerilmiştir [95,168]. Geç dönemde ortaya çıkan graft disfonksiyonunda, hastaların yaklaşık %5'inde böbrek biyopsisi ile spesifik bir nedene ulaşılamamaktadır [139]. Bu durumda “interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi, spesifik edilemeyen” tanısı konur [95].

Böbrek biyopsileri bir patolog için zaman zaman zorlayıcı olabilir. Birbirinden farklı birçok hastalık aynı anda böbreği etkileyip benzer bulgulara yol açabilir. Üstelik çok sayıda ve etki gücü yüksek tedavi seçeneği arasından uygun olanın seçilebilmesi, büyük oranda biyopsi

tanısının doğruluğuna bağlıdır. Bu nedenle bu hastalıkların biyopside ayırt edilmesi, hastanın klinik yönetimi açısından oldukça önemlidir.

IV. POLYOMAVİRÜS

A. GENEL BİLGİLER

Genel ve pratik kullanımda “polyomavirüs” olarak söz edilen ve “polyomavirüs nefropatisi”nden (PVN) sorumlu olan BK ve JC virüs, *Papovaviricetes* sınıfına dahil olan *Polyomaviridae* ailesinin üyesidir [169]. Bu aileye dahil olan polyomavirüsler, zarfsız, çift sarmallı DNA’ya sahip olup, genomu yaklaşık 5000 baz çiftinden oluşmaktadır [170]. *Polyomaviridae* ailesi içerisinde güncel olarak tanımlanan 6 cins ve 117 tür bulunmaktadır [169]. Günümüzde insanı enfekte ettiği bilinen polyomavirüs türleri, BK virüs (*Human polyomavirus 1*), JC virüs (*Human polyomavirus 2*), KI polyomavirüs (*Human polyomavirus 3*), WU polyomavirüs (*Human polyomavirus 4*), Merkel cell polyomavirüs (*Human polyomavirus 5*), *Human polyomavirus 6*, *Human polyomavirus 7*, Trikodisplazya spinuloza polyomavirüs (*Human polyomavirus 8*), *Human polyomavirus 9*, Malawi polyomavirüs (*Human polyomavirus 10*), St Louis polyomavirüs (*Human polyomavirus 11*), *Human polyomavirus 12*, New Jersey polyomavirüs (*Human polyomavirus 13*) ve Lyon IARC polyomavirüstür (*Human polyomavirus 14*) [171] (Tablo 5). Bu türler içinde en sık enfeksiyon oluşturanlar, ilk sırada BK virüs (BKV), ikinci sırada JC virüs’tür (JCV). BKV ve JCV yalnızca insanlarda enfeksiyon oluşturmaktadır [9].

Tablo 5. İnsanda İzole Edilen *Polyomaviridae* Ailesi Üyeleri [171]

Tür adı	Yaygın kullanım	Ait olduğu cins	İlk izolasyon	Klinik ilişki
<i>Human polyomavirus 1</i>	BK virüs	Beta	1971	Polyomavirüs ilişkili nefropati, hemorajik sistit
<i>Human polyomavirus 2</i>	JC virüs	Beta	1971	Progresif multifokal lökoensefalopati
<i>Human polyomavirus 3</i>	KI polyomavirüs	Beta	2007	-
<i>Human polyomavirus 4</i>	WU polyomavirüs	Beta	2007	-
<i>Human polyomavirus 5</i>	Merkel cell polyomavirüs	Alfa	2008	Merkel hücreli karsinom
<i>Human polyomavirus 6</i>	Human polyomavirus 6	Delta	2010	HPyV6 ilişkili pruritik ve diskeratotik dermatoz
<i>Human polyomavirus 7</i>	Human polyomavirus 7	Delta	2010	HPyV7 ilişkili epitelyal hiperplazi
<i>Human polyomavirus 8</i>	Trikodisplazya spinuloza polyomavirüs	Alfa	2010	Trikodisplazya spinuloza
<i>Human polyomavirus 9</i>	Human polyomavirus 9	Alfa	2011	-
<i>Human polyomavirus 10</i>	MW polyomavirüs	Delta	2012	-

Sonraki sayfada devam ediyor

Tablo 5. devam

Tür adı	Yaygın kullanım	Ait olduğu cins	İlk izolasyon	Klinik ilişki
<i>Human polyomavirus 11</i>	STL polyomavirüs	Delta	2013	-
<i>Human polyomavirus 12</i>	Human polyomavirus 12	Alfa	2013	-
<i>Human polyomavirus 13</i>	New Jersey polyomavirüs	Alfa	2014	-
<i>Human polyomavirus 14</i>	Lyon IARC polyomavirüs	Alfa	2017	-

***Polyomaviridae* Ailesinin Kısa Tarihçesi**

İlk keşfedilen polyomavirüs türü olan Murine polyomavirüs (*Mus musculus polyomavirus 1*), 1953'te Gross tarafından, farelerde tükrük bezi karsinomlarına neden olan bir etken olarak bildirilmiştir [172]. Murine polyomavirüs insanlarda enfeksiyon oluşturmamaktadır. 2020 yılına kadar *polyomaviridae* ailesi için "tanımlayıcı tür" olarak kabul edilen Simian virus 40 (SV40) (*Macaca mulatta polyomavirus 1*) ise ilk olarak Sweet ve Hilleman tarafından 1960'ta keşfedilmiştir [173]. SV40 çoğunlukla maymun, sıçan ve farelerde hastalık oluşturmakta olup insanlarda da izole edilebilmesine karşın, patogeneizde rolü olup olmadığı tartışmalıdır [174–180]. Yaygın olarak insanda enfeksiyon gelişimine neden olmadığı kabul edilmekte olup [181], taksonomide insan polyomavirüs türleri arasında yer almamaktadır [171,182].

İnsanda izole edilen ilk polyomavirüs türleri BK virüs ve JC virüstür. BK virüs Gardner ve ark. tarafından 1971 yılında renal transplantlı bir hastanın idrarında saptanmıştır [183]. JC virüs ise yine 1971 yılında, Padgett ve ark. tarafından, progresif multifokal lökoensefalopati gelişen bir Hodgkin lenfoma hastasının beyin dokusundan izole edilmiştir [184]. Taksonomik olarak ilk defa 1976'da "*BK virus*" tür ismiyle sınıflanan BK virüs, 1999'da "*BK polyomavirus*", 2015'te "*Human polyomavirus 1*" olarak yeniden adlandırılmıştır [185]. JC virüs de benzer şekilde 1976 yılında "*JC virus*" olarak ilk defa taksonomik olarak sınıflandırılmış, 1999'da "*JC polyomavirus*", 2015'te "*Human polyomavirus 2*" ismini almıştır [186]. Günümüzde de yaygın olarak BK ve JC virüs olarak isimlendirilen bu iki virüsün isimleri, ilk izole edildikleri hastaların baş harflerinden oluşmaktadır [187]. KI polyomavirüs ve WU polyomavirüs 2007 yılında solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların solunum sekresyonlarında [188,189], Merkel cell polyomavirüs ise 2008 yılında merkel hücreli karsinom örnekleri üzerinde yapılan moleküler incelemeler sırasında [190] saptanmış ve tanımlanmıştır.

1971 yılında yapılan ilk sınıflamada *Polyomaviridae* ve *Papillomaviridae* cinslerini içeren *Papovaviridae* ailesi, daha sonra yapılan çalışmalarda bu iki virüs grubunun farklı özellikler içermesi nedeniyle farklı aileler içerisinde yer alması gerektiği düşünülerek 1999 yılında *Polyomaviridae* ve *Papillomaviridae* ailesi olarak ikiye ayrılmış, *Papovaviridae* isminin kullanımı kaldırılmıştır. İlerleyen yıllarda aileye yeni türler eklenmiş ve genetik yapıları aydınlatılmış olup, 2019 yılında *Polyomaviridae* ve *Papillomaviridae* aileleri *Papovaviricetes* sınıfı altında sınıflanmıştır [191].

B. YAPISAL VE GENOMİK ÖZELLİKLER

BK virüsün 72 kapsomerden oluşan ikozahedral kapsidi, dış tarafta majör kapsid proteini VP1 ve iç tarafta minör kapsid proteinleri VP2 ve VP3'ten meydana gelir. Çift sarmallı DNA molekülü sirküler yapıdadır. Genomu üç bölgeden oluşur: “non-coding control region” (NCCR), “early region” (ER) ve “late region” (LR) [192]. NCCR, ER ve LR'yi ayırır ve transkripsiyon ve replikasyon faktörlerinin bağlanmasına izin vermez. NCCR'nin iki yönlü promoter bölgesi, bir uçta ER, diğer uçta LR'ye bağlanarak viral siklusun erken ve geç fazlarını kontrol eder. NCCR ayrıca replikasyonun başlangıç bölgesini, T antijen bağlanma bölgesini ve çok sayıda transkripsiyon faktörünün bağlanma bölgesini içerir [193]. NCCR, farklı BK virüs alttürleri arasında en çok varyasyon gösteren bölgedir. Bu varyasyonlara bağlı olarak, farklı tip NCCR bölgeleri, arketip NCCR (NCCR-ww) ve rearanje NCCR (NCCR-rr) olarak iki grupta sınıflandırılır. Farklı varyasyonlar gösteren BK virüs alttürleri, değişime bağlı olarak, farklı replikasyon kapasitesi, hücreler arası geçiş kabiliyeti, persistans ve patojenite yeteneğine sahip olurlar [194]. ER, 3 farklı regülatuar proteini kodlayan genleri içerir: “large T antigen” (LTA_g), “small T antigen” (StAg) ve “truncated T antigen” (LTA_g'). T antijenleri replikasyonun S fazındaki hücreye girişten, hücre büyümesinden sorumludur. Viral genlerin ekspresyonu ve DNA sentezi için optimal şartları hazırlarlar [195]. LTA_g, hücre siklusunu ve transkripsiyonu sağlayan proteinlerle etkileşim kuran bir DNA bağlanma bölgesine sahiptir. LTA_g'in pro-apoptotik protein p53'e bağlanması sonucu apoptoz inhibisyonu gelişir ve virion üretimi sağlanır. StAg de LTA_g ile benzer bağlanma bölgeleri içerir ve genom replikasyonu ve hücre siklusu progresyonunda rol alır [196]. LR 3 farklı yapısal proteini (VP1, VP2 ve VP3) ve agnoproteini kodlar. Agnoprotein, gen ekspresyonu, genom replikasyonu, virionların biraraya gelmesi ve hücreden salınmasında görevlidir [197–199]. Viral kapsid proteinleri VP1'in varyasyon gösteren bir bölgesi dışında oldukça sabittir. Varyasyon gösteren bu bölge, farklı BK virüs alttürlerinin tanımlanmasında kullanılır [200]. Her üç kapsid proteini, nükleusa alınmayı sağlayan bir sekans içerir.

C. PATOGENEZ

BK virüs ve JC virüsün bulaş şekli henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte solunum yoluyla bulaştığına dair kanıtlar mevcuttur [201,202]. Solunum yolu hastalığı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, tonsiller dokuda yüksek miktarda BKV tespit edilmiştir [203]. Başka bir çalışmada tonsillerde ve orofarinkste JCV'nin gösterilmesi ilk bulaş yeri açısından yol göstericidir [204]. Olası diğer bulaş yolları üriñooral, transplasental, kan transfüzyonu ve organ transplantasyonudur [201,205–208]. Transplante böbrekte gelişen polyomavirüs nefropatisinden sorumlu olan BK virüsün, alıcıdan ziyade, donör kaynaklı olduğunu belirten yayınlar mevcuttur [209,210].

Hümmoral ve hüccresel immün sistemin, bu persistan enfeksiyonu kontrol altında tutma mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. İmmün sistemin yetersizliğine neden olan her türlü durum (solid organ transplantasyonları, otoimmün hastalıklar, AIDS vb.) BKV

reaktivasyonuna yol açabilmektedir [211–213]. BK virüs, süregelen bir siklus halinde hücreleri enfekte eder. Siklus virüsün hücre reseptörlerine bağlanmasıyla başlar; bunu hücreye giriş, replikasyon, hücre içinde biraraya gelme ve hücreden salınma takip eder. BK virüsün bağlandığı ve pek çok hücrenin yüzeyinde bulunan reseptörler gangliozyd ve glikosfingolipid sınıfına dahildir ve yapısında seramid zincir ve sialik asid içeren bir ekstrasellüler oligosakkarid barındırır. Sialik asit ve viral kapsid proteini VP1 etkileşimiyle bağlanma gerçekleşir. GD1b, GT1b, GD2 ve GD3 gangliozydleri BK virüs reseptörü işlevi görür [214]. Bağlanmadan sonra virüsün hücre içine alınması caveolin-bağımlı endositoz yoluyla gerçekleşir [215]. Öte yandan hücre içine girişin caveolin ve clathrin bağımsız olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur [216]. Öte yandan, enfeksiyonun düşük pH'da meydana gelmesi, girişin, hücreye alınan veziküllerin asidifikasyonu yoluyla gerçekleşen, endositozun klasik yolu ile olabileceğine işaret etmektedir [217]. Hücreye girişten sonra virüs, mikrotubuller yardımıyla taşınır [218]. Daha sonra virion taşıyan veziküller endoplazmik retikuluma ulaşır. Burada kapsid soyulması gerçekleşir. Öncesinde nükleer porların çapından daha büyük olan virionlar, parsiyel kapsid soyulmasının ardından porlardan geçebilir hale gelir. İmportinler aracılığıyla nükleusa geçiş sağlanır.

Virüs DNA ve RNA polimeraz enzimlerine sahip olmadığı için transkripsiyon, translasyon ve replikasyonu gerçekleştirebilmek için, enfekte ettiği hücrenin enzimlerini kullanır. Viral genomun hücre nükleusuna ulaşmasının ardından ilk aşama erken faz genlerinin transkripsiyonudur. Hücrenin transkripsiyon faktörlerinin, viral genomun NCCR bölgesinde yer alan erken promotera bağlanmasıyla LTag ve StAg eksprese edilir. LTag'in NCCR'ye bağlanması, erken faz genlerinin inhibisyonu, geç faz genlerinin transkripsiyonu ile sonuçlanır [219]. Ayrıca LTag'in replikasyon bölgesine bağlanması sonucu replikasyon kompleksi aktiflenir. LTag'in helikaz aktivitesi ile süpersarmal haldeki DNA replikasyonun başlaması için açılır [220]. LTag ve StAg anti-apoptotik aktiviteleri nedeniyle hücre siklusunda değişikliklere neden olur. Ayrıca BK virüs hücredeki DNA tamir yollarını kullanarak kendi proteinlerinin üretimini sağlar [187]. BK virüs genomu, nükleus içerisinde minikromozom halinde sebat eder ve epigenetik regülasyonu sağlar [221].

Viral kapsid proteinleri VP1, VP2 ve VP3'ün üretimi, viral replikasyonun başlamasından hemen sonra sitoplazmada gerçekleşir. Daha sonra kapsid proteinleri nükleusa girer ve yeni sentezlenen genom çevresinde yerini alır [222]. Yeni oluşan virionlar nükleus içerisinde birikir ve intranükleer inklüzyonların oluşumuna neden olur. Sonrasında partiküllerin birikimi ile nükleer membran ve hücre membranı lizise uğrar ve virionlar hücre dışına çıkıp serbest kalır [223].

Önce lokal bir reaktivasyon ile çoğalan BK virüs, ürotelyal hücrelere yayılır ve hızla replike olur [224]. Sonrasında virüsün idrara dökülmesiyle virüri gelişir. Ürotelyal epitelde aşırı çoğalma sonrası virüs böbrek parankimine geri dönerek multipl odaklar halide çoğalmaya başlar. Virüs buradan kan dolaşımına geçerek viremiye neden olur [187].

Hücre kültürü ve hayvan çalışmaları, BK virüsün direkt onkojenik etkisini ortaya koymaktadır [225]. Onkojenik etkide LTag ve StAg antijenleri rol oynar. BK virüs genomunun hücreye entegre olup, non-litik bir enfeksiyon oluşturmasıyla, LTag'in kontrolsüz aşırı üretimi karsinogenezden sorumludur [226]. LTag'in prostat ve üriner trakt kanserlerinin erken

dönemlerindeki lezyonlarında saptanması, bu tümörlerin gelişimi açısından BKV'nin bir ko-faktör olabileceğine işaret etmektedir [227,228]. T antijenleri p53 ve pRb (retinoblastom proteini) gibi tümör süpresör proteinleri inaktive ederek tümör gelişiminde proonkojenik rol oynar. Böylece virüs, enfekte hücreyi S fazına geçirir ve apoptozu inhibe eder. Bunun sonucunda hücre, artmış proliferasyon, ölümsüzlük ve neoplastik transformasyon kazanır [177]. Ayrıca, BK virüs telomeraz aktivitesini indükleyerek, proliferasyonda etkili birçok sinyal yolağını etkileyerek ve vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunu artırarak kanser gelişimine neden olur. Bir çalışmada mesane kanseri bulunan hastaların tümör hücrelerinde BKV bildirilmiştir [229]. Öte yandan, tüm bunların yanında, BKV'nin insanda tümör gelişimindeki kesin rolü ve karsinogeneze etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir [230,231]. Tümör hücrelerinde virüs saptanmasının, tümör hücrelerinin virüs alımına karşı duyarlı hale gelmesinin bir sonucu mu, yoksa virüsün karsinojenik etkisinin bir sonucu mu olduğu, şu an için net değildir [232]. Dünya Sağlık Örgütü, 2012 yılında BK virüsü "insanda karsinojenik olması olası" grubunda (grup 2B) sınıflamıştır [233].

D. EPİDEMİYOLOJİ

Polyomavirüs bulaş ve serokonversiyonu genellikle çocukluk çağında olur. Pediatrik popülasyonda BKV pozitifliği %90'a, JCV pozitifliği %50-60'a ulaşmaktadır [234]. İlk bulaş sonrası virüs, renal tubul epitel hücreleri ve ürotelyal epitel hücrelerinde asemptomatik şekilde hayat boyu latent kalır [7,8]. Erişkin yaşta seropozitiflik oldukça yüksektir. Çeşitli çalışmalarda erişkin popülasyonda, %90 BKV [6], %50-80 JCV [234,235] izole edilmektedir. BKV DNA'sı normal böbrek dokusunda %30-50 oranında, üreterlerde %40 oranında gösterilmiştir[236,237]. JCV DNA'sı ise normal böbrekte -BKV DNA kopya sayısından daha düşük miktarda olmakla birlikte- %10-50 oranında saptanmaktadır[7,238,239]. Böbrek transplantasyonu sonrası ilk iki yıl içinde, hastaların %1-10'unda, polyomavirus nefropatisi gelişmektedir [16,211,240-242]. Nativ böbrekte, diğer immünsüpresyon durumlarına bağlı gelişen polyomavirus nefropatisi oranları ise daha düşüktür [243,244].

E. RİSK FAKTÖRLERİ

Polyomavirüs nefropatisi için risk faktörleri, transplantasyon ilişkili, immünite ilişkili ve immünsüpresyon ilişkili olarak gruplanabilir (Tablo 6)

Erkek cinsiyet ve ileri yaş, polyomavirüs nefropatisi gelişimi için risk faktörüdür [245,246]. Bir çalışmada, hem donörün hem de alıcının yaşı, ayrıca vericinin kadın olması, polyomavirüs nefropatisi ile ilişkili bulunmuştur [247]. Çeşitli çalışmalarda 18 altı alıcı ve donör yaşı da risk faktörü olarak bildirilmektedir [246,247]. Kadavradan nakillerde daha yüksek doz immünsüpresyon terapisi uygulandığından, bu hastalarda polyomavirüs gelişme riski artmaktadır [247]. Transplantasyon sonrası üreteral stent kullanımı, viremi gelişimini 1,35-2 kat artırmaktadır [248-250]. Dahası, stentin üreterde kalış süresi uzadıkça, viremi riski

artmaktadır [251]. Uzamış soğuk iskei süresi ve transplantasyon sonrası gecikmiş graft fonksiyonu, olası risk faktörleridir [252–254].

Hem vericinin BK virüs seropozitifliği hem de alıcının seronegatifliği, polyomavirüs nefropatisi riskini artırmaktadır [255,256]. Bir çalışmaya göre, vericinin seropozitif, alıcının seronegatif olması, her ikisinin de seronegatif olduğu duruma göre, viremi riskini 10 kat artırmaktadır [257]. Yalnızca alıcının seronegatifliği değil, alıcı ve verici arasındaki BKV-spesifik antikor titrelerinin farklı olması da, erken dönemde viremi gelişimi için bir risk faktörüdür [258,259]. Ayrıca, bir çalışmaya göre, donörün sitomegalovirüs (CMV) seropozitif, alıcının seronegatif olması durumunda, hem viremi hem de polyomavirüs nefropatisi riski artmaktadır [252].

Donör ve alıcı arasındaki HLA uyumsuzluğunun derecesi polyomavirüs nefropatisi ile ilişkilidir [260]. Ayrıca, hem donör hem de alıcıda bulunan HLA C7 eksikliği, daha uzun viremi süresine neden olmaktadır [256]. Transplantasyon sonrası herhangi bir zamanda panel reaktif antikor (PRA) gelişimi, hem viremi, hem de polyomavirüs nefropatisi riskini artırmaktadır [252]. Polyomavirüs nefropatisi gelişimi için risk faktörü olan her türlü durum, aynı zamanda akut rejeksiyon gelişimi için de risk faktörüdür. Akut rejeksiyon epizotları da, graft böbrekte BK virüs replikasyonu için elverişli bir ortam sağlaması sebebiyle, çeşitli çalışmalarda polyomavirüs nefropatisi için risk faktörü olarak bildirilmektedir [246,260,261].

İmmünsüpresyon derecesi polyomavirüs nefropatisi gelişiminde en etkili risk faktörüdür [262]. Bununla birlikte, uygulanan immünsüpresyon dozu da, rejeksiyon riskinin büyüklüğüyle doğru orantılıdır. HLA veya ABO uyumsuzluğu olan, daha önce rejeksiyon atağı geçirmiş veya önceden sensitize olan hastalardaki daha yüksek doz ve daha uzun süre immünsüpresyon kullanımı nedeniyle, polyomavirüs nefropatisi gelişme riski artmakta, bu hastalarda polyomavirüs nefropatisi nedeniyle immünsüpresyon dozunun azaltılması da, daha yüksek oranlarda rejeksiyona neden olmaktadır [260,263]. Takrolimus, siklosporine göre rejeksiyon riskini daha çok azaltmaktadır; bu nedenle daha güçlü bir immünsüpresif olduğu kabul edilir [262]. Bununla birlikte takrolimus-bazlı immünsüpresyon protokolünün, siklosporin ve sirolimus kullanımına göre daha yüksek oranda polyomavirüs nefropatisine neden olduğunu bildirilmektedir [252,264–266]. İmmünsüpresif etkisi kalsinörin inhibitörlerine göre daha düşük kabul edilen mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus), daha düşük oranda viremi ve polyomavirüs nefropatisine neden olmaktadır [267–269].

Farklı indüksiyon terapisi ajanları da, çeşitli oranlarda polyomavirüs nefropatisi riskini artırmaktadır. Antitimosit globülin (ATG), anti-CD25 monoklonal antikoruna göre daha uzun süre viremiye ve daha yüksek oranda polyomavirüs nefropatisine neden olmaktadır [252,267,270]. Alemtuzumab ile indüksiyonun, Basiliksimab kullanımına göre transplantasyon sonrası ilk 6 ayda daha yüksek oranda viremiye neden olduğunu bildirilmektedir [271]. Bunun yanında Alemtuzumab indüksiyonunun, diğer ajanlara göre daha yüksek riskli olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur [272].

İmmünite ilişkili risk faktörleri, alıcının immün sisteminin, BK virüs enfeksiyonunu kontrol altında tutabilme yeteneğiyle ilişkili faktörlerdir. BKV-spesifik hücresel immün yanıt, viral enfeksiyonun plazma ve idrardan arındırılmasında önemli rol oynar [273]. Yeterli BKV-

spesifik hücrel yanıt oluşturmamayan hastalarda, persistan viremi, artmış graft kaybıyla ilişkilidir [274,275]. Ayrıca, düşük BK virüs genotip-spesifik nötralizan antikor yanıtı oluşturan alıcılarda da, viremi riski artmaktadır [276].

Tablo 6. Polyomavirüs Nefropatisi İçin Risk Faktörleri

Transplantasyon ilişkili
Erkek cinsiyet
Donör ve alıcı yaşı
Kadavradan nakil
Soğuk iskemi zamanı
Gecikmiş graft fonksiyonu
Üreteral stent
Donör ve alıcı BKV seropozitifliği
Donör ve alıcı CMV seropozitifliği
İmmünite ilişkili
HLA ve ABO uyumsuzluğu
HLA C7 eksikliği
PRA gelişimi
Akut rejeksiyon
BKV genotip-spesifik nötralizan antikor titresi
İmmünsüpresyon ilişkili
İndüksiyon terapisi
İmmünsüpresyon rejimi

F. KLİNİK

Primer enfeksiyon genellikle asemptomatiktir ya da hafif solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olur [203,277]. Sağlıklı bireylerin yaklaşık %7-20'sinde virüs intermitan bir şekilde idrarla atılır [278–283]. İmmünsüprese bireylerde bu oran daha yüksektir [284]. Renal transplantlı hastalarda %1,5-33 gibi değişen oranlarda viremi bildirilmektedir. Vireminin en sık görüldüğü dönem, transplantasyon sonrası ilk 1 yıldır [242,285,286]. Latent durumda bulunan BKV'nin reaktivasyonu en sık kemik iliği ve böbrek transplantasyonu sonrası görülür. Bunun sonucunda da kemik iliği transplantlı hastalarda hemorajik sistit, böbrek transplantlı hastalarda polyomavirüs nefropatisi gelişmektedir [9]. BK virüs enfeksiyonuna üreter stenoza eşlik edebilir. Striktüre BK virüsün mü neden olduğu, yoksa BK virüsün striktür bulunan üreterde, zedelenmeye sekonder mi aktive olduğu belirsizdir [254]. Polyomavirüs nefropatisinin semptomları nonspesifiktir. Serum kreatinin seviyelerinde artış olabileceği gibi, asemptomatik enfeksiyon da gelişebilir. Genellikle PVN'nin ilk bulgusu, böbrek

fonksiyonlarında bozulmadır. Hematüri ve proteinüri beklenmez. Üreterde stenoz gelişen hastalarda progresif bir oligüri görülür. Graft böbrek denerve olduğundan, çoğu hastada stenoza bağlı klasik kolik tarzda ağrı görülmez. Hemorajik sistit ise, genellikle hematüri, dizüri, idrara sıkışma ve suprapubik ağrı ile prezente olur. Çok ciddi vakalarda ise, kan pıhtılarının üriner traktı tıkaması sonucu, üriner retansiyon, obstrüktif üropati ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gelişebilir [232,287].

G. POLYOMAVİRÜS NEFROPATİSİNDE TANI VE TARAMA PROTOKOLÜ

Transplantasyon öncesi

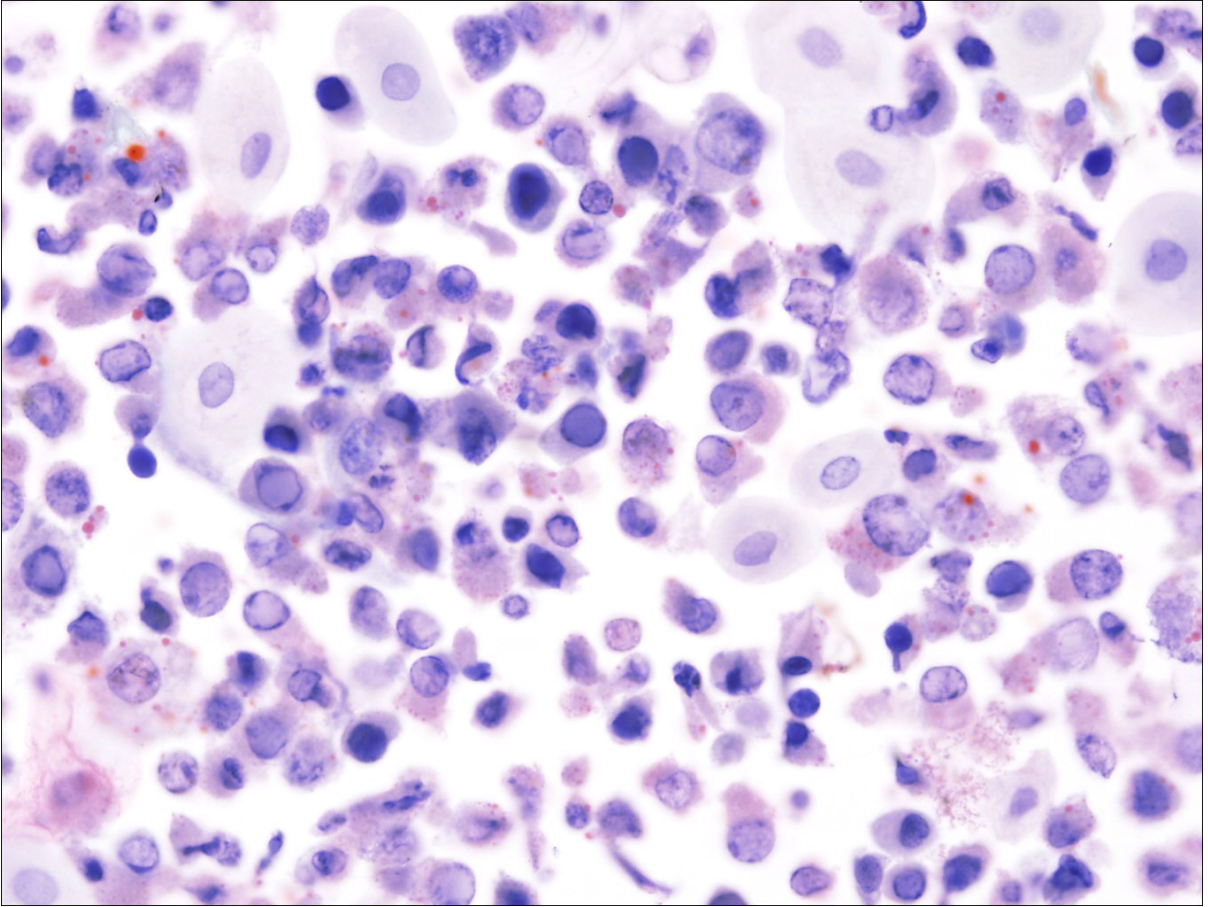
Polyomavirüs nefropatisinin güvenilir ve etkin bir antiviral tedavisi olmaması nedeniyle BKV viremi ve polyomavirüs nefropatisi gelişim riskini belirlemek güncel bir araştırma konusudur. Özellikle pediatrik hastalar ve yüksek immünolojik risk grubunda olanlar, nefropati gelişim riskinin belirlenmesi sayesinde erken müdahale şansına sahip olabilirler. Risk değerlendirmesi; donör seçimi, transplantasyon sonrası takip ve antiviral profilaksi uygulanması konularında yol gösterici olabilir.

Transplantasyon sonrası virüri ve viremi riskini artırdığı bildirilen, donörde yüksek, alıcıda düşük anti-BKV antikoru titresini, bu amaçla değerlendirilebilir [255–258]. Benzer şekilde, alıcının nötralizan antikor titresinin (özellikle donörde bulunan BKV subtipine karşı) ve BKV-spesifik T-hücre aktivitesinin transplantasyon öncesi değerlendirilmesi yararlı olabilir [276,288]. Ayrıca literatürde, böbrek transplantasyonu hastalarında, immünite ilişkili bazı genlerin, BK virüs replikasyonu ve viremiyle ilişkili olduğu bildirilen yayınlar mevcuttur. NK-hücre reseptörü KIR3DS1'in düşük aktivitesi, daha yüksek oranda ve daha şiddetli polyomavirüs nefropatisiyle ilişkilidir [289]. İnterferon gama gen polimorfizmi BKV enfeksiyonu için koruyucudur [290]. Hem donör hem de alıcıda bulunan HLA C7 eksikliği, daha uzun viremi süresine neden olmaktadır [256]. Nükleer bir reseptör olan ve ilaç detoksifikasyonu ve klirensinden sorumlu pregnan X reseptörünü kodlayan NR112 geninin polimorfizmi sonucu, böbrek transplantasyonu hastalarında, daha yüksek takrolimus maruziyeti ve daha sık BK viremi bildirilmiştir [291].

Öte yandan polyomavirüs nefropatisiyle ilişkili olduğu bildirilen bu faktörlerin, donör seçimi ve hastanın transplantasyon sonrası yönetimini ne şekilde yönlendireceğine dair henüz bir konsensus bulunmamaktadır ve bu konuda daha fazla sayıda ve daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. Amerikan Transplantasyon Derneği Enfeksiyöz Hastalık Uygulamaları Grubu'nun (AST-IDCOP) 2019 kılavuzunda, transplantasyon öncesi dönemde, donör ve alıcının, genetik belirteçler, virüri, BK virüs genotipi, BKV-spesifik antikorlar, nötralizan antikorlar veya BKV-spesifik T-hücre aktivitesi açısından taranması önerilmemektedir [10].

Transplantasyon sonrası

Böbrek transplantasyonu sonrası hastaların izleminde, çeşitli merkezlerde farklı izlem protokolleri uygulanmaktadır. Hastaların takibinde idrar sitolojisi (Decoy hücrelerinin gösterilmesi) [292,293], PCR ile idrarda virüri, plazmada viremi araştırılması [294], idrarda Haufen testi [295] ve mRNA profilinin belirlenmesi [296–298] kullanılabilir. Decoy hücresi idrar sedimentinde görülen, intranükleer viral inklüzyon içeren epitel hücresidir. Homojen, bazofilik intranükleer inklüzyon, kromatini çevreye iterek, nükleusta buzlu cam görünümü oluşturur (Resim 1). Decoy hücreleri böbrek transplantasyonu uygulanan hastaların idrarında %40-60 oranında görülebilmektedir. Bu nedenle pozitif prediktif değeri düşük olup %20 civarındadır, fakat negatif prediktif değeri yüksektir [240,299,300]. İdrarda BK virüs PCR testinin nefropati açısından negatif prediktif değeri yüksek olup, maliyet-etkin bir testtir fakat pozitif prediktif değeri düşüktür [254]. Bu nedenle polyomavirüs nefropatisini dışlamak amacıyla ilk planda kullanılabilir. Plazmada BK virüs PCR testi ise yüksek pozitif prediktif değere sahiptir ve $6 \log_{10}$ kopya/mL üzerinde BK seviyelerinde, testin prediktif değeri %90 üzerine çıkmaktadır. Plazmada BKV seviyesinin $>4 \log_{10}$ kopya/mL olması ve biyopside BK virüs gösterilememesi durumunda “presumptive” polyomavirüs nefropatisi tanısına ulaşılmaktadır [301].



Resim 1. İdrar sitolojisi, Decoy hücreleri. Epitelyal hücrelerin nükleuslarında genişleme ve kromatini kenara iten, homojen, bazofilik intranükleer inklüzyonlar (buzlu cam görünümü) (Papanicolaou, 400x) (390-08 İTF Patoloji)

Değerlendirmede elektron mikroskopinin kullanıldığı Haufen testi polyomavirüs nefropatisini öngörmeye oldukça başarılı olup pozitif ve negatif prediktif değerleri %90'ın üzerindedir [295,302]. Noninvaziv olan Haufen testi, idrar örneğindeki, kümelenmiş, üç boyutlu, uniform, en az altı virionun birleşmesiyle meydana gelen agregatların elektron mikroskopik olarak gösterilmesine dayanır. İdrar sitolojisi, idrar ve plazmada PCR testi ve Haufen testinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Haufen testi en yüksek sensitivite ve spesivite oranlarına sahiptir. Aynı çalışmada, Haufen test ile polyomavirüs nefropatisinin şiddeti ve Banff polyomavirüs nefropatisi sınıfları arasında korelasyon saptanmıştır [302]. Noninvaziv bir test oluşu ve nefropatinin şiddetini öngörme başarısı nedeniyle Haufen testi başarılı bir tarama yöntemi olmakla birlikte elektron mikroskopu gerektirmesi ve henüz geniş çaplı validasyon çalışmalarının bulunmaması testin sınırlılıklarıdır.

Bir diğer tarama testi, idrarda mRNA profilinin belirlenmesidir. Bu yöntemin, noninvaziv olmasının yanında, polyomavirüs nefropatisinin prognozunu öngörmeye kullanışlı olduğu bildirilmektedir [298].

Yakın zamanda, idrar sitolojisinde dual immünohistokimyasal yöntem kullanılmasıyla, testin duyarlılığının önemli ölçüde artırıldığını bildiren bir çalışma yayımlanmıştır [303]. Çalışmada idrar sedimentinden elde edilen hücre bloklarına, immünohistokimyasal olarak SV40 antikoruyla birlikte, böbrek tubul epitel hücrelerini belirleyen anti-HGD antikor veya ürotelyal epitel hücrelerini belirleyen anti-S100P antikor uygulanmış, sonuçlar, kesin tanıyı belirleyen böbrek biyopsisi verileriyle karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, uygulanan yöntemin pozitif prediktif değeri %92, negatif prediktif değeri %90, sensitivitesi %96, spesifitesi %81 saptanmıştır. Üstelik aynı çalışmada saptanan plazmada BKV PCR testinin sensitivitesi %61, spesifitesi %84 olarak belirlenmiştir.

Polyomavirüs taramasında genel yaklaşım, idrarda virüri araştırılması, Decoy hücre varlığı ya da idrar PCR testinde kopya sayısının $>7 \log_{10}$ kopya/mL olması durumunda plazmada viremi araştırılması aşamasına geçilmesidir. Transplantasyon sonrası tarama testlerinin uygulanma zamanı polyomavirüs nefropatisinin görülme zamanıyla paralellik göstermektedir. Öte yandan polyomavirüs takibinin transplantasyon sonrası 1 yıldan daha uzun süreyle sürdürülmesi önemlidir, çünkü geç dönemde, %18'e kadar çıkan oranlarda polyomavirüs nefropatisi görülebilmektedir [304,305]. AST-IDCOP, virüsünün ilk 3 ay iki haftada bir, 6. aya kadar ayda bir ve 2. yıla kadar üç ayda bir araştırılmasını önermektedir. Vireminin ise 9. aya kadar aylık, daha sonra 2. yıla kadar üç ayda bir araştırılması önerilmektedir. Ayrıca, sürveyans/protokol biyopsisi veya endikasyon biyopsisi yapılacağı zaman da, biyopsiden önce plazmada PCR ile BK virüs araştırılması önerilmektedir [10].

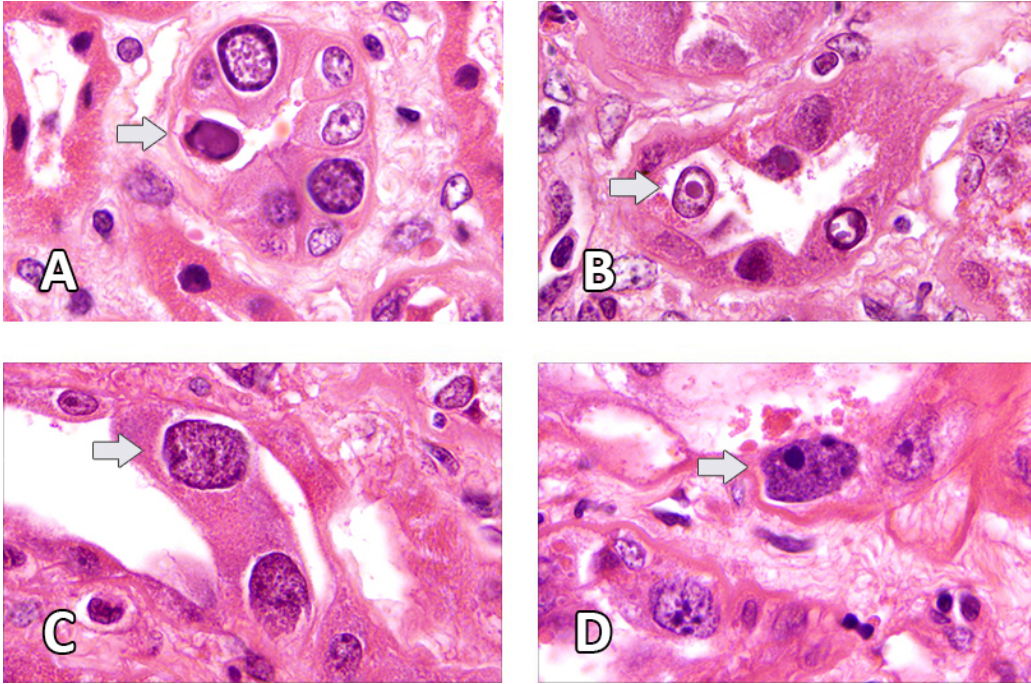
Plazmada PCR ile $>4 \log_{10}$ kopya/mL viral kopya sayısı saptanması durumunda klinik müdahale ya da biyopsi kararı, hastanın durumuna (rejektasyon ihtimali, ilaç toksisitesi, diğer hastalıklar, polyomavirüs nefropatisi derecesini belirleme) ve farklı merkezlerdeki yaklaşım farklılıklarına göre belirlenmektedir. Plazma viral kopya sayısının $<4 \log_{10}$ kopya/mL olduğu hafif viremi durumunun graft fonksiyonu üzerine etkisini araştırarak kısıtlı miktarda veri bulunmaktadır. Bir çalışmada düşük kopya sayısının ($<4 \log_{10}$ kopya/mL), viremi olmayan gruba göre, graft fonksiyonunda farklılığa yol açmadığı bildirilmiştir [306]. AST-IDCOP önerisine göre plazmada düşük kopya sayısı saptanması durumunda, spontan gerilemeyi ya da uzamış

viremiyi belirlemek için 3 hafta sonra plazmada PCR testi tekrarlanmalıdır. Ardışık testte $>3 \log_{10}$ kopya/mL kopya sayısı saptanması durumunda “probable” polyomavirüs nefropatisinden söz edilir. Bu durumda, akut rejeksiyon riski bulunmaması ya da bazal graft fonksiyonlarında bozulma olmaması halinde, rutin biyopsi önerilmemektedir.

H. HİSTOPATOLOJİ

Polyomavirüs nefropatisinin erken tanı ve tedavisinde çeşitli noninvaziv yöntemler oldukça yararlı olsa da, altın standart tanı yöntemi böbrek biyopsisidir. Böbrek biyopsisi, polyomavirüs nefropatisi tanısının yanı sıra, hastalığın derecesi ve eşlik etmesi muhtemel diğer hastalıklar hakkında da bilgi sağlar [12]. Fakat biyopside %10-30 oranında yanlış negatiflik olabileceği akılda tutulmalıdır. Renal medulla içeren en az iki biyopsi kuru elde edilmesi, yanlış negatiflik ihtimalini azaltmaktadır [18]. Bir çalışmada [307], biyopsinin medulla içermesinin, polyomavirüs tanısına ulaşma olasılığını yaklaşık 2 kat artırdığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada, biyopside medulla varlığının, biyopsi korunun uzunluğuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

BK virüsün hızlı replikasyonu sonucu, tubul epitel hücrelerinde lizis ve soyulma meydana gelir. Enfekte tubul epitel hücreleri genişler ve nükleuslarında hiperkromazi gelişir. Tubulit ve tubuler hasar izlenebilir. Biyopside tanı koydurucu en önemli bulgu intranükleer viral inklüzyon cisimleridir. İntranükleer inklüzyon cisimleri prodüktif viral enfeksiyonun tipik bir göstergesidir [62]. Sitoplazmik inklüzyon görülmez. Ayrıca mezenkimal, inflamatuvar ve endotelial hücreler polyomavirüse bağlı herhangi bir sitopatik bulgu göstermezler. Dört farklı tip intranükleer inklüzyon tanımlanmıştır (Resim 2). Farklı tipler tek başlarına bulunabileceği gibi bir arada da gözlemlenebilirler. En sık görülen tip 1 iken, en nadir olanı tip 2’dir. Işık mikroskopik olarak en kolay farkedilenler ise tip 1 ve 2’dir [62].



Resim 2: Polyomavirüs viral inklüzyon tipleri A: Tip 1, amorf, bazofilik, buzlu cam görünümünde inklüzyon cismi. B: Tip 2, çevresinde çoğunlukla inkomplet bir halo bulunan, santral yerleşimli, eozinofilik, granüler inklüzyon cismi. C: Tip 3, halo içermeyen, ince granüler inklüzyon cismi. D: Tip 4, kaba kümelenmiş, veziküler inklüzyon cismi (HE, 1000x) (41664-15, 5533-15 İTF Patoloji)

Polyomavirüs nefropatisinde renal tubuller ve toplayıcı duktuslar genellikle fokal olarak etkilenir ve sıklıkla viral sitopati etkileri distal nefronlarda ve medullada sınırlıdır, ki bu durum, PVN tanısı için medulla içeren iki kordan oluşan bir örneklemenin daha uygun ve yeterli olacağını göstermektedir [18,307]. Bowman kapsülünü döşeyen pariyetal epitel hücrelerinde de sitopatik değişiklikler görülebilir. Bu bölgede küçük “psödokresent” oluşumları izlenebilir. Polyomavirüs nefropatisinde görülebilen diğer glomerüler lezyonlar, glomerüler kapillerlerde dilatasyon, mezangial matrikste hafif genişleme ve glomerülonefrittir [15,16,18,308]. Polyomavirüs nefropatisinde glomerül tutulumu kötü prognozla ilişkilidir [309].

İnterstisyel inflamasyon çoğunlukla lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşur, buna eozinofiller de eşlik edebilir. İnterstisyumdaki plazma hücreleri tubul epitelini infiltre edebilir [13]. İnterstisyel inflamasyon genellikle enfekte tubuller çevresindedir [14–17]. İnflamatuar hücrelerin interstisyuma geçişi, kronik süreçte tubuler atrofi ve interstisyel fibrozisle sonuçlanan bir dizi reaksiyonu başlatır. PVN’de izlenen kortikal ya da medüller interstisyel inflamasyonun şiddeti, çok hafiften belirgin dereceye kadar değişkenlik gösterebilir [18–20]. Klasik, iyi forme nonnekrotizan granülomlar PVN’de nadiren izlenebilir [32,310,311]. İyi forme olmayan, belirli belirsiz granülom yapıları ise biraz daha sık (vakaların yaklaşık %15’inde) görülebilir [62].

Hastalığın erken dönemlerinde tubuler değişiklikler ve tipik intranükleer inklüzyonlar görülmeyebilir, interstisyel inflamasyon minimal olabilir. Bu vakalarda, biyopside polyomavirüs enfeksiyonu ancak immünhistokimyasal yöntemle saptanabilir. Şiddetli PVN’de ise çoğunlukla belirgin tubuler hasar, intranükleer inklüzyon cisimleri, tubul bazal membranlarında soyulma, interstisyel ödem ve mikst tipte inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür.

SV40 İmmünhistokimyasal İncelemesi

Simian virüs 40’ın large T antijenine (LTAg) bağlanan anti-SV40 antikoru, simian virüs 40, BK virüs ve JC virüs’ün yüksek genetik homolojisi sayesinde, immünhistokimyasal olarak ya da in situ hibridizasyon yöntemiyle, polyomavirüs nefropatisi tanısında kullanılabilir [312–314]. SV40 immünhistokimyasal incelemesi, PVN tanısında oldukça sensitif ve spesifik olup, özellikle viral sitopatik değişikliklerin belirgin olmadığı, hastalığın erken dönemlerinde, tanıda oldukça yardımcıdır. Ayrıca, son yıllarda geliştirilen farklı PVN klasifikasyonları, viral enfeksiyonun biyopsideki yaygınlığının belirlenmesi kriterine dayandığından, immünhistokimyasal olarak viral etkinin yaygınlığının güvenilir bir şekilde gösterilebilmesi oldukça önemli hale gelmiştir. Sar ve ark.’nın 2011 yılında, Banff Initiative for Quality Assurance in Transplantation (BIFQUIT) grubunun 2014 yılında gerçekleştirdiği iki geniş çaplı çalışmada, SV40 immünhistokimyasal incelemesinin uygulanabilirliği gösterilmiştir [21,22]. Çalışmaların sonuçlarına göre, SV40 immünhistokimyasal incelemesinin, hem boyanma yoğunluğu hem de boyanmanın yaygınlığı açısından, gözlemciler arası uyumu yüksektir. Boyanmanın yaygınlığına göre oluşturulacak bir derecelendirme sisteminin uygulanabilir olduğu belirtilmektedir.

Ayırıcı Tanı

Polyomavirüs nefropatisinin ayırıcı tanısında, transplante böbrekte morfolojik olarak benzer bulgulara yol açabilen çeşitli durumlar bulunmaktadır. Ayırıcı tanıya sıklıkla giren ve ayırıcının en önemli olduğu durum rejeksiyondur. Tubullerde viral sitopatik etkilerin görüldüğü alanlar dışında da yaygın tubulit varlığı, akut THAR lehinedir. Glomerülit, transplant glomerulopatisi ve endarterit PVN bulguları olmayıp, görülmesi halinde eş zamanlı bir rejeksiyonu akla getirmelidir. İnterstisyel inflamasyondaki lenfositlerin tiplendirilmesi, akut THAR ile ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Polyomavirüs nefropatisinde CD20 pozitif B lenfositler baskınken, akut THAR'da inflamasyonu daha yoğun olarak CD8 pozitif T lenfositler oluşturmaktadır [315,316]. Akut THAR'un bir göstergesi olan, tubul epitel hücrelerinde HLA-DR pozitifliğinin, polyomavirüs nefropatisinde bulunmadığını bildiren yayınlar olup, bu bulgu ayırıcı tanıda yararlı olabilir [317,318]. Öte yandan, HLA-DR pozitifliğinin, polyomavirüs nefropatisinin iyileşme döneminde geçici olarak görülebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur [316,319]. Bir çalışmada, plazma hücrelerinde IgG baskınlığının izlendiği rejeksiyonun aksine, polyomavirüs nefropatisinde IgM baskınlığının bulunması, ayırıcı tanıda yararlı bir bulgu olarak bildirilmiştir [320]. BDCA-1 pozitif dendritik hücrelerin inflamatuvar infiltrasyona, polyomavirüs nefropatisinde, rejeksiyona göre daha sık eşlik ettiği bildirilmektedir [321]. Fakat bu bulguların hiçbiri mutlak olmayıp, klinik, serolojik ve histomorfolojik tüm verilerin birleştirilmesiyle tanıya gidilmelidir.

Tedavi amaçlı immünsüpresyon dozunun azaltılması sonrası yapılan biyopsilerde, böbrek parankiminde, iyileşmeye bağlı bazı histolojik bulgular görülmektedir. Vireminin düşme trendine girmesiyle, biyopside, tubulit ve interstisyel inflamasyonda, öncesine göre artış izlenir. Bu durum vireminin sona ermesi sonrası bir süre devam eder, fakat zamanla azalır. Vireminin düşme trendine girdiği zaman dilimi, hem tubulitin derecesi ve yaygınlığının hem de interstisyel inflamasyonun en yüksek olduğu zamandır [322]. Ayrıca bu dönemde interstisyel inflamasyona plazma hücreleri yoğun bir şekilde eşlik eder [319]. Bu dönemde yapılan biyopsilerde HLA-DR immünhistokimyasal pozitifliğinin yüksek, SV40 pozitifliğinin düşük olduğu bildirilmektedir [319]. Bu bulgular, polyomavirüs nefropatisinin iyileşme dönemi morfolojik bulgularının nonspesifik oluşuyla birleşince, bu dönem alınan biyopsilerde, polyomavirüs nefropatisinin iyileşme dönemi ile akut THAR ayırıcısının oldukça zorlu olduğu söylenebilir.

İmmünsüprese bireylerde polyomavirüsler dışında, sitomegalovirüs (CMV), adenovirüs ve Epstein Barr Virüs (EBV) de böbrekte enfeksiyona yol açabilir ve BK virüsün neden olduğu sitopatik değişikliklere benzer bulgular oluşturabilir. Biyopside bu etkenler, her biri için spesifik immünhistokimyasal incelemeler uygulanarak kolaylıkla birbirinden ayrılabilir. Morfolojik olarak da bazı ipuçları bulunmaktadır. Örneğin, CMV ve adenovirüs sitoplazmik inklüzyona neden olabilirken, polyomavirüste sitoplazmik inklüzyon görülmez. Endotelial hücrelerde, yalnızca CMV sitopatik etkiler oluşturmaktadır. Parankimal nekroz ve interstisyel hemoraji diğer viral etkenlerde görülebilirken, polyomavirüs nefropatisinde beklenmez [62,323].

Ayırıcı tanıya giren bir diğer hastalık akut piyelonefrittir. PVN'nde interstisyel inflamasyonu oluşturan lenfosit ve plazma hücrelerinin aksine, akut piyelonefritte inflamatuvar

hücreler çoğunlukla polimorfonükleer lökositlerdir. Nötrofiller, ödematöz interstisyum içerisinde, tubul epitel hücreleri arasında ve tubul lümenlerinde izlenirler [324].

I.TEDAVİ

Günümüzde, polyomavirüs nefropatisinde etkisi kanıtlanmış, yaygın olarak kullanılan bir profilaksi ya da tedavi ajanı bulunmamaktadır. Polyomavirüs nefropatisinde genel yaklaşım immünsüpresif ilaç dozunu azaltmaktır. İmmünsüpresyonun kademeli olarak azaltılması, tedavide en etkili yöntemdir [10,23,24].

İmmünsüpresyonun azaltılması için endikasyonlar, (I) uzamış viremi (3 hafta arayla 2 defa ölçülen $>3 \log_{10}$ kopya/mL viremi) ("probable" PVN), (II) en az bir defa ölçülen $>4 \log_{10}$ kopya/mL viremi ("presumptive" PVN) ve (III) biyopsi ile kanıtlanmış PVN'dir. Bu durumlarda, eşlik eden bir akut rejeksiyon olmaması halinde immün süpresyonun azaltılması önerilmektedir [10].

İmmünsüpresif ilaç kombinasyonunun çeşitli merkezlerde farklı olması gibi, immünsüpresyon dozunu azaltma protokolü de merkezden merkeze farklılıklar göstermektedir [242,325]. En yaygın kullanılan 3 protokol: (a) antimetabolit ilacın (MMF, AZA) kesilmesi, vireminin sebat etmesi halinde CNI (Takrolimus, Siklosporin) dozunun azaltılması [25,326], (b) CNI ve antimetabolit ilaç dozunun birlikte azaltılması [327] ve (c) önce CNI dozunun daha sonra antimetabolit ilaç dozunun azaltılmasıdır [24,26]. Tüm bunlara ek olarak kortikosteroid dozu kademeli olarak azaltılır. Hangi stratejinin daha üstün olduğu günümüzde henüz belirsiz olup, rasyonel bir yorum için geniş çaplı kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. AST-IDCOP, bu stratejilerden herhangi birinin uygulanmasının ardından, serum kreatinin düzeyinin izlenmesi, en az iki haftada bir olacak şekilde, negatifleşinceye kadar viremi düzeyinin takibini önermektedir [10].

Polyomavirüs nefropatisinin tedavisinde, temel protokol dışında farklı immünsüpresif ajanların kullanımı da mümkündür. Örneğin, takrolimus tümüyle kesilip, düşük doz siklosporin kullanılabilir ya da kalsinörin inhibitörü bir ajan veya MMF yerine sirolimus tercih edilebilir. MMF'in kesilip, yerine leflunomidin kullanılması da bir seçenektir [10]. Çeşitli çalışmalarda siklosporin ve sirolimusun, polyomavirus nefropatisinin tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir [264,328–330]. Bir çalışmada takrolimusun BK virüse karşı aktivatör, siklosporin ve sirolimusun inhibitör etkisi bildirilmektedir [264]. Tedavide leflunomid kullanımının olumlu etkilerini bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte [331,332], graft sağ kalımına fayda sağlamadığı [333] ve yeterli immünsüpresyon seviyesi sağlamaması nedeniyle yüksek rejeksiyon oranlarına neden olduğunu [334] bildiren çalışmalar mevcuttur. Bir nükleozid analogu olan sidofovirin nefrotoksik etkisi bulunmaktadır. Bunun yanında, immünsüpresyon dozunun azaltılmasına ek olarak düşük doz sidofovir kullanımının polyomavirüs nefropatisi tedavisinde başarılı olduğu bildirilmektedir [335–337]. BK virüse karşı yüksek miktarda nötralizan antikor içerdiği bilinen [338] intravenöz immünglobülinin (IVIG), polyomavirüs nefropatisinde, özellikle immünsüpresyon azaltılmasına yanıt vermeyen vakalarda, viremide hızlı düzelme ve graft fonksiyonlarında daha iyi gidiş sağladığı bildirilmektedir [339–343]. Florokinolonların polyomavirüs nefropatisinde kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır. Bazı çalışmalarda [344,345] BK virüs replikasyonunu inhibe ettiği ve vireminin

azalmasında etkili olabileceği bildirilirken, deneysel bir klinik araştırmada klinik yararı gösterilememiştir [346] ve polyomavirüs nefropatisi tedavisinde etkili olmadığı düşünülmektedir [10].

Polyomavirüs nefropatisi ve akut rejeksiyon birlikteliği, tedavi açısından oldukça zorlu bir durumdur [24,25,347]. İmmünsüpresyonun yeniden artırılmasının akut rejeksiyona karşı önleyici olup olmadığı, bu amaçla hangi ilaçların kullanılması gerektiği ya da tedaviye ne zaman başlamak gerektiği tartışmalıdır ve günümüzde bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır [10].

Subklinik ya da klinik rejeksiyon tanısı konulması durumunda, dikkatli bir viremi takibi eşliğinde immünsüpresyonun artırılması yararlı olabilir. Akut AAR gelişmesi durumunda rituksimab ve plazmaferez tedavisi düşünülebilir [10]. İmmünsüpresif dozunun geçici olarak artırılması ve antirejeksiyon tedavisi uygulanmasının, rejeksiyon kontrolünde etkili olduğu, bunun yanında viremi düzeyinde ciddi bir artışa yol açmadığı bildirilmektedir [237,240,317,348]. Polyomavirüs nefropatisinin iyileşme döneminde, akut THAR'dan ayrılamayan morfolojik bulgulara sahip hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, herhangi bir anti-rejeksiyon tedavi uygulanmamasına rağmen, hastaların graft fonksiyonlarında bozulma olmadığı bildirilmiştir [319].

J. PROGNOZ

Polyomavirüs nefropatisi gelişen hastalarda %50'ye yaklaşan oranlarda graft kaybı meydana gelmektedir [28,29]. Bununla birlikte, güncel tarama ve tedavi protokolleri sayesinde, çoğu hastada, şiddetli nefropati gelişmeden, erken müdahale ve vireminin kontrol altına alınması sağlanabilmektedir [25–27]. Polyomavirüs nefropatisi ile eş zamanlı veya immünsüpresyon dozunun azaltılması sonrasında gelişen rejeksiyon atağı, sıklıkla akut hücresel rejeksiyon şeklinde olup graft sağ kalımı üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır [24,25,347]. Daha az sıklıkta görülen aktif antikor aracılı rejeksiyon, de novo donör spesifik antikor (DSA) üretiminin indüklenmesiyle meydana gelir. BK virüs böbrekte hasar oluşturarak direkt etkiyle DSA üretimine neden olduğu gibi, PVN tedavisi amacıyla immünsüpresyonun azaltılması da DSA gelişiminde etkilidir [349,350]. Geniş çaplı bir kohort çalışmasının sonuçlarına göre, polyomavirüs nefropatisi, de novo DSA gelişimi için bir risk faktörü olup, bu hastalarda, anlamlı oranda antikor aracılı rejeksiyon ve graft kaybı gelişmiştir [350]. İmmünsüpresyon dozunun azaltılması sonrasında gelişen akut rejeksiyon, graft kaybı riskini 3-6 kat arttırmaktadır [32,347].

Progresif polyomavirüs nefropatisi nedeniyle graftın kaybedilmesi sonrası retransplantasyon güvenilir bir şekilde uygulanabilmektedir. Çalışmalarda 3 yıllık sağ kalım %93 olarak bildirilmekte olup, rekürren PVN ortalama %6-10 oranında izlenmektedir [351–356].

K. POLYOMAVİRÜS NEFROPATİSİNDE PROGNOZU ÖNGÖRMEDE HİSTOLOJİK BULGULARIN YERİ

Polyomavirüs nefropatisi tanısında böbrek biyopsisi önemli bir rol oynamaktadır. Çeşitli noninvaziv yöntemler polyomavirüs enfeksiyonunu yüksek doğrulukla ortaya koyabilse de, allograft böbreğin durumu hakkında bilgi vermesi ve akut rejeksiyon, ilaç toksisitesi gibi, eş zamanlı başka hastalıkların tanımlanabilmesi, biyopsinin avantajlarından. Klinik gidişatı belirleyebilecek histolojik bulguların tanımlanması, son 20 yıldır polyomavirüs nefropatisi alanında araştırma konusudur. Graft disfonksiyonunu önceden belirlemek ve graft kaybı riskini graft kaybı henüz gelişmeden tahmin edebilmek, erken müdahale sayesinde daha iyi bir graft sağ kalımı sağlayabilir. Polyomavirüs nefropatisinin tedavisinde, güvenilir ve etkinliği kanıtlanmış tek tedavi şekli immünsüpresyon dozunun azaltılması olup, hasta popülasyonunun heterojenitesi nedeniyle, ilaç dozunun ne kadar azaltılması gerektiğine dair günümüzde yaygın olarak kabul gören bir protokol bulunmamaktadır. Bu nedenle, hangi hasta grubunda hangi tedavi protokolünün uygulanması gerektiği, polyomavirüs nefropatisinin derecelendirilmesi sonrası, bu gruplarda yapılacak olan klinik çalışmalarla aydınlatılabilir.

Klinik gidişatı ön görmede histolojik bulguların önemine değinen ilk çalışmalar, 2001 ve 2004 yıllarında Drachenberg ve ark. tarafından yayımlanmıştır [18,292]. Bu çalışmalarda, biyopside izlenen sitopatik değişikliklere eşlik eden interstisyel inflamasyon, interstisyel fibrozis ve tubuler atrofinin varlığı ve yaygınlığı baz alınarak PVN'ne ait 3 histolojik patern belirlenmiştir (Tablo 7). Buna göre (i) sitopatik değişikliklere eşlik eden inflamasyon olmaması veya minimal inflamasyon patern A, (ii) sitopatik değişikliklere eşlik eden yaygın inflamasyon patern B ve (iii) sitopatik değişikliklerin çok seyrek görüldüğü, yaygın interstisyel fibrozis ve tubuler atrofinin izlendiği durum patern C olarak belirlenmiştir.

Tablo 7. Drachenberg Tarafından Tanımlanan PVN Paternleri [18,292]

Patern A	-Değişken oranda sitopatik değişiklikler -İnterstisyel inflamasyon ve tubuler atrofi yok veya minimal
Patern B	-Değişken oranda sitopatik değişiklikler -Yamasal ya da diffüz, belirgin interstisyel inflamasyon ve tubuler atrofi: B1: Bulgular biyopsinin <%25'inde sınırlı B2: Bulgular biyopsinin %25-50'sinde sınırlı B3: Bulgular biyopsinin >%50'sinde izlenir
Patern C	-Sitopatik değişiklikler genellikle hafif -Yaygın ve şiddetli tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis -Belirgin interstisyel inflamasyon

2001 yılındaki ilk çalışmada [292], ilk biyopsisinde patern A izlenen 19 hastanın 2'sinde, patern B izlenen 35 hastanın 10'unda graft kaybı gerçekleşmiştir. Çalışmada ayrıca hastaların takip biyopsileri de değerlendirilmiş, ilk biyopside patern A izlenen hastaların 5'inin patern B'ye, 1'inin patern C'ye progrese olduğu, ilk biyopside patern B izlenen hastaların, 14'ünün fokal natürde patern B'den, diffüze transforme olduğu, 7'sinin patern C'ye progrese olduğu görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmada, patern B izlenen hastalarda, patern A'ya kıyasla daha çok graft kaybı olduğu ve patern B izlenen hastaların daha kötü paterne progresyon riskinin patern A'ya kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada yalnızca paternler arasında klinik gidiş farkı gösterilmemiş, aynı zamanda hastalığın zamana bağlı histolojik gelişimi de belirlenmiştir. 2004 yılındaki 2. çalışmada [18], patern B, interstisyel inflamasyonun yaygınlığına bağlı olarak 3 dereceye ayrılmış (B1: interstisyel inflamasyon biyopsi korunun <%25'inde, B2: %25-50'sinde, B3: >%50'sinde), paternler, hastalığın ilerleyen dönemleri şeklinde kabul edilmiştir. Bu çalışmada da paternler, vireminin negatifleşmesi ve graft sürvisiyle korelasyon göstermiştir.

PVN'nde histolojik bulguların önemine dikkat çeken ilk çalışmalardan bir diğeri, Buehrig ve ark.'nın 2003 yılında yayımlanan çalışmasıdır [27]. Çalışmada protokol ve endikasyon biyopsileri karşılaştırılmış, ilk PVN tanısı alan biyopsilerde, İFTA skorlarının, endikasyon biyopsilerinde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, hastaların tanı ve takip biyopsileri incelenmiş, protokol biyopsisi yapılan hastalarda PVN şiddetinin takip biyopsilerinde azaldığı, hatta negatifleştiği, endikasyon biyopsisi yapılan hastalarda PVN şiddetinin takip biyopsilerinde değişmediği, hatta arttığı gösterilmiştir. Çalışmada, erken ve geç dönem PVN histolojik bulgularının tanımlanmasının önemli olduğu ve erken tanının sürviye olumlu katkı sağladığı belirtilmektedir.

2003 yılında İsviçre'nin Basel şehrinde, transplantasyon alanında çalışan, pek çok farklı ulustan araştırmacının katıldığı, polyomavirüs nefropatisi hakkındaki güncel bilgilerin paylaşıldığı bir toplantı gerçekleştirilmiş olup, toplantının konsensus kararları 2005 yılında yayımlanmıştır [242]. Konsensus kararlarına göre, transplante böbrek biyopsilerinde, patoloji raporunda, viral sitopatik değişikliklerin korteks veya medulla yerleşiminin ve Banff skorlarının yanı sıra, PVN'nin paternlere göre derecesinin de belirtilmesi önerilmiştir. Drachenberg'in tanımladığı inflamasyon ve İFTA kriterlerine ek olarak, viral sitopati derecesinin yaygınlığının da, paternlerin belirlenmesinde kriter olarak kullanılması önerilmiştir. Tanımlamaya göre, biyopsi korunun %10'undan azında izlenen sitopatik değişiklikler minimal, %10-25 arası hafif, %26-50 arası orta, %50'den fazlası ağır derecede sitopatik değişikliklerdir. Buna göre, minimal/hafif sitopatik değişiklikler patern A, hafif/orta/ağır sitopatik değişiklikler patern B için tanımlanmış, patern C'de herhangi bir sitopati derecesi olabileceği belirtilmiştir.

Gaber ve ark.'nın 2006'da yayımlanan, Drachenberg'in tanımladığı morfolojik paternleri baz alarak gerçekleştirdiği çalışmasında, paternler arasında, interstisyel inflamasyon, tubulit ve kronisite skorları, akut tubuler nekroz gelişme ihtimali ve tanı anında serum kreatinin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Serum kreatinin değerlerinde %30'dan fazla artış (graft disfonksiyonu) ve graft kaybı oranları, paternler arasında farklılık göstermemiştir [357].

Wen ve ark.'nın, PVN ve PVN-dışı böbrek biyopsilerini değerlendirdiği 2007 yılındaki çalışmasında [358], patern A ve B1, PVN'nin erken dönemi, patern B2, B3 ve C ise geç dönemi olarak tarif edilmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde graft kaybının daha az, geç dönemlerinde ise daha fazla olduğu belirtilmektedir.

Amerikan Transplantasyon Derneği Enfeksiyöz Hastalık Uygulamaları Grubu'nun (AST-IDCOP) 2009 ve 2013 yıllarındaki kılavuzlarında [359,360], PVN'nin, Drachenberg tarafından tanımlanan [18] ve sonrasında çeşitli düzenlemeler yapılan [242,361] histolojik paternlere göre sınıflandırılması önerilmiş, paternler arasında graft kaybı açısından anlamlı fark olduğu belirtilmiştir (Tablo 8). AST'nin 2019'da yayımlanan son kılavuzunda da, 2009 ve 2013'tekine benzer bir klasifikasyon şeması önerilmektedir. 2019'daki şemada, patern B'nin alt gruplarının belirlenmesinde, sitopatik değişiklikler ile tubuler atrofi ve interstisyel fibrozisin yaygınlığı kriteri kaldırılmış olup, yalnızca interstisyel inflamasyonun yaygınlığı göz önünde bulundurulmaktadır [10].

Tablo 8. Amerikan Transplantasyon Derneği Tarafından Önerilen PVN Paternleri
[10,359,360]

Patern A	-Biyopsinin <%25'inde sitopatik değişiklikler -Biyopsinin <%10'unda interstisyel inflamasyon -Biyopsinin <%10'unda tubuler atrofi -Biyopsinin <%10'unda interstisyel fibrozis
Patern B*	-Biyopsinin >%10'unda, değişken oranda sitopatik değişiklikler ve interstisyel inflamasyon: B1: %11-25 B2: %26-50 B3: >%50 -Biyopsinin <%50'sinde değişken oranda tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis: B1: ≤%10 B2: %11-25 B3: %26-50
Patern C	-Değişken oranda sitopatik değişiklikler ve interstisyel inflamasyon -Biyopsinin >%50'sinde tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis

*2019'daki şemada, patern B'nin alt gruplarının belirlenmesinde, sitopatik değişiklikler ile tubuler atrofi ve interstisyel fibrozisin yaygınlığı kriteri kaldırılmış olup, yalnızca interstisyel inflamasyonun yaygınlığı göz önünde bulundurulmaktadır [10].

PVN'nin derecelendirilmesinde, bu döneme kadar, çeşitli farklılıklar olmakla birlikte, genellikle interstisyel inflamasyonun derecesi, sitopatik değişikliklerin ve kronisite bulgularının yaygınlığı göz önünde bulundurulmuştur [19,361]. PVN gelişen böbrekte tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi kronik hasar bulgularının, graft sağ kalımı ile yakından ilişkili oluşu bu yaklaşımın makul bir nedeni olabilir [27,362]. Ayrıca, interstisyel inflamasyon derecesi ile viral sitopatinin yaygınlığının korele olması ve *i* skorunun hastalık progresyonuyla ilişkili olması,

interstisyel inflamasyonun, derecelendirmeye katkısı olabileceğini gösteren bulgulardır [357,363]. Öte yandan, 2009 yılında gerçekleşen 10. Banff konferansında, interstisyel inflamasyonun dahil edilmediği ve tubul epitel hücre nekrozunun göz önünde bulundurulduğu bir derecelendirme sistemi önerilmiştir [97]. Buna göre evre A, tubul epitel hücrelerinde nekroz görülmezsizin, erken dönem sitopatik değişiklikleri, evre B, tubul epitel hücrelerinde nekrozun izlendiği aktif nefropati dönemini, evre C ise, sklerotik değişikliklerin gözlemlendiği geç dönemi temsil etmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. Banff 2009 Tarafından Önerilen PVN Paternleri [97]

Evre A	-Değişken oranda viral replikasyon (intranükleer inklüzyon, SV40 pozitifliği) -Tubul epitel hücre nekrozu veya tubul bazal membranında soyulma yok veya minimal oranda (≤ 2 epitel hücre sırası) -Banff <i>ci</i> ve <i>ct</i> skoru <3
Evre B	-Değişken oranda (genellikle belirgin) viral replikasyon -Belirgin tubul epitel hücre nekrozu veya tubul bazal membranında soyulma (akut tubuler hasar) -Banff <i>ci</i> ve <i>ct</i> skoru <3
Evre C	-Banff <i>ci</i> ve <i>ct</i> skoru 3

Banff Çalışma Grubu'nun 2009 PVN derecelendirmesinin gözlemciler arası uyum çalışmasının sonuçları, 2011 yılında Sar ve ark. tarafından yayımlanmıştır [21]. Çalışmaya göre, PVN evreleri için gözlemciler arası uyum κ değeri 0.47 (95% CI, 0.35-0.60; $p < 0.001$) olup, orta derecede uyumluluk saptanmıştır. Ayrıca, sitopatik değişiklikler ve SV40 immünohistokimyasal incelemesi ile virüs ile enfekte tubul oranı değerlendirilerek, biyopsideki viral yük miktarı hesaplanmış, 3'lü (≤ 1 , %1-10 ve > 10) ve 4'lü (≤ 1 , %1-5, %5-15 ve > 15) derecelendirme sistemi belirlenmiştir. Gözlemciler arası uyum κ değeri 3'lü derecelendirme için 0.72, 4'lü derecelendirme için 0.76 olup, viral yük belirlenmesinde önemli ölçüde uyumluluk saptanmıştır. Bununla birlikte, çalışmada, Banff Çalışma Grubunun derecelendirme sistemi kullanılarak evre A ve B grubu hastalar karşılaştırılmış, graft kaybı açısından anlamlı fark saptanmıştır. Tanı anında serum kreatinin düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte, evre B hastalarda biraz daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.064$).

Masutani ve ark., 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada [363], Banff Çalışma Grubu'nun 2009 PVN derecelendirmesini, Amerikan Transplantasyon Derneği'nin 2009 yılında yayımladığı kılavuzda yer alan derecelendirme kriterlerini ve Drachenberg'in 2001 yılında tanımladığı ilk derecelendirme kriterlerini kullanarak oluşturdukları paternlerin klinik özelliklerini değerlendirmişlerdir. Her üç derecelendirme sisteminde de paternler arasında graft sağ kalımı açısından anlamlı fark saptanmıştır. Paternler arasında, tedaviye yanıt açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber, patern A grubunda biraz daha fazla yanıt alınmıştır. Çalışmada ayrıca SV40 pozitif tubul oranı değerlendirilmiş, (< 1 , %1-10 ve > 10), pozitif tubul oranı ile graft sağ kalımı ya da tedaviye yanıt arasında korelasyon bulunmamıştır. Graft kaybı

ile, erkek cinsiyet, kreatinindeki artış miktarı, *i* skoru, *ci* skoru ve *ct* skoru korelasyon göstermiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak, interstisyel inflamasyon ve fibrozisin PVN klinik gidişatı için önemli parametreler olduğu, bu nedenle PVN sınıflamasında bu parametrelerin yer alması gerektiği savunulmuştur.

Banff Çalışma Grubu'nun 2009 derecelendirmesinin klinik parametrelerle korelasyonunun değerlendirildiği iki diğer çalışma da Mohamed ve ark.'nın 2016 yılında, Sanders ve ark.'nın 2019 yılında yayımladıkları araştırmalarıdır. Mohamed ve ark.'nın çalışması temel olarak PVN ve eş zamanlı PVN ve AAR varlığının karşılaştırılması için kurgulanmış olmakla birlikte, biyopsiler paternlere göre gruplandıklarında, paternler arasında hiçbir klinik parametre açısından anlamlı fark saptanmamıştır [364]. Sanders ve ark.'nın çalışmasında ise, polyomavirüs nefropatisi tanısı almış 20 hastanın biyopsileri değerlendirilmiş, graft kaybı, biyopsi anında viremi düzeyi ve klinik gidiş ile histolojik özellikler arasında korelasyon saptanmamıştır [365].

Son önerilen PVN klasifikasyonu olan ve 2019 Banff sınıflamasında yerini alan derecelendirme sistemi, ilk olarak, 2013'teki 12. Banff konferansında tartışılmıştır [31,99]. Bu sınıflamada, morfolojik ya da SV40 pozitifliği ile saptanan enfekte tubullerin, tüm tubullere oranı (*pvI* skoru) ve interstisyel fibrozis (*ci*) skoru değerlendirilmektedir. Skorlamada *pvI*0 negatif, *pvI*1 ≤%1 tubul, *pvI*2 %1-10 tubul, *pvI*3 ≥%10 tubul olarak derecelendirilmekte, *ci* skorlaması için güncel Banff skorlaması kullanılmaktadır. Sınıflamaya göre, *pvI*1 ve *ci*0 ya da *ci*1 olması durumunda PVN sınıf 1, *pvI*3 ve *ci*2 ya da *ci*3 olması durumunda PVN sınıf 3 olarak, aradaki diğer skor kombinasyonları da PVN sınıf 2 olarak kabul edilmektedir (Tablo 10).

Tablo 10. Banff 2019 Polyomavirüs Nefropatisi Sınıflaması [31,99]

Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3
<i>pvI</i> 1 <i>ci</i> 0-1	<i>pvI</i> 1 <i>ci</i> 2-3 <i>pvI</i> 2 <i>ci</i> 0-3 <i>pvI</i> 3 <i>ci</i> 0-1	<i>pvI</i> 3 <i>ci</i> 2-3

12. Banff konferansında önerilen PVN klasifikasyonunun klinik gidişatı öngörmedeki başarısı, çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Drachenberg ve ark.'nın, PVN tanısı alan hastalarda, tanı biyopsisi ve ardışık takip biyopsilerini değerlendirdiği, 2017 yılında yayımlanan geniş çaplı araştırmada, histolojik parametreler değerlendirilmiş, ayrıca PVN'nin doğal seyri ortaya konmuştur [32]. Hastalığın seyri sırasında, farklı zamanlarda alınan biyopsilerde büyük klinikopatolojik dalgalanmalar olabildiğinden, tek bir biyopsinin histolojik bulgularıyla klinik gidişi ön görmenin zor olacağından bahsedilmektedir. Çalışmada, Drachenberg'in 2004 yılında tanımladığı paternler, Banff 2009'da ve son Banff klasifikasyonunda tanımlanan PVN sınıfları, birbiriyle ve klinik parametrelerle karşılaştırılmıştır. Patern A ve sınıf 1 birbiriyle korele iken, patern C ve sınıf 3 arasında ciddi uyumsuzluk gözlenmiştir. Her üç klasifikasyonun grupları ile

graft sağ kalımı arasında korelasyon bulunmamakta olup, diğer hiçbir klinik parametre ile de anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmada ayrıca, SV40 ile tubullerin boyanma paternleri, devamlı ve fragmente olarak gruplanmıştır. Devamlı boyanma paterni, ağırlıklı olarak ilk biyopside görülürken, fragmente boyanmalar daha çok takip biyopsilerinde izlenmiştir. Tüm PVN klasifikasyonlarında hastalığın geç dönemi (patern C ya da sınıf 3) yüksek *ci* skoru ile ilişkilidir. Bu çalışmada sınıflar arasında graft sağ kalımı açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte, ilk biyopsiden ikinci biyopsiye *ci* skorundaki değişim, graft kaybı için anlamlı bulunmuştur. Aksine, her biyopsi için ayrı ayrı *ci* skorları, graft fonksiyonu ya da kaybıyla ilişkili bulunmamıştır.

Öte yandan, Banff Çalışma Grubu'nun, 2018 yılında yayımladığı, çok merkezli, geniş çaplı kohort çalışmasının sonuçlarına göre, ilk olarak, 2013'teki 12. Banff konferansında önerilen son Banff PVN klasifikasyonunun, graft fonksiyonu ve sağ kalımını başarılı bir şekilde öngördüğü bildirilmiştir [30]. Çalışmada, farklı ülkelerdeki çeşitli merkezlerden 192 hastaya ait allograft biyopsileri incelenmiş, histolojik bulgular ve klinik parametreler değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, serum kreatinin değerindeki zaman içindeki artış, bazı parametrelerle korele bulunmuştur: *pvl* skoru ($p<0,001$), ışık mikroskopik olarak viral inklüzyon cisimlerinin varlığı ($p<0,001$), *ci* skoru ($p=0,004$), tanı anında PCR ile plazma BKV düzeyi ($p=0,01$) ve *ti* skoru ($p=0,04$). Benzer parametreler graft sağ kalımı ile karşılaştırıldığında, *ci* skoru ($p=0,02$), *pvl* skoru ($p=0,03$) ve *ti* ($p=0,04$) skoru ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Çeşitli parametrelerin kombinasyonlarının, serum kreatinin düzeyleri ve graft kaybı ile ilişkisi değerlendirilerek, prognozu en iyi belirleyen, *pvl* ve *ci* skorlarının kombinasyonu olduğu görülmüştür. Bu istatistiksel bulgu, Banff PVN klasifikasyonuna temel oluşturmuştur. Bu iki skor kullanılarak oluşturulan sınıflara göre, hastaların %25'i sınıf 1, %63'ü sınıf 2 ve %12'si sınıf 3 olarak gruplanmıştır. Üç PVN sınıfının, serum kreatinin düzeyleri ve graft sağ kalımı açısından anlamlı olarak birbirinden ayrıldığı gösterilmiştir. Sınıflar arasında, enfeksiyonun natürüne yönelik de bazı farklılıklar bulunmaktadır: İntranükleer inklüzyon yokluğu (enfeksiyon kanıtı olarak yalnızca SV40 pozitifliği) en sık sınıf 1'de, en az sınıf 3'te belirlenmiştir. Enfeksiyon kanıtı bulguların yalnızca 1 biyopsi korunda görüldüğü hastalar, en çok sınıf 1'de yer alırken, sınıf 3'e doğru azalma göstermiştir. Medullada sınırlı hastalığı bulunan hastalar da benzer şekilde daha çok sınıf 1'de yer almaktadır. Ayrıca interstisyel inflamasyon ve tubulit skorları sınıf 1'den sınıf 3'e doğru artış göstermiştir. Sınıfların klinik prezentasyonları değerlendirildiğinde, transplantasyon sonrası PVN gelişme süreleri ve bazal serum kreatinin düzeyine göre kreatininde artış miktarı açısından farklılık saptanmıştır. Sınıf 1'de yer alan hastalar transplantasyon sonrası daha kısa sürede PVN tanısı alırken (ortalama 18 hafta), sınıf 2 ve 3'teki hastalar daha geç dönemde tanı almıştır (ortalama 30 ve 54 hafta) ($p<0,01$). Sınıf 1'deki hastalarda serum kreatinin düzeyleri, bazalden biyopsi anındaki değerlere ortalama 0,3 mg/dl artış gösterirken, sınıf 2'de bu artış ortalama 0,6 mg/dl, sınıf 3'te 0,8 mg/dl'dir ($p<0,001$). Sınıf 1'deki hastaların %33'ünde serum kreatinin düzeyi bazale göre %15'ten daha az artış gösterirken, bu oran sınıf 2'de %17, sınıf 3'te %0'dır ($p=0,002$). Sınıflar arasında tanı sonrası graft fonksiyonlarında da anlamlı farklar bulunmaktadır. Tanı sonrası 24. ayda ölçülen serum kreatinin seviyeleri değerlendirildiğinde, sınıf 1'deki hastalarda ortalama 0,4 mg/dl artış izlenirken, sınıf 2'de 1 mg/dl, sınıf 3'te 4,8 mg/dl artış belirlenmiştir. Bazal serum kreatinin değerinin etkisi ortadan kaldırılarak yapılan istatistiksel analizde, hem 12. hem

de 24. aydaki serum kreatinin artışının, sınıf 2’de sınıf 1’e göre ve sınıf 3’te sınıf 1’e göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. En çarpıcı fark sınıf 1 ile 3 arasında izlenmiştir. İstatistiksel analizi etkileyebilecek, akut rejeksiyon, rekürren hastalık, sepsis, kardiyovasküler komplikasyonlar, malignite gibi ek hastalığa sahip olan hastalar çıkarılarak tekrarlanan analizlerde de sonuçlar benzerdir. Graft kaybı oranları sınıf 1’de %16, sınıf 2’de %31, sınıf 3’te %50 olarak saptanmıştır ($p=0,004$). Akut rejeksiyon ya da graft kaybına neden olabilecek başka ek hastalığa sahip olan hastalar çıkarılarak tekrarlanan analizde, graft kaybı açısından, sınıflar arasındaki fark bir miktar azalmaktadır ($p=0,01$). Sonuç olarak, bu çalışmanın sonuçlarına göre, Banff PVN klasifikasyonu, tanı anı ve tanı sonrasında graft fonksiyonları ile graft kaybını öngörmeye başarılı bir model olarak sunulmakta olup, Banff Polyomavirus Nefropatisi Çalışma Grubu tarafından, bu klasifikasyonun kullanılması önerilmektedir.

Bunun yanında, 2019 ve 2021 yıllarında yayımlanan üç çalışmada, Banff PVN sınıflarının klinik parametrelerle korelasyonu gösterilememiştir [33,34,37]. Malik ve ark.’nın çalışmasında, sınıf 1 grubuna dahil olan yalnızca 1 hasta olması nedeniyle, sınıf 2 ve 3 karşılaştırılmış, klinik ve laboratuvar parametreler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fakat bu durum, çalışmadaki vaka sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir. Bouatou ve ark.’nın 2 farklı merkezden 50 hastaya ait, PVN tanısı almış biyopsileri değerlendirdiği çalışmada ise, hastalar son Banff PVN klasifikasyonu yanı sıra daha önce önerilen klasifikasyonlara göre gruplanmıştır. Klinik gidişatın belirleyicisi olarak glomerüler filtrasyon hızı ve graft kaybı değerlendirilmiş, hem son Banff PVN klasifikasyonu hem de önceki klasifikasyonlarla klinik veriler arasında korelasyon saptanmamıştır. Kowalewska ve ark.’nın, PVN tanısı almış 124 vakaya ait biyopsileri değerlendirdiği çalışmasında, Banff PVN Sınıflaması, graft kaybı riskini ön görmede başarısız bulunmuştur. Sınıf 3’e dahil olan hastalar en kötü klinik gidişatı göstermekle birlikte, sınıf 1 ve 2 arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmada sınıf 3’e dahil olan hastalardaki graft yaşının diğerlerine göre anlamlı yüksek olmasının, graftta fibrozis gelişimi ve fibroze bağlı yüksek graft kaybı oranını açıklayabileceği belirtilmektedir. Sınıflar arasında klinik parametrelerde anlamlı fark bulunamamış olup, anlamlı fark saptanan histolojik parametreler, total inflamasyon ve i-İFTA skorları olmuştur.

Öte yandan, Nickleit ve ark.’nın 2020’de gerçekleştirdiği çok merkezli çalışmada, Banff Çalışma Grubu’nun PVN klasifikasyonunun klinik parametrelerle korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur [35]. Çalışmaya 3 farklı merkezden, 2009 sonrasında böbrek transplantasyonu uygulanmış 99 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada, daha önce gerçekleştirilen çoğu klasifikasyon çalışmasından farklı olarak, güncel klinik yaklaşımları daha iyi temsil ettiği düşünülen, daha yakın tarihli transplantasyon hastalarının biyopsileri değerlendirilmiştir. Transplantasyon sonrası PVN tanısına kadar geçen süre, PVN sınıfları arasında oldukça farklılık göstermiştir ($p=0,004$). Tanı anındaki serum kreatinin düzeylerinin bazal değerlere göre değişimi de sınıflar arasında anlamlı farklılık göstermekte olup, sınıf 1’de bazale göre ortalama artış %11, sınıf 2’de %36, sınıf 3’te %43’tür ($p=0,001$). Benzer şekilde, tanı anında graft fonksiyonları stabil seyreden hastaların oranı sınıf 1’de %53, sınıf 2’de %26, sınıf 3’te %18 saptanmıştır ($p=0,007$). Allograft fonksiyonlarının 24 aylık izleniminde sınıflar arasında anlamlı farklar belirlenmiştir. 24. ayda ölçülen serum kreatinin değerleri, sınıf 1’de ortalama 1,75 mg/dl, sınıf 2’de 2,16 mg/dl, sınıf 3’te 2,66 mg/dl olup, sınıf 1 ile 2 arasında ($p=0,037$) ve sınıf 1 ile 3 arasında ($p=0,013$) 24. aydaki serum kreatinin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Graft kaybıyla ilişkili

olabilecek ek hastalıklara sahip hastaların çıkarılması sonrası yapılan istatistiksel analizlerde, sınıflar arasındaki farklar daha da artmaktadır. İzlem süresince graft kaybı en sık sınıf 3'te, en az sınıf 1'de saptanmış olup, ek hastalıklara sahip hastaların çıkarılması sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiştir ($p=0,03$).

Banff Çalışma Grubu'nun PVN klasifikasyonunun valide edildiği yakın tarihli bir başka çalışma da Wang ve ark.'nın 2021'de yayımladığı çalışmasıdır [36]. Çalışmada, PVN sınıfları arasında, 1 yıllık graft sağ kalımı açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Polyomavirüs nefropatisi gelişen hastalarda, klinik prezentasyon ve tedaviye yanıtın oldukça farklı oluşu, güvenilir prognostik parametrelere ihtiyacı doğurmaktadır. Biyopside izlenen histolojik bulguların klinik parametreler ile ilişkisinin aydınlatılması, hastalığın kontrolü ve daha iyi bir graft sağ kalımı sağlayacaktır. Günümüzde, bu alanda yapılmış ve farklı merkezlerce valide edilmiş geniş çaplı çalışmalar olmakla birlikte, histolojik-klinik korelasyonun gösterilemediği çalışmalar da bildirilmiştir. Bu nedenle, polyomavirüs nefropatisinin klasifikasyonuna katkı sağlayacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

BÖLÜM III

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

2002-2020 yılları arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilmiş, 1645 hastaya ait 2175 transplante böbrek biyopsisi arasından, biyopsiyle PVN tanısı almış 70 hastaya ait 110 biyopsi tespit edildi. Bu hastalar arasından aşağıdaki kriterleri karşılayanlar çalışmaya dahil edildi:

- 1) Graft sağ kalım bilgisine ulaşılabilenler
- 2) İmmünohistokimyasal olarak SV40 ile en az 1 tubulde boyanma saptananlar

Bu yıllar arasında birimimizde PVN tanısı almış 8 hasta, graft sağ kalım ve serum kreatinin düzeyi bilgilerine ulaşamadığından; 2 hasta, SV40 ile immünohistokimyasal olarak pozitiflik elde edilemediğinden çalışmadan dışlandı. Sonuç olarak kriterleri karşılayan 60 hastaya ait 99 biyopsi çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların transplantasyon sonrası PVN tanısı alan ilk biyopsilerine (indeks biyopsi) ek olarak, PVN tanısından önce veya sonra alınmış, birimimizde bulunan tüm takip biyopsileri de incelendi.

Bu hasta grubu içerisinde PVN'ye ek olarak herhangi bir zamanda akut rejeksiyon veya rejeksiyon kuşkusu (akut T hücre aracılı rejeksiyon, akut antikor aracılı rejeksiyon, borderline değişiklikler ya da akut antikor aracılı rejeksiyon kuşkusu) tanısı bulunan hastalar da çalışmaya dahil edildi (Akut rejeksiyon varlığı, çalışmadan dışlama kriteri olarak belirlenmedi). Bununla birlikte, PVN tanısı sırasında akut rejeksiyon bulunan hastalar ve herhangi bir zamanda akut rejeksiyon bulunan hastalar ayrı ayrı çalışma grubundan çıkarılarak istatistiksel analizler tekrarlandı.

II. Klinik Parametreler

Hastalara ait demografik veriler, donör, graft ve transplantasyona ilişkin bilgiler, panel reaktif antikor ve donör spesifik antikor gelişimine ait veriler, serum kreatinin düzeyi, serum ve idrarda BKV kopya sayısı, graft fonksiyonu ve graft kaybına ilişkin veriler ve uygulanan medikal tedaviye ait bilgiler, hastalara ait klinik kayıtlardan elde edildi. Transplantasyon öncesi indüksiyon terapisi uygulanan ve uygulanmayan hastalar, indüksiyon için kullanılan ilaçlar ve transplantasyon sonrası immünsüpresyon amacıyla kullanılan ilaçlar belirlendi. Tüm hastalarda PVN tanısı sonrası immünsüpresyon dozu azaltılmış olup, buna ek olarak, m-TOR inhibitörü ilaçların kullanımına ilişkin detaylar ve PVN tedavisi amaçlı sidofovir kullanılan hastalar belirlendi.

Hastada hemodiyaliz ihtiyacı gelişmesi "graft kaybı" olarak değerlendirildi ve graft kaybı tarihi olarak hemodiyalizin ilk uygulandığı tarih kabul edildi. Graft kaybı gelişen hastaların graft kaybı sonrasındaki aylara ait serum kreatinin düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi amacıyla, graft kaybindan sonraki serum kreatinin düzeyleri için graft kaybı anında ölçülen serum kreatinin düzeyleri kullanıldı.

Hastalar ve gruplar arasında serum kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla, bazal serum kreatinin düzeyleri (Kre[bazal]), indeks biyopsi sırasındaki (Kre[indeks]) ve biyopsi sonrası 1, 3, 6 ve 12. aydaki serum kreatinin düzeyleri (Kre[1ay], Kre[3ay], Kre[6ay], Kre[12ay]) belirlendi. Kre[bazal] olarak, indeks biyopsiden 6 ay öncesine kadar olan dönemdeki en düşük değer kabul edildi. Ayrıca, indeks biyopsi sonrası 12 aylık dönemdeki en yüksek serum kreatinin değeri (Kre[maks]) belirlenip, bazalden en yüksek değere değişim oranı (Δ bazal-maks) hesaplandı.

İmmünsüpresyon dozunun azaltılmasına verilen klinik yanıt, Kre[bazal], Kre[indeks] ve Kre[1ay] düzeylerinin karşılaştırılması ile değerlendirildi. Bu değerler arasındaki değişim, yüzde olarak hesaplandı. Bazalden biyopsi sırasındaki değere artış yüzdesi (Δ bazal-indeks), “serum kreatinin değeriindeki yükselme”, Δ bazal-1ay ile Δ bazal-indeks arasındaki fark ise “serum kreatinin artışının geri çevrilmesi-tedavi etkisi” olarak belirlendi.

İzlem süresi olarak, analiz yapılan zaman dilimi içerisinde graft kaybı olan hastalar için, indeks biyopsi sonrası graft kaybına kadar geçen süre, graft kaybı olmayan hastalar için, indeks biyopsiden son izlem tarihine kadar geçen süre kabul edildi.

III. Histomorfolojik ve İmmünhistokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait, Hematoksilen Eozin (HE), Periyodik Asit Schiff (PAS), Periyodik Asit-Metenamin Gümüş (PAMS), Masson Trikrom (MT) ve SV40 boyalı tüm preparatlar arşivden çıkarılarak ışık mikroskopi altında yeniden değerlendirildi. Hazır boyalı preparatlarda boyanın solması ya da artefakt nedeniyle değerlendirmenin zorlaştığı durumlarda, vakaya ait parafin bloktan kesit alınarak boyama tekrarlandı. Lezyonların skorlanması ve PVN sınıflarının oluşturulmasında güncel Banff Sınıflaması kriterleri kullanıldı. Banff lezyon skorları yanı sıra, hem morfolojik hem de immünhistokimyasal olarak, BKV'ye bağlı viral sitopatik değişikliklerin natürü değerlendirildi. Tüm mikroskopik değerlendirme sürecinde araştırmacı klinik bilgi açısından kör bir şekilde değerlendirmeyi gerçekleştirdi.

Banff PVN Sınıflaması'nın bir komponenti olan polyomavirüs yükünün (pvl) belirlenmesi amacıyla, SV40 pozitif tubul sayısı immünhistokimya preparatı, toplam tubul sayısı ise PAS boyalı preparat üzerinde sayılarak belirlendi. Banff PVN Sınıflaması'nda tarif edildiği üzere, en az bir epitel hücresinde SV40 ile immünhistokimyasal olarak boyanma saptanan bir tubul kesiti “bir pozitif tubul” kabul edildi. SV40 pozitif tubul sayısı, toplam tubul sayısına bölünerek, ≤ 1 pvl skor 1, $1-10$ pvl skor 2, ≥ 10 pvl skor 3 olarak değerlendirildi. Banff PVN Sınıflaması'nda belirtilen şekilde (Tablo 10) pvl ve ci skorları kullanılarak PVN sınıfları oluşturuldu.

Tablo 10. Banff 2019 Polyomavirüs Nefropatisi Sınıflaması [31,99]

Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3
pvl1 ci0-1	pvl1 ci2-3 pvl2 ci0-3 pvl3 ci0-1	pvl3 ci2-3

Banff PVN Sınıflamasına benzer bir sınıflama modeli, *pvl* skoru sabit kalacak şekilde, *ci* skoru yerine *i-IFTA* skoru kullanılarak tarafımızca oluşturuldu ("*Test Edilen*" PVN Sınıflaması) (Tablo 11).

Tablo 11. Tarafımızca Oluşturulan PVN Sınıflaması Modeli

Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3
<i>pvl1 i-IFTA0-1</i>	<i>pvl1 i-IFTA2-3</i> <i>pvl2 i-IFTA0-3</i> <i>pvl3 i-IFTA0-1</i>	<i>pvl3 i-IFTA2-3</i>

Bunun yanı sıra, morfolojik veya immünohistokimyasal olarak, viral enfeksiyonun korteks ve/veya medulla kompartmanlarındaki varlığı, glomerüler tutulum, viral inklüzyonların tipi, enfekte tubüllerde tubulit skoru, SV40 ile tubul epitel hücrelerinde boyanma paterni (tek tek/kontinü) ve SV40 boyanma şiddeti belirlendi. Enfekte tubüllerdeki tubulit skoru, Banff tubulit skoruyla aynı kriterler kullanılıp, yalnızca enfekte tubüller değerlendirilerek belirlendi. Tubul epitel hücre sırasında atlamaksızın yan yana en az 3 epitel hücresinde SV40 ile boyanma durumunda kontinü, bu durum sağlanmadığında tek tek boyanma olarak belirlendi. Biyopside kontinü boyanan tubüller baskınca "kontinü boyanma paterni", tek tek boyanan tubüller baskınca "tek tek boyanma paterni" olarak sınıflandı. SV40 boyanma şiddeti, çalışma öncesinde belirlenen 3 farklı boyanma şiddeti referans alınarak, non-kantitatif bir şekilde değerlendirildi.

SV40 İmmünohistokimya Yöntemi

Vakalara ait, arşivde yer alan, daha önce anti-SV40 antikoruyla (Neomarkers SV40 T Ag Monoclonal Antibody (Pab 108)) boyanmış olan hazır preparatlar değerlendirildi. Solma ya da artefakt nedeniyle değerlendirmeye uygun olmayan preparatların arşivimizde bulunan parafin bloklarından, 3 µm kalınlıkta yeni kesitler alınarak, anti-SV40 antikoru ile boyama işlemi tekrarlandı.

İmmünohistokimyasal boyama amacıyla pozitif şarjlı lamlara alınan kesitler, 56°C sıcaklıktaki etüvde bir gece boyunca bekletilerek kurutuldu. Daha sonra lamlar Ventana Medical System-Benchmark XT IHC/ISH Staining cihazına alınarak şu aşamalar gerçekleştirildi:

- EDTA ile 8 pH derecesinde antijen retrieval (CC1) (60 dakika)
- 37°C sıcaklıkta primer antikor (anti-SV40) inkübasyonu (120 dakika)
- DAB kromojen uygulaması (8 dakika)
- Distile su ile yıkama
- Hematoksilen (12 dakika) ve Bluing Reagent (4 dakika) ile zıt boyama

Makineden çıkarılan lamlar oda sıcaklığında kurutulduktan sonra 30 saniye ksilende bekletilip, DPX mount kapatma maddesi yardımıyla lamel ile kapatıldı.

IV. İstatistiksel Analiz

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında oranlar kullanıldı. Tüm sayısal değişkenler düzensiz dağılım gösterdiğinden, karşılaştırmada, tümü için ortanca ve çeyrekler arası aralık (interquartile range) (IQR) kullanıldı. Cinsiyet, donör tipi (canlı/kadavra), donör yakınlığı, donör cinsiyeti gibi demografik veriler, preemtif nakil, indüksiyon terapisi, mTOR inhibitörü ve Sidofovir kullanımı, akut rejeksiyon varlığı gibi klinik veriler ve Banff lezyon skorlarının PVN sınıfları arasındaki dağılımı belirlendi. Parametrelerin dağılımındaki sınıflar arasındaki farkın değerlendirilmesinde, uygunluğuna göre Pearson ki-kare testi ya da Fisher's Exact Test uygulandı. Sınıflar arasında, hasta yaşı, graft yaşı (nakilden indeks biyopsiye kadar geçen süre), izlem süresi ve indeks biyopsi sonrası graft kaybına kadar geçen süre gibi sayısal verilerin ortancalarının karşılaştırılması Mann Whitney U Test ve Kruskal Wallis Test ile yapıldı. Sınıflar arasındaki graft sağ kalımı farkı Kaplan-Meier sürvi analizi kullanılarak Log-rank Test ile değerlendirildi. Ayrıca her üç PVN sınıfı için graft kaybı oranları, çapraz tablo istatistikleri kullanılarak değerlendirildi. Graft sağ kalımı ve graft kaybı analizleri, hem tüm izlem süresi boyunca, hem de 24 aylık ve 60 aylık izlem verileri kullanılarak, 3 zaman dilimi için ayrı ayrı gerçekleştirildi. Ayrıca, 24 aylık izlemdeki graft kaybı ve graft sağ kalımı analizleri, herhangi bir zamanda akut rejeksiyon tanısı bulunan ve indeks biyopsi sırasında akut rejeksiyon tanısı bulunan hastalar çalışma grubundan ayrı ayrı çıkarılarak tekrarlandı. Tüm sürvi analizleri, *i-IFTA* skorunun kullanıldığı, tarafımızca oluşturulan sınıflama modeline göre belirlenen PVN sınıfları için tekrarlandı. Tüm istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS, sürüm: 22) programı kullanıldı. Banff PVN sınıfları ve tarafımızca oluşturulan sınıflama modeline göre belirlenen PVN sınıflarının graft kaybını öngörme başarısı, ROC analizi ile eğri altında kalan alan (AUC) değerlendirilerek test edildi. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak belirlendi.

BÖLÜM IV

BULGULAR

I. Morfolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın PVN tanısı alan indeks biyopsileri dışında, indeks biyopsi öncesi ve sonrası yapılan, arşivimizde bulunan tüm biyopsileri de ayrıca değerlendirildi. Otuz beş hastanın 1 adet, 18 hastanın 2 adet, 3 hastanın 3 adet, 1 hastanın 4 adet ve 3 hastanın 5 adet, arşivimizde mevcut biyopsisi bulunmaktaydı (Grafik 1). Tüm istatistiksel analizler indeks biyopsi baz alınarak yapıldı.

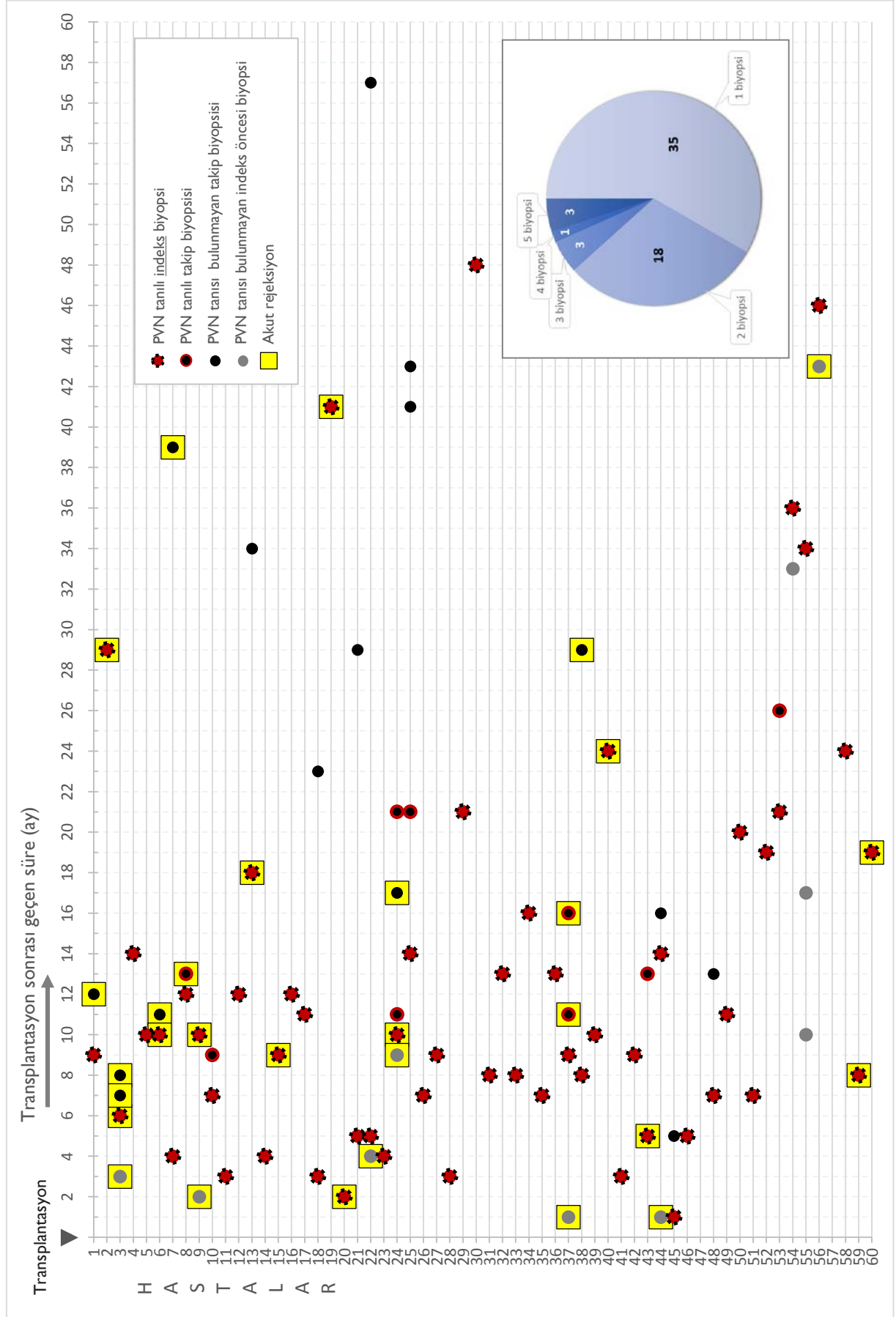
İndeks biyopsi materyali, vakaların 17'sinde 1 kor, 36'sında 2 kor, 7'sinde 3 kor içermekteydi. Korteks ve medulla kompartmanlarını içermesi açısından değerlendirildiğinde, 16 biyopsinin yalnızca korteksten, 1 biyopsinin yalnızca medulladan oluştuğu, kalan 43 biyopsinin ise her iki kompartmanı içerdiği görüldü. Hem korteks hem de medulla kompartmanlarını içeren 43 biyopsi değerlendirildiğinde, viral sitopatik değişikliklerin veya SV40 pozitifliğinin, 4 vakada yalnızca kortekste, 6 vakada yalnızca medullada, 33 vakada ise hem korteks hem de medullada bulunduğu görüldü.

Vakaların polyomavirüs yükü (*pvl*) değerlendirildiğinde, biyopsilerin %25'i *pvl1*, %53,3'ü *pvl2*, %21,7'si *pvl3* olarak skorlandı (Resim 3) (Grafik 2). İnterstisyel fibrozis skoru (*ci*), yeterli korteks alanı bulunmayan 2 vakada belirlenemedi, fakat bu vakalarda *pvl* skoru 2 olduğundan bu hastalar PVN sınıf 2'ye dahil edildi. Değerlendirilen 58 vakanın %15,5'i *ci0*, %65,5'i *ci1*, %17,2'si *ci2*, %1,7'si *ci3* olarak skorlandı (Resim 4) (Grafik 2). Banff 2019 PVN Sınıflaması'na göre (Tablo 10), tüm hasta grubunda, 13 vaka sınıf 1, 43 vaka sınıf 2 ve 4 vaka sınıf 3 olarak kategorize edildi (sırasıyla %21,7, %71,7 ve %6,7) (Grafik 3).

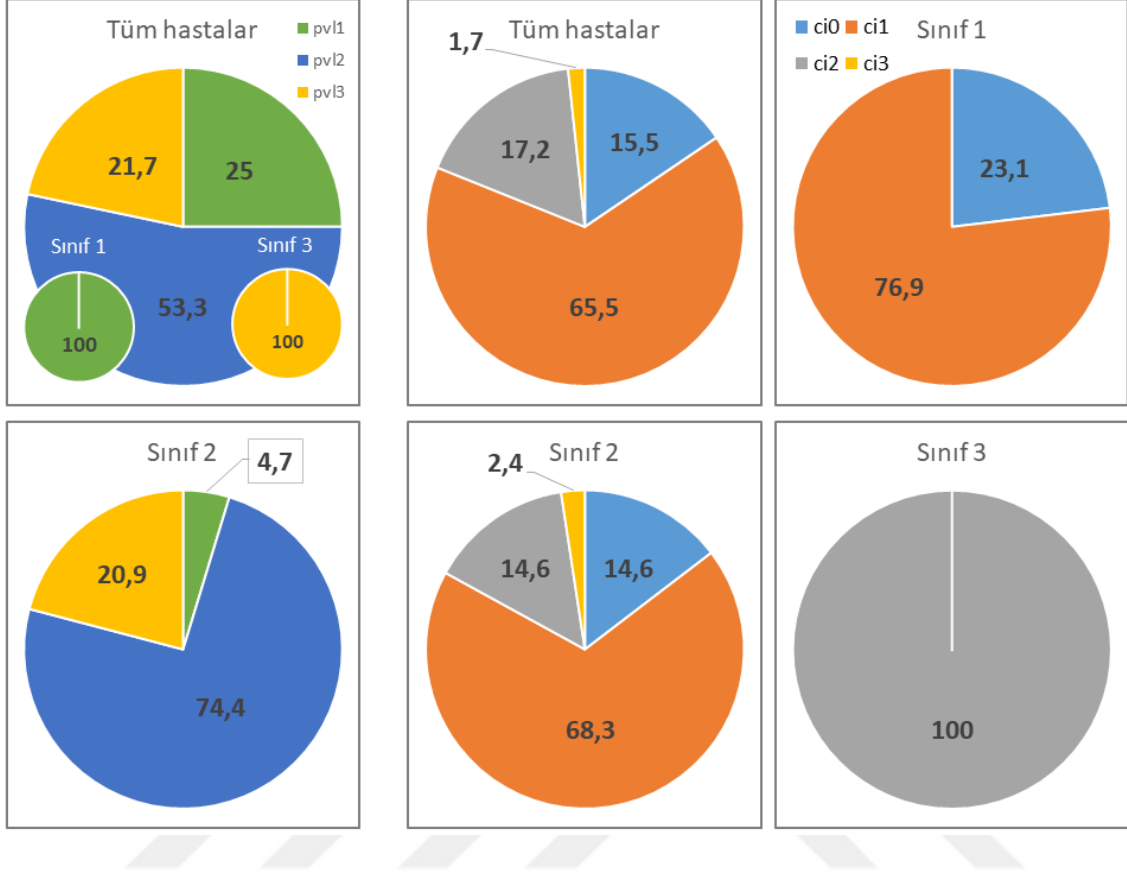
Tablo 10. Banff 2019 Polyomavirüs Nefropatisi Sınıflaması [31,99]

Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3
<i>pvl1 ci0-1</i>	<i>pvl1 ci2-3</i> <i>pvl2 ci0-3</i> <i>pvl3 ci0-1</i>	<i>pvl3 ci2-3</i>

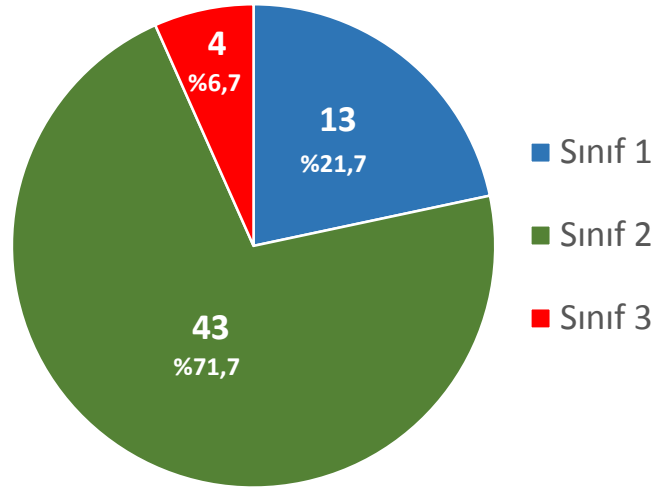
Grafik 1. İndeks ve Takip Biyopsilerinin Zamana Göre Dağılımı ve Hastaların Biyopsi Sayıları

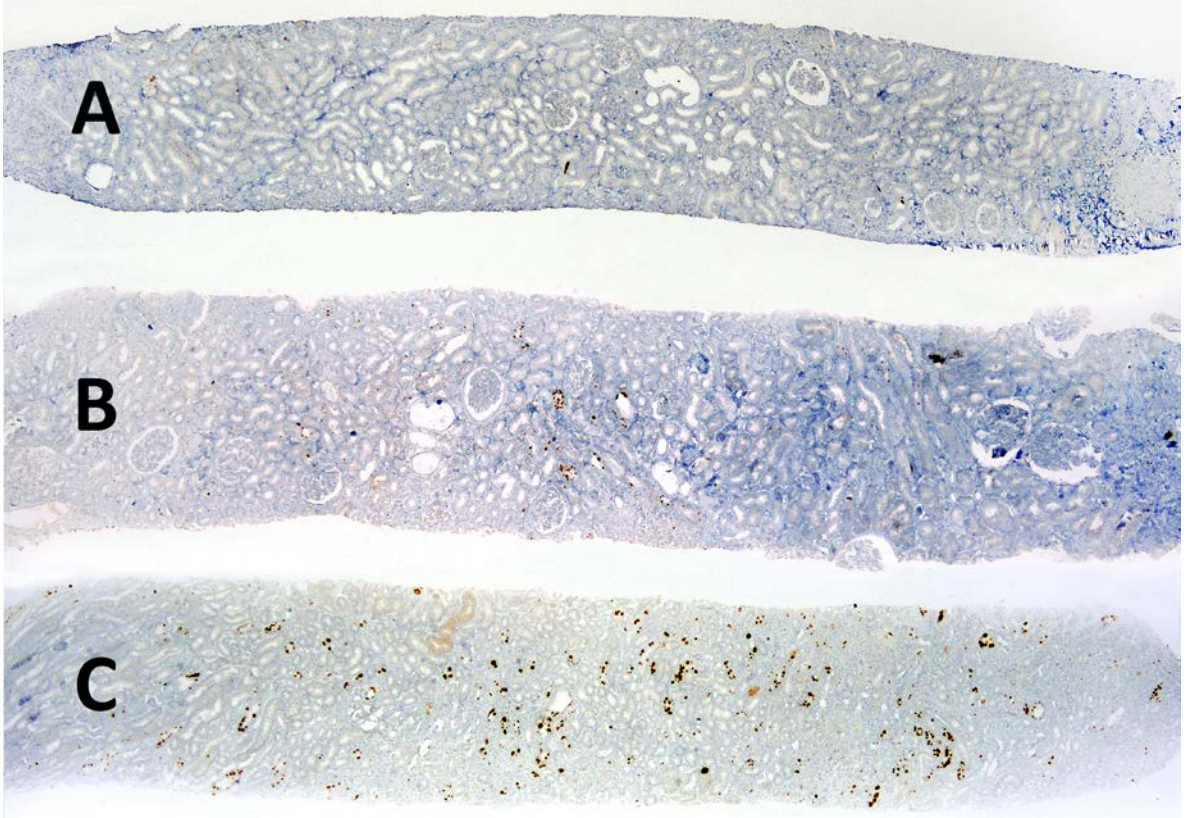


Grafik 2. Polyomavirüs Yüğü (pv) ve İnterstiyel Fibrozis (ci) Skorlarının Banff PVN Sınıflarında Dağılımı (%)

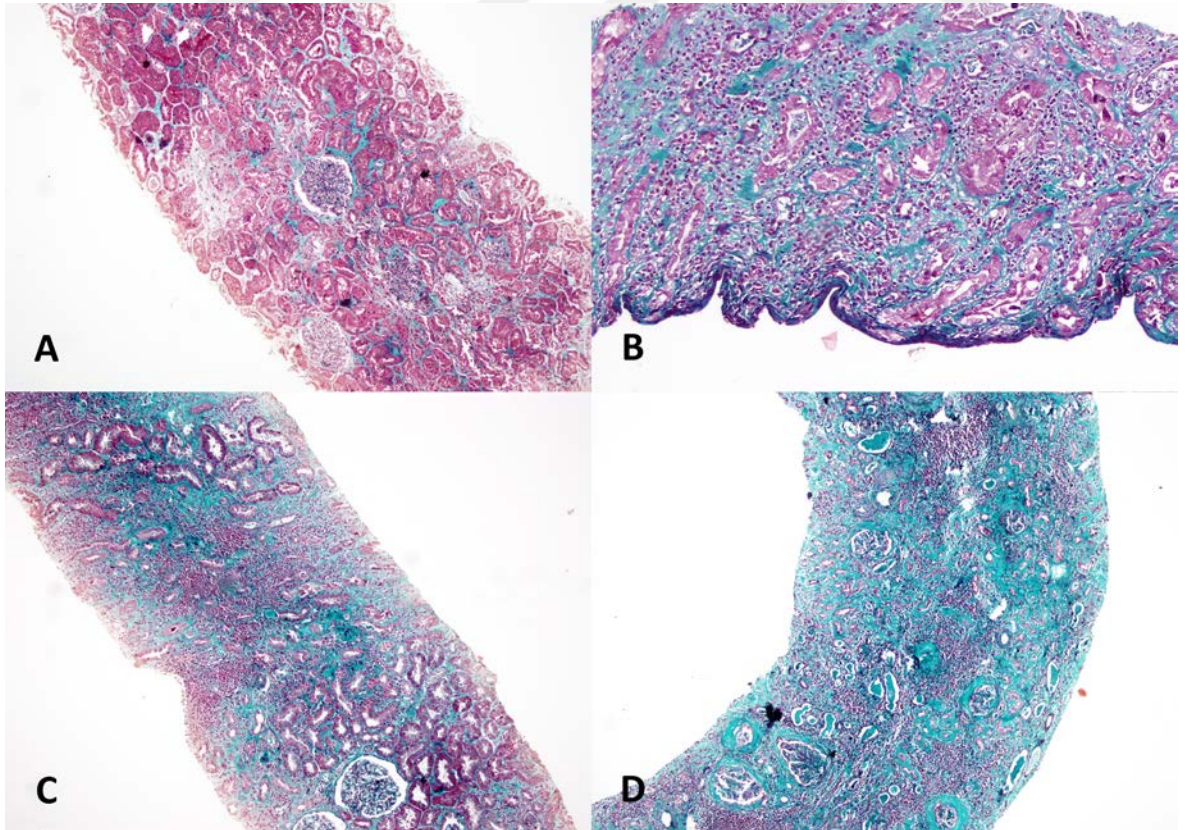


Grafik 3. Vakaların Banff PVN Sınıfları Arasında Dağılımı





Resim 3: Polyomavirüs yükü (pvl) skoru A: $\leq$ %1 tubul pvl1, B: %1-10 tubul pvl2 ve C: $\geq$ %10 tubul pvl3. (Anti-SV40, immünohistokimya, 40x) (16174-17, 10017-19, 41664-15 İTF Patoloji)



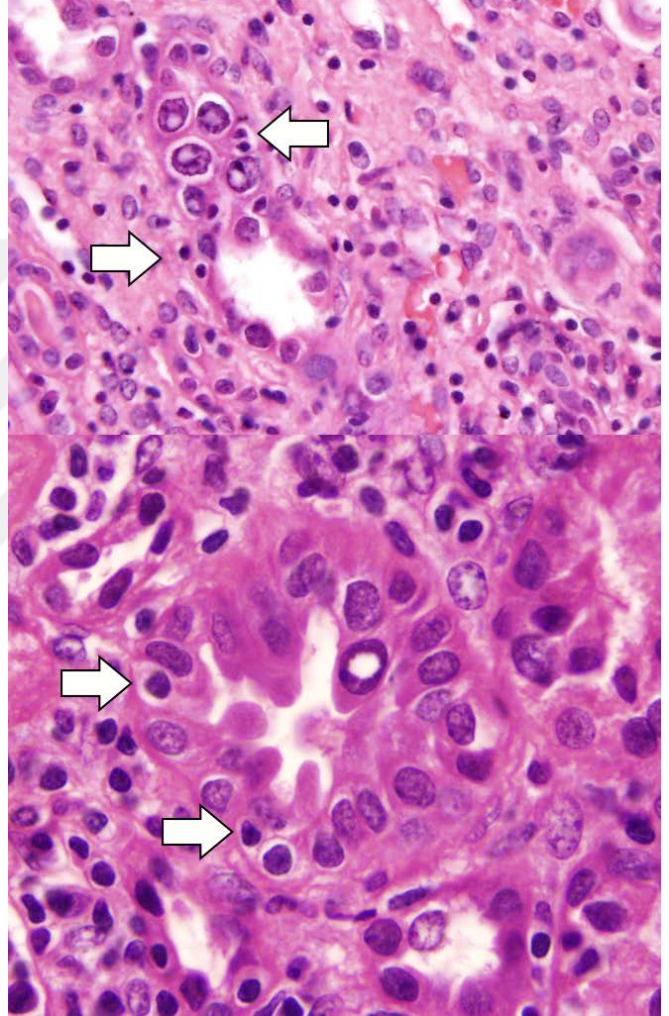
Resim 4: İnterstisyel fibrozis (ci) skoru A: ci0 B: ci1 C: ci2 D: ci3 (Masson Trikrom, 200x) (18077-18, 40006-19, 10017-19, 35516-18 İTF Patoloji)

pvl skorunu hesaplamak amacıyla belirlenen toplam tubul sayılarının tüm hasta popülasyonundaki ortancası 1751,5, SV40 pozitif tubul sayılarının ortancası 53,5, SV40 pozitif tubul oranlarının ortancası ise %3,76 saptandı. Vakaların %85'inde morfolojik olarak viral sitopatik değişiklikler gözlenmekte olup, %15 vakada tanı yalnızca immünohistokimyasal olarak SV40 pozitifliğine dayanmaktaydı. Glomerüller viral sitopatik değişiklik veya glomerüller SV40 pozitifliği olan vakalar, tüm vakaların %31,7'sini oluşturmaktaydı. SV40'ın tubuluslarda boyanma paterni %43,3 vakada kontinü paternde olup, 1, 2 ve 3 olarak gruplanan boyanma şiddeti sırasıyla %28,3, %55 ve %16,7 vakada izlendi.

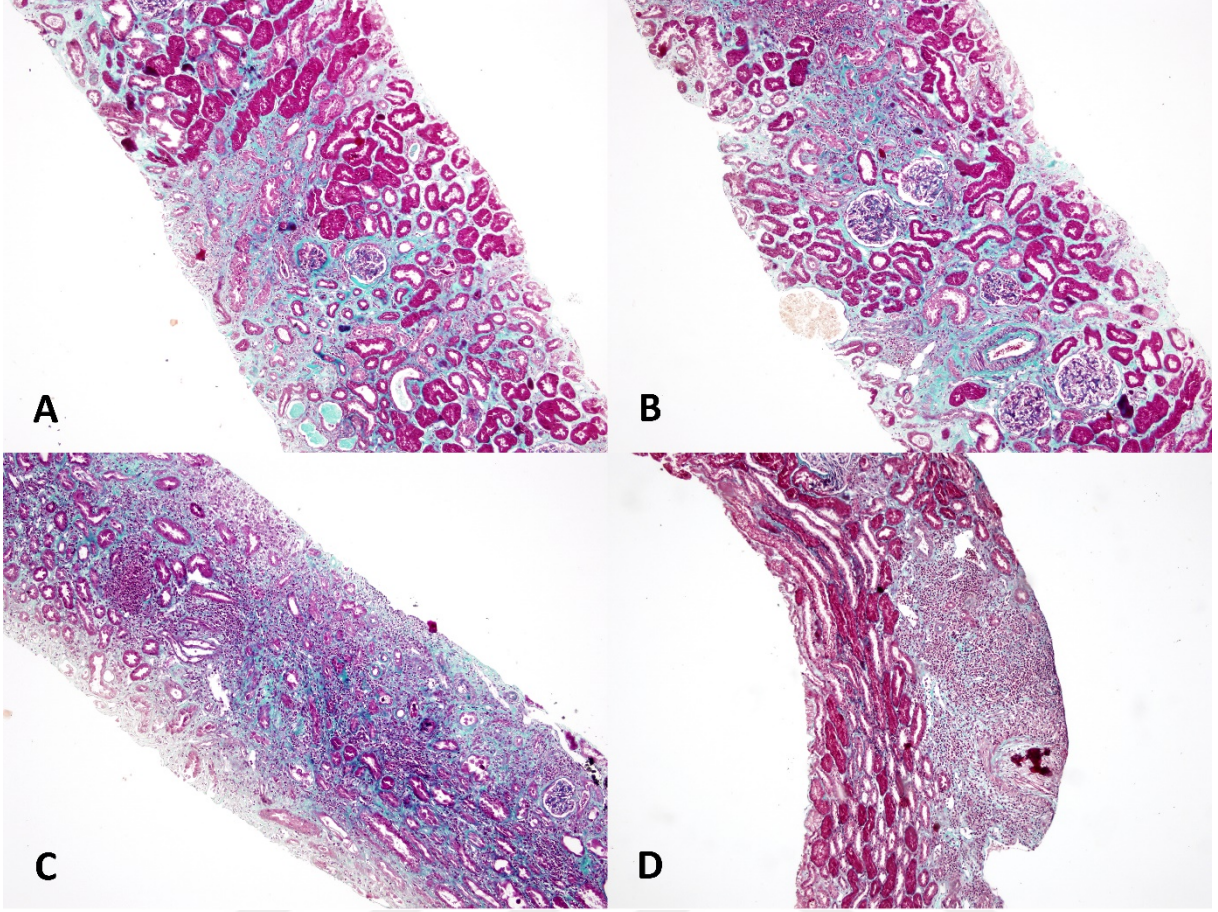
Çalışma grubunda en yüksek glomerülit (*g*) skoru *g1* olup, hastaların %10,5'inde gözlemlendi. Tubulit, enfekte tubulde tubulit (*tE*) (Resim 5) ve interstisyel fibrozis/tubuler atrofi alanlarında tubulit skorları ayrı ayrı skorlandı. Vakaların %5,2'si *t0*, %63,8'i *t1*, %19'u *t2* ve %12,1'i *t3* saptanırken, enfekte tubullerde bu oranlar sırasıyla %18,8, %16,7, %18,8 ve %45,8'di. Enfekte tubullerde daha yüksek tubulit skorları dikkati çekti. İFTA alanlarında skor 3 derecesinde tubulit saptanmazken, *t-İFTA0* %55,6, *t-İFTA1* %37, *t-İFTA2* %7,4 vakada görüldü.

İnterstisyel inflamasyon (*i*), total inflamasyon (*ti*) ve interstisyel fibrozis/tubuler atrofi alanlarında inflamasyon (*i-İFTA*) skorları benzer dağılım gösterdi. *i0* yalnızca 1 hastada görülürken (%1,7), *i1* %41,7, *i2* %31, *i3* %25,9 hastada gözlemlendi. Vakaların hiçbirisi *ti0* olarak skorlanmazken, %34,5'i *ti1*, %36,2'si *ti2*, %29,3'ü *ti3* olarak değerlendirildi. *i-İFTA* skorları ise 0'dan 3'e sırasıyla %15,5, %31, %27,6 ve %25,9 vakada belirlendi (Resim 6).

İnterstisyel inflamasyonu oluşturan hücrelerin natürü değerlendirildiğinde, vakaların tümünde lenfositler mevcutken, ikinci sırada en sık plazma hücreleri gözlemlendi (%80,4). Eozinofiller ve makrofajlar ise sırasıyla %16,1 ve %8,9 vakada belirlendi. Belirgin lenfoid agregatlar ise vakaların %33,9'unda mevcuttu.



Resim 5 . Enfekte tubulde tubulit (HE, 600x, 1000x)
(6476-15, 42903-13 İTF Patoloji)



Resim 6: İFTA alanında inflamasyon (i-İFTA) skoru A: i-İFTA0 B: i-İFTA1 C: i-İFTA2 D: i-İFTA3 (Masson Trikrom, 200x) (37245-17, 5533-15, 41664-15, 18887-13 İTF Patoloji)

İntimal arterit (v), arter kesiti bulunan 50 vakada değerlendirilmiş olup, vakaların %6'sında v1, kalanında v0 olarak saptandı. Vakaların az bir kısmında peritubuler kapillerit (ptc) saptandı; %77,2 vaka ptc0, %17,5 vaka ptc1, %3,5 vaka ptc2, %1,8 vaka ptc3 olarak değerlendirildi. Transplant glomerülopatisi yalnızca 1 vakada gözlenmiş olup (cg1, %1,8), diğer tüm vakalar cg0 olarak değerlendirildi. İnterstisyel fibroziste olduğu gibi, tubuler atrofi değerlendirmesinde de, skor 1 ve skor 2 olarak değerlendirilen vakalar büyük çoğunluğu oluşturmaktaydı. ct0-3 skorları sırasıyla %5,2, %67,2, %25,9, ve %1,7 vakada izlendi.

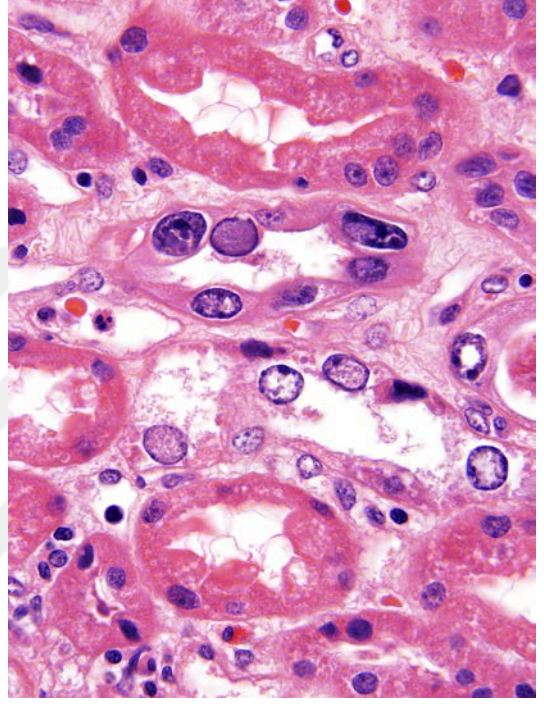
Morfolojik viral sitopatik değişiklikler vakaların %85'inde gözlenirken, %15 vakada tanı, immünohistokimyasal SV40 pozitifliğine dayanmaktaydı. Viral inklüzyon bulunan vakalarda en sık tip 2 inklüzyon görülürken, en nadir olan tip 3'tü (Tip 1: %67,3, Tip 2: %91,8, Tip 3: %32,7, Tip 4: %34,7). Vakaların %75,5'inde birden fazla inklüzyon tipi mevcuttu.

II. Histolojik Bulguların Banff PVN Sınıflarında Dağılımı

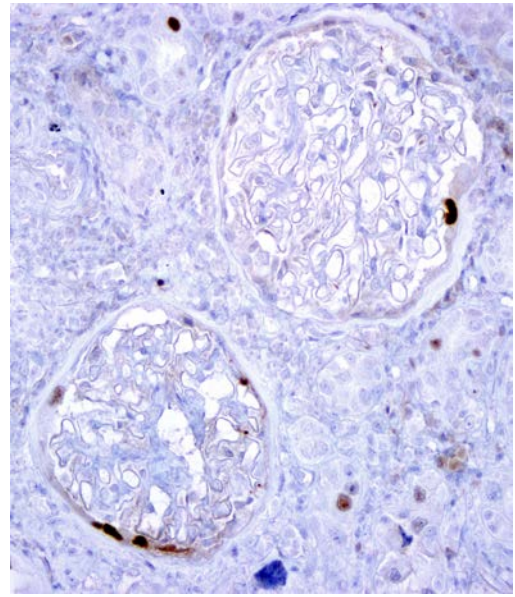
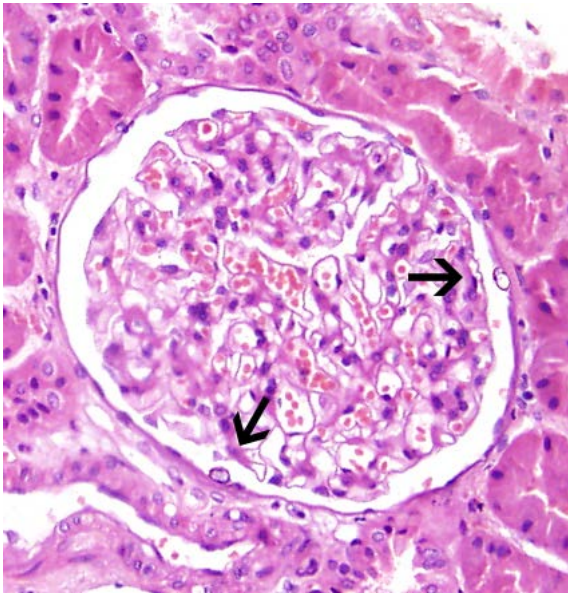
Banff PVN Sınıflaması'nın kriterleri gereği, sınıf 1'deki vakaların tümü *pvl* skor 1, sınıf 3'teki vakaların tümü *pvl* skor 3'tü. Sınıf 2'deki vakalar ise %4,7 *pvl1*, %74,4 *pvl2*, %20,9 *pvl3* olarak dağılım gösterdi. Sınıf 1'deki vakalar yine sınıflama kriterleri gereği yalnızca *ci0* ve *ci1* olarak skorlanmakta olup, sırasıyla %23,1 ve %76,9 oranında izlendi. Sınıf 2'deki hastaların %14,6'sı *ci0*, %68,3'ü *ci1*, %14,6'sı *ci2*, %2,4'ü *ci3* olarak skorlandı. Sınıf 3'teki vakaların tamamı *ci* skor 2'ydi (Grafik 2).

Morfolojik olarak viral sitopatik değişiklik (Resim 7) gösteren vakaların oranı sınıf 1'den sınıf 3'e doğru artış gösterdi. Sınıf 1'deki vakaların %46,2'sinde morfolojik sitopatik değişikliklere rastlanmazken, sınıf 2'de bu oran %7'ydi. Sınıf 3'teki vakaların ise tümünde sitopatik değişiklikler mevcuttu. Sınıflama temel olarak dokudaki viral yükü baz aldığından ve viral yük miktarı sitopatik değişikliklerin görülme ihtimaliyle doğrudan ilişkili olduğundan, sınıflar arasında bu yönde analiz yapılmadı.

Glomerüllerde viral sitopatik değişiklik veya immünohistokimyasal olarak SV40 pozitifliği gösteren vakalar (Resim 8), çarpıcı bir şekilde sınıf 1'de en az, sınıf 3'te en çok sayıdaydı. Sınıf 1'de hiçbir vakada glomerüler enfeksiyon bulgusu izlenmezken, sınıf 2'de %34,9 oranında, sınıf 3'te tüm vakalarda görüldü (sınıf 1'e karşı 2, 1'e karşı 3 ve 2'ye karşı 3 için $P<0,05$).



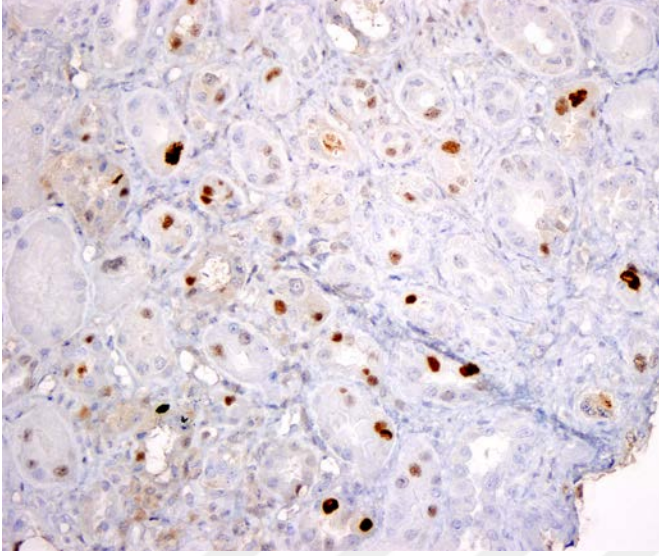
Resim 7. Viral sitopatik değişiklikler gösteren tubuluslar (HE, 600x) (41664-15 İTF Patoloji)



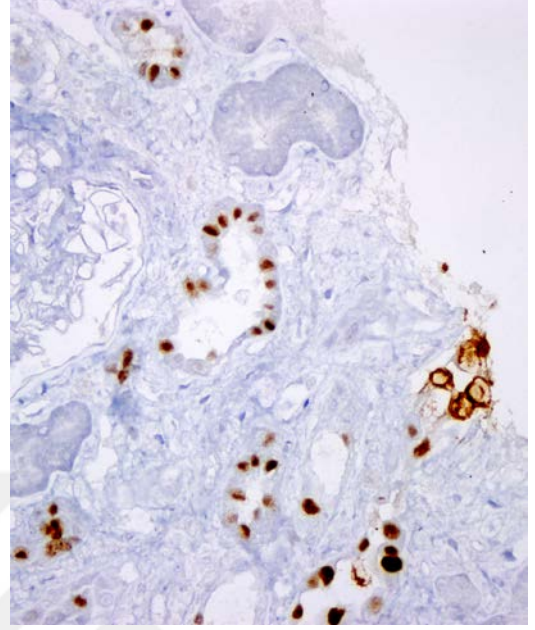
Resim 8. Glomerül pariyetal epitelinde sitopatik etki ve SV40 pozitifliği (HE, 1000x, Anti-SV40, immünohistokimya, 600x) (40006-19 İTF Patoloji)

Tanım gereği SV40 pozitif tubul oranı sınıf 1'den 3'e doğru artış göstermekle birlikte, bunun yanında, SV40 pozitif tubul sayısı da sınıf 1'den 3'e doğru artış gösterdi (istatistiksel analiz yapılmadı).

SV40'ın kontinü boyanma paterninin de sınıf 1'den 3'e doğru artış gösterdiği belirlendi (Resim 9-10). Kontinü paternde boyanma sınıf 1'de %15,4, sınıf 2'de %48,8, sınıf 3'te ise %75 oranında izlendi (1'e karşı 2 $P<0,05$, 1'e karşı 3 $P=0,053$).

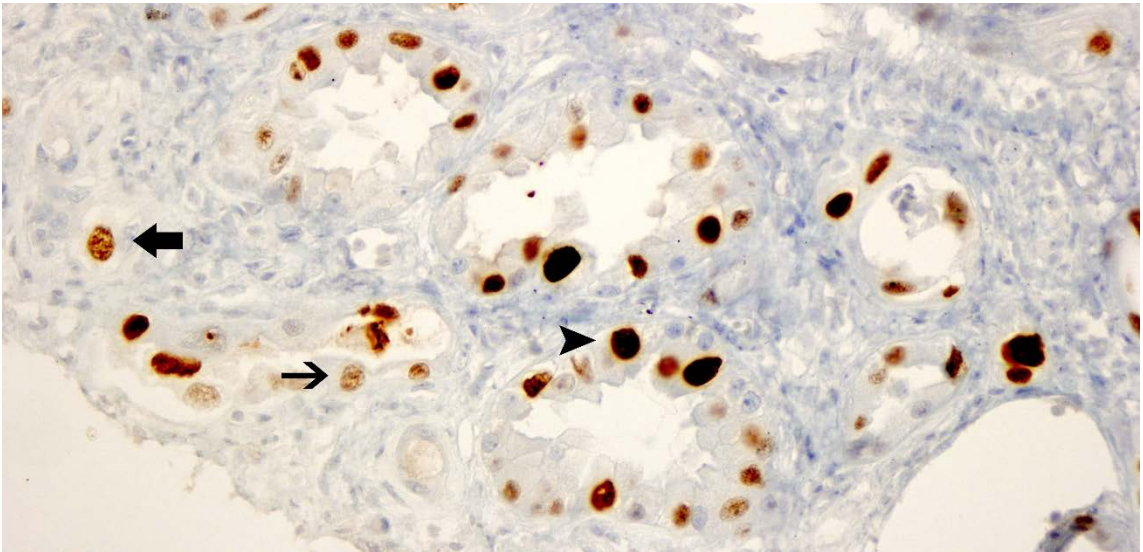


Resim 10. SV40 ile tek tek boyanma paterni (Anti-SV40, immünohistokimya, 400x) (40006-19 İTF Patoloji)



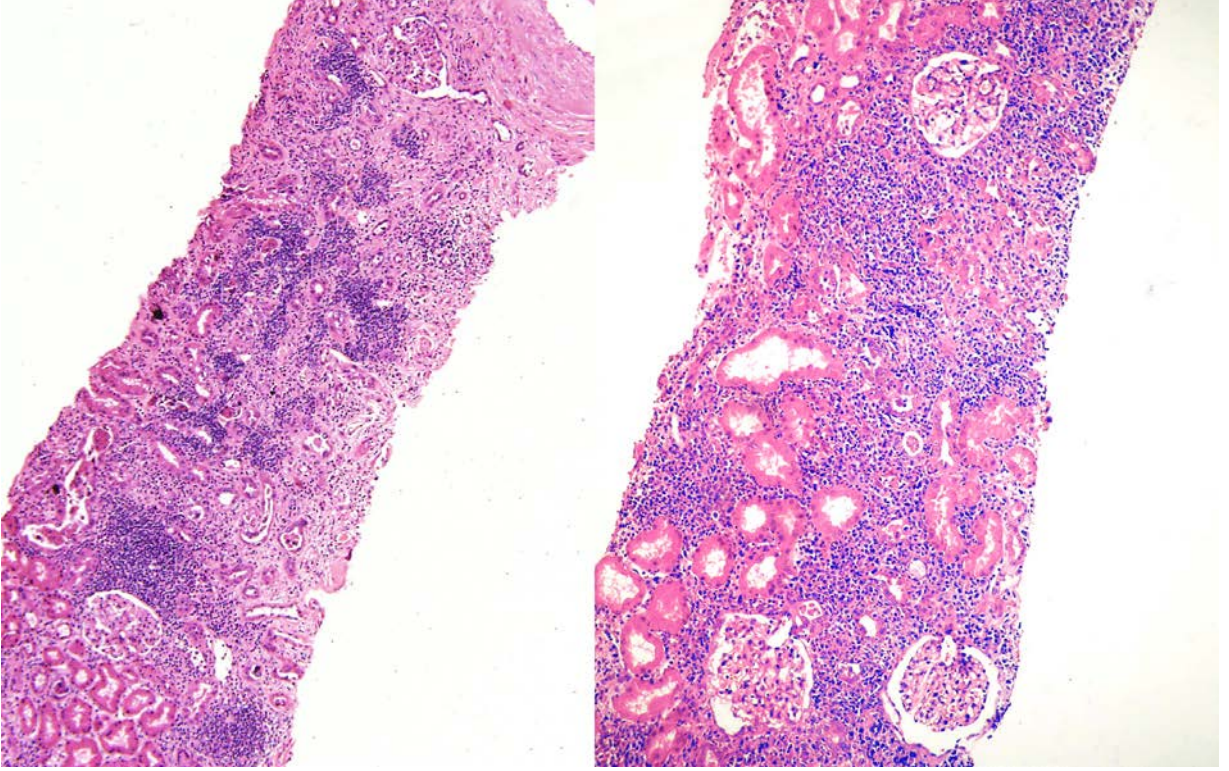
Resim 9. SV40 ile kontinü boyanma paterni (Anti-SV40, immünohistokimya, 400x) (5533-15 İTF Patoloji)

SV40'ın boyanma şiddeti için sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, sınıf 1'den 3'e doğru gidildikçe, boyanma şiddeti skor 1'den 3'e doğru artma eğilimi gösterdi (Resim 11).



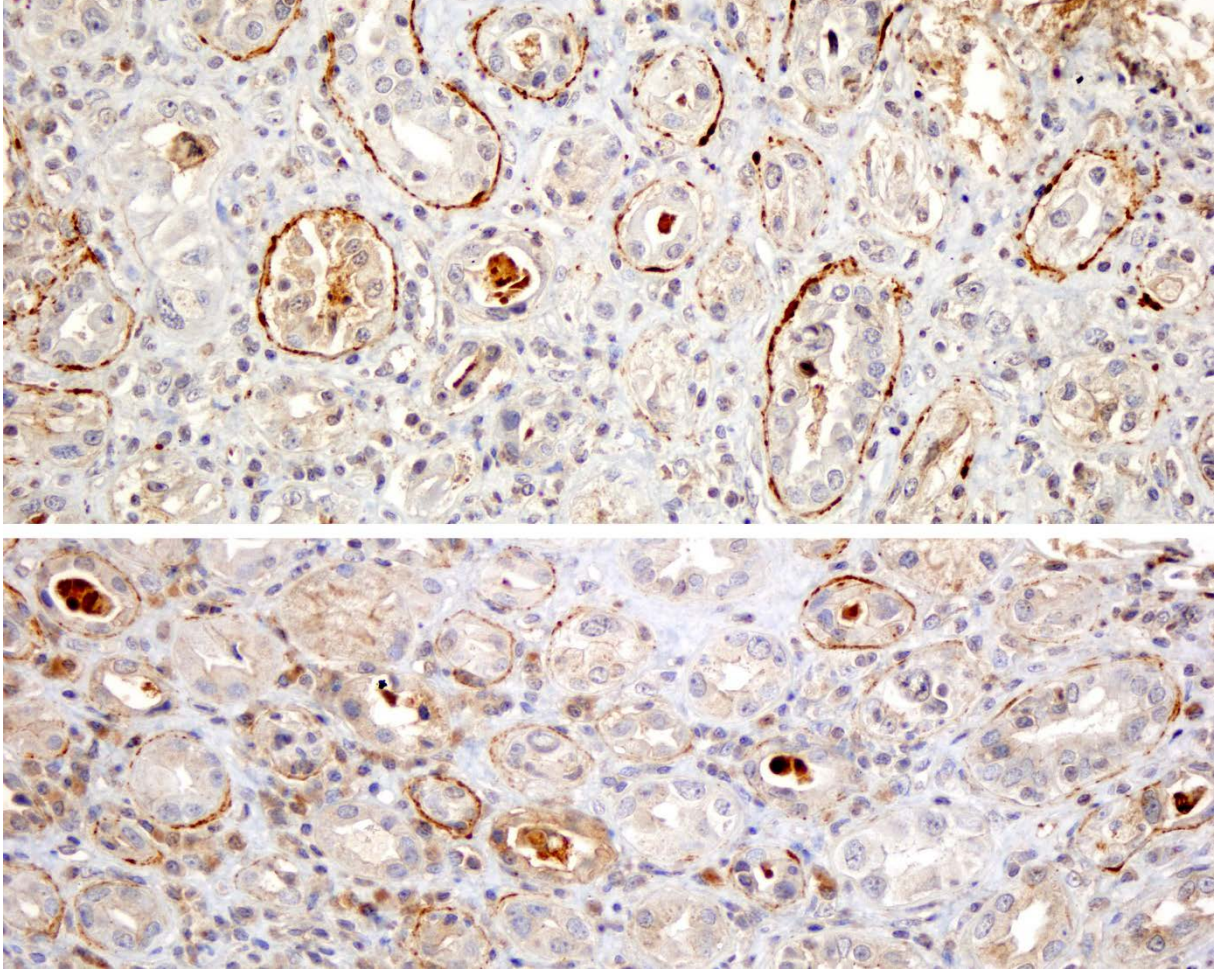
Resim 11. SV40 boyanma şiddeti, ince ok: hafif (skor 1), kalın ok: orta (skor 2), ok ucu: şiddetli (skor 3) (Anti-SV40, immünohistokimya, 1000x) (41664-15 İTF Patoloji)

Bazı Banff lezyon skorlarının sınıflar arasında dağılımı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Belirgin interstisyel inflamasyon, total inflamasyon ve IFTA alanlarında inflamasyon en az sınıf 1’de, en çok sınıf 3’te izlendi: $i \geq 2$ sınıf 1’de %30,8, sınıf 2’de %61, sınıf 3’te %100 oranında; $ti \geq 2$ sınıf 1’de %30,8, sınıf 2’de %73,2, sınıf 3’te %100 oranında; $i-IFTA \geq 2$ sınıf 1’de %23,1, sınıf 2’de %58,5, sınıf 3’te %100 oranında belirlendi ($i \geq 2$ için sınıf 1’e karşı 2 $P=0,057$, 1’e karşı 3 $P<0,05$; $ti \geq 2$ ve $i-IFTA \geq 2$ için sınıf 1’e karşı 2 ve 1’e karşı 3 $P<0,05$) (Resim 12). Benzer şekilde yüksek $t-IFTA$ skorları da sınıf 1’den 3’e doğru anlamlı artış gösterdi: $t-IFTA \geq 2$ sınıf 1’de 0 vakada, sınıf 2’de %5,3, sınıf 3’te ise %50 oranında belirlendi (sınıf 1’e karşı 3 ve 2’ye karşı 3 $P<0,05$). Tubuler atrofinin şiddeti sınıf 1’den 3’e doğru artış gösterdi: $ct \geq 2$ sınıf 1’de 0 vakada, sınıf 2’de %31,7, sınıf 3’te ise %75 oranında belirlendi (sınıf 1’e karşı 2 ve 1’e karşı 3 $P<0,05$). Diğer Banff lezyon skorlarında sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Banff lezyon skorlarının sınıflar arasındaki dağılımına ait ayrıntılı sonuçlar Tablo 12’de özetlenmiştir.



Resim 12: İnflamasyon, İFTA alanlarında inflamasyon ve total inflamasyon skor 2 (sol), skor 3 (sağ) (HE, 100x, 200x) (19547-15, 3462-08, İTF Patoloji)

Yalnızca 2 vakada, c4d ile tubulus bazal membranlarında granüler boyanma dikkati çekti (Resim 13). Bu vakalardan biri *pv12*, *ci1* (sınıf 2), diğeri *pv13*, *ci2* (sınıf 3) olarak skorlandı. İlk vakada PVN tanısı sonrası 2. ayda, ikinci vakada 3. ayda graft kaybı gerçekleşti.



Resim 13: Tubulus bazal membranlarında c4d ile granüler boyanma (anti-c4d, immünohistokimya, 400x) (40006-19, 33352-19, İTF Patoloji)

Tablo 12. Mikroskopik Bulguların Banff PVN Sınıflarına Göre Dağılımı

	Tüm Çalışma Grubu	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	P
Tüm hastalar N (%)	60 (100)	13 (21,7)	43 (71,7)	4 (6,7)	
g=0/g=1 %	89,5/10,5	92,3/7,7	90/10	75/25	AD*
t≥2 %	31	38,5	29,3	25	AD*
tE≥2* %	64,6	57,1	64,9	75	AD*
t-İFTA≥2 %	7,4	0	5,3	50	1vs2 P=1 1vs3 P=0,05 2vs3 P=0,039
i≥2 %	56,9	30,8	61	100	1vs2 P=0,057 1vs3 P=0,029 2vs3 P=0,281
ti≥2 %	65,5	30,8	73,2	100	1vs2 P=0,009 1vs3 P=0,029 2vs3 P=0,558
i-İFTA≥2 %	53,4	23,1	58,5	100	1vs2 P=0,026 1vs3 P=0,015 2vs3 P=0,281
v=0/v=1 %	94/6	77,8/22,2	100/0	75/25	AD*
ptc≥2 %	5,3	0	7,5	0	AD*
ah≥2 %	12,3	15,4	12,5	0	AD*
mm≥2 %	5,3	15,4	2,5	0	AD*
cg=0/cg=1 %	98,2/1,8	92,3/7,7	100/0	100/0	AD*
ct≥2 %	27,6	0	31,7	75	1vs2 P=0,024 1vs3 P=0,006 2vs3 P=0,121
cv≥2 %	18	11,1	16,2	50	AD*
SV40+ tübül sayısı ortanca [IQR] (min-maks)	53,5 [20,25-149,5] (1-608)	4 [2-18,5] (1-42)	103 [33-151] (1-608)	288,5 [206,75-320,75] (186-325)	AY*
Toplam tübül sayısı ortanca [IQR] (min-maks)	1751,5 [1107,5-2520,25] (276-6104)	2431 [1038,5-3503,5] (310-6104)	1576 [1100-2272] (276-5807)	1871 [1610,75-2124,5] (1595-2138)	AY*
SV40+ tübül oranı (%) ortanca [IQR] (min-maks)	3,76 [1,1-8,8] (0,1-43,2)	0,4 [0,1-0,7] (0,1-1)	4,4 [3,1-9,2] (0,1-43,2)	14,1 [11,9-17,8] (11,7-18,6)	AY*
SV40 boyanma paterni (kontinü/tek tek) %	43,3/56,7	15,4/84,6	48,8/51,2	75/25	1vs2 P=0,032 1vs3 P=0,053 2vs3 P=0,609

Sonraki sayfada devam ediyor

Tablo 12. devam

	Tüm Çalışma Grubu	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	P
SV40 boyanma şiddeti (1/2/3) %	28,3/55/16,7	61,5/38,5/0	20,9/58,1/20,9	0/75/25	AY**
Morfolojik viral sitopatik değişiklik %	85	53,8	93	100	AY*
Glomerülde viral sitopatik değişiklik veya SV40 pozitifliği %	31,7	0	34,9	100	1vs2 P=0,012 1vs3 P<0,001 2vs3 P=0,022
*tE: enfekte tubulde tubulit, AD: anlamlı değil, AY: analiz yapılmadı					

III. Tüm Çalışma Grubuna Ait Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmamızdaki hastaların 7'si (%11,7) pediatrik yaş grubunda, 36'sı (%60) erkek olup, yaş ortancası 41,5'ti (IQR [26,25-52,75]). Kayıtlı verilerine ulaşılabilen 59 hastanın 48'i canlı, 47 hastanın 19'u akraba dışı, 48 hastanın 18'i erkek donörden nakil olmuştu. Altmış hastanın 22'sinde preemptif nakil uygulanmıştı. Klinik bilgisine ulaşılabilen 38 hastanın 28'inde indüksiyon terapisi mevcuttu (25 hastada anti-timosit globülin, 3 hastada basiliximab). Tüm hastalarda PVN tanısı sonrası immünsüpresyon dozu azaltılmış olup, ek tedavi olarak klinik verisi bulunan 43 hastanın 22'sinde mTOR inhibitörü ve 42 hastanın 17'sinde Sidofovir tedavisi uygulanmıştı. Tüm hasta grubunda transplantasyondan PVN tanısına kadar geçen süre ortalanca 10 ay idi (IQR: [7-18,75]). Çalışmada belirlenen zaman dilimi içerisinde hastaların ortalanca izlem süresi 23 ay idi (IQR: [7-38,75]).

Tüm hastalar içerisinde 21 hastada biyopsiyle kanıtlı akut rejeksiyon veya rejeksiyon kuşkusu tanısı bulunmaktaydı (14 akut T hücre aracılı rejeksiyon (THAR), 4 borderline değişiklikler, 1 kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon (AAR), 1 akut AAR kuşkusu, 1 hastanın farklı biyopsilerinde THAR ve AAR tanısı mevcuttu). Bu vakaların 13'ü indeks biyopsi ile, 3'ü indeks biyopsiden önce, 5'i indeks biyopsiden sonra tanı almıştı. İzlem süresi boyunca 29 hastanın donör spesifik antikor (DSA) verisi mevcuttu. Bu hastaların 11'inde (%37,9), izlem süresi boyunca herhangi bir zamanda DSA gelişimi tespit edildi. DSA pozitifliği, 6 hastada transplantasyon öncesi, 6 hastada ise PVN tanısı sonrası mevcuttu. PVN tanısı sonrası belirlenen DSA pozitifliği, 6 hastanın 4'ünde de novo gelişirken, 2 hastada PVN öncesi antikor bilgisine ulaşamadı. Demografik ve klinik özelliklere ait ayrıntılı bilgiler Tablo 13'te DSA gelişimine ait veriler Tablo 14'te özetlenmiştir.

Klinik verisine ulaşılabilen 35 hastanın plazma BKV kopya sayıları ortalanca $5,21 \times 10^4$ kopya/mL, 23 hastanın idrar BKV kopya sayıları ortalanca 5×10^7 kopya/mL idi. (Tablo 14)

Ortanca bazal serum kreatinin düzeyi 1,3 mg/dL, indeks biyopsi sırasında 2,17 mg/dL, 1. ayda 2,3 mg/dL, 3. ayda 2,6 mg/dL, 6. ayda 2,3 mg/dL ve 12. ayda 2 mg/dL idi. İndeks biyopsi sonrası ilk 12 aylık dönemde ölçülen en yüksek serum kreatinin değeri ortalanca 3,05 mg/dL idi. Serum kreatinin düzeylerinin belirli tarihler arasındaki değişim miktarları ve PVN tedavisine yanıt düzeyine ilişkin ayrıntılı bilgiler Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Demografik Verilerin Banff PVN Sınıflarına Göre Dağılımı

	Tüm Çalışma Grubu	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	P
Tüm hastalar N (%)	60 (100)	13 (21,7)	43 (71,7)	4 (6,7)	
Yaş ortalanca [IQR] (min-maks)	41,5 [26,25-52,75] (3-68)	42 [19,5-54,5] (3-61)	40 [27-51] (9-63)	55,5 [45,5-65,5] (43-68)	P=0,12
Pediyatrik N (%) (Sınıf içerisinde %)	7 (11,7)	3 (23,1)	4 (9,3)	0 (0)	AD*
Erkek N (%) (Sınıf içerisinde %)	36 (60)	8 (61,5)	25 (58,1)	3 (75)	AD*
Canlı donör/vo* 59 hasta N (%) (Sınıf içerisinde %)	48 (81,4)	11 (84,6)	33 (78,6)	4 (100)	AD*
Akraba dışı donör/ vo* 47 hasta N (%) (Sınıf içerisinde %)	19 (40,4)	3 (27,3)	13 (40,6)	3 (75)	AD*
Erkek donör/ vo* 48 hasta N (%) (Sınıf içerisinde %)	18 (37,5)	5 (45,5)	11 (33,3)	2 (50)	AD*
Preemptif Nakil N (%) (Sınıf içerisinde %)	22 (36,7)	7 (53,8)	13 (30,2)	2 (50)	AD*
İndeks biyopsiye kadar geçen süre (posttransplant süre) (ay) ortalanca [IQR] (min-maks)	10 [7-18,75] (1-85)	8 [3,5-11] (2-19)	10 [7-21] (1-85)	13 [9-19,25] (8-21)	P=0,066 1vs2 P=0,031 1vs3 P=0,079 2vs3 P=0,646
İndüksiyon Terapisi/ vo* 38 hasta N (%) (Sınıf içerisinde %)	28 (73,7)	4 (57,1)	21 (77,8)	3 (75)	AD*
Anti-timosit globülin Basiliximab	25 (65,8) 3 (7,9)	3 (42,9) 1 (14,3)	19 (70,4) 2 (7,4)	3 (75) 0 (0)	
İS* azaltılmasına ek olarak uygulanan PVN tedavisi N (%) (Sınıf içerisinde %)					AD*
mTOR inhibitörü/ vo* 43 hasta Sidofovir/ vo* 42 hasta	22 (51,2) 17 (40,5)	6 (66,7) 5 (55,6)	14 (46,7) 12 (41,4)	2 (50) 0 (0)	
Akut rejeksiyon varlığı N (%) (Sınıf içerisinde %)					AD*
herhangi bir zaman	21 (35)	5 (38,5)	13 (30,2)	3 (75)	
indeks biyopsiden önce	3 (5)				
indeks biyopsi sırasında	13 (21,7)				
indeks biyopsiden sonra	5 (8,3)				
aTHAR*	14 (23,3)				
borderline	4 (6,7)				
kronik aktif AAH*	1 (1,7)				
aAAH kuşkusu	1 (1,7)				
THAR + AAR	1 (1,7)				
İzlem süresi (ay) ortalanca [IQR] (min-maks)	23 [7-38,75] (1-211)	28 [10-71] (6-211)	23 [7-37] (1-167)	5,5 [3-14,75] (3-17)	P=0,084

*vo: verisi olan, AD: anlamlı değil, İS: immünsüpresyon, aTHAR: akut T hücre aracılı rejeksiyon, AAH: antikor aracılı rejeksiyon

Tablo 14. Serum Kreatinin Düzeylerinin Değişimi, BK Virüs Viremi ve Virüri Seviyeleri, Donör Spesifik Antikor Gelişimi ve Banff PVN Sınıflarında Dağılımı

	Tüm çalışma grubu	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	P
Bazal^a mg/dL ortalanca (IQR)	1,3 (1-1,5)	1,28 (0,86-1,5)	1,3 (1-1,5)	1,25 (0,94-1,42)	AD*
İndeks biyopsi sırasında mg/dL ortalanca (IQR)	2,17 (1,8-2,8)	1,8 (1,42-2,49)	2,18 (1,8-2,83)	2,7 (2,43-4,02)	1vs2 P=0,058 1vs3 P=0,045 2vs3 P=0,16
1. ay mg/dL ortalanca (IQR)	2,3 (1,9-3,3)	1,9 (1,28-2,5)	2,37 (1,98-3,48)	3,55 (2,74-5,41)	1vs2 P=0,016 1vs3 P=0,006 2vs3 P=0,091
3. ay mg/dL ortalanca (IQR)	2,6 (1,94-3,8)	2,14 (1,45-2,89)	2,76 (1,94-4,45)	4,8 (2,85-6,72)	1vs2 P=0,036 1vs3 P=0,023 2vs3 P=0,099
6. ay mg/dL ortalanca (IQR)	2,64 (1,9-4,68)	2,22 (1,5-3,08)	2,64 (1,84-4,98)	5,65 (3,71-6,72)	1vs2 P=0,110 1vs3 P=0,004 2vs3 P=0,04
12. ay mg/dL ortalanca (IQR)	2,79 (1,9-5,06)	2,2 (1,3-2,9)	3,04 (1,9-5,09)	5,65 (3,71-6,72)	1vs2 P=0,138 1vs3 P=0,036 2vs3 P=0,1
Maksimum^b mg/dL ortalanca (IQR)	3,05 (2,27-5,16)	2,7 (1,87-3,14)	3,21 (2,25-5,2)	6,68 (4,19-8,34)	1vs2 P=0,111 1vs3 P=0,01 2vs3 P=0,024
Δbazal-maksimum^c %artış ortalanca (IQR)	156,93 (77,91-325,79)	142,2 (64,64-208,47)	153,85 (75-323,16)	515,49 (196,38-694,66)	1vs2 P=0,535 1vs3 P=0,045 2vs3 P=0,047
Δbazal-indeks^c %artış ortalanca (IQR)	76,2 (41,97-128,08)	57,84 (37,52-96)	72,82 (40-129,47)	148,47 (109,46-203,13)	1vs2 P=0,388 1vs3 P=0,006 2vs3 P=0,076
Δbazal-1.ay^c %artış ortalanca (IQR)	91,67 (41,11-175)	71,88 (32,81-90,67)	100 (39-191,24)	225,56 (131,55-323,11)	1vs2 P=0,07 1vs3 P=0,001 2vs3 P=0,091
Tedaviye yanıt^d %değişimlerin farkı ortalanca (IQR)	-11,65 (-47,56 - +10,87)	6,67 (-8,57 - +21,67)	-14,43 (-62,5 - +8,62)	-77,57 (-131,38 - -10,21)	1vs2 P=0,023 1vs3 P=0,023 2vs3 P=0,214
Viremi (indeks) /vo* 35 hasta x10 ⁴ kopya/mL ortalanca (IQR)	5,21 (0,68-38,81)	0,54 (0,06-4,21)	8,43 (2,44-55)	9,05	P=0,076 1vs2 P=0,02
Virüri (indeks) /vo* 23 hasta x10 ⁷ kopya/mL ortalanca (IQR)	5 (1,79-75,7)	3,35 (1,53-61,84)	8,98 (2,59-93,93)	0,84	AD*
DSA /vo* 29 hasta N (%) (Sınıf içerisinde %)	11 (37,9)	4 (44,4)	6 (35,3)	1 (33,3)	
Transplantasyon öncesi	6 (22,2)	1 (14,3)	4 (23,5)	1 (33,3)	AD*
PVN sonrası	6 (27,3)	3 (37,5)	3 (25)	0 (0)	

^a Bazal: İndeks biyopsiden 6 ay öncesine kadar olan dönemde ölçülen en düşük değer

^b Maksimum: İndeks biyopsi ve 12 ay sonrasına kadar olan dönemde ölçülen en yüksek değer

^c ΔA-B: Bir ölçümden diğerine artış yüzdesi

^d Tedaviye yanıt: Δbazal-1.ay ile Δbazal-indeks değerlerinin aritmetik farkı

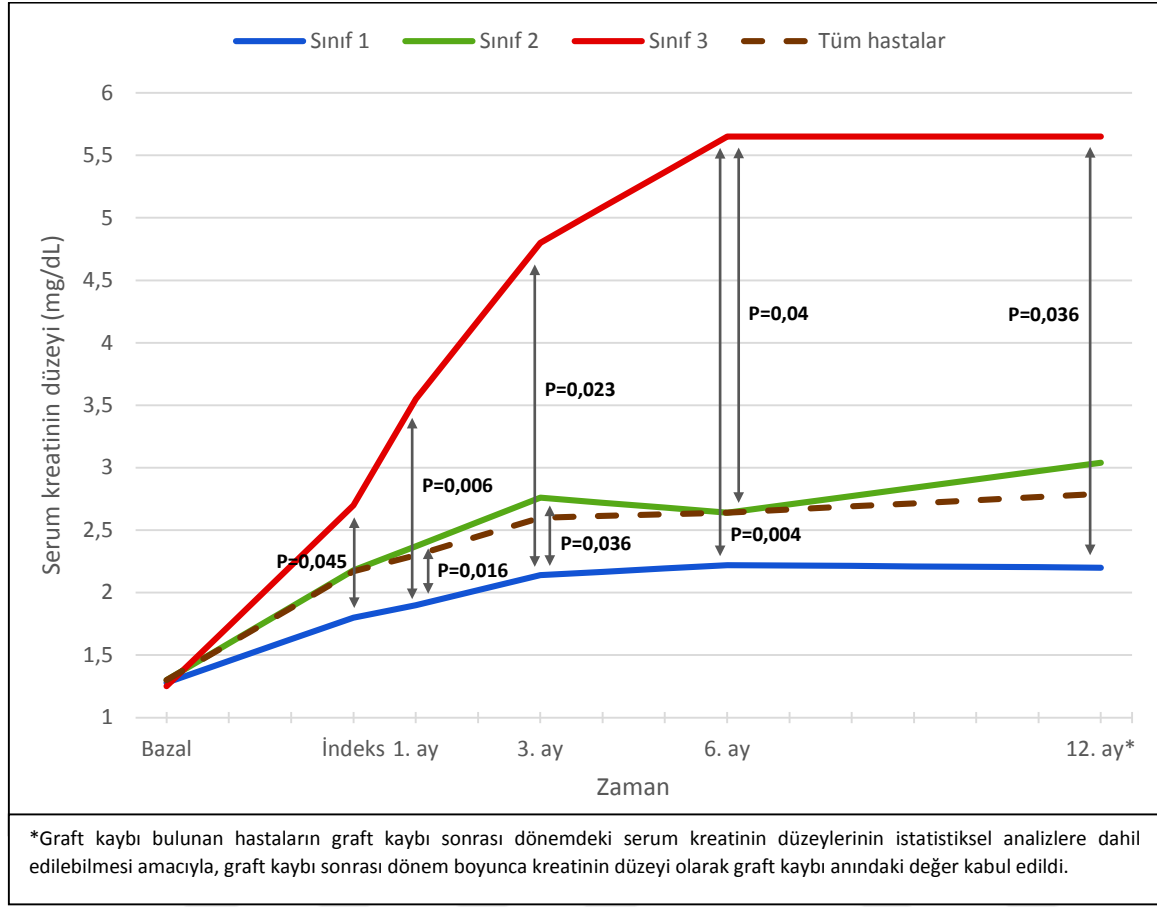
* vo: verisi olan

IV. Banff PVN Sınıflarının Demografik ve Klinik Parametrelerle İlişkisi

Banff PVN sınıfları, yaş, alıcı ve donör cinsiyeti, donör tipi (canlı/kadavra), donör yakınlığı (akraba/akraba dışı) gibi demografik veriler açısından karşılaştırıldığında sınıflar arasında anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$). Hastaların preemptif nakil oluşu, indüksiyon terapisi seçimi, mTOR inhibitörü veya Sidofovir kullanımı da sınıflar arasında farklılık göstermedi ($P>0,05$). Transplantasyondan PVN tanısına kadar geçen süre sınıf 1’de en kısa, sınıf 3’te en uzun saptandı (sırasıyla ortalama 8, 10, 13 ay) ($P=0,066$). İkişerli karşılaştırmada yalnızca sınıf 1 ve 2 arasında anlamlı fark saptandı ($P=0,031$). Hastalarda herhangi bir zamanda akut rejeksiyon varlığı, sınıflar arasında farklılık göstermedi ($P>0,05$). Sınıf 3 vakalarda erken dönemde graft kaybı olması nedeniyle izlem süresi diğerlerine göre daha kısa olmakla birlikte, tüm grupların birlikte değerlendirildiği istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($P>0,05$). Demografik ve klinik parametrelerin sınıflar arasında dağılımı Tablo 13’te gösterilmiştir.

Hastalara ait belirli zamanlarda ölçülen serum kreatinin düzeyleri ve serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişimi, sınıflar arasında farklılık gösterdi. Bazal serum kreatinin her üç PVN sınıfında benzer düzeydeydi (sırasıyla ortalama 1,28 mg/dL, 1,3 mg/dL, 1,25 mg/dL) ($P>0,05$). İndeks biyopsi sırasında ölçülen serum kreatinin düzeyleri sınıf 1’den sınıf 3’e doğru artış göstermekte olup, sınıf 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P=0,045$). Ayrıca 1. 3. 6. ve 12. aylarda ölçülen serum kreatinin düzeyleri, sınıflar arasında anlamlı fark gösterdi (Tablo 14) (Grafik 4).

Bunun dışında, bazal değerden, indeks biyopsi sırasında ölçülen değere, 1. ayda ölçülen değere ve biyopsi sonrası ilk 12 ay içinde ölçülen en yüksek değere artış miktarı da sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($P<0,05$). Serum kreatinin düzeyindeki artış, PVN tanısı sonrası immünsüpresyon dozunun azaltılmasını takiben, farklı oranlarda geriye çevrilebilmiştir. Tedaviye yanıt sınıf 1’de en yüksek iken, sınıf 3’te en düşük olup, sınıf 1 ve 2 arasında ve sınıf 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sınıflar arasındaki serum kreatinin düzeylerinin zaman içerisindeki değişimine ait farklılıklar Tablo 14’te gösterilmektedir.

Grafik 4. Serum Kreatinin Düzeylerinin Zamana Göre Değişimi

V. Banff PVN Sınıflarında Graft Kaybı ve Graft Sağ Kalımı

Genel, 5 yıllık ve 2 yıllık graft sağ kalımı açısından karşılaştırıldığında, sınıflar arasında anlamlı farklılık saptandı (Genel sağ kalım süresi: sınıf 1 105,1 ay, sınıf 2 78,2 ay, sınıf 3 7,7 ay) ($P=0,004$). İzlem süresi kısaltıldığında bu farklılık daha da belirginleşti (5 yıllık graft sağ kalım süresi: sırasıyla 51,6, 33,7 ve 7,7 ay ; 2 yıllık graft sağ kalım süresi: sırasıyla 22,5, 17,1 ve 7,7 ay) ($P=0,001$). Graft kaybı olan hastalarda, PVN tanısından graft kaybına kadar geçen süre sınıf 3'te en kısa, sınıf 1'de en uzun saptandı: sınıf 1'de ortalama 48 ay, sınıf 2'de 9,5 ay ve sınıf 3'te 5,5 ay. Graft kaybı süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamakla beraber, sınıflar arasında belirgin fark izlendi ($P=0,079$) (Tablo 15).

İndeks biyopside PVN'ye eşlik eden akut rejeksiyon tanısı veya rejeksiyon kuşkusu olan toplam 13 vakanın çalışma grubundan çıkarılmasıyla yapılan 2 yıllık sağ kalım analizinde, genel karşılaştırmada ($P=0,003$), sınıf 1 ile 3'ün ($P=0,001$) ve sınıf 2 ile 3'ün karşılaştırılmasında ($P=0,008$) anlamlı fark saptandı (Tablo 15).

Herhangi bir zamanda biyopsiyle kanıtlı akut rejeksiyon tanısı veya rejeksiyon kuşkusu olan toplam 21 vakanın çalışma grubundan çıkarılmasıyla yapılan 2 yıllık sağ kalım analizinde, genel karşılaştırmada ($P=0,04$) ve sınıf 2 ile 3'ün karşılaştırılmasında ($P=0,044$) anlamlı fark saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Banff PVN Sınıflamasına Göre Sınıfların Graft Kaybı ve Graft Sağ Kalımı Verileri

	Tüm Hastalar	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	P
Graft kaybı (genel izlem) N (%) (% Sınıf içinde)	30 (50)	4 (30,8)	22 (51,2)	4 (100)	1vs2 P=0,196 1vs3 P=0,029 2vs3 P=0,117
Graft kaybı (5 yıllık izlem) N (%) (% Sınıf içinde)	28 (46,7)	2 (15,4)	22 (51,2)	4 (100)	1vs2 P=0,022 1vs3 P=0,006 2vs3 P=0,117
Graft kaybı (2 yıllık izlem) N (%) (% Sınıf içinde)	25 (41,7)	1 (7,7)	20 (46,5)	4 (100)	1vs2 P=0,02 1vs3 P=0,002 2vs3 P=0,109
Graft sağ kalımı (genel) (ay) ortalama (%95 güven aralığı)	89,3 (59,2-119,5)	105,1 (39,7-170,4)	78,2 (52,7-103,7)	7,7 (1,2-14,2)	P=0,004 1vs2 P=0,165 1vs3 P<0,001 2vs3 P=0,012
Graft sağ kalımı (5 yıllık) (ay) ortalama (%95 güven aralığı)	35,5 (28,9-42,1)	51,6 (62,1-41,1)	33,7 (26,1-41,4)	7,7 (1,2-14,2)	P=0,001 1vs2 P=0,042 1vs3 P<0,001 2vs3 P=0,012
Graft sağ kalımı (2 yıllık) (ay) ortalama (%95 güven aralığı)	17,5 (15,2-19,9)	22,5 (19,8-25,2)	17,1 (14,2-19,9)	7,7 (1,2-14,2)	P=0,001 1vs2 P=0,027 1vs3 P<0,001 2vs3 P=0,012
İndeks biyopsi sonrası graft kaybına kadar geçen süre (ay) ortanca [IQR] (min-maks)	9,5 [2,75-23,25] (1-83)	48 [13-79,25] (8-83)	9,5 [2-23] (1-46)	5,5 [3-14,75] (3-17)	P=0,079 1vs2 P=0,032 1vs3 P=0,057 2vs3 P=0,811



PVN ile eşzamanlı akut rejeksiyon veya rejeksiyon kuşkusu bulunan vakalar çıkarıldıktan sonra

Graft sağ kalımı (2 yıllık) (ay) ortalama (%95 güven aralığı)	N=47 18,9 (16,5-21,3)	N=10 22,4 (19,4-25,4)	N=34 18,7 (15,8-21,6)	N=3 9,3 (1,3-17,4)	P=0,003 1vs2 P=0,085 1vs3 P=0,001 2vs3 P=0,008
---	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	--------------------------	---



Herhangi bir zamanda akut rejeksiyon veya rejeksiyon kuşkusu bulunan vakalar çıkarıldıktan sonra

Graft sağ kalımı (2 yıllık) (ay) ortalama (%95 güven aralığı)	N=39 19 (16,4-21,6)	N=8 22 (18,3-25,7)	N=30 18,6 (15,5-21,7)	N=1 8	P=0,04 1vs2 P=0,141 1vs3 P=0,061 2vs3 P=0,044
---	---------------------------	--------------------------	-----------------------------	----------	--

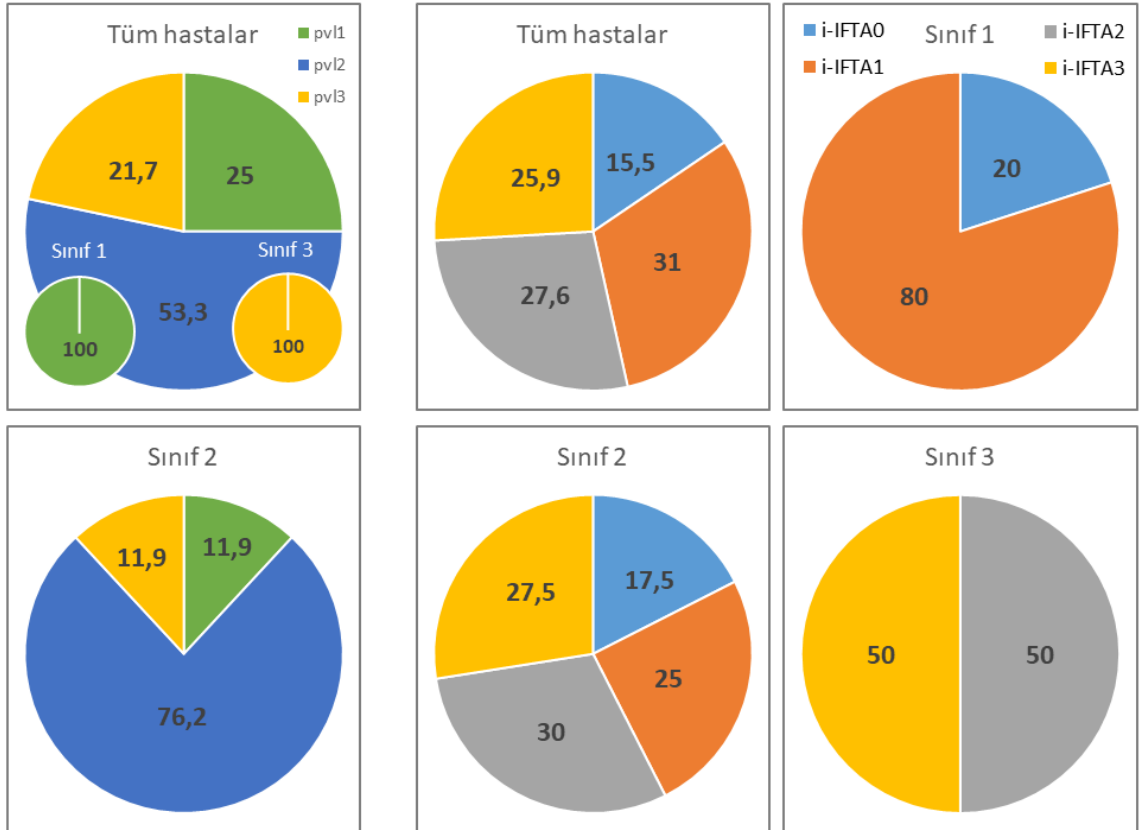
VI. Banff PVN Sınıflaması ile Tarafımızca Oluşturulan Sınıflamanın Karşılaştırılması

Banff PVN Sınıflaması'na benzer şekilde, fakat *pvl* skoru yanı sıra *ci* skoru yerine *i-IFTA* skoru kullanılarak tarafımızca oluşturulan PVN sınıflaması modelinde ("Test Edilen" PVN Sınıflaması) (Tablo 11), 10 hasta sınıf 1, 42 hasta sınıf 2, 8 hasta sınıf 3 olarak gruplandı. "Test edilen" sınıflar arasında *pvl* ve *i-IFTA* skorlarının dağılımı Grafik 5'te gösterilmektedir.

Tablo 11. Tarafımızca Oluşturulan PVN Sınıflaması Modeli

Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3
<i>pvl</i> 1 <i>i-IFTA</i> 0-1	<i>pvl</i> 1 <i>i-IFTA</i> 2-3 <i>pvl</i> 2 <i>i-IFTA</i> 0-3 <i>pvl</i> 3 <i>i-IFTA</i> 0-1	<i>pvl</i> 3 <i>i-IFTA</i> 2-3

Grafik 5. Polyomavirüs Yüğü (*pvl*) ve *i-IFTA* Skorlarının "Test Edilen" PVN Sınıflarında Dağılımı (%)

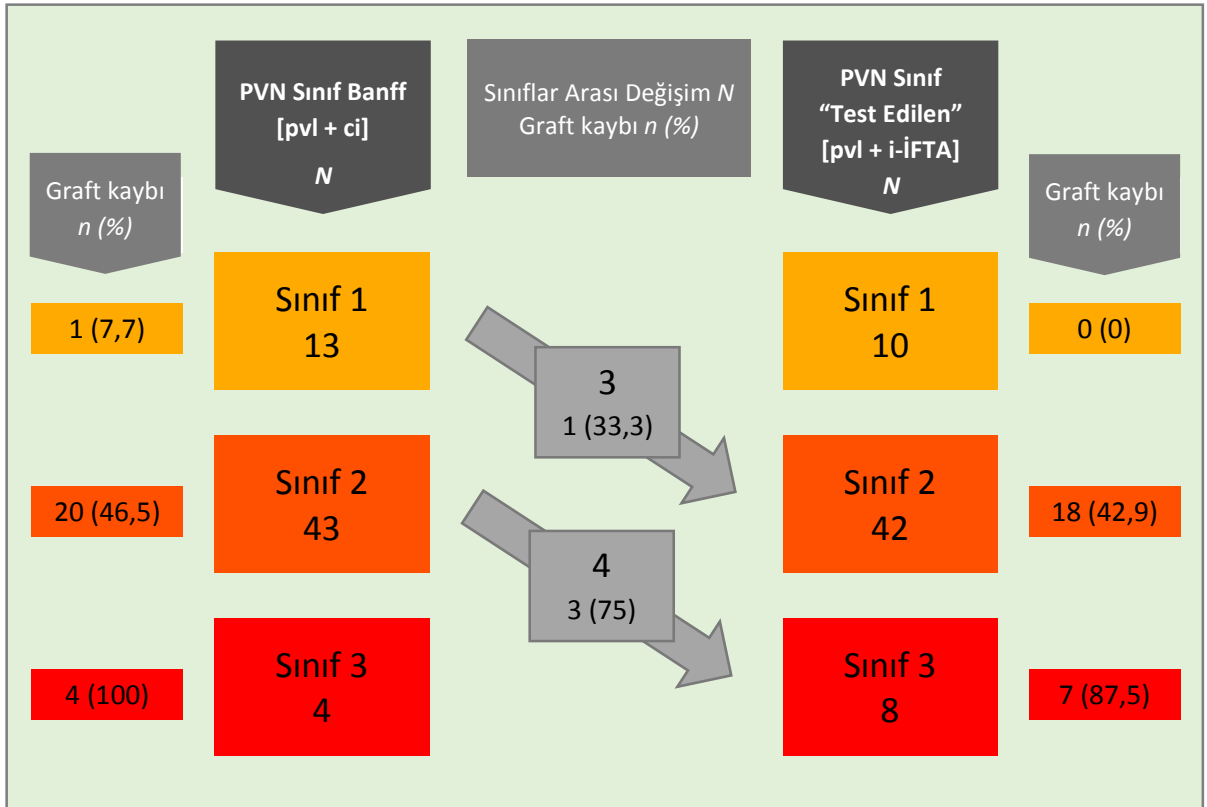


Şekil 1. Vakaların Banff ve “Test Edilen” PVN Sınıflarında Dağılımı ve Graft Kaybı Oranları

		PVN Sınıf “Test Edilen”			Toplam	Graft kaybı
		Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3		
PVN Sınıf Banff	Sınıf 1	10	3	0	13	1
	Sınıf 2	0	39	4	43	20
	Sınıf 3	0	0	4	4	4
	Toplam	10	42	8	60	25
Graft kaybı		0	18	7	25	

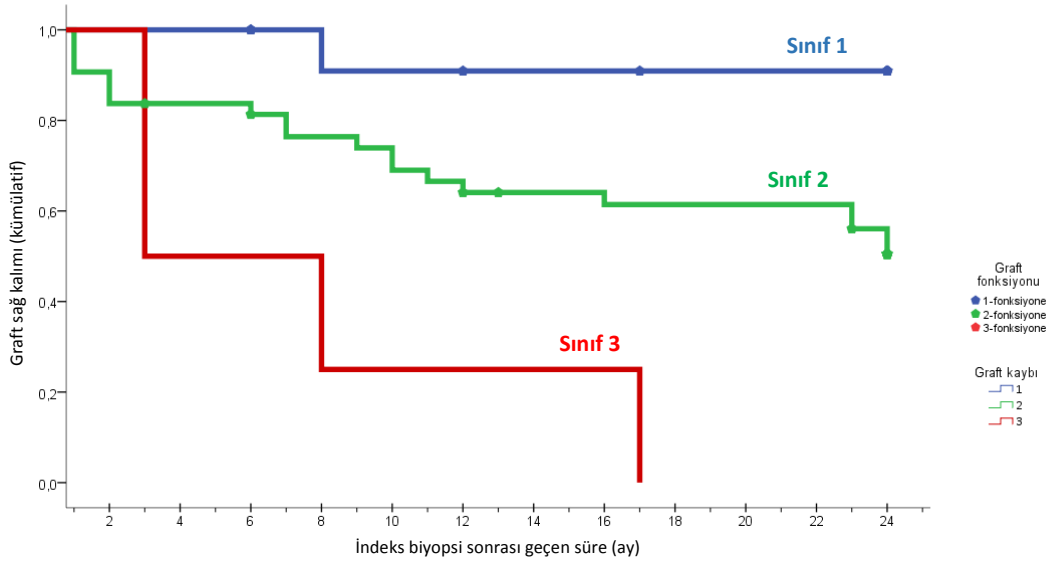
Banff PVN Sınıflaması ve tarafımızca oluşturulan sınıflama, vakaların sınıflar arasındaki dağılımı açısından karşılaştırıldığında, sınıflar arasında geçiş olan vakaların tümünün, “test edilen” sınıflamada daha üst kademe bir sınıfta yer aldığı belirlendi. Banff Sınıflaması’nda sınıf 1’de yer alan 3 hastanın, tarafımızca oluşturulan sınıflamada sınıf 2’ye geçtiği, sınıf 2’de yer alan 4 hastanın ise, sınıf 3’e geçtiği görüldü. Sınıf 1’den 2’ye geçen 3 hastanın 1’inde (%33) graft kaybı izlenirken, sınıf 2’den 3’e geçen 4 hastanın 3’ünde (%75) graft kaybı mevcuttu (Şekil 1, 2).

Şekil 2. Vakaların Sınıflar Arasında Değişimi ve Graft Kaybı Oranları

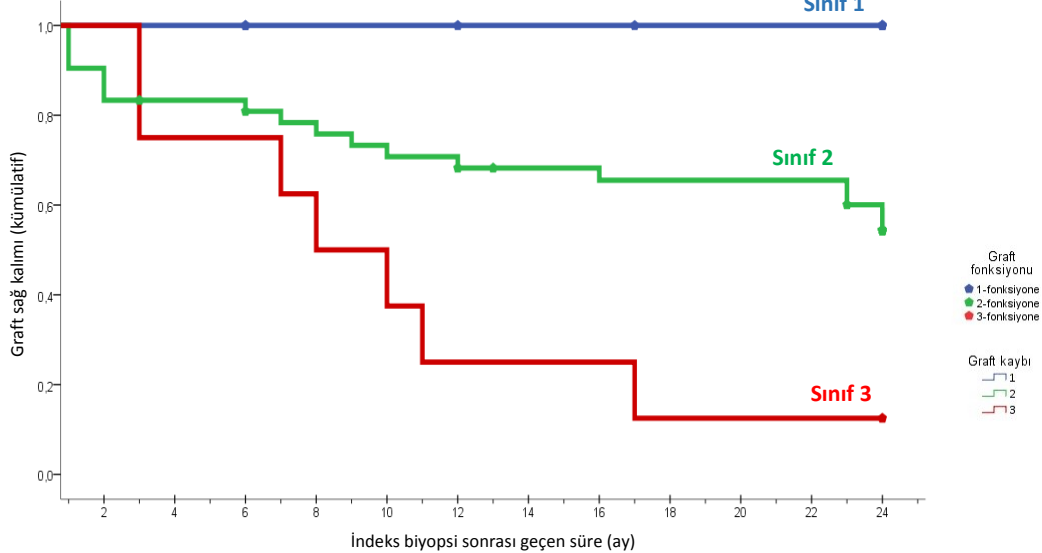


Tarafımızca oluşturulan sınıflamada, sınıflar genel, 5 yıllık ve 2 yıllık graft sağ kalımı açısından karşılaştırıldığında, sınıflar arasında anlamlı farklılık saptandı (Genel sağ kalım süresi: sınıf 1 69,7 ay, sınıf 2 104,6 ay, sınıf 3 15,9 ay) ($P=0,014$). Öte yandan, genel sağ kalım süresi baz alındığında, sınıf 1'deki vakaların sınıf 2'ye göre daha kısa sağ kalım süresine sahip olduğu dikkati çekti. Bu nedenle sınıf 1 ve 3 ile sınıf 2 ve 3 arasında genel sağ kalım açısından anlamlı fark gözlenirken, sınıf 1 ve 2 arasında anlamlı fark belirlenmedi. İzlem süresi kısaltıldığında sağ kalımlar arasındaki fark belirginleşti (5 yıllık graft sağ kalım süresi: sırasıyla 54,7, 35,7 ve 14,9 ay) ($P=0,001$). Sınıf 1'deki vakalarda ilk 2 yıllık izlem boyunca graft kaybı olmadığından, bu vakaların 2 yıllık graft sağ kalım süresi belirlenmedi ve Kaplan-Meier sürvi analizi gerçekleştirilmedi. Bunun yanında sınıf 2 ve 3'ün 2 yıllık graft sağ kalım süreleri arasında anlamlı fark gözlemlendi: sırasıyla 17,7 ve 10,4 ay ($P=0,01$). Sınıf 1'de ilk 2 yıllık izlemde graft kaybı gerçekleşmediğinden, sınıflar arasındaki graft kaybı oranları arasındaki fark, ki kare analizleriyle belirlendi. Buna göre, her üç sınıfın birbiriyle karşılaştırılmasında, graft kaybı varlığı açısından sınıflar arasında anlamlı fark saptandı (sınıf 1'e karşı 2 $P=0,01$, 1'e karşı 3 $P<0,001$, 2'ye karşı 3 $P=0,049$).

Grafik 6. Banff PVN Sınıflarında 2 Yıllık Graft Sağ Kalımı



Grafik 7. "Test Edilen" PVN Sınıflarında 2 Yıllık Graft Sağ Kalımı

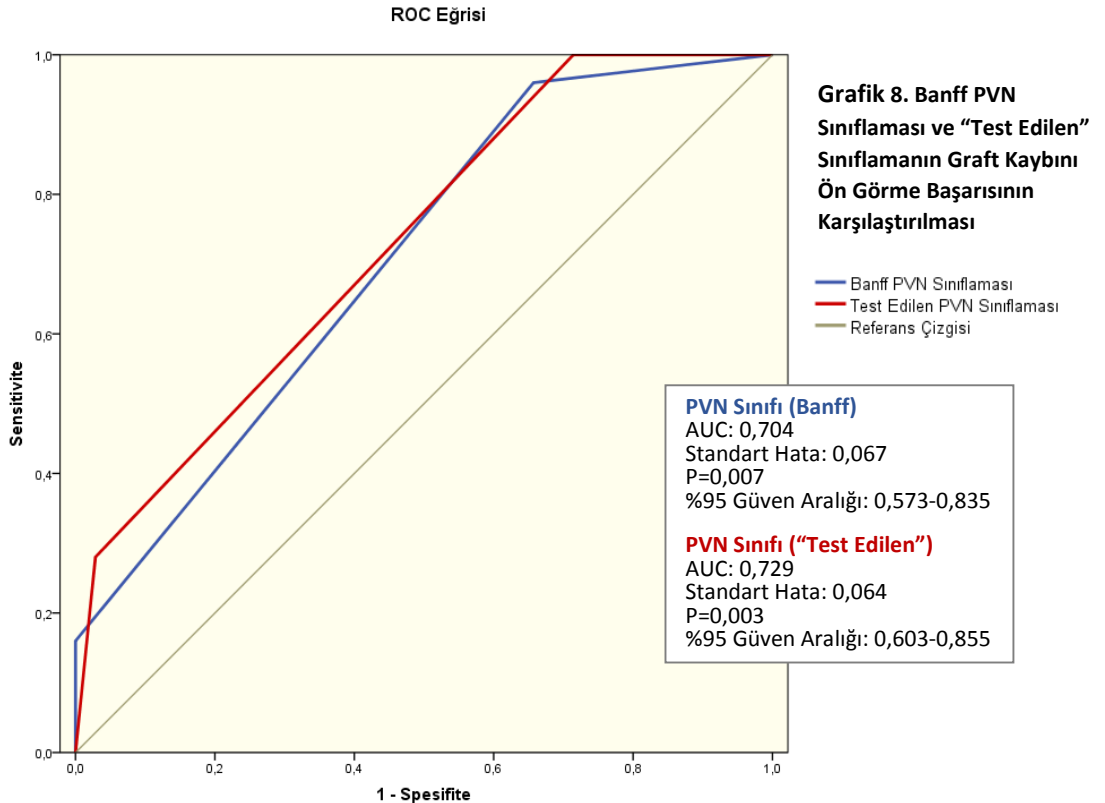


Tarafımızca oluşturulan sınıflamaya göre, graft kaybı olan hastalarda, PVN tanısından graft kaybına kadar geçen süre sınıf 3'te en kısa, sınıf 1'de en uzun saptandı: sınıf 1'de ortalama 68 ay, sınıf 2'de 8,5 ay ve sınıf 3'te 8 ay. Graft kaybı süreleri için sınıf 1 ve 2 ile 1 ve 3 arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde belirlendi (1'e karşı 2 $P=0,005$, 1'e karşı 3 $P=0,017$) (Tablo 16).

İndeks biyopside PVN'ye eşlik eden akut rejeksiyon tanısı veya rejeksiyon kuşkusu bulunan toplam 13 vaka çalışma grubundan çıkarılarak, kalan 47 hastada, 2 yıllık izlemdeki graft kaybı varlığı, "test edilen" PVN sınıfları arasında değerlendirildi. Her üç sınıfın ikişerli karşılaştırıldığı ki kare analizlerinde graft kaybı açısından sınıflar arasında anlamlı fark saptandı ($P<0,005$). Bu grupta ayrıca 2 yıllık sağ kalım analizi değerlendirildi. Buna göre sınıf 2 ile 3 arasında 2 yıllık graft sağ kalımı açısından anlamlı fark saptandı ($P=0,009$). Sınıf 1'de 2 yıllık izlemde graft kaybı olmadığından genel karşılaştırma ve sınıf 1 ile olan diğer analizler uygulanmadı (Tablo 16).

Herhangi bir zamanda biyopsiyle kanıtlı akut rejeksiyon tanısı veya rejeksiyon kuşkusu bulunan toplam 21 vaka çalışma grubundan çıkarılarak, kalan 39 hastada, 2 yıllık izlemdeki graft kaybı varlığı, "test edilen" PVN sınıfları arasında değerlendirildi. Graft kaybı oranları tüm vaka grubuna benzer şekilde sınıf 1'den sınıf 3'e doğru belirgin artış gösterdi. Ki kare analizinde sınıf 1 ile 2 ($P=0,036$) ve 1 ile 3 ($P=0,024$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi (Tablo 16).

Banff PVN Sınıflaması ve "test edilen" sınıflamanın graft kaybını ön görme başarısı ROC eğrileri ile değerlendirildi (Grafik 8). Buna göre, Banff Sınıflaması eğrisinin eğri altında kalan alanı (AUC) 0,704 (%95 Güven Aralığı: 0,573-0,835, $p=0,007$), "test edilen" sınıflamanın eğri altında kalan alanı : 0,729 (%95 Güven Aralığı: 0,603-0,855, $P=0,003$) saptandı.



Tablo 16. “Test Edilen” Sınıflamaya Göre Sınıfların Graft Kaybı ve Graft Sağ Kalımı Verileri

	Tüm Hastalar	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	P
Graft kaybı (genel izlem) N (%) (% Sınıf içinde)	30 (50)	3 (30)	20 (47,5)	7 (87,5)	1vs2 P=0,482 1vs3 P=0,025 2vs3 P=0,055
Graft kaybı (5 yıllık izlem) N (%) (% Sınıf içinde)	28 (46,7)	1 (10)	20 (47,6)	7 (87,5)	1vs2 P=0,036 1vs3 P=0,003 2vs3 P=0,055
Graft kaybı (2 yıllık izlem) N (%) (% Sınıf içinde)	25 (41,7)	0 (0)	18 (42,9)	7 (87,5)	1vs2 P=0,01 1vs3 P<0,001 2vs3 P=0,049
Graft sağ kalımı (genel) (ay) ortalama (%95 güven aralığı)	89,35 (59,2-120)	69,7 (49,7-89,7)	104,6 (71,1-138)	15,9 (1,9-29,8)	P=0,014 1vs2 P=0,311 1vs3 P=0,003 2vs3 P=0,024
Graft sağ kalımı (5 yıllık) (ay) ortalama (%95 güven aralığı)	36 (29-42,1)	54,7 (45,1-64,2)	35,7 (28-44)	14,9 (2,7-27)	P=0,005 1vs2 P=0,063 1vs3 P=0,001 2vs3 P=0,024
Graft sağ kalımı (2 yıllık) (ay) ortalama (%95 güven aralığı)	17,5 (15,2-19,9)	AY ^a	17,7 (14,8-21)	10,4 (5,8-15)	2vs3 P=0,01
İndeks biyopsi sonrası graft kaybına kadar geçen süre (ay) ortanca [IQR] (min-maks)	9,5 [2,75-23,25] (1-83)	68 (28-83)	8,5 [2-23] (1-46)	8 [3-11] (3-17)	P=0,028 1vs2 P=0,005 1vs3 P=0,017 2vs3 P=0,978



PVN ile eşzamanlı akut rejeksiyon veya rejeksiyon kuşkusu bulunan vakalar çıkarıldıktan sonra

Graft kaybı (2 yıllık izlem) N (%) (% Sınıf içinde)	18 (38,3)	0 (0)	12 (37,5)	6 (85,7)	1vs2 P=0,04 1vs3 P=0,001 2vs3 P=0,035
Graft sağ kalımı (2 yıllık) (ay) ortalama (%95 güven aralığı)	N=47 18,9 (16,5-21,3)	N=10 AY ^a	N=34 19,3 (16,4-22,3)	N=3 11,4 (6,6-16,2)	2vs3 P=0,009

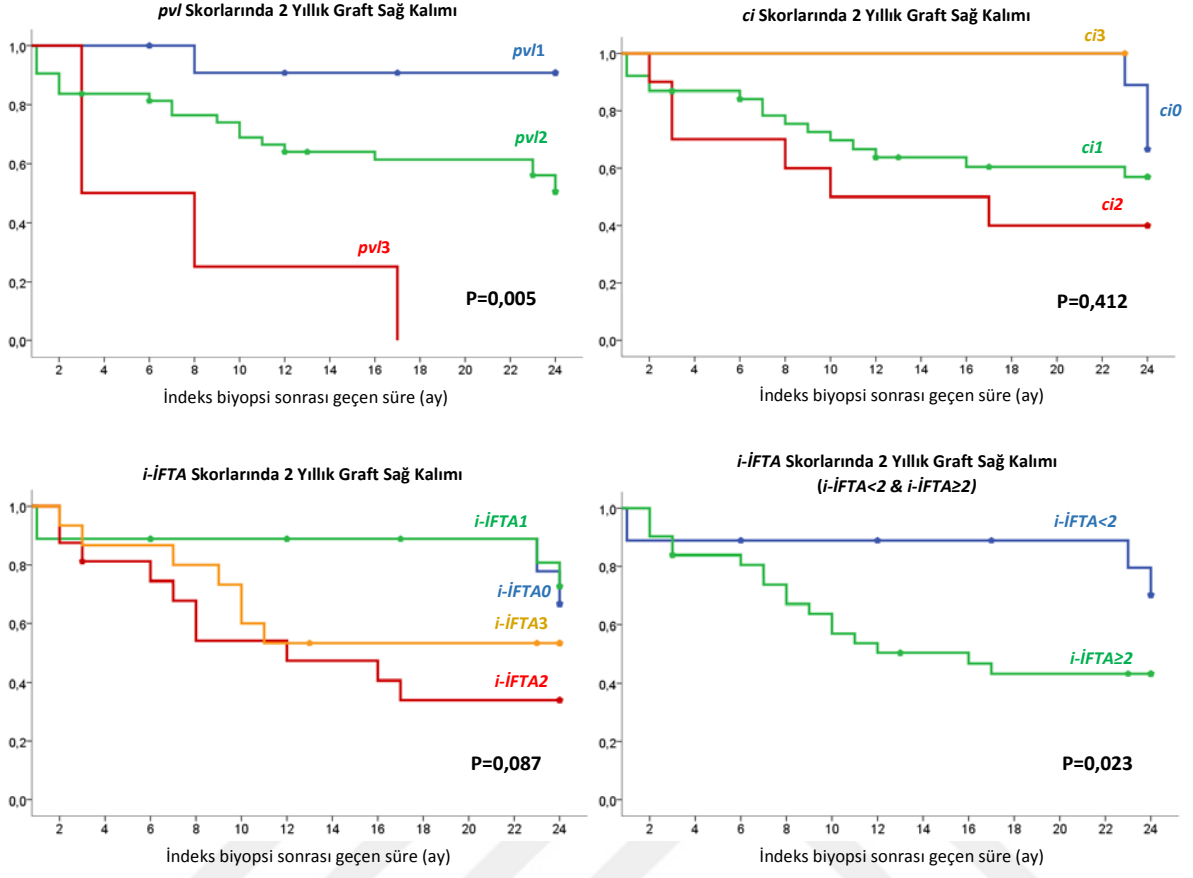


Herhangi bir zamanda akut rejeksiyon veya rejeksiyon kuşkusu bulunan vakalar çıkarıldıktan sonra

Graft kaybı (2 yıllık izlem) N (%) (% Sınıf içinde)	15 (38,5)	0 (0)	12 (42,9)	3 (75)	1vs2 P=0,036 1vs3 P=0,024 2vs3 P=0,319
---	-----------	-------	-----------	--------	--

^a Sınıf 1’de 2 yıllık izlemde graft kaybı olan hasta bulunmadığından Kaplan-Meier sürvi analizi gerçekleştirilmedi.

Grafik 9. *pvl*, *ci* ve *i-İFTA* Skorları Arasında 2 Yıllık Graft Sağ Kalımı Farkları



BÖLÜM V

TARTIŞMA

Böbrek transplantasyonu alanında son 10 yılda yapılan çalışmalar sayesinde, allograft böbreğin izlemi, polyomavirus nefropatisi, akut rejeksiyon ve diğer hastalıklara karşı tarama protokolleri ve hastalık geliştikten sonra hastalığın monitörizasyonu konularında önemli ölçüde başarı sağlanmıştır. Özellikle PVN'nin tarama, takip ve tedavisi ile ilgili çalışmalar ve yayımlanan kılavuzlar sayesinde, PVN'ye bağlı graft kaybı oranlarında azalma sağlanmıştır [10,360]. Bununla birlikte günümüzde, PVN, allograft böbrek fonksiyonunu etkileyen ve azımsanmayacak oranda graft kaybına neden olan bir hastalık etkeni olmayı halen sürdürmektedir.

Transplantasyon sonrası PVN'nin taranması ve hastalığın monitörizasyonu, farklı noninvaziv yöntemlerle sağlanabilmektedir. Bunlardan bazıları, idrar sitolojisi (Decoy hücrelerinin araştırılması), plazma ve idrarda PCR ile BK virüs kopya sayısının belirlenmesi, elektron mikroskopik incelemeye dayanan Haufen test ve BKV mRNA profilinin belirlenmesidir [292–298]. Bu testler noninvaziv ve bazıları oldukça maliyet-etkin olmakla birlikte, negatif ve pozitif prediktif değerleri değişkenlik göstermektedir. Bazılarının transplantasyon sonrası rutin tarama protokolü şeklinde kullanılması önerilmektedir [10].

Öte yandan PVN tanısında altın standart yöntem, günümüzde hala, böbrek biyopsisidir. PVN açısından kesin tanıya ulaşılması yanı sıra, biyopsi ile, allograft böbrek parankimine dair önemli bilgiler elde edilebilir (eşlik eden rejeksiyon, ilaç intoksikasyonu, rekürren/ de novo glomerülofritler, skar gelişimi vs.). Ancak böbrek biyopsisinin sınırlılıklarının olduğu ve her zaman böbrek parankiminin tümünü yansıtmayabileceği akılda tutulmalıdır [18,307].

Çalışmamızda morfolojik olarak viral sitopatik etki bulunmayan, yalnızca SV40 pozitifliğiyle PVN tanısı alan vaka sayısı azımsanmayacak orandaydı (%15). Özellikle sınıf 1 olan vakaların neredeyse yarısında immünhistokimyasal inceleme olmaksızın PVN tanısına ulaşmak mümkün değildi. Ayrıca vaka serimizdeki 14 hastada (%23,3) polyomavirüs nefropatisi, transplantasyon sonrası ilk 6 ay içinde gerçekleşti (1 hastada transplantasyon sonrası 1. ay, 1 hastada 2. ay, 4 hastada 3. ay, 3 hastada 4. ay, 4 hastada 5. ay ve 1 hastada 6. ay). Bu iki durum, morfoloji ve zamandan bağımsız olarak, her transplante böbrek biyopsisinde SV40 immünhistokimyasal incelemesi yapılmasının gerekliliğini göstermektedir. PVN'nin klinik gidişatında erken tanı ve zamanında tedavinin büyük rol oynaması nedeniyle, biyopside PVN tanısının gözden kaçırılmaması büyük önem arz etmektedir.

PVN'ye bağlı graft kaybı, çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmekte olup, bazı çalışmalarda %50'ye ulaşmaktadır. Bu farklılığın sebebi, çalışmanın yapıldığı yıl, merkezler arası tarama ve tedavi protokollerindeki farklılıklar, çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun seçimi (donör tipi, hasta yaşı, eşlik eden komorbiditeler) olabilir [25–29]. PVN sonrası klinik gidişatı ve graft kaybını ön görmede histolojik bulguların yeri, son 20 yılın araştırma konusu olmuştur. PVN'nin etkili bir tedavisinin olmayışı ve hastalığın sağaltımında erken müdahalenin önemi, graft kaybı riskinin belirlenmesi arayışını doğurmuştur. Bu konuda yapılan ilk çalışmalar 2001 ve 2004 yıllarında Drachenberg ve ark. tarafından yayımlanmıştır [18,292]. Bu çalışmalarda, biyopside izlenen sitopatik değişikliklere eşlik eden interstisyel inflamasyon,

interstisyel fibrozis ve tubuler atrofinin varlığı ve yaygınlığı baz alınarak, klinik gidişatı yansıttığı düşünülen 3 histolojik patern belirlenmiştir. Bir diğer araştırma ise, Buehrig ve ark.'nın 2003 yılında yayımlanan çalışmasıdır [27]. Çalışmada, erken ve geç dönem PVN histolojik bulgularının tanımlanmasının önemli olduğu ve erken tanının süriye olumlu katkı sağladığı belirtilmektedir. 2003'te Basel'deki konsensus toplantısında alınan kararlara göre, patoloji raporunda, viral sitopatik değişikliklerin korteks veya medulla yerleşiminin ve Banff skorlarının yanı sıra, PVN'nin paternlere göre derecesinin de belirtilmesi önerilmiştir. Ayrıca, paternlerin belirlenmesinde, viral sitopati derecesinin yaygınlığının da bir kriter olarak kullanılması önerilmiştir. İnterstisyel inflamasyon derecesi ve kronisite bulgularının yaygınlığını baz alan PVN paternlerinin klinik gidişatı ön görme başarısı, ilerleyen yıllarda çeşitli çalışmalarda test edilmiştir [357,358]. 2009 yılında gerçekleşen 10. Banff konferansında, tubul epitel hücre nekrozunun göz önünde bulundurulduğu fakat interstisyel inflamasyonun dahil edilmediği bir derecelendirme sistemi önerilmiştir [97]. Bu derecelendirme sisteminin gözlemciler arası uyumu [21] ve grupların klinik parametrelerle korelasyonu [21,363–365], çok sayıda çalışmada değerlendirilmiştir.

Son önerilen PVN klasifikasyonu, ilk olarak, 2013'teki 12. Banff konferansında tartışılmış [99], 2019 Banff sınıflamasında yerini almıştır [31]. 2019 Banff PVN klasifikasyonunun uygulandığı en kapsamlı çalışma, Banff Polyomavirüs Çalışma Grubu'nun 2018 yılında sonuçlarını yayımladığı çok merkezli çalışma olup [30], klasifikasyonun klinik parametrelerle ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır [32–37]. Bu çalışmalardan bazılarında PVN sınıfları, hastalığın prezentasyonu, graft fonksiyonları, klinik gidiş ve graft kaybı gibi çeşitli parametrelerle değişken oranlarda korelasyon gösterirken, bazı çalışmalarda, sınıflama, klinik gidişatı belirlemede faydalı bulunmamıştır.

PVN'nin derecelendirmesine dair yapılan ilk çalışmalardan son Banff PVN Sınıflaması'na kadar tüm araştırmalara, önceki bölümlerde, "Genel Bilgiler- Polyomavirüs Nefropatisinde Prognozu Öngörmede Histolojik Bulguların Yeri" başlığı altında ayrıntılı olarak değinilmiştir (sayfa 40-47).

Çalışmamızda, PVN tanılı allograft biyopsilerini inceleyerek, histolojik bulgularla klinik parametrelerin ilişkisini belirlemeyi ve son Banff PVN Sınıflaması'nın hastalık prognozunu belirlemedeki başarısını değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza dahil edilen biyopsilerin zaman aralığı oldukça geniştir (2002-2020). Banff Çalışma Grubu'nun (BÇG) 2018 yılındaki çalışmasında [30], daha erken bir zaman dilimi tercih edilmiştir (1996-2008). Nicleleit ve ark.'nın çalışmasında ise [35], immünsüpresyon protokolleri ve PVN izlem ve tedavisinde oluşan gelişmeler nedeniyle, günümüzdeki durumu daha iyi yansıtmaları açısından, daha güncel tarihli biyopsiler çalışmaya dahil edilmiştir (2009 ve sonrası). Çalışmamızın geniş zaman aralığı, değişen güncel takip ve tedavi protokollerini tümüyle yansıtmıyor olabileceği gibi, öte yandan, farklı klinik yaklaşımları çalışmaya dahil edip popülasyonun heterojenitesini artırarak, daha kapsayıcı sonuçlar ortaya koyuyor olması da mümkündür. Birimizde, böbrek transplantlı hastalar içerisinde biyopsiyle tanılı PVN prevalansı %4,26 olup, literatürde %1-10 olarak bildirilen oranlar arasındadır [16,211,240–242]. Çalışmamızdaki hastaların tanı anında yaş ortancası 41,5 olup (en genç 3, en yaşlı 68), pediatrik hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Banff PVN Sınıflaması'nı uygulayan çalışmalar

içerisinde, pediatrik hastalar yalnızca Bouatou ve ark.'nın çalışmasında [34] çalışmaya dahil edilmiş olup, bu çalışmada sınıfların klinik parametrelerle korelasyonu gösterilememiştir. Çalışmamızdaki yaş, cinsiyet, indüksiyon terapisi, immünsüpresyon protokolü ve PVN sonrası immünsüpresyon dozunun azaltılması gibi demografik ve klinik veriler, küçük farklılıklar olmakla birlikte, literatürdeki diğer çalışmaların hasta popülasyonu ile benzerlik göstermekteydi. Öte yandan, ülkeler arası transplantasyon uygulamalarındaki muhtemel farklılıklar nedeniyle, bizim vaka grubumuzda kadavradan nakil olan hastaların oranı literatüre göre oldukça düşüktü (%18,6). Yaş, cinsiyet, donör kaynağı gibi demografik veriler, Banff PVN sınıfları arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Transplantasyondan ilk PVN tanısına kadar geçen süre, sınıf 1'de en kısa, sınıf 3'te en uzun olmakla birlikte, yalnızca sınıf 1 ve 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştı (sırasıyla ortalama 8, 10, 13 ay; 1'e karşı 2 $P=0,031$). Sınıf 1 ve 2 arasındaki bu fark, sınıf 1'de tanım gereği yalnızca *ci* skor 0 ve 1 vakaların bulunmasıyla açıklanabilir. Sınıf 3 ile anlamlı fark oluşmamasının nedeni de, çalışma grubumuzdaki sınıf 3 vakaların tümünün *ci2* olup, hiç *ci3* vaka içermemesi olabilir. Kowalewska ve ark.'nın çalışmasında [37], graft yaşı, sınıf 1 ile 3 ve sınıf 2 ile 3 arasında anlamlı olarak farklı saptanmış olup, sınıf 3'ün graft yaşının diğerlerine göre yüksek olması, bu vakalarda graftta fibrozis gelişimi ve fibroze bağlı graft kaybını açıklıyor olabilir diye belirtilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda sınıf 3'teki vakaların graft yaşı, sınıf 1 ve 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek değildi. Ayrıca sınıf 3'teki vakaların tümü *ci2* olarak skorlanmıştı. Bu durum, bizim çalışma grubumuzda, *pvl* skorunun, *ci* skoruna göre, graft kaybı riskini ön görmede daha etkili olduğunun dolaylı bir göstergesi olabilir.

Biyopsi sırasında ölçülen plazma BKV kopya sayıları sınıf 1'den sınıf 3'e doğru artış göstermiş olup (sırasıyla ortalama $0,54 \times 10^4$, $8,43 \times 10^4$, $9,05 \times 10^4$ kopya/mL), sınıf 1 ile 2 arasında anlamlı fark saptandı ($P=0,02$). Sınıf 1 ile 2 arasındaki ilişki, idrar BKV kopya sayıları için de geçerli olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (sırasıyla ortalama $3,35 \times 10^7$, $8,98 \times 10^7$ kopya/mL, $P>0,05$) (Sınıf 3'teki az sayıda vakanın bilgilerine ulaşılabildiğinden viremi ve virüri düzeyleri yorumlanamadı). Banff PVN sınıfları, dokudaki viral yük (*pvl*) baz alınarak oluşturulduğundan, sınıflar arasında viremi ve virüri düzeylerinde artış eğiliminin olması, dokudaki viral yük seviyesinin, plazma ve idrardakinin bir yansıması olabileceğini göstermektedir. Sınıflar ile plazma BKV kopya sayıları arasındaki korelasyon, Nickleleit ve ark.'nın çalışmasında da gösterilmiş olup [35], sınıf 2 ve 3 arasında viremi düzeyleri açısından anlamlı fark olmayabileceği ve tek bir zamanda ölçülen bir laboratuvar sonucuyla sınıfların örtüşmeyebileceği belirtilmiştir. Nitekim, klasifikasyonun uygulandığı diğer çalışmalarda bu korelasyon gösterilememiştir. Kowalewska ve ark.'nın çalışmasında [37], viremi düzeyinin interstisyel fibrozis riskini artırdığını bildiren çalışmalarla [347,366], bu durumun ters düştüğü belirtilmektedir.

Çalışmamızda vakaların büyük çoğunluğu *pvl2* olarak skorlandı (%53,3). Bununla birlikte, sınıflama kriterleri gereği, *pvl2* olarak skorlanan tüm vakaların *-ci* skoru ne olursa olsun- sınıf 2 olarak gruplanması nedeniyle, vakaların büyük bir kısmı sınıf 2'ye dahil oldu (%71,7). Bu durum, çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarda, vakaların sınıflardaki dağılımında düzensizliğe neden olmaktadır [30,32–36]. Çalışmamızda ayrıca, orta ve ağır interstisyel fibrozis (*c2*, *c3*) gösteren vaka sayısı oldukça azdı (sırasıyla %17,2 ve %1,7). Banff

lezyon skorlarından, inflamasyon, total inflamasyon, İFTA alanlarında inflamasyon, tubuler atrofi, hafif atrofik tubullerde tubulit ve vasküler fibröz intimal kalınlaşma skorlarının, ayrıca enfekte tubullerde izlenen tubulitin, sınıflar arasında, sınıf 1'den 3'e doğru artar şekilde dağıldığı gözlemlendi. Bunlar arasından, *i*, *ti*, *i-İFTA*, *t-İFTA* ve *ct* istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştı, fakat anlamlı farklılık bazı sınıflar arasında gözlenirken, bazı sınıflar arasında yeterli düzeye ulaşmadı (Tablo 12). Kowalewska ve ark.'nın çalışmasında da [37] *ti* ve *i-İFTA* skorlarının dağılımı sınıflar arasında farklılık göstermiş olup diğer lezyon skorlarında farklılık izlenmemiştir. BÇG'nun çalışmasında ise [30] bu fark *ti* ve *t* skorlarında mevcuttur.

PVN'nin glomerül tutulumunun, kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir [309]; çalışmamızda glomerüler tutulumun sınıf 1'de hiç görülmezken, sınıf 2'de %34,9, sınıf 3'te %100 görülmesi, bu görüşü destekler bir bulgu olarak not edilebilir ($P<0,05$). SV40'ın "kontinü" ve "tek tek" boyanma paternlerinden Drachenberg ve ark.'nın çalışmasında bahsedilmektedir [32]. Drachenberg ve ark.'nın çalışmasında, 5 veya daha fazla yan yana tubul epitel hücrelerinin SV40 ile boyanması kontinü boyanma olarak kabul edilmiş olup, bu çalışmada indeks biyopside kontinü boyanan vakaların, immünsüpresyon dozunun azaltılması sonrası yapılan takip biyopsilerinde boyanma miktarlarında anlamlı miktarda azalma ve tek tek boyanma paternine değişim olduğu bildirilmektedir; fakat PVN sınıfları arasında bu açıdan değerlendirme yapılmamıştır. Biz ise, 3 veya daha fazla bitişik epitel hücresinde kesintisiz boyanmayı kriter olarak belirlediğimiz çalışmamızda, kontinü boyanma paterninin sınıf 1'den 3'e doğru artış gösterdiğini belirledik (sırasıyla %15,4, %48,8, %75) (1'e karşı 2 $P<0,05$, 1'e karşı 3 $P=0,053$).

Çalışmamızda Banff PVN sınıfları, hastalığın prezentasyonu ve progresyonundaki farklılıkları başarılı bir şekilde yansıttı. İndeks biyopsi sırasında ve 1. 3. 6. ve 12. aylarda ölçülen serum kreatinin düzeylerinin değerlendirilmesinde, tüm ölçümlerde sınıf 1'den 3'e doğru bir artış gözlemlendi ve bu artış, karşılaştırmaların bazılarında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştı (Tablo 14, Grafik 4). Tek bir zamandaki ölçümün yanı sıra, bazal değerden, en yüksek serum kreatinin seviyesine değişim de sınıf 1'de en düşükken, sınıf 3'te en yüksek belirlendi (1'e karşı 3 $P=0,045$, 2'ye karşı 3 $P=0,047$). Ayrıca, immünsüpresyon dozunun azaltılmasıyla, kreatinin artışının azaltılması/geri çevrilmesi de vakalarda klinik gidişatı temsil eden bir parametre olarak değerlendirildi ("tedaviye yanıt"). Tedaviye yanıt oranı sınıf 1'de en yüksekken, sınıf 3'te en düşük saptandı (1'e karşı 2 ve 1'e karşı 3 $P=0,023$). Kowalewska ve ark.'nın çalışmasında [37], indeks biyopsi sırasındaki serum kreatinin düzeylerinde sınıflar arasında farklılık olmayıp, bazal değerden 2. yıl ölçülen eGFR düzeylerine değişim, anlamlı farklılık göstermiştir. BÇG'nun çalışması ve Nickleit ve ark.'nın çalışmasında ise [30,35], indeks biyopsi sırasındaki serum kreatinin düzeyleri, bazalden indeks biyopsiye değişim, kreatininde $>\%15$ artış ve en düşük eGFR seviyeleri sınıflar arasında anlamlı farklılık göstermiş olup, bu çalışmalarda sınıflar, klinik gidişatı gösterme açısından yararlı bulunmuştur. Öte yandan Bouatou ve ark.'nın çalışmasında [34], indeks biyopsi sırasında ve daha sonra ölçülen eGFR değerleri, sınıflar arasında farklılık göstermemiştir.

Çalışma grubumuzdaki graft kaybı oranı 2 yıllık izlemde %41,7, 5 yıllık izlemde %46,7, genel izlemde %50 olup, literatürdeki bazı çalışmalara yakın oranda, bazı çalışmalara göre daha yüksek belirlendi (Graft kaybı: Bouatou ve ark. %40 [34], BÇG %30 [30], Wang ve ark. %20,8 [36], Drachenberg ve ark. %15,4 [32], Kowalewska ve ark. %14,5 [37], Nickleit ve ark. %8

[35]). Farklı çalışmalarda graft kaybı oranlarındaki farklılıkların, çalışmaya dahil edilen zaman dilimi, hasta popülasyonlarındaki akut rejeksiyon, sepsis, piyelonefrit ve rekürren/de novo glomerülonefrit gibi komorbidite sıklıkları ve farklı merkezlerdeki klinik takip ve tedavi yaklaşımlarındaki farklılıklar nedeniyle oluşması muhtemeldir. Çalışmamızdaki yüksek graft kaybı oranının olası nedeni, çalışmamızdaki zaman diliminin eski yılları kapsamı ve dahil edilen hasta popülasyonundaki yüksek akut rejeksiyon oranıdır. Klinik gidişatın temel belirleyicisi olan graft sağ kalımı, çalışmamızdaki Banff PVN sınıfları tarafından başarılı bir şekilde ön görüldü. Graft sağ kalımı, hem 2 yıllık ve 5 yıllık izlemde, hem de genel izlemde sınıflar arasında belirgin farklılık gösterdi ($P<0,05$). İki yıllık izlemde genel izleme doğru gidildikçe sınıf 1 ve 2'de sağ kalım süreleri uzarken, sınıf 3'teki vakaların tümünün erken dönemde graft kaybı olması nedeniyle, sağ kalım süresinde değişiklik olmadı. İzlem süresi uzadıkça, istatistiksel anlamlılık, yalnızca sınıf 1 ve 2 arasında kaybolurken (genel izlem, $P=0,165$), diğer sınıf karşılaştırmaları ve genel karşılaştırmada istatistiksel anlamlılık korundu (Tablo 15). Bunun yanında, graft kaybı olan hastalarda, indeks biyopsiden graft kaybına kadar geçen süre de sınıflar arasında belirgin derecede farklılık gösterdi (sırasıyla ortalama 48 ay, 9,5 ay ve 5,5 ay), fakat istatistiksel anlamlılık yalnızca sınıf 1 ve 2 arasında görüldü ($P=0,032$).

Çalışmamızdaki ilk istatistiksel analizler, akut rejeksiyon (AR) varlığı bilinen hastaların da dahil edildiği, tüm çalışma grubu üzerinde gerçekleştirildi. Bu hasta grubu, BÇG'nun [30] ve Drachenberg ve ark.'nın [32] çalışmalarında belirlenen, AR tanılı hastaların da dahil edildiği popülasyonla benzerlik göstermektedir. BÇG'nun vaka grubunda 47 hastada (%24), PVN tanısından önce biyopsiyle AR tanısı, Drachenberg ve ark.'nın vaka grubunda 9 hastada (%12,6) PVN tanısından önce biyopsiyle AR tanısı, 27 hastada (%38), herhangi bir zamanda biyopsiyle AR tanısı bulunmakta olup, sağ kalım analizleri BÇG'nun çalışmasında, önce tüm popülasyonda, daha sonra AR ve başka komorbiditelere sahip hastalar çalışmadan çıkarılarak, Drachenberg ve ark.'nın çalışmasında ise tüm popülasyonda uygulanmıştır. Biz de çalışmamızda, indeks biyopsi sırasında AR (veya kuşkusu) olan vakaları ve herhangi bir zamanda (PVN öncesi, sonrası veya sırasında) AR (veya kuşkusu) olan vakaları ayrı ayrı çalışma grubundan çıkararak istatistiksel analizleri tekrarladık. Drachenberg ve ark.'nın çalışmasında [32], histolojik parametreler graft sağ kalımını ön görmede başarısız olmuştur. Graft sağ kalımının sınıflar arasında belirgin farklılık gösterdiği BÇG'nun çalışmasında ise, AR bulunan hastaları çıkarmak, vakaların graft sağ kalım oranını yükseltmekle birlikte, graft sağ kalımı açısından sınıflar arasındaki farkın daha az belirgin olmasına neden olmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer durum söz konusudur. Çalışmamızda indeks biyopsi sırasında AR olan vakaları çıkarmak sınıflar arası graft sağ kalım farkını küçük bir miktar azaltırken, herhangi bir zamanda AR olan vakaları çıkarmak, sınıf 1 ile 2 ve sınıf 1 ile 3 arasındaki farkı, istatistiksel olarak ortadan kaldırmıştır. Son durumda bile, sınıflar arasında sağ kalım oranları sınıf 1'den 3'e doğru azalma göstermekte olup, sınıf 2 ve 3 arasındaki graft sağ kalımı farkı ve genel sağ kalım farkı korunmuştur (Tablo 15). AR tanısına sahip vakaları çalışma dışında tutmak, PVN'nin graft sağ kalımı üzerine olan yalın etkisini göstermek açısından, teorik olarak mantıklıdır; böyle bir dışlama kriterinin tercihi, daha standart bir hasta popülasyonu sağlayacaktır. Öte yandan, PVN ile AR arasında sıkı ve kompleks bir ilişki bulunmaktadır. AR gelişen hastalarda uygulanan yüksek doz immünsüpresyon, BKV replikasyonu ve dolayısıyla PVN'ye neden olabileceği gibi, PVN gelişen hastalarda immünsüpresyonun azaltılması, AR gelişimine neden olabilmektedir.

Üstelik, sınıf 3 hastalarda vireminin miktarı ve süresi daha uzun olacağından, bu hastalarda daha uzun süre düşük immünsüpresyon periyodu gerekli olabilir ve bu da AR gelişimi için daha büyük risk oluşturmaktadır. Bu nedenle, bu iki hastalığı - birbirinden tamamen ayrı birer hastalık olarak değil- bir neden-sonuç ilişkisi içerisinde değerlendirerek, sağ kalım özelliklerini tüm hasta popülasyonu üzerinde yorumlamak, rutin pratiği daha iyi yansıtabilir. Çalışmamızda AR gelişen hastaları dışlayarak tekrarlanan sağ kalım analizinde, Banff PVN sınıflarının graft sağ kalımını ön görmeye devam etmesi, sınıflamanın başarısını yansıtmaktadır.

Daha önce önerilen, interstisyel inflamasyon ve fibrozisi temel alan PVN klasifikasyonlarının [10,18,242,292,359,360] tekrarlanamaması ve yaygın kabul görmemesinin muhtemel nedeni, her iki Banff lezyon skorunun -prognozu ön gördürücü nitelikte olmasına rağmen- PVN'ye özgü olmayıp, PVN'ye eşlik edebilecek, akut rejeksiyon gibi diğer hastalıklarda da görülebilmeleridir. Bouatou ve ark.'nın çalışmasında [34], BKV'ye karşı oluşan antiviral yanıt ile, rejeksiyona neden olan allo-immün yanıt arasında kompleks bir ilişki olduğu ve belki de bu kompleks ilişki yüzünden önceki sınıflamaların başarıya ulaşamadığı belirtilmektedir. 2018 Banff PVN Sınıflaması'nda, her iki durumda da gözlenebilen inflamasyonun değil, PVN şiddetinin direkt göstergesi olan, virüsün dokudaki yaygınlığının ve graft sürvisiyle direkt ilişkili fibrozis skorunun kullanılması, hastalık prognozunun başarılı bir şekilde belirlenebilmesinin muhtemel nedenidir.

Bununla birlikte, çalışmamızda, sınıflamayı oluşturan *pvl* ve *ci* skorlarının graft sağ kalımıyla ilişkisini ayrı ayrı değerlendirdiğimizde, *pvl* skoruyla sağ kalım arasında korelasyon mevcutken, *ci* skorlarıyla sağ kalım arasında benzer ilişkiyi gözlemlemedik (sırasıyla $P=0,005$, $P=0,412$) (Grafik 9). İnterstisyel fibrozisi yok/hafif ve orta/şiddetli olarak gruplayıp graft sağ kalımlarını karşılaştırdığımızda da sonuç değişmedi. Öte yandan, *i-İFTA* skorları ile graft sağ kalımı arasında korelasyon gözlemledik. Fibrotik korteksteki inflamasyonun önemine dikkat çeken ilk çalışmalar Mengel ve ark.'nın çalışmaları olup [367,368], total inflamasyon skorunun, inflamasyon skoruna göre graft sağ kalımını daha iyi ön gördüğü ve moleküler düzeyde THAR ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Mannon ve ark.'na ait bir diğer çalışmada da [369], İFTA alanlarındaki inflamasyon ve tubulitin graft kaybı ile korelasyonu gösterilmiştir. Banff 2007 Konferans'ında *ti*, 2015 Konferansı'nda *i-İFTA*, Banff lezyon skorları arasında yerini almış, *i-İFTA*, 2017'de kronik aktif THAR için tanı kriteri olarak belirlenmiştir [96,100,101]. Daha sonraki çalışmalarda da, İFTA alanlarındaki şiddetli inflamasyonun, tubulointerstisyel inflamasyonla ve uzun dönemde kötü sağ kalımla ilişkili olduğu ve fibrozis gelişen hastalarda, graft kaybını ön görmede, *i*, *ti* ve *t* skorlarından daha başarılı olduğu gösterilmiştir [370,371]. Uyguladığımız sürvi analizinde, *i-İFTA* skorunun tek tek değerlendirilmesine kıyasla, <2 , ≥ 2 olarak kategorize edilmesi, graft sağ kalımını daha başarılı ön gördü (Grafik 9). Bu nedenle, *pvl1-i-İFTA0* ve *pvl1-i-İFTA1* olan vakalar sınıf 1, *pvl3-i-İFTA2* ve *pvl3-i-İFTA3* olan vakalar sınıf 3 ve aradaki skorlar sınıf 2 olarak sınıflandırılarak, tarafımızca bir PVN sınıflandırma modeli sunuldu ("test edilen" PVN sınıflaması) (Gereç ve Yöntem, Tablo 11). Bu şekilde Banff PVN Sınıflaması'ndaki *ci* skorunun sınıflardaki dağılımına benzer bir dağılım elde edildi. Mevcut literatürde, PVN'nin derecelendirmesinde, *i-İFTA* skorunun kullanıldığı bir çalışma mevcut değildir.

Test ettiğimiz bu sınıflama, 2 yıllık, 5 yıllık ($P=0,005$) ve genel izlemde ($P=0,014$) graft sağ kalımını başarılı bir şekilde ön gördü (2 yıllık izlemde sınıf 1'de graft kaybı olmadığından

sınıf 1 için sürvi analizi yapılmadı). Ayrıca, 2 yıllık izlemde graft kaybı olan hastaların, sınıflar arasında dağılımı, belirgin farklılık gösterdi ($P<0,05$). Beş yıllık izlemde sınıf 1 ile 2 ve 1 ile 3 arasında, genel izlemde sınıf 1 ile 3 arasında graft kaybı açısından anlamlı farklılık belirlendi ($p<0,05$). Tarafımızca oluşturulan sınıflamaya göre 5 yıllık ve genel izlemde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmeyen karşılaştırmalar, Banff PVN Sınıflaması'na göre yapılanlarla aynı karşılaştırmalardı. Buna ek olarak, tüm izlem periyotlarında, tarafımızca oluşturulan sınıflama, Banff Sınıflaması'na göre, graft kaybı olan hastaları daha belirgin ayırtırdı. (Tablo 15-16)

Akut rejeksiyonun graft sağ kalımına etkisini maskelemek amacıyla, indeks biyopsi sırasında ve herhangi bir zamanda AR veya AR kuşkusu olan vakalar çıkarılarak, test ettiğimiz sınıflamanın sağ kalım analizleri tekrarlandı. Her iki durumda da 2 yıllık graft kaybı oranlarındaki sınıflar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlılığını korudu ($p<0,05$) (Tablo 16).

Ayrıca, tarafımızca oluşturulan sınıflamada sınıf 1 ile sınıf 2 ve 3 arasındaki, graft kaybı süresinin farkının, Banff PVN Sınıflaması'na göre daha fazla olduğu ek bir bulgu olarak not edildi (tarafımızca oluşturulan sınıflama ortanca 68, 8,5, 8 ay; Banff Sınıflaması ortanca 48, 9,5, 5,5 ay).

Her iki sınıflamanın graft sağ kalımını ön görme başarısı, ROC Curve analizi kullanılarak değerlendirildiğinde, eğri altında kalan alanın, tarafımızca oluşturulan sınıflamada daha yüksek olduğu belirlendi (0,729'a karşı 0,704) (Grafik 8). Bu bulgu, tarafımızca oluşturulan sınıflama modelinin, graft sağ kalımını Banff Sınıflaması'na göre daha başarılı bir şekilde yansıttığını göstermektedir.

Özetle, polyomavirüs nefropatisinin, immünsüpresyon dozunu azaltmak dışında günümüzde etkisi kanıtlanmış ve geniş kabul gören bir tedavisinin olmayışı ve hastalığın sağaltımında erken müdahalenin önemi nedeniyle, klinik gidişatı ön gördürecek ve graft kaybı riskini belirleyebilecek histolojik parametre arayışı sürmektedir. Günümüzde, literatürde bu konuda yapılmış ve farklı merkezlerce valide edilmiş çalışmalar olmakla birlikte, histolojik-klinik korelasyonun gösterilemediği çalışmalar da bildirilmiştir. Bu nedenle, polyomavirüs nefropatisinin klasifikasyonuna katkı sağlayacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmamızda, Banff Çalışma Grubu'nun önerdiği, Banff 2019 PVN Sınıflaması'nın klinik parametrelerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun yaş, alıcı ve donör cinsiyeti gibi demografik verileri, literatürdeki diğer çalışmaların hasta popülasyonlarıyla benzerlik göstermekteydi. İstisna olarak, vaka grubumuzda kadavradan nakil olan hastaların oranı literatüre göre oldukça düşüktü ve literatürdeki çalışmaların aksine çalışmamıza pediatrik hastalar da dahil edildi. Çalışma grubumuzdaki graft kaybı oranı, PVN sınıflaması çalışmalarının çoğuna göre yüksek bulundu. Bu durumun nedeni muhtemelen, çalışmamızdaki zaman diliminin eski yılları kapsamaması ve dahil edilen hasta popülasyonundaki yüksek akut rejeksiyon oranıdır. Çalışmamızda, Banff PVN sınıflarının histolojik özelliklerini ve sınıflar arasındaki farkları; ayrıca sınıfların, klinik prezentasyon, izlem sırasındaki graft fonksiyonları ve graft sağ kalımıyla ilişkisini değerlendirdik. Çalışmamızda, özellikle sınıf 1'deki vakaların büyük kısmında morfolojik olarak viral sitopatik değişikliklerin bulunmadığını belirledik. Banff lezyon skorlarından *i*, *ti*, *i-İFTA*, *t-İFTA* ve *ct* istatistiksel olarak sınıflar arasında anlamlı farklılık gösterdi. Glomerüler tutulum ve SV40'ın kontinü boyanma paterni sınıf 1'den

sınıf 3'e doğru artış gösterdi. Klinik prezentasyon, graft fonksiyonları ve graft sağ kalımı, Banff PVN sınıflarıyla korelasyon gösterdi. Biyopsi sırasında ölçülen viremi düzeyi, sınıf 1'den sınıf 3'e doğru artış gösterdi. İndeks biyopsi sırasında ve 1. 3. 6. 12. aylarda ölçülen serum kreatinin düzeylerinin değerlendirilmesinde, tüm ölçümlerde sınıf 1'den 3'e doğru bir artış gözlemlendi. Ayrıca, bazal değerden, en yüksek serum kreatinin seviyesine değişim ve immünsüpresyon dozunun azaltılmasına verilen yanıt gibi, klinik gidişatı yansıtan parametreler de sınıflarla korelasyon gösterdi. Banff PVN Sınıflaması, graft kaybını başarılı bir şekilde ön gördü. Ayrıca graft sağ kalım süreleri de sınıflar arasında anlamlı fark gösterdi. Çalışma grubundan akut rejeksiyon veya kuşkusu bulunan hastaların çıkarılmasıyla yapılan analizlerde graft sağ kalımı açısından sınıflar arasındaki fark korundu. İFTA alanlarındaki inflamasyon skorunun graft sağ kalımıyla olan korelasyonu nedeniyle, *ci* skoru yerine *i-İFTA* skoru kullanılarak tarafımızca bir PVN sınıflama modeli oluşturuldu. Bu model de Banff PVN Sınıflaması gibi, graft kaybını başarılı bir şekilde ön gördü.

Polyomavirüs nefropatisi gelişen hastalarda graft kaybı riskinin belirlenmesi ve prognozun ortaya konması, hem tedavi seçiminin planlanması, hem de hastalığın monitörizasyonu bakımından yararlı olacaktır. Histomorfolojik bulgular ile klinik gidiş arasındaki ilişkinin aydınlatılması, böbrek biyopsilerinden elde edilen verilerin, hastaların transplant sonrası izleminde yol gösterici olmasını sağlayabilir. Son önerilen PVN sınıflaması olan 2019 Banff PVN Sınıflaması'nın, hastalığın prezentasyonu, prognozu ve graft sağ kalımını başarılı bir şekilde ön gördüğünü çalışmamızda gösterdik. Banff PVN Sınıflaması'nın biyopsilere uygulanması, hem hastaların klinik yönetiminde kolaylık sağlayacak, hem de bilimsel araştırmalarda, farklı merkezler arasında ortak ve standart bir derecelendirme sisteminin kullanılmasını sağlayacaktır. Ayrıca, interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi alanlarındaki inflamasyon derecesinin, PVN hastalarındaki klinik gidişata etkisini sunduk. Bu skorun da PVN'nin derecelendirilmesinde kullanılmak üzere, geniş çaplı araştırmalarla değerlendirilmesinin, literatüre katkı sağlayabileceği sonucuna vardık.

BÖLÜM VI

SONUÇLAR

- ❖ Çalışmamıza, 2002-2020 yılları arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilmiş, 1645 hastaya ait 2175 transplante böbrek biyopsisi arasından, biyopsiyle PVN tanısı almış 60 hastaya ait 99 biyopsi dahil edilmiştir.
- ❖ Biyopside izlenen Banff lezyon skorları yeniden değerlendirilip, tanı kategorileri Banff 2019 Sınıflaması'na göre güncellenmiştir.
- ❖ Tüm olgulara ait ilk PVN tanısı bulunan indeks biyopsilerde, morfolojik olarak ve SV40 immünohistokimyasal incelemesi ile, biyopsideki polyomavirüs yükü araştırılmış, Banff interstisyel fibrozis skoru ile birlikte 2019 Banff PVN Sınıflaması kullanılarak vakalar sınıf 1, sınıf 2 ve sınıf 3 olarak sınıflandırılmıştır.
- ❖ Banff PVN Sınıflaması'na göre 13 vaka sınıf 1 (%21,7), 43 vaka sınıf 2 (%71,7), 4 vaka sınıf 3 (%6,7) olarak sınıflandırılmıştır.
- ❖ Ayrıca biyopsideki polyomavirüs yükü ile birlikte, interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi alanlarındaki inflamasyonun (*i-İFTA*) değerlendirildiği başka bir sınıflama modeli tarafımızca oluşturulmuştur.
- ❖ Tarafımızca oluşturulan sınıflamaya göre, 10 vaka sınıf 1 (%16,7), 42 vaka sınıf 2 (%70), 8 vaka sınıf 3 (%13,3) olarak sınıflandırılmıştır.
- ❖ Banff PVN sınıflarının, histomorfolojik parametreler, demografik ve klinik veriler ile ilişkisi, ayrıca, hem Banff PVN sınıflarının, hem de tarafımızca oluşturulan sınıflama modeline göre belirlenen sınıfların graft sağ kalımı ile korelasyonu değerlendirilmiştir.
- ❖ PVN, 14 hastada transplantasyon sonrası ilk 6 ay içerisinde gelişmiştir.
- ❖ Tüm çalışma grubundaki hastaların %35'inde herhangi bir zamanda biyopsiyle tanılu akut rejeksiyon veya akut rejeksiyon şüphesi bulunmaktadır.
- ❖ Banff PVN sınıfları arasında, yaş, alıcı ve donör cinsiyeti, donör tipi (canlı/kadavra), donör yakınlığı (akraba/akraba dışı) gibi demografik veriler ile uygulanan tedavi ve akut rejeksiyon sıklığı açısından fark saptanmamıştır.
- ❖ Tüm çalışma grubunda graft kaybı oranı, 2 yıllık izlemde %41,7, 5 yıllık izlemde %46,7, genel izlemde %50 olup, literatürdeki PVN sınıflaması çalışmalarının çoğuna göre yüksek orandadır.
- ❖ Transplantasyondan PVN tanısına kadar geçen süre sınıf 1'den 3'e doğru artış göstermekte olup, sınıf 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.
- ❖ Banff lezyon skorlarından *i*, *ti*, *i-İFTA*, *t-İFTA* ve *ct* istatistiksel olarak sınıflar arasında anlamlı farklılık göstermiştir.
- ❖ Tüm indeks biyopsilerin %15'inde, sınıf 1 vakaların yaklaşık yarısında morfolojik viral sitopatik değişiklik bulunmayıp, tanı immünohistokimyasal SV40 pozitifliğine dayanmaktadır.
- ❖ Glomerüler tutulum ve SV40'ın kontinü boyanma paterni miktarında sınıflar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir.
- ❖ SV40'ın boyanma şiddeti için sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, sınıf 1'den 3'e doğru gidildikçe, boyanma şiddeti skor 1'den 3'e doğru artma eğilimi göstermiştir.

- ❖ Klinik prezentasyon, graft fonksiyonları ve graft sağ kalımı, Banff PVN sınıflarıyla korelasyon göstermiştir.
- ❖ Biyopsi sırasındaki viremi düzeyi, sınıf 1’de en düşük, sınıf 3’te en yüksek saptanmıştır.
- ❖ Hem indeks biyopsi sırasında ve 1. 3. 6. 12. aylarda ölçülen serum kreatinin düzeyleri gibi tek zamanlı ölçümlerin tümünde, hem de serum kreatininin bazal değerden, en yüksek seviyeye değişim miktarında sınıf 1’den 3’e doğru bir artış gözlenmiştir. Ayrıca immünsüpresyon düzeyinin azaltılmasına verilen klinik yanıt, sınıf 1’de en yüksek, sınıf 3’te en düşük saptanmıştır.
- ❖ Genel, 5 yıllık ve 2 yıllık graft sağ kalımı açısından karşılaştırıldığında, Banff PVN sınıfları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Akut rejeksiyon veya kuşkusu bulunan vakalar dışlanarak tekrarlanan analizlerde sınıflar arasındaki farklılık devam etmiştir.
- ❖ Graft kaybı olan hastalarda, PVN tanısından graft kaybına kadar geçen süre sınıf 3’te en kısa, sınıf 1’de en uzun saptanmıştır.
- ❖ Graft sağ kalımı, tarafımızca oluşturulan PVN sınıflarıyla, Banff PVN sınıflarına benzer şekilde korelasyon göstermiştir.
- ❖ Tarafımızca oluşturulan sınıflama modeline göre belirlenen sınıflar genel, 5 yıllık ve 2 yıllık graft sağ kalımı açısından karşılaştırıldığında, sınıflar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Akut rejeksiyon veya kuşkusu bulunan vakalar dışlanarak tekrarlanan analizlerde sınıflar arasındaki farklılık devam etmiştir.
- ❖ Graft kaybı olan hastalarda, PVN tanısından graft kaybına kadar geçen süre, tarafımızca oluşturulan sınıflamada, sınıf 3’te en kısa, sınıf 1’de en uzun saptanmıştır.
- ❖ Çalışmamızda, biyopsiyle elde edilen histolojik bulguların, PVN gelişen hastalarda, graft fonksiyonu ve graft kaybını ön görebileceği gösterilmiştir.
- ❖ Çalışmamızda ayrıca, PVN’ye ait histomorfolojik özellikler ortaya konmuştur.
- ❖ 2019 Banff PVN Sınıflaması’nın biyopsilere uygulanmasının, klinik açıdan yararlı olabileceği gösterilmiştir.
- ❖ Banff PVN Sınıflaması yanı sıra, PVN prognozunu belirlemede *i-IFTA* skorunun da ek katkısının olabileceği gösterilmiştir.

BÖLÜM VII

KAYNAKLAR

- 1 Doyle AM, Lechler RI, Turka LA. Organ transplantation: Halfway through the first century. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 2965-2971
- 2 Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: Integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant* 2010; **10**: 449-457
- 3 Fung JJ. Tacrolimus and transplantation: A decade in review. *Transplantation* 2004; **77**
- 4 D'Apice AJF, Becker GJ, Kincaid-Smith P, *et al.* A prospective randomized trial of low-dose versus high-dose steroids in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1984; **37**: 373-377
- 5 Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR, *et al.* Immunosuppression: Practice and trends. *Am J Transplant* 2004; **4**: 38-53
- 6 Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, *et al.* Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003; **71**: 115-123
- 7 Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis* 1983; **147**: 676-684
- 8 Heritage J, Chesters PM, McCance DJ. The persistence of papovavirus BK DNA sequences in normal human renal tissue. *J Med Virol* 1981; **8**: 143-150
- 9 Jiang M, Abend JR, Johnson SF, *et al.* The role of polyomaviruses in human disease. *Virology* 2009; **384**: 266-273
- 10 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**: 1-19
- 11 Williams WW, Taheri D, Tolckoff-Rubin N, *et al.* Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nat Rev Nephrol* 2012; **8**: 110-121
- 12 Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Ramos E. Histologic versus molecular diagnosis of BK polyomavirus-associated nephropathy: a shifting paradigm? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 374-379
- 13 Farris AB, Cornell LD, Colvin RB. Pathology of kidney transplantation. In Morris PJ, Knechtle SJ, eds. *Kidney Transplantation - Principles and Practice*. 7th ed. Elsevier Inc., 2019; 379-417.
- 14 Drachenberg CB, Beskow CO, Cangro CB, *et al.* Human polyoma virus in renal allograft biopsies: Morphological findings and correlation with urine cytology. *Hum Pathol* 1999; **30**: 970-977
- 15 Nickeleit V, Hirsch HH, Binet IF, *et al.* Polyomavirus infection of renal allograft recipients: From latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**:

1080-1089

- 16 Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, *et al.* Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999; **67**: 103-109
- 17 Pappo O, Demetris AJ, Raikow RB, *et al.* Human polyoma virus infection of renal allografts: Histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. *Mod Pathol* 1996; **9**: 105-109
- 18 Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, *et al.* Histological patterns of polyomavirus nephropathy: Correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant* 2004; **4**: 2082-2092
- 19 Drachenberg CB, Hirsch HH, Ramos E, *et al.* Polyomavirus disease in renal transplantation: Review of pathological findings and diagnostic methods. *Hum Pathol* 2005; **36**: 1245-1255
- 20 Nicleleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: An update on an escalating threat. *Transpl Int* 2006; **19**: 960-973
- 21 Sar A, Worawichawong S, Benediktsson H, *et al.* Interobserver agreement for Polyomavirus nephropathy grading in renal allografts using the working proposal from the 10th Banff Conference on allograft pathology. *Hum Pathol* 2011; **42**: 2018-2024
- 22 Adam B, Randhawa P, Chan S, *et al.* Banff initiative for quality assurance in transplantation (BIFQUIT): Reproducibility of polyomavirus immunohistochemistry in kidney allografts. *Am J Transplant* 2014; **14**: 2137-2147
- 23 Alméras C, Foulongne V, Garrigue V, *et al.* Does reduction in immunosuppression in viremic patients prevent BK virus nephropathy in de novo renal transplant recipients? A prospective study. *Transplantation* 2008; **85**: 1099-1104
- 24 Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, *et al.* Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant* 2010; **10**: 2615-2623
- 25 Brennan DC, Agha I, Bohl DL, *et al.* Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005; **5**: 582-594
- 26 Ginevri F, Azzi A, Hirsch HH, *et al.* Prospective monitoring of polyomavirus BK replication and impact of pre-emptive intervention in pediatric kidney recipients. *Am J Transplant* 2007; **7**: 2727-2735
- 27 Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, *et al.* Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int* 2003; **64**: 665-673
- 28 Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, *et al.* BK virus nephritis: Risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2005; **68**: 1834-1839
- 29 Park WY, Kang SS, Jin K, *et al.* Long-term prognosis of BK virus-associated nephropathy in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract* 2018; **37**: 167-173

- 30 Nickeleit V, Singh HK, Randhawa P, *et al.* The Banff Working Group classification of definitive polyomavirus nephropathy: Morphologic definitions and clinical correlations. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**: 680-693
- 31 Loupy A, Haas M, Roufosse C, *et al.* The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell– and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2020; **20**: 2318-2331
- 32 Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Chaudhry MR, *et al.* Histological evolution of BK virus–associated nephropathy: Importance of integrating clinical and pathological findings. *Am J Transplant* 2017; **17**: 2078-2091
- 33 Malik O, Saleh S, Suleiman B, *et al.* Prevalence, risk factors, treatment, and overall impact of BK viremia on kidney transplantation. *Transplant Proc* 2019; **51**: 1801-1809
- 34 Bouatou Y, Nguyen TQ, Roelofs JJTH, *et al.* A multicenter application of the 2018 Banff classification for BK polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation. *Transplantation* 2019; **103**: 2692-2700
- 35 Nickeleit V, Singh HK, Dadhania D, *et al.* The 2018 Banff Working Group classification of definitive polyomavirus nephropathy: A multicenter validation study in the modern era. *Am J Transplant* 2021; **21**: 669-680
- 36 Wang M, Zhou Q, Wang H, *et al.* An application of the 2018 Banff Classification for BK polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2021; **23**
- 37 Kowalewska J, El Moudden I, Perkowska-Ptasinska A, *et al.* Assessment of the Banff Working Group classification of definitive BK polyomavirus nephropathy. *Transpl Int* September 2021
- 38 Salek MS. Quality of life in patients with end-stage renal disease. *J Appl Ther Res* 1999; **2**: 163-170
- 39 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1725-1730
- 40 Haberal M. Transplantation in Turkey. *Clin Transpl* 2013: 175-180
- 41 Freitas MCS. Kidney transplantation in the US: an analysis of the OPTN/UNOS registry. *Clin Transpl* 2011: 1-16
- 42 Metter C, Torrealba JR. Pathology of the kidney allograft. *Semin Diagn Pathol* 2020; **37**: 148-153
- 43 Ullman E. Experimentelle Nierentransplantation. 1902. *Wien Klin Wochenschr* 2002; **114**: 126-127
- 44 Jaboulay M. Greffe du reins au pli du coude par soudure arte. *Bull Lyon Med* 1906; **107**: 575
- 45 Unger E. Über Nierentransplantationen. In *Erste Operationen Berliner Chirurgen 1817–1931*. De Gruyter, 2015; 216-222.

- 46 Hamilton DNH, Reid WA. Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet* 1984; **159**: 289-294
- 47 Hume DM, Merrill JP, Miller BF, *et al.* Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1955; **34**: 327-382
- 48 Murray JE. The first successful organ transplants in man. *Scand J Immunol* 1994; **39**: 4-11
- 49 Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, *et al.* An attempted kidney transplantation in man: medical and biological aspects. *Presse Med* 1953; **61**: 1419-1423
- 50 Billingham RE, Brent L, Medawar PB. "Actively acquired tolerance" of foreign cells. *Nature* 1953; **172**: 603-606
- 51 Schwartz R, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. *Nature* 1959; **183**: 1682-1683
- 52 Calne RY, Alexandre GPJ, Murray JE. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. *Ann N Y Acad Sci* 1962; **99**: 743-761
- 53 Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 1963; **117**: 385-395
- 54 Fudaba Y, Spitzer TR, Shaffer J, *et al.* Myeloma responses and tolerance following combined kidney and nonmyeloablative marrow transplantation: In vivo and in vitro analyses. *Am J Transplant* 2006; **6**: 2121-2133
- 55 Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, *et al.* HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med* 2008; **358**: 353-361
- 56 Leventhal J, Abecassis M, Miller J, *et al.* Tolerance induction in HLA disparate living donor kidney transplantation by donor stem cell infusion: Durable chimerism predicts outcome. *Transplantation* 2013; **95**: 169-176
- 57 Ball S, Dallman MJ. Immunology of graft rejection. In Morris PJ, Knechtle SJ, eds. *Kidney Transplantation-Principles and Practice*, Seventh Edition. 7th ed. Elsevier Inc., 2013; 10-38.
- 58 Quiroga I, McShane P, Koo DDH, *et al.* Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 1689-1696
- 59 McLean AG, Hughes D, Welsh KI, *et al.* Patterns of graft infiltration and cytokine gene expression during the first 10 days of kidney transplantation. *Transplantation* 1997; **63**: 374-380
- 60 Campbell RD, Trowsdale J. Map of the human MHC. *Immunol Today* 1993; **14**: 349-352
- 61 Roopenian D, Young Choi E, Brown A. The immunogenomics of minor histocompatibility antigens. *Immunol Rev* 2002; **190**: 86-94
- 62 Nickleleit V, Mengel M, Colvin R. Renal Transplantation. In Jennette J, Olson J, Silva F *et al.*, eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer,

- 2015; 1321-1459.
- 63 Tilney NL. Renal transplantation between identical twins: A review. *World J Surg* 1986; **10**: 381-388
 - 64 Shimmura H, Tanabe K, Ishida H, *et al.* Long-term results of living kidney transplantation from HLA-identical sibling donors under calcineurin inhibitor immunosuppression. *Int J Urol* 2006; **13**: 502-508
 - 65 Shaffer D, Langone A, Nylander WA, *et al.* A pilot protocol of a calcineurin-inhibitor free regimen for kidney transplant recipients of marginal donor kidneys or with delayed graft function. *Clin Transplant* 2003; **17**: 31-34
 - 66 Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F, *et al.* Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. In Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
 - 67 Gray D, Daar A, Shepherd H, *et al.* Oral versus intravenous high-dose steroid treatment of renal allograft rejection. The big shot or not? *Lancet* 1978; **311**: 117-118
 - 68 Stromstad SA, Kauffman HM, Sampson D, *et al.* Randomized steroid therapy of human kidney transplant rejection. *Surg Forum* 1978; **Vol 29**: 376-377
 - 69 Lui SF, Sweny P, Scoble JE, *et al.* Low-dose vs high-dose intravenous methylprednisolone therapy for acute renal allograft rejection in patients receiving cyclosporin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1989; **4**: 387-389
 - 70 Webster AC, Lee VWS, Chapman JR, *et al.* Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006; **81**
 - 71 Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. *Transpl Int* 2006; **19**: 621-628
 - 72 Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, *et al.* Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; **353**: 770-781
 - 73 Swiatecka-Urban A. Anti-Interleukin-2 receptor antibodies for the prevention of rejection in pediatric renal transplant patients: Current status. *Pediatr Drugs* 2003; **5**: 699-716
 - 74 Lake KD, Canafax DM. Important interactions of drugs with immunosuppressive agents used in transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 1995; **36**: 11-22
 - 75 Mason J. Renal side-effects of cyclosporine. In Transplantation Proceedings. Vol 22. Transplant Proc, 1990; 1280-1283.
 - 76 Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; **11**: 450-462
 - 77 Aceto P, Perilli V, Luca E, *et al.* Perioperative-, recipient-, and donor-related factors affecting delayed graft function in kidney transplantation. *Exp Clin Transplant* 2019; **17**: 575-579
 - 78 Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, *et al.* Delayed graft function, acute

- rejection, and outcome after cadaver renal transplantation: A multivariate analysis. *Transplantation* 1995; **59**: 962-968
- 79 Lebranchu Y, Halimi JM, Bock A, *et al.* Delayed graft function: Risk factors, consequences and parameters affecting outcome - Results from MOST, a Multinational Observational Study. In *Transplantation Proceedings*. Vol 37. Elsevier USA, 2005; 345-347.
 - 80 Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry--2000. *Clin Transpl* 2000: 1-18
 - 81 Aultman DF, Sawaya DE, Zibari GB, *et al.* Are all successful renal transplants really successful? *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 61-64
 - 82 Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, *et al.* Expanded criteria donors for kidney transplantation. In *American Journal of Transplantation*. Vol 3. Am J Transplant, 2003; 114-125.
 - 83 De Fijter JW, Mallat MJK, Doxiadis IIN, *et al.* Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 1538-1546
 - 84 Gill J, Bunnapradist S, Danovitch GM, *et al.* Outcomes of Kidney Transplantation From Older Living Donors to Older Recipients. *Am J Kidney Dis* 2008; **52**: 541-552
 - 85 Kon SP, Templar J, Dodd SM, *et al.* Diagnostic contribution of renal allograft biopsies at various intervals after transplantation. *Transplantation* 1997; **63**: 547-550
 - 86 Chapman JR, Nankivell BJ. Nephrotoxicity of ciclosporin A: Short-term gain, long-term pain? *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 2060-2063
 - 87 Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B. Histopathology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1988; **20**: 759-771
 - 88 Krejčí K, Tichý T, Bednaříková J, *et al.* Nephrotoxicity of calcineurin inhibitors as a risk factor for BK polyomavirus replication after kidney transplantation. *J Med Virol* 2021; **93**: 3871-3879
 - 89 Hamasaki Y, Dolan NM, Cubitt D, *et al.* BK viremia and nephropathy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2019; **23**
 - 90 Jahdali S, Al Oudah N, Alsaad KO, *et al.* Biopsy-proven BK virus-associated nephropathy: Clinico-pathologic correlations. *Exp Clin Transplant* 2017; **15**: 289-294
 - 91 Smith JM, Dharnidharka VR, Talley L, *et al.* BK virus nephropathy in pediatric renal transplant recipients: An analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 1037-1042
 - 92 Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, *et al.* International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; **44**: 411-422
 - 93 Racusen LC, Solez K, Colvin RB, *et al.* The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; **55**: 713-723
 - 94 Racusen LC, Halloran PF, Solez K. Banff 2003 meeting report: New diagnostic insights

- and standards. In American Journal of Transplantation. Vol 4. Am J Transplant, 2004; 1562-1566.
- 95 Solez K, Colvin RB, Racusen LC, *et al.* Banff '05 meeting report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). In American Journal of Transplantation. Vol 7. Am J Transplant, 2007; 518-526.
 - 96 Solez K, Colvin RB, Racusen LC, *et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. In American Journal of Transplantation. Vol 8. Am J Transplant, 2008; 753-760.
 - 97 Sis B, Mengel M, Haas M, *et al.* Banff '09 meeting report: Antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. In American Journal of Transplantation. Vol 10. Am J Transplant, 2010; 464-471.
 - 98 Mengel M, Sis B, Haas M, *et al.* Banff 2011 meeting report: New concepts in antibody-mediated rejection. In American Journal of Transplantation. Vol 12. Am J Transplant, 2012; 563-570.
 - 99 Haas M, Sis B, Racusen LC, *et al.* Banff 2013 meeting report: Inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. In American Journal of Transplantation. Vol 14. Blackwell Publishing Ltd, 2014; 272-283.
 - 100 Loupy A, Haas M, Solez K, *et al.* The Banff 2015 kidney meeting report: Current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am J Transplant* 2017; **17**: 28-41
 - 101 Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, *et al.* The Banff 2017 kidney meeting report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. In American Journal of Transplantation. Vol 18. Blackwell Publishing Ltd, 2018; 293-307.
 - 102 Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-Van Groningen M, *et al.* A 2018 Reference guide to the Banff classification of renal allograft pathology. *Transplantation* 2018; **102**: 1795-1814
 - 103 Van Loon E, Lerut E, Naesens M. The time dependency of renal allograft histology. *Transpl Int* 2017; **30**: 1081-1091
 - 104 Jeong HJ. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond. *Kidney Res Clin Pract* 2020; **39**: 17-31
 - 105 Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, *et al.* Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001; **71**: 652-658
 - 106 Fidler ME, Gloor JM, Lager DJ, *et al.* Histologic findings of antibody-mediated rejection in ABO blood-group-incompatible living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004; **4**: 101-107
 - 107 Collins AB, Chicano SL, Cornell LD, *et al.* Putative antibody-mediated rejection with C4d deposition in HLA-identical, ABO-compatible renal allografts. *Transplant Proc* 2006; **38**: 3427-3429

- 108 Nickeleit V, Zeiler M, Gudat F, *et al.* Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts: Diagnostic and therapeutic implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 242-251
- 109 Nickeleit V, Mihatsch MJ. Kidney transplants, antibodies and rejection: Is C4d a magic marker? *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 2232-2239
- 110 Racusen LC, Colvin RB, Solez K, *et al.* Antibody-mediated rejection criteria - An addition to the Banff '97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; **3**: 708-714
- 111 Nickeleit V, Andreoni K. The classification and treatment of antibody-mediated renal allograft injury: Where do we stand? *Kidney Int* 2007; **71**: 7-11
- 112 Mauiyyedi S, Crespo M, Bernard Collins A, *et al.* Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 779-787
- 113 Mauiyyedi S, Della Pelle P, Saidman S, *et al.* Chronic humoral rejection: Identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 574-582
- 114 Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, *et al.* Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: Diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 2208-2214
- 115 Trpkov K, Campbell P, Pazderka F, *et al.* Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody: Analysis using the Banff grading schema. *Transplantation* 1996; **61**: 1586-1592
- 116 Mauiyyedi S, Colvin RB. Humoral rejection in kidney transplantation: New concepts in diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; **11**: 609-618
- 117 Rotman S, Collins AB, Colvin RB. C4d deposition in allografts: Current concepts and interpretation. *Transplant Rev* 2005; **19**: 65-77
- 118 Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, *et al.* Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation* 2003; **75**: 1034-1040
- 119 Hourmant M, Cesbron-Gautier A, Terasaki PI, *et al.* Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 2804-2812
- 120 Terasaki PI, Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: Results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005; **80**: 1194-1197
- 121 Gloor JM, Cosio FG, Rea DJ, *et al.* Histologic findings one year after positive crossmatch or ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; **6**: 1841-1847
- 122 Sis B, Einecke G, Chang J, *et al.* Cluster analysis of lesions in nonselected kidney transplant biopsies: Microcirculation changes, tubulointerstitial inflammation and

- scarring. *Am J Transplant* 2010; **10**: 421-430
- 123 Hara S. Banff 2013 update: Pearls and pitfalls in transplant renal pathology. *Nephrology* 2015; **20**: 2-8
 - 124 Curtis JJ, Julian BA, Sanders CE, *et al.* Dilemmas in renal transplantation: When the clinical course and histological findings differ. *Am J Kidney Dis* 1996; **27**: 435-440
 - 125 Randhawa PS, Magnone M, Jordan M, *et al.* Renal allograft involvement by Epstein-Barr Virus associated post-transplant lymphoproliferative Disease. *Am J Surg Pathol* 1996; **20**: 563-571
 - 126 Marcussen N, Lai R, Olsen TS, *et al.* Morphometric and immunohistochemical investigation of renal biopsies from patients with transplant ATN, native ATN, or acute graft rejection. In *Transplantation Proceedings*. Vol 28. Transplant Proc, 1996; 470-476.
 - 127 Renkens JJM, Rouflart MMJ, Christiaans MHL, *et al.* Outcome of nonheart-beating donor kidneys with prolonged delayed graft function after transplantation. *Am J Transplant* 2005; **5**: 2704-2709
 - 128 Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA, *et al.* A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric, and living donors. *Kidney Int* 2000; **58**: 2585-2591
 - 129 Olsen S, Burdick JF, Keown PA, *et al.* Primary acute renal failure ("acute tubular necrosis") in the transplanted kidney: Morphology and pathogenesis. *Med (United States)* 1989; **68**: 173-187
 - 130 Yokoyama I, Uchida K, Kobayashi T, *et al.* Effect of prolonged delayed graft function on long-term graft outcome in cadaveric kidney transplantation. *Clin Transplant* 1994; **8**: 101-106
 - 131 Halloran PF, Hunsicker LG. Delayed Graft Function: State of the Art, November 10-11, 2000. Summit Meeting, Scottsdale, Arizona, USA. In *American Journal of Transplantation*. Vol 1. , 2001; 115-120.
 - 132 Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, *et al.* Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; **364**: 1814-1827
 - 133 Merion RM, White DJG, Thiru S, *et al.* Cyclosporine: Five years' experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1984; **310**: 148-154
 - 134 Naesens M, Lerut E, Damme B V., *et al.* Tacrolimus exposure and evolution of renal allograft histology in the first year after transplantation. *Am J Transplant* 2007; **7**: 2114-2123
 - 135 Krejčí K, Tichý T, Hrubý M, *et al.* Subclinical toxicity of calcineurin inhibitors in repeated protocol biopsies: An independent risk factor for chronic kidney allograft damage. *Transpl Int* 2010; **23**: 364-373
 - 136 Randhawa PS, Shapiro R, Jordan ML, *et al.* The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK506: Clinical significance and comparison with cyclosporine. *Am J Surg Pathol* 1993;

17: 60-68

- 137 Snanoudj R, Royal V, Elie C, *et al.* Specificity of histological markers of long-term CNI nephrotoxicity in kidney-transplant recipients under low-dose cyclosporine therapy. *Am J Transplant* 2011; **11**: 2635-2646
- 138 Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 481-508
- 139 El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, *et al.* Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009; **9**: 527-535
- 140 Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int* 2017; **91**: 304-314
- 141 Chailimpamontree W, Dmitrienko S, Li G, *et al.* Probability, predictors, and prognosis of posttransplantation glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 843-851
- 142 Lim WH, Shingde M, Wong G. Recurrent and de novo glomerulonephritis after kidney transplantation. *Front Immunol* 2019; **10**
- 143 Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, *et al.* Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int* 2017; **92**: 461-469
- 144 Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, *et al.* Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: A report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 1999; **68**: 635-641
- 145 O'Shaughnessy MM, Montez-Rath ME, Lafayette RA, *et al.* Patient characteristics and outcomes by GN subtype in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; **10**: 1170-1178
- 146 Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; **6**: 2535-2542
- 147 Soler MJ, Mir M, Rodriguez E, *et al.* Recurrence of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura after kidney transplantation: Risk factors and graft survival. In *Transplantation Proceedings*. Vol 37. Transplant Proc, 2005; 3705-3709.
- 148 Clayton P, McDonald S, Chadban S. Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2011; **11**: 1645-1649
- 149 Lionaki S, Panagiotellis K, Melexopoulou C, *et al.* The clinical course of IgA nephropathy after kidney transplantation and its management. *Transplant Rev* 2017; **31**: 106-114
- 150 Jungraithmayr TC, Hofer K, Cochat P, *et al.* Screening for NPHS2 mutations may help predict FSGS recurrence after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011; **22**: 579-585
- 151 Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 25-31
- 152 Sakai K, Takasu J, Nihei H, *et al.* Protocol biopsies for focal segmental glomerulosclerosis treated with plasma exchange and rituximab in a renal transplant patient. *Clin Transplant* 2010; **24**: 60-65

- 153 Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis — A new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1119-1131
- 154 Lorenz EC, Sethi S, Leung N, *et al.* Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int* 2010; **77**: 721-728
- 155 Alasfar S, Carter-Monroe N, Rosenberg AZ, *et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis recurrence after kidney transplantation: Using the new classification. *BMC Nephrol* 2016; **17**
- 156 Passerini P, Malvica S, Tripodi F, *et al.* Membranous nephropathy (Mn) recurrence after renal transplantation. *Front Immunol* 2019; **10**
- 157 D'Agati VD, Jennette C, Silva FG. Atlas of Nontumor Pathology Non-Neoplastic Kidney Disease. In Atlas of Nontumor Pathology Non-Neoplastic Kidney Disease. AFIP, 2005; 667-711.
- 158 Colvin RB. Renal Transplantation. In Jennette J, Olson J, Silva F *et al.*, eds. Heptinstall's Pathology of the Kidney. 6th ed. Philadelphia: Lippincott- Raven, 2006; 1347-1490.
- 159 Colvin RB. The renal allograft biopsy. *Kidney Int* 1996; **50**: 1069-1082
- 160 Pascual M, Vallhonrat H, Cosimi AB, *et al.* The clinical usefulness of the renal allograft biopsy in the cyclosporine era: A prospective study. *Transplantation* 1999; **67**: 737-741
- 161 Kiss D, Landmann J, Mihatsch M, *et al.* Risks and benefits of graft biopsy in renal transplantation under cyclosporin-A. *Clin Nephrol* 1992; **38**: 132-134
- 162 Bogan ML, Kopecky KK, Kraft JL, *et al.* Needle biopsy of renal allografts: Comparison of two techniques. *Radiology* 1990; **174**: 273-275
- 163 Mahoney MC, Racadio JM, Merhar GL, *et al.* Safety and efficacy of kidney transplant biopsy: Tru-Cut needle vs sonographically guided biopsy gun. *Am J Roentgenol* 1993; **160**: 325-326
- 164 Hanås E, Larsson E, Fellström B, *et al.* Safety aspects and diagnostic findings of serial renal allograft biopsies, obtained by an automatic technique with a midsize needle. *Scand J Urol Nephrol* 1992; **26**: 413-420
- 165 Wilczek HE. Percutaneous needle biopsy of the renal allograft: A clinical safety evaluation of 1129 biopsies. *Transplantation* 1990; **50**: 790-797
- 166 Benfield MR, Herrin J, Feld L, *et al.* Safety of kidney biopsy in pediatric transplantation: A report of the controlled clinical trials in pediatric transplantation trial of induction therapy study group. *Transplantation* 1999; **67**: 544-547
- 167 Nickeleit V. Pathology: Donor biopsy evaluation at time of renal grafting. *Nat Rev Nephrol* 2009; **5**: 249-251
- 168 Cornell LD, Colvin RB. Chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; **14**: 229-234
- 169 International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV).

- 170 Moens U, Calvignac-Spencer S, Lauber C, *et al.* ICTV virus taxonomy profile: Polyomaviridae. *J Gen Virol* 2017; **98**: 1159-1160
- 171 Calvignac-Spencer S, Feltkamp MCW, Daugherty MD, *et al.* A taxonomy update for the family Polyomaviridae. *Arch Virol* 2016; **161**: 1739-1750
- 172 Gross L. A filterable agent, recovered from ak leukemic extracts, causing salivary gland carcinomas in C3H mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; **83**: 414-421
- 173 Sweet BH, Hilleman MR. The Vacuolating Virus, S.V.40. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960; **105**: 420-427
- 174 Poulin DL, DeCaprio JA. Is there a role for SV40 in human cancer? *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4356-4365
- 175 Lowe DB, Shearer MH, Jumper CA, *et al.* SV40 association with human malignancies and mechanisms of tumor immunity by large tumor antigen. *Cell Mol Life Sci* 2007; **64**: 803-814
- 176 Shah K V. SV40 and human cancer: A review of recent data. *Int J Cancer* 2007; **120**: 215-223
- 177 Moens U, Van Ghelue M, Johannessen M. Oncogenic potentials of the human polyomavirus regulatory proteins. *Cell Mol Life Sci* 2007; **64**: 1656-1678
- 178 Barbanti-Brodano G, Sabbioni S, Martini F, *et al.* Simian virus 40 infection in humans and association with human diseases: Results and hypotheses. *Virology* 2004; **318**: 1-9
- 179 Engels EA, Chen J, Hartge P, *et al.* Antibody responses to Simian Virus 40 T antigen: A case-control study of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**: 521-524
- 180 Engels EA, Katki HA, Nielsen NM, *et al.* Cancer incidence in Denmark following exposure to poliovirus vaccine contaminated with simian virus 40. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 532-539
- 181 Studies:No Evidence That SV40 is Related to Cancer - National Cancer Institute. [Accessed May 15, 2021] Available from: <http://www.cancer.gov/newscenter/newsfromnci/2004/sv40>.
- 182 Decaprio JA, Garcea RL. A cornucopia of human polyomaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2013; **11**: 264-276
- 183 Gardner SD, Field AM, Coleman D V., *et al.* New Human Papovavirus (B.K.) Isolated From Urine After Renal Transplantation. *Lancet* 1971; **297**: 1253-1257
- 184 Padgett BL, Zurhein GM, Walker DL, *et al.* Cultivation of Papova-Like Virus From Human Brain With Progressive Multifocal Leucoencephalopathy. *Lancet* 1971; **297**: 1257-1260
- 185 Taxonomy History - Taxonomy - ICTV BK Virus. [Accessed May 15, 2021] Available from: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=202004459.
- 186 Taxonomy History - Taxonomy - ICTV JC Virus. [Accessed May 15, 2021] Available

from: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=202004460.

- 187 Solis M, Gallais F, Velay A, *et al.* BK virus and pathophysiology of associated diseases. *Virologie* 2019; **23**: 7-22
- 188 Allander T, Andreasson K, Gupta S, *et al.* Identification of a Third Human Polyomavirus. *J Virol* 2007; **81**: 4130-4136
- 189 Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, *et al.* Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog* 2007; **3**: 0595-0604
- 190 Feng H, Shuda M, Chang Y, *et al.* Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science (80-)* 2008; **319**: 1096-1100
- 191 ICTV Taxonomy History Polyomavirus. International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV.
- 192 Yang RCA, Wu R. BK virus DNA: Complete nucleotide sequence of a human tumor virus. *Science (80-)* 1979; **206**: 456-462
- 193 Markowitz RB, Dynan WS. Binding of cellular proteins to the regulatory region of BK virus DNA. *J Virol* 1988; **62**: 3388-3398
- 194 Gosert R, Rinaldo CH, Funk GA, *et al.* Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *J Exp Med* 2008; **205**: 841-852
- 195 Topalis D, Andrei G, Snoeck R. The large tumor antigen: A “Swiss Army knife” protein possessing the functions required for the polyomavirus life cycle. *Antiviral Res* 2013; **97**: 122-136
- 196 Whalen B, Laffin J, Friedrich TD, *et al.* SV40 small T antigen enhances progression to >G2 during lytic infection. *Exp Cell Res* 1999; **251**: 121-127
- 197 Gerits N, Moens U. Agnoprotein of mammalian polyomaviruses. *Virology* 2012; **432**: 316-326
- 198 Rinaldo CH, Traavik T, Hey A. The Agnogene of the Human Polyomavirus BK Is Expressed. *J Virol* 1998; **72**: 6233-6236
- 199 Khalili K, White MK, Sawa H, *et al.* The agnoprotein of polyomaviruses: A multifunctional auxiliary protein. *J Cell Physiol* 2005; **204**: 1-7
- 200 Jin L, Gibson PE, Knowles WA, *et al.* BK virus antigenic variants: Sequence analysis within the capsid VP1 epitope. *J Med Virol* 1993; **39**: 50-56
- 201 Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003; **3**: 611-623
- 202 Bialasiewicz S, Whiley DM, Lambert SB, *et al.* Detection of BK, JC, WU, or KI polyomaviruses in faecal, urine, blood, cerebrospinal fluid and respiratory samples. *J Clin Virol* 2009; **45**: 249-254
- 203 Goudsmit J, Dillen PW, van Strien A, *et al.* The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. *J Med Virol* 1982; **10**: 91-99

- 204 Monaco MCG, Jensen PN, Hou J, *et al.* Detection of JC Virus DNA in Human Tonsil Tissue: Evidence for Site of Initial Viral Infection. *J Virol* 1998; **72**: 9918-9923
- 205 Bofill-Mas S, Pina S, Girones R. Documenting the epidemiologic patterns of polyomaviruses in human populations by studying their presence in urban sewage. *Appl Environ Microbiol* 2000; **66**: 238-245
- 206 Bofill-Mas S, Formiga-Cruz M, Clemente-Casares P, *et al.* Potential transmission of human polyomaviruses through the gastrointestinal tract after exposure to virions or viral DNA. *J Virol* 2001; **75**: 10290-10299
- 207 Boldorini R, Allegrini S, Miglio U, *et al.* Serological evidence of vertical transmission of JC and BK Polyomaviruses in humans. *J Gen Virol* 2011; **92**: 1044-1050
- 208 Dolei A, Pietropaolo V, Gomes E, *et al.* Polyomavirus persistence in lymphocytes: Prevalence in lymphocytes from blood donors and healthy personnel of a blood transfusion centre. *J Gen Virol* 2000; **81**: 1967-1973
- 209 Vera-Sempere FJ, Rubio L, Felipe-Ponce V, *et al.* Renal donor implication in the origin of BK infection: Analysis of genomic viral subtypes. *Transplant Proc* 2006; **38**: 2378-2381
- 210 Schmitt C, Raggub L, Linnenweber-Held S, *et al.* Donor origin of BKV replication after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2014; **59**: 120-125
- 211 Muñoz P, Fogeda M, Bouza E, *et al.* Prevalence of BK virus replication among recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 1720-1725
- 212 Chang D, Tsai RT, Wang M, *et al.* Different genotypes of human polyomaviruses found in patients with autoimmune diseases in Taiwan. *J Med Virol* 1996; **48**: 204-209
- 213 Sundsfjord A, Osei A, Rosenqvist H, *et al.* BK and JC viruses in patients with systemic lupus erythematosus: Prevalent and persistent BK viremia, sequence stability of the viral regulatory regions, and nondetectable viremia. *J Infect Dis* 1999; **180**: 1-9
- 214 Neu U, Allen S ann A, Blaum BS, *et al.* A structure-guided mutation in the major capsid protein retargets BK polyomavirus. *PLoS Pathog* 2013; **9**
- 215 Dugan AS, Eash S, Atwood WJ. Update on BK virus entry and intracellular trafficking. *Transpl Infect Dis* 2006; **8**: 62-67
- 216 Zhao L, Marciano AT, Rivet CR, *et al.* Caveolin- and clathrin-independent entry of BKPyV into primary human proximal tubule epithelial cells. *Virology* 2016; **492**: 66-72
- 217 Jiang M, Abend JR, Tsai B, *et al.* Early events during BK virus entry and disassembly. *J Virol* 2009; **83**: 1350-1358
- 218 Eash S, Atwood WJ. Involvement of cytoskeletal components in BK virus infectious entry. *J Virol* 2005; **79**: 11734-11741
- 219 Deyerle KL, Sajjadi FG, Subramani S. Analysis of origin of DNA replication of human papovavirus BK. *J Virol* 1989; **63**: 356-365
- 220 Stahl H, Dröge P, Knippers R. DNA helicase activity of SV40 large tumor antigen. *EMBO J* 1986; **5**: 1939-1944

- 221 Wollebo HS, Woldemichaele B, Khalili K, *et al.* Epigenetic regulation of polyomavirus JC. *Virol J* 2013; **10**
- 222 Li PP, Nakanishi A, Tran MA, *et al.* Importance of Vp1 calcium-binding residues in assembly, cell entry, and nuclear entry of Simian Virus 40. *J Virol* 2003; **77**: 7527-7538
- 223 Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Wali R, *et al.* BK polyoma virus allograft nephropathy: Ultrastructural features from viral cell entry to lysis. *Am J Transplant* 2003; **3**: 1383-1392
- 224 Funk GA, Gosert R, Comoli P, *et al.* Polyomavirus BK replication dynamics in vivo and in silico to predict cytopathology and viral clearance in kidney transplants. *Am J Transplant* 2008; **8**: 2368-2377
- 225 White MK, Khalili K. Polyomaviruses and human cancer: Molecular mechanisms underlying patterns of tumorigenesis. *Virology* 2004; **324**: 1-16
- 226 Nickeleit V, Singh HK, Kenan DJ, *et al.* The two-faced nature of BK polyomavirus: lytic infection or non-lytic large-T-positive carcinoma. *J Pathol* 2018; **246**: 7-11
- 227 Delbue S, Ferrante P, Provenzano M. Polyomavirus BK and prostate cancer: An unworthy scientific effort? *Oncoscience* 2014; **1**: 296-303
- 228 Papadimitriou JC, Randhawa P, Rinaldo CH, *et al.* BK polyomavirus infection and renourinary tumorigenesis. *Am J Transplant* 2016; **16**: 398-406
- 229 van Aalderen MC, Yapici Ü, van der Pol JA, *et al.* Polyomavirus BK in the pathogenesis of bladder cancer. *Neth J Med* 2013; **71**: 26-28
- 230 Abend JR, Jiang M, Imperiale MJ. BK virus and human cancer: Innocent until proven guilty. *Semin Cancer Biol* 2009; **19**: 252-260
- 231 Dalianis T, Hirsch HH. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology* 2013; **437**: 63-72
- 232 Krajewski W, Kamińska D, Poterek A, *et al.* Pathogenicity of BK virus on the urinary system. *Cent Eur J Urol* 2020; **73**: 94-103
- 233 Bouvard V, Baan RA, Grosse Y, *et al.* Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses. *Lancet Oncol* 2012; **13**: 339-340
- 234 Knowles WA. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol* 2006; **577**: 19-45
- 235 Khalili K, White MK, Lublin F, *et al.* Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2007; **68**: 985-990
- 236 Monini P, Rotola A, Di Luca D, *et al.* DNA rearrangements impairing BK virus productive infection in urinary tract tumors. *Virology* 1995; **214**: 273-279
- 237 Nickeleit V, Singh HK, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy: Morphology, pathophysiology, and clinical management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; **12**: 599-605
- 238 Aoki N, Kitamura T, Tominaga T, *et al.* Immunohistochemical detection of JC virus in

- nontumorous renal tissue of a patient with renal cancer but without progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiol* 1999; **37**: 1165-1167
- 239 Grinnell BW, Padgett BL, Walker DL. Distribution of nonintegrated DNA from JC papovavirus in organs of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 1983; **147**: 669-675
 - 240 Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, *et al.* Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; **347**: 488-496
 - 241 Ramos E, Drachenberg CB, Portocarrero M, *et al.* BK virus nephropathy diagnosis and treatment: experience at the University of Maryland Renal Transplant Program. *Clin Transpl* 2002: 143-153
 - 242 Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, *et al.* Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005; **79**: 1277-1286
 - 243 Sharma SG, Nickeleit V, Herlitz LC, *et al.* BK polyoma virus nephropathy in the native kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2013; **28**: 620-631
 - 244 Vigil D, Konstantinov NK, Barry M, *et al.* BK nephropathy in the native kidneys of patients with organ transplants: Clinical spectrum of BK infection. *World J Transplant* 2016; **6**: 472
 - 245 Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, *et al.* Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 2145-2151
 - 246 Gill J, Thangaraju S, Gill J, *et al.* Risk factors for BK polyoma virus treatment and association of treatment with kidney transplant failure: Insights from a paired kidney analysis. *Transplantation* 2016; **100**: 854-861
 - 247 Schold JD, Rehman S, Kayler LK, *et al.* Treatment for BK virus: Incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int* 2009; **22**: 626-634
 - 248 Thomas A, Dropulic LK, Rahman MH, *et al.* Ureteral stents: A novel risk factor for polyomavirus nephropathy. *Transplantation* 2007; **84**: 433-436
 - 249 Hashim F, Rehman S, Gregg JA, *et al.* Ureteral stent placement increases the risk for developing BK viremia after kidney transplantation. *J Transplant* 2014; **2014**: 1-6
 - 250 Maliakkal JG, Brennan DC, Goss C, *et al.* Ureteral stent placement and immediate graft function are associated with increased risk of BK viremia in the first year after kidney transplantation. *Transpl Int* 2017; **30**: 153-161
 - 251 Wingate JT, Brandenberger J, Weiss A, *et al.* Ureteral stent duration and the risk of BK polyomavirus viremia or bacteriuria after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2017; **19**
 - 252 Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, *et al.* Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation* 2013; **95**: 1498-1505

- 253 Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, *et al.* A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; **5**: 1926-1933
- 254 Kotla SK, Kadambi P V., Hendricks AR, *et al.* BK polyomavirus-pathogen, paradigm and puzzle. *Nephrol Dial Transplant* 2021; **36**: 587-593
- 255 Sood P, Senanayake S, Sujeet K, *et al.* Donor and recipient BKV-specific IgG antibody and posttransplantation BKV infection: A prospective single-center study. *Transplantation* 2013; **95**: 896-902
- 256 Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, *et al.* Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant* 2005; **5**: 2213-2221
- 257 Wunderink HF, van der Meijden E, van der Blij-de Brouwer CS, *et al.* Pretransplantation Donor–Recipient Pair Seroreactivity Against BK Polyomavirus Predicts Viremia and Nephropathy After Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2017; **17**: 161-172
- 258 Ali AM, Gibson IW, Birk P, *et al.* Pretransplant serologic testing to identify the risk of polyoma BK viremia in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2011; **15**: 827-834
- 259 Bohl DL, Brennan DC, Ryschkewitsch C, *et al.* BK virus antibody titers and intensity of infections after renal transplantation. *J Clin Virol* 2008; **43**: 184-189
- 260 Awadalla Y, Randhawa P, Ruppert K, *et al.* HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; **4**: 1691-1696
- 261 Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, *et al.* Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: Influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 1190-1196
- 262 Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, *et al.* BK polyomavirus: Clinical aspects, immune regulation, and emerging therapies. *Clin Microbiol Rev* 2017; **30**: 503-528
- 263 Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, *et al.* Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; **7**: 1320-1327
- 264 Hirsch HH, Yakhontova K, Lu M, *et al.* BK polyomavirus replication in renal tubular epithelial cells is inhibited by sirolimus, but activated by tacrolimus through a pathway involving FKBP-12. *Am J Transplant* 2016; **16**: 821-832
- 265 Gonzalez S, Escobar-Serna DP, Suarez O, *et al.* BK virus nephropathy in kidney transplantation: An approach proposal and update on risk factors, diagnosis, and treatment. *Transplant Proc* 2015; **47**: 1777-1785
- 266 Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, *et al.* Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: A prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013; **13**: 136-145
- 267 Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data

- on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation* 2009; **87**: 1019-1026
- 268 Benavides CA, Pollard VB, Mauiyyedi S, *et al.* BK virus-associated nephropathy in sirolimus-treated renal transplant patients: Incidence, course, and clinical outcomes. *Transplantation* 2007; **84**: 83-88
 - 269 Moscarelli L, Caroti L, Antognoli G, *et al.* Everolimus leads to a lower risk of BKV viremia than mycophenolic acid in de novo renal transplantation patients: A single-center experience. *Clin Transplant* 2013; **27**: 546-554
 - 270 Weiss AS, Gralla J, Chan L, *et al.* Aggressive immunosuppression minimization reduces graft loss following diagnosis of BK virus-associated nephropathy: A comparison of two reduction strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**: 1812-1819
 - 271 Friend P. Alemtuzumab-based induction treatment versus basiliximab-based induction treatment in kidney transplantation (the 3C Study): A randomised trial. *Lancet* 2014; **384**: 1684-1690
 - 272 Theodoropoulos N, Wang E, Penugonda S, *et al.* BK virus replication and nephropathy after alemtuzumab-induced kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013; **13**: 197-206
 - 273 Comoli P, Hirsch HH, Ginevri F. Cellular immune responses to BK virus. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; **13**: 569-574
 - 274 Comoli P, Azzi A, Maccario R, *et al.* Polyomavirus BK-specific immunity after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; **78**: 1229-1232
 - 275 Binggeli S, Egli A, Schaub S, *et al.* Polyomavirus BK-specific cellular immune response to VP1 and large T-antigen in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; **7**: 1131-1139
 - 276 Solis M, Velay A, Porcher R, *et al.* Neutralizing antibody-Mediated response and risk of BK virus-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**: 326-334
 - 277 Goudsmit J, Baak ML, Slaterus KW, *et al.* Human papovavirus isolated from urine of a child with acute tonsillitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; **283**: 1363-1364
 - 278 Doerries K. Human polyomavirus JC and BK persistent infection. *Adv Exp Med Biol* 2006; **577**: 102-116
 - 279 Egli A, Infanti L, Dumoulin A, *et al.* Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009; **199**: 837-846
 - 280 Kling CL, Wright AT, Katz SE, *et al.* Dynamics of urinary polyomavirus shedding in healthy adult women. *J Med Virol* 2012; **84**: 1459-1463
 - 281 McClure GB, Gardner JS, Williams JT, *et al.* Dynamics of pregnancy-associated polyomavirus urinary excretion: A prospective longitudinal study. *J Med Virol* 2012; **84**: 1312-1322
 - 282 Zhong S, Zheng HY, Suzuki M, *et al.* Age-related urinary excretion of BK polyomavirus by nonimmunocompromised individuals. *J Clin Microbiol* 2007; **45**: 193-198

- 283 Rodrigues C, Pinto D, Medeiros R. Molecular epidemiology characterization of the urinary excretion of polyomavirus in healthy individuals from Portugal - A southern European population. *J Med Virol* 2007; **79**: 1194-1198
- 284 Chong S, Antoni M, Macdonald A, *et al.* BK virus: Current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Rev Med Virol* 2019; **29**: 1-14
- 285 Hsiao C-Y, Pilmore HL, Zhou L, *et al.* Outcomes of renal transplant recipients with BK virus infection and BK virus surveillance in the Auckland region from 2006 to 2012. *World J Nephrol* 2016; **5**: 497
- 286 Dogan SE, Celebi ZK, Akturk S, *et al.* Prevalence and Risk Factors of BK Viremia in Patients With Kidney Transplantation: A Single-Center Experience From Turkey. *Transplant Proc* 2017; **49**: 532-536
- 287 Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: A review. *J Infect* 2014; **68**: S2-S8
- 288 Abend JR, Changala M, Sathe A, *et al.* Correlation of BK virus neutralizing serostatus with the incidence of BK Viremia in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2017; **101**: 1495-1505
- 289 Trydzenskaya H, Juerchott K, Lachmann N, *et al.* The genetic predisposition of natural killer cell to BK virus-associated nephropathy in renal transplant patients. *Kidney Int* 2013; **84**: 359-365
- 290 Vu D, Sakharkar P, Shah T, *et al.* Association of interferon gamma gene polymorphisms with BK virus infection among hispanic renal allograft recipients. *Transplantation* 2014; **97**: 660-667
- 291 Barraclough KA, Isbel NM, Lee KJ, *et al.* NR1I2 polymorphisms are related to tacrolimus dose-adjusted exposure and BK viremia in adult kidney transplantation. *Transplantation* 2012; **94**: 1025-1032
- 292 Drachenberg RC, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, *et al.* Morphological spectrum of polyoma virus disease in renal allografts: Diagnostic accuracy of urine cytology. *Am J Transplant* 2001; **1**: 373-381
- 293 Becker GJ, Garigali G, Fogazzi GB. Advances in urine microscopy. *Am J Kidney Dis* 2016; **67**: 954-964
- 294 Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, *et al.* Testing for Polyomavirus Type BK DNA in Plasma to Identify Renal-Allograft Recipients with Viral Nephropathy. *N Engl J Med* 2000; **342**: 1309-1315
- 295 Singh HK, Andreoni KA, Madden V, *et al.* Presence of urinary haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 416-427
- 296 Ding R, Medeiros M, Dadhania D, *et al.* Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine. *Transplantation* 2002; **74**: 987-994
- 297 Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, *et al.* Validation of noninvasive diagnosis of BK virus nephropathy and identification of prognostic biomarkers. *Transplantation* 2010; **90**: 189-197

- 298 Dadhania D, Snopkowski C, Muthukumar T, *et al.* Noninvasive prognostication of polyomavirus BK virus-associated nephropathy. *Transplantation* 2013; **96**: 131-138
- 299 Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int* 2006; **69**: 655-662
- 300 Huang G, Chen W fang, Wang C xi, *et al.* Noninvasive tool for the diagnosis of polyomavirus BK-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; **75**: 292-297
- 301 Hymes LC, Warshaw BL. Polyomavirus (BK) in pediatric renal transplants: Evaluation of viremic patients with and without BK associated nephritis. *Pediatr Transplant* 2006; **10**: 920-922
- 302 Nickeleit V, Davis VG, Thompson B, *et al.* The urinary polyomavirus-haufen test: A highly predictive non-invasive biomarker to distinguish “presumptive” from “definitive” polyomavirus nephropathy: How to use it—when to use it—how does it compare to pcr based assays? *Viruses* 2021; **13**
- 303 Chen X-T, Chen W-F, Hou X-T, *et al.* Non-invasive urinary sediment double-immunostaining predicts BK polyomavirus associated-nephropathy in kidney transplant recipients. *Ann Transl Med* 2020; **8**: 235-235
- 304 Imlay H, Whitaker K, Fisher CE, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of late-onset BK virus nephropathy in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2018; **20**
- 305 Höcker B, Schneble L, Murer L, *et al.* Epidemiology of and risk factors for BK polyomavirus replication and nephropathy in pediatric renal transplant recipients: An international CERTAIN registry study. *Transplantation* 2019; **103**: 1224-1233
- 306 Korth J, Widera M, Dolff S, *et al.* Impact of low-level BK polyomavirus viremia on intermediate-term renal allograft function. *Transpl Infect Dis* 2018; **20**
- 307 Nankivell BJ, Renthawa J, Shingde M, *et al.* The importance of kidney medullary tissue for the accurate diagnosis of BK virus allograft nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; **15**: 1015-1023
- 308 Celik B, Randhawa PS. Glomerular changes in BK virus nephropathy. *Hum Pathol* 2004; **35**: 367-370
- 309 Chen XT, Yang SC, Chen WF, *et al.* Glomerular parietal epithelial cells infection is associated with poor graft outcome in kidney transplant recipients with BK polyomavirus-associated nephropathy. *J Infect Dis* 2019; **219**: 1879-1886
- 310 Farris AB, Ellis CL, Rogers TE, *et al.* Renal allograft granulomatous interstitial nephritis: Observations of an uncommon injury pattern in 22 transplant recipients. *Clin Kidney J* 2017; **10**: 240-248
- 311 Zhang Y, Ahmed H, Haririan A, *et al.* Granulomatous inflammation in BK polyomavirus-associated nephropathy. *Transpl Infect Dis* 2018; **20**: 1-5
- 312 Frisque RJ, Bream GL, Cannella MT. Human polyomavirus JC virus genome. *J Virol* 1984; **51**: 458-469

- 313 Fritzsche FR, Pianca S, Gaspert A, *et al.* Silver-enhanced In situ hybridization for detection of polyomavirus DNA in patients with BK virus nephropathy. *Diagnostic Mol Pathol* 2011; **20**: 105-110
- 314 Mann RS, Carroll RB. Cross-reaction of BK virus large T antigen with monoclonal antibodies directed against SV40 large T antigen. *Virology* 1984; **138**: 379-385
- 315 Ahuja M, Cohen EP, Dayer AM, *et al.* Polyoma virus infection after renal transplantation: Use of immunostaining as a guide to diagnosis. *Transplantation* 2001; **71**: 896-899
- 316 Li X, Sun Q, Chen J, *et al.* Immunophenotyping in BK virus allograft nephropathy distinct from acute rejection. *Clin Dev Immunol* 2013; **2013**
- 317 Nickeleit V, Hirsch HH, Zeiler M, *et al.* BK-virus nephropathy in renal transplants - Tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15**: 324-332
- 318 Nickeleit V, Zeiler M, Gudat F, *et al.* Histological characteristics of interstitial renal allograft rejection. *Kidney Blood Press Res* 1998; **21**: 230-232
- 319 Menter T, Mayr M, Schaub S, *et al.* Pathology of resolving polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant* 2013; **13**: 1474-1483
- 320 Kemény É, Hirsch HH, Eller J, *et al.* Plasma cell infiltrates in polyomavirus nephropathy. *Transpl Int* 2010; **23**: 397-406
- 321 Yapici Ü, Kers J, Slavujevic-Letic I, *et al.* Intragraft blood dendritic cell antigen-1-positive myeloid dendritic cells increase during bk polyomavirus-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016; **27**: 2502-2510
- 322 Kojc N, Rigler AA, Mlinšek G, *et al.* Outcome of polyomavirus nephropathy in renal transplant patients: A single-center experience. *Clin Nephrol* 2017; **88**: S109-S114
- 323 Umesh L, Mahesh E, Kumar A, *et al.* Infections in renal transplant recipients. *Journal, Indian Acad Clin Med* 2007; **8**: 316-323
- 324 Hou J, Herlitz LC. Renal Infections. *Surg Pathol Clin* 2014; **7**: 389-408
- 325 Pape L, Tönshoff B, Hirsch HH. Perception, diagnosis and management of BK polyomavirus replication and disease in paediatric kidney transplant recipients in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2016; **31**: 842-847
- 326 Hardinger KL, Koch MJ, Bohl DJ, *et al.* BK-virus and the impact of pre-emptive immunosuppression reduction: 5-year results. *Am J Transplant* 2010; **10**: 407-415
- 327 Sood P, Senanayake S, Sujeet K, *et al.* Management and outcome of BK viremia in renal transplant recipients: A prospective single-center study. *Transplantation* 2012; **94**: 814-821
- 328 Acott PD, O'Regan PA, Lee SH, *et al.* In vitro effect of cyclosporin A on primary and chronic BK polyoma virus infection in Vero E6 cells. *Transpl Infect Dis* 2008; **10**: 385-390
- 329 Liacini A, Seamone ME, Muruve DA, *et al.* Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and

- leflunomide alone and in combination: Toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation* 2010; **90**: 1450-1457
- 330 Li YJ, Weng CH, Lai WC, *et al.* A Suppressive effect of cyclosporine A on replication and noncoding control region activation of polyomavirus BK virus. *Transplantation* 2010; **89**: 299-306
 - 331 Josephson MA, Gillen D, Javaid B, *et al.* Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* 2006; **81**: 704-710
 - 332 Williams JW, Javaid B, Kadambi P V., *et al.* Leflunomide for Polyomavirus Type BK Nephropathy. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1157-1158
 - 333 Johnston O, Jaswal D, Gill JS, *et al.* Treatment of Polyomavirus Infection in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Transplantation* 2010; **89**: 1057-1070
 - 334 Keller N, Duquennoy S, Conrad A, *et al.* Clinical utility of leflunomide for BK polyomavirus associated nephropathy in kidney transplant recipients: A multicenter retrospective study. *Transpl Infect Dis* 2019; **21**
 - 335 Kadambi P V., Josephson MA, Williams J, *et al.* Treatment of refractory BK virus-associated nephropathy with cidofovir. *Am J Transplant* 2003; **3**: 186-191
 - 336 Kuypers DRJ, Vandooren AK, Lerut E, *et al.* Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; **5**: 1997-2004
 - 337 Mühlbacher T, Beck R, Nadalin S, *et al.* Low-dose cidofovir and conversion to mTOR-based immunosuppression in polyomavirus-associated nephropathy. *Transpl Infect Dis* 2020; **22**
 - 338 Randhawa P, Pastrana D V., Zeng G, *et al.* Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK. *Am J Transplant* 2015; **15**: 1014-1020
 - 339 Sener A, House AA, Jevnikar AM, *et al.* Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: One-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation* 2006; **81**: 117-120
 - 340 Vu D, Shah T, Ansari J, *et al.* Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of persistent BK viremia and BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2015; **47**: 394-398
 - 341 Moon J, Chang Y, Shah T, *et al.* Effects of intravenous immunoglobulin therapy and Fc gamma receptor polymorphisms on BK virus nephropathy in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2020; **22**
 - 342 Matsumura S, Kato T, Taniguchi A, *et al.* Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for BK polyomavirus-associated nephropathy after living kidney transplantation. *Ther Clin Risk Manag* 2020; **16**: 947-952
 - 343 Kable K, Davies CD, O'connell PJ, *et al.* Clearance of BK Virus Nephropathy by Combination Antiviral Therapy With Intravenous Immunoglobulin. *Transplant Direct* 2017; **3**: e142

- 344 Gabardi S, Waikar SS, Martin S, *et al.* Evaluation of fluoroquinolones for the prevention of BK viremia after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 1298-1304
- 345 Sharma BN, Li R, Bernhoff E, *et al.* Fluoroquinolones inhibit human polyomavirus BK (BKV) replication in primary human kidney cells. *Antiviral Res* 2011; **92**: 115-123
- 346 Knoll GA, Humar A, Fergusson D, *et al.* Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2014; **312**: 2106-2114
- 347 Nankivell BJ, Renthawa J, Sharma RN, *et al.* BK virus nephropathy: histological evolution by sequential pathology. *Am J Transplant* 2017; **17**: 2065-2077
- 348 Nickeleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus Allograft Nephropathy and Concurrent Acute Rejection: A Diagnostic and Therapeutic Challenge [1]. Vol 4. *Am J Transplant*; 2004:838-839.
- 349 Sawinski D, Forde KA, Trofe-Clark J, *et al.* Persistent BK viremia does not increase intermediate-term graft loss but is associated with de novo donor-specific antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**: 966-975
- 350 Cheungpasitporn W, Kremers WK, Lorenz E, *et al.* De novo donor-specific antibody following BK nephropathy: The incidence and association with antibody-mediated rejection. *Clin Transplant* 2018; **32**
- 351 Ramos E, Vincenti F, Lu WX, *et al.* Retransplantation in patients with graft loss caused by polyoma virus nephropathy. *Transplantation* 2004; **77**: 131-133
- 352 Hirsch HH, Ramos E. Retransplantation after polyomavirus-associated nephropathy: Just do it? *Am J Transplant* 2006; **6**: 7-9
- 353 Womer KL, Meier-Kriesche HU, Patton PR, *et al.* Preemptive retransplantation for BK virus nephropathy: Successful outcome despite active viremia. *Am J Transplant* 2006; **6**: 209-213
- 354 Mindlova M, Boucek P, Saudek F, *et al.* Kidney retransplantation following graft loss to polyoma virus-associated nephropathy: An effective treatment option in simultaneous pancreas and kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2008; **21**: 353-356
- 355 Dharnidharka VR, Cherikh WS, Neff R, *et al.* Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: An OPTN database analysis: Brief communication. *Am J Transplant* 2010; **10**: 1312-1315
- 356 Geetha D, Sozio SM, Ghanta M, *et al.* Results of repeat renal transplantation after graft loss from BK virus nephropathy. *Transplantation* 2011; **92**: 781-786
- 357 Gaber LW, Egidi MF, Stratta RJ, *et al.* Clinical utility of histological features of polyomavirus allograft nephropathy. *Transplantation* 2006; **82**: 196-204
- 358 Wen MC, Lian J Da, Chang HR, *et al.* Polyomavirus nephropathy in renal allograft: Prevalence and correlation of histology with graft failure. *Nephrology* 2007; **12**: 615-619

- 359 Hirsch HH, Randhawa P. BK virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; **9**
- 360 Hirsch HH, Randhawa P. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; **13**: 179-188
- 361 Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, *et al.* The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: State of affairs. *Transplantation* 2009; **87**: 621-630
- 362 Wadei HM, Rule AD, Lewin M, *et al.* Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN). *Am J Transplant* 2006; **6**: 1025-1032
- 363 Masutani K, Shapiro R, Basu A, *et al.* The Banff 2009 working proposal for polyomavirus nephropathy: A critical evaluation of its utility as a determinant of clinical outcome. *Am J Transplant* 2012; **12**: 907-918
- 364 Mohamed M, Parajuli S, Muth B, *et al.* In kidney transplant recipients with BK polyomavirus infection, early BK nephropathy, microvascular inflammation, and serum creatinine are risk factors for graft loss. *Transpl Infect Dis* 2016; **18**: 361-371
- 365 Sanders ML, Swee M, Fraer M, *et al.* BK virus histopathologic disease severity does not predict allograft outcome in renal transplant recipients. *Ann Diagn Pathol* 2019; **42**: 1-6
- 366 Reischig T, Kacer M, Hes O, *et al.* Viral load and duration of BK polyomavirus viraemia determine renal graft fibrosis progression: Histologic evaluation of late protocol biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2019; **34**: 1970-1978
- 367 Mengel M, Reeve J, Bunnag S, *et al.* Scoring total inflammation is superior to the current banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am J Transplant* 2009; **9**: 1859-1867
- 368 Mengel M, Reeve J, Bunnag S, *et al.* Molecular correlates of scarring in kidney transplants: The emergence of mast cell transcripts. *Am J Transplant* 2009; **9**: 169-178
- 369 Mannon RB, Matas AJ, Grande J, *et al.* Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: A potent predictor of allograft failure. *Am J Transplant* 2010; **10**: 2066-2073
- 370 Lefaucheur C, Gosset C, Rabant M, *et al.* T cell-mediated rejection is a major determinant of inflammation in scarred areas in kidney allografts. *Am J Transplant* 2018; **18**: 377-390
- 371 Nankivell BJ, Shingde M, Keung KL, *et al.* The causes, significance and consequences of inflammatory fibrosis in kidney transplantation: The Banff i-IFTA lesion. *Am J Transplant* 2018; **18**: 364-376

