

T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakóltesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA
İMMUNSÜPRESİF TEDAVİNİN
BK-VİRUS SEROLOJİSİNE ETKİSİ
RETROSPEKTİF ANALİZ

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi
Dr. Harika Onay Uğurtay

Tez Danışmanı :
Prof.Dr. Aydın Türkmen

İstanbul 2012

ÖNSÖZ

Kağıt üzerinde dört yıllık ama aslında ömür boyu devam edecek olan uzmanlık eğitimimin mevcut tezini hazırlamamda yardımcı olan ve yol gösteren başta hekimliği olmak üzere hastaya yaklaşımı ve aile yaşantısı ile örnek aldığım sevgili hocam Prof.Dr. Aydın Türkmen'e, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve kısa bir süre de olsa yan yana çalışmaktan gurur duyduğum başta Prof.Dr. Cemil Taşçıoğlu olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bu güne gelmemde büyük emeği ve her koşulda yanımda olan olmazsa olmazlarım, sevgili annem ve babam başta olmak üzere tüm aileme, hayat arkadaşı kavramını tam olarak yaşatan, zorlu tıp eğitimi sürecinde bıkmadan destek olan, yanımda olan ve hep olmasını istediğim sevgili eşim Gökçe Uğurtay'a, bana dünyanın en güzel duygusunu tattıran, varlığı yeten canım oğlum Kaan Uğurtay'a teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık süresince her zorlu vakada en fazla bir telefon uzağımızda olan bilgilerine gıpta ettiğim ve örnek aldığım Uz.Dr Bahar Artım Esen ve Uz.Dr Halil Yazıcı' ya, asistanlık süresince kıdemliliğine sığındığım, bu tezi hazırlamamda bana yardımcı olan ve artık üçüncü ağabeyim olan Uz.Dr Abdullah Şumnu'ya, ortak imkan ve zorluklarla asistanlığımızı bitirdiğimiz asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürü ve minneti az bilirim.

Dr. Harika Onay Uğurtay, Mayıs 2012

İÇİNDEKİLER

I.	ÖZET : TÜRKÇE.....	1
	ABSTRACT.....	2
II.	GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
III.	GENEL BİLGİLER.....	4
	A.Nefrotik Sendrom	4
	B.BK-virüs.....	11
	1.BK-Virüs mikrobiyolojisi.....	11
	2.BK-Virüs Nefropatisi.....	12
IV.	YÖNTEM ve GEREÇ.....	
	A. Gereç.....	24
	1.Hasta grubu	
	2. Laboratuvar incelemeleri	
	B.Yöntem.....	24
	C.İstatistik.....	24
V.	BULGULAR.....	25
VI.	TARTIŞMA.....	30
VII.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	33
VIII.	KAYNAKLAR.....	34
	Özgeçmiş ve İletişim Bilgileri.....	35

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1.....Polyoma virüs klinik bulguları.....	13
Tablo 2.....Hemorajik Sistite ait klinik sendromlar	17
Tablo3.....Plasma BKV DNA PCR’ a göre tedavi protokolü	22
Şekil 1.....BKV DNA yapısı.....	11
Şekil 2.....Böbrek transplantlı hastada BKV enfeksiyonun tipi ve sıklığı.....	19
Tablo 4.....Grup 1 ve 2’deki olguların yaş ve cinsiyet dağılımı.....	25
Tablo 5..... Grup 1 ve 2’nin tarama öncesi immünsüpresif tedavi dağılımı.....	26
Tablo 6..... Grup 1 ve 2’nin tarama sırasındaki immünsüpresif tedavi dağılımı.....	27
Tablo 7.....Grup 1 ve 2’nin tanı ve immünsüpresif tedavi açısından karşılaştırılması.....	27
Şekil 3..... Grup 1 ve 2’nin tanı dağılımları.....	28
Tablo 8..... Grup 1 ve Grup 2’nin laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 9..... Grup 1’in BKV PCR pozitiflik düzeyleri.....	29

KISALTMALAR

BKV	BK virüs
BKVN	BK virüs nefropatisi
PVAN	Polyomavirüs ilişkili nefropati
NS	Nefrotik sendrom
ACE-İ	Angiotensin converting enzyme İnhibitörü
ARB	Angiotensin II receptor blokeri
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
HS	Hemorajik Sistit
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
MPGN	Membranoproliferatif glomerülonefrit
MDH	Minimal değişiklik hastalığı
KNI	Kalsinörin inhibitörü
MMF	Mikofenolat mofetil
mTORi	Mammalian target of rapamycin inhibitor
AZA	Azatiyoprin
CsA	Siklosporin A

ÖZET

Amaç: BK virüs (Polyoma hominis 1) papova virüs ailesinden zarfsız bir DNA virüsüdür. Virüs, üriner sistem epitelinde latent kalır ve immun sistemin baskılandığı durumlarda reaktifte olabilir. Renal transplantlı hastalarda graft disfonksiyonuna yol açabilmektedir. Nefrotik sendromlu hastalarda infeksiyon riski artmıştır ve immunsüpresif ilaç kullanımı bu riski daha da arttırır. Literatürde immunsüpresif tedavi alan nefrotik sendrom hastalarının seyrinde BKV sıklığına ait çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamız, bu hastalarda BKV seropozitivite sıklığını ve immunsüpresif tedavinin BKV seropozitifliği üzerine etkisini ortaya koymayı amaçlamıştır.

Yöntem: 1995-2011 yılları arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi nefrotik sendrom polikliniğinde izlenen ve BKV seroloji taraması yapılmış hastaların (n=42) poliklinik kartlarından klinik ve laboratuvar verileri kaydedilerek bu veriler istatistik programına aktarıldı. Uygun istatistiksel testler kullanılarak BKV pozitifliği ile korelasyon gösteren veriler araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 42 hastanın 5'inde (grup 1) BKV pozitif, 37'sinde (grup 2) BKV negatif bulundu. Bu iki grup immunsüpresyon alma özellikleri, yaş, cinsiyet, tanı ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı. Grup 1 ve grup 2 arasında bu özellikler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p<0.05$).

Sonuçlar ve yorum: Çalışmamıza alınan 42 hastanın 5'inde BKV pozitifliği saptanmış ancak pozitifliği açıklayacak istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır. Nefrotik sendromlu hastalarda özellikle immunsüpresif ilaçlarla BKV arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Aynı zamanda BKV seropozitivitesinin klinik yansımalarını görmek için daha uzun süreli hasta takibi yapılan, BKV nefropatisi (BKVN) tanısının böbrek biyopsisi ile koyulduğu prospektif çalışmalar yapmak gerekmektedir. Bu sayede gerek latent gerekse semptomatik BKV nefropatisinin böbrek sağkalımı üzerine etkileri daha net olarak ortaya koyulabilecektir.

ABSTRACT

Objective: BK virus is a naked DNA virus which belongs to papova virus family. The virus stays latent at urinary system epithelial and can be reactivated when immune system is suppressed. It might cause graft dysfunction for recipients of renal allografts. Infection risk has been increased for the patients having nephrotic syndrome, and the use of immunosuppressive treatment raises this risk even more. There is no study in the literature about the BKV frequency throughout the illness for the nephrotic syndrome patients who are under immunosuppressive treatment. Our study aims to explore the frequency of BKV seropositivity and the effect of immunosuppressive treatment on BKV seropositivity.

Method: Clinic and laboratory data obtained from polyclinic cards that belong to the patients screened for BKV serology (n=42) at Istanbul University College of Medicine between the years 1995 and 2011, were saved and then transferred to a statistical program. Data correlated to BKV positivity were investigated by conducting the appropriate statistical tests.

Findings: It was found that BKV was positive for 5 patients and negative for 37 patients among 42 patients (group 1) included in the study. These two groups were compared in terms of immunosuppressive treatment characteristics, age, gender, diagnosis, and laboratory characteristics. These factors between group 1 and 2 were found to be statistically insignificant ($p<0.05$).

Results and Discussions: It was observed that BKV was positive for 5 patients among 42 patients included in our study, but statistical significance that can explain the positivity could not be obtained. Studies that have more cases are needed to evaluate the relationship between immunosuppressive treatment and BKV for nephrotic syndrome. Moreover, prospective studies in which BKV nephropathy (BKVN) diagnose is obtained by kidney biopsy and longer patient tracking is implemented in order to see the clinical effect of BKV seropositivity are needed to be done. Thus, the effect of both latent infections, and the symptomatic BKV nephropathy on renal survival can be presented.

II.GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS) nefrotik düzeyde proteinüri (≥ 3 gr/gün), hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi ve lipidüri ile seyreden bir tablodur. Etiyolojisinde primer glomerüler hastalıklar, infeksiyöz hastalıklar, neoplastik hastalıklar, multisistem hastalıklar, metabolik hastalıklar, heredofamilyal hastalıklar, ilaçlar, toksinler, alerjenler ve diğer birçok neden bulunmaktadır. Tedavide anti-proteinürik ajanlar kullanıldığı gibi yanıtız veya dirençli olgularda immunsüpresif tedaviler de kullanılmaktadır.

Papovavirüs ailesinden zarfsız bir DNA virüsü olan BK virüs ilk kez 1971’de Gardner ve ark. tarafından üreter striktürü olan bir hastanın idrarında izole edilmiştir. Dünya genelinde erişkin popülasyonun yaklaşık %60-90’ı BK virüs açısından seropozitifdir. Serolojik çalışmalar BK antikör insidansının cinsiyet, sosyoekonomik durum, kırsal-kentsel yerleşimle ilişkili olduğunu göstermiştir. Virüs, üriner sistem epitelinde latent kalır ve immün sistemin baskılandığı durumlarda reaktive olabilir. Latent BK virüs özellikle ürogenital organlarda; %50 nativ böbreklerde ve %40 üreterlerde bulunur.(2) Diğer latent infeksiyon bölgeleri; kalp, akciğer, tonsiller, dalak ve lenf nodlarıdır.

Son yıllarda böbrek transplantlı hastaların graft fonksiyonlarını etkileyen bir patojen olarak infeksiyon sıklığı giderek artmaktadır. Virölansı tek bir immunsüpresif ajandan çok hücrel ve humoral immunitisini birlikte etkileyen immunsüpresan ilaçların kullanılması ile artmaktadır. Kemik iliği nakilli hastalarda hemorajik sistite neden olabileceği gibi solid organ nakilli hastalarda, özellikle böbrek nakillilerde, BK virüs nefropatisine (BKVN) neden olabilmektedir. BK virüs nefropatisi ilk iki yılda renal allograft kaybının nedenlerinden biridir ve günümüzde CMV infeksiyonundan 10 kat fazla görülmektedir. BKVN kliniği rejeksiyon ile karışabilmektedir, iki klinik durumun tedavisi ise tamamen farklıdır. Bu nedenle BK virüs nefropatisinin (BKVN) fizyopatolojisini bilmek oldukça önemlidir. Bu önemi ortaya koymak amacıyla böbrek transplantlı hastalarda yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak tedavide immunsüpresif ajanların kullanıldığı nefrotik sendromlu hastalardaki BKV seropozitiflik sıklığı hakkındaki çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bu çalışma nefrotik sendromlu hastalarda BKV seropozitivite sıklığını ve immunsüpresif tedavinin BKV seropozitifliği üzerine etkisini ortaya koymayı amaçlamıştır.

III.GENEL BİLGİLER

III.A Nefrotik sendrom:

Glomerüler hastalıklar 3 farklı idrar ve klinik özellik ile tanımlanırlar: fokal nefritik, diffüz nefritik ve nefrotik.

Fokal nefritik: Işık mikroskopunda glomerülerin yarısından azında inflamatuvar lezyonlar görülür. İdrar tahlilinde eritrositler (sıklıkla dismorfik görünümlü), ara sıra eritrosit silindirleri ve orta düzeyde proteinüri (genellikle 1,5 gr/günden az miktarda) saptanır. Ağır proteinüri, ödem, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi bulgular genellikle bulunmaz. Bu hastalar sıklıkla rutin kontrol sırasında asemptomatik hematüri ve proteinürinin saptanmasıyla veya makroskopik hematüri atakları ile başvururlar.

Diffüz nefritik: İdrar bulguları fokal hastalıkla benzerdir. Ancak fokal nefritikten farklı olarak ağır proteinüri, ödem, hipertansiyon, ve/veya böbrek yetmezliği gözlenebilir. Diffüz glomerülonefritte tüme yakın veya tüm glomerüler etkilenir.

Nefrotik: Ağır proteinüri, lipidüri ile beraber daha az hücre veya silindir bulunur.

Nefrotik sendrom terimi klinik ve laboratuvar bulguların toplamından oluşur;

- Ağır proteinüri (3 gr/gün veya daha fazla)
- Hipoalbuminemi (3 gr/dl den az)
- Periferik ödem

Hiperlipidemi ve trombotik hastalık da sıklıkla gözlenir.(11)

Sınıflandırma

Nefrotik sendrom primer olabileceği gibi sistemik hastalıkların bir parçası olarak (sekonder) da olabilir. Tüm olgularda ortak nokta glomerüler hasardır.

Primer nedenler:

- Minimal lezyon hastalığı
- Fokal segmental glomerüloskleroz
- Membranöz glomerülonefrit
- Membranoproliferatif glomerülonefrit
- Mezangioproliferatif glomerülonefrit
- Ig A nefropatisi
- Hızlı ilerleyen glomerülonefrit
- Fin tipi konjenital nefrotik sendrom

Sekonder nedenler:

- **Metabolik:** Diabetes mellitus, amiloidoz
- **İmmunojenik:** Sistemik lupus eritematozus, Henoch-Schönlein purpurası, poliarteritis nodoza, Sjögren sendromu, sarkoidoz, serum hastalığı, eritema multiforme
- **Neoplastik:** Lösemi, Hodgkin hastalığı, Non-Hodgkin lenfoma, multipl myelom, karsinom (bronş, meme, kolon, mide, böbrek), melanom
- **Nefrotoksik madde / ilaç:** Altın, penisilamin, NSAID, ampisilin, civa, trimetadion, lityum, eroin
- **Allerjenik:** Böcek ısırığı, yılan zehiri, antitoksinler, polen, mantar, inek sütü, ev tozu, kedi tüyü, sarmaşık zehiri
- **İnfektif :** Bakteriyel- postenfektif glomerülonefrit, infektif endokardit, lepra, sifiliz
 Viral- Hepatit B, EBV, Herpes Zoster, HIV
 Protozoa- Malarya
 Helmint- Şistozoma, Filariasis
- **Heredofamilyal:** Alport sendromu, Fabry hastalığı
- **Diğer:** Aşılama, gebelik toksemisi, malign hipertansiyon, miyastenia gravis, Kimura's hastalığı (eozinofilik lenfoid granülom)

Nefrotik sendrom IgA nefropatisi, postinfeksiyöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit gibi diğer böbrek hastalıklarında da görülebilir. Bununla birlikte bu hastalıklarda nefritik tip idrar bulguları daha baskındır. Orak hücreli anemide de nefrotik sendrom gelişebilir ve böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Kemik iliği transplantasyonunda graft versus host hastalığı gelişirse membranöz nefropati ile komplike olabilir.

İlaçlar da nefrotik sendroma neden olabilir. NSAİİ kullanımı sonrası minimal değişiklik hastalığı, romatoid artrit tedavisi için kullanılan altın ve penisilamin sonrası membranöz nefropati görülebilir. İntravenöz bifosfonat tedavisi sonrası bildirilen fokal glomerüloskleroz, Lityum ve interferon tedavisi sonrası bildirilen kollapsing tip fokal glomerüloskleroz vakaları mevcuttur.

Nefrotik düzeyde proteinüriye vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü olan bevacizumab tedavisi neden olabilir. Ancak buradaki klinik, trombotik mikroanjiopati komplikasyonunun sonucudur. İnteristiyel nefrit gibi tübülleri veya intertistiyumu ilgilendiren böbrek hastalıkları nefrotik sendroma yol açmaz.

Nefrotik sendrom tedaviye yanıt açısından da sınıflandırılabilir; Steroide cevaplı, steroide dirençli, steroid bağımlı veya sık nüks eden.

Kortikosteroidler, siklofosfamid ve siklosporin remisyon indüksiyon tedavisi için kullanılırken diüretikler ödemi azaltmak için, angiotensin-dönüştürücü enzim(ACE) inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri proteinüriyi azaltmak amacıyla kullanılırlar.

Patofizyoloji

Proteinüri: 3 ana proteinüri tipi vardır; glomerüler, tübüler ve taşma tipi.

Nefrotik sendromdaki proteinüriden glomerüler tip sorumludur. Glomerüler hastalıklardaki proteinüri makromoleküllerin glomerüler kapiller duvardan filtrasyonunun artışı nedeni ile oluşur. Bu artış sıklıkla glomerüler podositlerdeki patoloji sonucu gelişir. Transglomerüler akış tarafından oluşturulan elektriksel potansiyel farkı makromoleküllerin glomerüler kapiller duvardan geçişinin düzenlenmesini sağlar.

İdrardaki asıl protein albumindir, ancak transferin, pıhtılaşma inhibitörleri, D vitamini gibi hormon taşıyan plazma proteinleri de idrarla kaybedilebilir.

Ödem: Nefrotik sendromda görülen ödem patofizyolojisi tam anlaşılamamakla birlikte 2 mekanizma ile açıklanabilir. Bazı hastalarda belirgin hipoalbuminemi plazma onkotik basıncında azalma sonucu intertisyel alana sıvı geçişine neden olur. İkinci mekanizma ile ödem, toplayıcı kanallarda primer sodyum ve su retansiyonun sonucu olarak açıklanabilir.

Hiperlipidemi ve Lipidüri: Nefrotik sendromda sıklıkla 2 lipid bozukluğu görülür; hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi. Azalmış plazma onkotik basıncı hepatik lipoprotein sentezini uyarır ve bunun sonucu olarak hiperkolesterolemi görülür. Trigliserid metabolizmasındaki bozukluk hipertrigliserideminin birincil sorumlusudur. İdrarda lipid serbest bulunabileceği gibi dejeneratif epitel hücreleri ile çevrili olarak (oval yağ cisimcikleri) veya sediment halinde de bulunabilir. Lipid taşıyan epitel hücrelerinin kolesterol esterleri taşıyan dejenere olmuş renal tübül epitel hücreleri olduğu düşünülmektedir.

Tanı:

- İdrar tahlili
- İdrar sediment incelemesi
- İdrarda protein ölçümü
- Serum albumin düzeyi
- Serolojik testler
- Böbrek ultrasonografisi
- Böbrek biyopsisi

Çocuklarda nefrotik sendrom etyolojisinde genetik testlerden de yararlanılır; NPHS1 ve NPHS2 gen mutasyonlarının nefrin ve podosin mutasyonlarına neden olduğu görülmüştür. Şimdiye dek steroida dirençli nefrotik sendroma yol açan 7 adet gen bulunmuştur (*NPHS1*, *NPHS2*, *ACTN4*, *TRPC6*, *PLCE1*, *CD2AP*, *INF2*). Bunlardan bir kısmı akraba evliliklerine bağlı olarak ortaya çıkan ve resesif nefrotik sendromdan sorumlu olan genlerdir. Bütün bu genler ile steroida dirençli nefrotik sendromun ancak %20'lik bir bölümü açıklanabilmekte geri kalan kısmında, altta yatan genetik neden bilinmemektedir.

İdrar tahlili nefrotik sendrom tanısında kullanılacak ilk test olmalıdır. Dipstik ile bakılır. Sulfosalisilik asit kullanılarak yapılan semikantitatif bir yöntemdir. Dipstikte 3+ veya 4+ proteinüri okunması nefrotik düzeyde proteinürinin varlığını gösterir. Dipstik ile tespit edilen major protein albumindir. Glikozürinin varlığı diabeti düşündürür.

İdrar sediment incelemesinde hücreler ve/ veya silendirler görülebilir. Mumsu silendirler proteinürik böbrek hastalığını işaret eder. Polerize ışık mikroskopunda oval yağ cisimcikleri ve ayrıca yağ silendirleri görülebilir. Glomerüler hastalıklarda glomerül basal membran hasarı sonucu eritrositler filtre olur ve idrar sedimentinde deforme veya dismorfik olarak görülebilirler. Sedimentte ikiden fazla granüler silendir bulunması böbrek parankim hastalığını gösterir.

İdrar proteini 24 saatlik periyotta veya herhangi bir zamandaki spot idrarda ölçülebilir. Sağlıklı bir insanda, 24 saatlik idrarda total protein 150 mg'dan fazla olmamalıdır. Spot idrarda proteinüri, idrar total proteininin gram cinsinden miktarının, idrar kreatininin gram cinsinden değerine oranlanması ile hesaplanır. Bu oranın 2 gr/ gr'dan fazla olması 3 gr/gün veya daha fazla proteinüriye karşılık gelmektedir.

İdrar proteinin tipi idrar protein elektroforezi ile tayin edilir. Albumin dışı proteinüri paraproteinemilerdeki taşma tipi proteinüriyi düşündürür.

Nefrotik sendromda bakılabilecek serolojik testler anti nükleer antikor (ANA), kompleman komponentleri (C3/ C4 ve total hemolitik komplement), ANCA, serum serbest hafif zincirleri ve idrar protein elektroforezi ile immunfiksasyon, sifiliz serolojisi, hepatit B ve hepatit C serolojileri, kriyogloblin ölçümü olarak sıralanabilir.

Böbrek ultrasonografisi ile hastada iki böbreğin varlığı ve bunların ekojeniteleri incelenir. Tek böbrekli hastalarda nefrotik sendrom nedeni olarak fokal glomerüloskleroz düşünülebilir. Ayrıca tek böbreğin olması böbrek biyopsisi için relatif kontrendikasyon oluşturmaktadır. Böbrek ekojenitesinin artması intrarenal fibrozis varlığını düşündürür.

Böbrek biyopsisi erişkin nefrotik sendromlu olgularda kesin tanı için gereklidir. Minimal değişiklik hastalığı, fokal gomerüloskleroz ve membranöz nefropatinin patolojik tanı ile ayırt edilmesi tedavi farklılıkları, steroide yanıtlarının belirlenmesi nedeni ile önemlidir. Uzun süredir diyabet tanısı bulunan ve diyabetik retinopati gelişmiş hastalarda nefrotik sendrom etyolojisinin tespiti için böbrek biyopsisi gereksiz olacaktır.(11)

Komplikasyonlar

Protein malnütrisyonu: Belirgin proteinürisi olan hastalarda negatif nitrojen dengesi nedeni ile kilo kaybı görülür. Bununla birlikte belirgin ödemin bulunması bu durumu maskeleyebilir. Gastrointestinal sistemde gelişen ödem anoreksi ve kusmaya yol açarak malnutrisyonu artırır.

Hipovolemi: Serum albuminin 1.5 gr/ dl nin altında olması ile artmış diürez sonucu semptomatik hipovolemi görülebilir.

Akut böbrek yetmezliği: Özellikle minimal değişiklik hastalığında görülebilir. Mekanizma tam anlaşılamamakla birlikte hipovolemi, intertistiyel ödem, iskemik tübüler hasar ve NSAİİ kullanımı sonucu geliştiği düşünülebilir.

Tromboemboli: Nefrotik sendromlu hastalarda arteriyel, venöz (özellikle derin ven ve renal ven trombozu) ve pulmoner emboli insidansında %10-40 oranında artış vardır. Ayrıca serebral ven trombozlu olgular nadiren bildirilmiştir. Hiperkoagülobiliteminin oluşumu multifaktöryeldir; Antitrombin III ve plazminojenin idrarla kaybı, protein C ve S düzeylerinde ve/ veya aktivitesindeki değişiklikler, hepatik yapımda artma sonucu hiperfibrinojenemi, bozulmuş fibrinoliz ve trombosit agregasyonundaki artış bu faktörler arasında sayılabilir. Renal ven trombozu membranöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit ve amiloidoz nedenli nefrotik sendromda özellikle daha sıktır. Klinik, akut yan veya karın ağrısı, makroskopik hematüri, böbrek fonksiyonlarında ani azalma, proteinüri de artış ve erkek hastalarda sol tarafta varikosel gelişimi ile kendini gösterir. Birçok hasta asemptomatiktir ve renal ven tromboz tanısından ancak pulmoner tromboemboli geliştiğinde şüphelenilir. (1)

İnfeksiyonlar: Nefrotik sendromlu hastalarda en korkulan komplikasyondur. Bu hastalarda *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* ve diğer gram-negatif bakteri infeksiyon sıklığı artmıştır. Varicella infeksiyonuna da sık rastlanır. En sık infeksiyon komplikasyonları; peritonit, pnömoni, bakteriyel sepsis ve selülitir.

İnfeksiyon eğilimindeki artış;

- İdrarla immungloblin kaybı
- Ödemli sıvının bakteri çoğalmasında kültür ortamı oluşturması
- Protein yetersizliği
- Lökositlerde bakterisidal aktivitenin azalması
- İmmünsüpresif tedaviler
- Hipovolemi nedeni ile dalak perfüzyonunun azalması
- Properdin faktör B gibi bakterileri opsonize eden kompleman faktörlerinin idrarla kaybı ile açıklanabilir.

Nefrotik sendromlu hastaların immun sistemini zayıflatan bunca faktöre ve infeksiyon eğilimine karşın bugüne dek bildirilmiş ciddi bir BKV infeksiyonu sıklığı yoktur. Renal transplantlı hastalarda oldukça yoğun görünen bu sorunun nefrotik tablodaki hastalarda incelenmesi bu nedenle ilginç bulunmaktadır.

Nefrotik sendromun diğer metabolik komplikasyonları arasında transferrin kaybına bağlı demire dirençli mikrositik hipokromik anemi, kolekalsiferol bağlayıcı proteinin idrarla atılımının artması sonucu vitamin D eksikliği ve buna bağlı olarak hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi ve ilaçların farmakokinetiğindeki değişim sayılabilir.(1)

Tedavi: Nefrotik sendrom tedavisi; altta yatan morfolojik patolojinin ve eğer mümkünse neden olan hastalığın tedavisi, proteinüri miktarının kontrolü, nefrotik komplikasyonların kontrolünden oluşmaktadır.

Spesifik tedavi altta yatan hastalık sebebine bağlıdır. Minimal değişiklik hastalığında prednizon gibi glukokortikosteroidler kullanılır. Lupus nefritinin bazı formlarında prednizon ve siklofosamid kullanılırken nefrotik sendromla seyreden sekonder amiloidoz vakalarında antiinflamatuvar tedaviden cevap alınabilir. Membranöz nefropati tedavisinde düşük progresyon riski olan hastalarda immünsüpresyon tedavisine başlanmadan 6 ay beklenebilir. Proteinüri tedavisi altta yatan hastalığın spesifik tedavisinin olmadığı veya bu tedaviye cevap vermediği durumda intraglomerüler basıncı azaltarak protein kaybını ve hastalığın progresyonunu önlemeye yönelik verilir. Bunun için ACE-İ ve ARB kullanılır. Bu ilaçların

potansiyel yan etkileri; akut böbrek yetmezliği, hiperkalemi ve şiddetli öksürük olabilir. Bu nedenle serum kreatinini ve potasyum düzeyleri tedavi süresince takip edilmelidir.

Komplikasyonların kontrolü ödem, hiperlipidemi, tromboembolizm, malnutrisyon ve D vit eksikliğinin tedavisini kapsamaktadır.(1)

Primer sodyum retansiyonu nedeni ile periferik ödem ve asit birçok hastada gelişir ve günlük ortalama 2 gr olacak şekilde sodyum alımının kısıtlanması gerekir. Akut hipovolemiden kaçınmak için ödem hızla azaltılmamalıdır. Loop diüretikleri sodyum kısıtlamasının yanı sıra genellikle gerekir ancak normal bir hastaya göre daha yüksek doz verilmelidir. Bu, hipoalbuminemi nedeni ile proteine bağlı ilacın böbreğe ulaşmasındaki yetersizlik ve albuminüri sebebiyle ilacın tübüler lümende bağlanarak etkinliğinin azalmasındandır.

Hiperlipidemi tedavisinde diyet düzenlemesinin yararı genellikle azdır, bu nedenle birçok hastaya HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statin) verilir. (1)

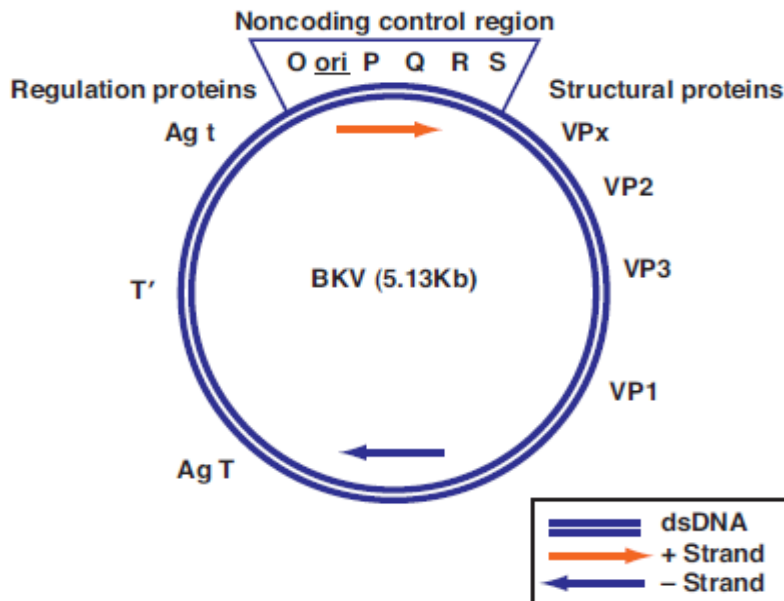
Nefrotik sendromlu hastada tromboemboli riski artmış olsa da rutin olarak profilaktik antikoagülasyon önerilmez. Tromboz meydana gelirse heparin tedavisinin ardından hasta nefrotik sendromda olduğu süre içinde devam edilmek üzere warfarin tedavisi verilir. Antitrombin III eksikliği nedeni ile bu hastalar heparin tedavisine relatif olarak dirençli olabilirler. Antikoagülan tedavi altında iken emboli gelişirse renal ven ve vena cava angiografisi yapmak ve kaval filtre takılmasını düşünmek gerekebilir.(1)

III.B.1 BK virüs mikrobiyolojisi

BKV papilloma ve polyomavirüsten oluşan 2 cinse sahip Papovaviridae ailesine ait bir virüstür. JC ve BK virüsler 2 insan patojeni olup her ikisi de polyomavirüs cinsidir. Her ikisi de zarfsız, 72 kapsomerden oluşan ikosahedral kapside ve çift sarmallı süperkoil DNA' ya sahiptir. Bu küçük (42-45 nm) virüslerin ağırlığı 3.4×10^{-6} gramdır. Yaklaşık 5000 baz-çiftine sahiptirler. (2)

Fonksiyonel olarak BK genomu 3 ana komponentten oluşur:

- 1) Büyük T ve küçük t antijenlerini kodlayan bir erken bölgeye sahiptirler. Bu antijenler nükleusta toplanır ve hücre büyümesini stimüle ederler. Bu antijenler replikasyon için önemlidir. Büyük T antijeni Rb ve p53 tümör supresör proteinlerine bağlanarak hücre ölümünü engeller.
- 2) Viral kapsid proteinleri VP1-3 ve agnoproteini kodlayan bir geç bölgeye sahiptirler. Bu proteinler hücreye giriş ve virüs toplanması için gereklidir. Agnoprotein viriyonun hücreden ayrılmasını sağladığı düşünülür.
- 3) Kodlanmayan bir kontrol bölgesi bulunur. Bu bölge çeşitlilikten ve virülanstan sorumludur. Replikasyon ve transkripsiyonun merkezidir. Ayrıca erken ve geç gen transkripsiyonundan sorumlu kontrol bölgeleri içerir. (2)



Şekil 1: BKV DNA yapısı (8)

Üreme döngüsü 36-44 saattir. İmmun sistemi baskılanmış hastalarda hızla çoğalarak sonunda hücrenin ölümüne sebep olur.

BKV genotip olarak VP1 bölgesinin polimorfizmine (genotip 1-6) ve kodlanmayan kotrol bölgesine göre sınıflandırılır.

Sadece 2 Polyomavirüsün insanı infekte ettiği bilinir, JC (polyomavirüs hominis tip 1) ve BK (polyomavirüs hominis tip 2). Bu iki virüs genetik olarak oldukça benzerdir (%74 ortak gen dizilimine sahiptirler).

III.B. 2.BK virüs nefropatisi

BKV ilk olarak 1970 yılında İngiltere’de Sudanlı bir hastadan izole edilmiş ve bu hastanın isminin ilk harfleri ile isimlendirilmiştir. Bir virolog olan Dr.Sylvia Gardner böbrek transplantı yapılan, azatioprin ve prednizolon alan bir hastada infekte hücreleri fark etmiştir. Bu hasta transplantasyondan 5 ay sonra üreteral striktür ve inklüzyon taşıyan epitelyal hücrelerin idrara dökülmesi ile prezente olmuştur. Bu viral parçacıklar bir papilloma virüse benzemektedir. Sonradan idrar örneklerinin hücre kültürlerine ekilmesi ile aynı viral sitopatik etkinin elde edilmesi bu virüsü papilloma virüsten ayırmayı sağlamıştır. Polyomavirüs ile ilişkili nefropati bu virüsün bulunmasından dekadlar sonra tanımlanmıştır; 1995’te Amerika’da böbrek transplantını takiben bir hastada nefropati gelişmiş, böbreğin histopatolojik incelenmesinde fokal tübülit, immunhistokimyasal incelemede BK virüse ait inklüzyon cisimleri bulunmuştur. Bundan bir dekad önce, 1980’lerin ortalarında, kemik iliği transplantasyonunu takiben gelişen BK virüs ilişkili hemorajik sistit (HS) olgusu bildirilmiştir.

BKV ile ilişkili klinik durumlar virüri, viremi, üreteral ülserasyon/ obstrüksiyon ve hemorajik sistit olarak özetlenebilir.(2)

EPİDEMİYOLOJİ

BK tip 1 daha yüksek bir prevalansa sahiptir. Serolojik çalışmalar BK antikor insidansının cinsiyet, sosyoekonomik durum, kırsal-kentsel yerleşimle ilişkili olduğunu göstermiştir. Maternal BK antikorlarının yaşamın ilk birkaç ayında yenidoğanda bulunduğu görülmüştür. 10 yaşına kadar çocukların %60-100’ ünde BK antikorlarının bulunduğunu bildiren yayınlar vardır. Bu oran ileri yaşlarda %70 civarına düşmektedir. Dünya genelinde erişkinlerde BK virüs seroprevalansı %75 (% 46-94)’ tir. İnfeksiyonun yayılımı insandan insandır; balgam, idrar, semen, feçes ve donör organı ile olabilmektedir. Hiçbir hayvan rezervuarı bulunmamıştır. (2)

Geçici asemptomatik reaktivasyon için risk faktörleri; gebelik (özellikle 3. trimestir), yaşlılık, diabet, siroz, SLE ve antineoplastik kemoterapidir.

Normal konakların %5’inden fazlasında asemptomatik virüri bulunabilir. Gebelikte özellikle 2. ve 3. trimestirde %10-47 virüri görülebilir.

KLİNİK BULGULAR/ PATOGENEZ

Polyoma virüse ait klinik bulgular Hirsch tarafından virüsün prevelansı ve latent durumuna göre katagorize edilmiştir (Tablo 1)

Tablo 1. Poloma virusa ilişkin klinik tabloların tanımlamaları (2)

Dönem	Tanım
Polyoma İnfeksiyonu	Serolojik ve virolojik bulgular; replikatif ve nonreplikatif durumlar
Polyoma replikasyonu	Kültürde sitolojik veya histopatolojik olarak virüsün herhangi bir partikülünün tespiti
Polyoma hastalığı	BKV'ye ait histolojik kanıt

Polyomavirüs ilişkili nefropati (PVAN), BK virüs allograft nefropati (BKVAN), BK virüs nefropati (BKVN) ve polyoma virüs nefropati (PVN) tanımlarının hepsi böbrek nakli sonrası gelişen infeksiyon süreçleridir. Laboratuvar ve klinik bulgular; viral inklüzyonlar, interstiyel nefrit ve progresif seyirle allograft kaybı ile karakterizedir. BKV en sık renal transplantasyonlu hastalarda BKVN' e sebep olur ve kemik iliği nakillilerde hemorajik sistit (HS) nedenidir.

Serolojik çalışmalar BKV infeksiyonunun sık olduğunu düşündürmekle beraber primer infeksiyon nadiren tespit edilir. Genellikle asemptomatiktir ve çocukluk süresince görülür. İmmunkompremize ve immunkompetan konakların her ikisine de hava yolu ile bulaşır ve hafif hava yolu semptomları veya tonsillit yapar. İmmunkompremize konaklar sistit veya nefrit ile başvurabilir. Primer infeksiyon çok nadiren ensefalit ve Guillain-Barre sendromu ile ortaya çıkabilir.(2)

Virüs hava yolu ile girer ve diğer organlara kan yolu ile ulaşır. BK virüs immunkompetan hastada böbreklerde klinik olarak sessiz kalır. İmmünsüpresyon sürecinde aktive olabilir. Lenfositler virüsün latent kaldığı ikinci bölgelerdir. Herpes virüs gibi hücre içinde non-replikatif veya minimal replikatif durumda kalır. Viral genom hem episomal hem de konak genomuna integre halde kalabilir, bu sayede immün temizlenmeden kaçabilirler. Ek olarak sporadik BK virüs aktivasyonları konjenital immün yetmezlikli veya HIV gibi sekonder immün yetmezlikli hastalarda görülebilir.

Latent BK virüs özellikle ürogenital organlarda; %50 nativ böbreklerde ve %40 üreterlerde bulunur. Diğer latent infeksiyon bölgeleri; kalp, akciğer, tonsiller, dalak ve lenf nodlarıdır.

Hücrel immün sistemdeki yetersizlik grafitte aktif viral replikasyonun başlamasına neden olur, bunu idrarda virüsün bulunması ve viremi takip eder. Tübüler epitelyal hücreler sıklıkla hedef bölgelerdir. (2)

BK virüsün neden olduğu HS nadiren solid organ nakli sonrası, daha sıklıkla allojenik kemik iliği nakli sonrası görülür (%5-60). Cerrahi sırasındaki doku hasarı veya soğuk iskemi BKV replikasyonunu başlatabilir, bu da enfeksiyonun böbrek nakilli hastalarda neden tübülointerstiyel nefrit şeklinde ortaya çıktığını açıklar.(2)

BK virüs enfeksiyonu risk faktörleri;

- 1) HLA uyumsuzluk derecesi
- 2) İmmünsüpresif tedavinin tipi; İmmün disfonksiyona ek olarak immünsüpresif tedavi virülen mutantların gelişimini kolaylaştırarak polyomavirüs enfeksiyon gelişim riskini artırabilir.
- 3) Doku hasarı/ hücrel rejenerasyon; Bu, aynı derecede immünsüpresyon altında olmasına rağmen nakil edilen organ dışındaki organların neden BK virüs tarafından etkilenmediğini açıklayabilir.
- 4) Seronegatif olmak; viremi ve BKVN' ye progresyona neden olur.
- 5) HIV regüler proteini (tat) JC virüs transkripsiyonu artırır, bu da HIV pozitif hastalarda neden BK virüs sıklığının yüksek olduğunu açıklayabilir. (2)

Konak faktörüne bağlı klinik sendromlar

İmmunkompetan konak

Serolojik çalışmalar BK enfeksiyonunun sık olduğunu düşündürmekle beraber primer enfeksiyon nadiren tespit edilir. Genellikle asemptomatiktir ve çocukluk süresince görülür. İmmunkompemize ve immunkompetan konakların her ikisine de hava yolu ile bulaşır ve hafif hava yolu semptomları veya tonsillit yapar. İmmunkompemize konaklar sistit veya nefrit ile başvurabilir. Primer enfeksiyon çok nadiren ensefalit ve Guillain-Barre sendromu ile ortaya çıkabilir.(2)

1.Solid organ nakilli hastalar

Böbrek nakilli hastalar

BK ve JC virüs için böbrek nakilli hastalarda yapılan eski çalışmalarda graft canlılığı ile ilgili belirgin ilişki bulunamadı. Bununla birlikte geçtiğimiz on yılda birçok otör BK reaktivasyonunun graft canlılığı ve serum kreatininde geri dönüşümsüz bozulmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. BKVN ilk iki yılda renal allograft kaybının nedenlerinden biridir ve günümüzde CMV enfeksiyonundan 10 kat fazla görülmektedir. (2)

Böbrek nakilli hastaların %10-45'inde BK virüsü tespit edilmiş olsa bile bunların %5'inden azında BKVN gelişmektedir. Histolojik olarak BKVN, tübüler hasar ile nefropatiye ve graft kaybına giden intertistiyel inflamasyona neden olur. Tedavisiz olgularda bu graftların %45'i kaybedilir.

BK virüsü medulladaki epitelyal hücrelerde yerleşir. Baskın virüs replikasyona başladığında renal kortekse doğru ilerler ve bu ilerleme karakteristik proksimal tübül hasarına neden olur. Viral parçacıklar hücre nekrozu ile serbest kalır ve yeni tübüler hücrelere girer, nükleuslarına geçer. Serum kreatininde artış, sadece replikasyon kortekse ve proksimal tübüle ilerlemişse görülür. Allograft disfonksiyonu tübül hasarının göstergesidir. Eğer proksimal tübülde nekroz devam ederse disfonksiyon geri dönüşümsüz olur. Glomerül kapillerinde genellikle BK virüsü bulunmaz, bu durum enfeksiyonun klinik bulgularının neden nadiren hematüri ve proteinüri ile ortaya çıktığını açıklayabilir.(2)

Klinik, graft fonksiyonlarında geçici azalma ile ortaya çıkar ve bu yanlılıkla graft reddi olduğunun düşünülmesine ve gereksiz olarak ek immünsüpresyon kullanılmasına neden olur. Ek olarak serum kreatininde artış, hematüri, dizüri, üreteral obstrüksiyon ve proteinüri görülebilir. Ateş genellikle olmaz.

BKVN insidansı ile viral reaktivasyon arasındaki tutarsızlık, allojenik mikroçevre ve kodlanmayan kontrol bölgesinin genomik heterojenitesi ile açıklanabilir. Birçok BK virüsü enfeksiyonu üriner sistemde görülse de kadaverik böbrek naklini takiben multiorgan yetmezliğine neden olan dissemine enfeksiyonlar da bildirilmiştir.(2) BKVN olasılığı kadaverik donör kullanılması durumunda artmaktadır. (2)

Klinik bulgular

1.Tübülointertistiyel nefrit (klasik BKVN)

Böbrek nakillilerde görülen en sık BK virüs hastalık tipidir. Nefropati, hematüri, lenfositik veya obstrüktif üropati görülebilir. BKVN çoğunlukla ilk yılda (8-270 gün) görülür ancak nakil sonrası ilk 8 hafta gibi erken dönemde de ortaya çıkabilir.

2.Üreteral stenoz veya striktür

Nakil sonrası aylar, yıllar içinde gelişebilir. Allograft disfonksiyonlarının < %10 görülür. Üreter stenozunun diğer muhtemel sebepleri arasında cerrahi sırasında gelişen doku hasarı, akut rejeksiyon ve iskemi sayılabilir. CMV üreterik patoloji açısından BK virüse göre daha sık bir nedendir.

3. Nadir histolojik bulgular

Mesane kanseri, graft renal pelvis adenokarsinomu, lenfoproliferatif hastalık ve yaygın vaskülopati olarak sıralanabilir. Aynı anda BKVN ve hemorajik sistit nadiren bildirilmiştir.

Böbrek dışı solid organ nakilli hastalar

Bu hastalarda az sayıda BK virüs enfeksiyonu bildirilmiştir. Pankreas nakli sonrası bir vakada nativ böbrekte nefropati bildirilmiş, nakilden 9 ay sonra böbrek biyopsisi ile doğrulanan tanı öncesinde idrarda decoy hücresi ve BK virüsü görülmüştür. Asemptomatik viremi bir kalp nakilli ve bir karaciğer nakilli hastada bildirilmiştir.

2.Kemik iliği nakilli hastalar

Bu hastalarda nefropatiden çok hemorajik sistit endişe verici klinik bulgudur. Yoğun kemoterapi rejimleri immünsüpresyona ve mesane mukozasında inflamasyona neden olur. Viral yük artar ve BK virüsün sitopatik etkisi ile birlikte hematüri meydana gelir. BK virüs enfeksiyonu mortalite ve morbiditesine katkı sağlayan ana faktörler; fazla sayıda kan transfüzyonu, beraberinde olan üriner sistem enfeksiyonu ve sekonder obstrüktif nefropatidir. Çoğu HS vakası spontan olarak iyileşir. Kemik iliği nakilli hastada hematürinin birçok nedeni vardır; önceki kemoterapi, üriner katater varlığı veya trombositopeni gibi. Kemik iliği nakilli hastaların yarısında kemoterapi rejiminden bağımsız olarak idrarda polyomavirüs saptanabilir, bu nedenle BK virüsü ve hematüri birlikteliği rastlantısal olabilir. Bununla birlikte 7 günden fazla süren hemorajik sistit BK virüs reaktivasyonunu düşündürmelidir.

Tablo 2. Hemorajik Sistite ait klinik bulgular (2)

Grade	Droller et al.(1982)	Brugieres (1989)
0	Kanama yok	Kanama yok
1	Mikroskopik hematüri/ dizüri	Makroskopik hematüri, trombositopeni ile
2	Makroskopik hematüri	Pıhtı ile mikroskopik hematüri
3	Pıhtı ile makroskopik hematüri	Pıhtı ve üriner obs. ile mikroskopik hematüri
4	Obstriksiyona neden olan pıhtılar ile belirgin hematüri	Pıhtı ve üriner obs. ile mikroskopik hematüri

Laboratuvar bulgular**Hemorajik Sistit**

Üreterlerin ve renal pelvisin transizyonel yüzeyinden dökülen decoy hücreleri Papanicolau boyası ile tespit edilir. Decoy hücreleri karakteristik sitopatik etkiyi gösterir. Bu etki, nükleoplazmı cam şeklinde görülen genişlemiş yuvarlak nükleuslu hücrelerden oluşmaktadır. CMV’ de görülen intranükleer bazofilik noktalanma ve halo görünümü bulunmaz. Decoy hücresi ismi malignitelerde görülen nükleus değişim tanımları ile karıştırılmaması amacıyla verilmiştir. Rutin idrar veya diğer vücut sıvılarının kültürü önerilmemektedir.

Decoy Hücresi

Decoy hücresinin taranması BK virüs ilişkili HS erken tanısında kullanılabilir, neredeyse %100’ lük sensitivitesi mevcuttur. Pozitif prediktif değeri düşük olmasına rağmen negatif prediktif değeri yüksektir. Bu nedenle taranabilen kliniklerde tanıya yardımcı olarak kullanılabilir.

Moleküler tanı

İdrarda kemik iliği naklini takiben 2 ay içinde %37-49 hastada BK virüs elde edilebilir. Bu hastaların yarısında HS gelişmez. Virüri birkaç hafta ile aylarca sürebilir. Hemorajik sistit semptomları ortaya çıktığında BK virüri hastaların %56-80’inde saptanabilir. İdrarda BK virüs DNA’ nın 10^9 kopya/ml’den fazla olması veya başlangıç değerine göre >3 logdan fazla artması halinde BK virüsle ilişkili hemorajik sistitten bahsedilebilir.

BK viremisinin saptanmasının virüriye göre daha fazla prediktif değeri bulunmaktadır. Viremi genellikle virüriye eşlik eder. VP-1 mRNA’nın tespiti BK DNA PCR tetkikine alternatif olabilir.

BK virüs nefropatisi (BKVN)

Histopatoloji

BKVN tanısı histopatolojik çalışma ve immunohistokimyasal doğrulamaya dayanmaktadır. Viral sitopatik etkinin yanında fokal tübül invazyonu da BK enfeksiyonu için karakteristiktir.

Sitopatik değişiklikler hücresel genişleme ile tübüler hasar, belirgin nükleer atipi, epitelyal nekroz, viral inklizyon cisimleri ve mononükleer interstisyel infiltrasyonu içermektedir. Bu inklizyonların proksimal ve distal tübülde bulunması BK enfeksiyonunu desteklemektedir. Allograft rejeksiyonu ile BKVN ayrılması önemlidir. Rejeksiyonda endarterit, fibrinoid arteriyel nekroz, glomerülit veya peritübüler kapiller boyunca komplement yıkılım ürünleri bulunur. Mononükleer infiltrasyon akut rejeksiyonda belirginken, nötrofil ve plazma hücrelerinin baskın olması BKVN'yi desteklemektedir.

Sitopatik değişikliklerin, inflamasyon ve fibrozisin derecesi yarı kantitatif olarak belirlenir ve 3 histopatolojik evrede sınıflandırılır:

Patern A: Tübüloepitelyal hücrelerde sitopatik değişiklikler; inflamasyon olmaksızın renal fonksiyonlarda bozulma

Patern B: Fibrozis olmadan inflamasyon görülmesi. Hücre atipisine ve nekrozuna yol açan inflamatuvar hücre infiltrasyonu (b1 %25'ten az, b2 %25-50, b3 >%50 infiltrasyon) görülür, bu evre akut organ rejeksiyonundan ayrılmalıdır.

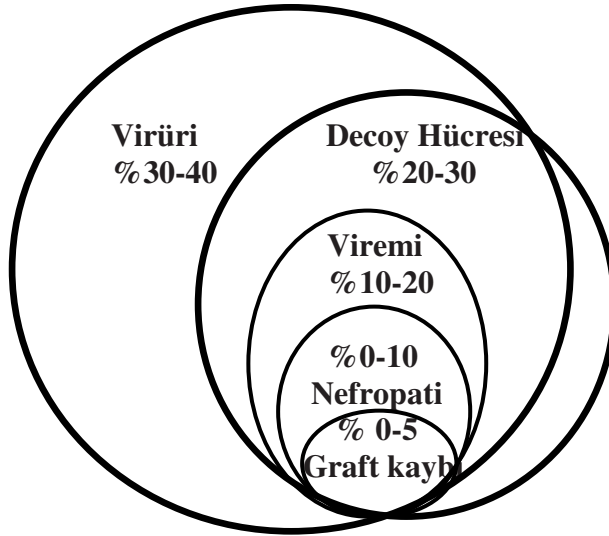
Patern C: İntertisyel fibrozis ve skar gelişimi.

Düşük histolojik skor graft prognozu ve BKV enfeksiyonunun temizlenebilmesi ile belirgin korelasyon gösterir. Evre B ve C belirgin olarak graft kaybı ile ilişkilidir. (5)

İdrar sitolojisi

Yüksek negatif prediktif değeri ile Decoy hücresinin aranması iyi bir tarama testidir. Bununla birlikte nefrit için pozitif prediktif değeri düşüktür (<%30). Decoy hücresi böbrek nakilli hastaların %12'sinde bulunabilir. İdrarda decoy hücresi bulunması ile BKVN gelişim olasılığı arasındaki ilişki belirgin değildir.(4) Decoy hücresi BKVN tanısından 1-18 ay öncesine kadar görülebilir.(3)

Şekil 2: Böbrek transplantlı hastada BKV infeksiyonunun tipi ve sıklığı (7)



Moleküler tanı teknikleri

İdrar veya kanda kantitatif nükleik asid bazlı viral yük incelemesi BK taraması için yapılabilir. Virürinin kantitatif belirtilmesinde hem idrarda viral DNA yükü, hem de mRNA VP-1 testi yapılabilir.(3)

BK virüs viremisi aktif viral replikasyonu yansıtan ve erken infeksiyonu gösteren bir bulgudur. BK viremisi BKVN gelişimi için %100 negatif ve %50-82 pozitif prediktif değere sahiptir. BK viremisi BK virürisinden 4-7 hafta sonra gelişir ve BKVN'den 12 hafta önce sitopatik değişiklikler görülür. Kantitatif PCR direkt olarak BKVN aktivitesi ile ilişkilidir ve hastalık aktivitesinin takibinde kullanışlı bir yöntemdir. İyileşme süresince virüriden önce viremi düzelir.

Pozitif idrar sitolojisi veya virüri görülen tüm hastalarda periyodik olarak serum kantitatif BK PCR yapılmalıdır. Yüksek serum viral yükü olanlar invaziv BK virüs infeksiyonu için risk taşırlar. Biyopsi ile kanıtlanmış BKVN olmaksızın uzamış viremi pencere dönemi olarak bilinir. Bu vakalar her 2-4 haftada bir kantitatif idrar-serum BK virüs DNA tetkiki ile izlenmelidir. BKVN riski altındaki hastalara serum kreatinin düzeyine bakılmaksızın böbrek biyopsisi yapılmalıdır.

Tarama

İlk iki yılda transplantlı olan hastalarda her 3 ayda bir, böbrek allograft disfonksiyonu geliştiğinde veya allograft biyopsisi yapılacağında BK virüs taraması yapılmalıdır. Rehberlere göre tarama, sitoloji (decoy hücresi) veya idrar PCR (DNA veya VP-1 mRNA) kullanılarak yapılabilir.

Pozitiflik;

- İdrar DNA yükü 10^7 kopya/ mL den fazla
- İdrar VP-1 mRNA yükü 6.5×10^5 kopya/ ng total RNA dan fazla
- Plazma DNA yükü 10^4 kopya/ mL den fazla olması halinde kabul edilir. (10)

Pozitiflik olması halinde BKVN tanısı için allograft biyopsisi yapılması gerekmektedir.

Tedavi

Çoğu BK virüs infeksiyonu asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Grade 1 dışındaki evrelerde HS artmış morbidite ve uzamış hospitalizasyon ile ilişkilidir, yakın takip ve medikal tedavi gerektirir. Tedavisiz immünsüprese hastalarda 4-12 haftada viral replikasyonda spontan azalma görülür.

İn vitro olarak polyomavirüs replikasyonunu inhibe eden birçok ajan gösterilmiştir. Ancak BK ile ilişkili HS tedavisi için yapılmış vaka kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

BKVN

Herhangi bir tedavi vermeden önce özellikle akut rejeksiyon gibi başka bir patoloji olup olmadığını ayırt etmek için allograft biyopsisi yapılmalıdır. Ayrıca bazal plazma polyomavirüs yükü bilinmeli her 2-4 haftada bir takip edilmelidir.

BKVN’de tedavi önerileri küçük vaka serilerine dayanmaktadır. Halen spesifik antiviral tedavi bulunmamakta ve tedavinin köşetaşını immünsüpresif tedavinin azaltılması oluşturmaktadır. Birkaç hafta ve aylık süre içinde immünsüpresif tedavinin azaltılmasına rağmen progresif allograft disfonksiyonu gelişirse antiviral tedavi başlanmalıdır. Bu amaçla yine küçük serilerle tecrübe edilen kinolon antibiyotikler, intravenöz immungloblin, lenflunomid ve sidofovir kullanılır.

İmmünsüpresyonun azaltılması: Nefropati olmaksızın viremi tespit edildiğinde dahi immünsüpresyonun azaltılmasının nefropati progresyonunda azalma sağladığı görülmüştür. İmmünsüpresif tedavinin azaltılacağı hedef viral replikasyonun durdurulduğu, rejeksiyonun tetiklenmediği doz olmalıdır. Bu dozun bilinen optimal değeri henüz bilinmemektedir.

Alternatif immünsüpresyon azaltma yaklaşımları;

- a. KNI yarı doza inilmesi
- b. Antiproliferatif ajanın yarı doza inilmesi (MMF-MF, AZA)
- c. Steroidin azaltılması
- d. KNI kesilmesi (ikili tedavi devam)
- e. Antiproliferatif ajanın kesilmesi (ikili tedavi devam)
- f. Steroidin kesilmesi (ikili tedavi devam)
- g. KNI-mTOR-i değişimi
- h. Antiproliferatif ajan – mTOR-i değişimi
- i. Antiproliferatif ajan – leflunomid değişimi
- j. Diğer

Kinolon antibiyotikler: Genellikle daha ucuz olması ve kolay kullanılabilir olması nedeni ile diğer antiviral ajanlar içinde ilk olarak tercih edilebilir. BKV'e karşı in vitro ve in vivo etkilidirler. Kinolon antibiyotikleri DNA topoizomeras aktivitesini ve SV40 polyomavirüs büyük T antijen helikazı inhibe ederek işlev görürler. SV40 ve BK T antijeni arasındaki benzerlikten dolayı kinolonların aktif BKV enfeksiyonunda da etkili bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmüştür. Sefalosporinler ile karşılaştırıldığında siprofloksasin idrar BK virüs yükünü belirgin olarak azaltır.

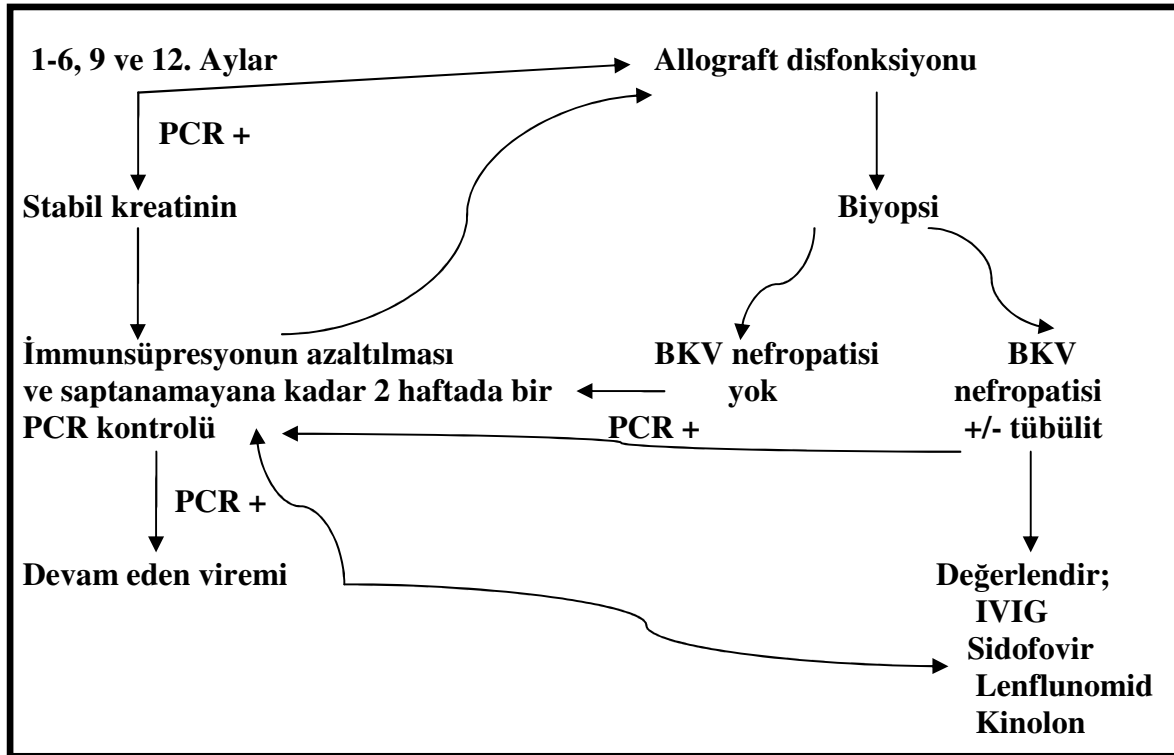
İntravenöz immungloblin (IVIG): BK nefropatisi olan hastalarda immunmodulator etkisi nedeni ile kullanılırlar. Seropozitif alıcılar veya aktif BKV enfeksiyonu olan alıcılar yüksek oranda BKV spesifik antikor titrelerine sahiptir. Bu durum viral kontrolde antikor aracılı nötrofizasyonun çok da etkili olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenle IVIG'te bulunan BKV-spesifik antikorun yararı tartışmalıdır. Yine de BKV nefropati ve buna eşlik eden akut rejeksiyon tedavisinde IVIG (2-3.5 g/ kg, 2-7 gün) immünsüpresyon azaltılmasına ek olarak verilmektedir. IVIG hem polyoma enfeksiyonu, hem de allograft rejeksiyonu tedavisinde etkilidir, bu diğer antivirallere avantaj sağlamaktadır.

Lenflunomid: Malonitrilamid ailesinden bir ön ilaçtır. Metaboliti ile birlikte immünsüpresif ve anti- viral aktiviteye sahiptir. (6) BK virüs tedavisinde etki mekanizması bilinmemektedir. BK nefropati tedavisini değerlendiren iyi düzenlenmiş randomize çalışma bulunmamaktadır. Lenflunomidin aktif metaboliti olan FK778' in in vitro çalışmalarda herpes simplex virüs, sitomegalovirüs ve polyomavirüse karşı antiviral etkisi olduğu gösterilmiştir.

İmmünsüpresyon azaltılması ile karşılaştırıldığında FK778 kullanımının daha yüksek oranda biopsi ile doğrulanmış akut rejeksiyon ve rejeksiyon epizodları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu yüzden lenflunomid ve FK778'in rejeksiyonu veya BK nefropatiyi önlemede etkili olmadığı düşünülmektedir. KC toksisitesi, deri döküntüsü ve ilaç düzey takibi gerektirdiğinden iyi tolere edilemeyebilir.

Sidofovir: Bir sitosin analogu ve viral DNA polimeraz inhibitörü olmasına rağmen BKV replikasyonunu inhibe eder. Ancak bu inhibisyon mekanizması tam olarak bilinmemektedir çünkü BKV viral polimeraz gene sahip değildir. BKV replikasyonunu direkt etkilemekten önce büyük T antijeninin hedefi olan p53 ve pRB fonksiyonlarını etkiler ve böylece BKV ile enfekte hücreler apoptoza uğrar. BKV nefropati tedavisi için kullanıldığında 0.25- 1 mg/kg dozunda 1-3 hafta ve oral biyoyararlanımı kötü olduğundan intravenöz verilmelidir.(6) Potansiyel nefrotoksik komplikasyonu nedeni ile hastaya bilgi verilmeli ve sık takip edilmelidir. Retinoik asit c-fos mRNA transaktivasyonunu inhibe ederek BK virüs için antiviral ajan olarak kullanılabilir. Geliştirilmekte olan lipid bağlı sidofovir, sidofoviri daha etkili ve güvenli kılabilir.(12)

Tablo 3: Plasma BKV DNA PCR' a göre tedavi protokolü (7)



Böbrek retransplantasyonu: BKV nefropatisi allograft ömrünü kısaltır. Tübülointerstiyel hasar ve immünsüpresyon azalması sonucu rejeksiyon erken graft kaybına veya kronik disfonksiyona yol açar. (7)

İlk allograftını BKVN nedeni ile kaybeden hastaya tekrar böbrek nakili yapılması ile bilgiler kısıtlı olsa da tekrar nakil sonrası BKV virüri ve viremisinin düzelebildiği görülmüştür. Ancak nakil öncesi BK replikasyonunun olmadığından emin olunmalıdır.(9)

IV.GEREÇ VE YÖNTEM

A. GEREÇLER

1. Hasta grubu:

Kabul edilme ölçütleri: 18 yaş üstünde biyopsi ile primer glomerüler hastalık tespit edilmiş, 1000 mg/günden fazla proteinürisi olan ve immunsüpresif ilaç alan hastalarla nefrotik proteinürisi olan ve immun sistemi değişik şekilde baskılanmış olan hastalar (SLE, amiloidoz gibi) çalışmaya dahil edildi.

Dışlanma ölçütleri: 18 yaş altı ve 75 yaş üstü olanlar ve ağır renal disfonksiyonu olan ($kr > 5$ mg/ dl) hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

2. Laboratuvar incelemeleri

Nefrotik sendrom takibinde istenilen ve rutin biyokimya ve immunsüpresyon tedavi öncesi incelenen seroloji ile BKV taraması amacıyla bakılan idrar- plazma BKV DNA PCR verileri toplandı.

B.YÖNTEM

Hastalara ait tüm klinik bilgiler İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı nefrotik sendrom polikliniği kayıtları incelenerek sağlandı. 1995-2011 arasında nefrotik sendrom polikliniğinde izlenen 18-75 yaş arası böbrek biyopsisi ile primer glomerüler hastalık saptanmış olan hastalarla nefrotik proteinürisi olan ve immun sistemi değişik şekilde baskılanmış, takiplerinde BKV taraması yapılmış olan 50 hasta seçilmesi planlandı. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 42 hastanın verileri kaydedildi. Bu veriler BKV semptomatolojisine etkileri açısından sınıflandırıldı ve istatistiksel incelemeleri yapıldı.

İdrar ve kan örneklerinden viral nükleik asit izolasyonu High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Almanya) ile yapılmış ve DNA'lar küçük t antijeninin 219 baz çiftlik bölgesini çoğaltan primer dizilerini içeren amplifikasyon karışımı (TIB Molbiol GmbH, Almanya) ve hibridizasyon problemleri (Roche, Almanya) kullanılarak LightCycler (Roche Applied Science, Almanya) cihazı ile çoğaltılmıştır. Üretici firma tarafından kitin duyarlılığı %97.2, özgüllüğü ise %100 olarak verilmektedir.

C.İSTATİSTİK

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programına aktarıldı. Bu ham verilerin, gerekli düzeltmeler ve ayıklamalardan sonra ileri incelemeleri yapıldı. İstatistiksel analizler SPSS 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. İkili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sayısal olmayan veriler ki-kare testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

V.BULGULAR

Çalışmaya 42 hasta alındı. Hastalar BKV pozitif olanlar (grup 1, n=5) ve BKV negatif olanlar (grup 2, n=37) olarak 2 gruba ayrıldı. Grup 1'in yaş ortalaması $37,20 \pm 16,270$, Grup 2'nin yaş ortalaması $44,17 \pm 12,767$ idi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,391$) (Tablo 4).

Gruplar cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,982$) (Tablo 4).

	Grup 1 (n=5)	Grup 2 (n=37)	p
Yaş	$37,20 \pm 16,270$	$44,17 \pm 12,767$	0,391
Cinsiyet (Erkek)	% 40	% 40.5	0,982

Tablo 4. Grup 1 ve 2'deki olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

Grup 1'deki hastalar BKV taraması yapılmadan önce almış oldukları immünsüpresif tedavi açısından irdelendiğinde; 2 olgunun immünsüpresif tedavi almadığı, 1 olgunun steroid, siklosporin ve mikofenolat mofetil, 1 olgunun sadece mikofenolat mofetil, 1 olgunun ise steroid, metotreksat ve anti-TNF aldığı saptandı.

Grup 2'deki 37 olgunun 21'inin tarama öncesinde immünsüpresif tedavi almadığı, 4 olgunun steroid, 2 olgunun steroid ve siklosporin, 2 olgunun steroid ve mikofenolat mofetil, 2 olgunun steroid, mikofenolat mofetil ve siklosporini birlikte aldığı, 2 olgunun mikofenolat mofetil, 1 olgunun steroid ve takrolimus, 1 olgunun steroid ve siklofosfamid aldığı görüldü. Grup 2'deki 2 olgunun daha önceki immünsüpresif tedavi bilgisine ulaşamadı (Tablo 5).

Önceki İmmünsüpresif Tedavi	Grup 1 (n=5)	Grup 2 (n=37)
Almamış	2	21
Steroid		4
Steroid + CsA		2
Steroid + MMF		2
Steroid + CsA + MMF	1	2
Steroid + Takrolimus		1
MMF	1	2
Steroid + Siklofosfamid		1
Steroid + MTX + anti-TNF	1	
Bilinmiyor		2

Tablo 5. Grup 1 ve 2'nin tarama öncesi immünsüpresif tedavi dağılımı

Grup 1'deki hastalar BKV taraması sırasında almakta oldukları immünsüpresif tedavi açısından irdelendiklerinde; 1 olgunun immünsüpresif tedavi almadığı (daha önce immünsüpresif almayan hasta), 3 olgunun steroid, 1 olgunun azatioprin aldığı saptandı.

Grup 2'deki 37 olgunun 21'inin tarama sırasında immünsüpresif tedavi almadığı (19'u tarama öncesinde de almamış), 6'sının steroid, 1'inin steroid ve siklosporin, 1 olgunun takrolimus, 1 olgunun steroid ve azatioprin, 1 olgunun steroid ve takrolimus, 4 olgunun sadece mikofenolat mofetil, 1 olgunun steroid ve siklofosfamid almakta olduğu görüldü. 1 olgunun mevcut immünsüpresif tedavi bilgisine ulaşamadı (Tablo 6).

Grup 1 ve Grup 2 arasında önceki ve mevcut immünsüpresif tedavi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo 7).

Her iki grup arasında nefrotik sendrom etyolojisi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p=0,636$) (Tablo 7).

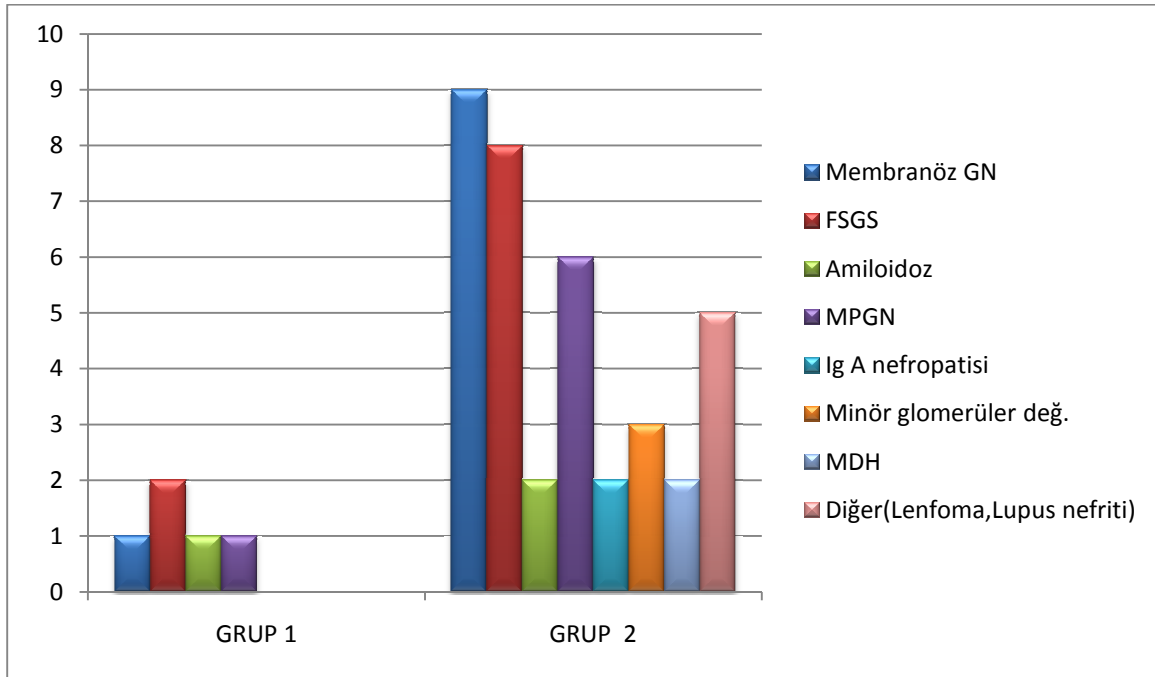
Mevcut İmmünsüpresif Tedavi	Grup 1 (n=5)	Grup 2 (n=37)
Almıyor	1	21
Steroid	3	6
Steroid + Azatioprin		1
Steroid + Siklofosfamid		1
Steroid + CsA		1
Steroid + Takrolimus		1
Takrolimus		1
MMF		4
Azatioprin	1	
Bilinmiyor		1

Tablo 6. Grup 1 ve 2'nin tarama sırasındaki immünsüpresif tedavi dağılımı

	Grup 1 (n=5)	Grup 2 (n=37)	p
Mevcut İmmünsüpresif Tedavi	4	15	0,230
Önceki İmmünsüpresif Tedavi	3	14	0,152
Tanı			0,636

Tablo 7. Grup 1 ve 2'nin tanı ve immünsüpresif tedavi açısından karşılaştırılması

Grup 1 ve 2'deki hastaların tanı dağılımları Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. Grup 1 ve 2'nin tanı dağılımları

Total protein Grup 1'de $5,12 \pm 1,31225$ gr/dl, Grup 2'de $5,3486 \pm 1,04924$ gr/dl idi. Albumin Grup 1'de $2,8800 \pm 1,00349$ gr/dl, Grup 2'de $2,9351 \pm 0,90438$ gr/dl, kreatinin Grup 1'de $1,0800 \pm 0,32711$ mg/dl, Grup 2'de $1,2486 \pm 0,71788$ mg/dl, Esbach Grup 1'de $7,2200 \pm 3,86549$ gr/gün, Grup 2'de $5,5132 \pm 3,27344$ gr/gün bulundu. Grup 1 ve 2 arasında bu laboratuvar veriler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo 8).

	Grup 1 (n=5)	Grup 2 (n=37)	p
Total protein (gr/dl)	5,12±1,31225	5,3486±1,04924	0,627
Albumin (gr/dl)	2,8800±1,00349	2,9351±0,90438	0,892
Kreatinin (mg/dl)	1,0800±0,32711	1,2486±0,71788	0,892
Esbach (gr/gün)	7,2200±3,86549	5,5132±3,27344	0,268

Tablo 8. Grup 1 ve Grup 2'nin laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Grup 1’de BKV idrar veya serumda pozitif saptandı. Her iki alanda birden pozitiflik saptanan olgu yoktu. İdrarda 1 hastada 115 kopya/ml diğ erinde 400.000 kopya/ml, serumda 1 hastada <100 kopya/ml, 2 hastada <5000 kopya/ml olarak bulundu (Tablo 9).

BKV PCR (+) (n=5)	İdrar	Serum
	115 kopya/ml	–
	400.000 kopya/ml	–
	–	<100 kopya/ml
	–	<5000 kopya/ml
	–	<5000 kopya/ml

Tablo 9. Grup 1’in BKV PCR pozitiflik düzeyleri

VI. TARTIŞMA

BKV papovaviridae ailesinden polyomavirüs cinsi bir DNA virüsüdür. Erişkinlerde BK virüs seroprevelansı %75'tir. Primer infeksiyon çocuklukta oral ve/veya solunum yolu ile bulaş sonucu olur ve çoğunlukla asemptomatiktir, virüs renal epitelde (transizyonel epitelyum, renal tübüler epitelyum, Bowman kapsülü paryatel epiteli) ve lenf nodlarında latent kalır. BKV infeksiyonu transplant hastalarında ve bir şekilde immunsüpresyon gelişmiş hastalarda önem taşımaktadır. Günümüzde böbrek transplantlı hastalarda graft disfonksiyonuna yol açığının fark edilmesi ile birlikte graft rejeksiyonu kadar BKV nefropatisi de ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. İmmunsüpresyonla birlikte tübül epitelinde latent olan virüste replikasyon başlar ve bunu virüri izler. Virüriden 4-7 hafta sonra viremi gelişir. İdrarda viral yükün >100.000 kopya/ml olması BKVN riskinin yüksek olduğunu gösterir. Bu nedenle böbrek transplantlı hastada ilk yıl 3 ayda bir ve pozitif saptananlarda daha sık (2-4 hafta) idrar BKV DNA PCR ile tarama yapmak immunsüpresyonun azaltılması (özellikle anti-metabolitler ve KNI'leri) ve/veya modifiye edilmesi ile viremiyi engelleyebilecek ve henüz graft disfonksiyonu gelişmeden müdahale imkanı sağlayacaktır. Yine çok yaşlı veya çok genç hasta, erkek cinsiyet, üreteral travma, diabetes mellitus, yüksek donör BK seropozifliği, alıcı ve donörün her ikisinde HLA-C7 yokluğunun BKV nefropatisi riskini arttırdığının bilinmesi ayırıcı tanı karar aşamasında yardımcı olacaktır. İmmunsüpresyondaki azalma ve/veya modifikasyona rağmen kreatininde yükselme meydana gelirse böbrek biyopsisi yapılmalıdır.

BK virüse özgü sitopatik değişikliklerin görülmesi ve rejeksiyon bulgularının olmaması rejeksiyon şüphesinden uzaklaştıracak, immunsüpresyonun azaltılması ile birlikte IVIG, kinolon, sifovir, lenflunomid gibi tedavi seçenekleri değerlendirilebilecektir.

Nefrotik sendromlu hastalarda da altta yatan hastalığa veya antiproteinürik tedaviye cevap vermemelerine bağlı olarak immunsüpresif tedavi verilebilmektedir. Ancak bu immunsüpresyon derecesi transplant hastalarındaki üçlü-dörtlü immunsüpresif rejimlerine göre daha hafif kalmaktadır. İmmunsüpresyon yanında transplantasyon cerrahisi süresince maruz kalınan soğuk iskemik, double j kataterizasyon ve cerrahi travma da latent haldeki BK virüsün replikasyonunu tetikleyen faktörlerdir. Bununla beraber nefrotik sendromda masif proteinüri ile birlikte malnütrisyon ve infeksiyon riskinde artış vardır. Bu iki kolaylaştırıcı faktörün BK virüs reaktivasyonuna etkisi üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla takiplerinde böbrek yetmezliği gelişen nefrotik sendromlu vakalarda bu durumun primer hastalık, proteinüriye bağlı hasar, tedaviye cevapsızlık ya da direnç yanında BK virüs nefropatisi ile ilişkili olup olmadığı da bilinmemektedir. BKV infeksiyonunun en iyi

bilindiği, en çok tecrübenin edinildiği renal transplantasyon popülasyonunda bile sinsi klinik bulgular nedeni ile tanınması hem zor hem de çok geç olmaktadır. Bu nedenle klinik sonuçların graft kaybına kadar gidebildiği bu enfeksiyon için tarama yapılması temel prensiptir. Her klinik kendi immünsüpresif protokolünün potensine göre BKV taraması için kendine özgü bir takvim oluşturmaktadır.

Nefrotik sendrom kliniğinde ise çoğu histopatolojik tipte ancak %50 'lere varan bir başarı oranı elde edilmektedir. Bu başarısızlığın yalnızca immünsüpresyon yetersizliğinden mi yoksa saptayamadığımız ilave başka patolojilerden mi kaynaklandığı net olarak ortaya konamamıştır. Latent enfeksiyonların bu konuda etken olduğu düşünülebilir. Yukarıda kısaca tartıştığımız gibi BKV enfeksiyonları açısından renal transplant popülasyonu ile kısmen benzerlik bulunan bu grup hastada bu enfeksiyonu taramak önemli olabilir. Bu araştırmanın temelinde yatan merakımızı bu teorik destekler oluşturmuştur.

Gerek renal transplantasyon gerekse nefrotik sendromlu hastalarda idrar BKV DNA PCR taranması, anlamlı pozitiflik saptanan olgularda titre takibi ile immünsüpresyon modifikasyonu yapılması klinik seyri değiştirebilecek ve belki remisyona ulaşılmasına katkı sağlayabilecektir.

Bizim çalışmamıza dahil edilen 42 hastanın sadece 5'inde pozitiflik saptanmasına rağmen anlamlı düzeyde değildi. Retrospektif olan bu çalışmamızda incelenen poliklinik kayıtlarında BKV nefropatisine yönelik böbrek biyopsisi veya nefrotik sendrom tanısı sırasında yapılan böbrek biyopsisinde BK virüse ait sitopatik değişiklikler olduğuna dair kayıtlara rastlanmadı.

BKV pozitif saptanan hastalardan 3'ü tarama sırasında steroid almakta idi. Bunlardan en yüksek BKV yüküne (idrarda 400.000 kopya/ml) sahip olanının tanısı membranöz glomerülonefritti. Bu hastanın 10 gr/gün proteinürisi vardı ve serum albumini 1.8 gr/dl idi. Bu hasta tarama öncesinde immünsüpresif tedavi almamıştı. Tarama sırasında Azatioprin alan hastanın tanısı MPGN idi ve serumda <5000 kopya/ml BKV saptandı. Bununla beraber hiç immünsüpresif almamış olan tek hastanın tanısı FSGS, proteinürisi 12 gr/gün, serum albumini 1.9, serum BKV DNA <100 kopya/ml idi. Ciddi bir nefrotik sendrom kliniği olmasına rağmen BKV yükü bir hastada düşükken diğerinde yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın retrospektif olması, pozitif saptanan olgularda kontrol değerlerin olmaması nedeni ile mevcut pozitifliklerin kliniğe nasıl yansıdığı konusunda fikir sahibi olunamadı. BKV pozitif (grup 1) ve negatif (grup 2) iki grup arasında laboratuvar özellikler, yaş, cinsiyet ve immünsüpresyon alma özellikleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hasta sayısının artırılması ile anlamlı değerlere ulaşılabilir.

Çalışmamızla görülmüştür ki sadece transplant hastalarında değil immun sistemin baskılandığı, infeksiyonlara eğilimin arttığı nefrotik sendromlu hastalarda da BK virüs pozitifliği saptanmaktadır. Bu vakaların klinik ve laboratuvar yakın takipleri yapılarak immunsüpresif tedavi modifiye edilebilir, pozitifliğin devam etmesi halinde ise böbrek biyopsisi yapılarak BK virüse ait sitopatik değişiklikler incelenebilir ve nefropati gelişiminin önüne geçilebilir.

VII. SONUÇLAR VE ÖNERİLER:

BK virüs immünsüpresyonun baskılandığı koşullarda reaktif olabilir. Renal transplantasyon bu durumun bilinen ve araştırılan en sık sebebidir. Ancak nefrotik sendromlu hastalarda BKV semptomatolojisine dair yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

BKV infeksiyonunda virüri dönemini viremi izlediğinden tarama için idrar BKV DNA PCR bakmak yararlı olacaktır. PCR pozitif olan hastalarda immünsüpresyon değişikliği yapılarak titrenin takip edilmesi nefropatiye gidişi engelleyebilecektir. BKV DNA PCR duyarlılığı %97.2, özgüllüğü ise %100 olan bir testtir.

İmmünsüpresif tedavinin azaltılacağı hedef, viral replikasyonun durdurulduğu, rejeksiyonun tetiklenmediği doz olmalıdır.

Çalışmamıza alınan 42 hastanın 5'inde BKV pozitifliği saptanmış ancak pozitifliği açıklayacak istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır. Bu ilişkiyi değerlendirmek için daha fazla sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

Aynı zamanda bu pozitifliklerin klinik yansımalarını görmek için daha uzun süreli hasta takibi yapmak gerekmektedir.

VIII. KAYNAKLAR

- 1) Harrison's principles of Internal Medicine, 16. edisyon, sf: 1684-1685 ; Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson
- 2) BK virus: microbiology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment; Chakrapol Sriaroon, John N Greene, Albert L. Vincent, Veronica T. Tucci, Mohamed A. Kharfan-Dabaja, Ramon Sandin; Asian Biomedicine Vol. 4 No. 1 February 2010; 3-18
- 3) The influence of immunosuppression on the development of BK virus nephropathy—does it matter?; Jörg Beimler, Claudia Sommerer and Martin Zeier; Nephrol Dial Transplant (2007) 22 [Suppl 8]
- 4) BK virus nephritis after renal transplantation; S Hariharan; Kidney International (2006) 69, 655–662
- 5) BK virus-associated Nephropathy; D. Burgos, C. Jironda, M. Martín, M. González-Molina, D. Hernández; Nefrologia 2010; 30 (6): 613-7
- 6) Polyomavirus-associated nephropathy: update on antiviral strategies; M.A. Josephson, J.W. Williams, A. Chandraker, P.S. Randhawa; Transpl Infect Dis 2006; 8: 95-101
- 7) BK Virus Nephropathy and Kidney Transplantation; Daniel L. Bohl and Daniel C. Brennan; *Clin J Am Soc Nephrol* 2: S36–S46, 2007
- 8) Monitoring of BK Viral Load in Renal Allograft Recipients by Real-Time PCR Assays; Charles J. Bechert, Vicki J. Schnadig, Deborah A. Payne, Jianli Dong; *Am J Clin Pathol* 2010; 133:242-250
- 9) Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005; 79:1277
- 10) The American Society of Transplantation Infectious Diseases Guidelines. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl 4):S92
- 11) www.uptodate.com/ Overview of heavy proteinuria and the nephrotic syndrome
- 12) www.uptodate.com/ Management of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

T.C. KİMLİK NO	: 50392643170
ÜNVANI ADI SOYADI	: Dr. Harika ONAY UĞURTAY
YAZIŞMA ADRESİ	: İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD ÇAPA
DOĞUM TARİHİ ve YERİ:	01/08/1982 SAMSUN
TEL : 212 6629826	GSM: 535 7827780
E-POSTA : harikaonay@gmail.com	FAKS : 212 4142028

1. EĞİTİM

ÖĞRENİM DÖNEMİ	DERECE (*)	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2007-2012	Tıpta Uzmanlık	İÜ İstanbul Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları Uzmanlık
2001-2007	Lisans	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	Tıp

(*) Diploma Türü (Lisans, Y.Lisans, vb.)