



KLİMİK-Olgularla Böbrek Transplantasyonunda İnfeksiyon Yönetimi

27.12.2012

Giriş

- Solid organ nakli
 - Organ yetersizliklerinin tedavisinde major tedavi yöntemi
- Yılda 40.000 nakil
- 1 yıllık sağ kalım >%90
- En sık böbrek nakli
- Karaciğer, kalp, akciğer, barsak, pankreas ve çift organ

Giriş

- Son yıllarda etkili immünsüpresif ajanlar
 - Organ reddi azaldı
 - Nakil başarısı arttı
 - Hasta ve greft sağ kalımı arttı
 - Enfeksiyon
 - Malignite

İmmünsüpresif ajanlar

- Antimetabolitler
 - Azatiopürin
 - Mikofenolat mofetil (CellCept)
 - Mikofenolat sodyum
- Kalsinörin inhibitörleri
 - Siklosporin (Sandimmune)
 - Takrolimus (Prograf)
- mTOR inhibitörleri
 - Sirolimus (Rapamune)
- Kortikosteroidler
 - Prednisolon
 - Metil prednisolon
- Monoklonal antikorlar
 - Muromonab- CD3 (OKT3)
 - Basiliximab
 - Daclizumab
- Poliklonal antikorlar
 - ALG
 - ATG

İmmünsüpresif ajanlar

- İmmün sistemin bir veya birden çok noktasında etkili
- Amaç, organ reddini önlemek
- Yan etki
 - İmmünsüpresyon
 - Toksisite
 - İlaç etkileşimleri
 - Enfeksiyon
 - Malignite

Enfeksiyonlar

- Donör organda veya alıcıdaki latent enfeksiyonun reaktivasyonu
- Cerrahi alan enfeksiyonları
- Hastane kökenli etkenler
- Toplum kökenli etkenler

Enfeksiyon riski

- İmmünsüpresyonun tipi ve yoğunluğu
- Konak anatomik bariyerleri
- Doğal immünite
- İmmünmodülatör koenfeksiyonlar (CMV, EBV, HIV)
- Üremi
- Hiperglisemi
- Malnütrisyon
- İnvazif aletler

Latent enfeksiyonlar

- CMV
- EBV
- HSV
- HIV
- Sifiliz
- Hepatit virüsleri
- *Toxoplasma gondii*

Özel enfeksiyonlar

- Batı Nil Humması
- Kuduz
- Lenfositik koryomenenjit virüsü
- Pandemik influenza
- *Strongiloides stercoralis*
- *Trypanosoma cruzi*
- ÇİD enfeksiyonlar
- ÇİD Tüberküloz
- Endemik mantarlar

Hastane kökenli dirençli etkenlerle kolonizasyon riski

- Kistik fibroz
- Kronik akciğer hastalıkları
- Kardiyomiyopati
- Siroz
- Nakil öncesi hastanede uzun yatış süresi
- Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi

Hastane kökenli etkenler

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Aspergillus* türleri
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Burkholderia cepacia*
- MRSA, MRSE
- VRE
 - Kateterler, endotrakeal tüpler, cerrahi yara, üriner kateter

Enfeksiyonlar

- Enfeksiyonun klinik belirti ve bulguları silik
- Geç başvuru
- Tanı ve tedavi zor
- Tedavi toksisitesi
- İlaç etkileşimleri
- İmmünmodülasyon
- Organ hasarı
 - BKVAN, CMVAN
- Organ reddi???

Organ nakil hastalarında gelişen enfeksiyonlar

- Enfeksiyonların nakil öncesi tespiti ve tedavisi
- Profilaktik tedavi
- Aşılama

Tedavi öncesi değerlendirme

- Çeşitli endemik etkenler için ayrıntılı hikaye
- Kolonizasyon için kültür
- Serolojik tetkikler
- Aşı uygulaması

Hikaye

- Seyahat hikayesi
- Hayvanlarla temas
- Temiz olmayan su tüketimi
- Süt ve süt ürünleri tüketimi
- Meslek ve hobileri
- İYE ve prostatit hikayesi
- CYBE ve HIV/AIDS riski
- Aşılama geçmişi
- Geçirilmiş cerrahi veya splenektomi
- İlaç ve alkol kullanımı

Nakil öncesi hazırlık

- Olası enfeksiyonlar açısından araştırılmalı ve tıbbi/cerrahi tedavisi yapılmalı
 - Kolesistit
 - Sinüzit
 - Piyelonefrit
 - Divertikülit
 - Protez enfeksiyonu
- Anatomik bozukluklar giderilmeli
 - VUR
 - Sinüs obstrüksiyonu
 - Üriner obstrüksiyonlar
 - Kalp kapak anomalileri

Nakil öncesi laboratuvar testleri

- Serolojik testler yerine mümkünse NAT öneriliyor
 - HIV 1-2
 - Hepatit A, B, C
 - CMV, EBV, HSV, VZV
 - Sifiliz
 - Toksoplazma (kalp nakli)
 - Tb
 - Dışkı
 - İdrar
 - Akciğer grf.

Aşılama

- Nakil öncesi aşılama gerekli
 - İnfluenza, Hepatit A-B, Tetanoz, IPV, Pnömonokok, Meningokok, Kuduz
- Canlı aşılar kontrendike
 - OPV, BCG, Çiçek, Ty21a, Sarı Humma
- Koruyucu antikor düzeyine ulaşmak zor
- Antikor titreleri takip edilmeli
- Nakilden mümkün olduğunca erken veya > 6 ay sonra
- Rejeksiyon riski
- Ev halkı ve sağlık çalışanları da aşılanmalı

Cerrahi profilaksi

- Standart cerrahi profilaksi
 - Kolonizasyon veya enfeksiyon yok ise
 - 24 saat veya daha kısa süreli 1. kuşak sefalosporin
- Vankomisin ve klindamisin kullanımından kaçınılmalı
 - VRE riski nedeniyle
 - Kalp nakli hariç (Vankomisin)
- Karaciğer, pankreas, barsak, akciğer
 - Gram (-), anaerop, enterokok
 - Antifungal
 - AmB, azoller (vorikonazol, posakonazol)
 - Azollerin kalsinörin inh. ve sirolimus ile etkileşimi

Olgu

- 42 yaşında, Kadın
- Yakınma
 - Halsizlik, gözlerde sararma, idrar renginde koyulaşma
- Öykü
 - Kronik böbrek yetersizliği olan ve hemodiyalize giren olguya bir yıl önce annesinden böbrek nakli uygulanmış
 - Halsizlik, sarılık yakınması ile başvurduğu organ nakli polikliniğinde yapılan tetkiklerinde KCFT yüksekliği tespit edilmesi üzerine ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı

- Özgeçmiş
 - KBY (7 yıl)
 - Bilateral nefrektomi (7 yıl önce)
 - HD
 - Böbrek nakli (1 yıl önce)
 - Myfortic (mikofenolik asit)
 - Certican (everolimus)
 - Deltacortril (prednisolon)
- Soygeçmiş
 - Özellik yok

Fizik bakı

- Genel durum iyi
- Ateş: 36.7 C
- TA: 110/75 mm Hg
- Nb: 72/dk
- Skleralar ikterik
- Sağ alt kadranda operasyona ait insizyon skarı
- Hepatosplenomegali yok
- Diğer sistem bakıları olağan

Laboratuvar

- Hemogram

- WBC: 7.5 K/uL
 - %75 PNL, %15 lenfo, %10 mono
- Hg : 9.2 gr/dL
- Htc : %27.3
- Plt : 235 K7uL

- Sedimantasyon: 30 mm/saat
- CRP: 1.25 (0-0.8) mg/dL

- Biyokimya

- AST : 152 U/L
- ALT : 297 U/L
- ALP : 149 U/L
- GGT : 109 U/L
- LDH : 324 U/L
- T.Bil : 0.41 mg/dL
- D.Bil : 0.09 mg/dL
- Protein : 6 g/dL
- Alb : 3.2 g/dL
- Üre : 147 mg/dL
- Kreatinin : 3.8 mg/dL

Ön tanı?

- Akut viral hepatit
- Kronik viral hepatit
- EBV
- CMV
- HSV
- Toksoplazmoz
- Bruselloz
- Tifo
- Hantavirüs
- Otoimmün hepatit
- İlaç toksisitesi
- Organ reddi.....

Klinik gidiş

- Viral hepatit göstergeleri
- TORCH
- EBV DNA
- CMV DNA
- HSV DNA
- BK-JC DNA
- Grup aglütinasyon testleri
- Otoimmün göstergeler
- İlaç düzeyi
- Batın USG
- Doppler USG

Seroloji

- Viral hepatit göstergeleri
 - HBs Ag : (+)
 - HBe Ag : (+)
 - Anti HBe : (+)
 - Anti HBcIgM : (+)
 - Anti HBcIgG : (+)
 - Anti HBs : (-)

 - Anti HCV : (-)
 - Anti HDV : (-)

Hepatit açısından sorgulama

- Nakil böbrek vericisi anne HBV açısından **negatif**
- Nakil öncesi alıcı da **negatif**
- Hasta hepatit B için **aşılandığını** belirtiyor

- **Nakil sırasında kan transfüzyonu**

Nakil öncesi hastanın hepatit göstergeleri

- **20.10.2010**

- HBs Ag : (-)
- Anti HBc IgM : (-)
- Anti HBc IgG : (-)
- Anti HBs : (-)
- Anti HCV : (-)

- **18.01.2011**

- HBs Ag : (-)
- Anti HBc IgM : (-)
- Anti HBc IgG : (-)
- Anti HBs : (-)

Aşılama sonrası (0-1-2, çift doz) Anti HBs düzeyi

- 04.02.2011
- HBs Ag : (-)
- **Anti HBs : 100.25**
IU/mL

- **15.03.2011**

- **Anti HBs: 18.41**
IU/mL

- **10.05.2011**

- HBs Ag : (-)

- HBe Ag : (-)

- Anti HBe : (-)

- Anti HBc IgM : (-)

- Anti HBc IgG : (-)

- **Anti HBs : (-)**

13.06.2012

- Böbrek nakli uygulaması

Kliniğe yatış

- 04.07.2012

- HBs Ag : (+)
- HBe Ag : (+)
- Anti HBe : (+)
- Anti HBcIgM : (+)
- Anti HBcIgG : (+)
- Anti HBs : (-)

Seroloji

- Anti Toxo Ig M : (-)
- Anti Toxo Ig G : (+)

- Anti CMV IgM : (-)
- Anti CMV IgG : (+)

- Anti EBV VCA IgM: (-)
- Anti EBV VCA IgG: (+)

- Anti HSV 1-2 IgG: (+)

Grup aglütinasyon testleri ve ilaç düzeyi

- Rose Bengal ve St. Wright Agl. Testi: (-)
- *Salmonella typhi* O ve H: (-)
- İlaç düzeyi: Normal sınırlarda

Otoimmün göstergeler

- ANA
- AMA
- ASMA
- LKM-1



Olumsuz

Radyoloji

- Batın USG
 - **Karaciğer ve dalak boyutları normal**
 - Safra yolları olağan
 - Doğal böbrekler izlenemedi
 - **Nakil böbrek Grade-1**
- Doppler USG
 - Sol alt kadranda Grade-1 nakil böbrek
 - **Renal arter ve vende akım hızları ve paternleri normal**

Moleküler testler

- EBV DNA : (-)
- **CMV DNA : 1.6 kopya/mL**
- **BK-JC DNA : 1.15 E+5 kopya/mL**
- HSV DNA : (-)
- **HBV DNA: HBV DNA: 1.13 E+7 IU/mL**

Lamivudine treatment for acute hepatitis B after liver transplantation.

[Andreone P](#), [Caraceni P](#), [Grazi GL](#), [Belli L](#), [Milandri GL](#), [Ercolani G](#), [Jovine E](#), [D'Errico A](#), [Dal Monte PR](#), [Ideo G](#), [Forti D](#), [Mazziotti A](#), [Cavallari A](#), [Bernardi M](#).

- Nakil sonrası akut hepatit ilerleyici hastalık ve karaciğer yetmezliğine neden olabilir
- Çalışmada lamivudinin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış
- Yöntem
 - 12 akut HBV hastasına **Lamivudin 100 mg 1x1**
 - Hastalar **68.6 (32-108) hafta** takip edilmiş
 - Ayda bir klinik ve biyokimyasal takip
 - Histolojik inceleme başlangıçta ve 6 ay sonra

Lamivudine treatment for acute hepatitis B after liver transplantation.

[Andreone P](#), [Caraceni P](#), [Grazi GL](#), [Belli L](#), [Milandri GL](#), [Ercolani G](#), [Jovine E](#), [D'Errico A](#), [Dal Monte PR](#), [Ideo G](#), [Forti D](#), [Mazziotti A](#), [Cavallari A](#), [Bernardi M](#).

- Sonuçlar
 - **HBV DNA: 13-1288 pg/mL**
 - Tedaviden 8 hafta sonra negatifleşti
 - **ALT: 97-1036 U/L**
 - Tedaviden 24 hafta sonra normal sınırlara geldi
 - Son vizitte
 - 8 (%73) hastanın **HBV DNA'sı negatif**
 - **ALT düzeyi normal** veya normalin hafif üstünde
 - 5 (%45) hastada **HBsAg (-), HBV DNA (-)**
 - 3 (%25) hastada **HBV DNA ve transaminazlar tekrar yükseldi**
 - **6-9 ay sonraki** histolojik incelemede **7 hastada kronik hepatit**
 - Lamivudin iyi tolere edildi

Lamivudine treatment for acute hepatitis B after liver transplantation.

[Andreone P](#), [Caraceni P](#), [Grazi GL](#), [Belli L](#), [Milandri GL](#), [Ercolani G](#), [Jovine E](#), [D'Errico A](#), [Dal Monte PR](#), [Ideo G](#), [Forti D](#), [Mazziotti A](#), [Cavallari A](#), [Bernardi M](#).

- Sonuç

- Lamivudin tedavisi, nakil sonrası gelişen akut HBV enfeksiyonu gelişen olguların çoğunda kararlı **HBV DNA baskılanması ve ALT normalizasyonu** sağlar
- **HBsAg kaybı** önemli oranda gerçekleşir
- **Direnç oranları yüksek** olmasına rağmen erken dönemde Lamivudin başlanması **etkili ve güvenilir**

Histological improvement with lamivudine therapy for de novo hepatitis B occurring in an anti-HBs-positive child after bone marrow transplantation.

[Yeung LT](#), [Petric M](#), [Cutz E](#), [Roberts EA](#).

- 14 yaş, kadın
- HBs Ag ve Anti HBcIgG: Olumsuz
- HBV aşılı, **Anti HBs: 14-23 IU/mL**
- Allojenik KİT
 - Donör HBV aşılı
- 1 yıl sonra Akut HBV enf.
 - **HBsAg, Anti HBcIgM, HBeAg: Olumlu**, Anti HBs: (-)
 - ALT: 2064 U/L, HBV DNA: Olumlu
- Hepatit A ve C: olumsuz
- Karaciğer bx
 - Bal peteği görünümü

Histological improvement with lamivudine therapy for de novo hepatitis B occurring in an anti-HBs-positive child after bone marrow transplantation.

[Yeung LT](#), [Petric M](#), [Cutz E](#), [Roberts EA](#).

- **Akut HBV tanısından 6 ay sonra**
 - HBeAg, HBV DNA (+), transaminazları yüksek
 - **2.Karaciğer bx**
 - **Portal fibrozis, piecemeal nekroz, erken dönem siroz**
 - **Lamivudin 100 1x1 başlanıyor**
- **Tedaviden**
 - **1 ay sonra Anti HBe (+), HBV DNA (-)**
 - **12 ay sonra ALT normalizasyonu**

Histological improvement with lamivudine therapy for de novo hepatitis B occurring in an anti-HBs-positive child after bone marrow transplantation.

[Yeung LT](#), [Petric M](#), [Cutz E](#), [Roberts EA](#).

- **13. ayda 3.KC Bx**
 - Yangıda azalma
 - Minimal rezidüel fibrozis
- **Lamivudin kesiliyor**
 - 3.5 ay sonra **Anti HBe (+), HBV DNA (-)**
 - 18 ay sonra
 - Genel durum iyi
 - ALT normal
 - Bilirubin, Albümin normal

Lamivudine reverses severe acute hepatitis B and pancytopenia after renal transplantation: a case report.

[Wang YC](#), [Kuo MC](#), [Hung CC](#), [Hwang SJ](#), [Tsai JC](#), [Chen HC](#).

- 21 yaşında kadın
- Böbrek naklinde 6 ay sonra akut HBV enf.
- Pansitopeni gelişmiş
- Lamivudin başlanıyor
 - 1 ay sonra akut HBV enf tablosu geriliyor
 - 3 ay sonra pansitopenide düzelme
 - Böbrek fonksiyon testleri normal
 - 2 yıl tedavi uygulanıyor
 - 4 yıllık izlemde alevlenme yok

Böbrek nakli ve hepatit B

- Böbrek nakil alıcılarında HBV enfeksiyonu sıklığı endemik bölgelerde %15
- Toplumun ve HD hastalarının aşılınması ve HD sırasında alınan önlemler ile oran düşmekte

Böbrek nakli ve hepatit B

- Böbrek nakil alıcılarında HBV enfeksiyonu daha ağır seyreder
- Sürveyi kötü
- HBs Ag artmış ölüm riski ile ilişkili
- Antiviral tedavi ile prognozda düzelme
 - 1996'dan sonra nakil yapılan hastalar arasında 10 yıllık sağ kalım %81
 - Lamivudin ile tedavi edilenlerde sağ kalım 10 yıllık %90, 20 yıllık %83
 - Tedavi almayanlarda 10 yıllık %55, 20 yıllık %34

Böbrek naklinde hepatit B riski

- HBsAg olumlu donörden, seronegatif alıcıya yapılan nakil
 - HBV DNA ve HBeAg olumlu olanlarda artmış ölüm riski
- HBsAg olumsuz, Anti HBcIgG donörden yapılan nakilde düşük risk
- Anti HBs olumlu alıcıya yapılan nakilde risk oldukça düşük

[Kudlacz E, Perry B, Sawyer P, et al. The novel JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent immunosuppressive agent in various murine models. Am J Transplant 2004; 4:51.](#)

[Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg\(-\), HBcAb\(+\), HBIgM\(-\) organ donors. Transplantation 1995; 59:230.](#)

Hemodiyaliz hastalarında aşılama

- Yüksek doz
- Aşı sonrası ve yıllık Anti HBs titre kontrolü
- < 10 IU/mL olanlara rapel
- Aşıya yanıt oranı düşük
- HD'in erken dönemlerinde aşılama

Nakil sonrası hepatit B'nin seyri

- Daha agresif seyreder
- Reaktivasyon sonucu önce HBV DNA, daha sonra ALT düzeyi artar
- Hepatik alevlenme
- Karaciğer yetersizliği
- Ölüm
- Greft ve hasta sağkalımı azalır

Korunma

- Profilaktik yaklaşım
- Preemptif yaklaşım

Profilaktik yaklaşım

- HBV reaktivasyonu riski bulunan hastalara nakil öncesi veya nakilden hemen sonra antiviral başlanması
- Kimlere başlanması gerektiği net değil
- HBeAg ve HBV DNA olumlu olanlara???
- Antiviral profilaksinin süresi???
- HBsAg olumlu hastalarda en az 1-2 yıl

Hangi antiviral?

- Lamivudin.....direnç sorunu
- Adefovir.....renal toksisite
- Telbivudin.....BFT'de düzelme?
- **Entekavir**.....direnç düşük, renal toksisite yok
- Tenofovirdüşük renal toksisite
 - Lamivudin dışında veri yok
 - BFT'ye göre doz ayarı

HBV ile enfekte böbrek nakil hastalarında Lamivudin

- 184 hasta içeren 14 çalışmanın metaanalizi
 - HBV DNA kaybı %91
 - HBeAg kaybı %27
 - ALT normalizasyonu %81
 - Lam direnci %18
 - HBe Ag kaybı ve Lam direnci tedavi süresiyle ilişkili

HBV ile enfekte böbrek nakil hastalarında Lamivudin

- Kronik HBV, 52 hasta
- Karaciğer nakli sonrasında Lamivudin
 - 1 yıl sonra %60 HBV DNA tespit edilemiyor
 - HBeAg kaybı %31
 - Lam direnci %27
 - Lam direnci tedavi öncesi HBV DNA düzeyi ile ilişkili

Böbrek nakli sonrası HBV'de Lamivudin tedavisinin uzatılması

- Lamivudin tedavi süresinin 24 ay'dan 69 ay'a uzatılması
 - ALT normalizasyonu %33'ten %77'ye
 - HBeAg kaybı %0'dan %25'e
 - HBV DNA kaybı %43'ten %78'e

Preemptif yaklaşım

- HBV DNA olumsuz olan hastalarda
- İlaç tedavisini ve direnci azaltır
- Takip
 - HBV DNA ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir bakılmalı
 - HBV DNA tespit edildiğinde ve progresif olarak arttığında antiviral
 - Tedavi başladıktan sonra HBV DNA 3 ayda bir
- HBV DNA bakılmıyorsa profilaktik yaklaşım

HBIG

- Lamivudin ile birlikte veya tek
- Nakil sırasında 10.000 Ü
- İlk hafta her gün
- Daha sonra aylık olarak ve Anti HBs titresine göre
- Hedef
 - AntiHBs > 100 IU/mL
 - > 500 IU/mL daha iyi

Klinik gidiş

- Hasta akut HBV enfeksiyonu, BKV nefropatisi ve CMV enfeksiyonu olarak değerlendirildi
- Lamivudin 100 mg 1x1 başlandı
- İmmünsüpresif dozu azaltıldı
 - Böbrek biyopsisi yapılmadı
- BKV DNA kontrolü
- CMV DNA kontrolü

Hastanın izlemi

• 27.07.2012

- HBs Ag : (+)
- **HBe Ag** : (-)
- **Anti HBe** : (+)
- Anti HBcIgM : (+)
- Anti HBcIgG : (+)
- Anti HBs : (-)

• 11.09.2012

- HBs Ag : (+)
- **HBe Ag** : (-)
- **Anti HBe** : (+)

Hastanın izlemi

17.07.2012

- CMV DNA: 1.6 kp/mL
- BKV DNA: 2.18 E+4
- ALT: 183 U/L
- AST: 93 U/L
- ALP: 140 U/L
- GGT: 131 U/L
- LDH: 376 U/L
- Üre: 165 mg/dL
- Kreatinin: 3.7 mg/dL

26.07.2012

- CMV DNA: (-)
- BKV DNA: 1.44 E+4 kp/mL

02.08.2012

- CMV DNA: (-)
- BKV DNA: 5.63 E+3 kp/mL
- ALT: 115 U/L
- AST: 205 U/L
- ALP: 150 U/L
- GGT: 108 U/L
- LDH: 305 U/L
- Üre: 132 mg/dL
- Kreatinin: 3.6 mg/dL

Hastanın izlemi

09.08.2012

- CMV DNA: (-)
- **BKV DNA: 3.57**
E+3 kp/mL
- ALT: 101 U/L
- AST: 195 U/L

11.09.2012

- CMV DNA: (-)
- **BKV DNA: 2.19**
E+3 kp/mL
- ALT: 82 U/L
- AST: 136 U/L

06.11.2012

- CMV DNA: (-)
- **BKV DNA: 4.20**
E+2 kp/mL
- ALT: 82 U/L
- AST: 131 U/L
- **HBV DNA: 1.63**
E+2 IU/mL

BK-JC virüsleri

- Polyomavirüsler küçük, DNA virüsleri
- BK virüs
 - Böbrek nakil alıcılarında tübülointerstisyel nefrit ve üreteral stenoza
 - Kemik iliği nakil alıcılarında hemorajik sistit
- BK virüsün 4 genotipi mevcut
- Virülansları farklı

BK virüsün neden olduğu diğer klinik tablolar

- Vaskülopati
- Meningoensefalopati
- Retinit
- Pnömoni
- Hepatit
- SLE
- Guillain-Barré sendromu

BK-JC virüsleri

- Primer enfeksiyon ağız ve solunum yolu ile
- Böbrek epitelinde
 - Transizyonel epitel
 - Renal tübüler epitel
 - Bowman kapsül epiteli
- Lenfoid hücrelerde latent olarak kalır
- BK ile ilişkili nefropati %1-10 (ort. %5)

•[Shah KV. Human polyomavirus BKV and renal disease. Nephrol Dial Transplant 2000; 15:754.](#)

•[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.](#)

BK nefropatisi-Risk faktörleri

- İmmünsüpresyonun derecesi
- İmmünsüpresyonun tipi
 - Takrolimus ve mikofenolat mofetil daha fazla
 - Spesifik bir ilaç ya da kombinasyon arasında ilişki bulunamamış
- HLA ve ABO uyumsuzluğu
 - Rejeksiyon oranının artması ve artmış immünsüpresyon ile ilişkili

BK nefropatisi-Risk faktörleri

- Yaşlı veya genç olma
- Erkek cinsiyet
- Üreteral travma
- DM
- Gecikmiş greft fonksiyonu
- CMV enfeksiyonu
- Akut rejeksiyon tedavisi alma
- Beyaz ırk

[•Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. Transplantation 2005; 79:1277.](#)

[•Schold JD, Rehman S, Kayle 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.](#)

BK nefropatisi-Klinik bulgular

- Genelde asemptomatik
- Spesifik bir klinik bulgu yok
- Kreatinin düzeylerinde akut veya kronik artış
- Hematüri
- Nakil sonrası ortalama 10-13. aylarda görülür (6 gün-5 yıl)
- İlk yıldan sonra daha nadir

• [Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. Transplantation 1999; 67:103.](#)

• [Howell DN, Smith SR, Butterly DW, et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. Transplantation 1999; 68:1279.](#)

BK nefropatisi-Tanı

- Laboratuvar bulguları
- İdrar sitolojisi
- Seroloji
- PZR
- Kantitatif PZR
- Böbrek biyopsisi

- **Laboratuvar bulguları**
- İdrar sitolojisi
- Seroloji
- PZR
- Kantitatif PZR
- Böbrek biyopsisi

- Akut veya kronik üre-kreatinin yüksekliği
- TİT
 - Hematüri
 - Piyüri
 - Renal epitel hücreleri

- Laboratuvar bulguları
- **İdrar sitolojisi**
- Seroloji
- PZR
- Kantitatif PZR
- Böbrek biyopsisi

İdrar sitolojisi

- **Decoy hücreleri**
 - Enfekte hücrelerde büyümüş nükleus ile birlikte büyük bir bazofilik intranükleer inklüzyon cismi
- BK virüs enfeksiyonu kuvvetle destekler
- Patognomonik değildir
- Adenovirüs, CMV'de de görülebilir

[•Kahan AV, Coleman DV, Koss LG. Activation of human polyomavirus infection-detection by cytologic technics. Am J Clin Pathol 1980; 74:326.](#)

[•Traystman MD, Gupta PK, Shah KV, et al. Identification of viruses in the urine of renal transplant recipients by cytomorphology. Acta Cytol 1980; 24:501.](#)

- Laboratuvar bulguları
- İdrar sitolojisi
- **Seroloji**
- PZR
- Kantitatif PZR
- Böbrek biyopsisi

Seroloji

- BKV IgG
 - Primer enfeksiyondan 6 hafta-2 yıl sonra oluşur
- Tanıda faydalı değildir
- Rutinde kullanılmaz
- BK virürisi ve viremisi ile ilişkili
 - Donörün ve alıcının seropozitifliği
 - Vericinin seropozitif, alıcının seronegatif oluşu

- Laboratuvar bulguları
- İdrar sitolojisi
- Seroloji
- **PZR**
- **Kantitatif PZR**
- Böbrek biyopsisi

PZR ve Kantitatif PZR

- Viremi ve virüri tespiti
 - İlk 6 ayda %10-30 BK viremisi
 - Daha sonra %5-10
- BK ve JC ayrımı yapar
- Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek
 - %100 ve %88
- Hastalığın erken tanısını koyar
 - Histolojik değişiklikler BK virüsünden 12 hafta sonra

[•Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. Transplantation 2005; 79:1277.](#)

[•Baksh FK, Finkelstein SD, Swalsky PA, et al. Molecular genotyping of BK and JC viruses in human polyomavirus-associated interstitial nephritis after renal transplantation. Am J Kidney Dis 2001; 38:354.](#)

- Laboratuvar bulguları
- İdrar sitolojisi
- Seroloji
- PZR
- Kantitatif PZR
- **Böbrek biyopsisi**

Böbrek biyopsisi

- Kesin tanı koyar
- Tek başına yeterli değil
 - Asemptomatik kişide latent virüs tespiti
- Negatif olması enfeksiyonu ekarte ettirmez
 - Fokal enfeksiyon görülür

BK nefropatisi tanı algoritması

- İdrar PZR
 - BKV DNA $> 10E+7$ ise
- Kan PZR
 - $> 10E+4$ ise
 - Allogreft fonksiyon bozukluğu var ise
- Böbrek biyopsisi
- İdrarda 4 hafta arayla 2 sitoloji (+) ise ve/veya
- Kan PZR $> 10E+4$ ise
- Böbrek biyopsisi

Nakil alıcılarının BKV nefropatisi açısından takibi

- Tüm nakil hastalarının, nakil sonrası 2 yıl boyunca her 3 ayda bir taranması
 - İlk 3 ay ayda bir bakan merkezler de var
- Allogreft disfonksiyonu durumunda
- Allogreft biyopsisi yapıldığında

[•Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch HH. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. Transplantation 2009; 87:621.](#)

[•Bratt G, Hammarin AL, Grandien M, et al. BK virus as the cause of meningoencephalitis, retinitis and nephritis in a patient with AIDS. AIDS 1999; 13:1071.](#)

BK nefropatisi-Tedavi

- Standart tedavi yok, optimal tedavi bilinmiyor
 - İmmünsüpresif dozunun azaltılması
 - Antimetabolitin kesilmesi,
 - İmmünsüpresif ajanın değiştirilmesi
 - CNI'den Rapaya geçiş
 - Kinolonlar.....ucuz, kolay kullanım
 - IVIG.....hipogamaglobülinemide 500 mg/kg
 - Leflunomide...antiviral, Anti CMV, etki mekanizması?
 - Sidofovir.....Etkinlik ? Güvenilirlik? Nefrotoksisite