

Böbrek Nakilli Hastalarda BK Nefropatisi

BK Nephropathy in Renal Transplant Patients: Review

Yavuz AYAR,^{a,b}
Alparslan ERSOY,^{a,b}
Aybüke MUTİ^a

^aİç Hastalıkları AD,
^bNefroloji BD,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Bursa

Geliş Tarihi/Received: 24.11.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 03.02.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yavuz AYAR
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji BD, Bursa,
TÜRKİYE/TURKEY
yavuzayar@hotmail.com

ÖZET Polyomavirüse bağlı nefropatinin en önemli nedeni insan BK polyomavirüsü (BKV)'dür. Virüs, üriner sistemde latent olarak yaşayabilir. Özellikle solid organ nakli sonrası ve immün sistemi bozulmuş kişilerde aktive olmaktadır. BK ilişkili nefropati (BKVN) böbrek nakli sonrası %1-10 sıklığında görülmekte ve %30-80 greft kaybına ilerlemektedir. BKVN'nin patogenezi tam bilinmemekle birlikte; viral replikasyon ve immünsupresyon suçlanmaktadır. İmmünsupresif protokollerdeki farklılıklar BKVN gelişimini etkileyebilmektedir. Özellikle kalsinörin inhibitörü, mikofenolat mofetil ve steroid içeren üçlü protokollerde risk daha fazladır. Hastalık, böbrek nakli sonrası erken dönemde greft kaybına yol açabilmektedir. Bu nedenle, naklin ilk yılında BKV'nin idrarda veya serumda replikasyonunun izlenmesi hastalığın seyri açısından önemlidir. İmmünsupresif tedavinin değiştirilmesi ve antiviral tedaviler, hastalarda virüse karşı hücresel yanıtı arttırmakta ve virüsün çoğalmasını azaltmaktadır. Geç tanı; geriye dönüşümsüz hasara, greft kaybına ve tedavi direncine yol açmaktadır. Sifovir, leflunomid ve intravenöz immünglobulin gibi yardımcı tedavilerin etkinliği hâlâ tartışma konusudur. Tedaviye rağmen greft kaybı ve diyalize dönüş görülebilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, böbrek nakli hastalarında BKVN ile ilgili güncel yaklaşımlara odaklanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: BK virüsü; greft ömrü; böbrek transplantasyonu; immünsupresif ajanlar

ABSTRACT The human BK polyomavirus (BKV) is the major cause of polyomavirus-associated nephropathy. The virus can survive latently in urinary system. The virus activates in individuals with impaired immune functions, especially after solid organ transplantation. BK induced nephropathy (BKVN) is seen in 1-10% after kidney transplantation and 30-80% of them progress to graft loss. The pathogenesis of BKVN is unclear, but viral replication and immunosuppression are accused. Differences in immunosuppressive regimens may affect the development of BKVN. Especially, there is more risk in triple protocols including calcineurin inhibitor, mycophenolate mofetil and corticosteroid. The disease leads graft loss in the early period after kidney transplantation. Therefore, the monitoring of replication for BKV in urine or serum is important for disease progression within the first year of transplantation. Changing immunosuppressive and antiviral therapies increase cellular response against the virus, and decrease viral replication in patients. Late diagnosis causes irreversible damage, treatment resistance and graft loss. The efficacy of adjuvant therapies such as sifovir, leflunomide and intravenous immunoglobulin are still a matter of debate. Therefore, this review has been focused on the current approaches related with BKVN in kidney transplant patients.

Key Words: BK virus; graft survival; kidney transplantation; immunosuppressive agents

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2014;9(2):38-48

BK virüs, ilk kez 1971 yılında Sudanlı, böbrek yetmezliği ve üreteral stenozu olan bir böbrek nakli hastasında, Gardner ve ark. tarafından idrarda ve üriner epitelde izole edilmiştir.

SV40, JC virüs (JCV) ve BK virüs (BKV) olmak üzere üç tür polyomavirüs insanlarda hastalık oluşturmaktadır ve bunlardan JCV ve BKV için insan doğal konaktır. 2007 yılında birbirinden bağımsız olarak, çocukların nazofarengeal aspirat örneklerinden izole edilen [Karolinska Institute (KI) ve [Washington University (WU)] polyomavirüsleri, tanımlandıkları kurumların baş harfleriyle isimlendirilmiştir. Bir yıl sonra Merkel hücre kanseri olan bir hastanın deri tümörü örneğinden polyomavirüs izole edilmiştir [Merkel cell polyomavirus: (MCPyV)]. 2010 yılında üç yeni insan polyomavirüsü daha tanımlanmıştır [İkisi sağlıklı kişilerin deri örneklerinden HPyV6 ve HPyV7, biri ise kalp nakli yapılan bir hastanın keratolitik spikül örneğinden izole edilen Trichodysplasia Spinulosa-associated virüs [TSPyV)]. 2011 yılında yeni bir insan polyomavirüsü de asemptomatik böbrek nakli alıcısının kan ve idrar örneğinde tanımlanmış ve HPyV9 olarak adlandırılmıştır. 2012 yılında üç insan polyomavirüsü daha tanımlanmıştır. Genom dizi analizleri, bu üç virüsün birbirlerine oldukça yakınlık gösterdiğini ortaya koymuştur. Bunlardan biri, "Wart, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis (WHIM)" sendromlu bir hastanın anal kondiloma örneğinden tanımlanan HPyV10; diğeri Malawi'li sağlıklı bir çocuğun dışkı örneğinden tanımlanan Malawi polyomavirüsü (MWPyV), bir diğeri ise ishali olan Meksika'lı bir çocuğun

dışkı örneğinden tanımlanan Mexico polyomavirüsü (MXPyV)'üdür. Son olarak, Şubat 2013 tarihinde sağlıklı bir çocuğun dışkı örneğinden yeni bir polyomavirüs [Saint Louis polyomavirus (STLPyV)] tanımlanmıştır. Seroepidemiolojik çalışmalar, yeni insan polyomavirüslerinin (BKPyV ve JCPyV gibi), toplumlarda yüksek seroprevalansa (ortalama %40-80) sahip olduklarını ve primer enfeksiyonların çocukluk döneminde ve asemptomatik olarak kazanıldığını vurgulamaktadır (Tablo 1).¹⁻⁴ Enfeksiyon fekal-oral yol, solunum yolu, plasenta ve organ nakli yoluyla taşınabilir. Viremi sonrası, üri-ner epitel, lenfoid doku ve beyin enfekte olabilir. Virüsün hastalık yapabilmesi için öncelikle solid organ nakli ve immünsupresif ilaç kullanımı ile "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" pozitif hastalarda olduğu gibi immün sistemin baskılanması gerekmektedir. Bunun yanında polyomavirüs onkojenik bir virüs olup, T-antijenlerini erken uyarıp, *p53* ve *pRB* genlerini inaktive ederek etki gösterebilmektedir. BK virüsün Epstein-Barr virüs (EBV) gibi lenfoproliferatif hastalığa yol açtığı gözlemlenmiştir. Ayrıca çocukluk çağında beyin tümörü, ultraviyole ışınına bağlı olmayan melanomlar; nakil hastalarında akciğer tümörü ve progresif multifokal lökoensefalopati gibi hastalıklarla ilişkisi bildirilmiştir.⁵⁻⁹ Virüsün reaktivasyonu, immünsupresif tedavide değişikliğe yol açmakta ve greft ile hasta sağkalımını olumsuz etkilemekte-

TABLO 1: Polyomavirüs etkenleri ve oluşturdukları klinik hastalıklar.¹⁻⁴

Virüs	Konak	Klinik hastalıklar
BKV	İnsan	Böbrek nakli yapılanlarda nefropati Kemik iliği nakli yapılanlarda hemorajik sistit
JCV	İnsan	Progresif multifokal lökoensefalopati Böbrek nakli yapılanlarda nefropati
SV40	Primat	Bilinmiyor, böbrek nakli yapılanlarda nefropati?
WU ve KI	İnsan	Bilinmiyor
Merkel hücreli	İnsan	Merkel hücre kanseri?
HPyV6 ve HPyV7	İnsan	Bilinmiyor
Trichodysplasia Spinulosa-associated virus	İnsan	Kalp nakli hastalarında cilt lezyonları, kanser?
HPyV10	İnsan	WHIM (Wart, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis), kondiloma
Malawi (MWPyV)	İnsan	Gastroenterit
Mexico (MXPyV)	İnsan	Gastroenterit
Saint Louis (STLPyV)	İnsan	Bilinmiyor

BKV: BK virüs; JCV: Jacob-Creutzfeld; WU: Washington University; KI: Karolinska Institute.

dir.¹⁰ Bu çalışmada, güncel bilgiler ışığında böbrek nakli hastalarında gözlenen BKV ilişkili nefropati (BKVN), klinik bulguları ve tedavi yaklaşımları ile tartışılmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

BKV, Papovavirüs grubundan, Polyomaviridae ailesi içinde bulunan, zarfsız, küçük, ikozahedral kapsidli, çift iplikli çembersel DNA'ya sahip 5000 baz içeren 42 nm çapında bir virüstür. Viral kapsit, yapısal virion protein 1, 2 ve 3'ten oluşur ve minikromozomları meydana getirir. Primer BKV enfeksiyonu sıklıkla erken çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonu klinik bulguları ile görülmekte ve genellikle asemptomatik seyretmektedir. Primer enfeksiyon sonrasında virüs ürogenital kanalda latent olarak varlığını sürdürmektedir. Maternal antikorların azalması ile 10 yaşında görülme oranı %50'lerdedir, erişkin dönemde ise %70'lere ulaşır.¹¹⁻¹⁴ SV40, nakil böbrekte ve böbrek hastalıklarında biyopsi ile de tespit edilmektedir.

Hastalığın böbrek naklinde önemi hâlâ anlaşılmamıştır ve tartışılmaya devam edilmektedir.^{15,16} Hastalığın immün sistemi bağışıklanmış kişilerde, üriner traktusta reaktivasyonu %5-10 iken, bu oran immünsuprese hastalarda %20-60'lardadır ve idrarda decoy hücreleri sık gözlenir.¹⁷ Böbrek nakli hastalarında BKVN %1-10 oranında görülmektedir. İmmünsupresif tedavi farklılıkları ve tanı yaklaşımları epidemiyolojik farklılıklara yol açmaktadır.¹⁸ İmmünsupresif protokollerdeki farklılıklar BKVN gelişimi etkileyebilmektedir. Özellikle kalsinorin inhibitörü (KNİ), mikofenolat mafetil (MMF) ve steroid içeren üçlü protokollerde risk fazladır.^{19,20} Diğer risk faktörleri Tablo 2'de görülmektedir. 2004 yılından sonra, nakil sonrası BKV tedavileri veri tabanına işlenmiştir. Böbrek nakli yapılan bir merkezde, 48 000'in üzerinde hastanın 1474'ü 2 yıl boyunca tedavi edildiğinde; BKV insidansı nakil sonrası ilk 24 ay %3,45 iken, 60. ayda %6,6 olarak bulunmuştur. BKV sonrası greft yetmezliğinin tanısı önemlidir. Nakil sonrası BKVN nedeni ile organ kaybı, tarama programı uygulanmayan merkezlerde, ilk 24 ayda %50-100 oranında izlenmektedir.¹⁶ Bir çalışmada, canlı vericiden nakil uygulanan 75 böbrek nakli hastasının

TABLO 2: BK virüs ilişkili nefropatide risk faktörleri.

Hasta	>50 yaş Erkek cinsiyet Ek hastalıklar (Tip 2 diyabet) Transplantasyon öncesi negatif seroloji
Organ	HLA uyumsuzluk derecesi Rejeksiyon atak sayısı Renal hasar Latent enfeksiyon yükü
Virüs	NCCR düzenlenme Genotip Viral aktivite
İmmünite	Yoğun üçlü immünsupresyon tedavisi (KNİ, antiproliferatif ajan, steroid) Rejeksiyon ve antirejeksiyon tedavisi (antilenfosit ve intravenöz bolus steroid tedavisi) Donörde pozitif seroloji BKV spesifik T-hücre düşüklüğü

NCCR: Kodlayıcı olmayan kontrol bölge; KNİ: Kalsinörin inhibitörü;

BKV: BK virüs; HLA: İnsan lökosit antijenleri.

%13,3'ünde BKV saptanmıştır. Hastalar antimetabolit olarak MMF ile birlikte %70 siklospoin (CsA), %20 takrolimus (TAC) ve %10 sirolimus içeren tedavi protokolleri alıyordu. BKV olan hastaların %50'sinde akut rejeksiyon gözlenmiştir. Hastalardan sadece birinde greft fonksiyon kaybı vardı ve hasta septisemi ile kaybedilmişti. Canlı nakillerde tedavi değişikliği ile virüs reaktivasyonunun %12,7'ye kadar gerilediği görülmüştür.²¹

Böbrek nakli hastalarında BKV replikasyonunun alıcının kendi nativ böbreklerindeki reaktivasyondan mı, yoksa verici böbrekteki BKV'den mi kaynaklandığı sorusunun yanıtı hâlâ tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Almanya'da yapılan son bir çalışma bu konu sorgulanmıştır. Canlıdan nakil öncesi ve sonrasında 249 verici/alıcı çiftinin idrarlarında kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile BKV-DNA varlığı araştırılmıştır. Alıcı ve verici BKV dizilimleri karşılaştırılarak, böbrek nakli hastasında BKV enfeksiyonunun verici kaynaklı olduğunu destekleyen istatistiksel bir kanıt sağlanmıştır. Yirmi çiftte nakil sonrası alıcıda ve vericide BKV dizilimi elde edildi ve TR (VP yazım bölgesi) dizilimleri hepsinde aynıydı. Ancak bu çalışmada, akrabalık nedeni ile nakil öncesi aile içi birbirine geçiş olasılığı dışlanamamıştır.²²

KLİNİK

BKV seroprevalansı dünya genelinde erişkinlerde %80 olup, böbrek nakli sonrası BKV enfeksiyonu %10-60 oranında görülmektedir. Bu enfeksiyonların %5'i BKVN olarak seyretmektedir. Hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma (üre, kreatinin yüksekliği) dışında herhangi bir semptom veremeyebilirler.^{23,24} BKVN; interstisyel nefrit, üreter stenozu, hidronefroz ve üriner sistem enfeksiyonu ile karşımıza çıkabilir. Progresif seyirli böbrek yetmezliği, yaklaşık %30-60 olarak bildirilmektedir.²⁵

Decoy hücreler ve viremi nefropatiyi değil, sadece viral replikasyonu gösterir, buna rağmen hastalığın izlenmesi için önemli araçlardır. Olguların çoğunda kalıcı ve anlamlı virüri öncesi asemptomatik faz vardır. En az iki ayda, idrarda polimeraz ışık reaksiyonunda $>10^7$ kopya/mL viral yük ve decoy hücresi görülmesi anlamlıdır. Sürekli BK viremi, plazmada ardışık üç haftada $>10^5$ kopya/mL viral yük görülmesidir ve parankimal hasarı yansıtır. BKVN'de hızlı ilerleme, greft işlevi bozulmasına kadar ilerler. Genellikle üre ve kreatininde haftalar ve aylar içindeki hızlı yükselme bu klinik tabloyu oluşturur. Klinik müdahaleler BKVN'nin evresine göre değişir. Hastalarda viremi döneminde, anlamlı böbrek hasarı öncesi immünsupresif tedavinin değiştirilmesi %90 oranında enfeksiyonu azaltmaktadır. Uzun dönemde böbrek fonksiyon bozukluğu ve kronik rejeksiyon oranı da tedavi değişikliği ile %10-15 arasında görülmektedir. Hastalık görülme sıklığı nakil sonrası ilk iki yılda daha fazladır. Beşinci yıldan sonra hastalık nadir görülmektedir. Bununla birlikte, nakilden 10 yıl sonra BKVN bildirilmiştir.^{14,26} Virüri ve viremide, serum kreatinin yüksekliği olması ve böbrek biyopsisinde böbrek hasarının görülmesi durumunda, immünsupresif tedavi değişikliği zorunludur. Geç tanı ve tedavi durumunda %10-30 greft disfonksiyonuna yol açar. Özellikle klinik tablo ilerledikçe, tübüler disfonksiyonla beraber, son dönem böbrek yetmezliği tablosu ön plana çıkar.

HİSTOLOJİK ÖZELLİKLER

BKVN'de histopatolojik tanıda böbrek biyopsisi altın standarttır. Epitelyal hücrelerde (renal tübü-

ler ve Bowman kapsülünde) tipik bazofilik nükleer cisimciklerin ve inflamatuvar infiltrasyon ile fibrozisin görülmesi ile tanı konur. Bunun yanında histopatolojide üç model görülür. A modeli; sitopatik değişiklikler, normal böbrek parankimi, interstisyel fibrozis ve inflamatuvar infiltrasyonun izlenmesi, tübüler atrofi görülmemesi bulgularını içerir. B modeli; sitopatik değişiklikler, fokal, multifokal alanlarla beraber tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve inflamasyonu kapsar (B1 $<$ %25; B2 %25-50; B3 $>$ %50 tutulum). C modeli; son dönem böbrek yetmezliği ile beraber, sitopatik değişiklik, iskemik glomerülopati, transplant glomerülopatisi, kresentik görünüm, plazma hücre infiltrasyonu, interstisyel fibrozis ve inflamasyonla birlikte, difüz böbrek doku tutulumu ve yoğun tübüler atrofiyi içerebilir. Elektron mikroskopisinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülür. Mezengiyal proliferasyon ve birikimler izlenmez.^{5,27-29} Renal biyopside SV40 antijenine yönelik monoklonal antikör kullanılarak immünohistokimyasal boyama yapılması, virüsün tespitinde %90'ın üstünde duyarlılık sağlamaktadır.^{27,29} BKVN biyopsilerin 1/3'ünde atlanabilir. Medullayı da kapsayacak şekilde en azından iki parça alınması ve incelenmesi önerilmektedir. En önemli ayırt edici tanı akut rejeksiyondur. Histolojik bulguları PZR ile viremiyi saptayarak korele etmek önemlidir. Viral sitopatik değişikliklerden uzak alanlarda yaygın tübülit varlığında, BKVN ile birlikte akut rejeksiyon da düşünülmelidir. Endarterit, fibrinoid vasküler nekroz, glomerülit ve peritübüler kapillerlerde C4d birikiminin birlikte görülmesi rejeksiyonun kanıtıdır.

TARAMA TESTLERİ

Günümüzde BKV, renal greft fonksiyonlarını en fazla etkileyen viral enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Özellikle nakil sonrası erken dönem böbrek fonksiyon bozukluğu gözlenen alıcılarda tarama testlerinin kullanılması greft kaybını azaltmaktadır. Serumda PZR ile viral yükün 10^4 kopya/mL (duyarlılık %100; özgüllük %99,1; pozitif prediktif değer %59,4; negatif prediktif değer %100), idrarda 10^7 kopya/mL'nin üzerinde olması (duyarlılık %100; özgüllük %95,5; pozitif prediktif değer %27,3; negatif prediktif değer %100) erken

tanıda temel stratejiler arasında yer almaktadır.^{29,30} Bununla birlikte, idrarda BKV VP1 mRNA kopya/ng yükünün total RNA'ya oranının $>6,5 \times 10^5$ üzerinde olması da tanısal testlerdendir (duyarlılık %93,8; özgüllük %93,9).³¹ Garanzim B mRNA ve proteinaz inhibitör 9 düzeylerinde BKVN'de, böbrek fonksiyon bozukluğu ile orantılı olarak yüksek tespit edilmektedir.³² Kantitatif testler, nakil sonrası ilk iki yıl, greft fonksiyon bozukluğu olanlarda (kreatinin yüksekliği saptanan) klinik seyre göre, üç ayda bir; beşinci yıldan sonra gereklilik durumunda yılda bir tekrarlanabilir. Test pozitifliği mutlaka renal biyopsi ile doğrulanmalıdır.²⁹⁻³²

TEDAVİ VE İZLEM

BKVN'de primer tedavi immünsupresyonun azaltılmasıdır. KNİ değiştirilmesi veya dozunun azaltılması, MMF'nin azatioprin, leflunomid, "mammalian target of rapamycin (mTOR)" inhibitörü ile değiştirilmesi tedavi stratejileri arasında yer almaktadır.³³⁻³⁸ Yine steroid tedavisinin çekildiği tedavi protokollerinde de BKVN'nin azaldığı görülmüştür.^{39,40} Serum kreatinin değerinin stabil olduğu ve tanının ilk altı ayda konulduğu hastalarda sağkalm, tanının geç konulduğu ve kreatinin değerlerinin yüksek seyrettiği hastalara göre daha iyidir. İmmünsupresif tedavinin düzenlenmesi enfeksiyon tedavisinde etkin olmakla birlikte, akut ve kronik rejeksiyon riski gözden kaçırılmamalıdır. Antimetabolit tedavinin BKVN'de erken değiştirilmesi viremiyi engellemekle beraber, rejeksiyon riskini artırabilir.³⁷ Aynı şekilde, TAC kan düzeyinin 3-5 ng/dL'de tutulduğu ve MMF'nin çekildiği tedavilerde vireminin %58 gerilediğini bildiren çalışmalar vardır. Yine, TAC ile CsA değişimi ve MMF'nin tedaviden kesilmesinin viremiyi engellediği saptanmıştır. Çalışmalar, CsA'nın in vitro BK reaktivasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Yüz otuz dördü TAC, 66'sı CsA içeren üçlü immünsupresif protokolü alan böbrek nakli hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, PZR ile TAC grubunda %46, CsA grubunda %13 polyomavirüs saptanmıştır. Doz redüksiyonu ile hastaların %95'inde viral klerens sağlanmıştır. Hastalarda tedavi değişikliği ile rejeksiyon ve greft kaybı izlenmemiştir. CsA kullanımını ile de BKVN geliştiğinden, her iki ilacı karşı-

laştıran daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.^{18,41-44} Viremi devam ettiği takdirde MMF, proinflatuar ve antiproliferatif etkilerinden dolayı mutlaka kesilmelidir.^{44,45}

BKVN'de greft fonksiyon bozukluğu, kreatinin stabil seyretse bile tedaviye rağmen devam edebilir.^{34,41,46-49} Bunun yanında rejeksiyonun antilenfosit antikorlarla tedavisi de hastalığın ilerleyişini artırır.⁴⁹ Ayrıca, immünsupresyon tedavisinin değiştirilmesi ve azaltılması ile greft fonksiyonunda değişiklik olmadığını belirten yayınlar da vardır. Özellikle tanı konulduğunda glomerüler filtrasyon hızında 4,8 mL/dk/ay düşüş görülürken, tedavide %40 değişiklik bu oranın 0,7 mL/dk/ay'a kadar indiği gözlenmiş ve hastaların %36'sında kreatinin değerleri 2,2 mg/dL'nin üstünde iken, greft kayıpları olmuştur.⁴⁸⁻⁵¹ Yine kreatinin düzeyi 3,2 mg/dL olmasına rağmen, MMF tedavisinin kesilmesi veya dozunun %40-60 azaltılmasıyla KNİ değişikliğiyle %20 oranında greft kaybının olduğu çalışmalar da mevcuttur. Pediatrik hastalarda yapılan bir analizde, KNİ değişikliği ve yardımcı ajanlarla (leflunomid) viremi tedavisinin başarısız olduğu ve %50 greft disfonksiyonunun görüldüğü raporlanmıştır. Özellikle erişkinlerde doz değişikliğinin, BKV'nin tübüllerde aktivasyonunu artırabileceği ve kreatinin yüksekliğine yol açabileceği tahmin edilmektedir.^{34,41,52} MMF tedavisinin kesilmesi ve TAC dozunun azaltılması ve leflunomid tedavisi ile greft disfonksiyonunun sadece %15 olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Yirmi altı BKVN'li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; 17 hastaya leflunomid, dokuz hastaya leflunomid ve sidofovir başlanmıştır. Leflunomid hedef düzeyine ulaşılan hastalarda virüs klerensinin daha iyi olduğu gözlenmiştir. Buna rağmen leflunomid dozunun takibi ve immünsupresif etkisi hâlâ tartışmalıdır.³⁶

PROFİLAKSİ

BKV tedavisinde; leflunomid yanında sidofovir, kinolonlar ve intravenöz immünglobulin (IVIG) alternatif tedaviler arasında yer almaktadır. Bir sitozin analogu olan sidofovir, viral DNA polimeraz inhibisyonu yapmaktadır. Mekanizması net olmamakla birlikte, virüsün çoğalmasını engellediği düşünülmektedir. Bunun yanında sidofovir, p53 ve

TABLO 3: BK virüs ilişkili nefropati tedavisinde kullanılan ajanlar.⁶¹⁻⁷¹

Kinolonlar	
Siprofloksasin	1000 mg/gün, 1 ay
Levofloksasin	500 mg/gün, 3-6 ay
Gatifloksasin	400 mg/gün, 3-6 ay
Sidofovir	
Sidofovir	0.25-1 mg/kg, 1-3 hafta (plazma hedef konsantrasyon 5 µg/mL)
Leflunomid	
Leflunomid	100 mg/gün yükleme, 3-5 gün 40 mg/gün idame, 3-6 ay (plazma hedef konsantrasyonu 50-100 µg/mL)
İntravenöz immünglobulin	
İntravenöz immünglobulin	0.2-2 g/kg, maksimum 120 g, toplam doz 5-7 güne bölünerek

pRB gen düzenlemesi yaparak, BK ile enfekte hücreleri T-hücreleri için açık hedef yapmakta ve apoptozise yol açmaktadır. Sidofovirin nefrotoksik etkisi yüksektir, proteinüri ve %20 oranında renal yetmezliği kötüleştirebilmektedir.⁵³⁻⁵⁵ Diyabet ve fokal segmental glomerüloskleroza bağlı kronik böbrek yetmezliği gelişen ve nakil olan iki hastada (sırasıyla 30. ve ikinci aylarda) BKVN gelişmiştir. Sidofovir (0,25 mg/kg) tedavisi ile virüs klerensi sağlanmış ve greft fonksiyonları korunmuştur. Sidofovirin, 0,25-1 mg/kg dozunda bir-üç hafta aryla kullanıldığında başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür.^{56,57} BKVN olan hastalarda, yardımcı tedavide sidofovir alan ve almayanlar karşılaştırıldığında, almayanlarda %70 greft kaybı oluşmuştur. Sidofovir kullanılırken, olası yan etkiler ve komplikasyonlar açısından (nefrotoksisite, nötropeni, kanser oluşumu vb.), hastalar yakından izlenmelidir.⁵⁸⁻⁶¹

Kinolonlar, DNA giraz inhibisyonu yaparak, T hücreler için BKV'ye karşı in vivo ve in vitro aktivite sağlarlar.⁶²⁻⁶⁴ İki ay gatifloksasin kullanımını sonrası BKVN gözlenen nakilli hastalarda, viremide ve decoy hücrelerinde azalma olduğu izlenmiştir.⁶⁵ Kinolon tedavisinin viremide etkin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Üç yüz doksan iki hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, siprofloksasin kullanımının viral yükü azaltmadığı saptanmıştır.⁶⁶ IVIG, immünmodülatör ve anti-BKV etkinliği sayesinde BKVN'de kullanılmaktadır. IVIG BKV'ye spesifik antikorlar içerse de virüs replikasyonunu engellemede etkinliği hâlâ tartışmalıdır. İmmünespresif doz azaltımı ile birlikte 2-3,5 g/kg, iki veya yedi dozda BKVN ve rejeksiyonda kullanılmaktadır.^{67,68} IVIG tedavisine rağmen, hastaların

TABLO 4: BK virüs ilişkili nefropatide immünespresif tedavi yaklaşımı ve hedef kan düzeyleri.⁷⁴

Tedavi değişikliği	Doz azaltma
TAC → CsA (100-150 ng/mL)	TAC (<6 ng/mL)
MMF → AZA (doz ≤ 100 mg/gün)	CsA (100-150 ng/mL)
TAC → SRL (<6 ng/mL)	MMF (≤ 1 g/gün)
MMF → SRL (<6 ng/mL)	CsA (100-150 ng/mL)
MMF → leflunomid	

TAC: Takrolimus; CsA: Siklosporin A; MMF: Mikofenolat mofetil; AZA: Azatioprin; SRL: Sirolimus.

%12,5'inde diyalize ilerleme ve %50'sinde viremi izlenmektedir. Özellikle hipogammaglobulinemili hastalarda IVIG tedavisinin etkinliği görülmüştür. BKVN saptanan sekiz hastada 2 g/kg IVIG tedavisi ile greft fonksiyonlarının %88 korunduğunu bildiren yayınlar vardır. IVIG tedavisinin greft kaybını engellemediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur, bu yüzden geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.⁶⁷⁻⁷¹ Profilaksi tedavisi Tablo 3'te görülmektedir.⁶¹⁻⁷¹

Yeterli BKV klerensinin sağlanamaması, greft fonksiyon bozukluğuna yol açar. İzlemde kan değeri PZR yöntemi ile bakılır. Hedef ölçülemeyecek kadar düşmesi veya eşik değer altına inmesidir. Vireminin temizlenmesi 7-20 haftayı almaktadır. İlaç değişikliğinden 4-10 hafta sonra istenilen hedefe ulaşılır.^{18,72,73} Buna rağmen viremi devam ederse mTOR inhibitörü (hedef kan düzeyi 6-8 ng/mL) değişikliği, düşük doz steroid (2,5 mg/gün prednizolon) ve leflunomid gibi yardımcı tedaviler önerilir (Tablo 4).⁷⁴

ÜLKEMİZDE BK VİRÜS İLİŞKİLİ NEFROPATİ

Ülkemizde 142 pediatrik nakil hastasının BKV açısından değerlendirildiği bir çalışmada; hastaların 114 (%80,3)'ünde en az bir plazma ve/veya idrar örneğinde BKV-DNA'sı ve bu hastaların 68 (%59,6)'inde viremi saptanmıştır. Kalıcı ve yüksek düzeyde viremi olan ve tedaviye yanıt vermeyen sekiz hastadan alınan böbrek biyopsi örnekleriyle BKVN tanısı konulmuştur. Bu sekiz hastanın ikisi, tedavi değişikliğine rağmen, BKVN nedeni ile greftlerini kaybetmiştir.⁷⁵ 2000-2008 yılları arasında 412 böbrek nakli hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada, 11 BKVN (sekizi canlı, üçü kadaverik) tanısı konulmuştur. Hastaların bazal serum kreatinin seviyeleri ortalaması 1,28±0,4 mg/dL iken, tanı sırasındaki ortalam kreatinin seviyeleri 3,12±1,5 mg/dL olarak bulunmuştur. Sekiz hastanın tanı sırasında immünsupresif tedavi rejimi TAC, MMF ve steroid iken, ikisinde CsA, MMF ve steroid ve birinde CsA, sirolimus ve steroid idi. Tedavide immünsupresyon dozlarını azaltmak amacıyla yedi hastada KNİ kesilirken, dört hastada da sirolimusa geçilmişti ve 7 hastada MMF dozları azaltılmıştı. Tüm hastalara sidofovir verilmiş, IVIG sekiz hastaya verilebilmiştir. İzlem sırasında allograft biyopsisi ile akut rejeksiyon tanısı konulan üç hastaya pulse steroid tedavisi uygulanmıştır. Hastalar, BKVN'den sonra ortalama 19±20 ay takip edilmişler, sekiz hastanın greft fonksiyonları stabil giderken, üç hasta diyalize dönmüştür.⁷⁶ Yine karaciğer nakli yapılan 39 hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %12,8'inde viremi, %33,3'ünde decoy hücresi ve %28,2'sinde virüri bulunmuştur. Tedaviye rağmen hastaların %15,3'ünde rejeksiyon gelişmiştir.⁷⁷

YENİDEN BÖBREK NAKLİ

BKV greft fonksiyonunu kısaltır. Virüsün oluşturduğu direkt ve indirekt tübülointerstisyel hasar ve immünsupresif tedavi değişikliği sonrası rejeksiyon erken greft kaybı ve kronik fonksiyon bozukluğuna yol açar.^{46,49,78,79} BKVN sonrası nakil kontrendike değildir. Nakil öncesi BKV bağışıklığı ve yanıtı değerlendirilmelidir.⁸⁰ Tekrar böbrek yetmezliği gelişen ve diyaliz tedavisi başlanan BKVN hastalarında

yeniden böbrek nakli başarılı olabilmektedir.⁸¹⁻⁸³ Çoğu olguda greft nefrektomisinden sonra virüsün aktivasyonunun kaybolduğu görülmüştür.⁸⁴ BKVN nakil sonrası ortalama %12 oranında tekrarlayabilir ve tekrar greft kaybına yol açabilir.⁸⁵ Özellikle nakil sonrası uzun bekleme süreci, genomik farklılıklar, yanlış negatif sonuçlar, yeni BKV veya rekürren enfeksiyon ayırımını zorlaştırmaktadır. Böbrek biyopsisinde rejeksiyon bulguları gözlenen hastaların tedavileri güçtür. Biyopsilerin yarısında tübülit bulgusu izlenir. Mononükleer hücre infiltrasyonu, BKV'ye karşı yanıtı gösterir.^{86,87} Pulse steroid sonrası greft fonksiyonlarının kötüleştiği bilinmektedir.⁴⁷ Özellikle biyopside peritübüler kapillerde C4d pozitifliğinin devam etmesi, vaskülit, glomerülit, interstisyel hemoraji bulguları rejeksiyonu destekler.⁸⁸ Tekrarlayan biyopsilerde tübülit varlığının devam etmemesi, BKVN'nin olumlu seyirini gösterebilir.⁸⁹ Bunun yanında, tedavi değişikliğine rağmen bir ay sonrasında yapılan biyopside tübülit, arterit görülen çalışmalar da bildirilmiştir. Viral inklüzyon cisimciği görülmeyen bu çalışmalarda kreatinin seviyelerinin yavaş düzeldiği izlenmiştir.⁹⁰ İmmünsupresif tedavinin değiştirilmesi sonucu viremi düzelse de, akut ve kronik rejeksiyon ile tedavi değişikliğinin ilişkisi tam anlaşılamamıştır.^{88,89}

NAKİL SONRASI BK VİRÜS İZLEMİ

BKV izleminde, ilk iki yıl üç ayda bir izlem önerilmektedir. Ardından greft fonksiyon bozukluğu gözlenmezse, beş yıllık süreçte yıllık izlem önerilir. Bu dönemde greft fonksiyon bozukluğu izlenirse greft biyopsisi önerilir.²⁸ İzlemden idrarda decoy hücreleri ve BKV-DNA, serumda da BKV-DNA incelenir. Test pozitif çıktığı takdirde dört hafta içinde tekrarlanmalıdır. Üç hafta boyunca yüksek değerler böbrek biyopsisi ve tedavi gerekliliğini gösterir. Viral değerler normal sınırların altına düşene kadar, iki-dört haftada bir izleme devam edilir. Bu önerilerde tahlilin kullanılabilirliği, maliyet hesabı, yalancı BKV pozitifliği görülme sıklığı, akut ve kronik rejeksiyon sıklığı, hastanın enfeksiyon riski gibi olasılıklar dikkate alınmalıdır (Tablo 5).⁹⁰ Özetle MMF'nin kesilmesi, KNİ'nin ılımlı dozda tutulması ve yardımcı tedavi seçenekleri tedavinin ana hatla-

TABLO 5: BK virüs hastasının izlemi.⁹⁰

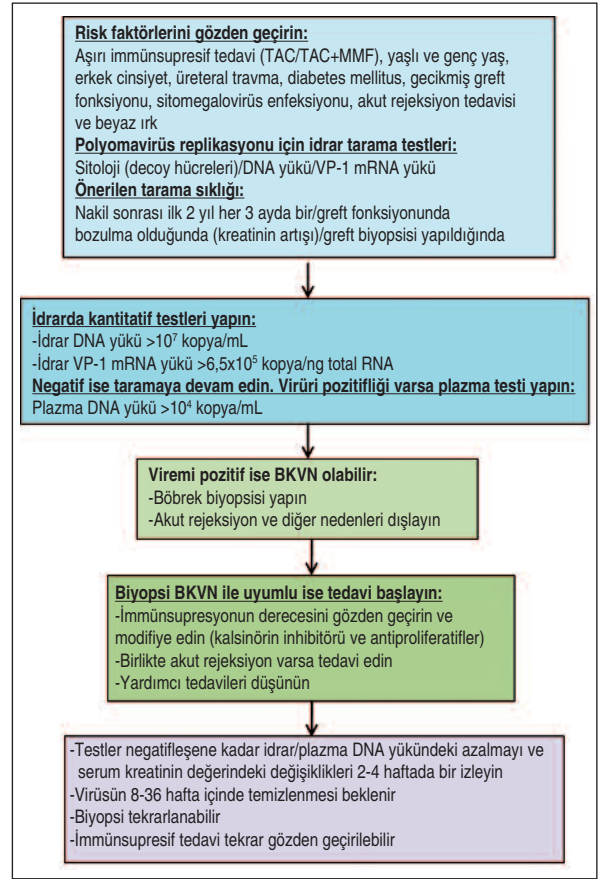
Tetkik	Sonuç	Müdahale
Takip		
İdrar sitolojisi (decoy hücreleri) veya idrar viral yük	Pozitif test (muhtemel BKVN)	Nakil sonrası ilk 2 yıl - 3 ayda bir takip, greft disfonksiyonunda renal biyopsi
Yardımcı testler		
İdrar BK DNA yükü >10 ⁷ kopya/mL veya serum DNA yükü >10 ⁴ kopya/mL	Muhtemel BKVN	İmmünespresif tedaviyi azaltma ve değiştirme
Greft biyopsisi	Kesin BKVN	
Tedaviye yanıtın izlenmesi		
İdrar ve serum DNA yükü, serum kreatinin düşüşü	2-4 haftada bir	

BKVN: BK ilişkili nefropati; DNA: Deoksiribonükleik asit.

rını oluşturur. Yakın izlem ve gereğinde biyopsi ile rejeksiyon sıklığı beş yılın sonunda %10'larda seyretmektedir.¹⁷ Böbrek nakli hastalarında BKV ve BKVN için yararlı bir algoritma Şekil 1'de görülmektedir.⁹¹⁻⁹⁴

SONUÇ

Günümüzde yeni ve potent immünespresif ilaçlar böbrek naklinde erken dönem sonuçları iyileştirmiştir. Ancak, medikal komplikasyonlar geç dönemde hasta ve greft sağkalımını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Son 10 yılda BKVN, böbrek naklinde aciliyet gösteren viral hastalıklar arasında yer almaktadır. Böbrek nakli hastalarında hem primer enfeksiyonlar hem de reaktivasyonlar böbreğin kaybına kadar gidebilen BKVN'ye neden olmaktadır. Görülme sıklığında, özellikle ilk 24 aydaki artış, immünespresif tedavi ile paralellik arz etmektedir. Kolaylaştırıcı faktörler arasında virüsün kontrolsüz çoğalması ve immün sistem bağıışıklığının kaybı yer almaktadır. Tedavide immünespresyonun azaltılması ve değiştirilmesi önemli olmakla birlikte, yardımcı ilaç tedavilerinin etkinliği hâlâ tartışmalıdır. Tedaviye yanıtız olgularda greft kaybı kaçınılmaz olmaktadır. Birlikte akut rejeksiyon olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir. Dolayısıyla, BKV enfeksiyonlarının erken dönemde tanınması BKVN'ye ilerleyişi engelleyebilir. Tüm böbrek nakli merkezlerinin, nakil sonrasında BKV'nin saptanmasına yönelik rutin izlem ve tarama programlarının olması gerekir. Sonuç



ŞEKİL 1: Polyomavirüs replikasyonunun taramasında ve izleminde algoritmik yaklaşım.^{8,88-91}

olarak, BKVN'de tanı, izlem ve tedavide multidisipliner bir yaklaşımın sağlanması ve tedavilerin optimize edilmesi yüksek riskli böbrek nakli hastaları için bir dönüm noktası olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971;1(7712):1253-7.
2. Maniatisitkul W, Drachenberg C, Ramos E, Munivenkatappa R, Philosophie B, Klassen D, et al. Maintenance immunosuppressive agents as risk factors for BK virus nephropathy: a case-control study. *Transplant* 2009; 88(1):83-8.
3. White LH, Casian A, Hilton R, Macphee IA, Marsh J, Sweny P et al; Pan-Thames Renal Audit Group. BK virus nephropathy in renal transplant patients in London. *Transplantation* 2008;85(7):1008-15.
4. Us D. [New, newer, newest human polyomaviruses: how far?]. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(2):362-81.
5. Bohl DL, Brennan DC. BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(Suppl 1):36-46.
6. Replogel MD, Storch GA, Clifford DB. BK virus: a clinical review. *Clin Infect Dis* 2001;33(2): 191-202.
7. Hârza M, Tacu D, Mitroi G, Bucşa C, Gherghiceanu M, Preda A, et al. Polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation: a single-center retrospective analysis. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(1): 123-8.
8. Hirsch HH, Randhawa P; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):179-88.
9. Dalanis T, Hirsch HH. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology* 2013;437(2): 63-72.
10. Saundh BK, Baker R, Harris M, Welberry Smith MP, Cherukuri A, Hale A. Early BK polyomavirus (BKV) reactivation in donor kidney is a risk factor for development of BKV-associated nephropathy. *J Infect Dis* 2013;207(1): 137-41.
11. Frisque RJ, Bream GL, Cannella MT. Human polyomavirus JC virüs genome. *J Virol* 1984; 51(2):458-69.
12. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DW, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003;71(1): 115-23.
13. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009;199(6):837-46.
14. Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, Hirsh HH. The decade of polyomavirus BK-Associated Nephropathy: state of affairs. *Transplant* 2009;87(5):621-30.
15. Li RM, Branton MH, Tanawattanacharoen S, Falk RA, Jennette JC, Kopp JB. Molecular identification of SV40 infection in human subjects and possible association with kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(9):2320-30.
16. Li RM, Mannon RB, Kleiner D, Tsokos M, Bynum M, Kirk AD, et al. BK virus and SV40 co-infection in polyomavirus nephropathy. *Transplant* 2002;74(11):1497-504.
17. Ramos E, Drachenberg CB, Portocarrero M, Wali R, Klassen DK, Fink JC, et al. BK virus nephropathy diagnosis and treatment: experience at the University of Maryland Renal Transplant Program. *Clin Transpl* 2002;143-53.
18. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005;5(3):582-94.
19. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant* 2006;6(9):2000-5.
20. Mischitelli M, Bellizzi A, Anzivino E, Fioriti D, Boldorini R, Miglio U, et al. Complications post renal transplantation: literature focus on BK virus nephropathy and diagnostic tools actually available. *Virol J* 2008;5:38.
21. Abdelsalam NF, Hashad DI, Salem MA, El-Wakil HS, Adam AG. Occurrence of the polyomavirus among kidney transplant recipients: a single-center study. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2014;25(2):285-93.
22. Schmitt C, Raggub L, Linnenweber-Held S, Adams O, Schwarz A, Heim A. Donor origin of BKV replication after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2014;59(2):120-5.
23. Viscount HB, Eid AJ, Espy MJ, Griffin MD, Thomsen KM, Harmsen WS, et al. Polyomavirus polymerase chain reaction as a surrogate marker of polyomavirus-associated nephropathy. *Transplant* 2007;84(3):340-5.
24. Petrogiannis-Halotis T, Sakoulas G, Kirby J, Korallnik IJ, Dvorak AM, Monahan-Earley R, et al. BK-related polyomavirus vasculopathy in a renal-transplant recipient. *N Engl J Med* 2001;345(17):1250-5.
25. Hirsch HH. BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):354-60.
26. Mathew JC, Holanda DG, Figanbaum TL, Fraer M, Thomas CP. Late-onset BK viral nephropathy in a kidney transplant recipient. *Transplant Proc* 2014;46(7):2386-90.
27. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant* 2004;4(12):2082-92.
28. Drachenberg RC, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Ramos E, Fink JC, Wali R, et al. Morphological spectrum of polyoma virus disease in renal allografts: diagnostic accuracy of urine cytology. *Am J Transplant* 2001; 1(4):373-81.
29. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplant* 2005;79(10): 1277-86.
30. Costa C, Bergallo M, Astegiano S, Terlizzi ME, Sidoti F, Segoloni GP, et al. Monitoring of BK virus replication in the first year following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(10):3333-6.
31. Ding R, Medeiros M, Dadhania D, Muthukumar T, Kracker D, Kong JM, et al. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine. *Transplantation* 2002;74(7):987-94.
32. Dadhania D, Snopkowski C, Ding R, Muthukumar T, Lee J, Bang H, et al. Validation of non-invasive diagnosis of bk virus nephropathy and identification of prognostic biomarkers. *Transplantation* 2010;90(2):189-97.
33. Vera-Sempere FJ, Rubio L, Felipe-Ponce V, Garcia A, Sanahuja MJ, Zamora I, et al. Renal donor implication in the origin of BK infection: analysis of genomic viral subtypes. *Transplant Proc* 2006;38(8):2378-81.
34. Rocha PN, Plumb TJ, Miller SE, Howell DN, Smith SR. Risk factors for BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 2004;18(4):456-62.
35. Hirsch HH, Mohaupt M, Klimkait T. Prospective monitoring of BK virus load after discontinuing sirolimus treatment in a renal transplant patient with BK virus nephropathy. *J Infect Dis* 2001;184(11):1494-5.
36. Josephson MA, Gillen D, Javadi B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplant* 2006;81(5):704-10.
37. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005;5(3):582-94.
38. Hilton R, Tong CY. Antiviral therapy for polyomavirus-associated nephropathy after renal transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(5):855-9.

39. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, Sebille V, Andre-Garnier E, Imbert-Marcille BM. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5(8):1926-33.
40. Matas AJ, Kandaswamy R, Humar A, Payne WD, Dunn DL, Najarian JS, et al. Long-term immunosuppression, without maintenance prednisone, after kidney transplantation. *Ann Surg* 2004;240(3):510-6.
41. Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, Kreps MA, Kremers WK, Gloor JM, et al. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int* 2003;64(2):665-73.
42. Filler G, Zimmering M, Mai I. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil are influenced by concomitant immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2000;14(2):100-4.
43. Acott PD, O'Regan PA, Lee SH, Crocker JF. Antiviral properties of immunosuppressant drugs in primary and latent BK virus infection in kidney cells. *Transplant* 2006;82(1):683.
44. Morath C, Schwenger V, Beimler J, Mehrabi A, Schmidt J, Zeier M, et al. Antifibrotic actions of mycophenolic acid. *Clin Transplant* 2006;20(Suppl 17):25-9.
45. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005;80(2 Suppl):181-90.
46. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1190-6.
47. Randhawa P, Ho A, Shapiro R, Vats A, Swalsky P, Finkelstein S, et al. Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients. *J Clin Microbiol* 2004;42(3):1176-80.
48. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, Zhu YR, Bresnahan BA, Cohen EP. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2005;68(4):1834-9.
49. Celik B, Shapiro R, Vats A, Randhawa PS. Polyomavirus allograft nephropathy: sequential assessment of histologic viral load, tubulitis, and graft function following changes in immunosuppression. *Am J Transplant* 2003;3(11):1378-82.
50. Hussain S, Bresnahan BA, Cohen EP, Hariharan S. Rapid kidney allograft failure in patients with polyoma virus nephritis with prior treatment with antilymphocyte agents. *Clin Transplant* 2002;16(1):43-7.
51. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(8):2145-51.
52. Hymes LC, Warshaw BL. Polyomavirus (BK) in pediatric renal transplants: evaluation of viremic patients with and without BK associated nephritis. *Pediatr Transplant* 2006;10(8):920-2.
53. Farasati NA, Shapiro R, Vats A, Randhawa P. Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system. *Transplantation* 2005;79(1):116-8.
54. De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(4):569-96.
55. Imperiale MJ. The human polyomaviruses: an overview. In: Khalili K, Stoner GL, eds. *Human Polyomaviruses: Molecular and Clinical Perspectives*. 1st ed. New York: Wiley-Liss; 2001. p.53-71.
56. Tong CY, Hilton R, MacMahon EM, Brown L, Pantelidis P, Chrystie IL, et al. Monitoring the progress of BK virus associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(10):2598-605.
57. Araya CE, Lew JF, Fennell RS 3rd, Neiberger RE, Dhamidharka VR. Intermediate-dose cidofovir without probenecid in the treatment of BK virus allograft nephropathy. *Pediatr Transplant* 2006;10(1):32-7.
58. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5(8):1997-2004.
59. Kadambi PV, Josephson MA, Williams J, Corey L, Jerome KR, Meehan SM, et al. Treatment of refractory BK virus-associated nephropathy with cidofovir. *Am J Transplant* 2003;3(2):186-91.
60. Lopez V, Sola E, Gutierrez C, Burgos D, Cabello M, Garcia I, et al. Anterior uveitis associated with treatment with intravenous cidofovir in kidney transplant patients with BK virus nephropathy. *Transplant Proc* 2006;38(8):2412-3.
61. Lalezari JP, Stagg RJ, Kuppermann BD, Holland GN, Kramer F, Ives DV, et al. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(4):257-63.
62. Stenlund A. Initiation of DNA replication: lessons from viral initiator proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(10):777-85.
63. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;40(4):528-37.
64. Randhawa PS. Anti-BK virus activity of ciprofloxacin and related antibiotics. *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1366-7.
65. Chandraker A, Ali S, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch HH, DeCaprio J, et al. Use of fluoroquinolones to treat BK infection in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4(1):587A.
66. Thamboo TP, Jeffery KJ, Friend PJ, Turner GD, Roberts IS. Urine cytology screening for polyoma virus infection following renal transplantation: the Oxford experience. *J Clin Pathol* 2007;60(8):927-30.
67. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345(10):747-55.
68. Puliyaanda D, Radha RK, Amet N, Hilo L, Jordan SC. IVIG contains antibodies reactive with polyoma BK virus and may represent a therapeutic option for BK nephropathy. *Am J Transplant* 2003;3(1):393.
69. Sener A, House AA, Jevnikar AM, Boudville N, McAlister VC, Muirhead N, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation* 2006;81(1):117-20.
70. Cibrik DM, O'Toole JF, Norman SP, Shah R, Johnson K, Arenas J, et al. IVIG for the treatment of transplant BK nephropathy [Abstract]. *Am J Transplant* 2007;3(1):370.
71. Jordan SC, Vo AA, Peng A, Toyoda M, Tyan D. Intravenous gammaglobulin (IVIG): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am J Transplant* 2006;6(3):459-66.
72. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29(3):173-84.
73. Funk GA, Steiger J, Hirsch HH. Rapid dynamics of polyomavirus type BK in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2006;193(1):80-7.
74. Wali RK, Drachenberg C, Hirsch HH, Papadimitriou J, Nahar A, Mohanlal V, et al. BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: Rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplant* 2004;78(7):1069-73.
75. Mutlu D, Sağlık I, Koyun M, Comak E, Mutlu E, Uslu Gökçeoğlu A, et al. [BK virus infections in pediatric kidney transplant recipients]. *Mikrobiyol Bul.* 2013;47(3):461-71.
76. Yelken BM, Kılıçaslan I, Çalışkan Y, Görgülü N, Yazıcı H, Türkmen A, et al. [BK virus nephropathy in renal transplant recipients: a single centre experience]. *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal* 2009;18(3):117-22.

77. Demir-Onder K, Avkan-Oguz V, Unek T, Sarıoğlu S, Sagol O, Astarcioglu I. Monitoring the BK virus in liver transplant recipients: a prospective observational study. *Exp Clin Transplant* 2014;12(5):429-36.
78. Wadei HM, Rule AD, Lewin M, Mahale AS, Khamash HA, Schwab TR, et al. Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN). *Am J Transplant* 2006;6(5 Pt 1):1025-32.
79. Trofe J, Roy-Chaudhury P, Gordon J, Wadih G, Maru D, Cardi MA, et al. Outcomes of patients with rejection post-polyomavirus nephropathy. *Transplant Proc* 2005;37(2): 942-4.
80. Ginevri F, Pastorino N, de Santis R, Fontana I, Sementa A, Losurdo G, et al. Retransplantation after kidney graft loss due to polyoma BK virus nephropathy: successful outcome without original allograft nephrectomy. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):821-5.
81. Lipshutz GS, Mahanty H, Feng S, Hirose R, Stock PG, Kang SM, et al. BKV in simultaneous pancreas kidney transplant recipients: a leading cause of renal graft loss in first 2 years post-transplant. *Am J Transplant* 2005;5(2): 366-73.
82. Poduval RD, Meehan SM, Woodle ES, Thistlethwaite JR, Haas M, Cronin DC, et al. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplant* 2002;73(7):1166-9.
83. Womer KL, Meier-Kriesche HU, Patton PR, Dibadj K, Bucci CM, Foley D, et al. Preemptive retransplantation for BK virus nephropathy: successful outcome despite active viremia. *Am J Transplant* 2006;6(1):209-13.
84. Boucek P, Voska L, Saudek F. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation* 2002;74(10):1478.
85. Nickeleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus allograft nephropathy and concurrent acute rejection: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am J Transplant* 2004;4(5):838-9.
86. Randhawa P, Shapiro R. Conceptual problems in the diagnosis and therapy of acute rejection in patients with polyomavirus nephropathy. *Am J Transplant* 2004;4(5):840.
87. Meehan SM, Kadambi PV, Manaligod JR, Williams JW, Josephson MA, Javadi B. Polyoma virus infection of renal allografts: relationships of the distribution of viral infection, tubulointerstitial inflammation, and fibrosis suggesting viral interstitial nephritis in untreated disease. *Hum Pathol* 2005;36(12): 1256-64.
88. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Polyomavirus-associated nephropathy: update in diagnosis. *Transplant Infect Dis* 2006;8(2):68-75.
89. McGilvray ID, Lajoie G, Humar A, Catral MS. Polyomavirus infection and acute vascular rejection in a kidney allograft: coincidence or mimicry? *Am J Transplant* 2003;3(4):501-4.
90. Kiberd BA. Screening to prevent polyoma virus nephropathy: a medical decision analysis. *Am J Transplant* 2005;5(10):2410-6.
91. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005; 79(10):1277-86.
92. Brennan DC, Ramos E, (author), Murphy B, (section editor), Sheridan AM, Thorne AR, (deputy editor). Management of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation. UpToDate Oct 2014. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-bk-virus-induced-polyomavirus-induced-nephropathy-in-kidney-transplantation>
93. Hassan S, Mittal C, Amer S, Khalid F, Patel A, Delbusto R, et al. Currently recommended BK virus (BKV) plasma viral load cutoff of ≥ 4 log₁₀/mL underestimates the diagnosis of BKV-associated nephropathy: a single transplant center experience. *Transpl Infect Dis* 2014;16(1):55-60.
94. Chung BH, Hong YA, Kim HG, Sun IO, Choi SR, Park HS, et al. Clinical usefulness of BK virus plasma quantitative PCR to prevent BK virus associated nephropathy. *Transpl Int* 2012;25(6):687-95.