

Solid Organ Transplantasyonlarında Viral Enfeksiyonlar

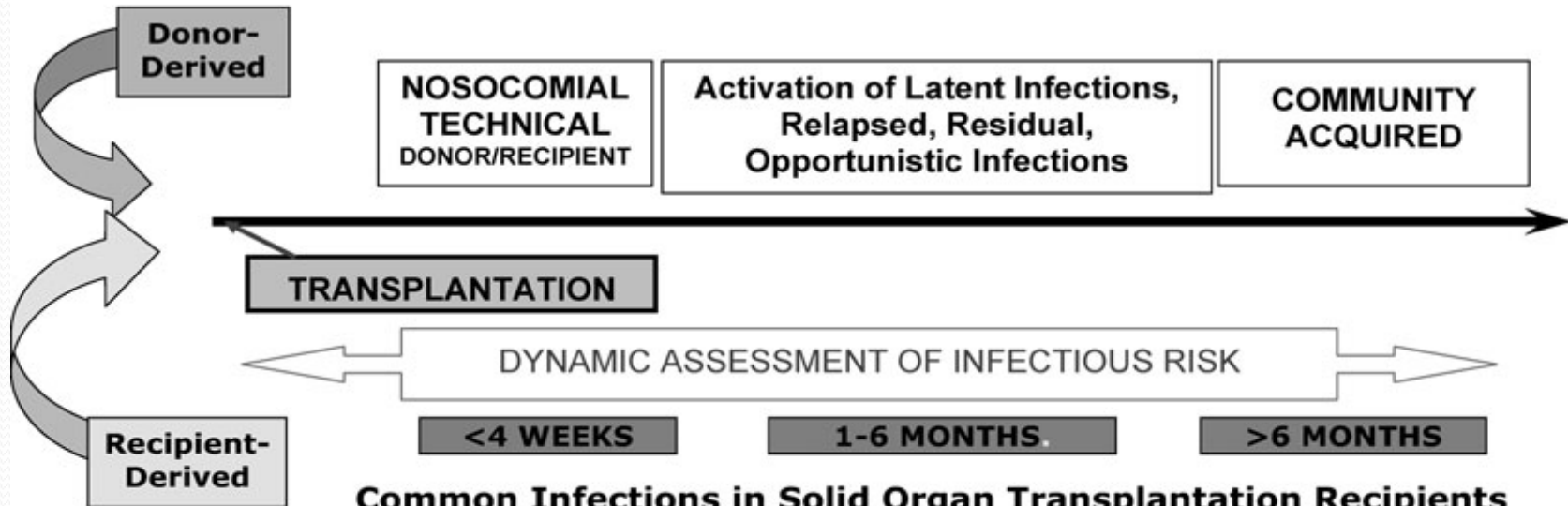
DR.SİBEL DOĞAN KAYA
KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM
ve ARAŞTIRMA HASTANESİ



<http://bluetigar.blogcu.com>

The Timeline of Post-Transplant Infections

Modified from ¹⁻³



Common Infections in Solid Organ Transplantation Recipients

Antimicrobial-resistant species: • MRSA • VRE • Candida species (non-albicans) Aspiration Line Infection Wound Infection Anastamotic Leaks/Ischemia C. difficile colitis Donor-Derived (Uncommon): HSV, LCMV, rabies, West Nile Recipient-Derived (colonization): Aspergillus, Pseudomonas	With PCP and antiviral (CMV, HBV) Prophylaxis: • BK Polyomavirus • Nephropathy • C. difficile colitis • Hepatitis C virus • Adenovirus, influenza • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>M. tuberculosis</i> Anastamotic complications Without Prophylaxis Add: <i>Pneumocystis</i> Herpesviruses (HSV, VZV, CMV, EBV) Hepatitis B virus <i>Listeria</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Toxoplasma</i> <i>Strongyloides</i>, <i>Leishmania</i>, <i>T. cruzi</i>	Community Acquired Pneumonia Urinary Tract infection <i>Aspergillus</i>, Atypical moulds, <i>Mucor</i> species <i>Nocardia</i>, <i>Rhodococcus</i> species Late Viral: • CMV (Colitis/Retinitis) • Hepatitis (HBV, HCV) • HSV encephalitis • Community acquired (SARS, West Nile) • JC polyomavirus (PML) Skin Cancer, Lymphoma (PTLD)
---	--	--

Türkiye'de Durum

- Ülkemizde ilk başarılı organ transplantasyonu 1975 yılında Dr. Haberal ve arkadaşları tarafından yapıldı, bir anneden oğluna böbrek nakledildi.
- Sağlık Bakanlığı'nda 2011-2015 tarihleri arasında yapılan nakillerin istatistikleri :
 - Böbrek: 12153
 - Kalp: 311
 - Karaciğer: 4529
 - Akciğer:100
 - İnce bağırsak: 15
 - Pankreas: 48
 - Kornea: 8848

Bekleme listesi (Sağlık Bakanlığı) (20.02.2015 verileri)

- Böbrek: 22256
- Kornea: 3381
- Karaciğer: 2183
- Kalp: 576
- Pankreas : 250
- Akciğer: 36
- İnce bağırsak: 2

Organ Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Enfeksiyon Gelişiminin Zamanla İlişkisi

- Transplantasyon sonrası ilk bir ayda gelişen enfeksiyonlar
- Transplantasyon sonrası 1-6 ay arasında görülen enfeksiyonlar
- Transplantasyon sonrası 6. aydan sonra görülen enfeksiyonlar

İlk Bir Ayda Gelişen Enfeksiyonlar

- Allograft ile taşınan enfeksiyonlar
- Alıcıda transplantasyon öncesi var olup transplantasyon sonrası devam eden enfeksiyonlar
- Teknik güçlüklerle ve anatomik nedenlere bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar

Allograft ile Taşınan Enfeksiyonlar

- HIV, HBV, Batı Nil Virusü ve diğer sistemik viral enfeksiyonlar (nadir)
- 2004 yılında SAK nedeniyle ölen bir kişinin organ nakli yapılan hastalarda kuduz ensefalitine bağlı ölümler olmuştur.

Adaylarda başta kan dolaşımı olmak üzere bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar çok görülmektedir. Bu enfeksiyonlarda cerrahi dikişlere zarar verdiği ve mikotik anevrizmalara neden olduğu gösterilmiştir.

Alıcı Adaylarının Enfeksiyonları

Aktif pulmoner hastalık zemininde yapılan transplantasyonlar ciddi superenfeksiyonlar ve çok yüksek mortaliteyle seyrettiği gösterilmiştir.

Teknik Güçlüklere ve Anatomik Nedenlere Bağlı Olarak Gelişen Enfeksiyonlar

- Transplantasyon sonrası ilk bir ayda gelişen enfeksiyonlar, cerrahi uygulanan hastalarinki ile aynıdır.
- Teknik olarak en zor yapılan transplantasyon; KC ve kalp/AC, böbrek, kalp transplantasyonlarında enfeksiyon daha sık görülmektedir.

- Transplantasyonu takiben ilk ay içinde immun supressif ilaç düzeyleri en yüksek seviyede olmasına karşın fırsatçı enfeksiyon riski en azdır.
- Çünkü immunsupresyon tam anlamıyla bu ayın sonunda gerçekleşir.
- Temas , donör ya da alıcıda var olan enfeksiyonu düşündürür.

Transplantasyon Sonrası 1-6 Aylar Arasında Gelişen Enfeksiyonlar

- İmmünsupresyonun en yoğun yaşandığı dönemdir.
- Başta CMV, EBV, HHV6 gibi herpes grubu virüsler ve HBV, HCV enfeksiyonları sık görülür.
- Ayrıca viral enfeksiyonların etkisi ile *P.carinii*, *C.neoformans*, *Aspergillus* türleri, *Nocardia* türleri, *L.monocytogenes* ile gelişen fırsatçı enfeksiyonlar sık olur.

Transplantasyondan 6 Ay Sonra Görülen Enfeksiyonlar

A) Toplum kökenli viral solunum yolu enfeksiyonları (%80)

B) Hepatit, papilloma virus, HHV8 veya HIV'in neden olduğu kronik veya progresif viral enfeksiyonlar (%15)

SOT Alıcılarda CMV Enfeksiyonu

- CMV transplantasyon sonrası en önemli enfeksiyöz komplikasyondur.
- SOT alıcılarında CMV reaktivasyonu: Profilaksi yapılmazsa %75
- Aktif CMV enfeksiyonu geliştikten sonra replikasyon süreci oldukça dinamik:
 - a- Viral yükün iki katına çıkması için gerekli süre 1 GÜN!
 - b- Aktif CMV enfeksiyonu organ tutulumu ve hastalık tablosu ile sonuçlanabilir.

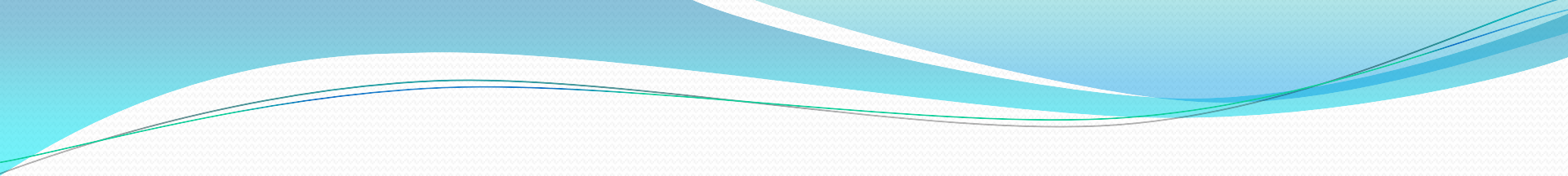
Emery VC, et al. J Exp Med 1999
Fishman JA, et al. N Engl J Med 1998

Parameters	Pre-emptive therapy	Antiviral prophylaxis
Cost	Increased laboratory cost	Increased drug related cost
Ease of coordination	Difficult to coordinate lab draw, follow up of results and time-appropriate action	Easier to coordinate, however drug toxicity needs to be monitored
Drug toxicities	Lower	Higher
Protection against other Herpes viruses	None	Yes
Protection against “Indirect” effects	Less	Yes
Development of CMV specific immunity	+	-
Incidence of late onset CMV	Low	High in D ⁺ /R ⁻
Antiviral resistance	+	+
“Escape” infections	Can occur due to rapidly replicating virus	No (breakthrough infections may occur in patients receiving suboptimal dosing)

Preferred and alternative drugs active against CMV

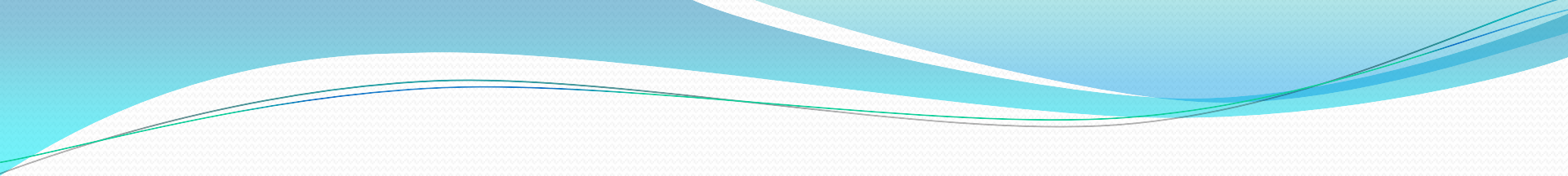
Preferred Drugs	Antiviral prophylaxis	Treatment	Side effects/Remarks
Valganciclovir	900 mg PO once daily	900 mg PO twice daily	Bone marrow suppression - Leucopenia
Ganciclovir IV	5 mg/kg once daily	5 mg/kg twice daily	Bone marrow suppression - Leucopenia
Alternative drugs	Antiviral prophylaxis	Treatment	Side effects/Remarks
Oral ganciclovir	1 g PO thrice daily	Not recommended	Leucopenia, high pill burden Induction of resistance
Valaciclovir	2 g PO four times daily	Not recommended	Only in kidney recipients Second line even in kidney SOT High pill burden
Foscarnet	Not recommended	60 mg/kg IV every 8 h or 90 mg/kg every 12 h	Used in high level UL97 mutant ganciclovir resistance Nephrotoxic
Cidofovir	Not recommended	5 mg/kg once weekly × 2, followed by q 2 weeks thereafter.	Used as alternative drug in UL97 mutant ganciclovir resistance Nephrotoxic

- CMV enfeksiyonu çocukluk döneminde subklinik olarak geçirilir.
- Bazı toplumlarda ileri yaşlara ertelenebilir.
- Primer CMV enfeksiyonunu takiben virüs latent olarak kalır. HSV, VZV gibi diğer herpesvirüsler yalnızca belirli bölgelerde latent olarak kalırken, CMV çok çeşitli bölgelerde latent olarak kalabilir.
- CMV polimorf nüveli lökositlerde, mononükleer hücrelerde, B lenfositlerinde, epitel hücrelerinde, kalp, böbrek, tükürük bezi, adrenal bez gibi organlarda ve kemik iliği stromal hücrelerinde latent enfeksiyona neden olur.

- 
- Primer CMV enfeksiyonu immün yetmezliği olan transplant alıcılarında, normal konaklara göre çok daha ağır seyreder
 - Virüs saçılımı daha fazla ve uzun sürelidir.
 - Yaygın enfeksiyon ve komplikasyon görülme olasılığı fazladır.

Solid organ transplant alıcılarında CMV kaynakları;

- CMV seropozitif donörden alınan organ
- Seropozitif donörden yapılan kan transfüzyonu
- Alıcıda endojen virüsün reaktivasyonu
- Yeni ekzojen enfeksiyon olabilir



Transplant alıcılarında üç tip CMV enfeksiyonu görülür;

a- Primer enfeksiyon

b- Reaktivasyon

c- Reenfeksiyon

Organlarımı başışladım.
Ben öldükten sonra, ihtiyacı
olan çocuklar kartopu
oynayabilsin diye...



SOT Alıcılarda CMV Enfeksiyon Risk Durumu

- Serolojik:

Risk Durumu	Verici (V), Alıcı(A), Seropozitivite (+/-)
Yüksek	V+/A-
Orta	V+/A- > V-/A+
Düşük	V-/A+

- Diğer:

Nakledilen organ tipi (AC/İB > pankreas, kalp > KC, böbrek)
İmmünsüpresyon tedavisi ve derecesi

CMV Patogenezi

- **Viral faktörler**

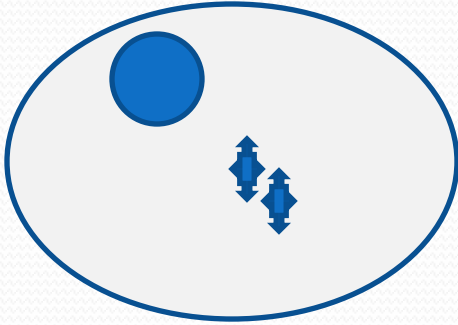
- Replikasyon
- İmmün evazyon
- Viral heterojenlik
- Viral koenfeksiyonlar

- **Konak faktörleri**

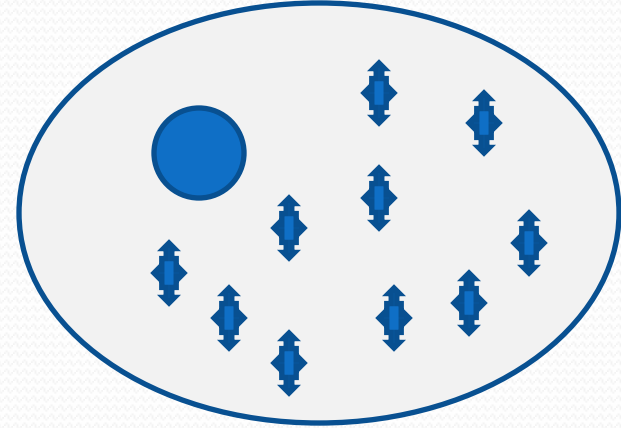
- CD4+, CD8+ T-hücreler
- NK hücresi, B-hücreler
- Ekzojen immünsüpresyon
- V/A serolojik durumu

CMV Patogenezi

Latent CMV Enfeksiyonu



Aktif CMV enfeksiyonu



- İmmunsupressif Tedavi:

ATG, ALA, Akut Rejeksiyon Tedavisi

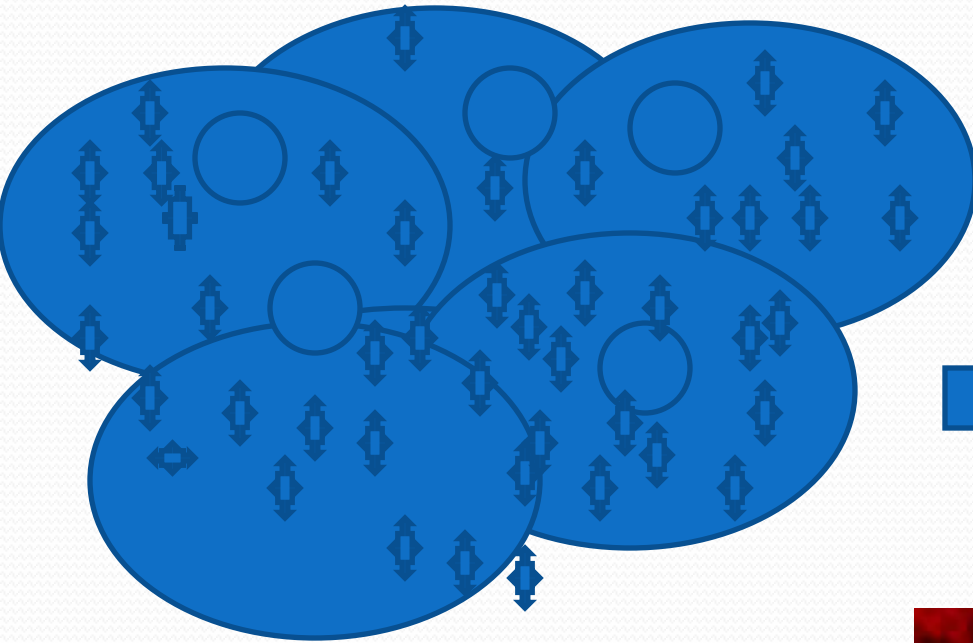
- Sepsis

- Diğer herpesviruslarla koenfeksiyon

- Uzun ve kompleks cerrahi

CMV Patogenezi

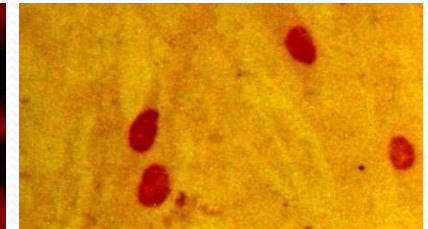
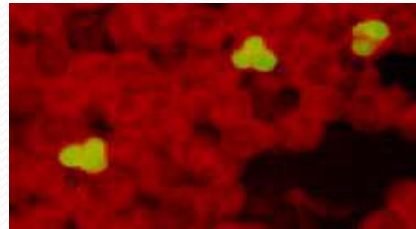
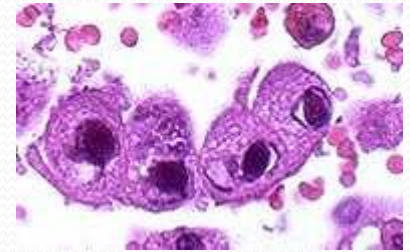
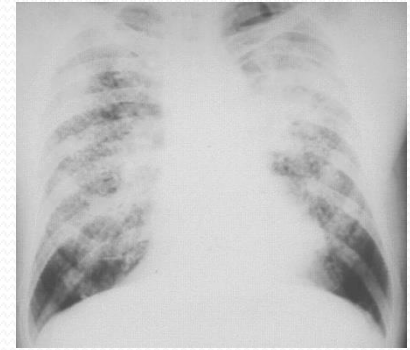
Aktif CMV Enfeksiyonu



Viral Yük Artışı



CMV Hastalığı



- Transplantasyon sonrası dönemde en önemli viral komplikasyon olan CMV hastalığının önlenmesi için gansiklovir gibi antiviral ajanlarla profilaksi yaklaşımları bulunmaktadır

CMV Enfeksiyonu

Latent CMV Enfeksiyonu

Aktif CMV Enfeksiyonu

Direkt Etkiler
CMV Sendromu

İndirekt Etkiler
Değişken İmmun Yanıtı Bağlı

- Ateş tek semptom olabilir ve 3-4 hafta sürebilir) halsizlik, kas ağrısı
- Graft Rejeksiyonu, Fonks. Boz.
- Lökopeni, Trombositopeni, atipik lenfositoz görülmez. KC nakli hepatit
pankreas nakli pankreatit renal nakli nekrozitan ve kresentik
glomerulonefrit

CMV, solid organ transplantasyon sonrasında greft disfonksiyonu, diyare, ateş, lökopeni, abdominal ağrı kusma, öksürük şikayetleri ile tedavi edilmiş hastaların %11'de tedaviye direnç gelişmiştir.

See comment in PubMed Commons below Transplant Proc. 2014 Oct;46(8):2572-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.012

Hryniewiecka E, Soldacki D, Paczek L. Cytomegaloviral infection in solid organ transplant recipients: preliminary report of one transplant center experience

CMV Hastalığı

- Hepatit
- Pnömoni
- Kolit
- Kardit
- Nefrit
- Pankreatit
- Retinit

- CMV enfeksiyonu olan hastalarda kuru ve non-prodükatif öksürükle başlayan pnömoni gelişebilir.
- Dispne, solunum yetmezliği görülebilir.
- AC filminde bilateral interstisyel ya da unilateral lobar ve nodüler infiltrasyonlar görülür.

Profilaktik Tedavi Verilmeli mi?

- D+/R- böbrek nakilli hastalara profilaksi yapılmazsa
 - Primer CMV enfeksiyonu %70-90
 - CMV hastalığı %50-80
 - Pnömonit %30
 - Profilaksi verilmeyen grupta mortalite %15

- Profilaksi uygulanmadığında karaciğer transplant alıcılarında asemptomatik ve semptomatik CMV enfeksiyonu gelişme olasılığı sırası ile % 50-60 ve % 20-30 arasındadır
- KC transplantı alıcılarında gelişen CMV hepatitinin organ reddinden ayırt edilmesi güçtür
- Böbrek transplant alıcılarında ise semptomatik CMV enfeksiyonu oranı % 20-60 oranlarındadır

CMV Sitoloji

- CMV infeksiyonlarının histolojik karakteristiği dev hücrelerdir.
- Hemotoksilen eozin ile boyalı örneklerde owl's eye (baykuş gözü) olarak adlandırılan intranükleer inklüzyon cisimciklerinin görülür.

CMV Kültür

- Virüs boğaz çalkantı sıvısı ve idrardan kolaylıkla izole edilebilir.
- CMV yalnız insan diploid fibroblast hücre kültürlerinde ürer.
- Hücre kültürü özellikle bağışık yetmezliği olan hastalarda tedaviyi yönlendirmek için çok yavaştır

CMV Seroloji

- Primer enfeksiyonu reaktivasyondan ayırd etmek için antikor avidite testi kullanılmaktadır.
- Bağışık yetmezlikli hastalarda yeterli antikor yanıtı olmadığından CMV reaksiyonunu saptamak için CMV antiijenemi testi yapılmaktadır.
Bu yöntemle periferik mononükleer kan hücrelerindeki CMV antijeni (CMV matriks proteini pp65) IFA ile saptanır.
- Moleküler yöntemler: PCR yöntemi

Anti-CMV Tedavi

- Gansiklovir: (Cymevene® , iv ve oral) 2-deoksiguanozin sentetik analogu; dGTP'nin DNA polimeraza bağlanmasını inhibe eder.
- Valgansiklovir: (Valcyte®) Gansiklovirin, oral biyoyararlanımı yüksek ön ilacı
- Foskarnet: CMV DNA polimeraz inhibitörü; nefrotoksik
- Sidofovir: Viral DNA polimeraz (SOT'ta yeterli çalışma yok)
- Maribavir: Viral enkapsülasyon inhibitörü

Gansiklovir

- **İstenmeyen Etkiler:**

- Hematolojik: neutropeni, anemi, trombositopeni
- Gastrointestinal: bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, gaz, anoreksi
- Neurolojik: baş ağrısı, konfüzyon, halusinasyon, nöbet
- Diğer: enjeksiyon bölgesinde ağrı, flebit , terleme, raş, kaşıntı

- **Toksisite:**

- Karsinojen, teratojen ve mutajen
- Spermatogenez inhibitörü

- **Farmakokinetik**

- Oral biyoyararlanımı %5
- % 90 idrarla değişmeden atılır;
- T1/2 2-6 saat; renal yetersizlikte 24 saat

Valgansiklovir

- Gansiklovirin ön ilacı!
- Farmakokinetik
 - Oral biyoyararlanım ~ 60%
 - Yağlı yiyeceklerle artar
 - Gansiklovir olarak idrarla atılır
 - $T_{1/2}$ ~ 4 saat

CMV Tedavisi

- IV gansiklovir veya oral valgansiklovir
- Tedavi boyunca CMV viral yük veya antijen düzeyi haftada bir izlenir.
- Tedavi, viral yük saptanamaz oluncaya kadar sürdürülür.
- Tedavi tamamlandıktan sonra 1-3 ay sekonder profilaksi düşünülebilir.

KDIGO

- CMV profilaksisi:
 - Donor (-) / alıcı (-) olan böbrek nakilleri dışındaki bütün hastalar, en az 3 ay süreyle ağızdan gansiklovir veya valgansiklovirle kemoproflaksi alması tavsiye ediliyor (1B).
 - Eğer T-cell depleting antikor (ATG veya OKT3) almışsa 6 hafta daha kemoproflaksi almalıdır (1C).
- CMV hastalarında, plazma nükleik asit testi (NAT-PCR) veya pp65 antijeni ile haftalık takip edilmesi öneriliyor (2D).

KDİCO

- *CMV* tedavisi:

- Ciddi *CMV* hastalığı olan bütün hastaların (doku invazyonu olan hastalar dahil) İV gansiklovir ile tedavi edilmesi tavsiye ediliyor (1D).

- Ciddi olmayan *CMV* hastalığı olan erişkin hastalar İV gansiklovir veya ağızdan valgansiklovirle tedavi edilmelisi tavsiye ediliyor (1D).

- Bütün pediatrik *CMV* hastaların İV gansiklovirle tedavi edilmesi tavsiye ediliyor (1D).

- Tedavinin plazma nükleik asit testi (NAT-PCR) veya pp65 antijeni saptanmayıncaya kadar devamı öneriliyor (2D).
- Hayatı tehdit eden CMV hastalıklarında, tedaviye rağmen persiste eden hastalıklarda immunsupresif tedavinin azaltılması öneriliyor (2D).
- CMV hastalığı sırasında graft fonksiyonlarının yakın takip edilmelisi öneriliyor (2D).

CMV Önlenmesi

- Pre-emptif tedavi
- Universal/hedefe yönelik profilaksi
- Transplantasyondan itibaren tedavi başlanması
- Tüm hastalar / risk grubu

Pre-emptif Tedavi

Avantajları:

- İlaç kullanımını en aza indirir
- Toksisite ve maliyeti ilişkili olarak azaltır
- Teorik olarak direnç riskinin azaltır
- Hücresel immunitenin toparlanmasına izin vererek geç başlangıçlı hastalığı önleyebilir

Dezavantajları:

- Koordinasyonu daha güç
- Yüksek replikasyon hızı nedeniyle, yüksek riskli hastalarda hastalık gelişiminin önlenmesinde başarısız olabilir
- CMV'nin indirek etkilerini ortadan kaldıramayabilir

Antiviral Profilaksi

Avantajları:

- Kanıtlanmış etkinlik
- CMV indirek etkilerini azaltır
- Enfeksiyon, malignite, greft reddi
- Uygulama kolaylığı

Dezavantajları:

- İlaç toksisitesi ve maliyet
- Direnç
- Geç CMV enfeksiyonu

Kamar N, et al. J Med Virol. 2008 ;80:1012-7.

Fishman JA, et al. Clin Transplant. 2007 Mar-Apr;21(2):149-58.

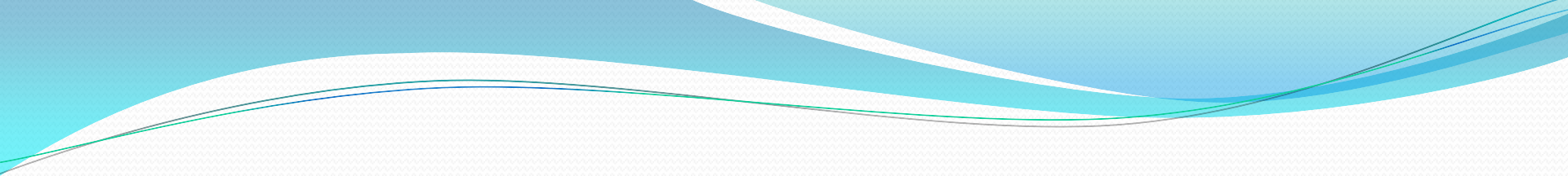
Am J Transplant 2005; 5:218-227.

Geç CMV Hastalığı

- Transplantasyon sonrası > 3 ay ortaya çıkar
- Primer infeksiyon (D+/R-) ya da rekürrens (R+) olabilir
- Sıklık % 3-%17
- D+/ R-'de 3 ay profilaksi ile %37
- Önemli morbidite nedeni
- Graft disfonksiyonu
- Nadiren mortalite nedeni
- İndirek etki

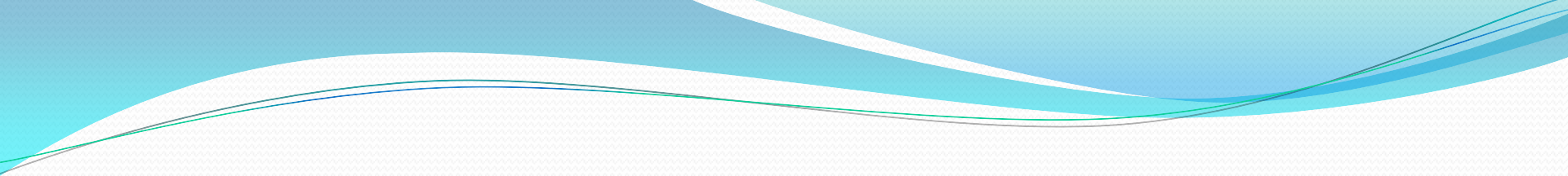
Geç CMV Enfeksiyonu Risk Grubu

- CMV D+/Ro
- Yoğun immunsupresyonda CMV R+; anti-lenfosit tedavi
- Akut rejeksiyon tedavisi
- Akciğer tx en yüksek, renal ve karaciğer tx daha düşük risk



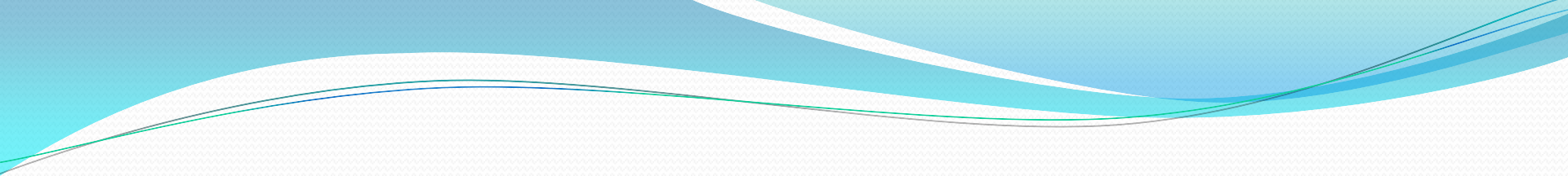
Adoptive T cell immunotherapy for treatment of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient.

Macesic N, Langsford D, Nicholls K, Hughes P, Gottlieb DJ, Clancy L, Blyth E, Micklethwaite K, Withers B, Majumdar S, Fleming S, Sasadeusz J. See comment in PubMed Commons below Am J Transplant. 2015 Mar;15(3):827-32. doi: 10.1111/ajt.13023. Epub 2015 Feb 3.



Viral load, CMV-specific T-cell immune response and cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients at higher risk for cytomegalovirus infection during preemptive therapy.

Martín-Gandul C, Pérez-Romero P, Blanco-Lobo P, Benmarzouk-Hidalgo OJ, Sánchez M, Gentil MA, Bernal C, Sobrino JM, Rodríguez-Hernández MJ, Cordero E; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Transpl Int. 2014 Oct;27(10):1060-8.



The efficacy and cost-effectiveness of valacyclovir in cytomegalovirus prevention in solid organ transplantation.

Reischig T, Kacer M. See comment in PubMed Commons below. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2014 Dec;14(6):771-9.

Bir klinik çalışmada, sözlü valgansiklovir transplant alıcılarında (karaciğer dahil) organ CMV hastalığı hafif ve orta derecede tedavisi için intravenöz gansiklovirin kadar etkili oldu.

Pre-emptif vs. Profilaksi

- Az sayıda RKÇ
- Khoury et al: 98 renal transplant-valgansiklovir
- CMV hastalığı önlemede benzer etki
- Kliem et al: 148 renal transplant- gansiklovir
- Profilaksi grubunda 4. yılda greft korunması

Khoury JA, et al. Am J Transplant. 2006;6:2134-43.

Kliem V, et al. Am J Transplant. 2008;8:975-83.

Uzun profilaksi ile Geç Hastalık önlenebilir mi?

Olası Yararları:

- Hastalık azaltılabilir
- Greft sonuçlarını iyileştirebilir

Olası Zararları:

- Hastalığı daha da geciktirebilir
- Maliyet?
- Toksisite



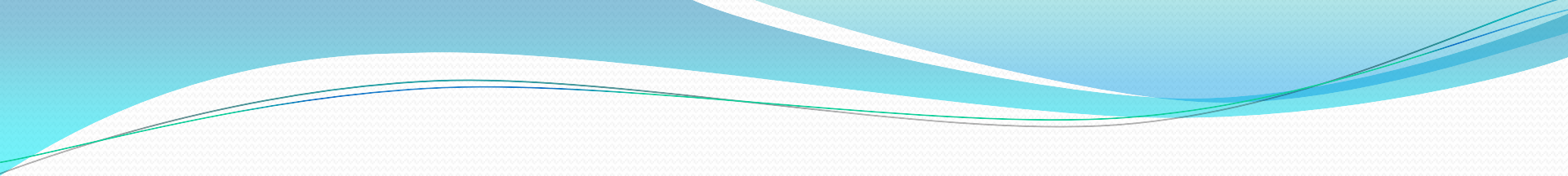
**ORGAN
BAĞIŞI**
**KARİKATÜR
YARIŞMASI**



Polyomavirüsler

- İnsan Polyomavirusleri papovavirus ailesinden, zarfsız, ikozahedral DNA virüsleridir
- Bu grupta BK virus (BKV), JC virus (JCV) ve Simian virus 40 (SV40) bulunmaktadır.
- Transplantasyon gibi immünsupresyon durumlarda veya gebelik sırasında virüs reaktif olabilir.

- Üriner epitel hücrelerinin sitolojik incelemesinde karakteristik "Decoy" hücreleri görülmesi,
- Elektron mikroskopisinde (EM) çekirdek içi insan polyomavirus partiküllerinin görülmesi,
- İnsan polyomavirus antijenlerinin ELISA ile saptanması,
- Gen amplifikasyonunun PCR ile saptanması.



Monitoring the BK virus in liver transplant recipients: a prospective observational study.

Demir OK, Aykan OV, Unek T, Sarioglu S, Sagol O, Astarcioglu I. 2014 Oct;12(5):429-36.
doi: 10.6002/ect.2013.0224. Epub 2014 Mar 28.

- **Kanda;**

- a- PCR ile periferik kandaki lökositlerde insan polyomavirus saptanması

- **Dokuda;**

- a- İmmunhistokimyasal boyama

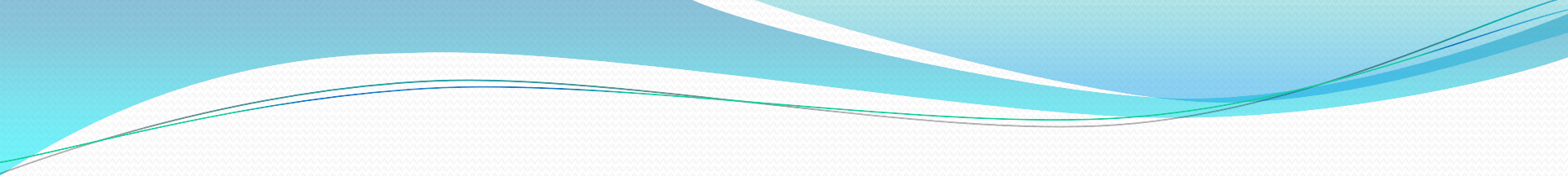
- b- İnsan fetus hücre kültürlerinde insan polyomavirus izolasyonu

- Solunum yoluna yerleşen virüs, viremi yaparak lenfositleri ve ardından böbreği infekte eder; periferik kan hücreleri, SSS, göz, kemikler, karaciğer, üst solunum yolu hücreleri, akciğer ve genital organlarda latent olarak kaldığı öne sürülmektedir
- Virüs sağlıklı kişilerde dahi zaman zaman reaktif olmaktadır (sıklıkla asemptomatik virüri şeklindedir)

- Viral genom böbreklerde herhangi bir etki oluşturmada n ömür boyu persistan kalabilir
- İmmünsupresyonu takiben, örneğ in böbrek transplantasyonunda olduğu gibi, reaktivasyon bütün hastaların yaklaşık 1/3'ünde gösterilebilmektedir
- İdrarla virüs çıkarma günler veya aylar boyunca böbrekte hiçbir işlev kaybı olmaksızın devam edebilir
- Transplant böbrek virüs taşınmasında rol oynayabilir

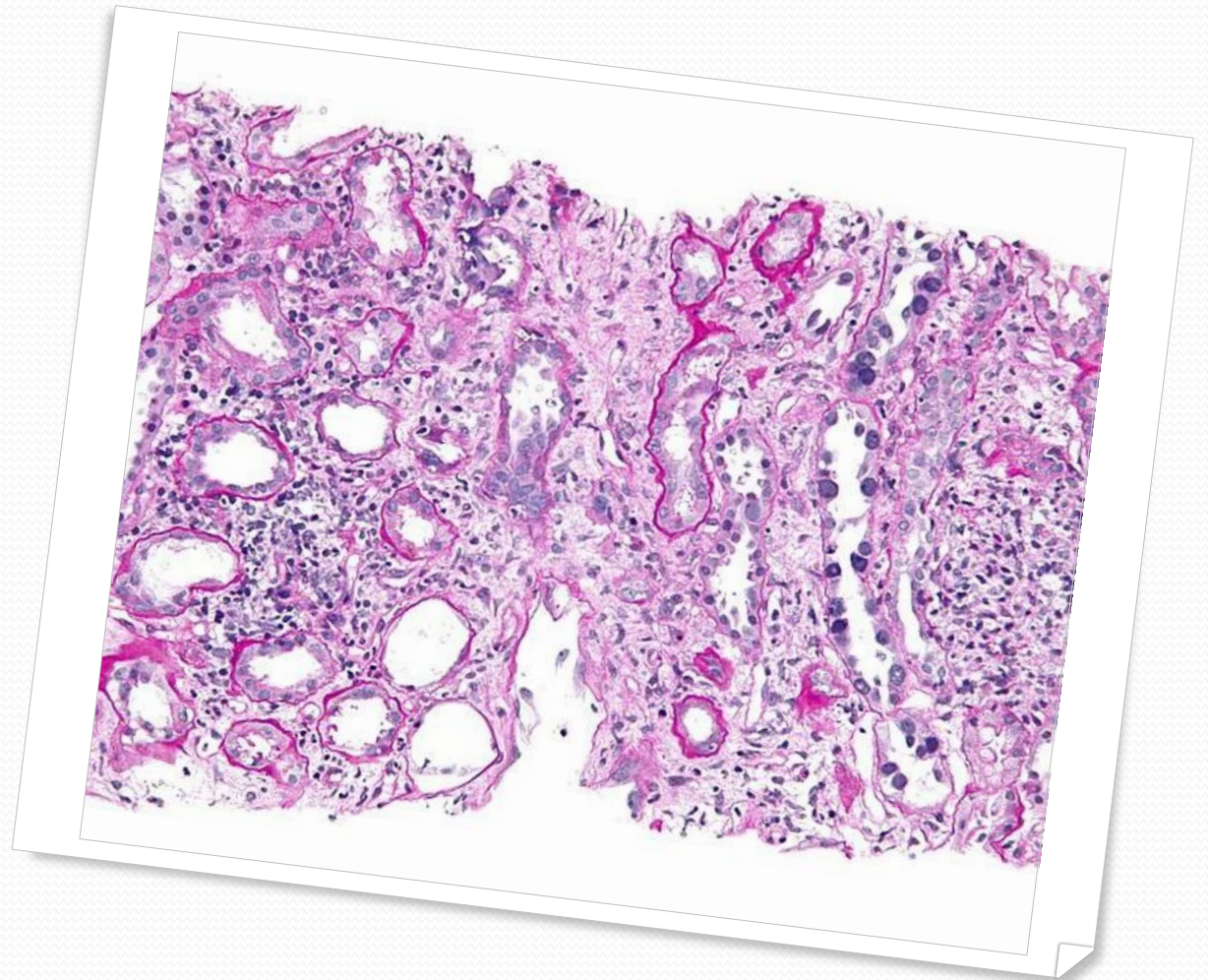
- BKV renal transplantlılarda en sık üreteral stenoza, kemik iliği transplantlılarda ise hemorajik sistide neden olur
- İmmün yetmezlikli konakta BK virüs reaktivasyonu; virüri, viremi, hematüri bulguları ile birlikte sonuçta üreteral ülserasyon ve stenoz, tubulointertisyel nefrit, hemorajik sistit, pnömoni, retinit, ensefalit gibi çeşitli klinik sendromlara yol açar

- Diğer organ transplantlarında üreteral stenoz, hemorajik sistit tanımlanmasına rağmen renal tutulum tanımlanmamıştır.
- Greftin aktif enfeksiyonu sonucunda böbrek transplant alıcılarında yaklaşık % 5 oranında greft fonksiyonlarında ilerleyici bozulma (BK virüs nefropatisi) meydana gelir.
- Son yıllarda BKV ilişkili böbrek patolojileri (BK nefropatisi-BKN) üzerinde sık durulmaktadır .
- Kullanıma giren daha güçlü immunosüpressif ilaçların, insidansı arttırdığından söz edilmektedir.

- 
- Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients.

- Decoy hücrelerinin görülmesi BK virüs infeksiyonu açısından % 100 duyarlılığa sahiptir, BK virüs nefropatisi için pozitif prediktif değeri %29 ve negatif prediktif değer % 100'dür.
- Bu nedenle idrar sitolojisi transplantasyondan sonra monitörize edilen hastalarda tarama testi olarak kullanılmaktadır.

POLYOMAVIRUS



JC Polyomavirüs

- Primer enfeksiyon çocukluk çağında (BK virüse göre biraz daha geç) görülmektedir ve popülasyonun yaklaşık % 75' i antikora sahiptir.
- Bu virüsle de böbreklerde hayat boyu süren bir persistanlık gözlenir.

JK Virüs

- JK virüs, immünsüprese konakta konuşma, görme, koordinasyon bozukluğu ve paralizi gibi ilerleyici nörolojik bulgularla karakterize progressif multifokal lökoensefalopati (PML) adlı letal bir hastalığa neden olmaktadır.
- Hastalıkta hedef hücre oligodendrositlerdir. Virüs miyelin üreten oligodendrositlerde litik enfeksiyona neden olur ve astrositleri transforme eder.
- PML latent olarak bulunan JCV' nin reaktivasyonu ile olabileceği gibi yeni ekzojen JCV enfeksiyonu sonucunda da gelişebilir.

- PML'de BOS bulguları normaldir ve antikor saptanmaz.
- Negatif sonuçlar BK virüs infeksiyonunu ekarte ettirmekte, pozitif sonuçlarda ise ileri testlerin yapılması gerekmektedir.
- Yapılan çalışmalarda idrar ve plazmadaki yüksek viral yük düzeylerinin BK virüs nefropatisi ile ilişkili olduğu bulunmuş, gereksiz biyopsilerin önüne geçebilmek için tanı algoritması oluşturulmuştur.

- PML bulgularının ortaya çıkmasından sonraki 6 ay içinde çoğu kez koma ve ölümlle sonuçlanır.

TEDAVİ

- Transplant alıcılarında polyomavirus enfeksiyon tedavisinde en önemli protokol immunsupresif tedavi dozunun azaltılması ve destekleyici tedavidir.
- PVAN tedavisinde önce takrolimus ve sirolimus dozunda azaltma mikofenolat mofetil dozunda azaltma eğer graft fonksiyonlarını stabilize edilemezse MMF'nin tamamen kesilmesi önerilmektedir.
- Leflunomid'in etkili olduğu belirtilmektedir.

Randhawa P.Polyomavirus infections.

EBV

- Solid organ nakli alıcıları:
- İmmunsupresyon amaçlı siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı EBV enfeksiyonu riskini artırır. Özellikle hasta EBV seronegatif ve verici pozitifse klinik enfeksiyöz mononükleoz gelişimi ve ardından da LPH gelişim riski belirgin artar.

EBV

- Adölesan yaş grubunda seropozitiflik oranı % 40-90 arasında değişen, toplumda yaygın görülen bir herpes virüsüdür.
- EBV halsizlik, ateş, lenfadenopati ve hepatomegali ile karakterize, benign lenfoproliferatif bir hastalık olan enfeksiyöz mononükleoz etkenidir.
- Bununla birlikte enfeksiyon sıklıkla subklinik geçirilir.

- EBV ayrıca Burkitt lenfoma ve nazofarinks kanseri ve çeşitli lenfoproliferatif hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur.
- Primer infeksiyonu takiben virüs az sayıda B lenfositte yaşam boyu latent kalır.
- Post transplant lenfoproliferatif hastalık kendiliğinden iyileşen lokalize lezyonlardan çoklu organ tutulumu olan sepsis ya da non-Hodgkin lenfomayı andıran hastalık tablolarına kadar geniş spektrumda olabilmektedir.

- Transplantasyon öncesi EBV seropozitif alıcılarda; transplantasyondan sonra 3. ayda EBV spesifik sitotoksik T lenfosit yanıtını çok zayıf olduğu ve bunun ancak 6. ayda düzeldiği; bu dönemin (3-6 aylar arası) posttransplantasyonel lenfoproliferatif hastalık açısından özellikle kemik iliği transplantasyonu-kök hücre transplantasyonu alıcılarında en riskli dönem olduğu bildirilmektedir.

- EBV negatif posttransplant lenfoproliferatif hastalıkların genellikle geç başlangıçlı ve kötü prognozlu olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda immünsupresyonun azaltılması tek başına yeterli bir tedavi olmadığı gibi rituksimab içeren kombine kemoterapilerle daha agresif tedaviler gerekli olmaktadır

- Epstein-Barr Virus-Negative Post-Transplant Lymphoproliferative Diseases: Three Distinct Cases from a Single Center.

Şule Mine Bakanay, Gülşah Kaygusuz, Pervin Topçuoğlu, Şule Şengül, Timur Tunçalı, Kenan Keven, Işinsu Kuzu, Akın Uysal, Mutlu Arat. Three Distinct Cases from a Single Center. Turk J Hematol. 2014; 31(1): 79-83

WHO 2008 posttransplant lenfoproliferatif hastalık sınıflaması

Erken Lezyonlar

- Plazmositik hiperplazi
- İnfeksiyöz mononukleoz benzeri PT-LPH
- Polimorfik PT-LPH
- Monomorfik PT-LPH (B ve T/NK hücre tipleri)
- Klasik Hodgkin lenfoma tipi PT-LPH

- ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts.
European perspective on human polyomavirus infection,
replication and disease in solid organ transplantation.

Hirsch HH, Babel N, Comoli P, Friman V, Ginevri F, Jardine A, Lautenschlager I, Legendre C, Midtvedt K, Munoz P, Randhawa P,

Rinaldo CH, Wieszek A; 2014 Sep;20 Suppl 7:74-88. doi: 10.1111/1469-0691.12538.

200.000 solid organ transplantasyonu

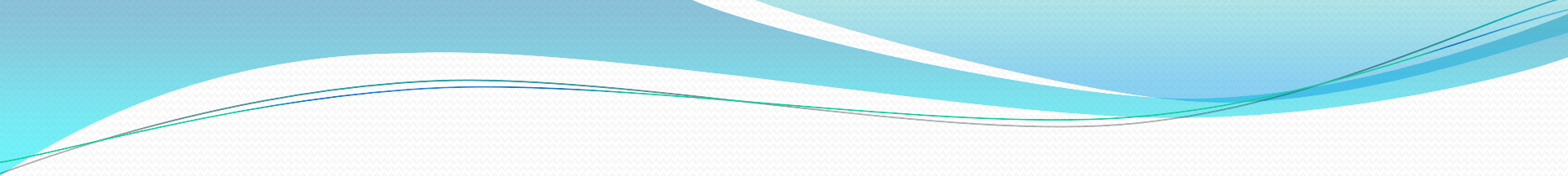
- 42 Avrupa ülkesi, 271 merkez
- EBV-TLD görülme sıklığı:
- Kalp-akciğer nakli (%42.7) en sık
- Karaciğer nakli (%21.8)
- Kalp nakli (%16)
- Böbrek nakli(%10.3)
- Mortalite %25-48

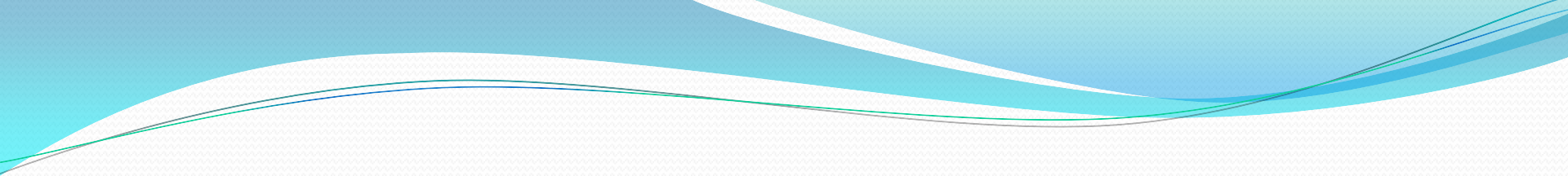
Risk Faktörleri: EBV duyarlı transplant reseptörleri

- 5 yaş altı
- Transplantasyon sonrası ilk 12 ayda PTLD görülenler
- Yüksek etkili (ATG ,OKT3 gibi) immunsupresif tedavi

- **Management of post-transplant Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disease in solid organ and hematopoietic stem cell recipients.**

antiviral agents such as acyclovir and ganciclovir, alone, or in combination with immunoglobulins, have not been proven efficacious in the treatment of EBV-related PTLD. Anti-B-cell and anti-CD20 (Rituximab) at a dose of 375mg/m² weekly for four weeks is also recommended with intravenous Ig(IVIG) below 500mg/dL

- 
- **Multicenter comparison of laboratory performance in cytomegalovirus and Epstein-Barr virus viral load testing using international standards.**

- 
- Characteristics of Epstein-Barr viraemia in adult liver transplant patients: a retrospective cohort study.

Halliday N, and all. 2014 Aug;27(8):838-46. doi: 10.1111/tri.12342. Epub 2014 May 24.

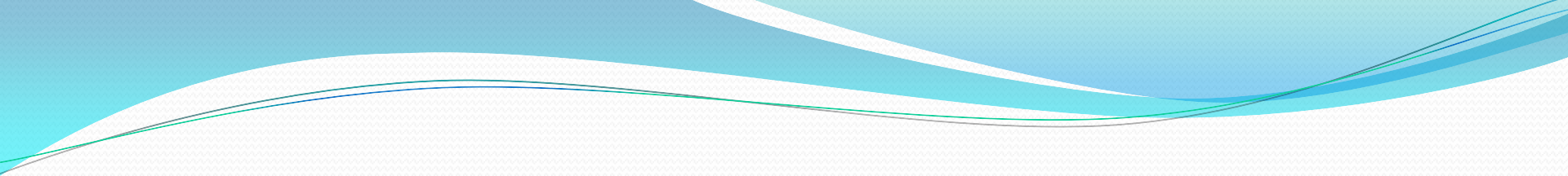
Herpes Simplex Virus (HSV)

- İki farklı antijenik tipi olan HSV sağlıklı kişilerde orolabial ve genital lezyonlardan izole edilmektedir.
- Transplant alıcılarında mukokütanöz HSV hastalıklarının başlangıcı immüno kompetan konaktan farklı değildir. Ancak yetersiz immün yanıt nedeniyle herpetik lezyonlarda daha uzun süre virüs saçılımı daha fazla invazyon daha yavaş iyileşme söz konusudur ve generalize veya yaygın HSV enfeksiyonu gelişme riski vardır.
- İmmün yetmezlikli hastalarda yaygın HSV hastalık tablosu sıklıkla fatal seyretmektedir.

- Seropozitif hastaların büyük çoğunluğunda transplantasyon sonrası reaktivasyon gelişmektedir.
- HSV infeksiyonlarının çoğunda lezyonlar tipiktir ve laboratuvar tanısı gerektirmeyebilir. Ancak özellikle immün yetmezlikli konaklarda klinik tanı yeterli olmayabilir.
- Tanıda hücre kültürleri, direk boyama yöntemleri ve PCR gibi moleküler testler kullanılmaktadır.
- Transplant alıcılarında HSV enfeksiyonlarının çoğu reaktivasyon sonucu geliştiğinden seroloji tanı için yetersiz kalmaktadır.
- Asiklovir ile profilaksi uygulaması başladığından bu yana HSV ye bağlı komplikasyonlar çok azalmıştır.

KDIGO-2009

- Invasive herpes zoster be treated (1B) with intravenous acyclovir and a temporary reduction in the amount of immunosuppressive medication (1C)
- We recommend that intravenous acyclovir continue until the patient has a clinical response, (1B) then switch to an appropriate oral antiviral agent (e.g., acyclovir, valacyclovir, or famciclovir) to complete a total treatment duration of 14-21 days. (2D)

- 
- **Evaluation of herpes simplex virus infection morbidity and mortality in pancreas and kidney-pancreas transplant recipients.**

Netchiporouk E, Tchervenkov J, Paraskevas S, Sassdeville D, Billick R. 2013 Nov;45(9):3343-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.05.002.

KDIGO-2009

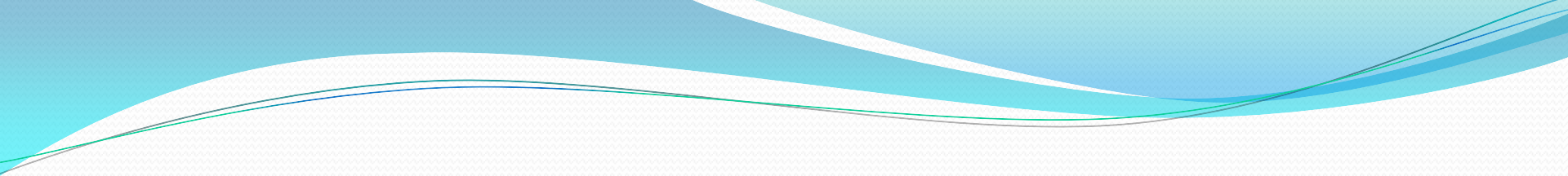
active varicella zoster infection (1D): varicella zoster immunoglobulin (or intravenous immunoglobulin) within 96 h of exposure (1D);

if immunoglobulin is not available or more than 96 h have passed, a 7-day course of oral acyclovir begun 7-10 days after varicella exposure. (2D)

HBV ve HCV

- Kronik HBV ve HCV enfeksiyonları karaciğer yetmezliğine neden olarak karaciğer transplantasyonu gerektirmektedir.
- Uygun profilaksi ve tedavi yapılmadığında karaciğer transplant alıcılarında HBV rekürrensi % 75-80 dolaylarındadır ve bu da greft ve hasta sağ kalımını olumsuz yönde etkilemektedir.
- Karaciğer transplantasyonu sonrasında rekürren HBV enfeksiyonu için en önemli risk faktörü transplantasyon sırasındaki HBV yüküdür.

- Kronik böbrek yetmezliği sırasında aşı uygulamasının mümkün olması nedeniyle böbrek transplantasyonu sonrasında HBV enfeksiyonu önemli oranda azalmıştır.
- Böbrek transplant alıcılarında kronik karaciğer hastalarının en önemli nedeni HCV'dir. HCV seropozitif böbrek transplant alıcılarında karaciğer sirozu nedeniyle ölüm daha sıktır.
- Serolojik testler transplant alıcılarında yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle klinik veya biyokimyasal olarak karaciğer hastalığı bulgusu olan transplant alıcılarında HCV RNA araştırılması önerilmektedir.

- 
- We suggest that all HBsAg-positive KTRs receive prophylaxis with tenofovir, entecavir, or lamivudine. (2B)

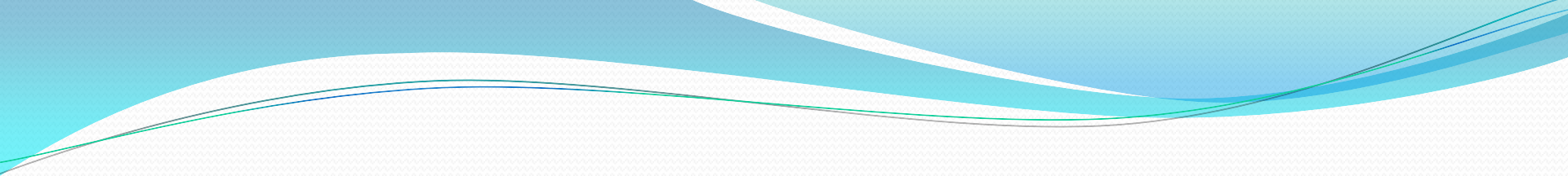
- Reduced varicella-zoster-virus (VZV)-specific lymphocytes and IgG antibody avidity in solid organ transplant recipients.

Prelog M, Schönlaub J, Jeller V, Almanzar G, Höfner K, Gruber S, Eiwegger T, Würzner R. 2013 May 7;31(20):2420-6. doi:

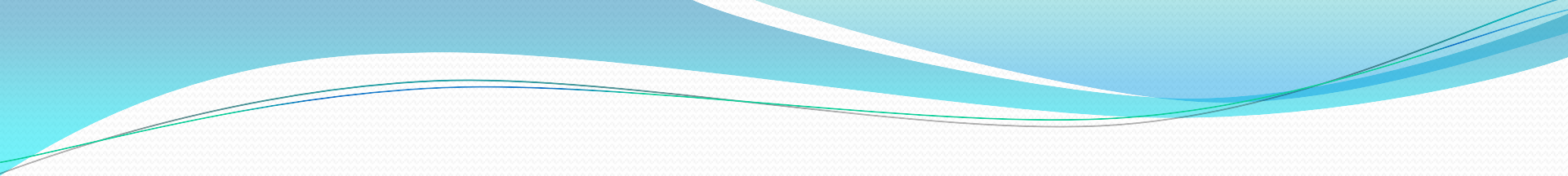
10.1016/j.vaccine.2013.03.058. Epub 2013 Apr 10.

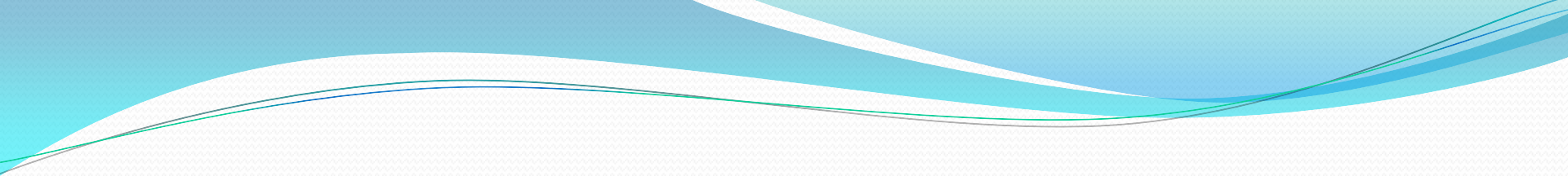
Adenovirus

- Herpes virüsler gibi adenovirüsler de primer enfeksiyondan sonra latent olarak kalır ve immünsüpresyon hastalığının ortaya çıkışını kolaylaştırır.
- Enterik enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu yanı sıra konjunktivite neden olabilir.
- İmmünsüpresse olgularda tip 11 yaygın olarak hemorajik sistit ve pnömoniye neden olur.
- Enfeksiyonlar genelde kemik iliği transplantları ve ağır kemoterapi alan olgularda tanımlanmıştır.
- Allograft tutulumu nadirdir.

- 
- Disseminated adenovirus infection in kidney transplant recipient.

Dawood US, Nelson A, Wu D, Otto S, Russ GR. 2014 Apr;19 Suppl 1:10-3. doi: 10.1111/nep.12192.

- 
- Solid organ transplant donors with central nervous system infection.
 - Batı Nil Virusu 1 hastada tespit edilmiş.

- 
- A patient self-collection method for longitudinal monitoring of respiratory virus infection in solid organ transplant recipients.



TEŞEKKÜR EDERİM...

