

**SOLID ORGAN
TRANSPLANTASYONLARINDA
İMMÜN MONİTORİZASYON**

Ali ŞENGÜL

MEDICALPARK ANTALYA HASTANE KOMPLEKSİ
İMMÜNOLOJİ BÖLÜMÜ

Organ nakli umudu



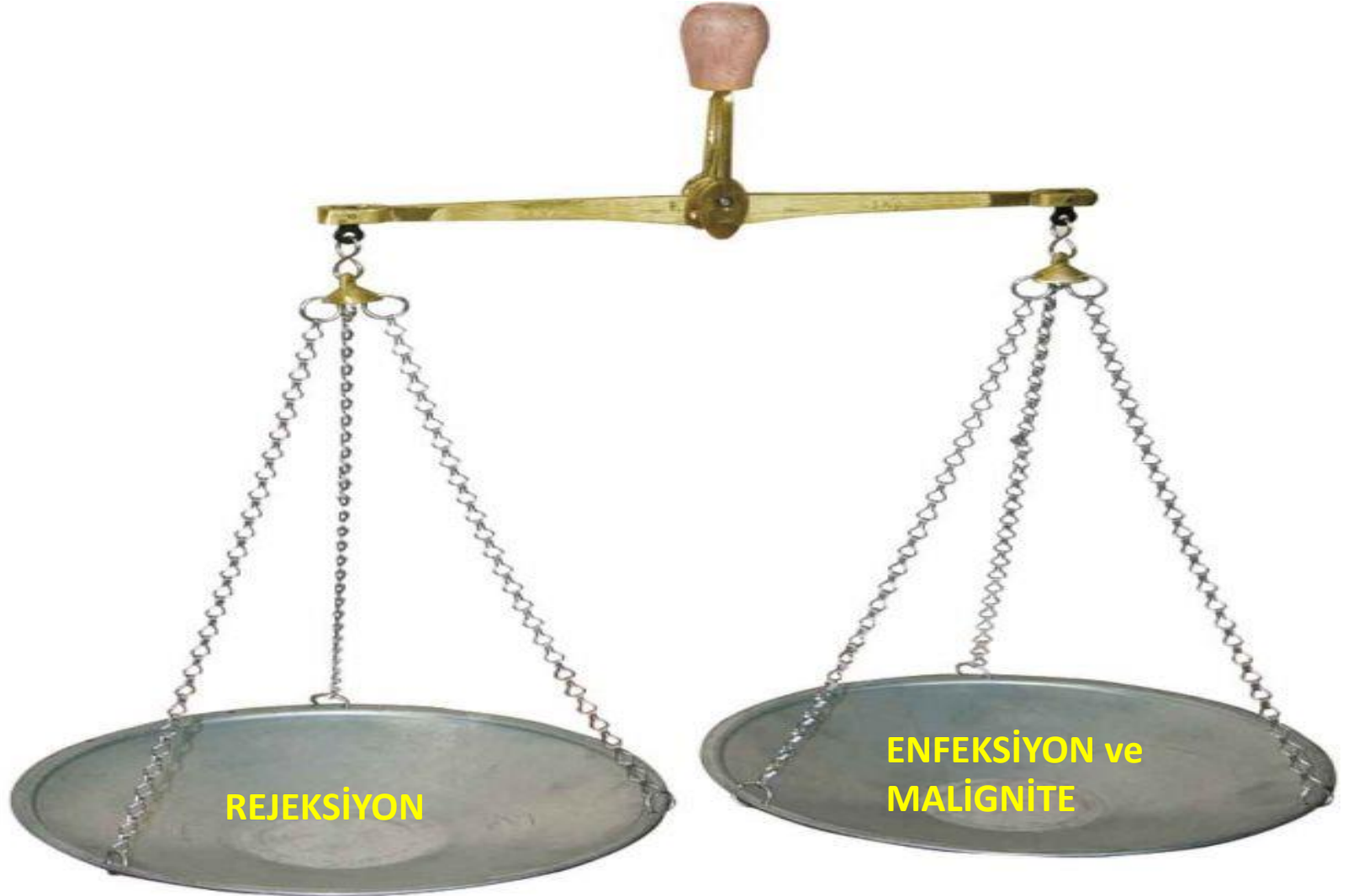
Başarılı Operasyonlar...



Hayaller ve Komplikasyonlar ?



İmmün sistem



Rejeksiyon





avdır'ın ölümünde ve hastaneye ceza yok

versitesi'nde çift
li gerçekleştirilen
pen hafta ölümü-
un Sağlık Bakan-
u Nakli Bilimsel
tı, "ölümde tıbbi
kanaatine vardı.
cu Nakli Bilim-
yonu dün olağa-
rulun üyesi olan

Prof. Dr. Özkan, kendi hastasıyla ilgili bilgi ██████████ en sonra dışarıda bekledi. Değerlendirmeler sonucu, nakil operasyonu ve sonrası erken dönem takiplerinin tıbbi gereklere uygun yürütüldüğü kanaatine vardı. Hastanın ölümüne ise bağışıklık sistemini baskılayıcı tedaviler ve sonucunda gelişen enfeksiyonların yol açtığı kaydedildi. ANKARA

İmmün Baskılanma

- **Fırsatçı İnfeksiyonlar**
 - Viruslar
 - Bakteriler
 - Mantarlar
 - Parazitler
- **Fırsatçı Maligniteler**
 - Kaposi Sarkomu
 - Lenfomalar
 - V.b.

Ne yapıyoruz?

- İlaç düzeyi takibi.
- Organın fonksiyonuna yönelik tetkikler.
- Anti infektif Profilaksi,
- Pasif bağışıklama,
- Periyodik infeksiyon etkeni taramaları
 - CMV, BKV, Galaktomannan v.b.

İmmün sistem?

- Doğal ve edinsel immün yanıtta hem solubl hem de membrana bağlı bir dizi sinyal reseptör ve mediatörleri rol oynamaktadır.
- Kullanılan immünosupressif ajanların da birçoğu bu reseptör ya da mediatörleri hedef almaktadır.
- Kullanılacak parametreler:
 - Mümkün olduğunca duyarlı,
 - Yeterince özgül,
 - Yüksek oranda tekrarlanabilir,
 - Kısa sürede sonuç verebilir,
 - Kolay ulaşılabilir olmalıdır.

Yapılacak incelemeler

- “Patojene özgü olmayanlar”
- “patojene özgü olanlar” olarak iki grupta toplanabilir.

Yapılacak incelemeler

- “Patojene özgü olmayanlar”
 - Ig düzeyleri,
 - Kompleman aktivasyonu,
 - Lenfosit alt grupları,
 - Solubl CD30,
 - Nonspesifik mitojenlere yanıt (ATP, Timidin v.b.)
- “patojene özgü olanlar”
 - Patojene spesifik (CMV, EBV, BK polyoma virüs v.b.) Th1 etkili sitokin yanıtı (IFN- γ , TNF- α v.b) kullanılır.
 - Patojene spesifik intrasellüler ATP salınımı yanıtı.

Serum immünoglobulin seviyeleri

- Hipogammaglobülinemi komplikasyonu
- olguların:
 - %15'inde ciddi (IgG<400mg/dl)
 - %39'unda orta derecede (IgG: 400-700mg/dl)
- Opsonizasyon, kompleman aktivasyonunda bozulma
- Antijen nötralizasyonunda yetersizlik
- Sonuçta kapsüllü bakterilerin eliminasyonunda bozulma
- Ucuz ve kolay takip edilebilir.
- Eksikliğinde rejeksiyon riski oluşturmadan kolayca replasmanı yapılabilmektedir.

Serum Kompleman komponentleri

- Opsonizasyon
- Hücre lizisi
- Anaflatoksin ve inflamasyon.

NASIL?:

- CH50
- C3, C4 düzeyleri (Rejeksiyon? İnfeksiyon?)
- TCC
- MBL

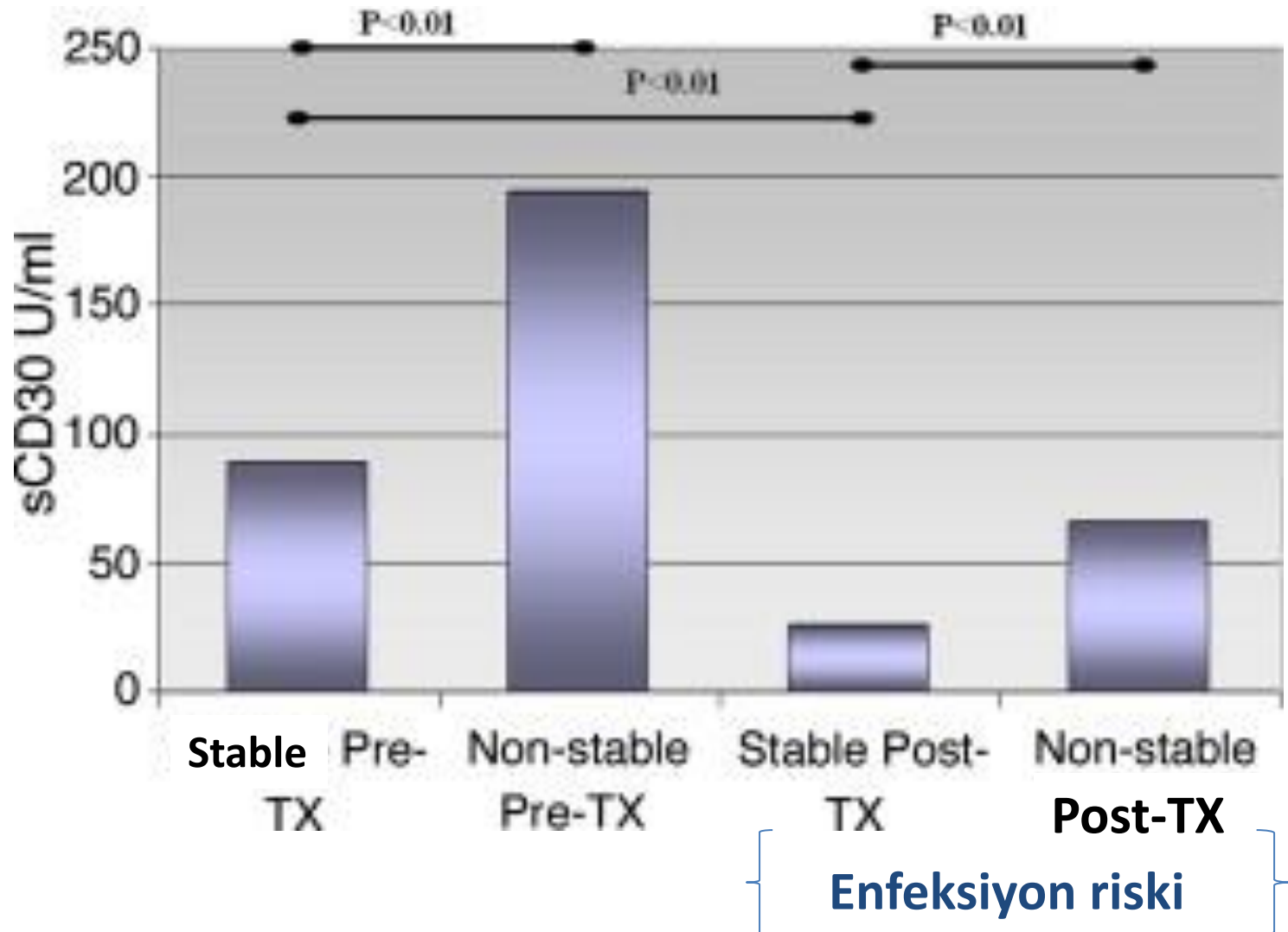
Periferik kan lenfosit alt grupları

- Tıpkı HIV enfeksiyonlu hastaların takibinde olduğu gibi CD3+, CD4+ ve CD8+ hücre sayılarının takibi bu hastalarda fırsatçı enfeksiyonlardan korunma için büyük fayda sağlamaktadır
- Özellikle CD4+ hücre sayısının $<200/mm^3$ olması halinde başta pneumocystis jiroveci pnömonisi olmak üzere ağır fırsatçı enfeksiyonlar görülmektedir.

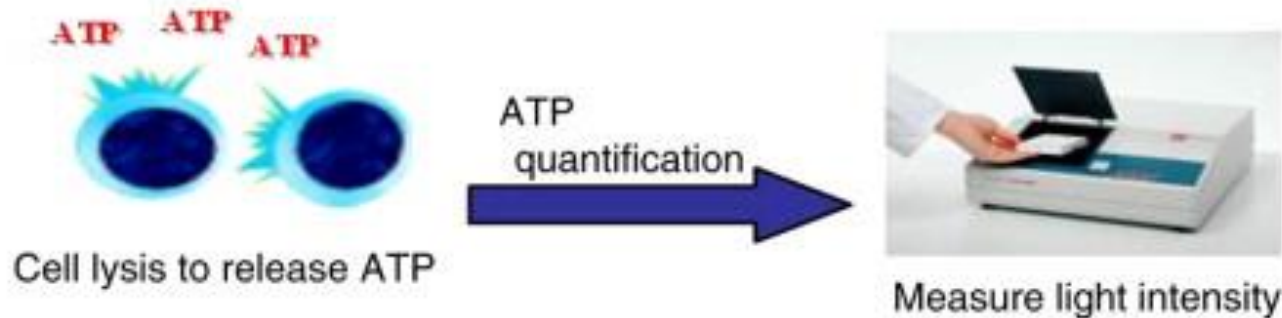
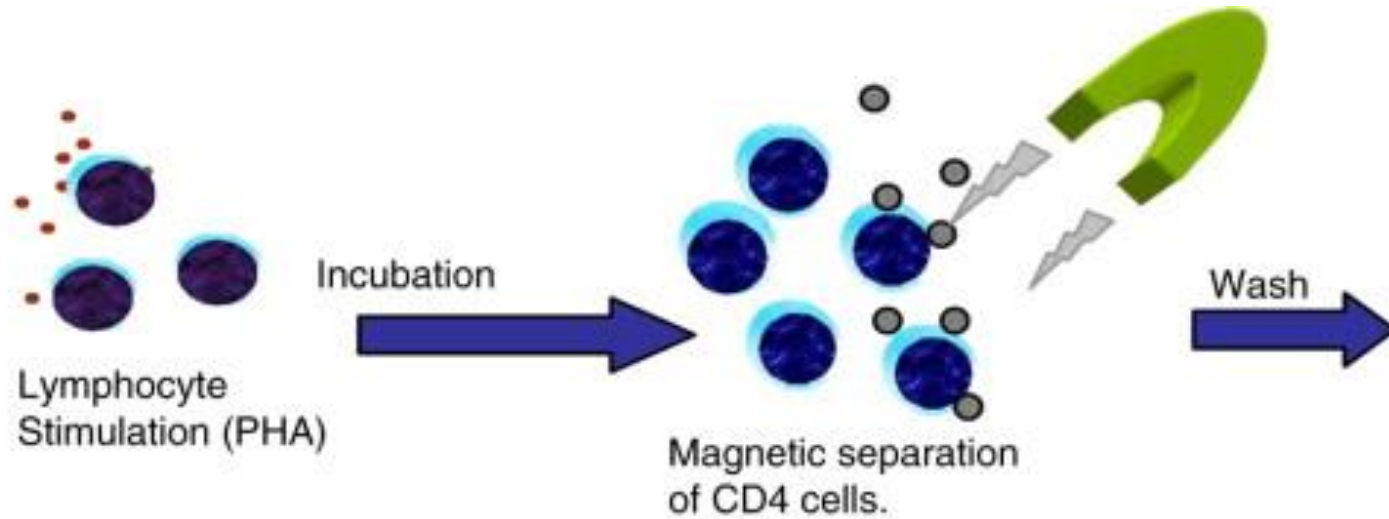
Soluble CD30

- TNF superaillesine bağlı transmembran glikoprotein yapısında bir hücre yüzey molekülüdür.
- Th1 ve Th2 yanıtlarının regülasyonunda rol oynar
- T hücre hafızasının oluşumunda rol oynar.
- Bu molekülün soluble formunun (sCD30) serum konsantrasyonlarının T hücre aktivasyon göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.
- Henüz yeterince çalışma olmamakla birlikte Transplantasyon öncesi yüksek sCD30 seviyeleri rejeksiyon riskini işaret ederken, <90 IU/ml seviyeleri infeksiyon riskinde artışa işaret etmektedir. Transplantasyon sonrası takiplerde de pnömoni insidansı ile düşük sCD30 konsantrasyonları arasında ilişki gösterilmiştir.

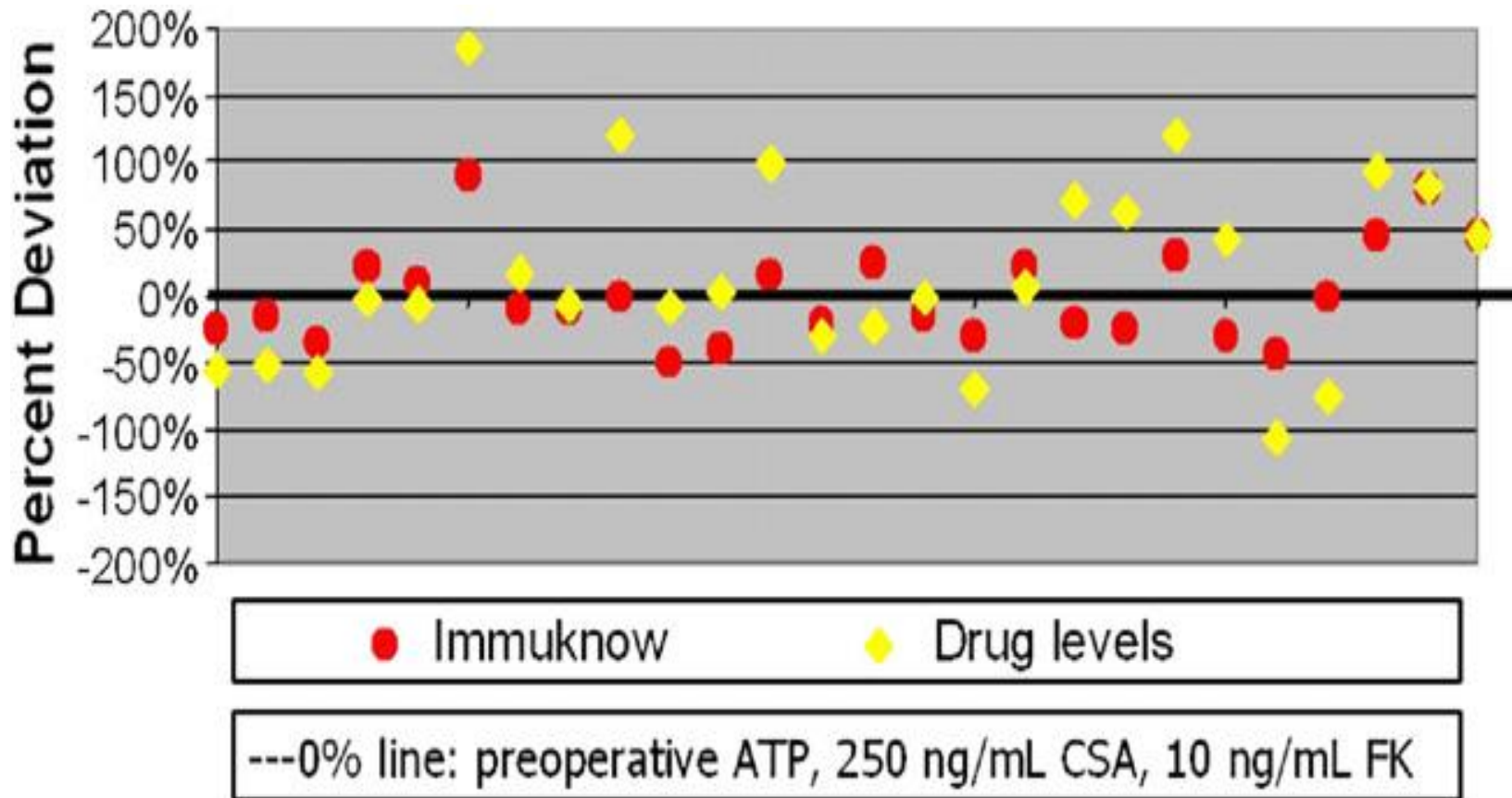
REJEKSİYON ve sCD30



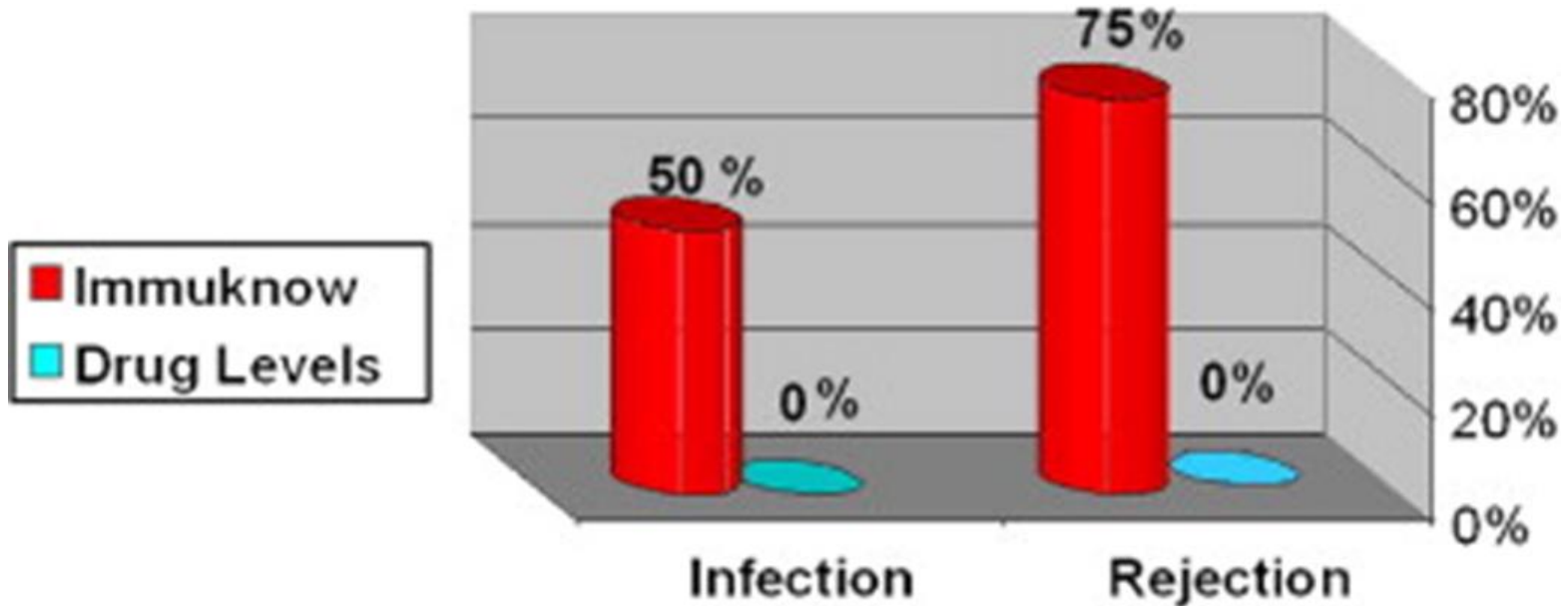
Uyarılmış CD4⁺ T Hücrelerinde İntrasellüler ATP Konsantrasyonu



Uyarılmış CD4⁺ T Hücrelerinde İntrasellüler ATP Konsantrasyonu



Uyarılmış CD4⁺ T Hücrelerinde İntrasellüler ATP Konsantrasyonu



Infection

Immuknow: in $\frac{1}{2}$ of instances $>50\%$ (mean 65%) decrease from baseline

Drug levels: in no instance $>50\%$ elevation over baseline

Rejection

Immuknow: in $\frac{3}{4}$ of instances $>50\%$ (mean 75%) elevation over baseline

Drug levels: in no instance $>50\%$ decrease from baseline

Preceding the rejection: In search for a comprehensive post-transplant immune monitoring platform

Yapılacak incelemeler

- “Patojene özgü olmayanlar”
 - Ig düzeyleri,
 - Kompleman aktivasyonu,
 - Lenfosit alt grupları,
 - Solubl CD30,
 - Nonspesifik mitojenlere yanıt (ATP, Timidin v.b.)
- “patojene özgü olanlar”
 - Patojene spesifik (CMV, EBV, BK polyoma virüs v.b.) Th1 etkili sitokin yanıtı (IFN- γ , TNF- α v.b) kullanılır.
 - Patojene spesifik intrasellüler ATP salınımı yanıtı.

CMV-Özgün immün yanıt

- IFN- γ üreten CMV-spesifik CD8+ T hücreleri CMV viremisini baskılamada temel rol oynamaktadırlar.
- ELISPOT ya da Quantiferon-CMV testi ile hastanın lenfositleri viral proteinlerle inkübe edildikten sonra IFN- γ düzeyi ölçülmektedir.
- Flow sitometrik olarak hücre içi sitokin tayini de bu amaçla kullanılabilen yöntemlerden biridir.
- Son yıllarda kullanıma giren bir yöntem de flow sitometrik olarak CMV tetramer testi ile CMV spesifik sitotoksik T lenfosit sayımıdır.

Biz Ne Yapıyoruz?

- Yüksek rejeksiyon riskli hastalarda ATG tedavisinin takibinde CD3 takibi
- CD3 sayısı $<10/\text{mm}^3$ tutulmaya çalışılmakta
- Enfeksiyon riski? (CMV DNA, galaktomannan...)
- MASRAF???
- Profilaksi harcamaları?

SONUÇ

- Transplantasyonlu hastalarda düzenli aralıklarla yapılacak immün monitorizasyon , bu hastaların hem rejeksiyonlardan korunmasını ve hem de infeksiyonlardan korunmasını sağlayabilir.
- Sadece immünosupressif ilaç düzeyleri ile takip hem organ kayıplarına, hem de mortalite ve morbidite artışına yeterince engel olamamaktadır.
- İmmün monitorizasyon masrafından kaçınmak asla ekonomi sağlamamaktadır

TEŞEKKÜRLER