



NAKİL İLİŞKİLİ İNFEKSİYONLARDA SICAK KONULAR

İMMÜNOSUPRESYONUN NABZINI TUTAN VİRUS:
TTV NİN YERİ VE GELECEĞİ

Dr Vildan AVKAN-OĐUZ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.
ANKARA, EYLÜL 2025

Sunum planı



- Immunité / Immunsupresyon
- Immunsupresif ilaçlar
- TTV - immün sistem
- SOT-TTV ; Nakledilen organa göre
Randomize kontrollü çalışmalar
Türkiye'deki çalışmalar

İmmünite / İmmünespresyon

İmmünite :

İnsan vücudunun kendi doku ve organlarına zarar verebilecek etkenlere karşı direnç gösterme yeteneği

- Mekanik Bariyerler
Deri - Mukozalar
- Fagositer Sistem
- Hücresel Bağışıklık
- Humoral Bağışıklık



Immunité / Immunsupresyon



Bağışıklık sistemi ya da immün sistem doğada karşılaştığı bakteri, virüs, mantar, parazit ve yabancı maddelere karşı konakçı 3 basamakta savunur;

Fark et- Savun - Kaydet

1. Vücudumuz için yabancı olduğunu fark eder
2. Bunlara karşı savunmayı sağlar
3. Bir daha unutmamak üzere hafızasına kaydeder

Immunsupresyon

İmmunitenin herhangi bir aşamasında yanıtın baskılanması

Kalıtımsal; Genetik defektler

Fiziksel durum; Gebelik, Yaş

Kronik Hastalıklar ; KBY, DM, Siroz

Kazanılmış; Hematolojik hast., HIV,

Tıbbi tedaviler;

Kemoterapi, Radyasyon, Steroid kullanımı

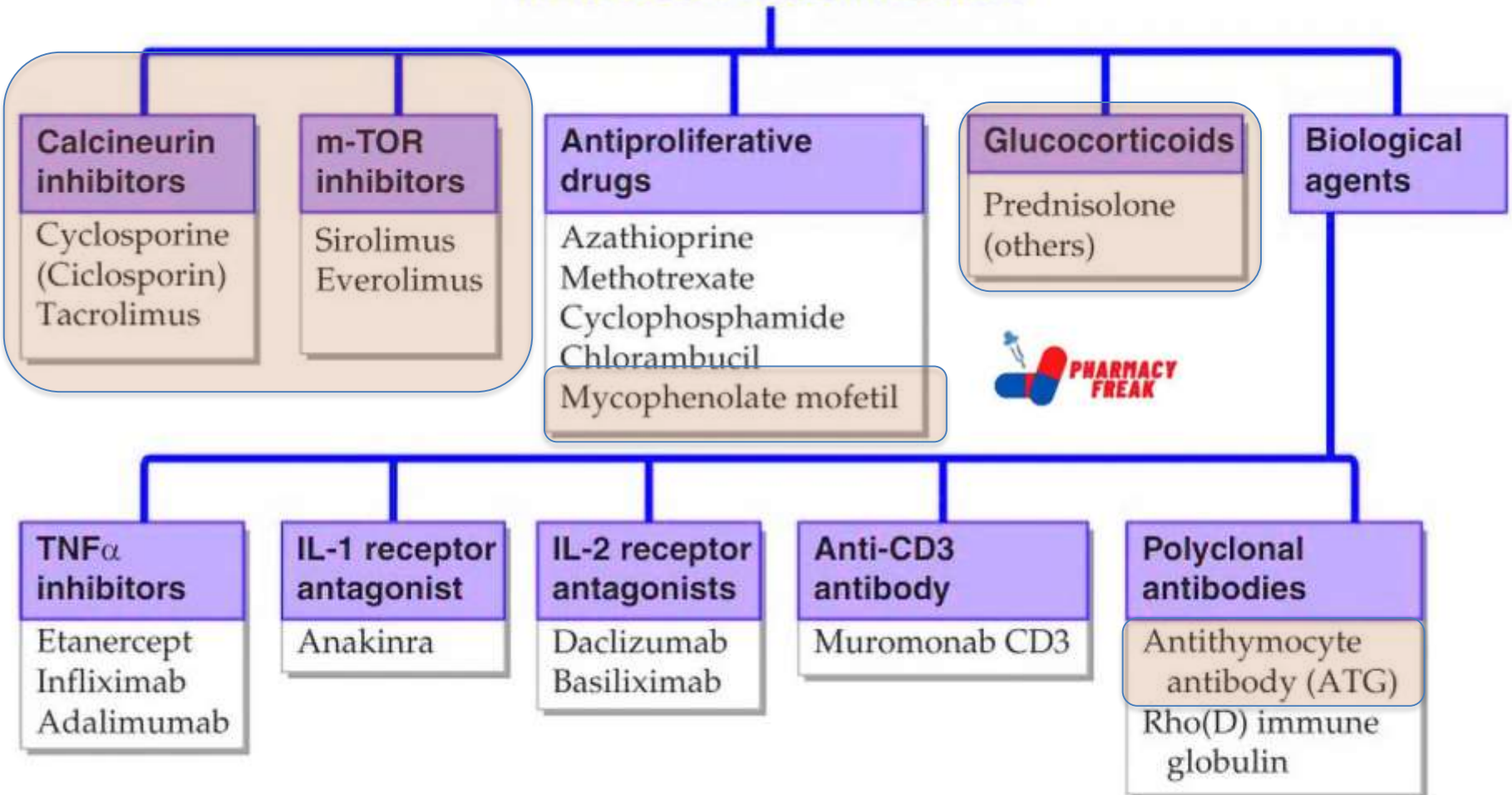
Nakil öncesi ve sonrası kullanılan tedaviler

İmmünesupresyon



İmmünsupresif ilaçlar

IMMUNOSUPPRESSANT DRUGS



İmmüsupressif ilaçlar

İmmüsupresif Ajan	Ticari Ad	İdame Tedavi Dozu	Yaygın Görülen Yan Etkiler	Uyarılar / Dikkat Edilecek Durumlar
Siklosporin A	Sandimmun® Cyclosporine®	5 mg/kg/g 10 mg/kg/g	Renal disfonksiyon Titreme Kıllanma Hipertansiyon Dişeti hiperplazisi	-Nefrotoksisite -Hepatotoksisite - <u>Enfeksiyon ve lenfomaya yatkınlık</u> -Siklosporin kan düzeyinin izlenmesi -Gebelik kategori C
Siklosporin Kapsül ve Oral Solüsyon	Neoral® Gengraf® Cyclosporine®	Önerilen başlangıç dozu Böbrek transplantasyonu; 9±3 mg/kg/g Karaciğer transplantasyonu; 8±4 mg/kg/g Kalp transplantasyonu; 7±3 mg/kg/g Doz daha sonra siklosporin kan düzeyine göre ayarlanır.	Renal disfonksiyon Titreme Kıllanma Hipertansiyon Dişeti hiperplazisi Hiperkalemi Hiperüremi Ensefalopati	-Nefrotoksisite -Hepatotoksisite - <u>Enfeksiyon ve lenfomaya yatkınlık</u> -Siklosporin kan düzeyinin izlenmesi -Gebelik kategori C
Takrolimus	Prograf®	Böbrek transplantasyonu; 0.2 mg/kg/g Karaciğer transplantasyonu; 0.10 – 0.15 mg/kg/g	Titreme Baş ağrısı Diyare, Bulantı Hipertansiyon Hiperglisemi, Diabetes mellitus Renal disfonksiyon Parestezi Hipomagnezemi Hiperlipidemi	-Nefrotoksisite, Hepatotoksisite -Hiperkalemi - <u>Enfeksiyon ve lenfomaya yatkınlık</u> -Posttransplant diabetes mellitus insidansını artırır. -Renal yetmezliği olan hastalarda düşük doz kullanılmalıdır. -Miyokard hipertrofisi açısından dikkatli olunmalıdır. -Tacrolimus kan düzeyi izlenmelidir. -Gebelik kategori C

İmmüsupressif ilaçlar



İmmüsupresif Ajan	Ticari Ad	İdame Tedavi Dozu	Yaygın Görülen Yan Etkiler	Uyarılar / Dikkat Edilecek Durumlar
Prednizolon	Deltasone® Deltacortril® Codelton®	Yetişkinlerde; 0.1 mg/kg/g – 2 mg/kg/g Çocuklarda; 0.25 mg/kg/g – 2 mg/kg/g	Sodyum ve su retansiyonu Potasyum kaybı Hipokalemi alkaloz Hipertansiyon Hiperglisemi, Hiperlipidemi Kilo artışı Kas zayıflığı Osteoporoz, aseptik nekroz Peptik ülser Yara iyileşmesinde gecikme Terlemede artış Kıllanma, Akne Baş ağrısı, Unutkanlık Katarakt, glokom	-İnsülin ya da oral antidiyabetik kullanımını gerektirebilir. -Gözle ilgili önemli sekonder enfeksiyonlara sebep olabilir. -Hipotroidi, siroz, herpes simplex, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve ülseratif koliti olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. -Tedavi süresince psikolojik rahatsızlıklara neden olabilir. <u>-Enfeksiyona yatkınlığı artırır.</u>
OKT3	Orthoclone OKT®3	5 mg/g intravenöz (10-14 gün boyunca)	Yüksek ateş, Üşüme, titreme Dispne, Wheezing Bulantı-kusma, Diyare Göğüs ağrısı, Baş ağrısı Taşikardi, hipertansiyon Herpes simplex enfeksiyonu	- <u>Enfeksiyon ve neoplazme yatkınlığı artırır.</u> -Anafilaktik reaksiyonlara karşı dikkatli olunmalıdır. -Nöbet, ensefalopati gibi nöropsikiyatrik olaylara karşı dikkatli olunmalıdır. -Sitokin salınım sendromuna karşı dikkatli olunmalıdır. -Kardiyopulmoner resüsitasyona hazırlıklı olunmalıdır. -Gebelik kategori C
ATG (tavşan)	Thymoglobulin®	1.5 mg/kg/g, 7-14 gün süreyle intravenöz kullanılır.	Yüksek ateş Titreme Lökopeni , Trombositopeni Abdominal ağrı, baş ağrısı Dispne Halsizlik Dermatolojik reaksiyonlar	-Anafilaksiye karşı dikkatli olunmalıdır. - <u>Enfeksiyon lenfoma nötropeni yatkınlığı artırır.</u>

İmmüsupressif ilaçlar

İmmüsupresif Ajan	Ticari Ad	İdame Tedavi Dozu	Yaygın Görülen Yan Etkiler	Uyarılar / Dikkat Edilecek Durumlar
Azatiopurin	Imuran®	1 mg/kg/g 3 mg/kg/g	Lökopeni Enfeksiyon Bulantı-kusma Neoplazi Hepatotoksisite	-Ciddi miyelosupresyon -Ciddi enfeksiyon -Gastrointestinal hipersensitivite reaksiyonu -Aralıklı kan sayımı yapılmalıdır. -Gebelik kategori D
Mikofenolat mofetil	CellCept®	2000 mg/gün, kortikosteroid ve siklosporin ile kombine kullanılır.	Diyare Lökopeni Sepsis Kusma Dispepsi	-Enfeksiyon ve lenfomaya yatkınlık -Gebelikte kontrendikedir, tedavi süresince kontrasepsiyon uygulanmalıdır. -Nötropeni yakından izlenmelidir. -Gastrointestinal kanamaya karşı dikkatli olunmalıdır.
Mikofenolat sodyum	Myfortic®	1500 mg/g - 2000 mg/g, kortikosteroid ve siklosporin ile kombine kullanılır.	Diyare Lökopeni Kusma	-Enfeksiyon ve lenfomaya yatkınlık -Gebelikte kontrendikedir, tedavi süresince kontrasepsiyon uygulanmalıdır. -Nötropeni yakından izlenmelidir. -Gastrointesitinal kanamaya karşı dikkatli olunmalıdır. -Gebelik kategori C
Sirolimus	Rapamune®	6 mg yükleme dozunu takiben 2 mg/g idame dozla devam edilir.	Hipertansiyon Akne, Döküntü Eklem ağrısı Hiperlipidemi Lökopeni, Trombositopeni Diyare, Hipokalemi Yara iyileşmesinde gecikme	-Enfeksiyon ve lenfomaya yatkınlık -Serum kolesterol ve trigliserid değerlerinde yükselmeye neden olabilir. -Lenfosele sebep olabilir. -Siklosporin ile kombine kullanıldığında böbrek fonksiyonlarını bozabilir. -Gebelik kategori C

Hangi organ nakli ?
Hangi İmmünespresif ilaç ?
Dozu ne olmalı ?
Konak özellikleri ?



Ölçebilir miyim ?

Biyobelirteç var mı?
Doz, ilaç ? TTV ?

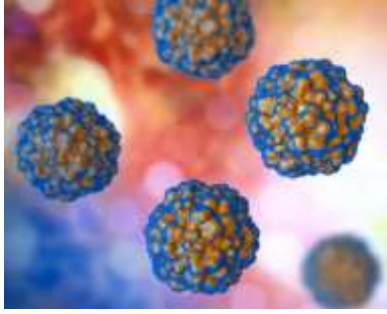
Nasıl izlemeli ?

REJEKSİYON

FIRSATÇI ENFEKSİYON

Optimum
İmmünespresyon

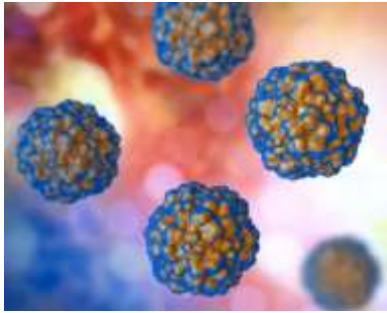




TTV (Torque Teno Virus)



- 1997 Nishizawa ve ark.- Yeni bir DNA virüsü ?
- Anahtar kelimeler
Anellovirus / Torque Teno Virus
- Toplam 1338 makale
- 1998-2003 /2010 Karaciğer hastalığı etyolojisi ?
- 1999 ; Safra konsantrasyonu kandan yüksek



TTV (Torque Teno Virus)



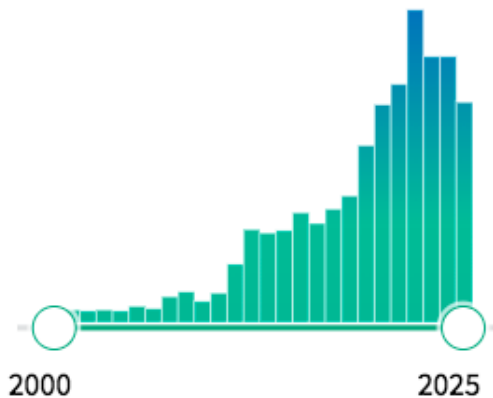
PubMed Central®

Torque Teno virus

Search in PMC

[Journal List](#) | [User Guide](#)

RESULTS BY YEAR



[View Search Details](#)

[Save](#)

Sort by: [Relevance](#)

2,086 results

PMC Full-text Search Results

Embargoed Articles: ☒ Include ☐ Exclude

TTV (Torque Teno Virus)

- 2002 - İlk kez

Sağlıklı insan viromunun komensal bileşeni

- 2004 -Torque (kolye) ve Tenius (ince)

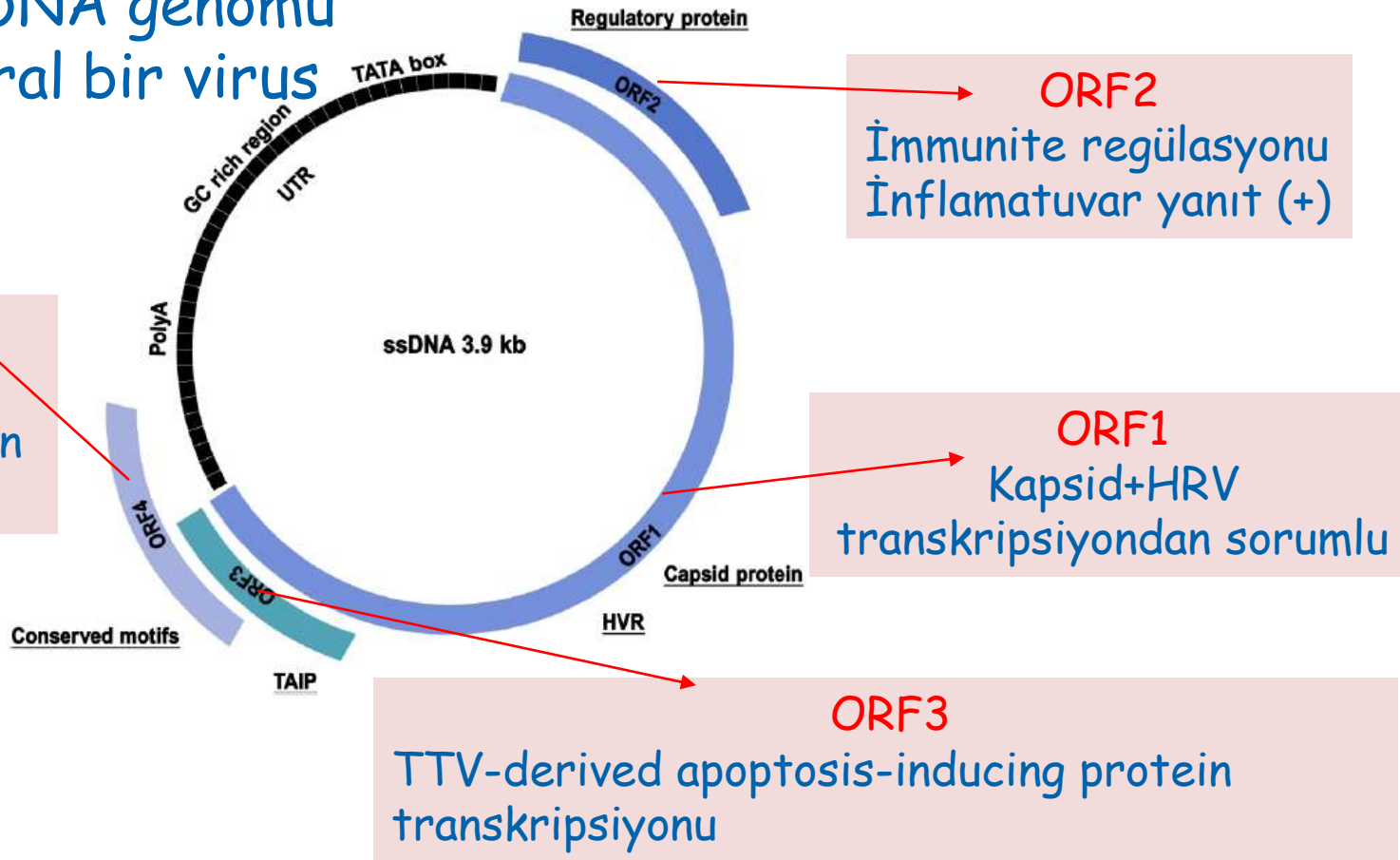
'A mysterious virüs' ' Kommensal virüs'

- 2012 - İmmunsupresyonun potansiyel belirtici

Normal sınır; 10^2 - 10^3 kopya /mL.

TTV

- ✓ Circoviridea/ Anelloviridae ailesi
- ✓ Zarfsız, çapı 30-32 nm
- ✓ Tek zincirli, Negative polariteli
- ✓ Dairesel DNA genomu
- ✓ İkozahedral bir virus



TTV

İnsan viromunda kommensal virus



9 tür insanı enfekte edebilir



- Anellovirusların % 97'si
- SON alıcılarında;
kan viromların - % 68

TTV (Torque Teno Virus)

- Hangi dokularda ??



T ve B lenfositler
Monositler
NK hücreleri
Granulositler
Diğer PNL

(CD15+)

Özellikle
Sağlıklı
kişilerde

Karaciğer
Safra
Akciğer
Lenfoid doku
Dışkı
İdrar/Semen
Kemik iliği
Orofarengial / tükürük bezleri

CASE REPORT

Open Access



Aseptic meningitis caused by torque teno virus in an infant: a case report

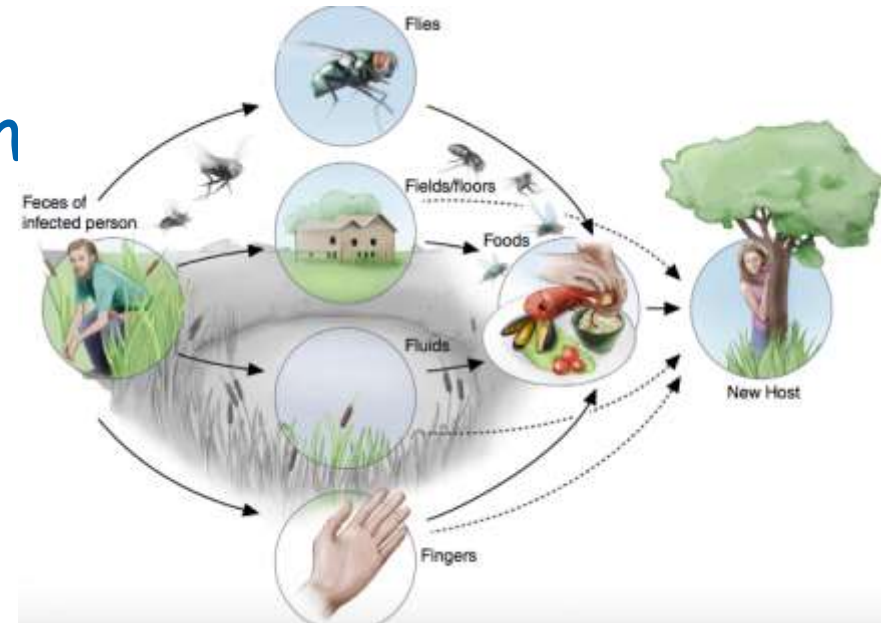
Yoji Ikuta^{1*}, Kunihiro Oba¹, Emina Nai¹, Tatsuo Katori¹, Masanori Hashino², Yuba Inamine², Satoko Matsunaga³, Yutaro Yamaoka³, Tsuyoshi Sekizuka², Akihide Ryo³ and Makoto Kuroda^{2*} 

Bulaşma yolu



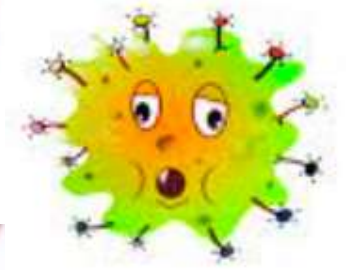
- Virus genetik çeşitliliği ?
- Horizontal bulaş

Parenteral- transfüzyon
Oral- fekal bulaşma
Tükrükte (+)
Cinsel yol ?



Bulaşma yolu

- Vertikal bulaş
Umbilical kord (-)
Anne sütü (+)
- İlk ay - dışkı örneği (+)
- 2. ay - kan (+)
- 6-12. ay (+) maksimum
- Çocuk immun sisteminin matürasyonuna katkı (+)



TTV- İmmun sistem

- Kültür sistemi yok
- TTV plazmidi ile enfekte
İnsan hücre dizisi (COS1, HEK 293, L428) verisi
- ORF2 fonksiyonu en iyi tanımlanan protein
NF-kB aktivasyonunu baskılar
NF-kB p65 ve p50 alt birimin h. n k. translasyonunu önler
ve IL-6, IL-8, Siklooksijenaz-2 (COX-2) gen
transkripsiyonunu baskılar
- Virus replikasyon hızı - bağışıklık sistemi genel fonksiyonunun izlemi



TTV- İmmun sistem



- Patojen tanıma reseptörleri (PAMP);
İnflamatuvar/immünolojik yanıtı tetikler
Granülositler - rezervuar ?? persistan
- TLR-9 ile metillenmemiş Guanozin-Sitozin dinükleotidlerini tanıma sonucu;
Pro veya anti-inflamatuvar sitokin üretimi tetiklenir
- miRNA'lar kodlar
- Genogrup / Tür farklılığı ??



TTV-Tanı

- Moleküler yöntemler



Kantitatif PCR - En yaygın kullanım

Nested PCR

Digital droplet PCR (ddPCR)

Ye

Me

CR

Pot

potansiy



leri
ta başı) -

TTV-Tanı

- Kültür - YOK
- Serolojik yöntem

ELISA taba

Human Torque Teno Virus (TTV) ELISA Kit

Catalogue No: abx053944

Price: €513.50

(Size: 96 tests)

Orders to Türkiye ship from United Kingdom

Reviews: ★★★★★

(3 Publications and Reviews)



Seropozitiflik-Viral yük arasında düşük korelasyon

Viral genetik değişkenlik

Bağışıklık sistemi ile etkileşim belirsizliği

Güvenilir antijenik hedef tanımında zorluk

Klinik kullanım ???

Tanı



Kan; Donor spesifik antikor fonksiyonları

TRIB1, FOXP3, IL-35, ID 142 E.

T hücre alt grup

IFNy-ELISpot,

B hücre ilişkili g

QuantiFERON Monitor®

ImmuKnow®

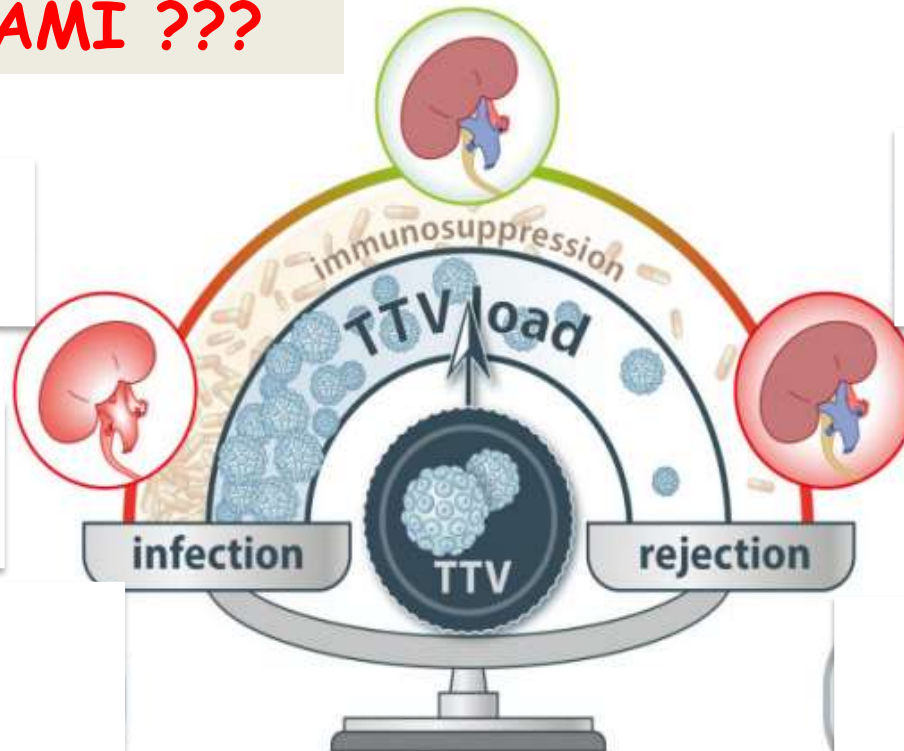
Virus-specific T cells (Tvis)

- **İdrar:** perforin, granzyme B, CXCL9, CXCL10, CXCR3, / CD3E, / mRNAs

SOT-TTV



KLİNİK ANLAMİ ???



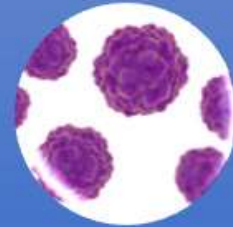
SOT-TTV



low TTV load*—high
rejection risk



moderate TTV load*—
optimal level of
immunosuppression



High TTV load*—
exaggerated infection risk,
high carcinogenesis risk



Viral yük Cutt-off veya eşik değer ???

SOT-TTV

- Çoğu çalışma gözlemsel ve tek merkezli
- Yarısı prospektif çalışma (+)

Populasyon seçimi / Seçim yanlılığı

Düşük olay (enf/rej.) sayısı

Yetersiz etki büyüklüğü

Farklı değerlendirme

Farklı testler



Torque Teno Virus: Lights and Shades



Paola Brani ^{1,2}, Hafza Zahira Manzoor ¹, Pietro Giorgio Spezia ³, Andrea Vigezzi ¹, Giuseppe Ietto ¹, Daniela Dalla Gasperina ¹, Claudia Minosse ³, Annalisa Bosi ¹, Cristina Giaroni ¹, Giulio Carcano ¹, Fabrizio Maggi ³ and Andreina Baj ^{1,2,*}

(Anellovirus) or (Torque Teno Virus) as

		Prognostic Marker	Immune and Prognostic Marker	Causal Factor
	Liver	23 [13,91–104]	[67,68,105–110]	[111–118]
	Kidney	74 [119–121]	[8,27,61,63,67,71,72,74,106,122–162]	[13,102,118,163–166]
	Lung	24 [6,167,168]	[6,62,66,73,77,127,144,	[183,184]

3 tane randomize kontrollü çalışma

TTVguideIT (TTVGuide TX)

VIGILung, ve TAOIST

[33,211–214]

Integrated Immunologic Monitoring in Solid Organ Transplantation: The Road Toward Torque Teno Virus-guided Immunosuppression

Peter Jaksch, MD,¹ Irene Görzer, MD, PhD,² Elisabeth Puchhammer-Stöckl, MD,² and Gregor Bond, MD, PhD³

Böbrek nakli - Cohort

Study design ^a	TX period	Included patients	Endpoint; timing	Patients with event; infectious events	CR	Main association	Limitations ^b
Cohort ⁸⁰	2016	71	Infection leading to medical measure: months 4–12 post-TX	22; 41	IH	TTV 1 mo before event–infection	Interim analysis; secondary endpoint
Cohort ⁷⁴							points; ing; missing on model e major s of TTV not
Cohort ⁸¹							; no effect ent
Cohort ⁷⁵							point

Strassl R, Schiemann M, Doberer K, et al. Quantification of torque teno virus viremia as a prospective biomarker for infectious disease in kidney allograft recipients. *J Infect Dis.* **2018**;218:1191-1199

Viyana grubu - ilk prospektif kanıt

169 böbrek alıcısı - eşik değer çalışmadaki median kullanımı

Her log TTV yük artışı - enfeksiyon olasılığında % 11 artış

BKV- CMV- Fırsatçı patojenler

Transplantation 2022; 106: 1940-1951

Integrated Immunologic Monitoring in Solid Organ Transplantation: The Road Toward Torque Teno Virus-guided Immunosuppression



Peter Jaksch, MD,¹ Irene Görzer, MD, PhD,² Elisabeth Puchhammer-Stöckl, MD,² and Gregor Bond, MD, PhD³

Böbrek nakli -Vaka kontrol

Study design ^a	TX period	Included patients	Endpoint; timing	Patients with event; infectious events	PCR	Main association	Limitations ^b
Case-control ^{82,c}	2011–2016	145	CMV viremia; <4 mo post-TX	35; 35	IH	TTV days 0 to 10	Possible selection bias; include
Case-control ⁷⁹	2011–2016	145	CMV viremia; <4 mo post-TX	35; 35	IH	TTV days 0 to 10	ting; no
Case-control ⁸³	2011–2016	145	CMV viremia; <4 mo post-TX	35; 35	IH	TTV days 0 to 10	tment
Case-control ²¹	2003–2013	389	BKV and CMV viremia; <12 mo post-TX	182; 105/77 ^a	IH	TTV kinetic–time to infection	bias; no

Maggi F, Focosi D, Statzu M, et al. Early post-transplant torquetenovirus viremia predicts cytomegalovirus reactivations in solid organ transplant recipients. *Sci Rep.* 2018;8:15490.

Pisa grubu - CMV viremisi ile ilişki

280 Alıcı - böbrek (146) veya kc (134) alıcısı -
 Nakil sonrası 0-10. gün TTV yükü CMV DNA (+) alıcılarda yüksek
 Eşik değer 3.45 log DNA kopya/ml (duyarlılık % 83)

Transplantation 2022; 106: 1940-1951

Integrated Immunologic Monitoring in Solid Organ Transplantation

Teno Virus-g

Peter Jaksch, MD,¹ Irene Gö

Böbrek na

Schiemann M, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F, et al. Torque teno virus load-inverse association with antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 2017;101:360-367.

Biopsi zamanı TTV yükü ve rejeksiyon arasındaki ilk kez ilişki (+)

Donor spesifik antikor pozitif ??? Bias ??

Study design ^a	TX period	Included patients	Endpoint; timing	Total BX, BX proven rejection	CR	Main association	Limitations ^b
Cross-sectional ⁷⁷	1973–2014	715	Rejection (pBX); 6 y post-TX	86; 46	IH	TTV at BX–AMR	Cross-sectional design; possible selection bias due to missing BX in DSA-positive subjects
Case-control ⁷⁸	2012–2017	113	Rejection (iBX); months 4–12 post-TX	113; 33	IH	TTV 1 mo before BX–TCMR, AMR	Case-control design
Case-control ⁷⁹	2012–2014	63	Rejection (iBX); <2 y post-TX	12 ^d	C	TTV pre-TX–TCMR, AMR, mixed	Possible selection bias; nonrejection not BX proven; multiple testing; no effect size adjustment
Case-control ²¹	2003–2013	389	Clinically overt rejection; <12 mo post-TX	80; 54 ^e	IH	TTV kinetic–time to rejection	Secondary endpoint; BX not mandatory; possible misclassification of rejection: nonrejection in BX categorized as rejection

Viyana

Strasbourg

Leiden

Transplantation 2022; 106: 1940–1951

Integrated Immunologic Monitoring in Solid Organ Transplantation: The Road Toward Torque Teno Virus-guided Immunosuppression

Peter Jaksch, MD,¹ Irene Görzer, MD, PhD,² Elisabeth Puchhammer-Stöckl, MD,² and Gregor Bond, MD, PhD³

Böbrek nakli - Cohort

Studies that evaluated the association between TTV load and allograft rejection in kidney transplant recipients

Study design ^a	TX period	Included patients	Endpoint; timing	Total BX; BX proven rejection	PCR	Main association	Limitations ^b
Cohort ⁷⁴ Madrid	2014–2016	221	Clinically overt rejection; <3 mo post-TX	10 ^c	C	TTV at TX–rejection	Secondary endpoint; BX not mandatory; multiple testing; missing information on model design/some major determinants of TTV not included
Cohort ⁷⁵ Viyana	2016–2018	37	Rejection (iBX); months 4–12	39; 11	IH	TTV 2 wk before BX; TCMR	Limited number of events
Cohort ⁷⁶	2010–2010	32	Rejection (pBX); month 12 post-TX	32; 10	IH	TTV at BX; TCMR; AMR	High loss to follow-up
Cross-sectional ⁷⁷	1973–2014	715	Rejection (pBX); 6 y post-TX	86; 46	IH	TTV at BX–AMR	Cross-sectional design; possible selection bias due to missing BX in DSA-positive subjects

Rejeksiyon varlığında TTV yükü daha düşük

Integrated Immunologic Monitoring in Solid Organ Transplantation: The Road Toward Torque Teno Virus-guided Immunosuppression



Peter Jaksch, MD,¹ Irene Görzer, MD, PhD,² Elisabeth Puchhammer-Stöckl, MD,² and Gregor Bond, MD, PhD³

Nakilden 3 ay sonra 4.6-6.6 log₁₀ c/mL
ilk yıl enf ve rejeksiyon riskini azaltmak için optimal aralık

NPV

Rejection

AMR (pBX); 6 y post-TX	TTV at BX	<3.6 log ₁₀	NA	NA	NA	NA	NA
Rejection; <2 y post-TX (iBX)	TTV pre-TX/TTV 1 mo post-TX	<3.4 log ₁₀	NA	NA	NA	0.63	0.92
		<4.2 log ₁₀				0.48	0.92
Rejection (iBX); months 4–12 post-TX	TTV 2 wk before BX	<4.6 log ₁₀	0.73	0.36	0.89	0.56	0.77
Rejection (pBX); month 12 post-TX	TTV at BX	<4.6 log ₁₀	NA	0.63	0.51	0.27	0.82

Viyana

Infection

CMV viremia; <4 mo post-TX	TTV days 0 to 10 post-TX	>3.8 log ₁₀	0.72	0.83	0.56	NA	NA
Infection/opportunistic infection or malignancy; <12 mo post-TX	TTV 1 mo post-TX	>3.2 log ₁₀	0.62	0.90	0.31	0.54	0.77
		>4.6 log ₁₀	0.70	0.76	0.66	0.41	0.90
BKV viremia; <12 mo post-TX	TTV 1 mo post-TX	>5.0 log ₁₀	0.75	0.77	0.75	0.31	0.96
Death due to infectious cause	TTV 5 y post-TX	>3.4 log ₁₀	NA	0.55	0.67	NA	NA
Infection; months 4–12 post-TX	TTV 1 mo before infection	>6.6 log ₁₀	0.62	0.41	0.76	0.36	0.80

Pisa

Madrid

Viyana

Transplantation 2022; 106: 1940–1951

Kronik akciğer allogreft disfonksiyonu (CLAD) olanlarda; İlk prospektif cohort - postop 3 yıl

Eşik değer : $7.0 \log_{10} \text{ c/mL}$ - $9.5 \log_{10} \text{ c/mL}$

TTV yükünde her log artışı enf. da 5.05 kat artış

Cohort ⁸⁹ Viyana	2013–2015	143	CLAD/AR (iBX); month 6–y 5 post-TX	22 CLAD 11 AR	TTV 3 mo before event–rejection	Three endpoints; some major determinants of TTV not included in the effect size adjustment
Case- control ⁸⁸ Freiburg	2003–2013	47	CLAD; month 4–y 2 post-TX	20	TTV at event	Possible selection bias; rejection effect size
Case- control ⁹⁰	2006–2015					; 2 endpoints; on episodes in no effect size
Cohort ⁶⁹ Viyana	2008	31 ^c	Infectious events; month 4–y 2 post-TX	13	TTV before event– infection	Insufficient definition of outcome; no effect size adjustment
Cohort ⁸⁹	2013–2015	143	Infections requiring hospitalization; month 6–y 5 post-TX	28	TTV 3 mo before event–infection	Three endpoints; some major determinants of TTV not included in the effect size adjustment
Case- control ⁹⁰	2006–2015	34	Infection leading to medical measure; months 4–12 post-TX	19	TTV months 4 to 12 post-TX–infection	Possible selection bias; 2 endpoints; no effect size adjustment

Transplantation 2022; 106: 1940–1951

Integrated Organ Trans Teno Virus-g

Peter Jaksch, MD,¹ Irene G



İsviçre :

Biyopsiyle doğrulanmış ilk kez TTV- rejeksiyon arasındaki ilişki (+)

İspanya:

Klinik endikasyonla yapılan biyopsi grubunda,
Rejeksiyon olanlarda TTV düzeyi daha düşük

Karaciğer

Study design ^a	TX period	
Cohort ⁹¹	NA	
Cohort ⁹²	2014–2017	63
Cohort ⁹²	2014–2017	63
Cross-sectional ⁹³	1982–2016	136
Case-control ^{82,e}	2011–2016	90

İdrar BKV DNA'sı ile
Serum TTV yükü arasında pozitif bir korelasyon (+)
ancak BKV viremi ile TTV arasında bir ilişki yok

CMV -TTV yükü arasında ilişki var / yok

TTV ile enfeksiyöz olaylar arasındaki ilişkinin sınırlı

BKV
on sampling; multiple testing; no
effect size adjustment

CMV viremia; <4 mo post-TX
64 TTV days 0 to 10
post-TX–CMV viremia
Possible selection bias; main analysis
includes KTX; multiple testing; no
effect size adjustment

A multicentre, patient- and assessor-blinded, non-inferiority, randomised and controlled phase II trial to compare standard and torque teno virus-guided immunosuppression in kidney transplant recipients in the first year af

Viyana



6 ülke - 13 Akademik merkez

Ağustos 2022- Nisan 2025

260 stabil, düşük immünolojik riskli alıcı

non-inferiority, patient- and assessor-immunological-risk adult recipients per month 3 post-transplantation will randomised in a 1:1 ratio (allocation local centre standard for 9 months.

The primary composite endpoint includes the occurrence of infections, biopsy-proven allograft rejection, graft loss, or death. The main secondary endpoints include estimated glomerular filtration rate, graft rejection detected by protocol biopsy at month 12 post-transplantation (including molecular microscopy), development of de novo donor-specific antibodies. In parallel, a comprehensive biobank will be established. The date of the first enrolment was August 2022 and the planned

Çalışmaya alınma kriterleri

1. Böbrek nakli olmak
2. Adult (18 yaş ve üzeri)
3. Nakil sonrası 93 gün izlem
4. TAC temelli immunsupresyon
5. Standart merkez protokolü
6. Bilgilendirilmiş onam almak

Recipient immune function might enable clinicians to and rejection. Moreover, the trial might act as a proof of the way for broader clinical applications, including as

EU CT-Number: 2022-500024-30-00

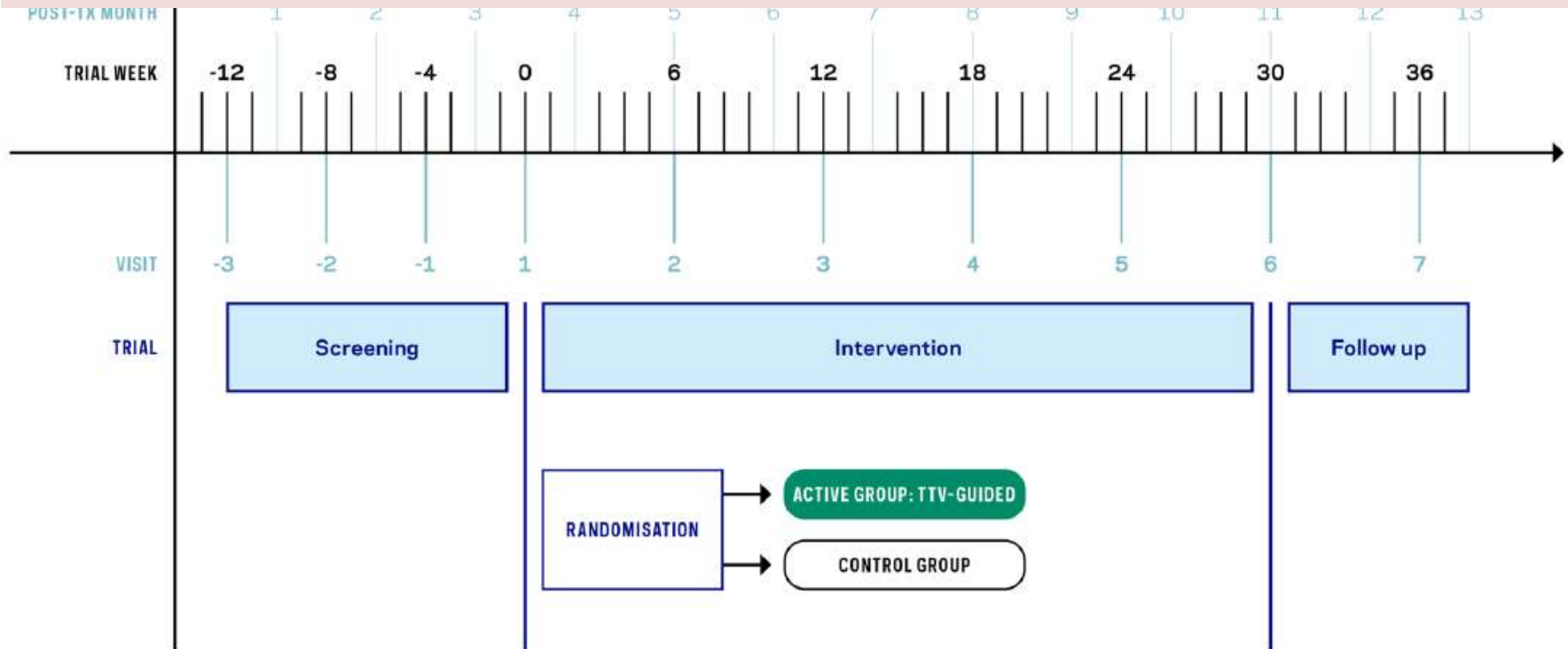
A multicentre, patient- and assessor-blinded, non-inferiority, randomised and controlled phase II trial to compare standard and torque



Taramada viral yük TTV $4.6 \log_{10} \text{ c/mL}$ altında; dışlanmış

Optimal aralık ; $4.6 - 6.2 \log_{10} \text{ c/mL}$.

6 haftada bir TTV-DNA izlemi

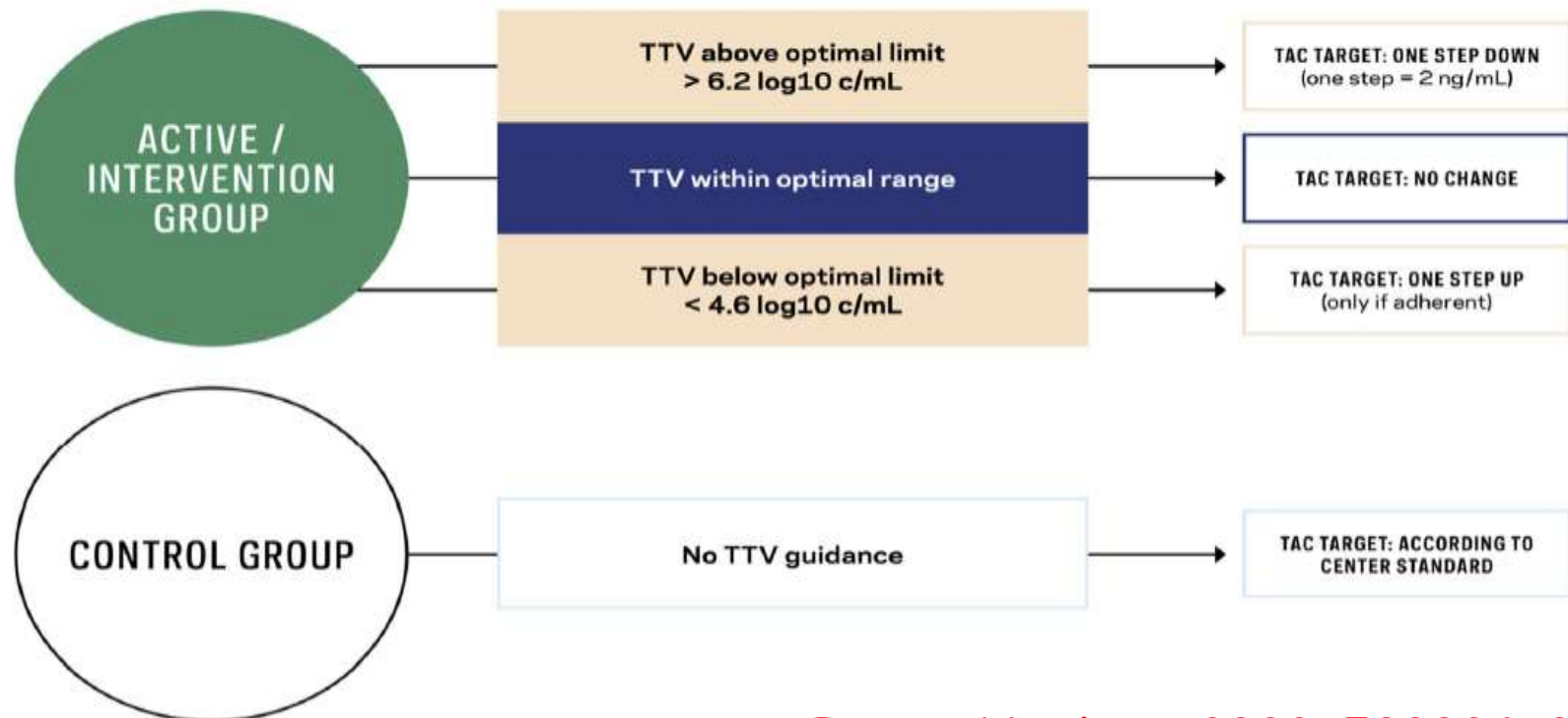


EU CT-Number: 2022-500024-30-00

A multicentre, patient- and assessor-blinded, non-inferiority, randomised and controlled phase II trial to compare standard and torque teno virus-guided immunosuppression in kidney transplant recipients in the first year after transplantation: TTVguideIT

Frederik Haupenthal¹, Jette Rahn², Fabrizio Maggi³, Fanny Gelas⁴, Philippe Bourgeois⁴, Christian Hugo⁵,

TAC DOSING



THE CLINICAL PROBLEM

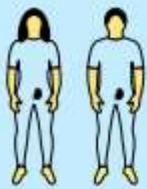
Immunosuppressive drug guidance after kidney transplantation (KTX)


WHAT WE NEED

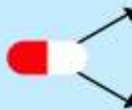
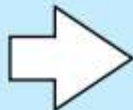
Comprehensive assessment
of the immune function



- Kişiselleştirilmiş bağışıklık baskılanması protokolü
- TTV izlemi - Enf. ve rejeksiyon oranında azalma
- Yeni klinik uygulamalar Otoimmün hast. Malignite ?
- Eşik değer 4.6 - 6.2 $\log_{10}$ c/mL.



> 200 KTX PATIENTS FROM 13 EU TRIAL CITES
EQUALLY RANDOMIZED TO GROUP A OR GROUP B



TTV GUIDED
group A



CONVENTIONAL
(DRUG LEVEL GUIDED)
group B

Yearly reduction in the EU*

- 300 deaths, 600 graft losses,
- 10,000 infections, 1,200 rejections
- € 50 Mio health care costs

Additional applications

- Liver / heart / lung TX
- Autoimmune disease
- Oncology

* anticipated 20% reduction in infection and graft rejection
References: European Renal Association Annual Report;
The Scientific Registry of Transplant Recipients Annual Data
Report Kidney

CORDIS - EU research results

Periodic Reporting for period 2 - TTV GUIDE TX (PERSONALISATION OF IMMUNOSUPPRESSION BY MONITORING VIRAL LOAD POST KIDNEY TRANSPLANTATION - A RANDOMISED CONTROLLED PHASE II TRIAL)

Reporting period: 2022-11-01 to 2023-10-31

Summary of the context and

Halen devam ediyor

Work performed from the beginning of the project to the end of the period covered by the report and main results achieved so far ▾

Progress beyond the state of the art and expected potential impact (including the socio-economic impact and the wider societal implications of the project so far) ▾

Project Information

TTV GUIDE TX

Grant agreement ID: 896932

[Project website](#) DOI [10.3030/896932](https://doi.org/10.3030/896932) 

EC signature date

2 February 2021

Start date

1 May 2021

End date

30 April 2026

Funded under

SOCIETAL CHALLENGES - Health, demographic change and well-being

Total cost

€ 6 099 831,00

EU contribution

€ 6 099 831,00



TAOIST - Fransa



Nakiden sonraki 2. yıldan itibaren her 3 ayda bir izlem;

TTV izleminin kişiselleştirilmiş immunsupresyona katkısı ??

Geç dönem biyobelirteç mi ??

Birincil sonlanım; rejeksiyon, enf., kanser, greft kaybı
2028

İkincil sonlanım; Maliyet etkinliği ?
2031 Tedaviye uyumun izlemi ??

VIGILung

Avusturya- Almanya



• Çalışmaya alınma kriterleri

- Nakilden 21-42 gün sonra 18 yaş üzeri hastalar
- Takrolimus bazlı immunsupresyon
- Randomize
- Çalışma

Toksisite Greft fonksiyonu izlemi

144 hasta

Birincil sonlanım Bir yıl sonra GFR izlemi

İkincil sonlanım: Böbrek fonk.

Allograf fonk., rejeksiyon insidansı
CLAD, greft rejeksiyonu, enf.

(145)

Methods: An open-label, two-arm randomized controlled trial was con-

Viral
Resul

J. Go

G. M

and I

²Coo

Marb

Hann

Hann

Vienn

Purp

mana

has s

jectio

over

cell-n

study

munc

- Çalışmaya alınma kriterleri
- Nakilden 21-42 gün sonra 18 yaş üzeri hastalar
- Takrolimus bazlı immunsupresyon
- Randomizasyonda TTV ($> 2.7 \log_{10} \text{ c/mL}$)
- Çalışma boyunca gebe kalmamak
-
- Eşik değer : $7 - 9.5 \log_{10} \text{ c/mL}$
- Primer sonlanım; 12. ayda GFR izlemi ???

2020-2023

146 hasta

median GFR 66 ml/min/1.73m²

51 hasta alemtuzumab induksiyonu

5 (%3) ex

TTV - Immunsupresyon daha fazla azaltıldı

GFR; -10.9 ml/min/ 1.73m²

Rejeksiyon; % 14

Hastane yatışı % 61

Enfeksiyon %32

-11.6 ml/min/ 1.73m²

% 11

% 49

% 18

Conclusion: TTV-guided IS reduction appears safe early after LTx, but GFR decline was not significantly improved with TTV monitoring.

renal transplantation, torque teno virus, Turkey



Search

33 renal Tx, 100 kan donorü

In our patients the virus did not have an important effect on renal graft rejection and did not cause liver injury. However, the question of whether TTV infection may affect graft survival requires further long-term investigation in larger groups.

PUBLICATION DATE

- ☐ 1 year
- ☐ 5 years
- ☐ 10 years
- ☐ Custom Range

TEXT AVAILABILITY

- ☐ Abstract
- ☐ Free full text
- ☐ Full text

☐ Prevalence of transfusion transmitted **virus** infection and its effect on **renal** graft survival in **renal** transplant recipients.

1
Cite Usta M, Dilek K, Ersoy A, Ozdemir B, Mistik R, Vuruskan H, Gullulu M, Yavuz M, Oktay B, Yurtkuran M. Scand J Urol Nephrol. 2002;36(6):473-7. doi: 10.1080/003655902762467657. PMID: 12623514

OBJECTIVE: Little is known about the prevalence of transfusion transmitted **virus** (TTV) infection in **renal** transplant recipients (RTxs) and its effects on allograft survival. ...The total number of blood transfusions, the duration of hemodialysis and the total durati ...

☐ Transfusion-transmitted **virus** infection in **renal** transplant recipients.

2
Cite Usta M, Dilek K, Ersoy A, Mistik R, Heper Y, Gullulu M, Yavuz M, Oktay B, Yurtkuran M. Transplant Proc. 2002 Dec;34(8):3209-10. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03555-8. PMID: 12493422 No abstract available.

Türkiye'de TTV



Erensoy S, Sayiner AA, Türkoğlu S, Canatan D, Akarca US, Sertöz R, Ozacar T, Batur Y, Badur S, Bilgiç A. TT virus infection and genotype distribution in blood donors and a group of patients from Turkey. *Infection*. **2002** Oct;30(5):299-302. doi: 10.1007/s15010-002-2185-z. PMID: 12382090.

Kalkan A, Ozdarendeli A, Bulut Y, Saral Y, Ozden M, Keleştimur N, Toraman ZA. Prevalence and genotypic distribution of hepatitis GB-C/HG and TT viruses in blood donors, mentally retarded children and four groups of patients in eastern Anatolia, Turkey. *Jpn J Infect Dis*. **2005** Aug;58(4):222-7.

Kalyon S, Bayram Y, Kutoğlu K, et al. Kronik Hepatit B ve C'li Hastalarda TTV(Tork Teno Virus) İnsidansı Okmeydanı Tıp Dergisi **2012**; 28(1): 8-13

Bulut Y, Andiç Ş. TT Virusun ORF2b Geninin Klonlanması
F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg. **2014**; 28 (2): 63 - 66 <http://www.fusabil.org>

Türkiye'de TTV



B. O. PEKER *Et Al.* , "Torque Teno Virus DNA Investigation For Both Immunologic And Virologic Marker In Pediatric HSCT Patients," *Uluslararası Xxxviii. TÜRK MİKROBİYOLOJİ KONGRESİ* , Antalya, Turkey, Pp.240, **2018**

T. Teke *Et Al.* , "The role of torque teno virus (TTV) viremia in sarcoidosis etiology," *KUWAIT MEDICAL JOURNAL* , vol.51, no.2, pp.157-162, **2019**

Dağcıoğlu Y, Altuner Z, Bulut Y, Barut HŞ. Tokat ili kronik Hepatit B enfeksiyonlu hastalarda Tork Teno virüs ve Hepatit D virüs araştırılması. *Türk J Clin Lab* **2019**; 11: 314-318.

B. O. Peker *Et Al.* , "Investigation of Torque Teno Virus (TTV) DNA as an immunological and virological marker in pediatric hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) patients," *MICROBIAL PATHOGENESIS* , vol.149, **2020**

SONUÇ

- Sağlıklı insan viromunun komensal bileşeni
İmmün yanıtın potansiyel bir izlem belirtici
Nakil öncesi ve sonrası İzlem ?

TTV vi

Prospektif Randomize Kontrollü
İzlem Çalışmaları GEREKLİ

risi (+)

- Evrensel klinik eşik değer henüz YOK
- Tanıda moleküler yöntemler (+)





beyaz gömleğinle
bir laboratuvarda
insanlar için
ölebileceksin,
hem de yüzünü bile
görmediğin insanlar için,
hem de hiç kimse seni
buna zorlamamışken,
hem de en güzel
en gerçek şeyin
yaşamak olduğunu
bildiğin halde...

NÂZİM HİKMET NÂZ
"Yaşamaya Cür' görüyorsun..."

