



**26. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ**

KLİMİK 2026

29 NİSAN-3 MAYIS 2026
**ROYAL SEGİNUS OTEL,
LARA - ANTALYA**

Transplantasyon İmmünolojisi ve İnfeksiyonlar

İnfeksiyon mu Rejeksiyon mu?

Dr. Yeşim Uygun Kızmaz
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji

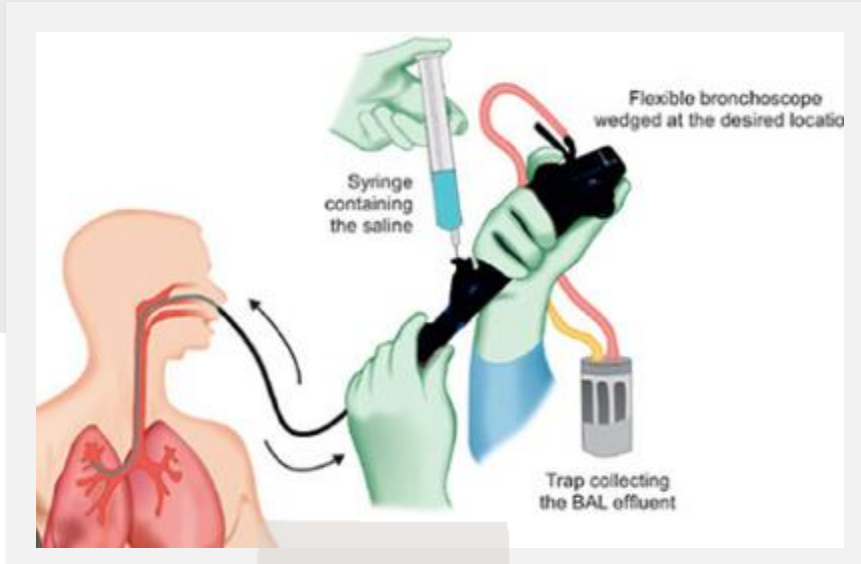
Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Olgu 1.



- A. G., 49 y kadın
- Başvuru şikayeti: Halsizlik, çabuk yorulma, nefes darlığı ve balgamda artış
- Son 5 gündür şikayetleri devam etmekte
- Özgeçmiş: 27.07.2021'de Primer Silier Diskinezi tanısıyla bilateral akciğer tx.
- FM: Oda havasında sPo2: %90
- Dinlemekle bilateral akciğer sesleri kaba, orta alt zonlarda (solda daha belirgin) ral ve ronküs (+)
- Diğer sistem muayeneleri doğal

Olgu 1.



- Hasta ileri tetkiklerinin yapılması amaçlı yatırıldı
- Empirik TZP 4x4.5 gr Iv tedavisi başlandı.
- Bronşiyal lavaj +TBB yapıldı.
- Laboratuvar parametrelerinde
 - WBC $12,7 \times 10^3/\mu L$
 - CRP: 15 mg/L
 - Krea: 1,2 mg/dL, GFR: 51 ml/dk/1,73 m²
 - Serum GM antj: negatif
 - Tam kan CMV PCR: negatif
 - İmmünsupresan ilaç serum düzeyi normal
 - Solunum yolu patojen paneli: negatif

Olgu 1.

Tüp Adı: ARB (BAL) (5 Kayıt)									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	★ Mikobakteri Tiplendirme (BAL)	Sonuç Yok						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	★ Mikobakteri Ant.Duyarlılık (BAL)	Sonuç Yok						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	★ Tüberküloz Kültürü (BAL)	Onaylandı	Negatif					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	★ ARB (BAL)	Onaylandı	Negatif					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	★ Mikobakteri Kültürü Oto. (BAL)	Onaylandı	Negatif					

Tüp Adı: MB-Manuel (1 Kayıt)									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	★ Galaktomannan antijeni (BAL)	Onaylandı	NEGATİF, 0.032					

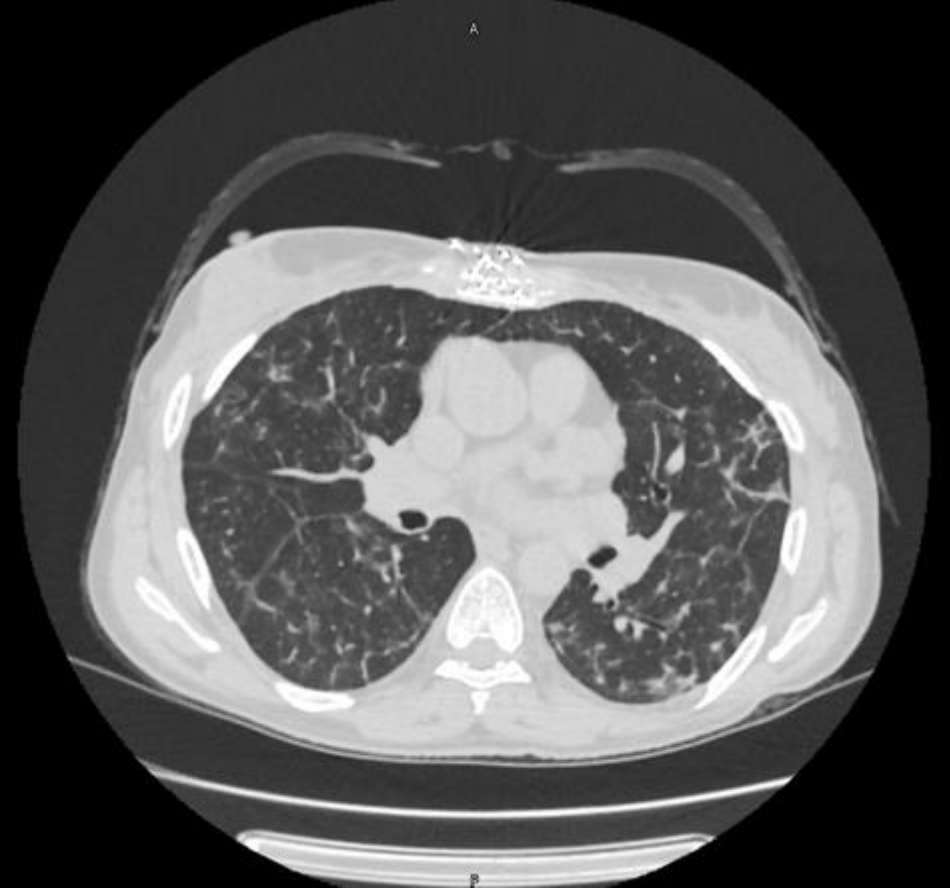
Tüp Adı: MB-Gen-CMV RNA (2 Kayıt)									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	★ CMV PCR (BAL)	Onaylandı	100	IU/mL				CMV RT PCR testi , Qiag...
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	★ Aspergillus PCR (BAL)	Onaylandı	NEGATİF				NEGATİF	

K4-B Göğüs Cerrahisi ve Akciğer Nakil Kliniği Servisi		Numune Türü	: KÜLTÜR
NUMUNE BİLGİLERİ	Boyalı mikroskopik inceleme Bronkoalveoler lavaj Kültürü	Her alanda >10 epitel hücresi ve <10 PNL görüldü.	
TIBBİ LABORATUVAR YORUM :			

K4-B Göğüs Cerrahisi ve Akciğer Nakil Kliniği Servisi		Numune Türü	: KÜLTÜR
NUMUNE BİLGİLERİ	Bal Mantar Kültürü	Üreme olmadı.	
TIBBİ LABORATUVAR YORUM :			
AÇIKLAMA :	Üreme olmadı. Dış Laboratuvar testleri VenturalHE Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.		

K4-B Göğüs Cerrahisi ve Akciğer Nakil Kliniği Servisi		Numune Türü	: KÜLTÜR
NUMUNE BİLGİLERİ	Tüberküloz Kültürü (BAL)	Negatif	
TIBBİ LABORATUVAR YORUM :			





- Parankim penceresindeki kesitlerde; her iki akciğer lobunda bronşial sistem belirginleşmiştir.
 - Sol üst lob apikalde fokal kistik bronşektaziye sekonder duvarı belirgin hava kisti mevcuttur.
 - Tanımlanan bulgular akciğer nakil öykülü hastada kronik rejeksiyona sekonder olarak değerlendirilebilir.
 - Her iki akciğer lobunda ayrıca dallanma eğiliminde silik sentriasiner nodülariteler izlenmiş olup bronşiolite sekonder olarak değerlendirilmiştir.
 - Tanımlanan bulgulara sekel retikülolineer dansiteler eşlik etmektedir.
-
- CLAD? RAS?

VİDEO BRONKOSKOPİ RAPORU:

Şikayeti: akciğer nakli 3. yılda radyolojik yeni gelişen fibrotik bulgular, clad?

Premedikasyon: Lidokain sprej ile lokal anestezi ve dormicum 2 mg ile

Sağ burun deliğinden girildi. Burun içi ve nazofarenkste sarı sekresyonlar vardı.

Vokal Kordlar: bilateral hareketli

Trakea: pürülan sarı sekresyonlar aspire edildi.

Ana karina: keskin

Sağ Bronşial Sistem:

- Sağ Ana Bronş: **sarı renkli sekresyonlar**
- Üst lob bronşu: normal
- İntermedier bronş: normal
- Orta lob bronşu: normal
- Alt lob superior segment bronşu: normal
- Alt Lob Bazal Segment bronşları: normal, TBB

alındı.

Sol Bronşial Sistem:

- Sol Ana Bronş: anastomoz hafif dar, içine rahat giriliyor.
- İnterlobar karina: normal
- Üst lob bronşu: normal
 - Üst divizyon bronşu: apikoposterior ve anterior segmentler açık ve normal
 - Linguler segment bronşu: normal
- Alt Lob bronşu:
 - Alt lob superior segment bronşu: normal
 - Bazal segment bronşları: normal, az miktarda sarı sekresyon

Olgu 1.

- PRA : HLA-A*29, HLA-A*66, HLA-B*07, HLA-C*02'ye karşı antikor saptandı, DSA saptanmadı
- **Donörün HLA tipinde bu antikorlar yok**
- Alıcı sensitize — geçmişte HLA'ya maruz kalmış (gebelik, transfüzyon, önceki nakil).
- **TBB sitopatolojisi:** A1 akut hücresel rejeksiyon BTde radyolojik bilateral infiltrasyonları görülen hasta pulse steroid başlandı (metil prednizolon 3 gün, 1 gr)
- İmmünsupresif dozlar yeniden ayarlandı, antifungal ve antiviral profilaksisi başlandı.

Olgu 2.

- B.K., 55 y erkek
- Başvuru şikayeti: Ateş, halsizlik, nefes darlığı ve balgam çıkaramama
- Son 2 haftadır gündür şikayetleri (+)
- Özgeçmiş: 8 ay önce IPF nedeniyle bilateral akciğer tx.
- FM: Ateş: 37,9 °C, Oda havasında sPo2: %88-90
- Dinlemekle bilateral akciğer sesleri hafif kaba, ral-ronküs yok
- Diğer sistem muayeneleri doğal

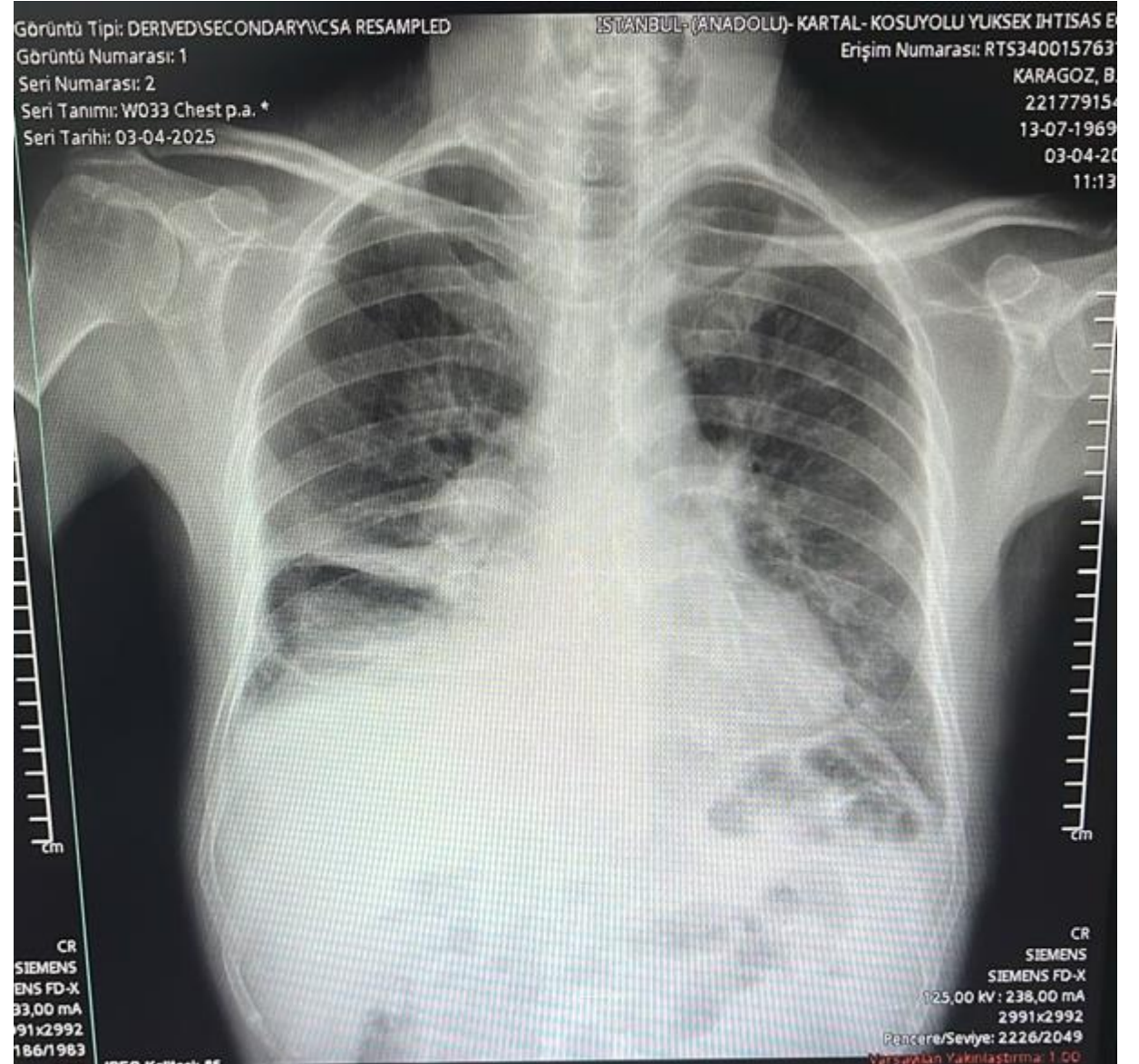


Olgu 2.

- Kan kültürü alındı, empirik antibiyotik tedavisi başlandı
 - FOB yapıldı, kültürleri alındı, etken yok
- **FOB-TBB:** öksürükle trakea membranöz duvar kollabe oluyor (malazi), sağ üst lob ayrım karinasında krem rengi-sarı , krutlu, sağ üst lobun içinden gelen katılaşmış, bronş duvarını sıvayan sekresyon (+), aspire edilemiyor, **Sağ üst lobun posterior segment içinde mukozada beyaz düzensiz yapılar görüldü** (Son FOB görüntüsüyle benzer).
- Sağ orta ve alt lobdan az miktarda sekresyon aspire edildi. Sol bronş anastomozunda sütür izleri mevcut, fistül ağzı yok, sol üst ve alt lob bronşları normal.

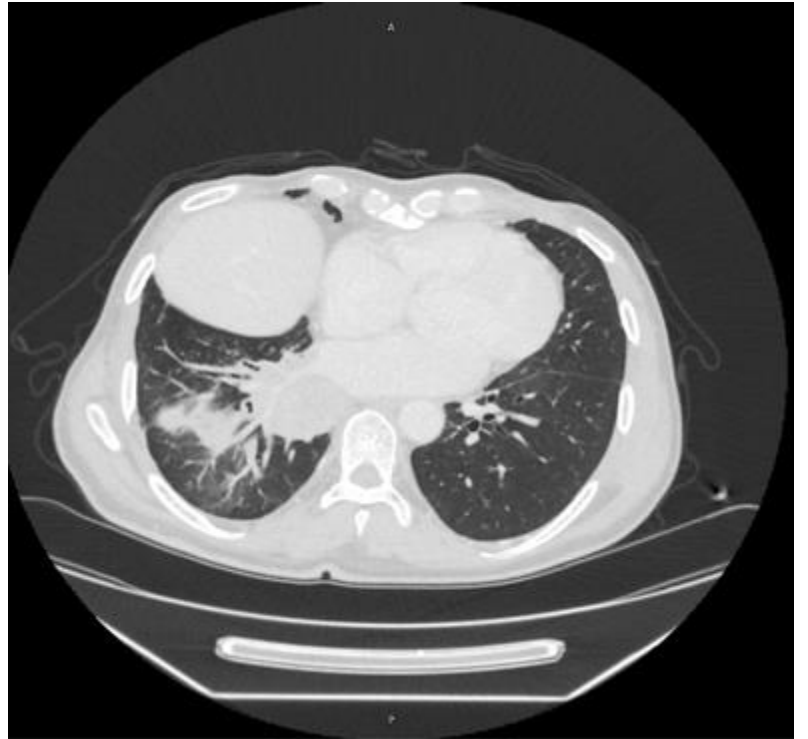
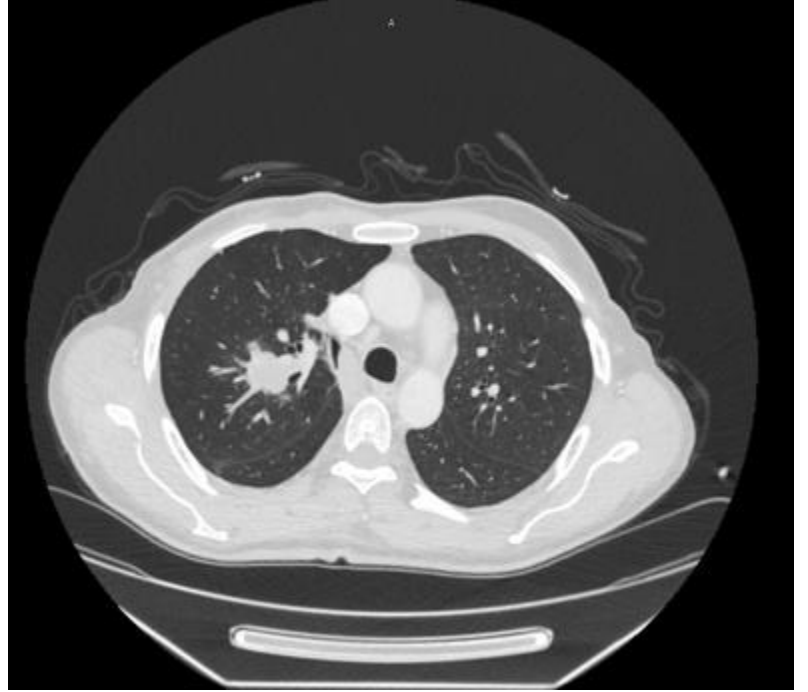
Olgu 2.

Yeni gelişen sağ hiler-mediastinal kitle saptanması nedeniyle tanısal amaçlı cerrahi biyopsi yapıldı, -Patolojisi akut fibrinöz organize pnömoni - granülasyon dokusu şeklinde raporlandı. Operasyon sonrasında bilateral infiltrasyonlar ve DSA pozitifliği (HLA-A*01 MFI:3564) gelişince AMR? ön tanısıyla 3 seans plazmaferez yapıldı ve İViG verildi.



Olgu 2.

- 3 ay sonra benzer şikayetlerle tekrar başvurdu.
- **Toraks CT:** Sağ hilustan başlayarak üst loba doğru uzanım gösteren, üst lob antero mediale doğru giden bronşu oblitere eden, yaklaşık 48x57 mm boyutlarında düzensiz sınırlı yumuşak doku dansitesinde kitle lezyon , Ayrıca sağ akciğer orta lob posteriorda 25x18 mm yine düzensiz konturlu solid lezyon
- **PET CT:** Sağ üst lob bronşundaki 57x48 mm kitlede SUV:6,9, sağ infrahiler 15 mm LAP (SUV:4), sol suprahiler 10 mm LAP (SUV:4,1) saptandı. Diğer organlarda tutulum yok.
- Sağ alt lob kitle trucut bx yapıldı
- **- EBV POZİTİF KAPPA MONOTİPİK PLAZMA HÜCRELERİNDEN ZENGİN HASTALIK" --> İMMÜN YETMEZLİK ZEMİNİNDE GELİŞEN POLİMORFİK LENFOPROLİFERATİF BOZUKLUK"**
- Hasta hematoloji kliniğine devredildi



DÜNYADA NAKİL SAYILARI

173,727

ORGANS TRANSPLANTED ANNUALLY (2024)

2%

OF INCREASE OVER 2023

47,180

ACTUAL DECEASED ORGAN DONORS IN 2024

20

TRANSPLANTS/HOUR IN 2024

37%

OF LIVING KIDNEY
TRANSPLANTS
(2024)

28%

OF ACTUAL DCD
(2024)

23%

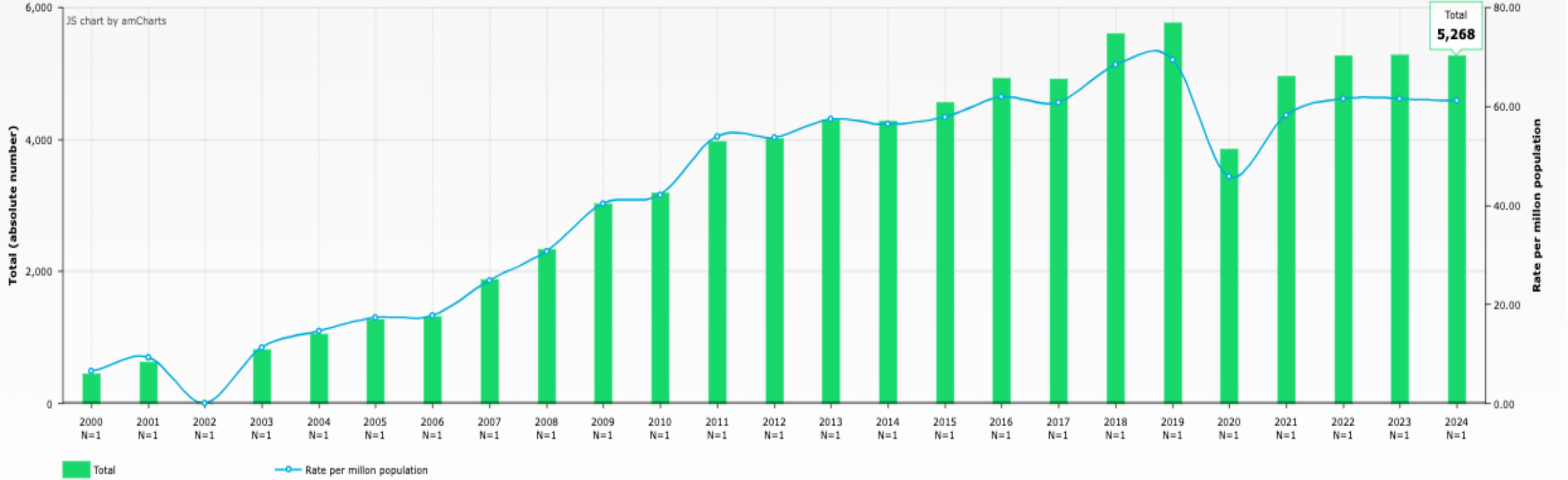
OF LIVING LIVER
TRANSPLANTS
(2024)

ÜLKEMİZDE NAKİL SAYILARI

TOTAL TRANSPLANT SUM: KIDNEY+HEART+LUNG+LIVER+PANCREAS+SMALL BOWEL
GEOGRAPHIC AREA: BY COUNTRY FROM YEAR: 2000 TO YEAR 2024

Total Transplant sum: KIDNEY+HEART+LUNG+LIVER+PANCREAS+SMALL BOWEL (Türkiye .2000-2024)

Source: GODT (<http://www.transplant-observatory.org>)





REGION: EUROPE
POPULATION: 86.30 MILLION INHABITANTS
YEAR: 2024

*Data presented in absolute number and rate per million inhabitants (pmp)
(-): Data Not Available or Not Applicable*

	Türkiye	Europe	Global
ACTUAL DECEASED DONORS (DD)	364 (4.22)	13,393 (18.65)	46,286 (7.68)
ACTUAL DD AFTER BRAIN DEATH (DBD)	364 (4.22)	9,950 (13.86)	33,241 (5.52)
ACTUAL DD AFTER CIRCULATORY DEATH (DCD)	(-)	3,443(4.79)	13,045 (2.17)
TOTAL KIDNEY TRANSPLANTS	3,468 (40.19)	28,034 (39.04)	110,467 (18.34)
DECEASED KIDNEY TRANSPLANTS	347 (4.02)	19,701 (27.43)	69,472 (11.53)
LIVING KIDNEY TRANSPLANTS	3,121 (36.16)	8,333 (11.6)	40,995 (6.8)
TOTAL LIVER TRANSPLANTS	1,735 (20.1)	11,269 (15.69)	42,497 (7.05)
DECEASED LIVER TRANSPLANTS	188 (2.18)	9,293 (12.94)	32,618 (5.41)
LIVING LIVER TRANSPLANTS	1,543 (17.88)	1,971 (2.74)	9,865 (1.64)
HEART TRANSPLANTS	43 (0.5)	2,899 (4.04)	10,287 (1.71)
LUNG TRANSPLANTS	18 (0.21)	2,524 (3.51)	8,236 (1.37)
PANCREAS TRANSPLANTS	1 (0.01)	670 (0.93)	2,066 (0.34)
SMALL BOWEL TRANSPLANTS	3 (0.03)	43 (0.06)	174 (0.03)
TOTAL ORGAN TRANSPLANTS	5,268 (61.04)	45,439 (63.28)	173,727 (28.84)

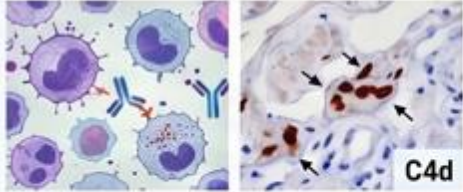
Rejeksiyon mu, infeksiyon mu?

- Greft disfonksiyonunda yetersiz immünsüpresyon ya da aşırı immünsüpresyon kaynaklı mı olduğunun ayrımı ÖNEMLİ !!!!!

Yetersiz İmmünsüpresyon (Rejeksiyon Riskini Tetikler)

Antikor Aracılı Rejeksiyon (ABMR)

DSA varlığı ve C4d birikimi, greft endotelindeki mikrovasküler hasarın temel göstergesidir.



Dinamik Bir Denge Problemi



Aşırı İmmünsüpresyon (Fırsatçı İnfeksiyonlara Zemin Hazırlar)

Rejeksiyonu Taklit Eden İnfeksiyonlar

Özellikle BK virüsü, böbrek naklinde klinik olarak akut rejeksiyonu birebir taklit edebilir.



İlk 1 Ay: Bakteriyel Risk

Bu dönemde cerrahi alan, kateter ve hastane kaynaklı bakteriyel infeksiyonlar ön plandadır.

Dönem: 1. Ay

Öncelikli Risk Grubu:

Bakteriyel İnfeksiyonlar

Kritik Biyobelirteçler:

Kültür testleri, Radyolojik bulgular

2-6 Ay: Fırsatçı İnfeksiyonlar

CMV, BK virüs ve fungal infeksiyonlar bu yoğun immünsüpresyon döneminde ortaya çıkar.

Dönem: 2-6. Ay

Öncelikli Risk Grubu:

Fırsatçı Viral İnfeksiyonlar

Kritik Biyobelirteçler:

CMV/BK Viral Yük (PCR), SV40

PTLD ve EBV ilişkisi

Seronegatif alıcılarda EBV reaktivasyonu, hayatı tehdit eden lenfoproliferatif hastalıklara (PTLD) yol açabilir.

Her Zaman: Rejeksiyon Riski

Dönem: Her Zaman

Öncelikli Risk Grubu:

Rejeksiyon (Hüresel/Antikor)

Kritik Biyobelirteçler:

DSA Analizi, C4d, Greft Biyopsisi

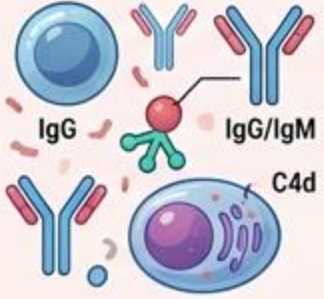
Solid organ nakli alıcılarında greft disfonksiyonu, ya yetersiz immünsüpresyon kaynaklı rejeksiyondan ya da aşırı immünsüpresyon kaynaklı infeksiyonlardan kaynaklanır. Bu iki durum sıklıkla benzer klinik tablolar sergilediği için doğru tanı; DSA, viral yük ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesini gerektiren dinamik bir denge problemidir.

REJEKSİYON VE İNFEKSİYON KARŞILAŞTIRMASI



Rejeksiyonun İmmünolojik Temeli

T-hücre aracılı hücresel infiltrasyon veya DSA (donöre özgü antikor) kaynaklı mikrovasküler hasar ön plandadır.



C4d ve DSA Birlikteliği

Peritübüler kapillerlerde C4d birikimi ve DSA varlığı, antikor aracılı rejeksiyon için en güçlü bulgudur.




İnfeksiyonun Klinik Etkisi

Aşırı immünsüpresyon; CMV, BK virüs ve fungal etkenler gibi fırsatçı infeksiyonlara yatkınlık oluşturur.



Temel Biyobelirteçler

Parametre	Rejeksiyon Belirtileri	İnfeksiyon Belirtileri
 Biyobelirteç	 DSA Pozitifliği ve C4d Birikimi	 Yüksek Viral Yük (CMV/BK PCR+)
 Histopatoloji	 Hücresel İnfiltrasyon/Vaskülit	 Viral İnklüzyonlar (Örn: SV40+)
 İmmünsüpresyon	 Genellikle Yetersiz Düzeyde	 Genellikle Aşırı Baskılanmış

Neden Bu Kadar Zor?

İNFEKSİYON

Ateş, halsizlik

Organ disfonksiyonu

Biyomarkerlarda yükseliş

Görüntülemelerde nonspesifik bulgular

REJEKSİYON

Ateş, halsizlik

Organ disfonksiyonu

Biyomarkerlarda yükseliş

Görüntülemelerde nonspesifik bulgular



İmmünosupresyonu artıralım mı?, azaltalım mı?

Transplant Sonrası Dönem ve Patojen Profili

0 – 1. Ay
Erken dönem

İNFEKSİYON

Nozokomiyal etkenler

Candida spp.

HSV reaktivasyonu

Cerrahi alan infeksiyonları

REJEKSİYON: Hiperakut / Akut hümorale rejeksiyon riski yüksek

1 – 12. Ay
Fırsatçı dönem

İNFEKSİYON

CMV

PCP (*P. jirovecii*)

Aspergillus spp.

Toxoplasma gondii

EBV / PTLD

REJEKSİYON: Akut selüler rejeksiyon pik dönemi

> 12. Ay
Geç dönem

İNFEKSİYON

Toplum kökenli etkenler

CMV reaktivasyonu

Kriptokokkoz

BK virüs nefropatisi

REJEKSİYON: Kronik rejeksiyon / CAV / BOS süreci

İlk Değerlendirme

1

Transplantın üzerinden ne kadar zaman geçti?

Dönem = patojen profili + rejeksiyon tipi

2

Profilaksi rejimi neydi, uyum nasıl?

CMV, PCP, antifungal profilaksi detayları

3

Son donör-spesifik antikor (DSA) ölçümü ne zaman?

Yeni DSA → AMR düşün

4

Son biyopsi ne zaman yapıldı?

Histoloji altın standart

5

Epidemiyolojik maruziyet var mı?

Temas, seyahat, zoonotik risk

6

Mevcut immünosupresyon düzeyi nedir?

Takrolimus/siklosporin serum düzeyleri

Tanısal Araçlar: Ne, Ne Zaman, Neden?

Mikrobiyoloji

Kan kültürü (x2-3)

Her ateşli epizotta, antibiyotik öncesi

CMV PCR (plazma)

Kantitatif; viral yük → profilaksi kararı

Galaktomannan / BDG

Aspergillus ve diğer fungal infeksiyonlar

BAL kültür + PCR

Pulmoner tutulumda PCP dahil geniş panel

İmmünoloji / Biyomarkir

Donör-spesifik antikor (DSA)

AMR tanısında yeni DSA



Biyopsi (C4d boyama)

AMR

CNI düzeyi

Subterapötik → rejeksiyon riski artar

BNP / troponin (kalp Tx)

Rejeksiyon ve infeksiyonda ikisinde de yükselir

Görüntüleme

Ekokardiyografi

Kalp Tx: fonksiyon, kapak

BT toraks (YRBT)

Pulmoner infiltrat → fungal, PCP, viral

PET/CT

Periferik enfeksiyon odağı, vasküler tutulum, rejeksiyon

Biyopsi (Eko/BT eşliğinde)

Histopatoloji altın standarttır

İmmünolojik hasar

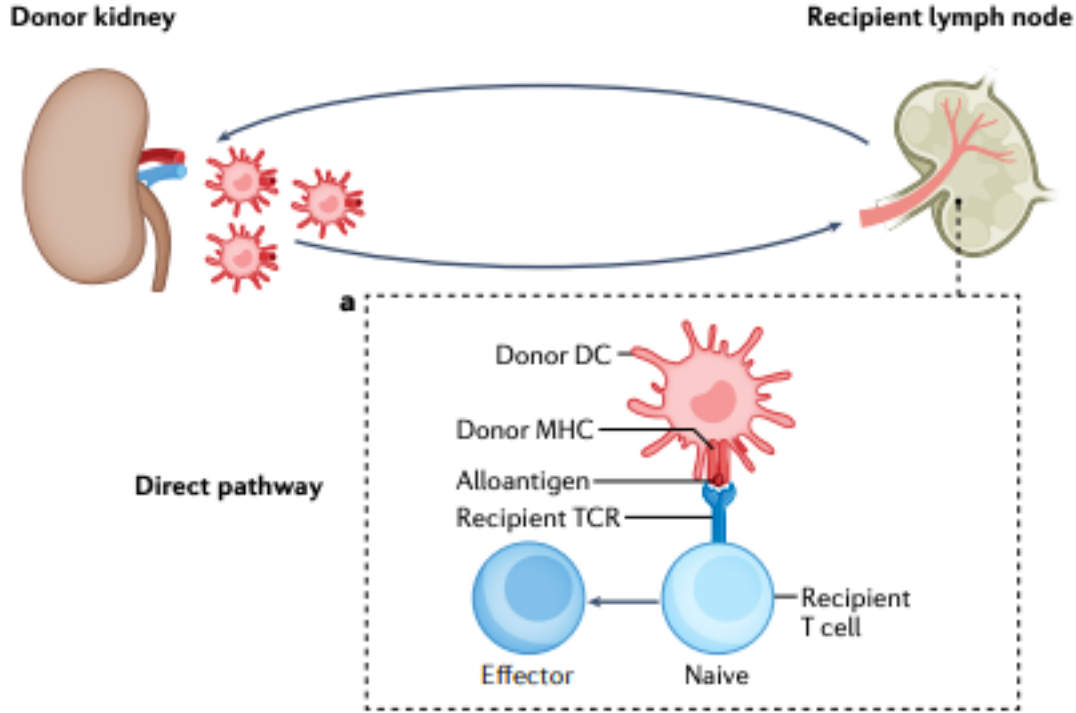
T hücre aracılı rejeksiyon

- Doğrudan veya dolaylı allo-tanıma ile ile tetiklenir.
- İnterstisyel infiltrasyon, tübülit ve damar duvarında inflamasyon ön plandadır.
- C4d ve DSA zorunlu değildir.

Antikor aracılı rejeksiyon

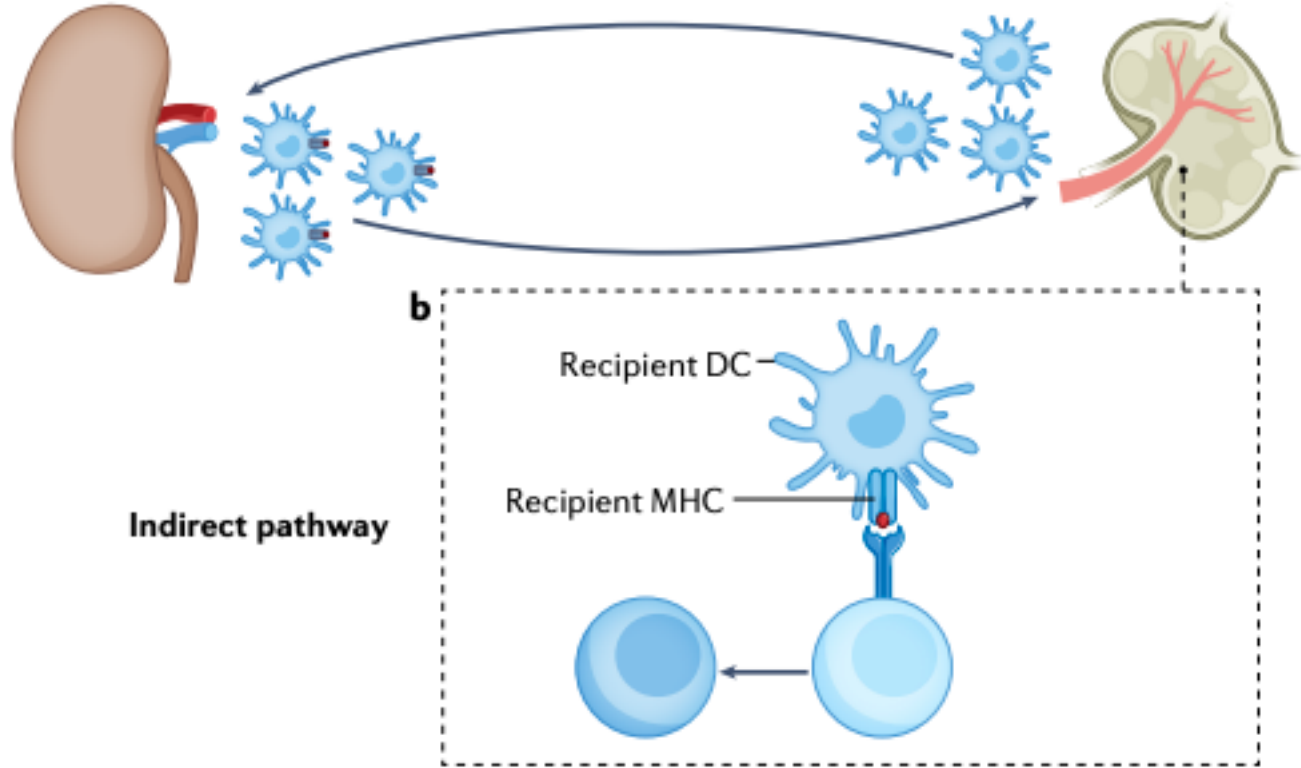
- DSA, endotele bağlanır ve klasik kompleman yolunu aktive eder.
- Mikrovasküler inflamasyon, glomerülit, peritübüler kapillarit ve TMA görülebilir.
- C4d, antikor-kompleman etkileşiminin doku içi ayak izidir.

T hücre aracılı rejeksiyon direkt



Alloreaktif T hücrelerinin ilk uyarılması
Greftten (yolcu lenfosit) alıcının ikincil lenfoid organlarına göç eden ve burada bozulmamış **donör antijen-MHC komplekslerini doğrudan alıcı T hücrelerine sunan donör kaynaklı DC'ler** tarafından gerçekleştirilmekte (allo-tanımanın doğrudan yolu).

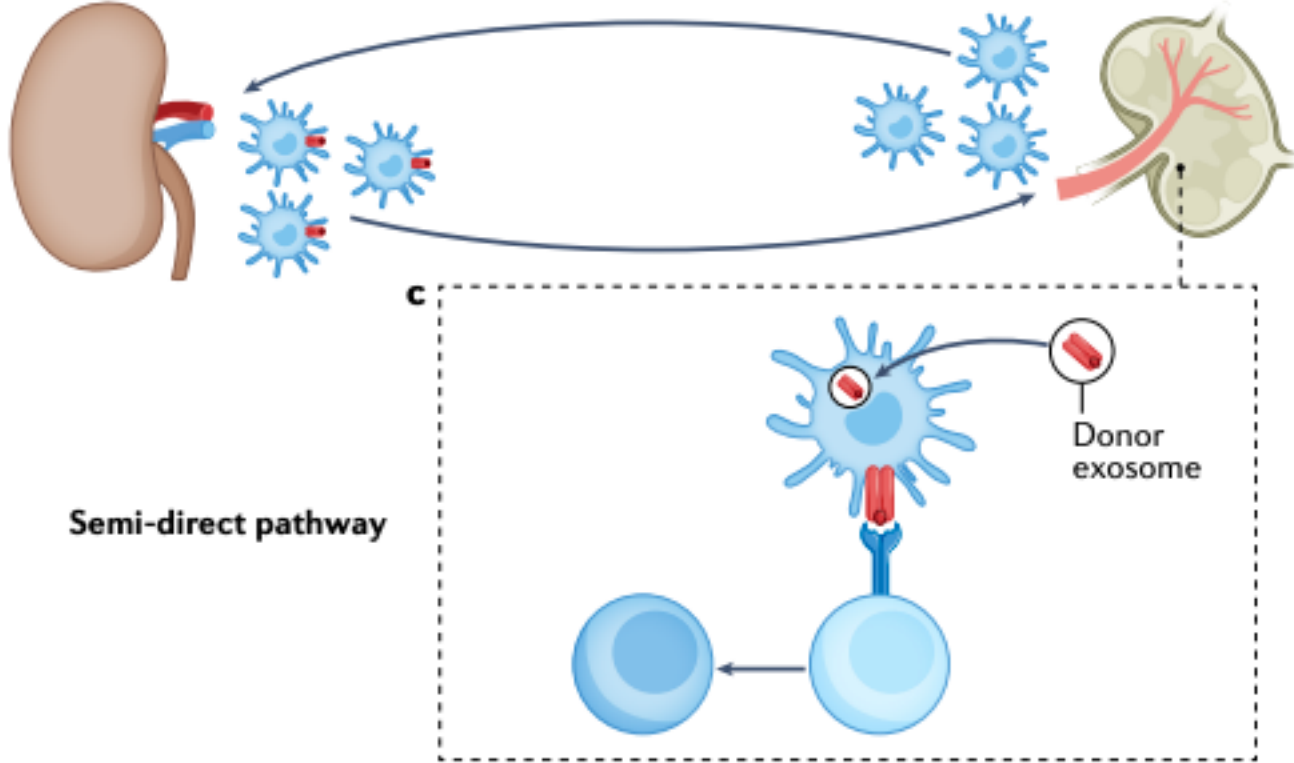
T hücre aracılı rejeksiyon indirekt



Alıcı kaynaklı DC'ler

- Greft bölgesine göç ederek,
- Donör antijenini yakalayıp
- İkincil lenfoid organlarda alıcı T hücrelerine kendi kendine sınırlanmış alloantijeni sunarak ilk T hücresi uyarılmasında kilit bir role sahip olmuşlardır (Dolaylı allo-tanım).

T hücre aracılı rejeksiyon

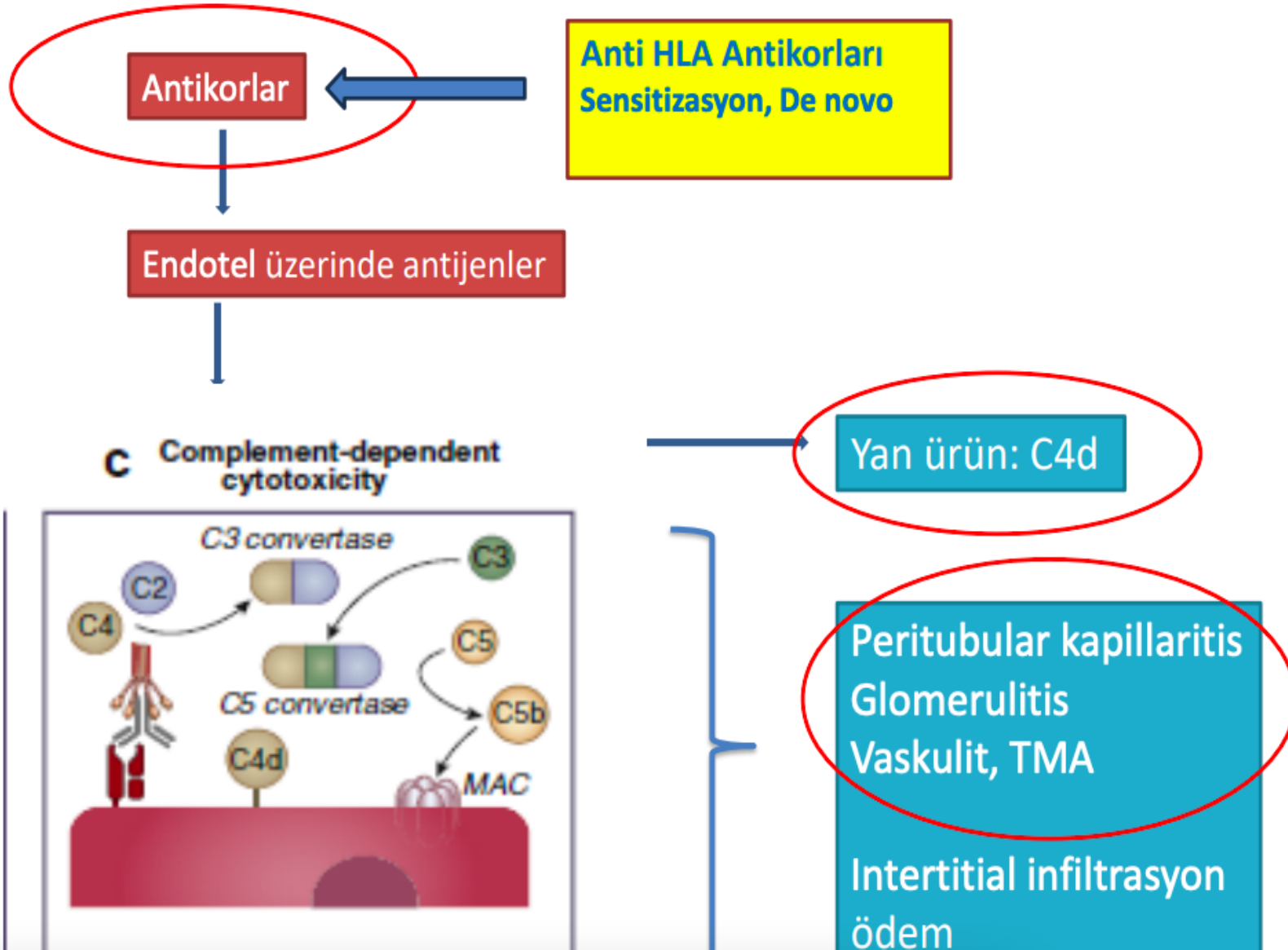


Donör eksozomları yoluyla

- MHC-alloantijen kompleksleri edinmiş alıcı DC'lerin, ikincil lenfoid organlardaki alıcı CD8+ T hücrelerine sağlam donör MHC sınıf I-antijen kompleksleri sunmaktadır

(yarı doğrudan allo-tanırma yolu)

Antikor Aracılı Rejeksiyon



1. Sensitizasyon ve antikor oluşumu

Alıcıda gebelik, transfüzyon veya önceki transplant gibi nedenlerle **anti-HLA antikorları** gelişir (preformed) ya da transplant sonrası de novo oluşur.

2. Hedefe ulaşma Bu antikorlar dolaşımda allograft damar **endotel yüzeyindeki HLA antijenlerine** bağlanır.

3. Kompleman aktivasyonu: Antikor-antijen bağlanması klasik kompleman yolunu tetikler:

- C4 → **C4d** dokulara çöker — biyopside işaretçi olarak kullanılır)
- C3 convertaz → C3
- C5 convertaz → C5b
- Terminal: **MAC** oluşur → endotel hücre hasarı

Organ	C4d'nin klasik yeri / paterni	Rejeksiyon açısından yorumu	Önemli sınırlamalar
Böbrek	Peritübüler kapillerlerde lineer C4d pozitifliği.	DSA varlığında antikor aracılı rejeksiyon (ABMR) lehine güçlü kanıt; geç disfonksiyonda kronik ABMR ve transplant glomerülopatisi ile sık ilişkili.	C4d duyarlı ama %100 özgül değil; bazı iskemik/diğer hasar durumlarında da pozitif olabilir. C4d-negatif ABMR fenotipi tanımlandı; "C4d yok = ABMR yok" değil
Kalp	Kapiller endotel boyunca C4d boyanması (endo-/miyokarddaki küçük damarlar)	DSA ile birlikteyse pAMR için ana kriterlerden; yoğun C4d, daha kötü sağkalım ve koroner allogreft vaskülopatisiyle ilişkili.	İskemi-reperfüzyon veya nonspesifik hasar da C4d yapabilir; kalpte de C4d-negatif AMR olabileceği kabul ediliyor, bu yüzden DSA + histoloji olmazsa olmaz.
Karaciğer	Portal/periportal alanlarda, perivenüler bölgede damar duvarında C4d birikimi	Çapraz uyumsuz / preform antikor pozitif hastada yaygın C4d, akut humoral rejeksiyonla ve kötü greft sağkalımıyla ilişkili olabilir.	ABO-uyumlu/çapraz negatif birçok karaciğer biyopsisinde C4d, enfeksiyon veya başka hasarlarda da görülebilir; tek başına akut rejeksiyon için böbrek/kalp kadar özgül değil.
Akciğer	Alveolar kapillerlerde/ küçük damar endotelinde C4d; sıklıkla yamalı veya zayıf ekspresyon	Diffüz güçlü C4d varlığı, klinik disfonksiyon ve DSA ile beraber olduğunda "kesin AMR" kabul edilebilir.	C4d çok değişken ve sıklıkla negatif; C4d-negatif olmasına rağmen klinik ve serolojik olarak güçlü AMR olguları var. Bu nedenle akciğerde C4d tanıda destekleyici ama zorunlu değil.

Tamargo CL et al. J Clin Med. 2023;12(12):4130.

Ronca V et al. Front. Immunol. 11:2155.

Rao S, et al. Front Transplant. 2026;4:1693821.

Mandeep R. Et al. J Heart Lung Transplant. 2010 Jul;29(7):717-27

PRA (Panel Reaktif Antikor)

Klasik yöntem

- Alıcının serumu, gerçek donör hücrelerinden oluşan bir panele karşı test edilir.
- Kaç donörle reaksiyon verdiği yüzde olarak ifade edilir.
- 100 kişilik panelden 30'uyla reaksiyon → PRA %30.

Sınırlılığı: Sonuç kullanılan panelin HLA kompozisyonuna bağlıdır — farklı merkezlerde farklı panel kullanılırsa sonuçlar karşılaştırılmaz.

Calculated PRA — Modern yöntem

- Alıcının serumunda hangi HLA antikörlerinin bulunduğu Luminex/SAB ile tespit edilir.
- Sonra bu antikörlerin genel popülasyonda hangi sıklıkta bulunduğu hesaplanır — yani "bu antikora sahip donörlerin oranı nedir?»
- Anti-HLA-A2 pozitif bir hasta: HLA-A2, popülasyonun %45'inde bulunuyorsa → bu antikör tek başına cPRA'yı yükseltir.

Avantajı: Standart bir algoritma ve popülasyon veri tabanı kullandığı için merkezler arası karşılaştırılabilir.

PRA ve DSA'yı ne zaman ölçelim?

• **Nakil öncesi (pretransplant)**

- ✓ cPRA bekleme listesine alınırken yapılır ve periyodik olarak güncellenir.
- ✓ Yüksek cPRA (>80%) olan hastada uygun donör havuzu küçülür, bekleme süresi uzar. Crossmatch kararı da pretransplant PRA/DSA sonucuna göre şekillenir
- ✓ **Sanal crossmatch (vXM):** Alıcının HLA antikor profili ile donörün HLA tiplendirmesi bilgisayarda eşleştirilir — fiziksel crossmatch yapmadan uyumluluk tahmin edilir.
- ✓ **Fiziksel crossmatch (CDC veya flow):** Donör hücreleri ile alıcı serumu gerçek zamanlı eşleştirilir. Pozitif crossmatch → o donörle transplant büyük olasılıkla yapılamaz.

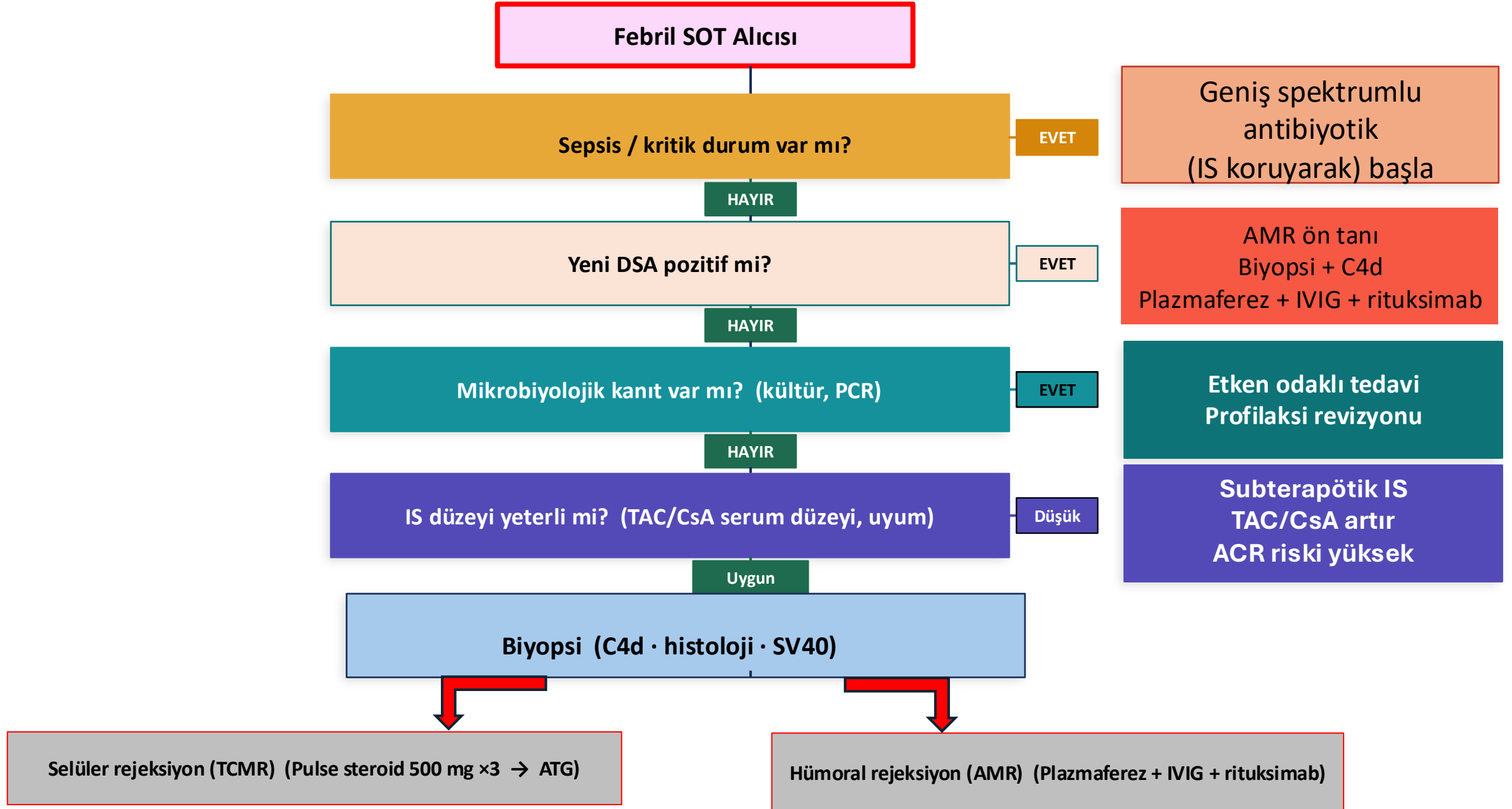
• **Nakil sonrası — de novo DSA izlemi:**

- ✓ Nakil öncesinde negatif olan bir hastada zamanla yeni DSA gelişebilir (dnDSA).
- ✓ Nakil sonrası periyodik DSA takibi ayrı bir zorunluluktur — PRA tek başına yeterli değildir.

PRA ve DSA'yı ne zaman ölçelim?

	Pretx	Posttx
PRA / cPRA	✓ Zorunlu	Güncelleme (sensitizasyon olayı sonrası)
DSA (SAB)	✓ Zorunlu	Periyodik izlem (organ bazlı protokol)
Crossmatch	✓ Donör bulununca	Şüpheli rejeksiyonda

Klinik Karar Algoritması



İmmüsupresyon Yönetimi

İMMÜNSUPRESYON SPEKTRUMU

AŞIRI SUPRESYON

Fırsatçı enfeksiyon riski ↑
CMV, PCP, Aspergillus

TERAPÖTİK PENCERE

**Hedef: İnfeksiyon ve
rejeksiyon kontrolü birlikte**

YETERSİZ SUPRESYON

Akut/kronik rejeksiyon
CAV, BOS riski artar

IS AYARLAMA TETİKLEYİCİLERİ



IS artır:

Biyopsi ile kanıtlanmış TCMR (≥Grade 1R) veya AMR



IS azalt:

Kanıtlanmış ağır enfeksiyon (bakteriyel sepsis, invazif fungal)



IS koru:

CMV hastalığında — antiviral başla, IS'i kesmeden devam et



CNI düzeyi izle:

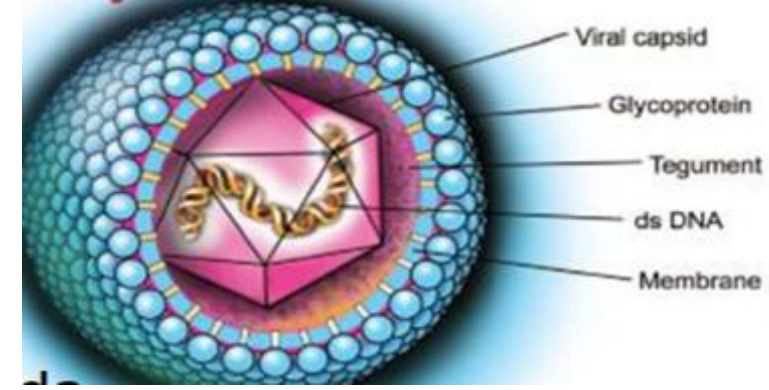
Her enfeksiyon epizodunda trof düzeyi kontrol et



Multidisipliner:

EH uzmanı + transplantasyon hekimi birlikte karar ver

CMV



- **CMV infeksiyonu**

- Semptomdan bağımsız doku, kan veya diğer vücut sıvılarında CMV replikasyonunun varlığı
- Replikasyon NAT, antijen testi ve viral kültürle saptanır.

CMV

Direkt etkileri

• CMV hastalığı

➤ Klinik belirti ve semptomlarla seyreden **viral sendrom**

➤ **Hedef organ hastalığı**

- Ateş
- Halsizlik
- Atipik lenfositoz
- Lökopeni /nötropeni
- Trombositopeni
- KCFT artışı

- Gastrointestinal hastalık
- Pnömonit
- Hepatit
- Pankreatit
- Nefrit
- Miyokardit
- Retinit

CMV

İndirekt
etkileri

- **CMV infeksiyonu**

- Akut/kronik allogreft hasarı
- Kronik greft vaskülopatisi
- BOS
- Malignite riskinde artış
- KVH ve DM riski

Evrensel profilaksi

- Nakilden sonraki ilk 10 gün içinde başlanıp, risk durumuna göre 3-12 aya kadar verilmesi
- Virus aktivasyonunu baskılamayı amaçlar
- Oral valgansiklovir kullanılır

CMV

- **Preemptif tedavi**

- Karaciğer, böbrek, pankreas ve kalp nakillerinde evrensel profilaksi yerine uygulanabilir.
- Postransplant 12-16. haftaya kadar CMV PCR takibi
- Pozitiflik varsa tedavi başla (valgansiklovir/gansiklovir)
- Haftalık CMV PCR takibi 1 yada 2 negatif sonuç elde edene kadar tedavi
- Amaç direkt /indirekt etkileri önlemek
- Tanımlanmış viral yük eşiği ??

CMV

CMV'nin İkili Etkisi

Direkt Doku Hasarı

CMV pnömonitis, miyokardit, hepatit, retinit — organa özgü tutulum

İndirekt İmmün Modülasyon

Rejeksiyon riskini artırır, diğer fırsatçılara zemin hazırlar (EBV-PTLD, fungal)

Allograft Disfonksiyonunu Taklit Eder

Organ fonksiyon bozukluğu → rejeksiyon sanılır; yanlış IS artışı → tablonun kötüleşmesi

Tedavi —

Gansiklovir, valgansiklovir... Direnç takibi (UL97, UL54)

Yaklaşım

1

CMV PCR — kantitatif, haftada 1 (yüksek risk D+/R-)

2

Profilaksi: ≥6 ay D+/R-; 3 ay R+ için VGCV

3

Viral yük → tedavi eşiği + doz titrasyonu

4

Direnç şüphesinde genotipleme; foskarnet

5

Tedavide IS azalt, ama biyopsi eşliğinde karar ver

BK Polyoma Virus



BK Virus

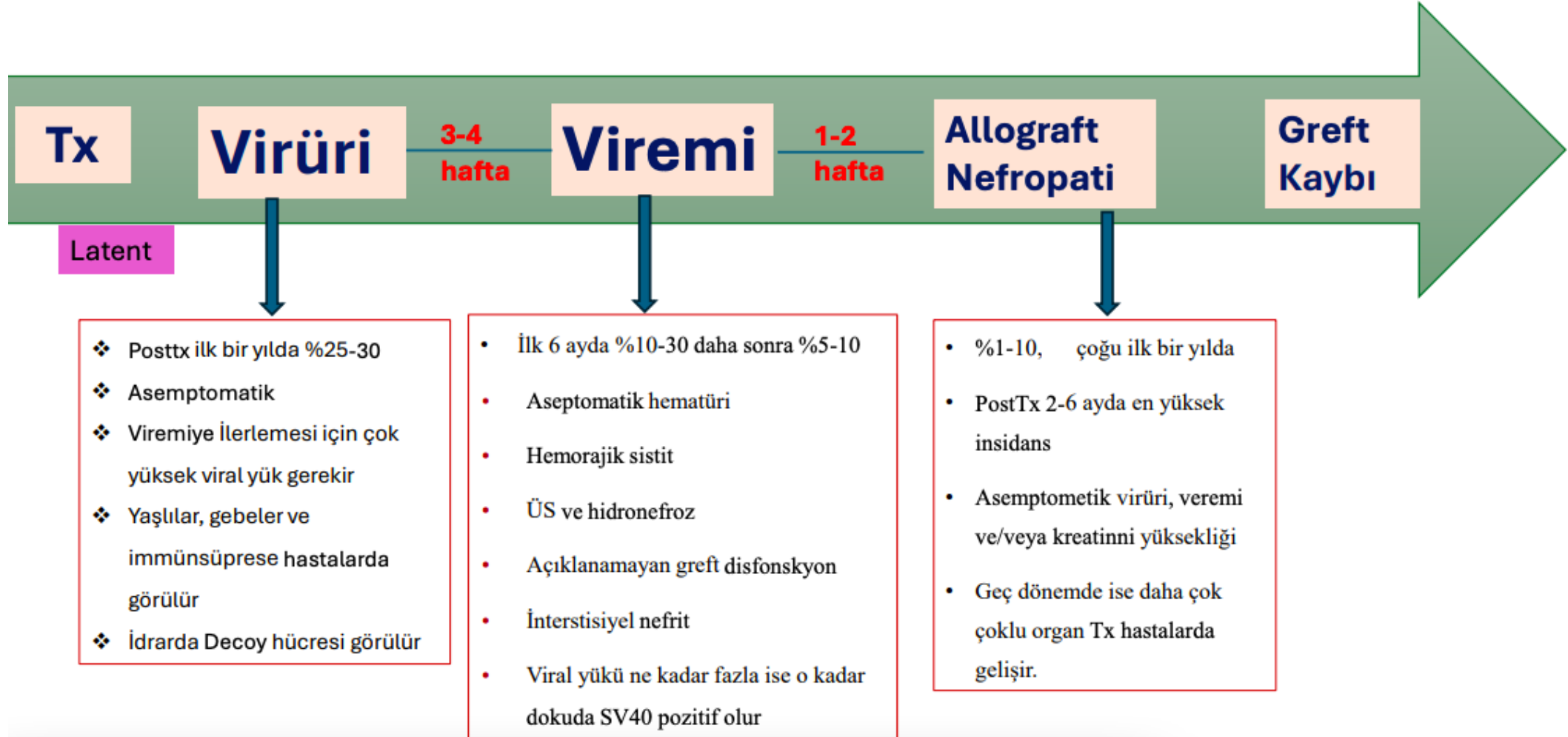
- Yoğun immünsupresyon
- Yaşlı-çocuk alıcı
- Spesifik HLA-C allelleri
- Donör+/alıcı – serostatus
- ABO uyumsuz transplantasyon
- HLA miss-Match
- Gecikmiş greft fonksiyonu
- Akut rejeksiyon atağı
- İskemi süresi
- JJ stent takılması
- BKVN tanılı 2.Tx



- HLA-B51 (İmmünojenik sitotoksik CD-8 lenfositleri fazla)
- Polikistik böbrek hastalığı
- M-TOR inhibitörleri
- Basiliksimab
- Leflunamid
- IVIG



Virüri/Viremi/Allograft Nefropati



Tarama Protokolleri

- İlk 9 Ay: Her ay plazma BKPyV-DNA yükü taraması yapılmalıdır.
- 9. Aydan 2. Yıla Kadar: Her 3 ayda bir tarama sürdürülmelidir (çocuklarda bu süre 3 yıla çıkarılmaktadır).
- Özel Durumlar: İmmünsüpresif ilaç dozları artırıldığında, takip sıklığı 3 ay boyunca aylık olacak şekilde yeniden düzenlenmelidir.

Müdahale Eşikleri

- İmmünsüpresyonun azaltılması kararı için eşik değerler:
 - ✓ **Düşük Düzey (>1.000 kopya/mL):** 3 hafta boyunca bu seviyenin üzerinde seyreden veya artış gösteren viremi durumunda azaltım önerilir.
 - ✓ **Yüksek Düzey (>10.000 kopya/mL):** Tek bir ölçümde dahi bu seviyenin görülmesi, "varsayımsal BK nefropatisi" olarak kabul edilir ve doğrudan ilaç dozlarının düşürülmesini gerektirir

Tedavi

- BK virüsüne karşı henüz spesifik bir antiviral ilaç onaylanmamıştır. Temel yaklaşım **immün sistemin virüsü kontrol edebilmesini sağlamak**
- **Tedrici Azaltma:** Genelde önce antimetabolit (MMF) dozu azaltılır, yanıt alınamazsa kalsinörin inhibitörü (TAC) dozu↓
- **Etkisiz Kanıtlar:** Leflunomid, sidofovir veya florokinolonların BK tedavisi veya profilaksisinde kullanımı güncel çalışmalarla **desteklenmemektedir.**
- **IVIG Kullanımı:** Sadece ilaç dozları maksimum düzeyde azaltıldığı halde iyileşme görülmeyen vakalarda, destekleyici tedavi olarak düşünülmektedir.

Ayırıcı Tanı

	Enfeksiyon	Akut Selüler Rejeksiyon	Antikor Aracılı Rejeksiyon
Ateş	Sık ve belirgin	Olabilir	Değişken
DSA	Negatif	Negatif	POZİTİF ✓
Prokalsitonin/CRP	Genellikle yüksek	Hafif artış	Değişken
C4d biyopsi	Negatif	Negatif	POZİTİF ✓
Kültür/PCR	Pozitif olabilir	Negatif	Negatif
Histoloji	Non-spesifik	Selüler infiltrat (TCMR)	Mikrovasküler inflamasyon
Tedavi	Antimikrobiyal + IS azalt	IS artır (pulse steroid)	PE + IVIG + Rituksimab

Kalp ve Akciğer Transplantasyonu

Kalp Transplantı

CAV (kronik allograft vaskülopatisi) → geç rejeksiyonun en önemli formu; koroner anjiyografi ile tanı

CMV miyokardit vs akut selüler rejeksiyon ayırımı güç; endomiyokardiyal biyopsi şart

İnvazif hemodinamik değerlendirme (sağ kalp kateterizasyonu) rutin izlemde

ISHLT Grade 2R/3R → pulse steroid; 1R'de bekleme stratejisi; AMR → PE/IVIG/rituksimab

Biyopsi sıklığı: İlk yıl protokol bx (1., 2., 3., 6., 12. ay); sonrasında klinik endikasyon

Akciğer Transplantı

BOS/CLAD (Bronchiolitis Obliterans Syndrome): kronik rejeksiyonun ana formu; FEV₁ takibi kritik

Pnömoni (bakteriyel, fungal, viral) en sık ölüm nedeni — erken ve agresif tanı zorunlu

BAL: CMV, Aspergillus, PCP, atipikler için geniş panel; transbronşiyal biyopsi + BAL birlikte

HRCT: rejeksiyonda yaygın konsolidasyon vs fungal halo işareti; ikisi çakışabilir

IS: TAC + MMF + steroid; BOS'ta azitromisin (anti-inflamatuar etki) eklenebilir

Böbrek Transplantı: İnfeksiyon — Rejeksiyon Ayrımındaki Özellikler

BK VİRÜS NEFROPATİSİ (BKVN)

Klinik Tablo:

Kreatinin yükselmesi + proteinüri — klinik olarak rejeksiyondan ayırt edilemez

Tetikleyici:

Aşırı IS → latent BKPyV reaktivasyonu; TAC+MMF+steroid üçlüsünde risk en yüksek

Tanı Basamakları:

İdrar decoy cells → Plazma BK PCR (>10.000 kopya/mL) → Biyopsi + SV40 boyama

Tedavi Paradoksu:

IS azalt → BK tedavisi | IS artır → rejeksiyon! TAC fluktuasyonu ikisini de tetikler

Eş Zamanlı BKVN + Rejeksiyon:

İnsidans %1–24; prognoz kötü; biyopside SV40 + C4d + Banff skoru birlikte değerlendirilir

REJEKSİYON: Banff 2022 & IS Yönetimi

Banff 2022 Sınıflaması:

Tübülit (t), intimal arterit (v), mikrovasküler inflamasyon (g+ptc) → TCMR / AMR ayrımı

Biyopsi Endikasyonları:

Açıklanamayan kreatinin artışı, yeni DSA pozitifliği, BK viremia >10K/mL

Protokol Biyopsi:

3. ay ve 12. ay rutin bx — subklinik rejeksiyon tespiti için bazı merkezlerde rutin

TCMR Tedavisi:

Pulse metilprednizolon 500 mg x3; dirençliğinde anti-timosit globulin (ATG)

AMR Tedavisi:

PE + IVIG + rituksimab ± bortezomib; CNI bazlı IS optimize et

IS Hedef Düzeyleri:

TAC serum : 8–12 ng/mL (ilk yıl) → 5–8 ng/mL (idame); düzey fluktuasyonu kötü prognoz

Karaciğer Transplantı: İnfeksiyon — Rejeksiyon Özellikleri

Karaciğerin İmmün Ayrıcalığı: Diğer organlara göre daha toleran — ancak bu tablo klinik ayrımı yanıltıcı kılar; biyopsi daha da kritiktir

REJEKSİYON: Banff RAI & IS Yönetimi

TCMR (en sık, ilk 1 yıl):

Portal inflamasyon + safra kanalı hasarı + venöz endotel inflamasyonu → RAI skoru 0–9

RAI ≥5 → Orta-Ağır TCMR:

Pulse metilprednizolon 500 mg x3; dirençli → ATG; TAC serum düzeyi mutlaka kontrol et

AMR

Mikrovasküler inflamasyon + DSA pozitifliği + C4d + uyumlu histoloji → PE/IVIG/rituksimab

Kronik Rejeksiyon:

Safra kanalı kaybı + arteriopati → Geç dönem, genellikle geri dönüşümsüz; retransplantasyon

IS Devamı & Hedef:

TAC + MMF ± steroid; tac serum düzeyi 8–12 (erken) → 5–8 ng/mL; karaciğerde IS azaltma daha mümkün

İNFEKSİYON Ayırıcı Tanısı & Biyopsi Endikasyonları

Klinik Örtüşme:

ALT/AST/ALP yükselmesi: HCV rekürrensi, CMV hepatiti, EBV-PTLD, rejeksiyon — hepsi aynı tablo

Biyopsi Endikasyonu:

KCFT >2×ULN (açıklanamayan), yeni DSA, klinik bozulma → biyopsi altın standart,

CMV Hepatiti:

CMV PCR + karaciğer tutulumu → GCV/VGCV; IS'i dikkatli azalt (rejeksiyon riski unutulmamalı)

HCV Rekürrensi:

Fibrozis hızlanması + portal hipertansiyon → Etkili DAA tedavisi ile kalıcı viral yanıt mümkün

EBV / PTLD:

EBV yük artışı + lenfadenopati → IS dramatik azalt; rituksimab ± kemoterapi gerekebilir

PRA ve DSA: Temel Kavramlar ve Klinik Anlamı

PRA — Panel Reaktif Antikor

Tanım:

Alıcının serumunun bir donör paneline karşı reaktivitesi → Sensitizasyon düzeyini ölçer

Hesaplanma:

cPRA (calculated PRA): Alıcının HLA antikorlarına sahip olduğu donörlerin tahmini oranı (%)

Sensitizasyon eşikleri:

Düşük risk: cPRA <20% | Orta: 20–80% | Yüksek sensitize: cPRA >80%

Sensitizasyon nedenleri:

Gebelik, kan transfüzyonu, önceki transplant, uzun süreli diyaliz → HLA maruziyeti

Klinik anlamı:

Yüksek cPRA → uygun donör bulmak zorlaşır → liste bekleme süresi uzar; desensitizasyon gerekebilir

DSA — Donör Spesifik Antikor

Tanım:

Alıcının, donörün HLA antijenlerine karşı oluşturduğu spesifik antikor (IgG)

Sınıflandırma:

Preformed DSA: Transplant öncesi mevcut | De novo DSA (dnDSA): Transplant sonrası yeni gelişen

HLA sınıfları:

Sınıf I (HLA-A, B, C) ve Sınıf II (HLA-DR, DQ, DP) — özellikle anti-DQ en yüksek riskli

Tespit yöntemi:

Solid phase immunoassay (Luminex/SAB): MFI (Mean Fluorescence Intensity) değeri ile ölçülür

MFI yorumu:

MFI >1000: Sınır | MFI >3000–5000: Klinik anlamlı | MFI >10.000: Yüksek risk (C1q + ise daha tehlikeli)

DSA Sonucunu Nasıl Yorumlamalı?

MFI Eşikleri ve Risk Sınıflandırması

MFI < 1.000

Negatif / Klinik anlamsız → Rutin izleme devam et

MFI 1.000–3.000

Sınırdadır / Dikkatli izle → Tekrarla (4–8 hafta); IS uyumu kontrol; biyopsi planla

MFI 3.000–5.000

Orta risk — Klinik anlamlı → Biyopsi (C4d, histoloji); IS optimize; yakın izlem

MFI > 5.000

Yüksek risk — Aksiyon gerekli → Biyopsi acil; AMR tedavisi (PE/IVIG/rituksimab); multidisipliner

C1q-bağlayan DSA

En yüksek risk — Kompleman aktive → Pozitif crossmatch riski; preemptif tedavi değerlendirilir

Yorumda Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

MFI laboratuvara özgüdür

Merkezler arası MFI eşikleri standardize değil — kendi lab cut-off'unu kullan; sonuçları kör yorumlama

Prozone etkisi

Yüksek antikor konsantrasyonu yanlış negatiflik verebilir → serum dilüsyonu veya EDTA ile tekrarla

Anti-DQ DSA — en tehlikeli

HLA-DQ antikorları tüm organlarda graft kaybıyla en güçlü ilişkili — öncelikli izlenecek sınıf

Preformed vs de novo DSA

Pretx DSA: alloimmün hafıza → daha agresif; dnDSA: IS yetersizliği veya uyumsuzluk sinyali

Yalnız MFI ile karar verme

MFI yüksekliği ≠ mutlaka AMR; biyopsi + klinik tablo + organ fonksiyonu birlikte değerlendirilir

Geçici DSA (transient)

Bazı dnDSA kendiliğinden kaybolabilir → tek ölçüm değil, seri ölçüm + eğri yorumu gerekli

DSA İzlem Sıklığı: Organa ve Riske Göre Yaklaşım

Genel Prensi: İzlem sıklığı risk profiline göre ayarlanmalı — Tüm organlarda biyopsi öncesi ve klinik bozulmada MUTLAKA ölç

Böbrek Tx	Kalp Tx	Akciğer Tx	Karaciğer Tx
Pretx PRA (cPRA) + crossmatch	Pretx PRA + vXM (sanal crossmatch)	Pretx PRA + crossmatch zorunlu	Pretx PRA; DSA varlığında vXM önerilir
1, 3, 6, 12. ay DSA izlem (rutin)	1, 3, 6, 12. ay DSA	1, 3, 6, 12. ay DSA; yüksek riskli organda daha sık	Rutin izlem Diğer organlara göre daha az katı (tolerans)
Sonrası yıllık Düşük risk; protokol bx ile birlikte	Sonrası yıllık Düşük risk; daha sık sensitize hastada	FEV₁ ↓ / BOS Hemen DSA + BAL + biyopsi	KCFT ↑ / biyopsi DSA + C4d mutlaka istenmeli
Her zaman Klinik bozulma, kreatinin ↑, şüpheli rejeksiyon	Endomiyokardiyal Bx Her biyopsi öncesi DSA ölç	Bronkoskopi ile Transbronşiyal bx öncesi DSA kontrolü	IS azaltma Azaltma öncesi ve sonrası DSA kontrolü
Ek endikasyon Kan transfüzyonu, gebelik, IS azaltma sonrası	Ek endikasyon CAV gelişimi, ejeksiyon fraksiyonu ↓, akut bozulma	Ek endikasyon İnfeksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra kontrol	Ek endikasyon Kronik kolanjit, açıklanamayan fibrozis

Yeni ve gelişen biyobelirteçler



dd-cfDNA

Greft hasarını erken yakalayabilir; ancak viral infeksiyon, iskemi ve diğer yaralanmalardan tam ayırma gücü sınırlıdır.



TTV yükü

İnfeksiyon-rejeksiyon risk stratifikasyonu için araştırılan araştırılan immün yetkinlik göstergelerinden biridir.



Moleküler

Endotel **gen ekspresyon profilleri**, özellikle C4d-negatif ABMR durumunda

Biyopsi dokusundan RNA izole edilir ve yüzlerce genin ekspresyon düzeyi aynı anda ölçülür.

AMR'de endotel hücreleri antikor ve kompleman etkisiyle aktive olur — bu aktivasyonun kendine özgü bir gen imzası vardır.

Tek bir “mükemmel” test yok

Klinik veri + seroloji + viroloji + histoloji + moleküler imzaların birleşimi

Eve Götürülecek Mesajlar

01

Dönem = Anahtar

Transplantın üzerinden geçen süre, patojen spektrumunu ve rejeksiyon tipini belirler

02

DSA'yı Unutma

Yeni DSA → AMR ön tanısı. Her febril epizotta güncel antikor profili şart.

03

CMV Her Yerde

Direkt doku hasarı ve indirekt immün modülasyon — her iki tabloya da kapı açar.

04

Biyopsi Altın Standart

Klinik şüphe devam ediyorsa biyopsiyi erteleme; histoloji tanıyı netleştirir.

05

Multidisipliner Karar

İnfeksiyon uzmanı + transplantasyon hekimi + immünolog+ kardiyoloji/göğüs + radyoloji: birlikte düşün



TEŞEKKÜRLER...

yesimuygun@hotmail.com