

III. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

4-6 EYLÜL 2026

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

OLGU-1 ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI MAKROSKOPİK HEMATÜRİ

DR SABAHAT ÇEKEN

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ



Olgu

- Ö. Ç.
- 25 yaş, erkek hasta
- AML tanısıyla 03.03.2025 tarihinde allojenik kök hücre (AKHN) nakli oldu
- Donör tipi: Tam uyumlu akraba dışı donör (URD)
- Hastalık durumu: Tam remisyon
- Hazırlık rejimi: Azaltılmış yoğunluklu (RIC)
- GVHH profilaksisi: Siklofosfamid+ prograf +mikofenolat mofetil
- Naklin 15. günü engraftman oldu
- Akut karaciğer GVHD nedeniyle 1mg/kg metil prednizolon başlandı
- Naklin 32. günü hastada dizüri, pollaküri ve makroskopik hematüri gelişti

AKHN sonrası dizüri, pollaküri ve makroskopik hematüri ayırıcı tanı

- **Enfeksiyöz**

BKPyV hemorajik sistiti

Adenovirus sistiti

CMV / JC / HSV sistiti

Bakteriyel ÜSE

- **Non-enfeksiyöz**

Cyclophosphamide / ifosfamide
toksisitesi (acrolein)

Busulfan / TBI nedenli mukozal hasar

Trombositopeni / koagülopatiyeye bağlı
kanama

Kateter travması

Taş / obstrüksiyon

Malignite / üriner sistem patolojisi

Olgu

Laboratuvar:

- WBC: 5.27×10^3 /mcl
 - **RBC: 3.36×10^6 /mcl**
 - **Hb: 10.5 g/dL**
 - Nötrofil: 1.92×10^3 /mcl
 - Trombosit: 99×10^3 /mcl
 - Üre: 30.8 mg/dL
 - Kreatinin: 1.06 mg/dL
 - PT/aPTT : 9.21/ 31.5sn
 - INR:1.01
 - Fibrinojen: 374 mg/dL
- Tam idrar tetkiki:
PH: 7, Nitrit neg
Eritrosit:>409/HPF,
WBC:3/HPF, bakteri neg
 - İdrar kültürü: Üreme olmadı
 - **İdrar BKPyV PCR: 6×10^9 kopya/ml**
 - **Kanda BKPyV PCR: 27.42 kopya/ml**
 - İdrar Adenovirus PCR: Neg
 - **CMV PCR: 268 IU/mL**

Üriner USG: Mesane boyutu normal, lümende hareketli milimetrik boyutta ekojeniteler (kan elemanları?, İYE?, kristaloid?), mesane duvar kalınlığı diffüz artmıştır ve mesane posteriorunda öncelikle debris lehine değerlendirilen heterojen ekojeniteler

AKHN Sonrası Hemorajik Sistit

- Hematopoetik Kök hücre nakli sonrasında sık görülen bir komplikasyon
- Nakil sonrası ortaya çıkış zamanına göre
 - erken başlangıçlı hemorajik sistit
 - geç başlangıçlı hemorajik sistit

Erken Dönem Hemorajik Sistit

- **Zamanlama:**

- Hazırlık rejimi sırasında,
- bittikten sonraki ilk 48 saat içinde
- ya da nakilden sonraki ilk 1 hafta

- **Etiyoloji ve Patogenez:**

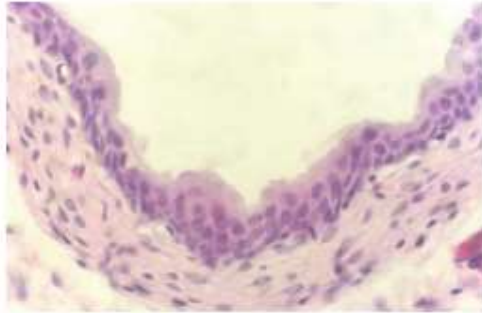
- Hazırlık rejiminde kullanılan ilaçların metabolitlerinin ve
- tüm vücut ışınlamasının (TBI) mesane mukozası üzerindeki doğrudan toksik/kimyasal etkisi

- **Önleme ve Korunma:**

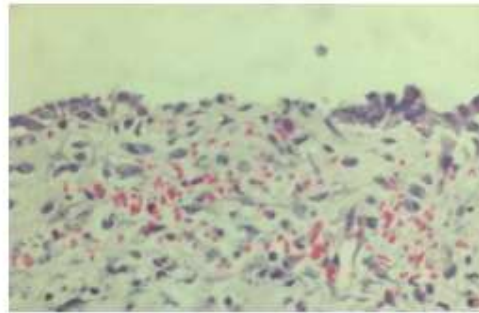
- Hiperhidrasyon,
- Zorlu diürez ve
- Siklofosfamid toksisitesini nötralize etmek üzere Mesna (Uromitexan) uygulaması

*Bu önlemler sayesinde günümüzde erken dönem HS görülme sıklığı oldukça düşmüştür (<%3)

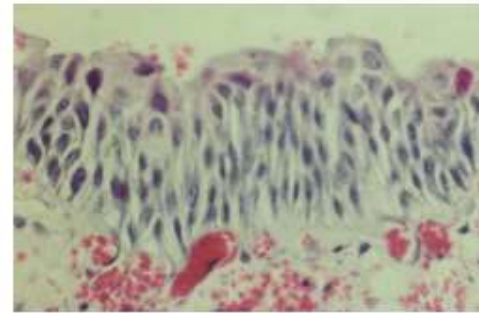
Conditioning Regimens Often Induce Damage of the Urothelium



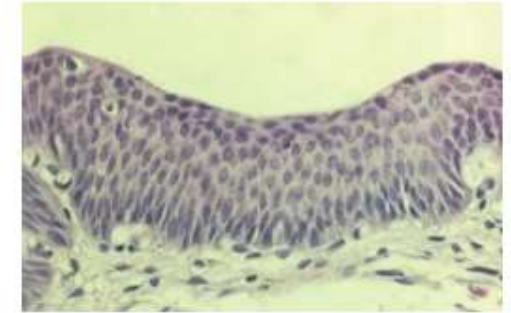
Normal 3-layered urothelium from rat. In humans the urothelium consists of 3-6 cell layers.



Urothelium 1 day after cyclophosphamide injection:
→ denuded areas



Urothelium 5 days after cyclophosphamide injection:
→ enlarged intercellular space and marked hemorrhage



Urothelium 10 days after cyclophosphamide injection:
→ hyperplastic, no hemorrhage



Geç Dönem Hemorajik Sistit

- **Zamanlama:**

- Nötrofil engraftmanı zamanında başlar
- Nakil sonrası 2 ila 8 hafta (1-6 ay) arasında ortaya çıkar
- Yetişkinlerde, AKHN sonrası, %7-54 arasında görülür

- **Etiyoloji**

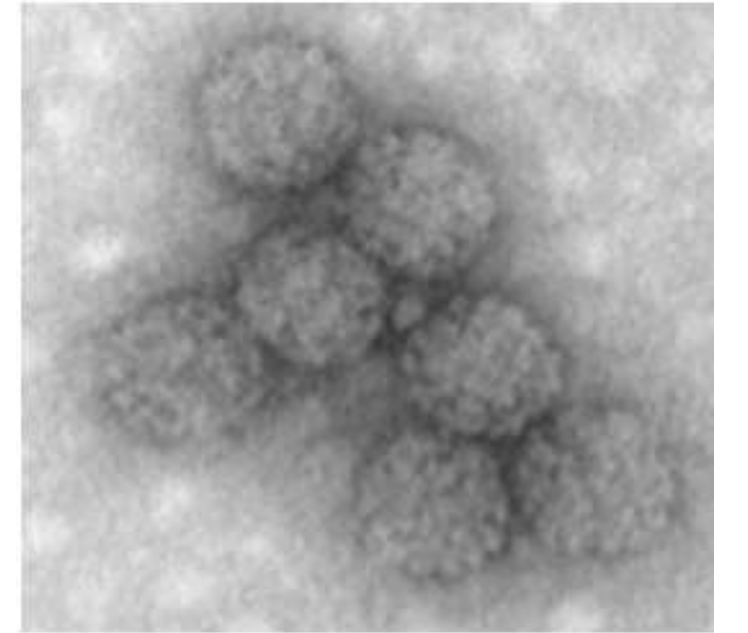
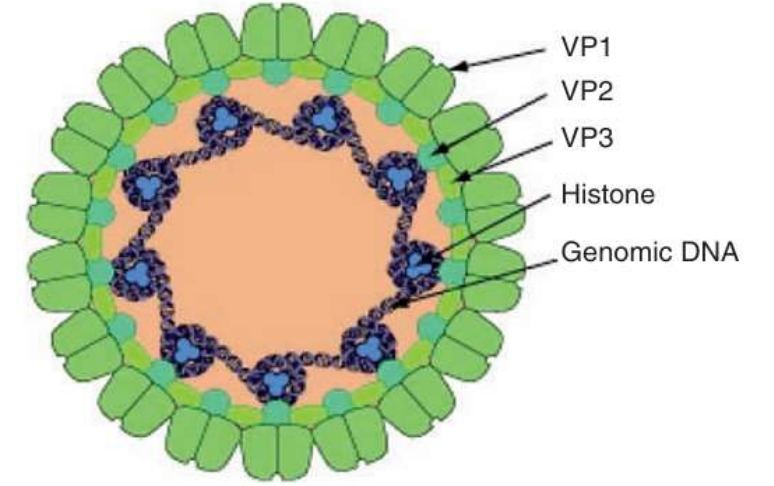
- Multifaktöriyel
- Yoğun immünsüpresyon altındaki hastada BK Polyoma virüsünün (BKPyV) kontrolsüz çoğalması
- Adenovirüs, JC virüsü ve Sitomegalovirüs (CMV)

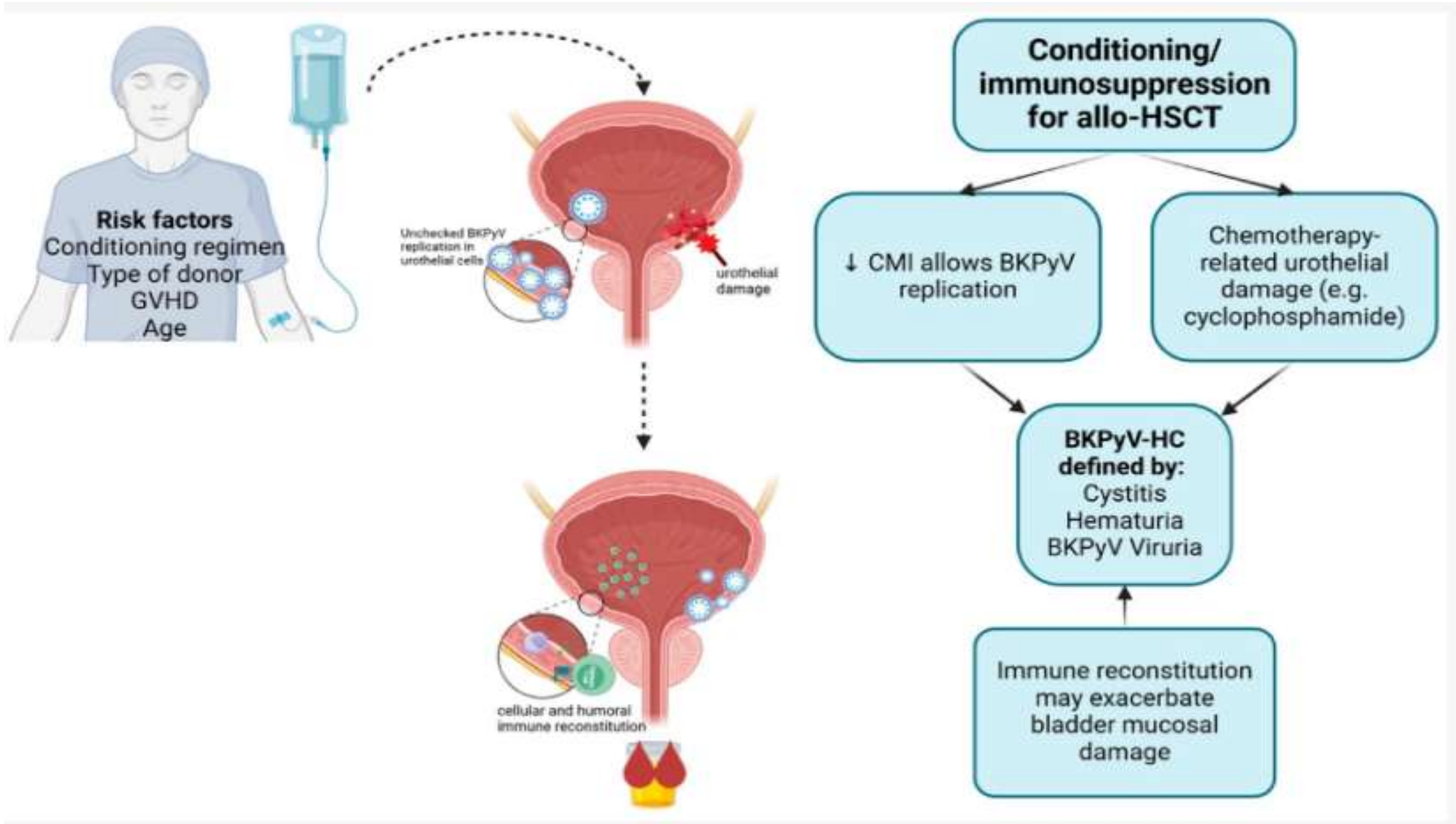
- **Patogenez:**

- Hazırlık rejiminin mesanede yarattığı subklinik hasar,
- bağışıklık baskılanması altındaki kontrolsüz viral çoğalma,
- engraftman sonrasında donör kaynaklı T hücrelerinin virüslü mesane dokusuna saldırması

BK Polyomavirus (BKPyV)

- İlk izolasyon 1971 yılında (böbrek nakil hastasının idrarı)
- *Polyomaviridae* ailesinden
- Çift sarmallı
- Zarfsız, ikozahedral DNA virüsü
- Tür spesifik
- 14 adet insan polyoma virüs





BKPyV-HS patofizyolojisi

ECIL 6 - Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of BK Polyomavirus Associated Hemorrhagic Cystitis in Stem Cell Transplant Patients

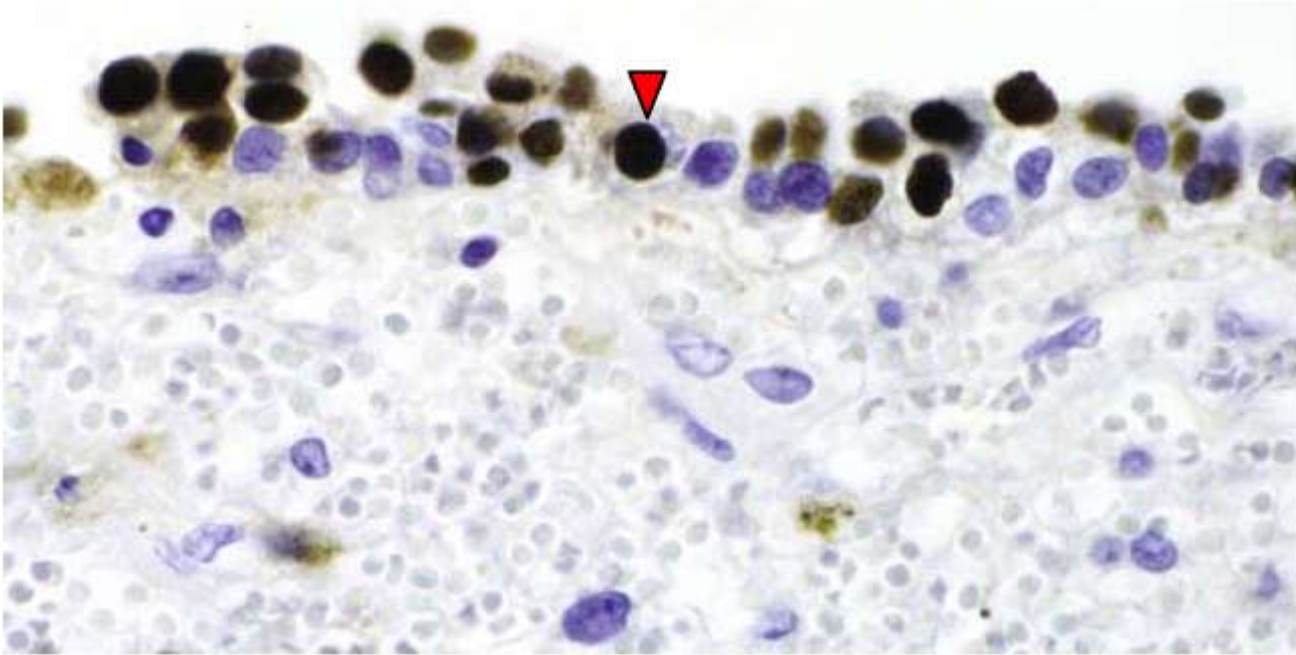
- Sistit semptomları +
- Grade ≥ 2 makroskopik hematüri +
- Yüksek düzey BKPyV virürisi ($>10^7$ kopya/mL)

*Ayrıca kanda BKPyV PCR ($>10^3$ kopya/mL) pozitifliği de tanıyı destekler



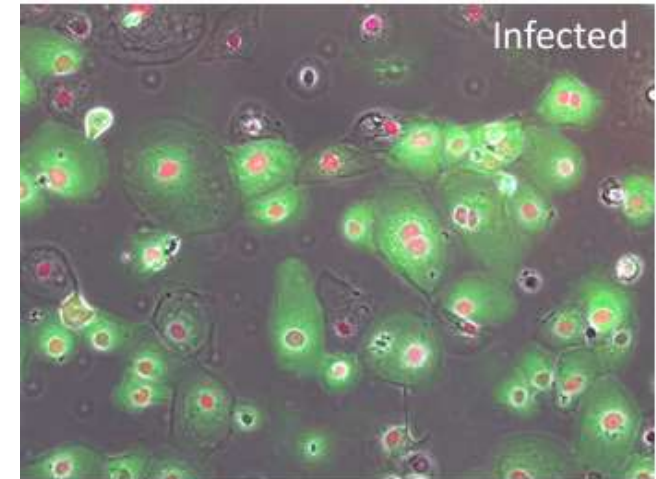
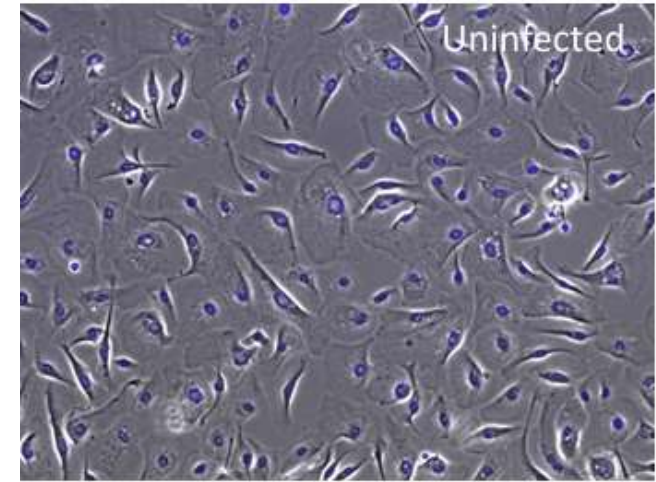
Olgu

- Hastaya grade 3 BKPyV-HS tanısıyla hiperhidrasyon, analjezik ve levofloksasin başlandı.
- Şikayetleri gerilemeyen hastanın tedavisine, endikasyon dışı onay alınarak, cidofovir 5 mg/kg IV+ probenesid 4 gr/gün po eklendi
- Bir hafta arayla 2 doz cidofovir alan hastanın şikayetleri geriledi.
- Hasta komplikasyonsuz şifa ile taburcu edildi.



www.pathology.mc.duke.edu.

BKPyV ilişkili hemorajik sistit (BKPyV-HS) hastasına ait mesane biyopsisi; epitel kaybı ve BKPyV ile enfekte hücreler görülüyor



Immunofluorescence staining of uninfected and BKPyV-infected urothelial cells 4 days after infection. Infected cells are pink (LTag) or pink and green (LTag and agnoprotein). Notice the enlarged cells and denudation in infected culture.

Hemorajik sistit ağırlığı

1. Mikroskopik hematüri,
2. Makroskopik hematüri,
3. Makroskopik hematüri ve küçük pıhtılar,
4. Masif makroskopik hematüri nedeniyle idrar retansiyonu oluşumu ve/veya pıhtıdan dolayı için girişim gereksinimi





- Donör tipi ve PTCy:
 - Risk haploidentik nakillerde en yüksek (Haplo > URD > MRD)
 - Haploidentik nakillerde kullanılan post-transplant siklofosfamid (PTCy) riski artırır.
- Greft kaynağı:
 - Kordon kanı ve periferik kan kök hücresi, kemik iliği kaynaklı greftlere göre daha yüksek riskle ilişkilendirilmiş
- Hazırlık rejimi:
 - Hazırlık rejiminde yer alan siklofosfamid, yüksek doz busulfan ve tüm vücut ışınlaması (TBI); mesane mukozasında doğrudan toksik, kimyasal hasara ve inflamasyona yol açarak BKPyV çoğalması için uygun ortam hazırlar.
 - Miyeloablatif hazırlık rejimi (MAC) > azaltılmış yoğunluklu rejimler (RIC)



- Akut GVHH:
 - Özellikle grade II–IV akut GVHH önemli bir risk faktörü
 - GVHH tedavisinde kullanılan sistemik kortikosteroidler, virüse özgü T-hücre bağışıklığının toparlanmasını baskılayarak ve lenfosit iyileşmesini geciktirerek kontrolsüz BKPyV çoğalmasına ve HS gelişmesine neden olur
- Viral faktörler:
 - Yüksek BKPyV virürisi ($>10^7$ kopya/mL) ve viremi ($>10^3$ kopya/mL) en önemli virolojik risk göstergeleridir.
 - CMV reaktivasyonu ve HHV-6 enfeksiyonu da artmış BKPyV-HS riskiyle ilişkilendirilmiştir.

BKPyV-HS Risk Faktörleri



- Engraftman Gecikmesi ve Ağır Trombositopeni:
 - Transplant sonrasında trombosit engraftmanının gecikmesi ve sistit başlangıcında trombosit sayısının $<50.000/\mu\text{L}$ olması, kanamanın başlamasını, şiddetlenmesini ve süresini doğrudan etkileyen bir risk faktörüdür.
- Demografik Faktörler
 - Pediatrik hastalarda 7 yaşından büyük olmak; erişkin hastalarda ise nispeten daha genç yaşta (özellikle <40 yaş) olmak
 - Erkek Cinsiyet

Tedavi:

- Tedavinin temelini destekleyici yaklaşım oluşturur.
- Amaç;
 - hematürinin kontrolü,
 - pıhtı retansiyonu ve üriner obstrüksiyonun önlenmesi,
 - ağrı ve mesane spazmlarının azaltılması ve
 - böbrek fonksiyonlarının korunması

Tedavi:

Konservatif ve destekleyici tedaviler

- Yeterli hidrasyon,
- Gerekğinde zorlu diürez,
- Analjezik ve antispazmodik tedavi
- Aktif kanaması bulunan hastalarda trombosit düzeyinin $>30.000/\mu\text{L}$, ağır makroskopik hematüride ise $>50.000/\mu\text{L}$ düzeyinde tutulması
- Pıhtı oluşumu veya retansiyon riski bulunan olgularda geniş lümenli, tercihen üç yollu Foley kateter ile serum fizyolojik kullanılarak sürekli mesane irrigasyonu

Tedavi:



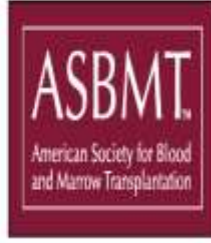
Antiviral ve farmakolojik tedavi:

- Cidofovir
 - Klasik olarak 3–5 mg/kg iv haftalık veya iki haftada bir probenesid ile birlikte uygulanabilir
 - Nefrotoksisite riski nedeniyle renal fonksiyonların yakın izlemi, salin hidrasyonu gerekir.
 - Sistemik toksisiteyi azaltmak amacıyla cidofovir intravezikal olarak da uygulanabilir; ancak mesane spazmı ve lokal irritasyon önemli yan etkilerdir.



Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org



Cidofovir in the Treatment of BK Virus–Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation



Michael Philippe¹, Florence Ranchon^{1,2}, Lila Gilis³, V rane Schwiertz¹, Nicolas Vantard¹,
Florence Ader^{4,5}, H l ne Labussiere-Wallet³, Xavier Thomas³, Franck-Emmanuel Nicolini^{3,5},
Eric Wattel³, Sophie Ducastelle-Lepr tre³, Fiorenza Barraco³, Laure Lebras³, Gilles Salles³,
Mauricette Michallet³, Catherine Rioufol^{1,2,*}

¹ Clinical Oncology Pharmacy Department, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre B n te, France

² EMR 3738, University Lyon 1, Lyon, France

³ Hematology Department, Blood and Marrow Transplantation Unit, Hospices Civils de Lyon, Pierre B n te, France

⁴ Infectious Diseases Department, H pital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁵ INSERM U1052, CRCL, Centre L on B rard, Lyon, France

- Retrospektif tek merkezli
- 181 AKHN hastasının 27'si BKPyV-HS nedeniyle cidofovir almış
- Ortalama doz 5 mg/kg, medyan 4 uygulama
- Tam klinik yanıt %81,5 olarak saptanırken,
- %29,6 hastada renal yetmezlik
- Sonu : Cidofovir etkili g r nmekle birlikte nefrotoksisite nedeniyle yakın renal izlem gerektirir

Tedavi:

- Leflunomid ve brincidofovir gibi ajanlar seçilmiş veya refrakter olgularda değerlendirilmiş olmakla birlikte;
 - kanıt düzeyleri sınırlıdır ve rutin standart tedavi olarak kabul edilmezler.
- Florokinolonların BKPyV replikasyonu üzerine in vitro etkileri bulunmasına rağmen klinik etkinlik gösterilememiştir;
 - direnç gelişimini artırmaları nedeniyle profilaksi veya tedavi amacıyla rutin kullanımları önerilmez.

Tedavi:

Lokal ve ürotelyal tedaviler:

- Destek tedaviye dirençli kanamalarda **hiperbarik oksijen tedavisi**, doku oksijenasyonunu ve anjiyogenezi artırarak mukozal iyileşmeyi destekler
- Sistoskopik olarak uygulanan **fibrin *glue* (yapıştırıcı)**, özellikle persistan kanamalarda, lokal hemostaz amacıyla kullanılabilir, vakaların %83'ünde tek veya iki uygulamada tam iyileşme sağlar
- İntravezikal **sodyum hiyalüronat**, hasarlanmış glikozaminoglikan tabakasının restorasyonunu hedefler.

Tedavi:

Lokal ve ürotelyal tedaviler:

- İntravezikal **Alum (alüminyum potasyum sülfat)**; %1'lik çözeltiyle sürekli mesane irrigasyonu olarak verilir, lokal vazokonstriksiyon ve protein presipitasyonu yoluyla kanamayı azaltabilir; ancak sistemik alüminyum toksisitesi nedeniyle özellikle böbrek fonksiyon bozukluğunda kaçınılmalıdır.
- **Aminokaproik Asit (Amicar)**; sürekli mesane irrigasyonu ile lokal fibrinolizi bloke ederek mesanedeki kanamayı durdurur.
- **Östrojenler**; mikrovasküler stabilizasyonu artırmak amacıyla iv veya po olarak nadiren tercih edilebilir.

Tedavi:

Hücresel ve Yenilikçi Tedaviler

- Virüse Özgü T Hücreleri (VST / *Adoptive Immunotherapy*):
 - Sağlıklı donörlerden elde edilen virüse karşı hedeflenmiş T-lenfositlerin hastaya nakledilmesidir.
 - Dirençli vakalarda %81 ila %92 arasında klinik tam yanıt sağlayan, oldukça güvenli ve GVHH riskini tetiklemeyen yeni bir yaklaşım
- Mezenkimal Kök Hücreler (MSC):
 - Güçlü anti-inflamatuar ve doku onarıcı etkileriyle mesane dokusunun iyileşmesini uyarmak üzere klinik çalışmalar kapsamında kullanılmakta

Komplikasyonlar:

- **Üriner obstrüksiyon ve idrar retansiyonu**

- Mesane çıkım obstrüksiyonu
- İdrar retansiyonu, kateterizasyon / mesane irrigasyonu gereksinimi

- **Akut böbrek hasarı**

- Özellikle pıhtı obstrüksiyonuna bağlı postrenal akut böbrek hasarı
- Ağır olgularda renal fonksiyon kaybı

- **Şiddetli ve persistan kanama**

- Artmış eritrosit ve trombosit transfüzyon gereksinimi

- **Mesane duvarı hasarı**

- Ağır ve kontrolsüz olgularda mesane duvarında hemorajik nekroz
- Masif kanama veya nekroz durumunda nadiren sistektomi/sistoprostatektomi gereksinimi
- Mesane ve üst üriner sistemde kalıcı yapısal hasar gelişimi

- **Sekonder enfeksiyonlar**

- Üriner kateter, mukozal bariyer hasarı ve immünsüpresyona bağlı
- Bakteriyel ve fungal süperenfeksiyonlar

- **Uzamış ve komplike klinik seyir**

- Hastanede yatış süresinde uzama
- Yeniden hastaneye yatış ve yoğun bakım gereksiniminde artış
- Yaşam kalitesinde belirgin bozulma

- **Olumsuz transplant sonuçları**

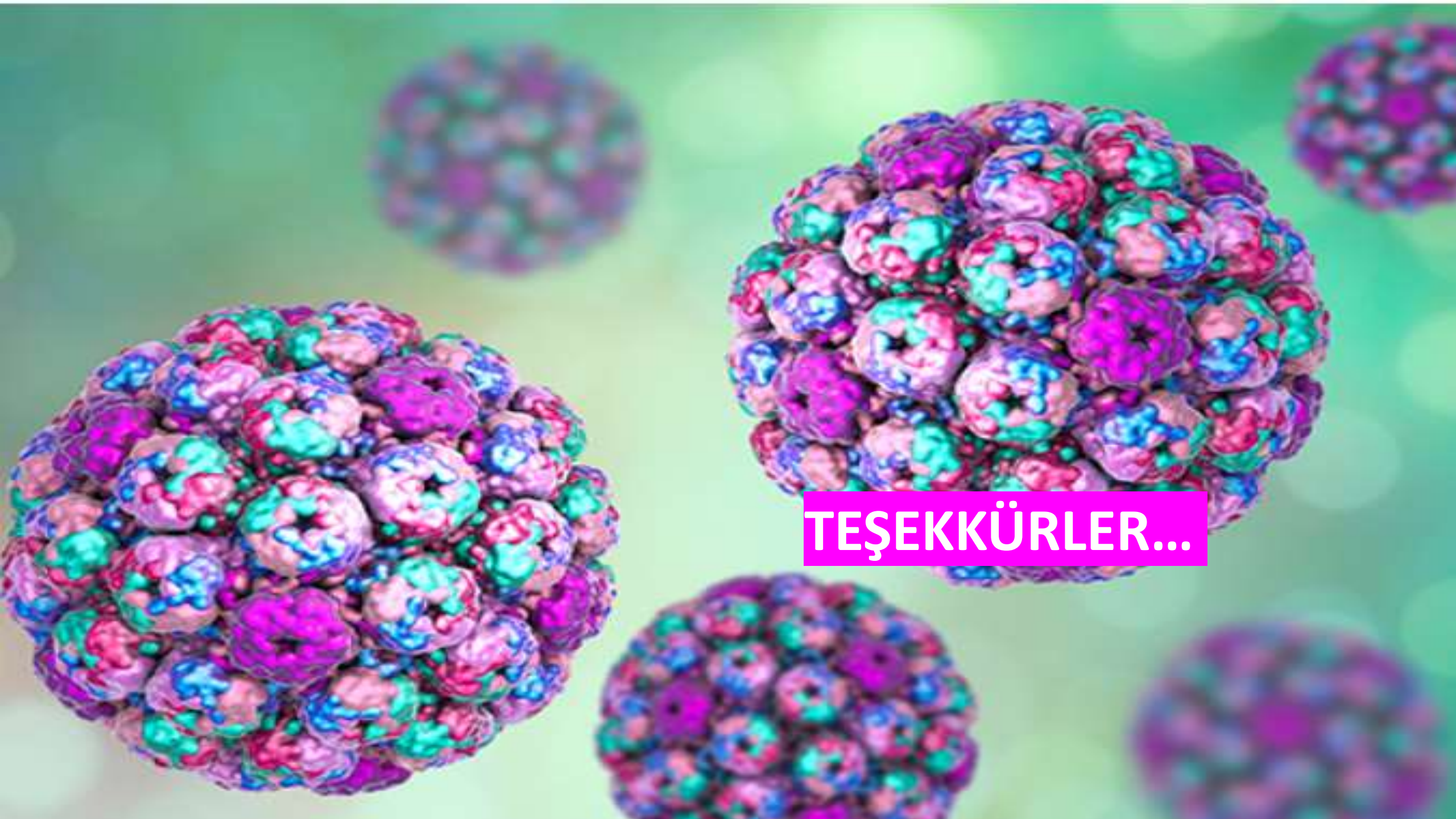
- Ağır BKPyV-HS, artmış transplant ilişkili mortalite ve genel mortalite ile ilişkilidir.

Profilaksi:

- Erken başlangıçlı HS için temel korunma yaklaşımı hiperhidrasyon ve sürekli IV mesna uygulamasıdır;
 - bu yöntemler mesane mukozasının akrolein ve diğer toksik metabolitlere maruziyetini azaltır.
- Geç başlangıçlı hemorajik sistitte ise BKPyV replikasyonu, doğrudan sitopatik etki ve donör kaynaklı immün alloreaktivite yoluyla mesane hasarını artırır.
- Florokinolonlar BKPyV'yi in vitro inhibe etse de klinik etkinlikleri yetersizdir; ayrıca antibakteriyel direnç ve yan etki riski nedeniyle BKPyV-HS profilaksisinde önerilmez

Eve Götürülecek Mesajlar

- BKPyV-HS allo-HKHN sonrası önemli bir morbidite nedeni
 - Geç başlangıçlı hemorajik sistitin en sık nedeni BKPyV reaktivasyonu
- Tanı üçlü kriterle konur:
 - Sistit semptomları + grade ≥ 2 makroskopik hematüri + yüksek BKPyV virürisi
 - Viremi tanıyı ve ciddiyeti destekler.
- Tedavinin temeli destek tedavisi:
 - Hidrasyon, analjezi/antispazmodik tedavi, trombosit desteği ve gerekirse mesane irrigasyonu ilk basamaktır.
 - Cidofovir seçilmiş ağır/refrakter olgularda düşünülebilir.
 - Nefrotoksisite nedeniyle yakın renal izlem şarttır.
- Profilaksi için siklofosfamid ilişkili erken HSde hiperhidrasyon + mesna kullanılır, florokinolon profilaksisi önerilmez.



TEŞEKKÜRLER...