

# **Transplant Alıcılarında Cytomegalovirus Enfeksiyonları**

**Prof. Dr. Dilek olak**  
**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Tıbbi Mikrobiyoloji AD**  
**Tıbbi Viroloji Bilim Dalı**

# Sunum Planı

- Enfeksiyonların transplantasyon sonrası görülme zamanları
- CMV'nin solid organ transplant (SOT) alıcılarındaki etkileri
- SOT alıcılarında CMV enfeksiyon gelişimini önleme yaklaşımları
- Tanı ve takip için kullanılan testler  
“CMV viral yük tayini”
- Testlerle ilgili bilinmesi gerekenler

# Posttransplant Komplikasyonlar

- **Transplantasyon sonrası 0-1 ay:**

- Cerrahi teknikle ilgili
- Nozokomiyal enfeksiyonlar  
MRSA, VRE
- Donör kaynaklı enfeksiyonlar  
AC'de bakteriyel pnömoni
- Bazı fırsatçı enfeksiyonlar  
Candida, Aspergillus, **HSV, HHV6**

# Posttransplant Komplikasyonlar

- **Transplantasyon sonrası 1-6 ay:**

**“En yoğun immünsüpresyon”**

- **Viral enfeksiyonlar**

CMV, EBV, BKV, HSV, VZV, HHV-6, Adenovirus, Influenza, RSV, hepatit virusları

- **Bakteriyel enfeksiyonlar**

Nocardia, Legionella, Listeria, TBC

- **Fungal enfeksiyonlar**

PCP, Aspergillus, Cryptococcus, endemic mycosis

- **Paraziter enfeksiyonlar**

Toxoplasma, Strongyloides

# Posttransplant Komplikasyonlar

- **Transplantasyon sonrası >6 ay:**
  - Toplum kaynaklı enfeksiyonlar sık
  - Hastada net immünsüpresyon önemli
    - Kronik viral replikasyon
  - Geç CMV hastalığı

# SOT Alıcılarında CMV Enfeksiyonu

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

# SOT Alıcılarında CMV Enfeksiyonu Risk Durumu

- Serolojik:

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

Antalya'da CMV seropozitiflik oranı toplumda %93.6

- Diğer:

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

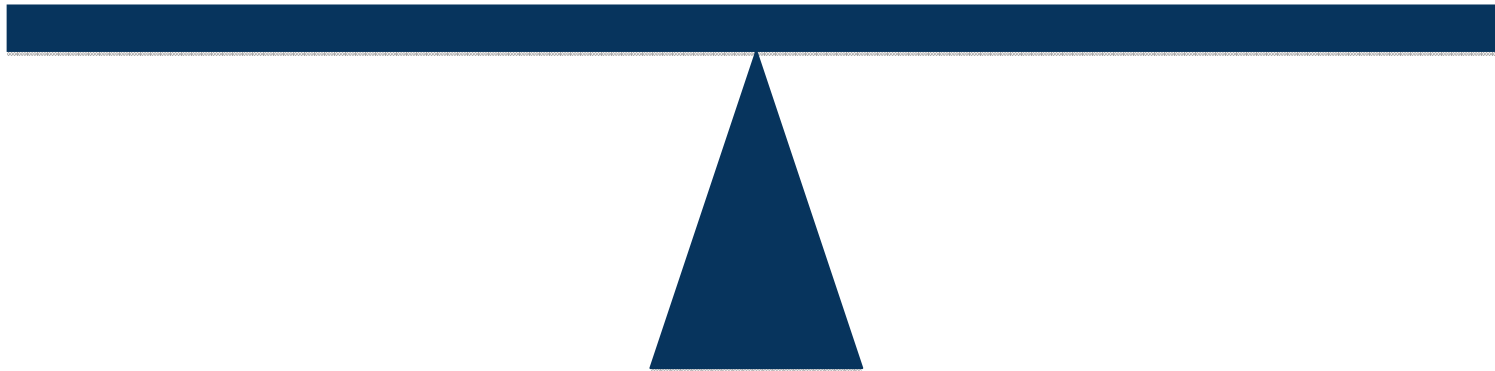
# CMV Patogenezi

- **Viral faktörler**

- replikasyon
- İmmün evazyon
- viral heterojenlik
- viral koenfeksiyonlar

- **Konak faktörleri**

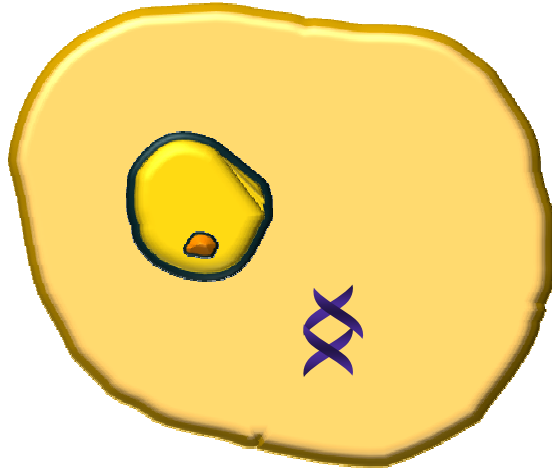
- CD4+, CD8+ T-hücreler
- NK hücresi, B-hücreler
- Ekzojen immünsüpresyon
- V/A serolojik durumu



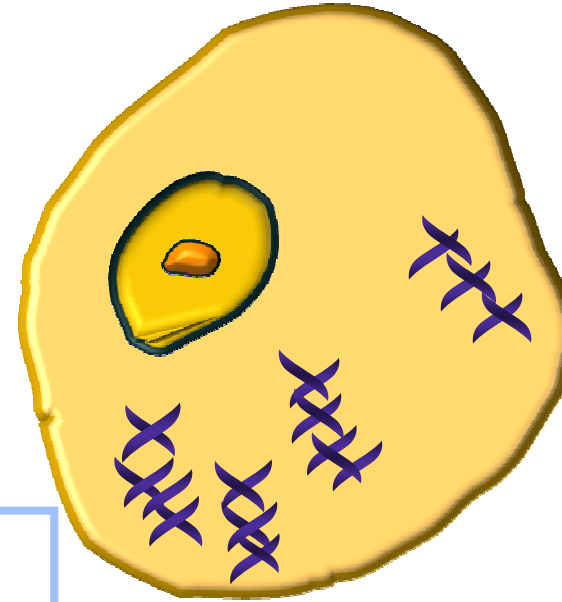


# CMV Patogenezi

- Latent



- Aktif CMV enfeksiyonu

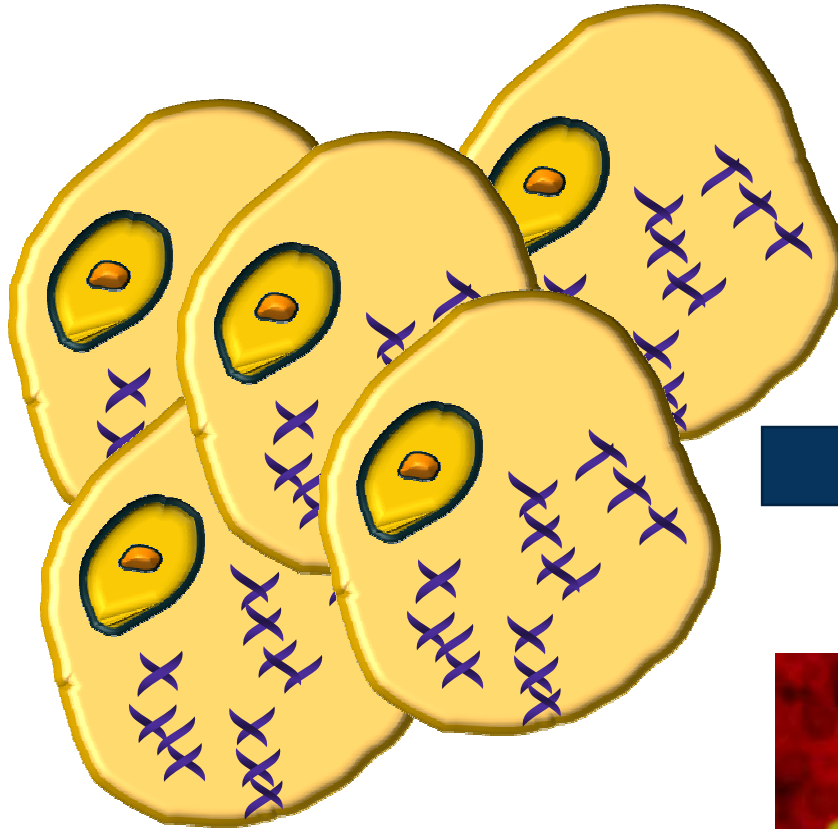


İmmünsüpresif tedavi  
ATG, ALA  
Akut rejeksiyon tedavisi  
Sepsis  
Diğer herpesviruslarla koenfeksiyon  
Uzun ve kompleks cerrahi

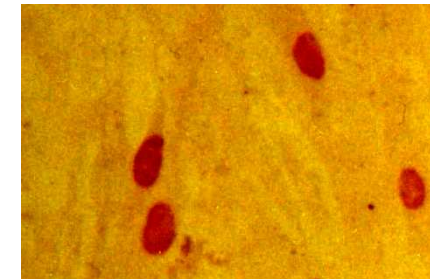
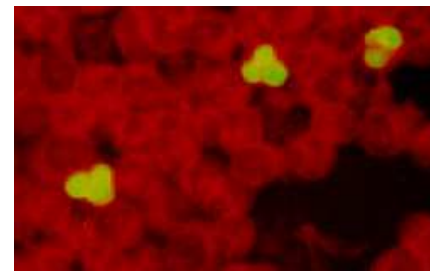
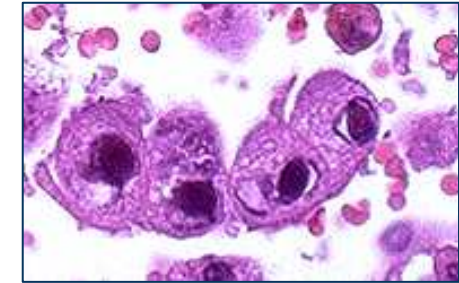
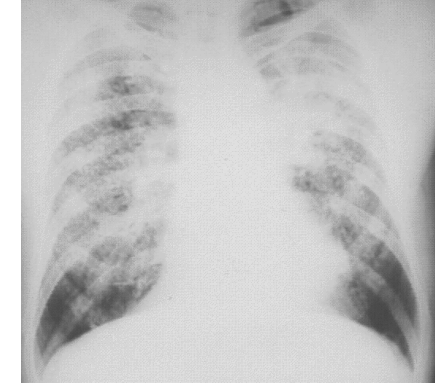
# CMV Patogenezi

- Aktif CMV enfeksiyonu

- CMV hastalığı



Viral yük artışı



# CMV Enfeksiyonu

Latent CMV enfeksiyonu

Aktif CMV enfeksiyonu  
“viral replikasyon”

**Direkt etkiler**

## CMV Sendromu

- Ateş, halsizlik, kas ağrısı
- Lökopeni, trombositopeni, KCFT↑

## CMV Hastalığı

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

**İndirekt etkiler**

## Değişen immün yanıtla bağlı:

- Graft rejeksiyonu, fonk. bozukl.
- Fırsatçı enf: Bakteriyel, fungal
- Azalmış graft ve hasta yaşamı
- Herpesvirus etkileri: EBV/PTLD

# CMV: Önlenmesi

- Pre-emptif tedavi

- Transplantasyon sonrası hastanın iyi monitörize edilerek viral replikasyonun erken dönemde saptanması, viral yük (kPCR/Ag) saptanmış bir eşik değere ulaştığında antiviral tedavinin başlanması

- Ucuz, toksisite ↓ , geç CMV hast ↓, direnç gelişimi daha ↓

- Uygulaması zor, hastalık önlenemeyebilir, indirekt etkilere etkisiz

- Gansiklovir, valgansiklovir

- Profilaksi

- Transplantasyon sonrası tüm hastalara ya da belirlenen riskli gruba 3-6 ay antiviral verilmesi

- Pahalı, toksisite ↑, geç CMV hastalığı ↑, direnç gelişebilir

- Uygulaması kolay, hem direkt hem indirekt etkileri önler

- Gansiklovir, valgansiklovir, valasiklovir

# CMV Tanı ve Takip

- Kantitatif bir test olmalı

- Antijenemi Testi

- Moleküler Testler

- Kantitatif real-time PCR

- Kontaminasyon riski az

- Kantitasyon (doğrusallık)

- Düşük düzeyleri saptayabilir

- Geniş saptama aralığı

# CMV Tanı ve Takip

- FDA gibi bir referans merkez tarafından onaylanmış bir test henüz yok
- Ticari ya da laboratuvar tasarımı kantitatif real time PCR testleri kullanılıyor

# CMV Tanı ve Takip

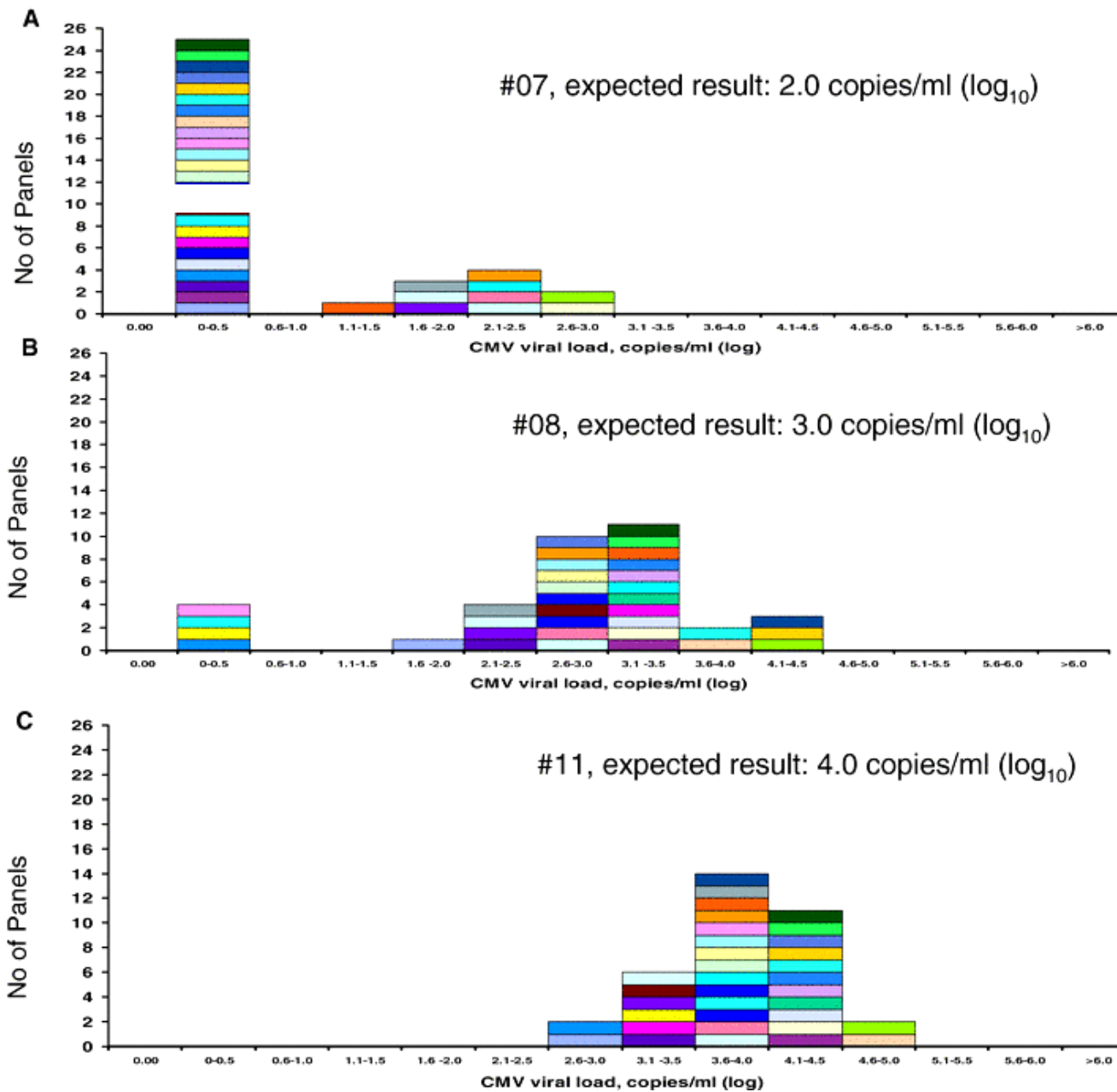
- Moleküler testlerin
  - Saptama alt sınırı
  - Kantitasyon alt sınırı
  - Saptama üst sınırı
  - Tekrarlanabilirlik/kesinlik
  - Doğruluk
  - Lineariteözellikleri bilinmeli

# Transplant Alıcılarında CMV Viral Yüğü Niçin Gerekli?

- Semptomları olan hastada CMV hastalığı olasılığı nedir?
- Asemptomatik hastada CMV hastalığı gelişme riski var mı?
- Hastanın tedaviye yanıtı iyi mi?
- Relaps riski var mı?
- Tedaviyi kesmek için en uygun zamanı belirleme

**Hangi viral yük miktarı önemli ?**







# Farklı Kantitatif RT-PCR Testlerinde Sonuçlar Neden Farklı?

- Başlangıç volümü farklı
- Ekstraksiyon yöntemi farklı
- Primer prob farklı
- PCR koşulları farklı
- Tam kan/plazma: Seçilen örnek farklı

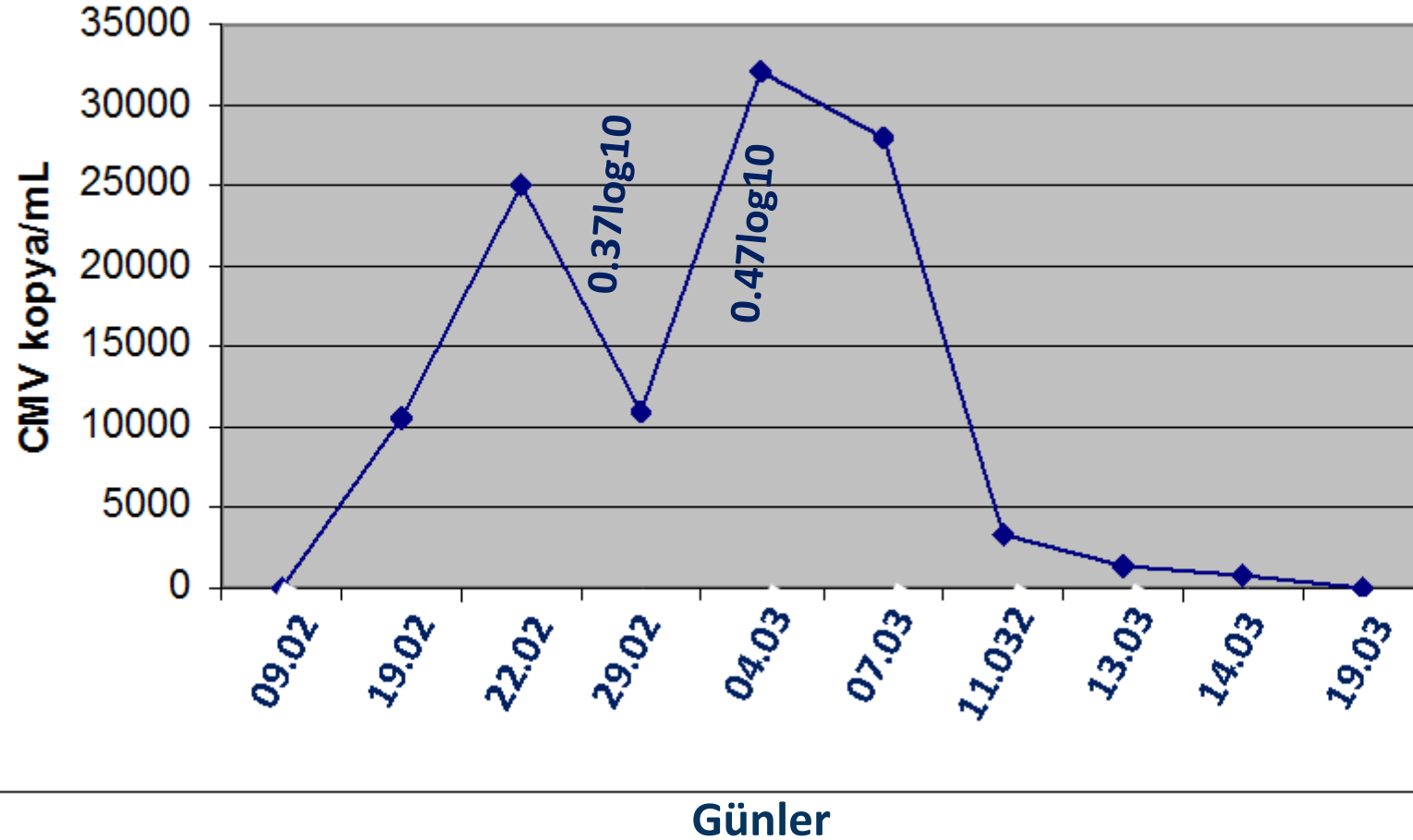
# Farklı Kantitatif RT-PCR Testlerinde Sonuçlar Neden Farklı? Çözüm ne?

- Kasım 2010'da DSÖ CMV için uluslararası kantitasyon standardı geliştirdi
- Yeni jenerasyon testler bu standarda göre geliştiriliyor
- Farklı testler/laboratuvarlar arasındaki sonuçların uyumu sağlanmaya çalışılıyor

# Transplant Alıcılarında CMV Viral Yükü Kaç Olursa Tehlikeli?

- Kullanılan teste göre her merkez kendi hasta grubunda kendi kritik düzeyini ve antiviral tedavi için eşik değerini belirlemeli
- Viral yükteki artış izlenmeli
  - <1000 kopya/mL  >5 kat artış
  - >1000 kopya/mL  >3 kat artış önemli
- Tedavi başlanılan güne ait viral yük düzeyi bilinmeli, saptama sınırı üstünyse dilusyonla gerçek değer belirlenmeli. Virusun plazmada yarılanma ömrü 3-8 gün.

# Antiviral Tedavi Sırasında CMV Viral Yükü

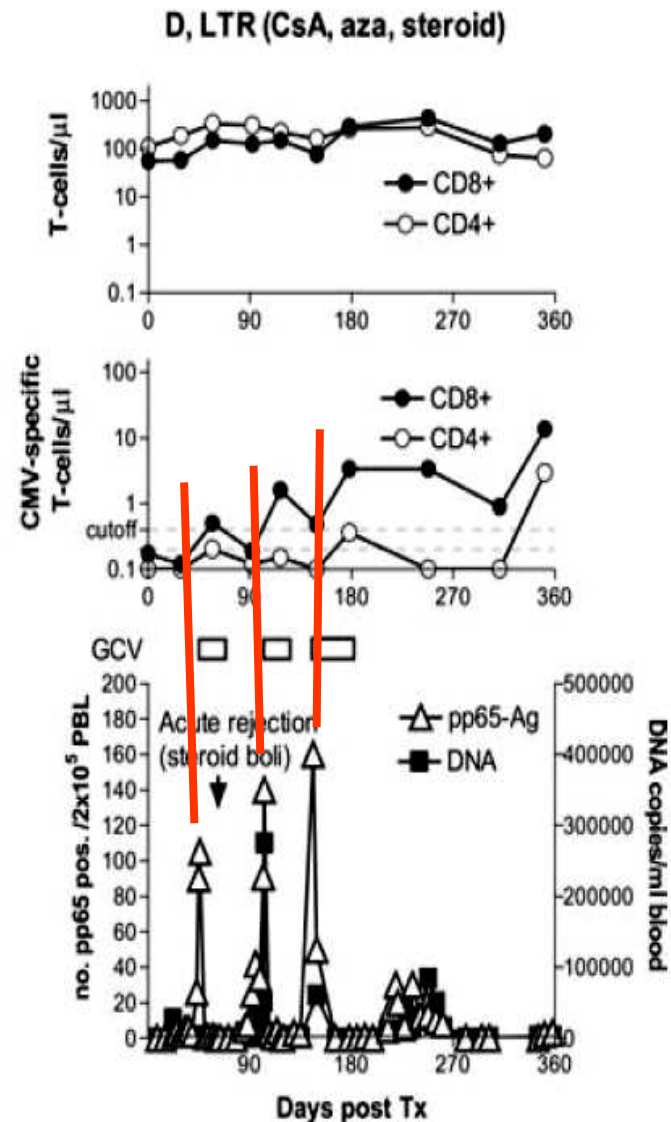
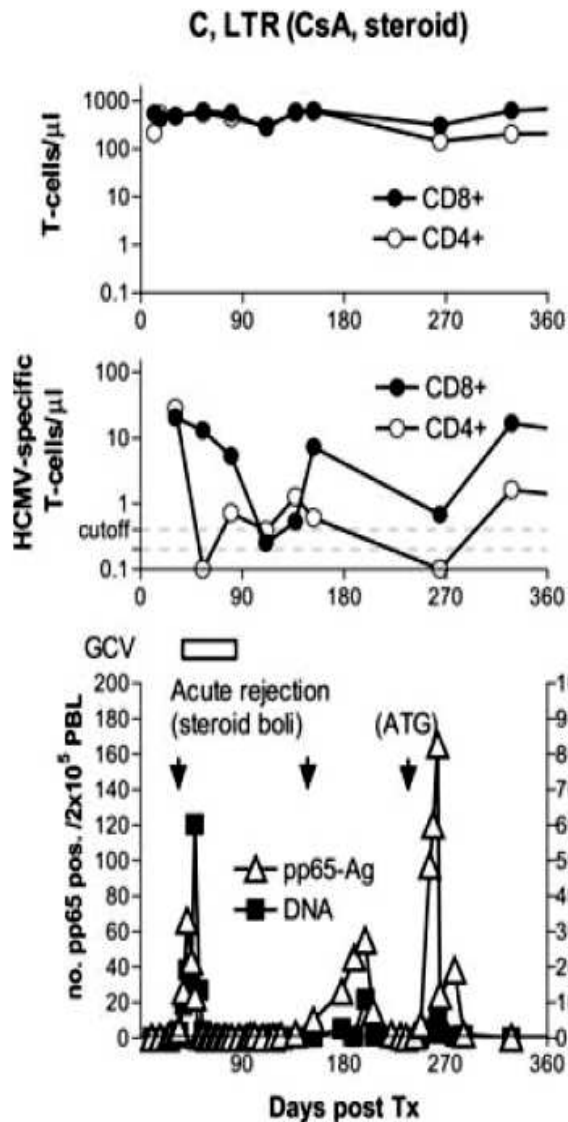


Tedavinin ilk haftalarında viral yükte artış olabilir. Bundan tedavi başlanmadan önce sentezlenmiş viruslar sorumlu tutulmaktadır.

# Konak immün yanıtı önemli mi?

- Hücresel immünite (CD8, CD4 yanıtı) çok önemli
  - ELISPOT, Immuknow, akış sitometrisi

# Transplantasyon sonrası CMV: Virolojik+İmmünolojik Monitörizasyon



# Sonuç 1

- CMV enfeksiyonu transplant alıcılarında önemlidir
- Transplant alıcılarında CMV hastalığı önlenabilir
- Tanı ve takipte kantitatif tercihen moleküler testler kullanılmalıdır
- Hastalar hep aynı testle izlenmelidir
- Testlerde uluslararası kantitasyon standardı kullanımı farklı laboratuvarların sonuçlarının uyumunu artıracaktır
- Kantite edilebilen düşük pozitif düzeylerde test sonuçlarının kesinliği iyi değildir (Değişkenlik-0.5 log<sub>10</sub>)



## Sonuç 2

- Viral replikasyonda anlamlı fark var diyebilmek için düşük düzeylerde en az >5, orta düzeylerde en az >3 kat artış olmalıdır
- Viral yük çok yüksek (>10000 kopya/mL) olmadıkça ardışık değerler daha yol göstericidir
- Antiviral tedavi başlandığı gün bazal viral yük mutlaka bilinmelidir
- Tedavi başladıktan sonra en sık 5-7 günlük aralarla viral yük bakılmalıdır, erken dönemde artış olması direnç göstergesi değildir
- Tedavi ile viral yük negatifleşmelidir. Sürekli artış olması antiviral direnci akla getirmelidir