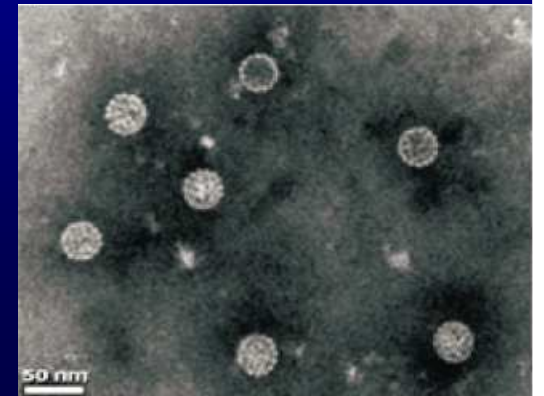


# SOLİT ORGAN TRANSPLANTASYONU ve BK VİRUS ENFEKSİYONLARI

Doç. Dr. Derya Mutlu



## Güçlü immunsupresifler

- Akut, Kronik rejeksiyon↓
- Graft yaşam süresi↑↑?
- Eskiden bilinen veya yeni tanımlanan enfeksiyon etkenleri: **BKV**

# SUNUM PLANI

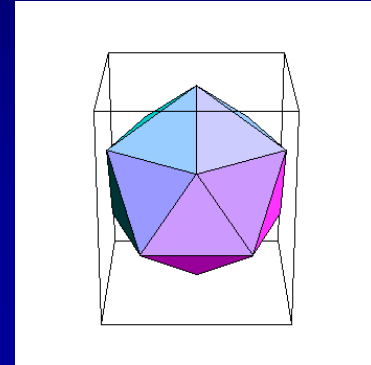
- BKV tarihçesi
- Sınıflandırma ve genomik organizasyon
- Epidemiyolojik özellikler
- PVAN (polyomavirus associated nephropathy)
- Tanı
- Tedavi
- Korunma

# Tarihçe

- Gardner SD et al. New human Papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. Lancet 1971; 1: 1253-57
- 1993'te Renal allograft biyopsisinde inklüzyonlar (CMV, HSV, VZV, Adenovirus negatif)
- EM ve PCR ile BKV nefropatisi (BKN)
- Bildirimler: güçlü immunsupresiflerin kullanımı ile aynı zamanda ortaya çıkış
- Eski böbrek biyopsilerinde negatif\*

# Sınıflandırma - genomik organizasyon

- Polyomavirus ailesi içerisinde
- İkozahedral kapsidli
- 45 nm çaplı ve zarfsız
- Genom: Çembersel, çift sarmallı, 5300bp, DNA
- 3 ana bölüm (Düzenleyici, erken ve geç bölge)



# BKV epidemiyolojisi

- Tüm dünyada yaygın
- Seroprevalans %65-90
- Primer infeksiyon sonrası üriner sistemde kalıcılık
- Primer İnfeksiyon genellikle erken çocuklukta

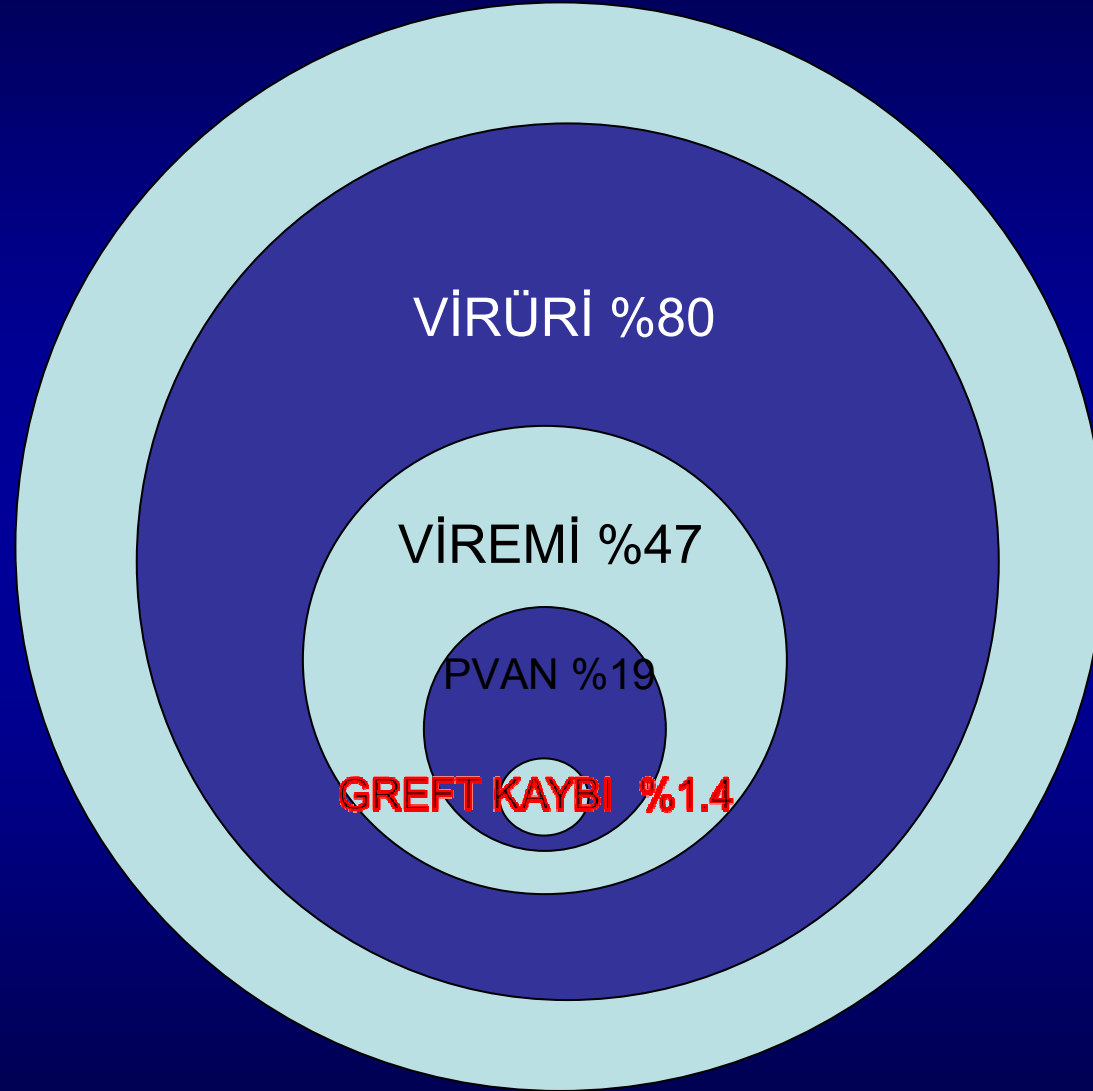
# Bulaş yolları

- Solunum yolu
  - Primer infeksiyonda solunum sistemi bulguları
  - Nazofarinjeal aspiratta %1
- Kontamine yiyecek ve içecekler
  - Virüri
  - Atık sularda pozitiflik
- Kan transfüzyonu, organ transplantasyonu
- Transplasental geçiş (?)

# Renal transplantasyon ve BKN

- Renal transplantasyonda en önemli enfeksiyöz komplikasyon
- BKN %1-9 ve artış eğilimli
- BKN'de graft kaybı %50 - >80
- Erken Tanı ile graft kaybı %15\*





# **BK Virus Nefropatisi (BKN) – Klinik tablo**

- Sistemik infeksiyon bulguları yok
- Serum kreatinin düzeyi ↑
- Hematüri yok

# BKN – Risk faktörleri

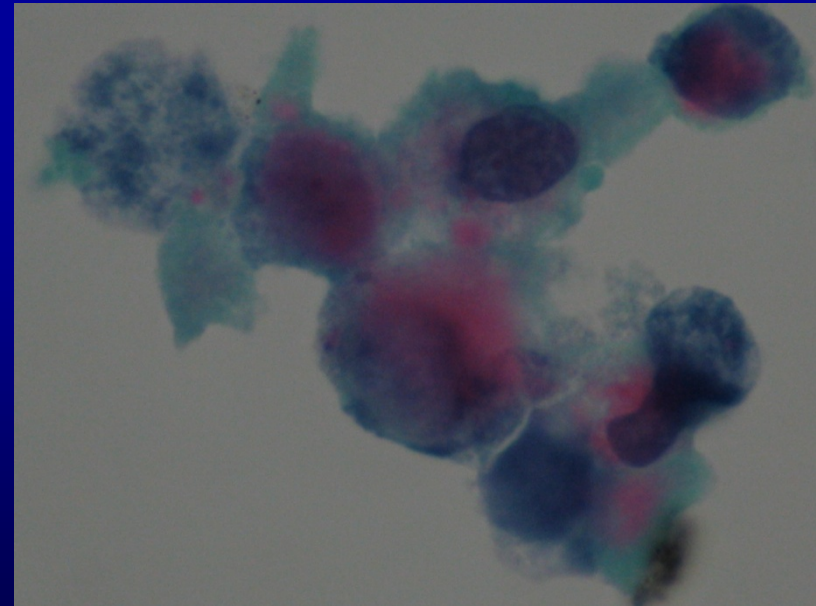
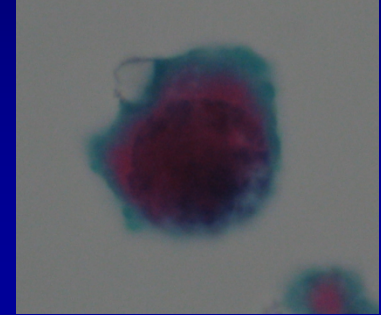
- Yoğun üçlü immunsupresyon (Kalsinörin inhibitörü, antiproliferatif ajan, steroid)
- Renal allograft hasarı
- HLA uyumsuzluğu
- Rejeksiyon tedavisi
- BKV seronegatif alıcı
- BKV seropozitif verici
- Az sayıda BKV'ye özgü IFN-gama üreten T hücreleri

# BKV Tanısı

- İdrarda Decoy hücresi varlığı
- İdrarda kantitatif BKV PCR
- Plazmada kantitatif BKV PCR
- Renal biyopsi

# Decoy Hücresi

- Viral inklüzyonlar içeren renal tübüler hücreler (distal segment ve toplayıcı kanal)
- Viral reaktivasyonun göstergesi
- Özgüllük % 84
- Duyarlılık %25



# İdrarda kantitatif BKV PCR

- $\geq 2,5 \times 10^7$  kopya/mL  $\uparrow$   $\rightarrow$  PVAN için  
Duyarlılık %100, Özgüllük %92
- İnternal kontrole PCR inhibitörü varlığı tespiti

# Plazmada kantitatif BKV PCR

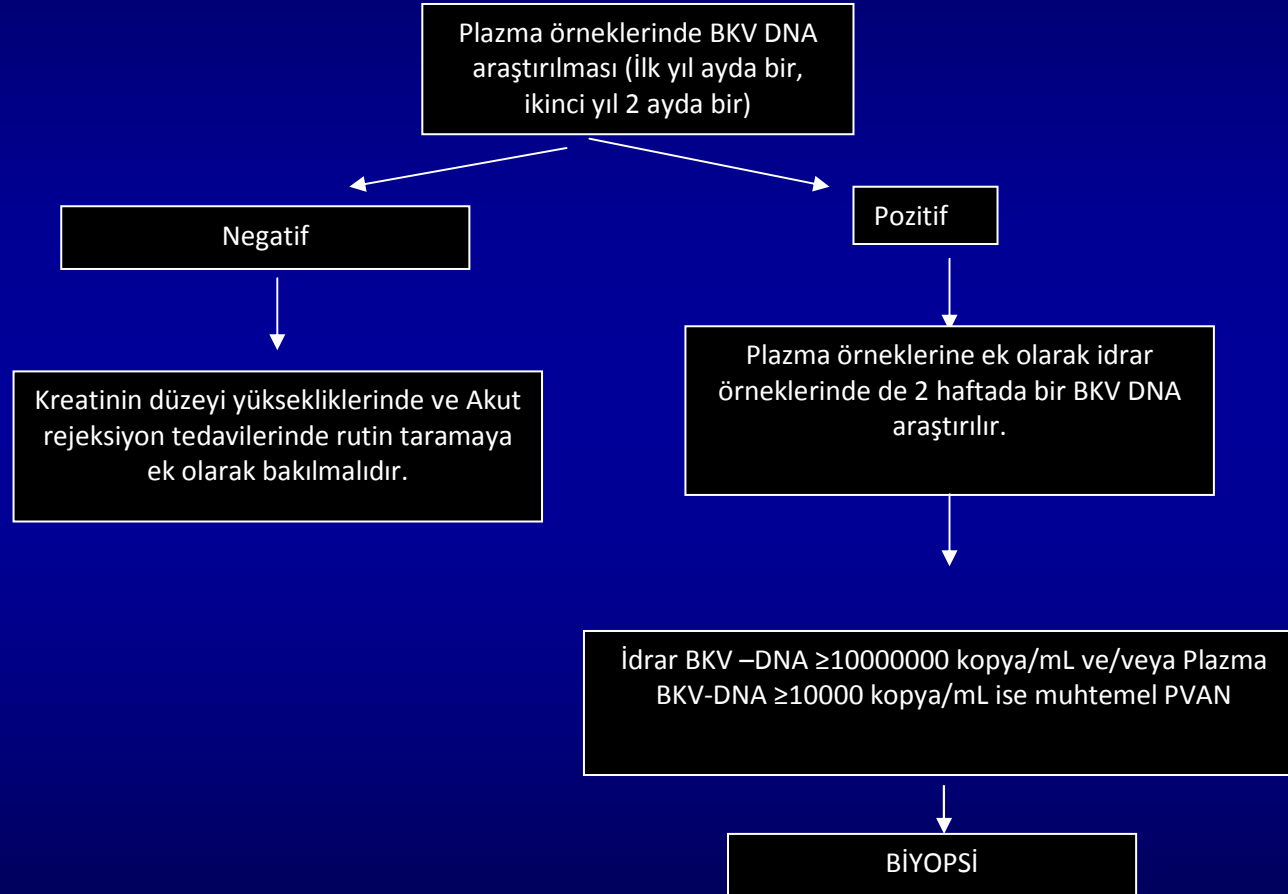
- Lokal yayılım sonrası kapiller invazyon ve lenfatik sistem yoluyla viremi
- $\geq 1,6 \times 10^4$  kopya/mL  $\uparrow \rightarrow$  PVAN için  
Duyarlılık %100, Özgüllük %96

# BKN'de renal biyopsi

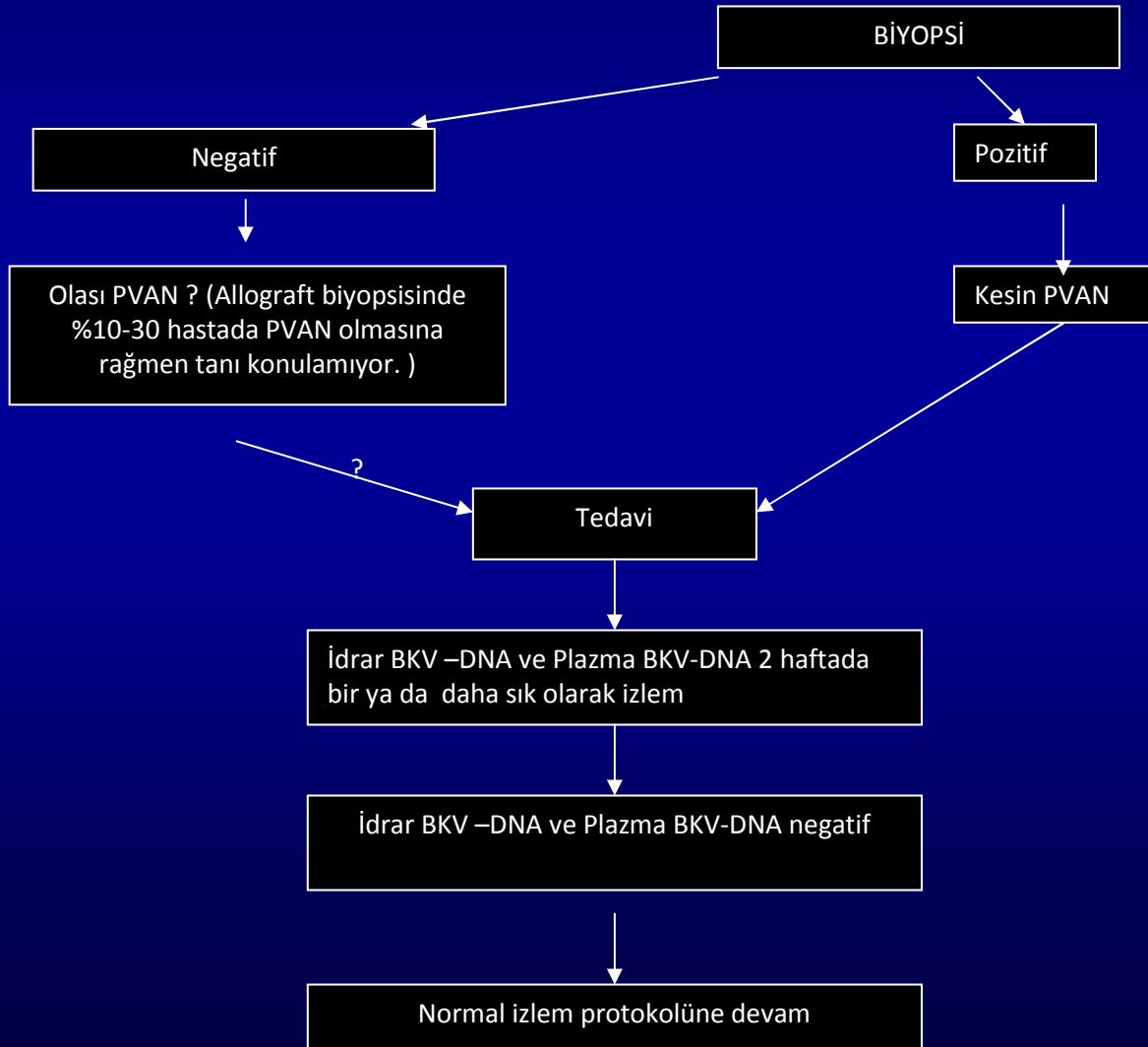
- Altın standart
- Erken dönemde renal tübül ve toplayıcı kanallara sınırlı lokal yayılım
- Korteks ve medulladan, 15'lik iğne ile birer örnek
- İnce iğne kullanımında ve sadece korteksten örnek alımında BKN tanısı %25-37 oranında atlanabilir.



# Renal Transplant hastalarında BKV Takip Protokolü



# Renal Transplant hastalarında BKV Takip Protokolü



# BKN tedavisi

- İmmunsupresyon düzeyinin azaltılması (Tacrolimus düzeyi)
- İmmunsupresif ilaç değişikliği (MMF→ Azatioprin)
- Kinolon grubu antibiyotikler
- Antiviral kullanımı (Cidofovir, Leflunomide)
- Tedavi süresi 6-24 hafta
- Tedavi başarısı ↔ **ERKEN TANI**

# Korunma

- Rutin tarama programları
- BKV özgü T lenfosit sıklığının saptanması:\*
  - Sağlıklı bireyler: 151 spot /  $10^6$  hücre
  - BKV seropozitif renal tx hastaları: 6 spot /  $10^6$  h
  - BKN gelişen hastalar: 0 spot /  $10^6$  h

\*Comoli P et al. Transplantation. 2004;78:1229-32

# Akdeniz Üniversitesi'nde Pediatrik Renal Transplant Alıcılarında BK Virus Enfeksiyonları

- Şubat 2006 - Nisan 2011'de transplant yapılan 142 çocuk hasta
- Ortalama yaş:  $11.7 \pm 3.9$  yıl
- Median takip süresi: 18 ay

# Bulgular

- **Toplam örnek sayısı: 4353**
- **Plazma örnekleri: 2196, PCR inhibitörü: 25 (%1,1)**
- **İdrar örnekleri: 2157, PCR inhibitörü: 162 (%7,5)**
- İdrar örneklerinin %40,1'inde (800/1995), plazma örneklerinin %20'sinde (442/2171) BKV-DNA saptandı.
- Hastaların 114 (%80,3)'ünde en az bir klinik örnekte pozitiflik
- **Eş zamanlı gönderilen idrar ve plazma örneklerinde, plazma pozitifliğinde idrar da her zaman pozitif.**

# Bulgular

- İdrarda > 10 milyon kopya/mL olan hasta sayısı 39 (%27,5)
- Plazmada > 10 bin kopya/mL olan hasta sayısı 28 (%19,7)
- 7 hastada PVAN tanısı immünohistokimyasal boyama ile destekleniyor.
- PVAN Nedeni ile graft kaybı olan iki hasta

# PVAN Tanısı alan veya olası PVAN olan hastalara yaklaşım

- İlk aşamada; immünsüpresif tedavi azaltıldı ve ciprofloxacin
- İkinci aşamada: cidofovir ve / veya leflunomid



# Özet

- BKV Renal transplant hastalarının %1-9'unda nefropatiye neden olur. %50 - 85 oranında graft kaybı ile sonuçlanır.
- Erken Tanı çok önemli
- Tarama programları gerekli