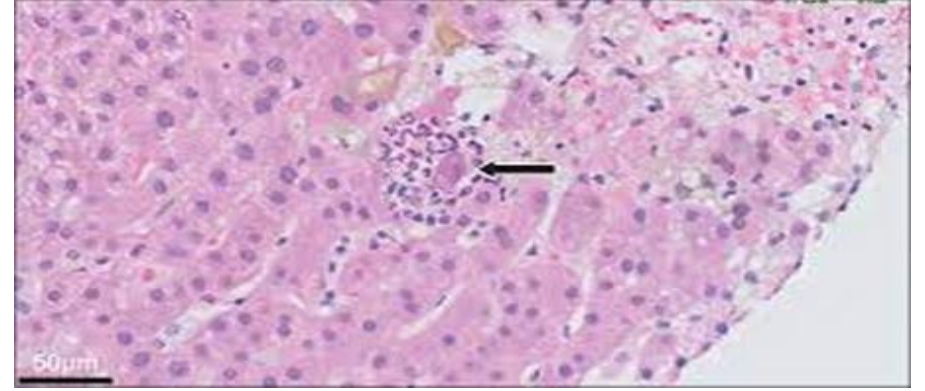
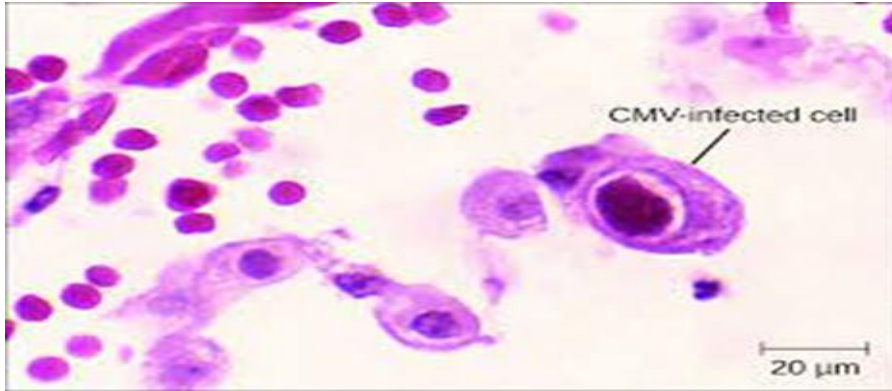


TRANSPLANT HASTALARINDA CMV ENFEKSİYONLARININ KLİNİK TANISI



Doç. Dr. Adem Köse

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Malatya – 225. 11. 2025 EKMUD WEBİNAR

Sunum planı

- Solid organ transplantasyonu sonrası CMV infeksiyonları
- Primer İnfeksiyon
- Reaktivasyon
- Süperinfeksiyon
- CMV immünopatoenezi
- CMV tanısı
- CMV infeksiyonu - klinik
- Evrensel profilaksi
- Preemptif tedavi
- CMV tedavisi

Solid organ nakilleriyle bulaştığı bildirilen patojenler

Bacteria

Staphylococcus aureus

Klebsiella species

Bacteroides fragilis

Pseudomonas aeruginosa

Escherichia coli

Salmonella species

Yersinia enterocolitica

Treponema pallidum

Brucella species

Enterobacter species

Acinetobacter species

Legionella species

Nocardia species

Listeria monocytogenes

Viruses

Cytomegalovirus

Epstein-Barr virus

Herpes simplex virus

Varicella-zoster virus*

Human herpesvirus-6

Human herpesvirus-7

Human herpesvirus-8

Hepatitis B, D

Hepatitis C

Human immunodeficiency virus

Parvovirus B19

Rabies

Lymphocytic choriomeningitis virus

West Nile virus

BK virus

Human T-cell lymphotropic virus (HTLV)- 1/2

Fungi

Aspergillus species

Candida species

Coccidioides immitis

Cryptococcus neoformans

Histoplasma capsulatum

Scedosporium apiospermum

Prototheca species

Zygomycetes

Mycobacteria

Mycobacterium tuberculosis

Non-tuberculous mycobacteria

Parasites/Protozoa

Toxoplasma gondii

Strongyloides stercoralis

Plasmodium species

Trypanosoma cruzi

Pneumocystis jirovecii

Malinis M, Boucher HW; AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019

CMV virüsü enfeksiyonları

- **CMV enfeksiyonları;** solid organ nakli yapılan hastalarda en sık görülen viral enfeksiyonlardır
- Asemptomatik, semptomatik *CMV* hastalığı ya da doku-invaziv hastalık şeklinde olabilir
- Virüsün kan, doku veya vücut sıvılarında bulunması olan *CMV* enfeksiyonu, *CMV*'nin belirti ve semptomlarının eşlik ettiği *CMV* hastalığından ayırt edilmelidir
- *CMV* primer enfeksiyon sonrası birçok hücre içinde hayat boyu latent kalmaktadır

CMV virüsü enfeksiyonları

- Hastalık riski; akut ve kronik rejeksiyonda, rejeksiyon tedavisi esnasında, bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar sırasında, ya da kan ve kan ürünleri transfüzyonunda artmaktadır
- Enfeksiyon riskini belirleyen önemli etkenlerden biri, alıcı ve vericideki *CMV* enfeksiyonu serolojisidir.
- (D+ / R-) olanlarda risk en yüksek, (D- / R-) olanlarda ise risk en düşüktür

The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation

Camille N. Kotton, MD,¹ Deepali Kumar, MD,² Angela M. Caliendo, MD, PhD,³ Shirish Huprikar, MD,⁴ Sunwen Chou, MD,⁵ Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,⁶ and Atul Humar, MD⁷
on behalf of the The Transplantation Society International CMV Consensus Group

Organ	Serostatus	Risk Level
All	D–/R–	Low
Kidney	D+/R–	High
	R+	Intermediate
Liver	D+R–	High
	R+	Intermediate
Pancreas	D+R–	High
	R+	Intermediate
Islet	D+R–	Intermediate
	R+	Intermediate
Heart	D+/R–	High
	R+	Intermediate
Lung	D+/R–	High
	R+	Intermediate
Intestinal, composite tissue	D+/R–	High
	R+	High

İnvaziv enfeksiyon için en büyük risk, seronegatif (immünolojik olarak naif) olup, seropozitif donörden (gizli viral enfeksiyon) greft alan alıcıda görülür.

Tanımlar (CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı)

- **CMV enfeksiyonu;**

- CMV'ye atfedilen herhangi bir semptom veya bulgular olmaksızın CMV replikasyonunun kanıtının olması

- **CMV hastalığı;**

- ***CMV sendromu***: halsizlik, ateş, atipik lenfositoz, lökopeni veya nötropeni, trombositopeni ve KCFT yükselmesi bulguları ile beraber kanda CMV'nin saptanması
- ***Hedef organ "end organ" hastalığı***: CMV hastalığı olan organla uyumlu semptomlar ve tutulumu olan organda virüsün gösterilmesi. Örn. pnömoni, gastrointestinal tutulum (GI) (kolit gibi), hepatit, ensefalit, ventrikülit, nefrit, sistit, miyokardit, pankreatit gibi

CMV hastalığı riskini arttıran etkenler

- CMV-spesifik immünite yokluğu
 - D+/R-
 - Seronegatiflik
 - CMV-spesifik T-hücrelerde azalma
- Viral yük
 - Diğer (soğuk iskemi süresi, kritik hastalık, stres)
- Farmakolojik immünsüpresyon
 - ATG, ALG, OKT3
 - Mikofenolat mofetil (>2 g/gün)
 - Yüksek doz metilprednizolon

CMV hastalığı riskini azaltan etkenler

- Var olan CMV-spesifik immünite
 - CMV seropozitifliği
 - CMV spesifik CD4/CD8 T hücreler
- Antiviral profilaksi
- Preemptif antiviral tedavi
- İmmünoterapi
 - İmmünglobülinler
 - T-hücre tedavisi
 - CMV aşısı
- Azalmış immünsüpresyon
- mTOR inhibitörleri
 - Sirolimus
 - Everolimus

Eid et al. Curr Opin Organ Transplant. 2007;610.

Eid et al. Drugs 2010; 70: 965–981.

SOT sonrası CMV hastalığı insidans tahmini

	CMV D+/R-		CMV R+	
	Önleyici Strateji Yok	Profilaksi ³	Önleyici Strateji Yok	Profilaksi ³
Böbrek ve/veya pankreas	%45-65	%6-29	%8-10	%1-2
Karaciğer	%45-65	%6-29	%8-19	%4-13
Kalp	%29-74	%19-30	%20-40	%2
Akciğer ve akciğer-kalp	%50-91	%36-40 ¹ %4-10 ²	%35-59	%10 ¹ <%5 ²

1. Aksi bir durum olmadıkça 3 aylık antiviral profilaksi
2. Akciğer transplantasyonu sonrası 6-12 aylık profilaksi
3. Profilaksi alan hastalarda geç dönem CMV hastalığı

SOT sonrası CMV infeksiyonları

- Primer İnfeksiyon
- Reaktivasyon
- Süperinfeksiyon

CMV primer infeksiyon

- CMV D+ / R-
 - SOT alıcılarının %15-25'i D+/R-
 - Greftte latent CMV infeksiyonu
- CMV D- / R-
 - Nadir olasılık
 - Transfüzyon ilişkili infeksiyon
 - Toplum kökenli doğal bulaş

Eid et al. Curr Opin Organ Transplant. 2007;610.

Stratta et al. Transplant Proc. 1993;25:15–21.

CMV reaktivasyonu

- CMV D- / R+
- İmmünsüpresyon sırasında reaktivasyon
- Primer infeksiyona göre daha düşük viral replikasyon
- CMV hastalığı için daha düşük risk taşır

Emery et al. Lancet. 2000;355:2032–6.
Emery et al. J Infect Dis. 2002;185:1723–8.

Risk Factors for Cytomegalovirus Viremia following Liver Transplantation With a Seropositive Donor and Seronegative Recipient Receiving Antiviral Therapy

Nina Singh ¹, Drew J Winston ², Raymund R Razonable ³, G Marshall Lyon ⁴, Fernanda P Silveira ⁵, Marilyn M Wagener ¹, Ajit P Limaye ⁶

Affiliations + expand

PMID: 32726431 PMCID: PMC8006424 DOI: 10.1093/infdis/jiaa470

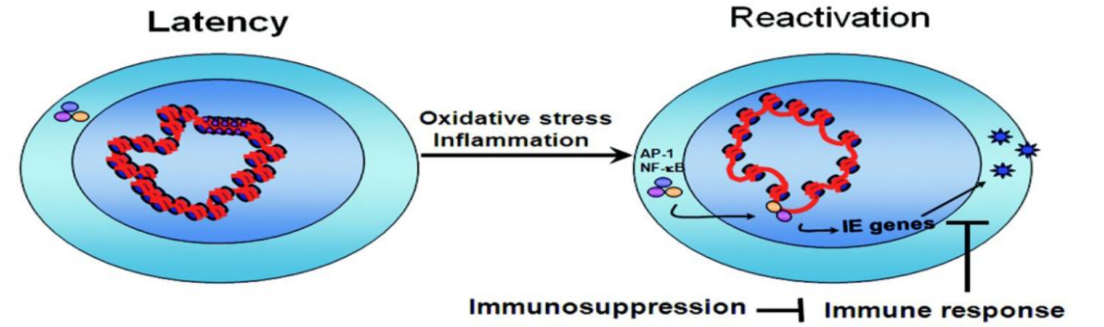
Free PMC article

- Antitimosit globulin kullanımı
- Yeniden transplantasyon
- İleri yaş

Transplantasyon sonrası dönemde CMV reaktivasyonu için risk faktörleridir.

CMV neden reaktif olur?

- TNF-alfa1 reseptörlerinin stimölasyonu
 - Protein kinaz C aktivasyonu
 - NF-KappaB aktivasyonu
- Stres sırasında salınan katekolaminler (cAMP ile)



TNF-alfa seviyesini artıran durumlar

- Bakteriyel sepsis
- Allograft rejeksiyonu

CMV reaktivasyonu için risk faktörleri

- Allograft rejeksiyonu
- Lenfosit tüketen ajanlar
 - ATG, ALG, OKT3
- Stres
- Kritik veya ağır hastalıklar
- Cerrahi işlemler
- Bakteriyel sepsis
- Fungal sepsis

CMV süperinfeksiyon (reinfeksiyon)

- CMV D+ / R+
 - Verici kaynaklı ekzojen
(Transplantasyon, transfüzyon)
 - Alıcı kaynaklı endojen
- Verici ya da alıcı kaynaklı suşları ayırt etmek zordur!

CMV immünopatoenezi

- CMV antijenlerinin tanınması
- Patojen tanıyan reseptörler
- Toll-like reseptörler
 - Makrofajlar
 - Dendritik hücreler
 - Diğer doğal immün hücreler
- Virüs - immün sistem hücrelerinin etkileşimi sonrası
 - **İnterferon-gama**
 - **Tümör nekroz faktör-alfa**
 - **İnterlökinler**
 - **Sitokinler**

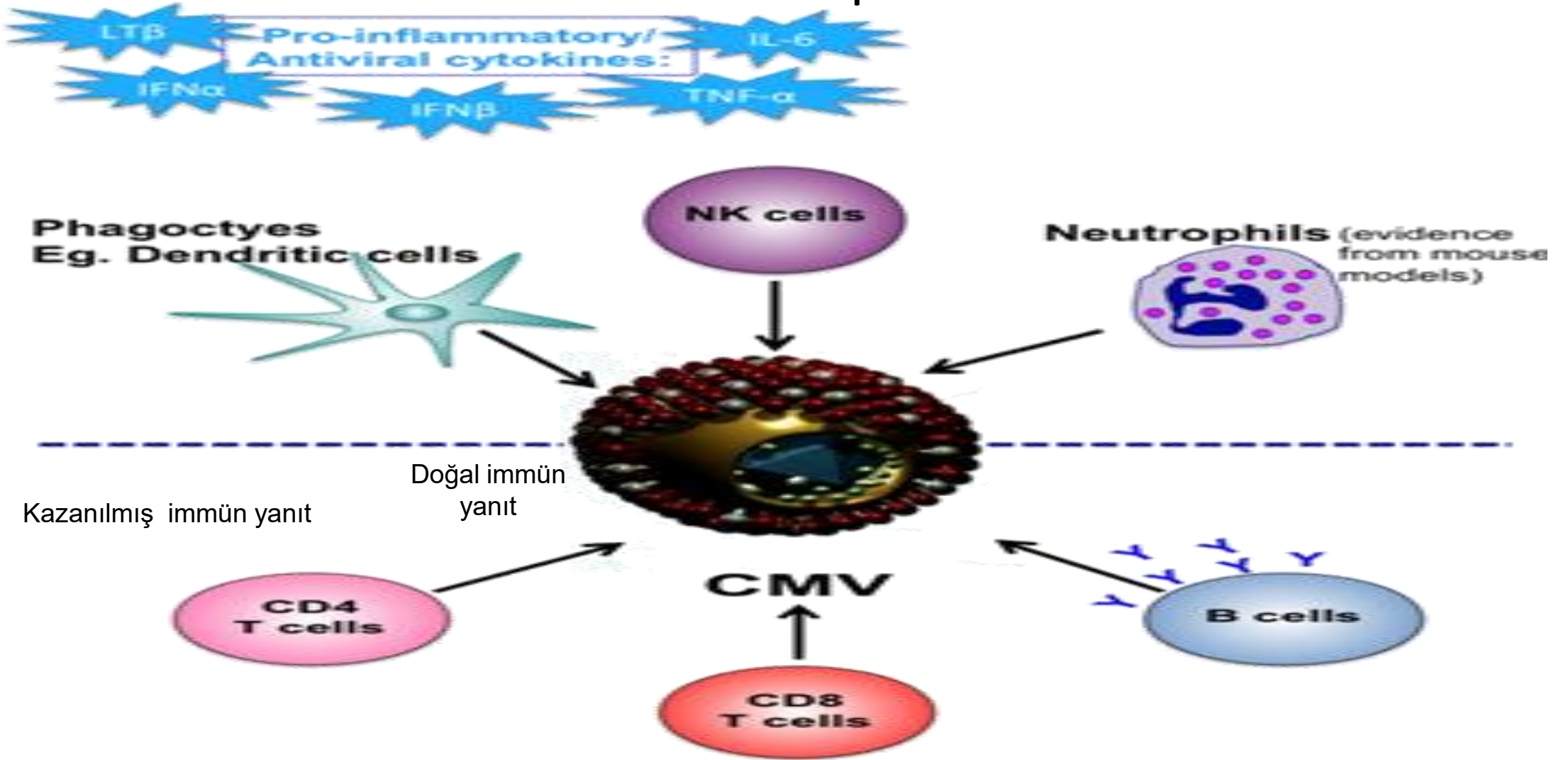
Compton et al. J Virol. 2003;77:4588–96.

Isaacson et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2008;325:85–100.

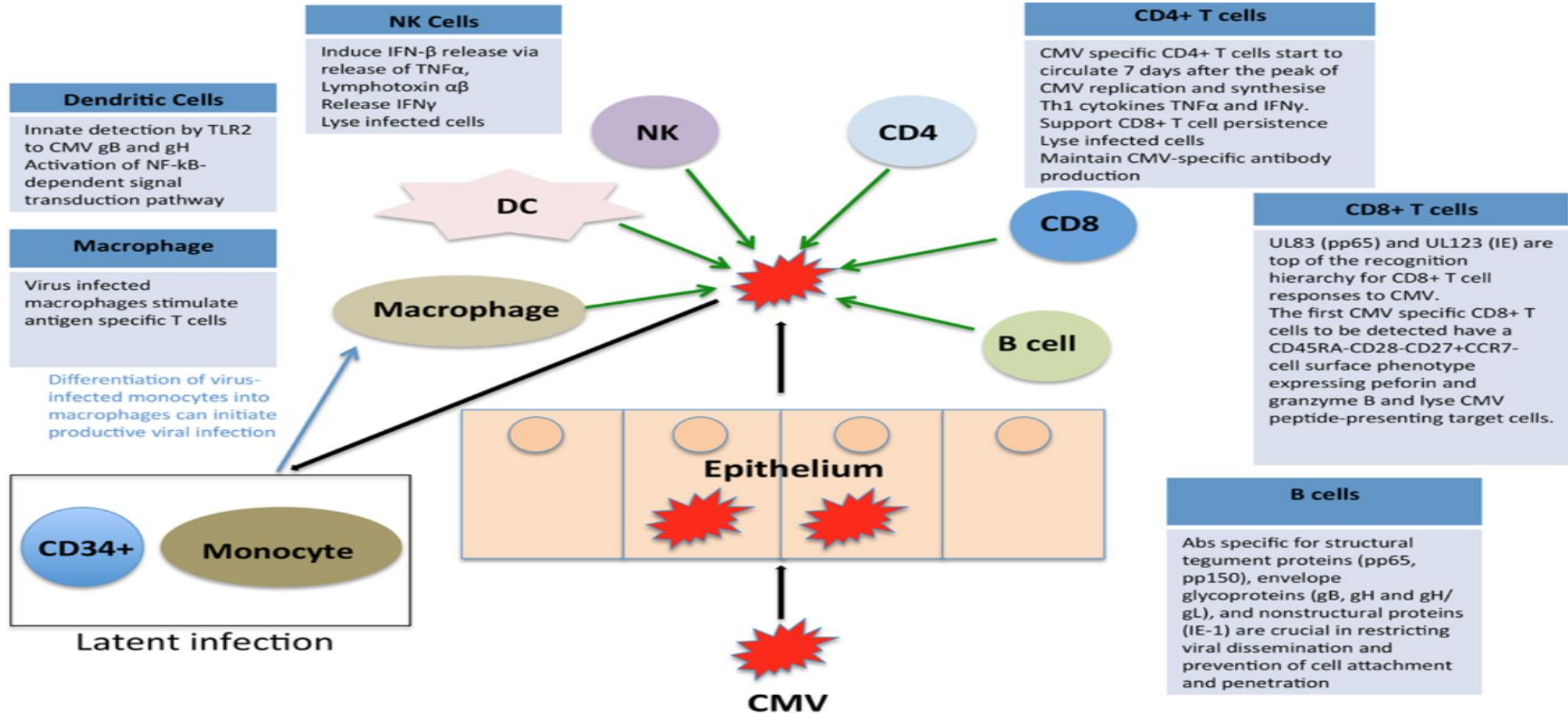
Hassan-Walker et al. J Infect Dis. 2001;183:835–43.

Jin et al. J Infect Dis. 2000;181:165–75.

CMV imm nopathogenezi



CMV immüno patogenezi



CMV tanısı

- Virüs kültürü
- Seroloji
 - IgG: Önceki maruziyet taraması
 - IgM: Akut enfeksiyon
- Antijenemi testi
- Nükleik asit testleri
- Histopatolojik inceleme (Doku-invaziv hastalık)
- CMV-spesifik T-lenfositler: Kalitatif, kantitatif saptama ve fonksiyonel değerlendirme*

Razonable et al. Clin Microbiol Rev. 2013;26:703–27.

*Melendez et al. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10:1213–27.

Nakil sonrası bir – altı ay arası CMV tanısı

- **Kantitatif PCR** tercih edilir.
- **CMV antijenine** de bakılabilir.

CMV infeksiyonu: Klinik

- Asemptomatik infeksiyon (Subklinik CMV infeksiyonu)
- Semptomatik infeksiyon (CMV hastalığı)
 - CMV sendromu
 - Doku-invaziv CMV hastalığı

CMV direkt etkileri

- CMV Sendromu
 - Ateşli hastalık
 - Grip benzeri hastalık
 - Kemik iliği süpresyonu
- İnvaziv uç-organ hastalığı
 - Gastrit
 - Retinit
 - Enterit
 - Pnömoni
 - Kolit
 - Nefrit
 - Ensefalit
 - Pankreatit
 - Hepatit
 - Kardit
 - ...

Humar et al. American J Transplant 2006;6:262-274.

CMV indirekt etkileri

- Akut allograft rejeksiyonu
- Kronik rejeksiyon ve allograft yetmezliği
 - Bronşiyolitis obliterans (akciğer)
 - Kardiyak vaskülopati (kalp)
 - Tübülointerstisyel fibrozis (böbrek)
 - “Vanishing bile duct syndrome”
 - Kronik duktopenik rejeksiyon
- Fırsatçı ve diğer enfeksiyonlar
 - Fungal (*Aspergillus*, *Pneumocystis*)
 - Bakteri (örn: *Nocardia*)
 - EBV ilişkili PTLD
 - Hepatit C rekürrensi
 - Diğer virüsler (HHV-6 ve HHV-7)
- Yeni görülen DM
- Mortalite

CMV infeksiyonu diğer etkileri

- Toplam maliyette artış
- Kaynak kullanımında artış
- Hastanede yatış gününde uzama



Rejeksiyon - infeksiyon ilişkisi

- Proinflamatuvar sitokinler
 - TNF-alfa potent CMV transaktivatörü
- CMV D+/R- karaciğer ve böbrek alıcılarında 6 kat rejeksiyon riski*
- CMV akut ve kronik rejeksiyonu artırır

Razonable et al. J Infect Dis. 2001;184:1461–4.



Evaluation of Cytomegalovirus Infections in Liver Transplant Recipients Under Universal Prophylaxis: A Single Centre Experience

Sibel Altunisik Toplu ^{1,*}, Adem Kose ¹, Serdar Karakas ², Yasar Bayindir ³, Baris Otlu ⁴ and Sezai Yilmaz²

¹Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

²Department of Liver Transplantation Institute, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

³Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

⁴Molecular Microbiology Section, Department of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

*Corresponding author: Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey. Email: saltuntoplu@gmail.com

Received 2021 April 28; **Revised** 2021 July 31; **Accepted** 2021 August 20.

Bu risk, organ alıcılarında anti-CMV profilaksisi için gerekçe oluşturur.

CMV infeksiyonu veya hastalığını önleme

- Antiviral ilaçlar
 - Evrensel profilaksi
 - Preemptif tedavi
- Güvenli kan transfüzyonu
 - Seronegatif
 - Filtrelenmiş
 - Lökositlerden arındırılmış kan veya kan ürünü

Nakil sonrası bir - altı ay arası CMV

- Profilaksi olmadığında hastaların %50 ila %60'ında CMV reaktivasyonu olur.
- Bunların %20 ila %30'unda pnömoni, enterit veya hepatit gibi hastalıklar gelişir.
- CMV hepatitini greft reddinden ayırmak için karaciğer biyopsisi faydalıdır.
- CMV'nin kronik ret için bir risk faktörü olduğu da bildirilmiştir.

O'Grady JG, Alexander GJ, Sutherland S, et al. Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile-duct syndrome after liver transplantation. Lancet 1988; 2:302.

Gao LH, Zheng SS. Cytomegalovirus and chronic allograft rejection in liver transplantation. World J Gastroenterol 2004; 10:1857.

Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttil RW. Infections in liver transplant recipients. Clin Infect Dis 1995; 21:1077.

Evrensel profilaksi

- *CMV*'nin önlenmesinde; evrensel profilaksi ve pre-emptive tedavi en sık kullanılan iki stratejidir
- Valgansiklovir'in ülkemizde tedavi endikasyonu yoktur, sadece evrensel profilakside kullanılmakta
- Evrensel profilakside risk altındaki tüm hastalara nakilden sonra per oral valgansiklovir 1x900 mg tb başlanır ve ilk yüz gün aralıksız olarak verilmeli
- **Evrensel 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 evrensel antiviral profilaksi 47		
İndüksiyon tedavisinde CMV serolojik durumu +/- T hücre depresyonu	Olası rejim ^b	İzleme (viral yük NAT)
D+/R- T hücre depresyonu kullanılarak indüksiyonla (En yüksek risk)	Böbrek: 6 ay boyunca valgansiklovir 900 mg po × QD (veya iv gansiklovir 5 mg/kg iv po alınana kadar) (böbrek fonksiyonu için düzeltilmiştir) Kalp/Karaciğer/Bağırsak/Pankreas/VCA: 3-6 ay profilaksi Akciğer: ≥12 ay profilaksi	Tedavinin kesilmesinden sonra 6 ay boyunca ayda bir ^c
D+/R- T hücre depresyonu olmadan (kostimülatör blokaj) (Yüksek risk)	3-6 ay boyunca valgansiklovir 900 mg po x QD (veya po alınana kadar iv gansiklovir 5 mg/kg iv) (böbrek fonksiyonu için düzeltilmiştir) Kalp: 3-6 ay profilaksi Akciğer: ≥12 ay profilaksi	Tedavinin kesilmesinden sonra 6 ay boyunca ayda bir ^c

Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; **96**: 333– 360.

Evrensel profilaksi

Avantajlar	Dezavantajlar
• Diğer Herpes virüslerin reaktivasyonunu önler (ör; Herpes simplex, HHV-6) • Sık laboratuvar izlemine gerek kalmıyor • CMV'nin indirekt etkilerini azaltıyor • Akut ve kronik rejeksiyon • Fırsatçı bakteriyel ve viral enfeksiyonlar • PTLD • Mortalite	• Uzun süreli antiviral kullanımı ve antiviral direnci tetikleme • İlaç yan etkileri • Geç dönem CMV hastalığı

Preemptif tedavi

- Bir enfeksiyonun (örneğin *CMV*) invaziv bir hastalığa ilerlemeden önce tespit edilmesi için belirli aralıklarla hastalara serolojik veya moleküler testlerin kullanılmasını içerir.
- Pozitif sonuç, antimikrobiyal tedavinin başlatılmasını, immünosupresyonun azaltılmasını ve/veya yakın hasta takibini gerektirir.
- Preemptif tedavide ise; laboratuvar testleri ile *CMV* enfeksiyonu takibi yapılır ve yalnızca *CMV* varlığında tedavi verilir
- Merkezimizde de *CMV* proflaksisi için karaciğer nakli sonrası ilk on günde antibakteriyel proflaksi ile birlikte peroral valgansiklovir 1x900 mg tedavisi başlanmakta ve yüzüncü günde proflaksi sonlandırılmakta

Pre-emptif tedavi dozu ve süresi

- Belirlenmiş eşik değerin üzerinde DNAemi saptandığında antiviral tedavi başlanmalıdır.
- Valgansiklovir 2x900 mg/gün po
- Gansiklovir 2x5 mg/gün iv
- Bu tedavi süresi 2 hafta arayla yapılmış iki test negatifliği sağlanana kadar devam edilmelidir.
- Ancak sensitivitesi yüksek testlerle çalışıldığında tek test negatifliğide yeterli olabilir.

Preemptif tedavi

Avantajlar	Dezavantajlar
• Antiviral ilaç maruziyetinde azalma • Düşük ilaç maliyeti • Antiviral ilaç kullanım süresinde azalma • Düşük ilaç toksisitesi • Antiviral ilaç direnci riskinde azalma (uzamış preemptif tedavide direnç)	• Erken tanı için tahmin ettirici test gerekli • Hasta uyumu gerekli • Sürveyans için alt yapı gerekli • Artmış test maliyeti • CMV D+/R- hastalarda hızlı viral replikasyon tanısında zorluk • Diğer herpes virüslerin reaktivasyonu önlenemez

Evrensel profilaksinin preemptif tedavi ile karşılaştırılması

	Proflaksi	Pre-emptif tedavi
Erken CMV DNAemi/ enfeksiyonu	Nadir	Yaygın
CMV hastalığının önlenmesi	iyi etkinlik	iyi etkinlik
Geç CMV (enfeksiyonu/hastalığı)	Olasılık yüksek	Nadir
Uygulama kolaylığı	Daha kolay	Daha zor
Diğer herpes virüslerinin önlenmesi	HSV, VZV'yi önler	Önlemez
Diğer fırsatçı enfeksiyonlar	Önleyebilir	Bilinmiyor
Maliyet	İlacın maliyeti	Tetkik maliyeti
Güvenlilik	İlaç yan etkisi	Daha az ilaç toksisitesi
Rejeksiyonun önlenmesi	Önleyebilir	Bilinmiyor
Greft sağkalımı	Artırabilir	Artırabilir

Kotton CN& Kumar D, et al.The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018

Tedavi

- IV Gansiklovir
- Valgansiklovir
- Foscarnet
- Sidofovir
- CMV enfeksiyonunu önlemek için kullanılan antiviral ajanlar ayrıca HSV ve VZV'ye etkilidir ancak Epstein-Barr virüsü ve insan herpes virüsü 6 gibi diğer herpes virüslerine karşı klinik faydası yoktur



03 - 09 Kasım Organ Bağışı Haftası



Sabrınız için teşekkürler