

Renal Transplant Alıcılarında İnfeksiyonlara Yaklaşım

Prof. Dr. Filiz Günseren
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon
Hastalıkları AD

Sunum Planı

- Giriş ve genel bilgiler
- Üriner sistem infeksiyonları
- CMV
- EBV
- BK virus
- Solunum yolu infeksiyonları

- Türkiye'de en fazla organ bekleyen ve her geçen yıl sayısı artan hastaların başında böbrek hastaları gelmektedir..
 - Diyalize giren hasta sayısı 60 bin 622
 - Nakil listesine giren böbrek hastası sayısı her yıl 6-7 bin

TABLO 2. 2014 yılı sonu itibarıyla kronik HD/PD programında veya fonksiyone greftle izlenmekte olan tüm hastaların (çocuk hastalar dahil) RRT tipine göre dağılımı.

	n	%
Hemodiyaliz / Hemodialysis	55890	78.37
Periton diyalizi / Peritoneal dialysis	4306	6.04
Transplantasyon / Transplantation	11122	15.59
Toplam / Total	71318	100.00

TABLO 5. 2014 yılı içinde BTx yapılan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı (23 merkezden elde edilen verilere göre).

	n	%
Hipertansiyon / Hypertension *	246	20.46
Diabetes mellitus / Diabetes mellitus	194	16.14
Tip 1 DM / Type 1 DM	42	3.49
Tip 2 DM / Type 2 DM	152	12.65
Glomerülonefrit / Glomerulonephritis	149	12.40
Polikistik böbrek hastalıkları / Polycystic kidney diseases	53	4.41
Amiloidoz / Amyloidosis	32	2.66
Tübülointerstisyel nefrit / Tubulointerstitial nephritis	22	1.83
Obstrüktif nefropati / Obstructive nephropathy	17	1.41
Renal vasküler hastalık / Renal vascular disease	2	0.17
Diğer / Other	209	17.39
Etyolojisi bilinmeyen / Unknown etiology	278	23.13
Toplam / Total	1202	100.00

* Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

TABLO 16. 2014 yılında ölen BTx'li hastaların ölüm nedenlerine göre dağılımı (23 merkezden elde edilen verilere göre).

	n	%
İnfeksiyon / Infection	16	43.24
Kardiyovasküler / Cardiovascular	12	32.43
Serebrovasküler / Cerebrovascular	2	5.41
Akciğer yetmezliği / Pulmonary failure	1	2.70
Diğer / Other	6	16.22
Toplam / Total	37	100.00

Transplantasyon ve İnfeksiyon

- İnflamatuvar yanıt baskılanmıştır.
 - İnfeksiyonlar geç evrelerde tanımlanır.
- Eş zamanlı ya da ardışık infeksiyonlar görülebilir.
- Anatomik farklılıklar vardır.
- Tedavinin yan etkileri ve ilaç etkileşimleri
 - Rifampin – CNI azaltır
 - Erythromycin, azoller CNI arttırır
 - Sinerjistik nefrotoksisite - aminoglikozit, AmB, yüksek doz sülfam

Transplantasyon Öncesi

- Aktif infeksiyonlar tedavi edilmelidir.
 - Kateterle ilişkili infeksiyonlar, fistül yeri, peritonit, hepatit B, hepatit C, komplike ÜSİ
- Latent infeksiyonlar açısından risk değerlendirilmesi yapılmalıdır.
 - PA akciğer grafisi, TCT veya Quantiferon TB
 - Paraziter hastalıklar
- Dişler
- Aşılama

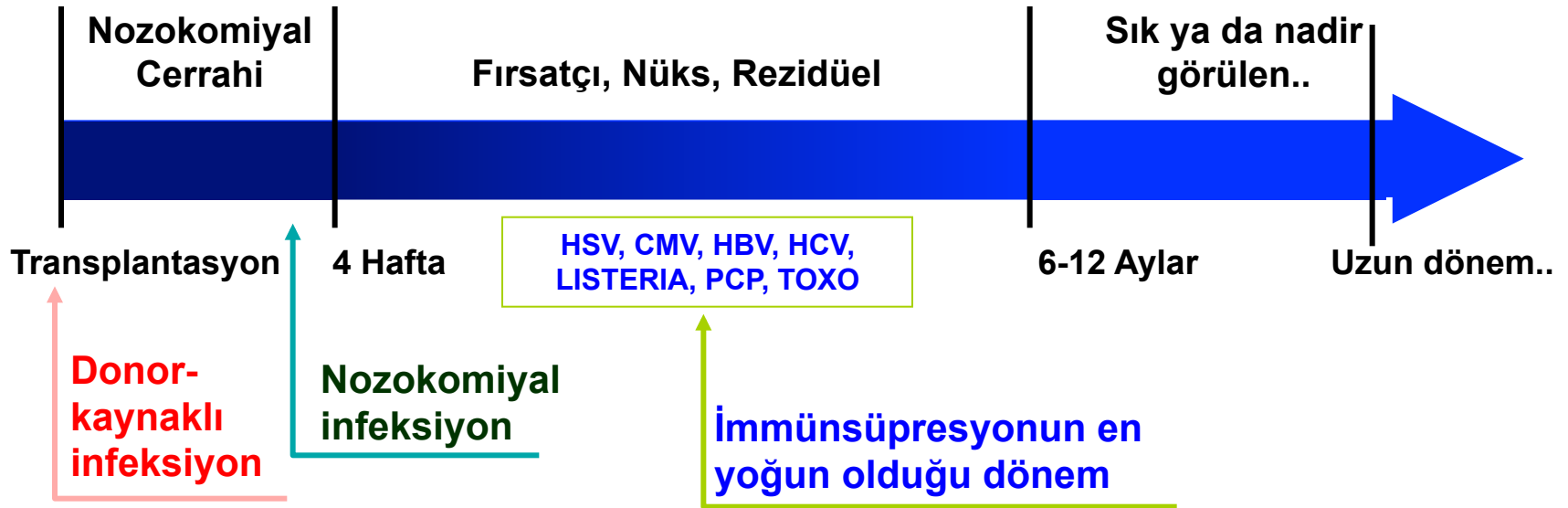
Transplantasyon Öncesi Serolojik Değerlendirme

- HIV1/2
 - CMV
 - EBV
 - HCV Ab
 - HBV sAb/sAg/cAb
 - VDRL
 - Aşıyla korunabilen viruslar;
 - HAV, MMR, Varicella
- ✓ Endikasyon varlığında;
 - ✓ *Toxoplasma* Ab
 - ✓ *Strongyloides* Ab
 - ✓ *Brucella* serolojisi

Guidelines for Vaccination of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients

Vaccine	Inactivated/ live attenuated(i/la)	Recommended before transplant ¹	Recommended after transplant
Influenza ¹¹ (2–6)	I	Yes	Yes
	LA	No	No
Hepatitis B ¹² (7,8,11–13)	I	Yes	Yes
Hepatitis A (14,15)	I	Yes	Yes
Tetanus (16–19)	I	Yes	Yes
Pertussis (Tdap) ¹³	I	Yes	Yes
Inactivated Polio vaccine	I	Yes	Yes
<i>S. pneumoniae</i> (polysaccharide vaccine) ¹⁴ (19–22)	I	Yes	Yes
<i>N. meningitidis</i> ¹⁵ (MCV4) (1)	I	Yes	Yes
Rabies ¹⁶	I	Yes	Yes
Human papilloma virus (HPV) ⁶ (1)	I	Yes	Yes
Varicella (live-attenuated; Varivax)	LA	Yes	No
Varicella (live-attenuated; Zostavax) ¹⁷ (1)	LA	Yes	No
BCG ⁹	LA	Yes	No
Smallpox ¹⁰ (35)	LA	No	No
Anthrax	I	No	No

Transplantasyon Sonrası Sık Görülen İnfeksiyon Etkenleri ve Görülme Zamanları



İmmünsüpresyonda sık değişkenler

- ◆ Rejeksiyon, rejeksiyon tedavisi, yeni ilaçlar
- ◆ Nötropeni, lenfopeni
- ◆ Viral ko-infeksiyon (CMV, HCV, EBV)

HSV, herpes simplex virus; CMV, cytomegalovirus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; PCP, *Pneumocystis (carinii) jiroveci* pneumonia; TOXO, toxoplasmosis; EBV, Epstein-Barr virus.

Renal Tx: Rutin Antimikrobiyal Profilaksi

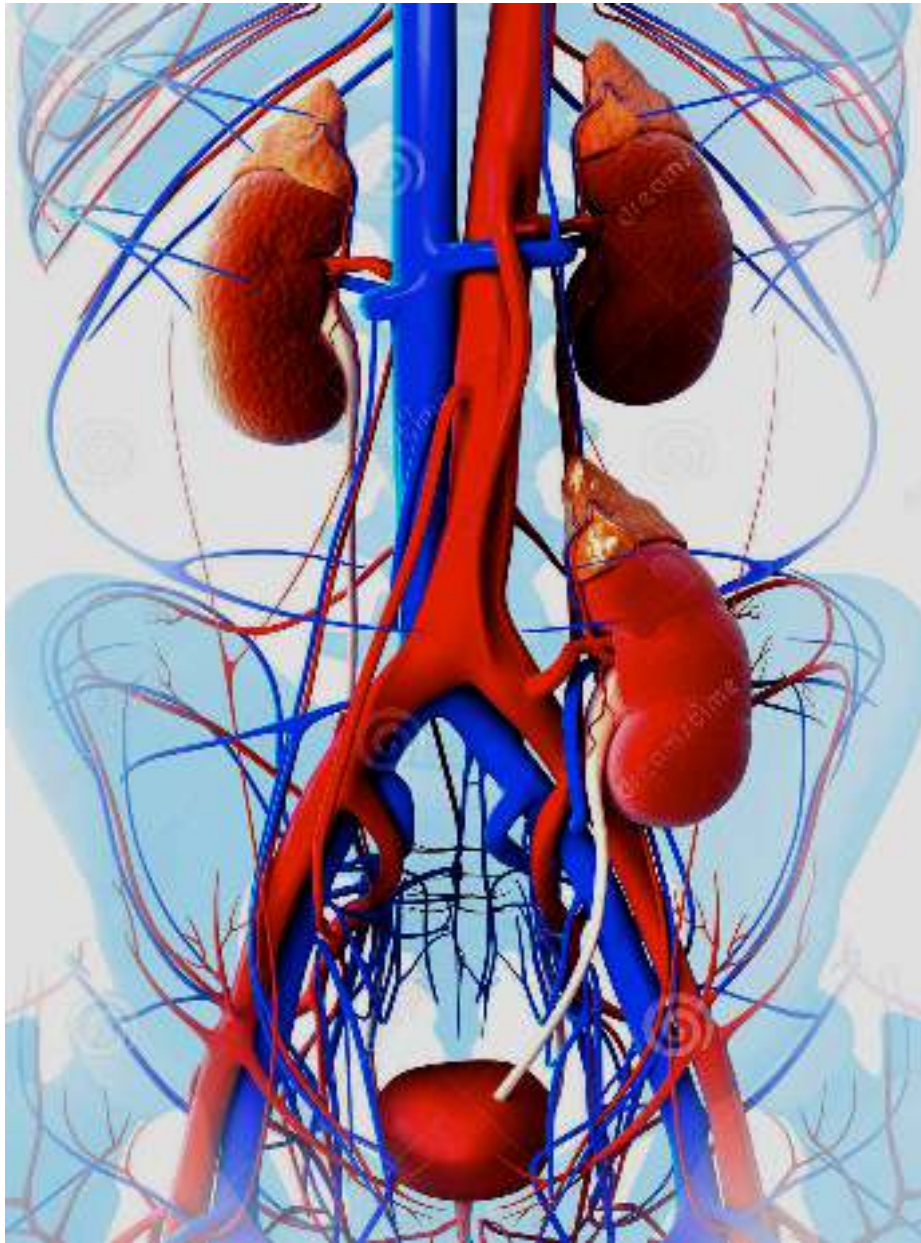
- Peri-operatif antibiyotikler
- Antibakteriyel profilaksi
 - Trimethoprim/ Sulfamethoxazole tb/gün, 6 ay
- Antiviral profilaksi
 - Asyclovir ailesi
 - Valganciclovir
- Antifungal profilaksi
 - Nystatin, kısa süreli
- Rejeksiyon tedavisinde takvim başa döner.

3-6 ay



Birinci Ay

- Donör kaynaklı infeksiyonlar
 - Atipik sendromlar! (pnömoni, ensefalit, hepatit)
- Transplant öncesi eradike edilmeyen bir infeksiyon...
 - Pnömoni, kateter infeksiyonu
- Post-operatif komplikasyonlar
 - Aspirasyon, pulmoner emboli
 - Kateter infeksiyonları



Teknik Komplikasyonlar

- Erken post-operatif dönemde
 - Diğer transplantasyonlarına göre daha az
- Cerrahi alan komplikasyonları
 - CAİ, insizyonel herni
 - Lenfosel, idrar kaçağı (ürinom), striktürler
 - Tromboz, kanama , hematom
- Hatasız cerrahi!

Original Article

Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era

Domingo Hernández^{1,3}, Margarita Rufino^{1,3}, Silvia Armas¹, Ana González¹, Pedro Gutiérrez^{2,3}, Pablo Barbero¹, Sofia Vivancos², Concepción Rodríguez¹, José Rodríguez de Vera² and Armando Torres^{1,3}

- Kadavradan böbrek nakli yapılan 870 hasta
- Cerrahi komplikasyon oranı %34 (>1 %7.4)
 - ✓ Cerrahi alan %16
 - Lenfosel, yara yerinde açılma
 - ✓ Vasküler komplikasyonlar %12
 - Tromboz, stenoz
 - ✓ Hemoraji %12
 - ✓ Üreteral komplikasyonlar %7.5
 - Anastamoz kaçağı, stenoz

Original Article

Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era

Domingo Hernández^{1,3}, Margarita Rufino^{1,3}, Silvia Armas¹, Ana González¹, Pedro Gutiérrez^{2,3}, Pablo Barbero¹, Sofía Vivancos², Concepción Rodríguez¹, José Rodríguez de Vera² and Armando Torres^{1,3}

- Risk faktörleri;
 - İleri yaş
 - Gecikmiş greft fonksiyonu
 - Ateroskleroz
 - Zor cerrahi
 - Obesite
 - Rejeksiyon
 - Sirolimus kullanımı

İmmünsüpresif ilaçlar farklı koşullarda farklı etkilere sahiptir..

Sirolimus

Yara iyileşmesini geciktirir.
-İnfeksiyon riski ↑
-Anastamoz kaçakları ↑

-Kaposi sarkomu tedavisinde kullanılır.



Erken Dönem İnfeksiyonları: Tedavi Basamakları

- İnfeksiyon odaklarının belirlenmesi ve uzaklaştırılması
 - İnvasküler trombus
 - Kateter
 - Ölü dokular (hematom ve kolleksiyonların boşaltılması)
 - Antibiyotik tedavisi
- İmmünsüpresyonun azaltılması
- Ko-enfeksiyonların (viral) tedavisi

2. – 6. Aylar Arası

- Birinci aydan kalan cerrahi komplikasyonlar
 - Ürinom, lenfösel, hematoma, pnömoni
- Toplum kökenli infeksiyonlar
- Klasik ‘fırsatçı infeksiyonlar’
 - *P.jiroveci*, *T. gondii*, *Listeria monocytogenes*
- Endemik/coğrafi patojenler
 - *Strongyloides stercoralis*, *Leishmania*
 - Tüberküloz, bruselloz
- Diğer
 - *Cryptococcus neoformans*
 - *Nocardia asteroides*
 - *Aspergillus* sp.

Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors

Margaden GJ, Therasseur R, Gruber SA, Morawski R, Gerner J, H-Jana M, Wolf MG, Seltmann M, Ulanowski PH, Haidich A. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clin Transplant 2005; 20: 981-989. © Blackwell Publishing Ltd. 2005

George J. Margaden¹, Rama Therasseur², Geoff A. Gruber³, Katharina Morawski⁴, Jeroen Gerner⁵, Jean-M. Seltmann⁶, Miguel S. Wolf⁷, Dirk H. Sliem⁸

- 127 hastanın %51'inde infeksiyon saptanmış.
 - ÜSi %47
 - Viral infeksiyonlar %17
 - Pnömoni %8
 - CAİ %7
 - Bakteremi %6
 - Deri ve yumuşak doku infeksiyonları %6

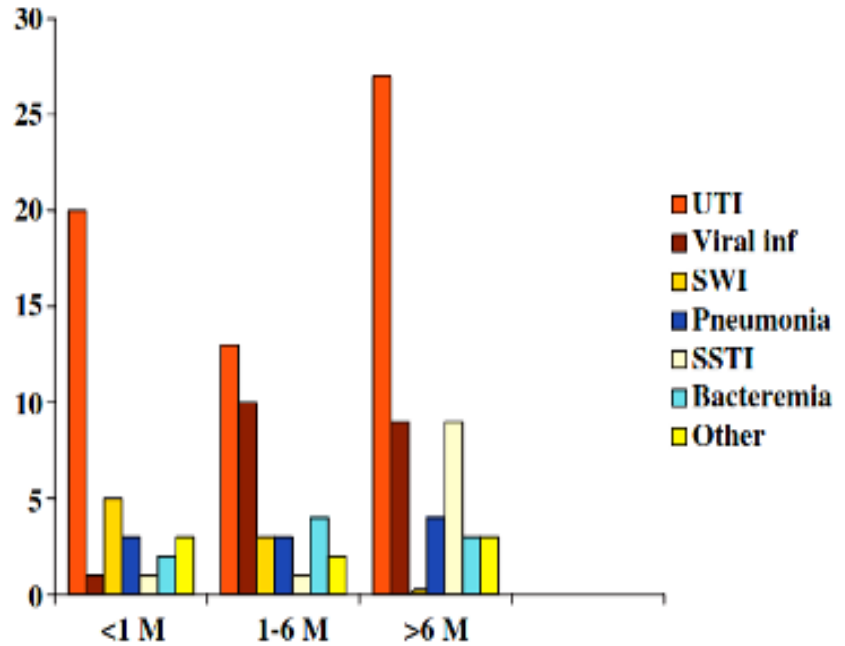


Fig. 1. Time course and frequency of infections after transplantation (n = 127).

Renal Transplant Alıcılarında ÜSi

- En sık görülen infeksiyon
- Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni
- İlk yıl içinde görülme oranı %25
 - Tüm enfeksiyöz komplikasyonların %45'i
- Risk faktörleri;
 - Cinsiyet
 - İleri yaş
 - Transplant öncesi tekrarlayan ÜSi varlığı
 - Uzun süreli kateter kullanımı ve stent
 - Kadavradan nakil
 - Polikistik böbrek hastalığı
 - Gecikmiş greft fonksiyonu

ÜSİ Tanımlar

- Asemptomatik bakteriüri
 - Üriner semptomların yokluğu ve;
 - Kadında ardışık iki kültürde aynı tip, erkekte tek bir idrar incelemesinde $\geq 10^5$ kob/mL üreme
 - Ya da kadın ve erkekte kateter ile alınan idrar örneğinde $\geq 10^2$ kob/mL
- Sistit
 - Pyelonefrit kriterleri olmadan dizüri, pollakiüri, idrar inkontinansı vb. gibi bulgular + bakteriüri
- Pyelonefrit
 - Ateş, üşüme-titreme, kostovertebral açı hassasiyeti, greft hassasiyeti, sistit bulguları + idrarda $\geq 10^5$ kob/mL

ÜSi Tanımlar

- **Reinfeksiyon**
 - Önceki infeksiyondan farklı bir etken ya da farklı bir antibiyotik duyarlılığı olan etkenle yeni infeksiyon
- **Relaps**
 - Tedaviden sonra ≥ 2 hafta içinde aynı antibiyotik duyarlılığına sahip aynı bakteriyel infeksiyon
- **Rekürren infeksiyon**
 - Son 6 ayda 2 ya da son 12 ayda >3 infeksiyon
- **Komplike üriner infeksiyon**
 - Genitoüriner sistemin yapısal ya da işlevsel bozukluğu olanlar
 - İnfeksiyon riskini arttıran altta yatan hastalığı olanlar

Urinary Tract Infections in Solid Organ Transplantation

Table 1: Diagnostic criteria for UTI (18,19)

Category	Description	Clinical features	Laboratory investigations
1	Acute uncomplicated UTI in women; acute uncomplicated cystitis in women	Dysuria, urgency, frequency, suprapubic pain, no urinary symptoms in 4 weeks before this episode	> 10 WBC/mm ³ $> 10^3$ cfu/mL ¹
2	Acute uncomplicated pyelonephritis	Fever, chills, flank/allograft pain; other diagnoses excluded; no history or clinical evidence of urological abnormalities (ultrasonography, radiography)	> 10 WBC/mm ³ $> 10^4$ cfu/mL ¹
3	Complicated UTI	Any combination of symptoms from categories 1 and 2 above and one or more factors associated with a complicated UTI (see text for definition)	> 10 WBC/mm ³ $> 10^8$ cfu/mL ¹ in women $> 10^4$ cfu/mL ¹ in men, or in straight catheter urine in women
4	Asymptomatic bacteriuria	No urinary symptoms	> 10 WBC/mm ³ $> 10^5$ cfu/mL ¹ in two consecutive MSU cultures > 24 h apart
5	Recurrent UTI	At least three episodes of uncomplicated infection documented by culture in past 12 months: women only; no structural/functional abnormalities	$> 10^3$ cfu/mL ¹

Modified according to IDSA/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines. All pyuria counts refer to unspun urine.

¹Uropathogen in MSU culture.

Independent Risk Factors for Urinary Tract Infection and for Subsequent Bacteremia or Acute Cellular Rejection: A Single-Center Report of 1166 Kidney Allograft Recipients

John R. Lee,^{1,2} Heejung Bang,³ Darshana Dadhania,^{1,2} Choli Hartono,^{1,2,4} Meredith J. Aull,⁶ Michael Satlin,⁵ Phyllis August,^{1,2} Manikkam Suthanthiran,^{1,2} and Thangamani Muthukumar^{1,2,7}

TABLE 2. Bacterial pathogens isolated during the first UTI episode and antimicrobial susceptibilities

Bacterial species	Number of isolates (n=247) n (%)	Antibiotic sensitivities (%)					
		Ampicillin	Cefazolin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam	TMP/ SMX	Vancomycin
<i>E. coli</i>	67 (27.1)	25.4	76.3	64.2	96.7	19.4	R
<i>Enterococcus</i> spp.	54 (21.9)	84.6	R	61.5	NT	R	88.5
<i>Klebsiella</i> spp.	32 (13.0)	R	76.0	78.1	87.1	21.9	R
Mixed bacterial flora	30 (12.1)	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	13 (5.3)	NT	NT	NT	NT	NT	100.0
<i>Pseudomonas</i> spp.	11 (4.5)	R	R	90.9	88.9	R	R
<i>Enterobacter</i> spp.	10 (4.0)	R	R	100.0	90.0	60.0	R
<i>Citrobacter</i> spp.	9 (3.6)	R	R	100.0	60.0	0.0	R
Other ^a	21 (8.5)	NT	NT	NT	NT	NT	NT

^a Other includes *Lactobacillus* spp. (n=5), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=5), *Proteus* spp. (n=3), viridans group streptococci (n=3), *Morganella* spp. (n=2), *Staphylococcus saprophyticus* (n=1), *Streptococcus agalactiae* (n=1), and *Corynebacterium* spp. (n=1).

NT, not tested; R, bacteria inherently resistant to selected antimicrobial.

Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors

Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clin Transplant 2006; 20: 401-409. © Blackwell Munksgaard, 2006

George J. Alangaden^a, Rama Thyagarajan^a, Scott A. Gruber^b, Katherina Morawski^b, James Garnick^b, Jose M. El-Amm^c, Miguel S. West^b, Dale H. Sillix^c,

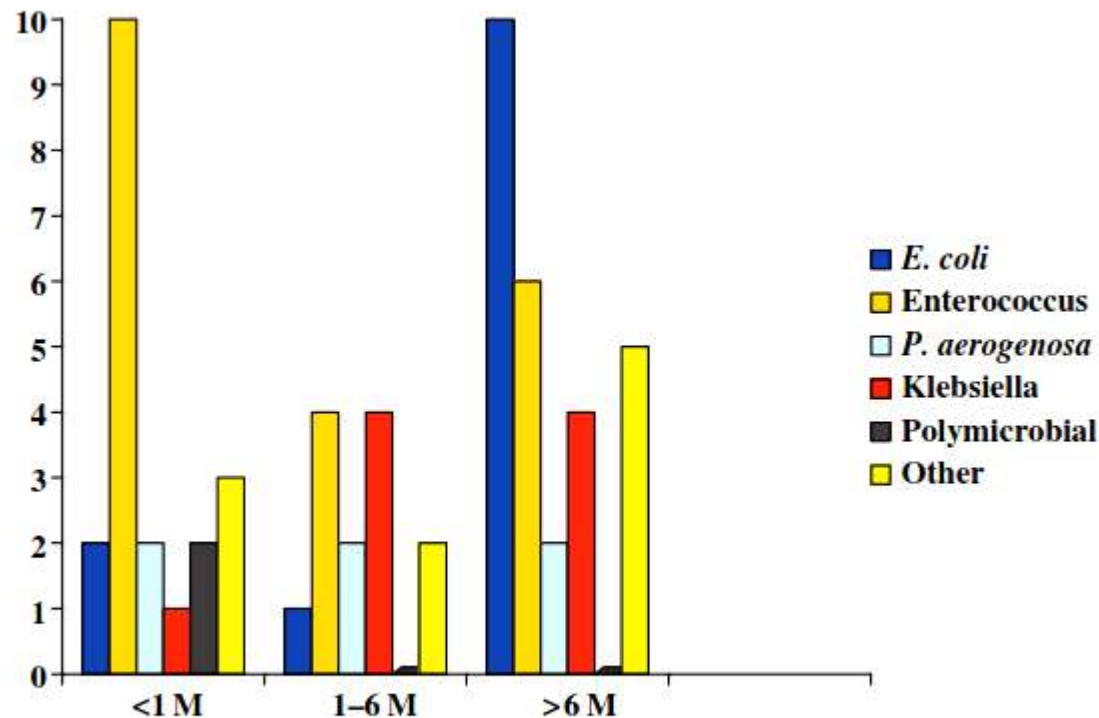


Fig. 2. Time course of urinary tract infections by the causative uropathogen (n = 60).

ÜSİ Tedavi

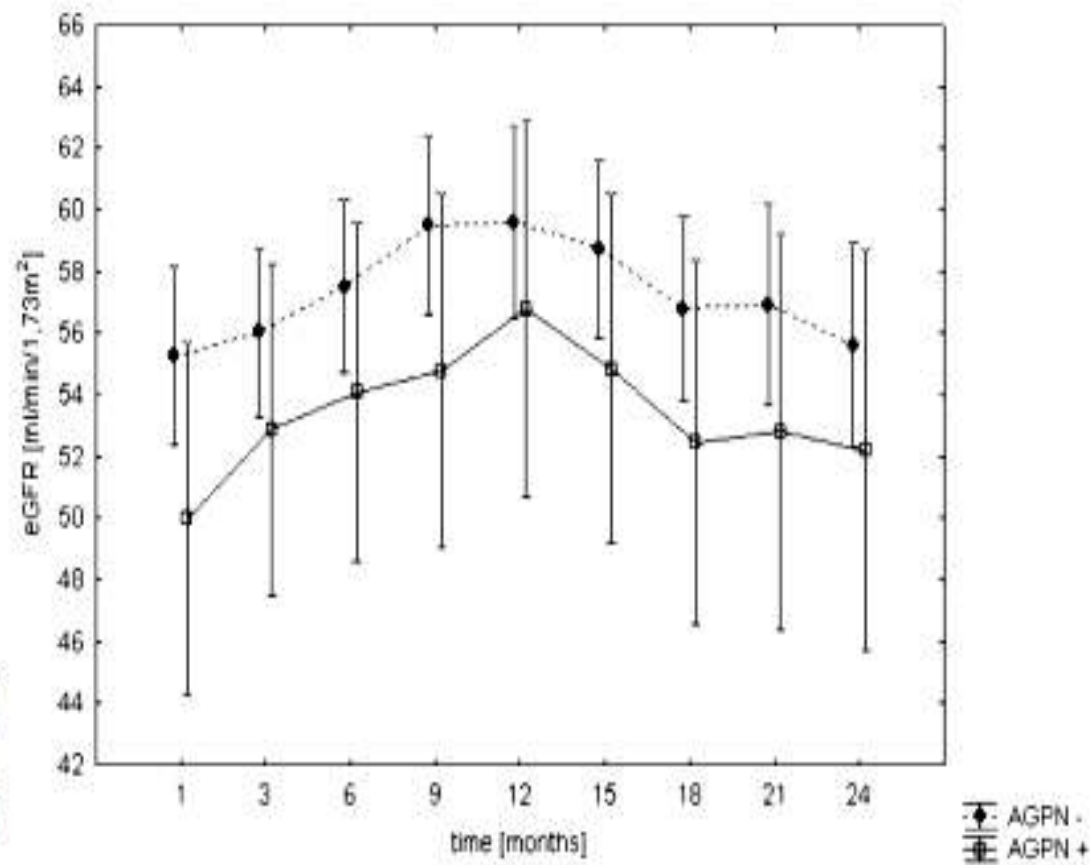
- Greft pyelonefritlerinde etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılığına göre 14 gün tedavi
 - Yapısal bozukluk, stent vb gibi komplike edici faktörlerin varlığında ve ciddi infeksiyonlarda daha uzun süreli tedavi (21 gün)
 - Tedavi süreleriyle ilgili kesin öneriler yok

Acute Graft Pyelonephritis During the First Year After Renal Transplantation

J. Gołębiowska^{a,*}, A. Dębska-Ślizień^a, D. Zadrożny^b, and B. Rutkowski^a

✓ Akut greft pyelonefritinde alta yatan VUR, üreterovezikal bileşke striktörü vb gibi nedenler araştırılmalıdır.
✓ Greft fonksiyonuna bir etkisi saptanmamıştır.

Fig 1. Evolution of estimated glomerular filtration rate (eGFR, MDRD) according to the occurrence of acute graft pyelonephritis (AGPN) at different time points after renal transplantation ($P = .99$).



Asemptomatik Bakteriüri (ASB)

- Renal Tx sonrası
 - ASB>sistit>pyelonefrit>ürosepsis
 - ASB oranları %50-%70
 - Sık ASB atakları sonrası pyelonefrit riski ↑
 - ASB tedavisi etkili değil
 - Renal allogreft üzerine etkileri bilinmiyor.
 - Ürosepsis allogreft hasarına yol açabiliyor.

Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients

Silvana Fiorante¹, Francisco López-Medrano¹, Manuel Lizasoain¹, Antonio Lalueza¹, Rafael S. Juan¹, Amado Andrés², Joaquín R. Otero³, José M. Morales^{2,4} and José M. Aguado^{1,4}

¹Infectious Diseases Unit, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ²Department of Nephrology, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain and ³Department of Microbiology, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

- 189 hastanın 96'sında (%51) 298 ASB atağı saptanmış.
- En sık Tx sonrası birinci yılda
- Bu hastalar tedavi edilmiş ve 36 hafta takip edilmiş.
- ASB'li hastalarda tedaviye karşın pyelonefrit insidansı yüksek
 - >2-5 ASB atağı pyelonefrit ile ilişkili bulunmuş.

Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study

H. Green · R. Rahamimov · E. Goldberg · L. Leibovici ·
U. Gafer · J. Bishara · E. Mor · M. Paul

- Tedavi edilen ASB'li hastalarda semptomatik ÜSİ gelişme oranı 3 kat daha fazla olarak saptanmış.
- Hastaneye yatış oranı tedavi edilen grupta yüksek bulunmuş.

ASB Öneriler

- ASB ve ÜSİ ayrımı önemli
 - Kontaminasyonu dışlamak için kültür tekrarı
- Tx sonrası 1-3 ay içinde 5-7 gün tedavi edilebilir.
- Tx sonrası 3. aydan sonra kreatinin yükselmedikçe tedavi önerilmiyor.
- Tedavi için kültür sonuçlarınının beklenmesi ve en dar spektrumlu antibiyotiğin seçilmesi öneriliyor.

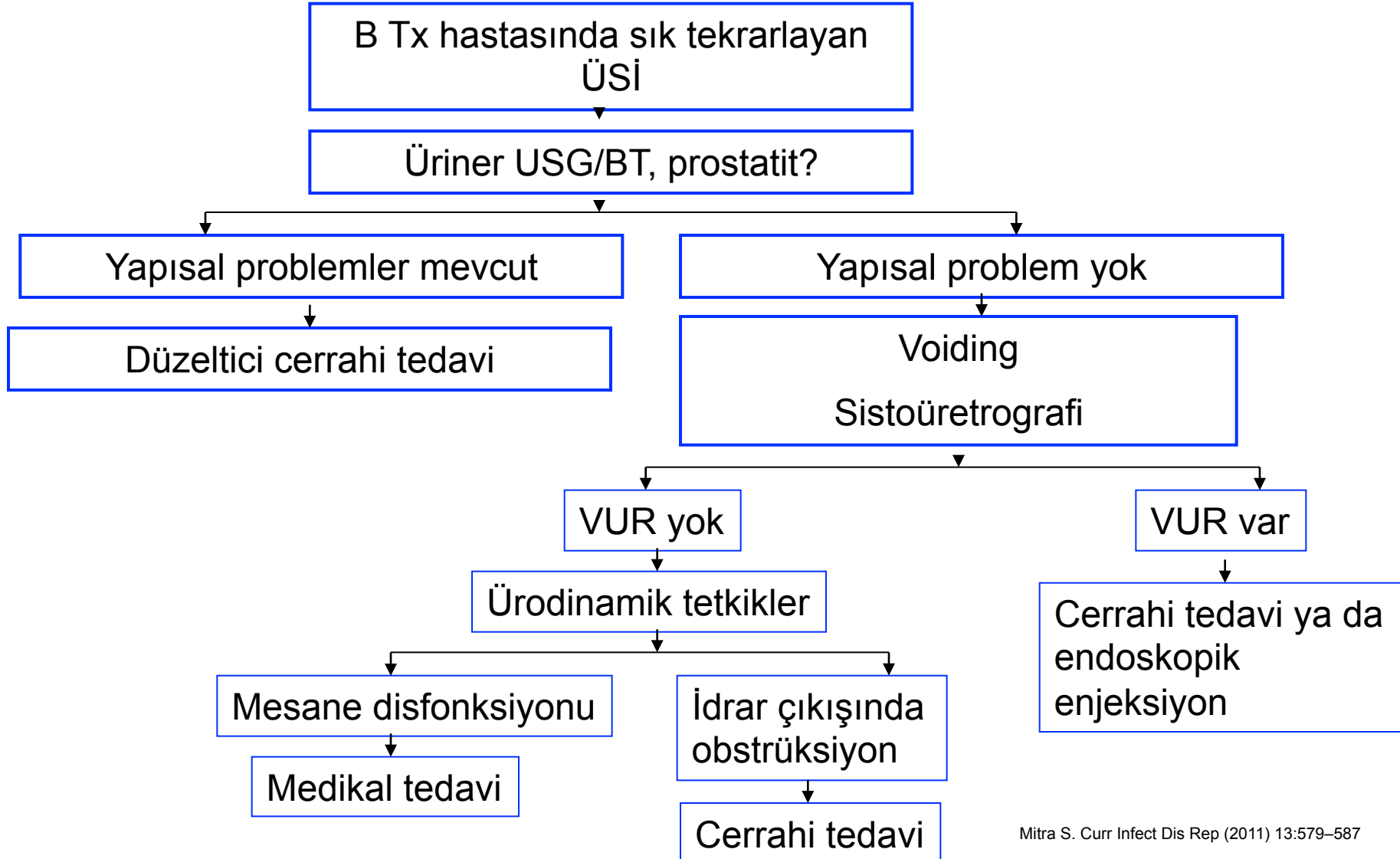
Kandidüri

- İdrarda *Candida spp* üremesi;
 - Kontaminasyon, kolonizasyon, ÜSİ, kandidemi
- Renal Tx alıcılarında ~%10
- Sıklıkla aseptomatik
 - Kolonizasyon/infeksiyon ayırımı için tanı testi yok
- Aseptomatik hastalarda tedavi önerilmiyor.
 - Ürolojik girişim yapılacaklar ve nütropenik hastalar hariç
- Semptomatik hastalarda etkene göre tedavi
 - Flukonazol, amfotersin B (IV veya yıkama şeklinde), flusitozin
 - Vorikonazol, ekinokandinler idrara düşük düzeyde geçiyor.
 - Böbrek tutulumu varsa kullanılabilir.
 - Lipid formulasyonlar önerilmiyor.


Renal Transplant Alıcılarında Sık Tekrarlayan ÜSİ için Risk Faktörleri

- Konak faktörleri;
 - Cinsiyet
 - DM
- Yapısal faktörler:
 - Nativ böbreklerde ürolojik malformasyon
 - Komplike renal kist, taş
 - Obstrüksiyona neden olan BPH
- Transplantasyonla ilişkili faktörler
 - Üriner katater ve stent varlığı
 - VUR, stenoz, fistül
 - CMV hastalığı
 - İlk ÜSİ'nunda etkenin *E. coli* olması
 - Re-transplantasyon

Sık tekrarlayan ÜSi: Renal TX Hastasına Yaklaşım



CMV İnfeksiyonu

- Profilaktik önlemlere karşın CMV infeksiyonları renal transplant alıcılarında önemini korumaktadır.
 - Aktif CMV infeksiyonu geliştikten sonra hızlı replikasyon sonucu viral yük logaritmik olarak artar CMV’ un  direkt ve indirekt etkileri
- Erken tanı ve tedavi renal transplantasyonun başarısı açısından önemlidir.

CMV İnfeksiyonu

Direkt Etkiler

CMV Viral Sendromu

- Grip benzeri sendrom, ateş
- Halsizlik, kas ağrıları
- Lökopeni, trombositopeni

Doku İnvaziv Hastalık

- Kolit
- Hepatit
- Pnömoni
- Nefrit
- Pankreatit
- Retinit vd..



CMV: Önlenmesi

- Profilaksi
 - Transplantasyon sonrası tüm hastalara ya da belirlenen riskli gruba 3-6 ay antiviral verilmesi
 - Gansiklovir, valgansiklovir, valasiklovir
- Pre-emptif tedavi
 - Transplantasyon sonrası hasta izlenerek viral replikasyonun erken dönemde saptanması, viral yük (PCR/Ag) saptanmış bir eşik değere ulaştığında antiviral tedavinin başlanması
 - Gansiklovir, valgansiklovir
- Hibrid yaklaşım

CMV: Önlenmesi

- Hastalığın önlenmesinde her iki yaklaşım da etkili ancak;

- Takip sorunu olan merkezler

- Yüksek riskli hastalar (V+/ A-, ATG, plazmaferez, rituximab, rejeksiyon tedavileri vd.)

Profilaksi

Tanı

- Tanı ve izlem için standardize edilmiş kantitatif CMV DNA tayini (QNAT) yapılmalıdır.
 - Antijenemi testi de kullanılabilir.
 - İzlem sırasında laboratuvar, test yöntemi ve örnek (plazma veya tam kan) değiştirilmemelidir.
- Doku invaziv hastalığın tanısında histopatolojik/immünohistokimyasal yöntemler kullanılmalıdır.
 - Viral kültür, NAT sınırlı değere sahip

CMV Tedavisi

- Ganciclovir IV
 - Haftada bir viral yük bakılmalıdır.
 - Viral yük negatifleşinceye dek (ya da <1000 IU) 2-3 hafta tedavi
- Kemikiliği süpresyonu gelişirse foskarnet
- Sürekli artış olması ya da başlangıçta düşmenin ardından yükselmesi → antiviral direnç?
 - İmmünsüpresyonu azaltılır ve direnç testi istenir.
 - Foskarnet (ekle/değiştir) ya da yüksek doz ganciclovir (5-10 mg/kg)

EBV İnfeksiyonu

Direkt etkiler

- EMN
- Hepatit
- Pnömoni
- Ensefalit

Maligniteler

- Burkitt lenfoma
- SSS lenfoması
- Nazofarengeal karsinom
- HIV'e bağlı saçlı lökoplaki
- EBV/PTLD

EBV/PTLD

- Renal Tx hastalarında EBV/PTLD oranı 0.5%-2.9%
 - Risk faktörleri;
 - EBV verici (+) /alıcı (-) → yüksek risk (primer infeksiyon)
 - İmmünsüpresyon
 - Hipogammaglobulinemi
 - CMV infeksiyonu

Primary Epstein-Barr virus infection, seroconversion, and post-transplant lymphoproliferative disorder in seronegative renal allograft recipients: a prospective cohort study

Frequencies of the outcomes of the study at end of follow-up

Outcome	N (%)
CMV infection	3 (9.1)
EBV seroconversion	20 (60.6)
Primary EBV viremia	12 (36.4)
Any PTLD	3 (9.1)
Early-onset	2(6.1)
Late-onset	1(3.0)
Acute rejection	16 (48.5)
Graft loss	2 (6.1)
Mortality*	1 (3)

✓1999-2009 yılları arasında 25 EBV D+/R- ve 8 D-/R- hasta prospektif olarak takip edilmiş.
✓Üç (%9) hastada PTLD saptanmış.

*Cause of death was not related to PTLD

CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; PTLD, post-transplant lymphoproliferative disorder.

Table 2

**EBV için yüksek risk
EBV PCR izlemi
Profilaksi**

**EBV PCR
(+)**

**PCR'ı tekrar et + PTLD semptom ve bulgularını ara;
(Farenjit/tonsillit, GIS semptomları, kilo kaybı, ateş,
hepatosplenomegali, lenfadenopati, nörolojik bulgu, anemi, lökopeni,
atipik lenfositoz, ALT yüksekliği)**

**+ PCR ve PTLD
bulgusu yok**

**+ PCR ve
+ PTLD**

**Düşük düzey viremi
-Takip ve
immüsupresyonun
azaltılması
Antiviral tedavi?**

**Orta/yüksek düzey
viremi -
İmmüsupresyonu
azalt, antiviral başla,
rituksimab?**

Tedavi

EBV/PTLD Tedavi

- CD20+ EBV-PTLD'de rituksimab
- Lokalize lezyonların cerrahi olarak çıkarılması
- Yanıtsız olgularda kemoterapi
- İmmünsüpresyonun azaltılması ile %50 olguda yanıt

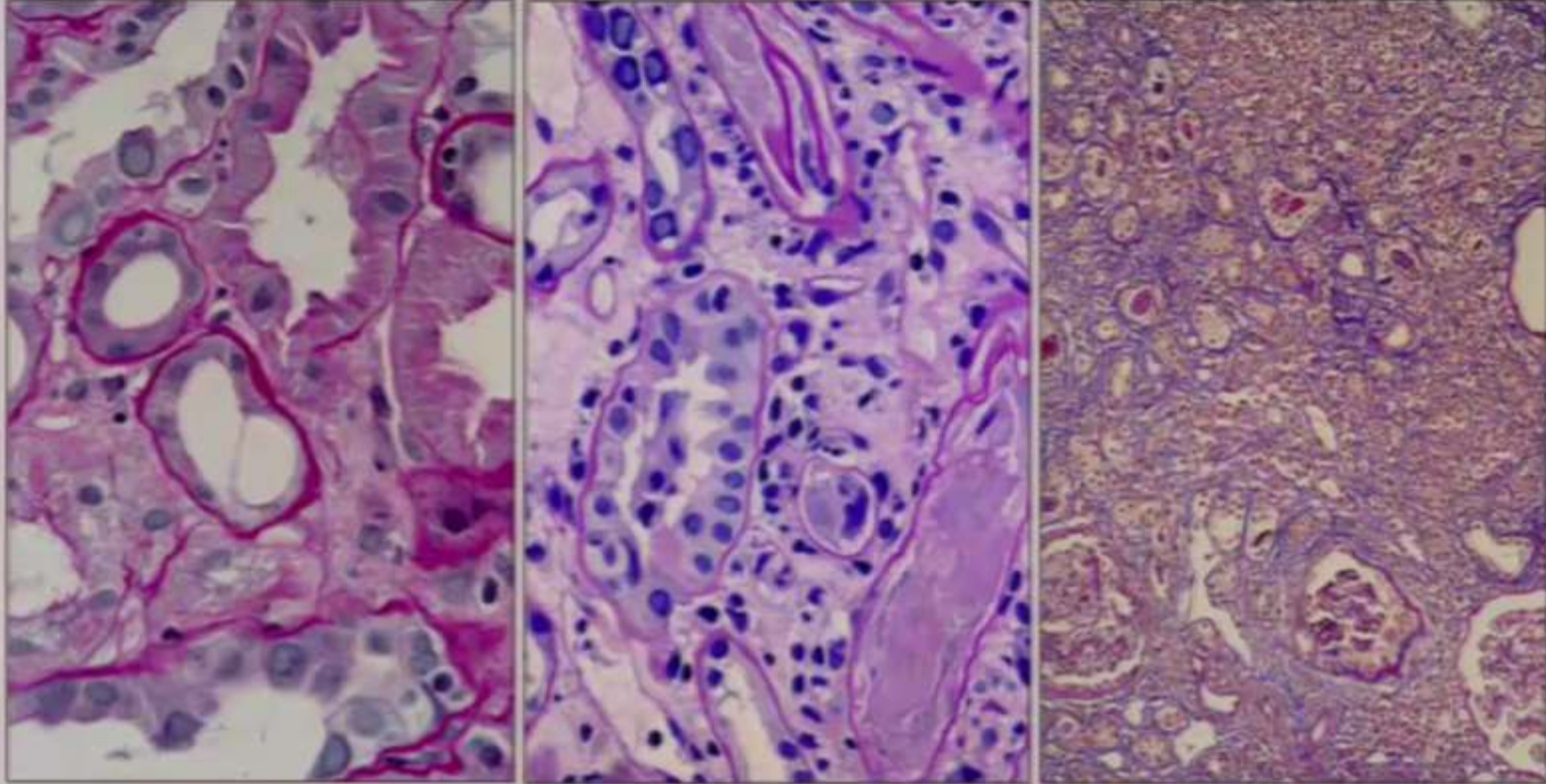
BK virus

- Erişkinlerin çoğu latent olarak infekte
- İmmünsüpresyon → reaktivasyon
 - BK renal Tx hastalarında monitörizasyonu önerilen ikinci önemli virus!!
- Erken tanı ile prognoz iyi, nefropati gelişirse geri dönüşümsüz
 - Refrakter interstisyel nefrit
 - Kronik allograft nefropatisi
 - Graft kaybı
 - Ürogenital Tm

BK Virus: Sorunlar

- Risk faktörleri?
 - Donör seropozitifliği
 - İmmünsüpresyon (Tac+steroid aktive ediyor)
- Erken tanıda zorluklar
- İmmünsüpresyonun azaltılmasına karşın yanıtızsızlık
- Etkili antiviral yokluğu

Histopatoloji

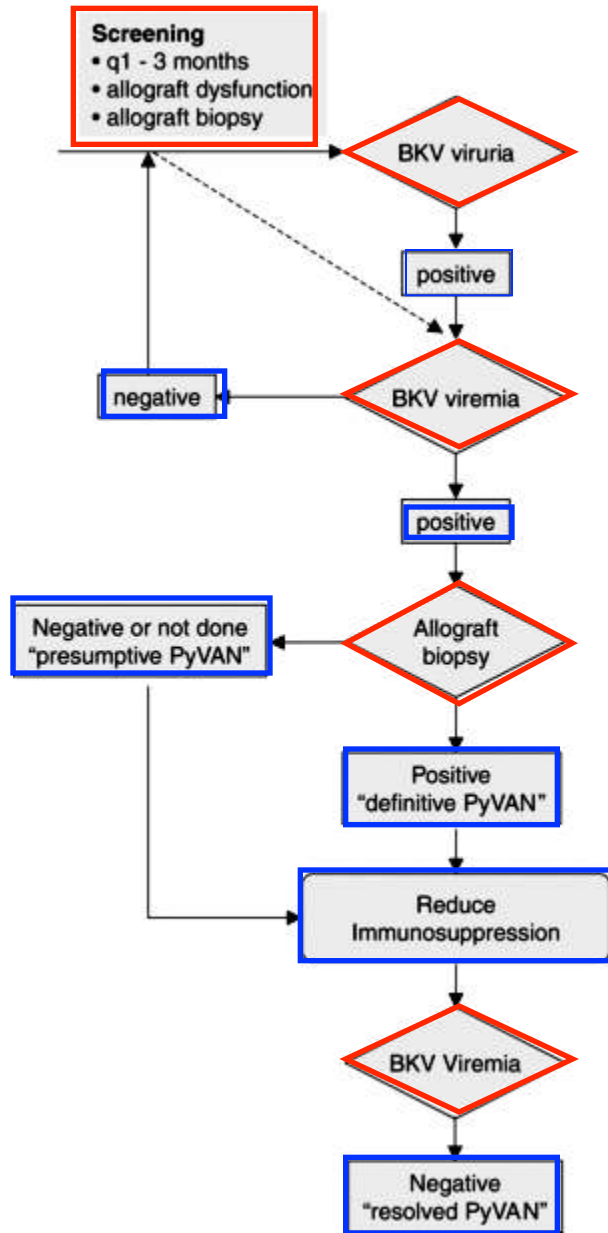


Erken Dönem:
Minimal enflamasyon

İnsterstisyel nefrit

BK-PyVAN
Fibrotik deęişiklikler
'Siroz'

- CMV benzeri pre-emptif yaklaşım
- Virüri ve viremi BK-PyVAN için en önemli gösterge
- Tarama ile hastaların %90'ı nefropati gelişmedem yakalanbiliyor.
 - Her merkez politikasını belirlemeli



Comments

Testing options:

- Cytology for decoy cells
- Electron microscopy for PyV aggregates
- Quantitative PCR for loads $>7 \log_{10}$ geq/mL
- Confirmed in <4 wks

- Sustained
- $>4 \log_{10}$ geq/mL or equivalent

- Other diagnosis?
 - Acute rejection
 - Drug toxicity
 - Recurrent disease

- Pattern Staging into PyVAN A, B, or C

- Calcineurin inhibitors, Antiproliferative drugs ?
- Adjunct treatment ?
 - Cidofovir?
 - Leflunomide?

- Serum creatinine q1wk
- Plasma BKV load q2 wks (Clearing within 8 - 12 wks)

Tedavi

- İmmünsüpresyonun azaltılması
- Sidofovir
- Leflunamid
- Kinolonlar

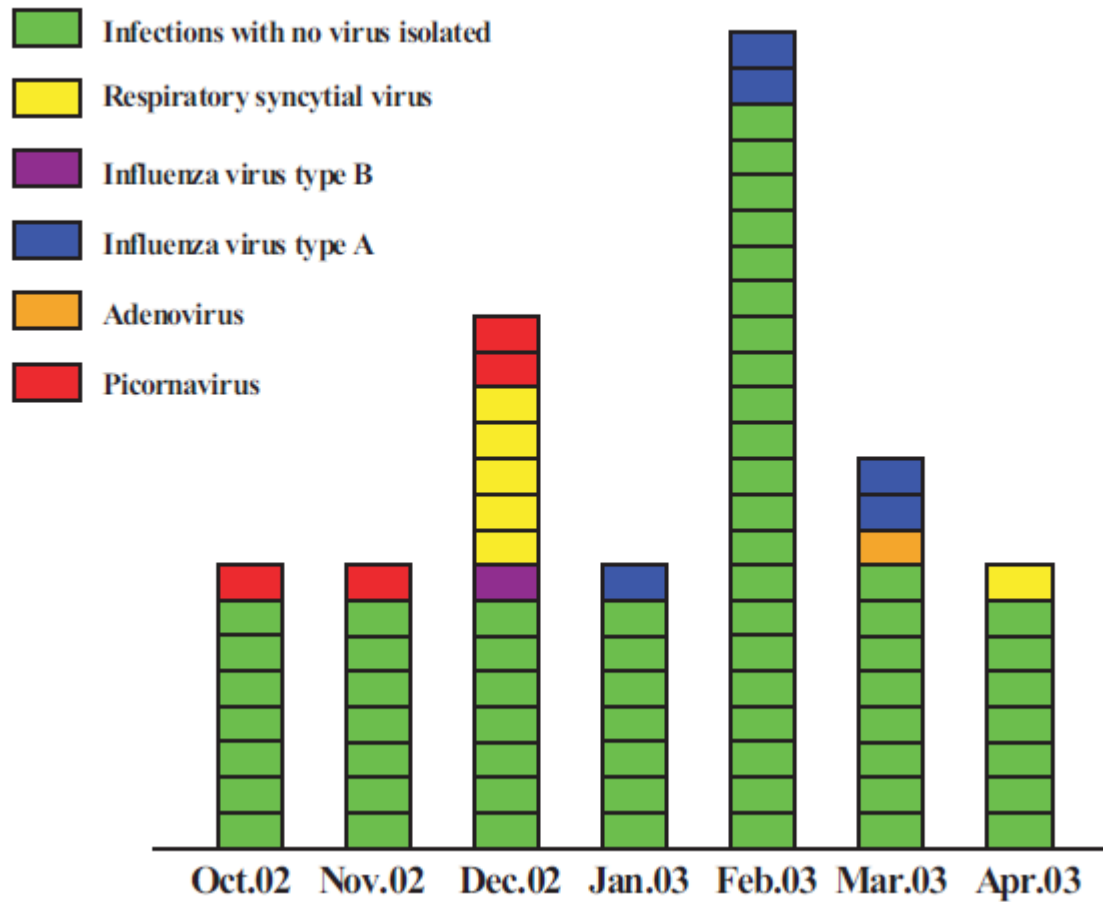
Solunum Yolu Virusları

- İnfluenza A&B
- Parainfluenza 1-4, adenovirus, RSV
- Coronovirus
- Rhinovirus
- Human Metapneumovirus
- Polyomavirus (KI,WU)
- Parvovirus (B19, bocavirus)

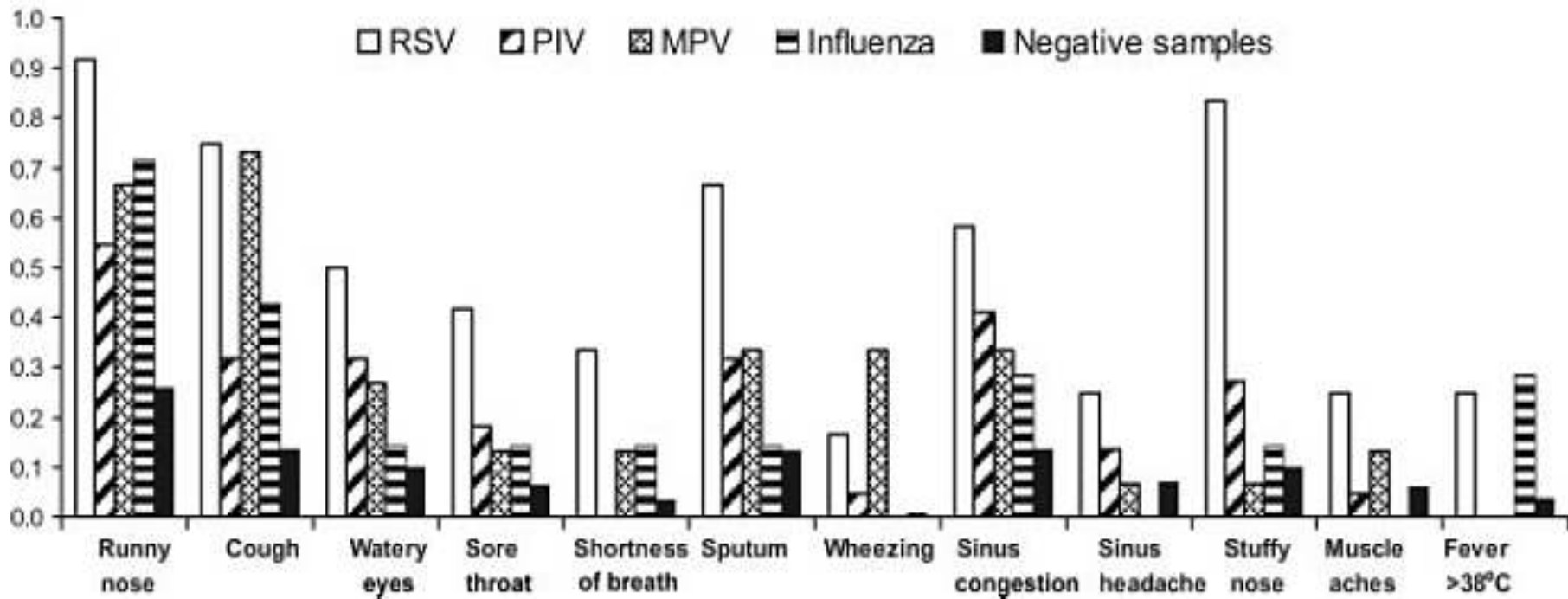
Clinical Implications of Respiratory Virus Infections in Solid Organ Transplant Recipients: A Prospective Study

Francisco López-Medrano,^{1,6} Jose M. Aguado,¹ Manuel Lizasoain,¹ Dolores Folgueira,² Rafael San Juan,¹ Carmen Díaz-Pedroche,¹ Carlos Lumbreras,¹ Jose M. Morales,³ Juan F. Delgado,⁴ and Enrique Moreno-González⁵

- Kasım-Nisan ayları arasında 152 transplant alıcısı (kalp, karaciğer, böbrek)
- 81 viral solunum yolu infeksiyonu (0.91 atak/hasta/yıl)
- 17/68 nazofarengeal örnekte virus (+)
- İnsidans genel popülasyonla aynı
- Komplikasyon gelişme oranı yüksek (%18.5)
 - Akut bronşit (10 hasta)
 - Pnömoni %3.7
 - Bakteriyel sinüzit (2 hasta)
- Aşılama oranı %54
- Rejeksiyon yok



Solunum Yolu Virusları: Semptomlar



Solunum Yolu Virusları Tanısı

- Seçilecek örnek: nazofarengeal swab
- Tanı yöntemleri
 - Direkt floresan antikor (DFA)
 - Viral kültür
 - Multipleks PCR
 - Yüksek duyarlılık
 - Pek çok virus için reagen mevcut

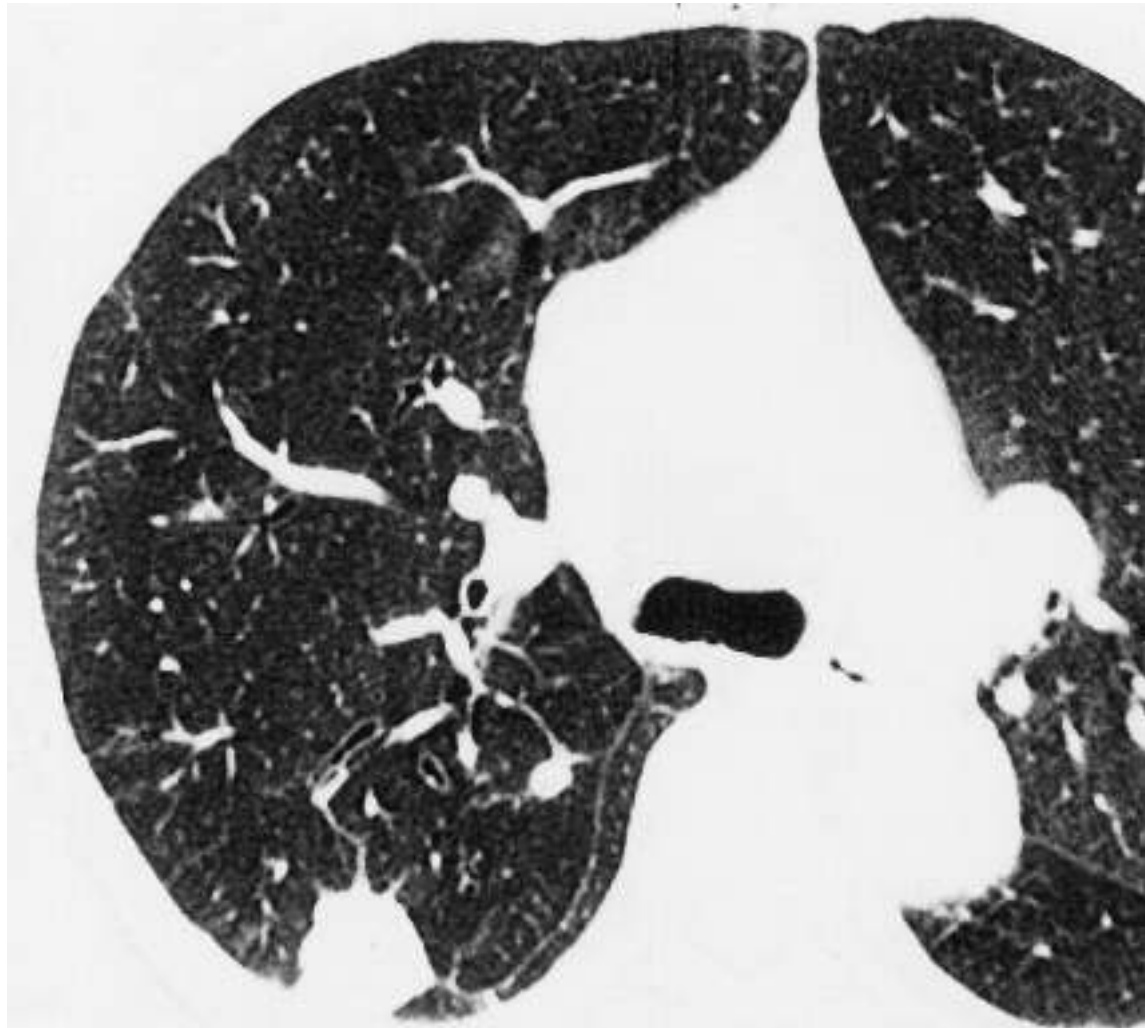
Virus	Tanı	İzolasyon önlemi	Tedavi
İnfluenza	DFA, NAT	Damlacık	Oseltamivir, Zanamivir M inhibitörleri
RSV	DFA, NAT	Damlacık ve temas	Ribavirin IVIg Palivizumab
Parainfluenza	DFA, NAT	Damlacık	Ribavirin
Adenovirus	DFA, NAT	Damlacık	Sidofovir
Coronavirus	NAT	Damlacık ve solunum	Ribavirin
hMPV	NAT	Damlacık	Ribavirin?
Rinovirus	NAT	Damlacık	Destek tedavisi
Parvovirus B19	NAT, seroloji	Damlacık	IVIG
Bocavirus	NAT	Damlacık	Destek tedavisi
WU/KI virus	NAT	Damlacık	Destek tedavisi

Öneriler

- İnfluenza benzeri hastalığı olan Tx hastalarına erken empirik antiviral başlanmalı (özellikle influenza sezonuysa)
- >48 saat bile olsa tedavi edilmeli
- Oseltamivire yanıtızsız ya da oral emilim sorunu olan hastalarda zanamivir ya da peravimir
- Hasta ve yakınlarına aşılama
- İnfluenza sezonunda aşılanamayan hastalara 12 hafta süre ile 75 mg/gün oseltamivir

49 yaşıında kadavradan böbrek nakli yapılan kadın hasta..

- Nakilden 2 yıl sonra, bir aydır olan nefes darlığı, öksürük ve subfebril ateş yakınmalarıyla başvuruyor.
- PA akciğer grafisinde şüpheli nodüler opasite mevcut.
- CT..



Etyoloji?

- A. Post-transplant lenfoproliferatif hastalık
- B. Fungal pnömoni
- C. Tüberküloz
- D. Primer akciğer kanseri
- E. Hepsi

Ayırıcı Tanı

İnfeksiyöz

- Tüberküloz
- Atipik mikobakteriler
- Aspergillozis
- Sporotrichosis
- Mycetoma
- Nocardiosis
- Actinomycosis
- Endokardit
- Burkholderia
- Pseudomallei/melioidosis

Non-infeksiyöz

- Primer tm
- Hematojen metastaz
- Sarkoidoz
- Romatoit artrit
- Wegener's
- Churg-Strauss
- BOOP
- Eozinofilik granulom
- Pnömkonyoz
- Silikoz
- Berilyoz
- Sideroz

Tanı İlkeleri

- Yoğun araştırma
- Balgam (gerekirse indüklenmiş)
- Bronkoskopi, BAL
- Biyopsi
- Bir tanı lütfen!

49 yaşında kadavradan böbrek nakli yapılan kadın hasta..

- BAL sonucunda *Aspergillus* spp. ürediği rapor edildi.
- Antifungal tedavi başlamanız gerekiyor.

Anti-fungal Tedavi Kılavuzları

GUIDELINES

IDSA

ASPERGILLOSIS

GUIDELINES

IDSA

Candida

REVIEW **10.1111/1469-0691.12660**

Adapted by
ESCC, 2015
Issue 2, 2015
www.escc.eu

Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients

J. Gavalda¹, Y. Meije¹, J. Fortun², E. Rollides³, F. Saliba⁴, O. Lortholary⁵, P. Munoz^{6,7,8,9}, P. Grossi¹⁰, M. Cuenca-Estrella¹¹ on behalf of the ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH)

GuidelineCentral.com®

GuidelineCentral.com®

- İlaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.



Sonuç

- İnfeksiyonlar renal Tx sonrası görülen en önemli komplikasyonlar arasındadır.
- Erken tanı ve tedavi önemlidir.
- Tanı açısından sıklıkla ileri tanı teknikleri ve invaziv girişimler gerekebilmektedir.
- Tedavi sırasında ilaç etkileşimleri ve böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir.



Teşekkür ederim..