

BÖLÜM 6

ORGAN NAKLİ ALICILARINDA VİRAL ENFEKSİYONLARIN LABORATUVAR TANISI VE İZLEMİ

Bilal Olcay PEKER¹

TRANSPLANTASYON ENFEKSİYONLARINA GİRİŞ

Viral enfeksiyonların çoğunluğu normal bağışıklık fonksiyonuna sahip bireylerde kendini sınırlar veya asemptomatiktir ve tıbbi müdahale gerektirmez. Ancak hemotopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) veya solid organ transplantasyonu (SOT) sonrası immünsupresyon tedavisi alan, bağışıklık fonksiyonları baskılanmış bireylerde yıkıcı hastalığa neden olabilir(1)

HKHT, hematopoietik kök hücrelerin bir kişiden diğerine aktarılması (allogenik HKHT) veya daha önceden toplanan hücrelerin, hücrelere müdahale edildikten sonra aynı kişiye (otolog HKHT) geri verilmesi olarak tanımlanabilir. HKHT'nin amacı, uygulanan hücrelerin ömür boyu aşılmasıdır ve alıcının lenfohematopoietik sisteminin bir kısmının veya tamamının hematopoietik kök hücre greftinden türetilmesiyle sonuçlanır. Nakil uygulanan hastalarda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri hastalık nüksü, Graft versus Host Hastalığı (Graft versus Host Disease: GvHD), enfeksiyon, greft yetmezliğidir.(1)

Devam eden GvHD'si olan veya immünosupresif tedavi kullanmaya devam eden hastalar önemli enfeksiyöz komplikasyonlar açısından risk altındadır. Nakil sonrası farklı aşamalarda meydana gelen enfeksiyöz komplikasyonlar da farklılık göstermektedir. Faz1 (engraftman öncesi, HKHT sonrası 15 – 45 gün), sırasında uzun süreli nötropeni ve mukozal hasar bakteri ve mantar enfeksiyonları için risk oluşturmaktadır. Herpes virüs reaktivasyonları bu fazda olmaktadır. Faz2 (engraftman sonrası, HKHT takiben 30 – 100 gün) sırasında izlenen enfeksiyonlar, GvHD varlığı ve bunun için uygulanan immünsupresif tedaviler neticesinde oluşan bozulmuş hücre aracılı bağışıklık ile ilişkilidir. Herpes virüsler özellikle sitomegalovirüs (CMV) bu dönem için yaygın bir enfeksiyon etkidir. Faz3 (geç faz, HKHT takiben >100 gün) sırasında, enfeksiyon açısından en fazla risk altında olanlar

¹ Tıbbi Mikrobiyoloji ve Tıbbi Viroloji Yandal Uzmanı, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, olcaypeker@hotmail.com

kronik GvHD'li kişiler ve allojenik HKHT alıcılarıdır. Yaygın patojenler arasında CMV, Varicella zoster virüs (VZV) ve toplumdan edinilmiş viral solunum yolu etkenleri ve kapsüllü bakteri enfeksiyonları (örn., Streptococcus pneumoniae) bulunur. Bu enfeksiyonlar için göreceli risk, faz2 ve 3 sırasında hastanın GvHD'sinin şiddeti ile orantılıdır.(2)

SOT alıcılarında immünsupresyon greft sağ kalımı için gereklidir ancak enfeksiyöz komplikasyonlar açısından riskler bulunmaktadır. Enfeksiyon riskine katkıda bulunabilecek immünsupresyon durumunu etkileyen faktörler arasında hastanın önceden var olan immünyetmezliği, antimikrobiyal dirençli patojenler ile kolonizasyon, immünsupresif ajanlar, daha önceden uygulanan antimikrobiyal tedaviler, mukokütanöz bariyer bütünlüğünün bozulması, lökopeni, viral ko-enfeksiyonlar yer almaktadır. Aşılar, cerrahi profilaksi, önleyici ve semptomatik tedavi, üniversal ve hedefe yönelik uygulanan profilaksiler SOT alıcılarında uygulanan organ sağkalımında stratejilerdir.(3)

Herpes virüsler, özellikle CMV ve Epstein-Barr virüs (EBV), SOT ve HKHT sonrası enfeksiyona neden olan fırsatçı viral patojenler arasında en yaygın olanlarıdır. HKHT ve SOT sonrasında viral enfeksiyonların ortaya çıkma süreleri incelendiğinde en erken zamanda Herpes simpleks virüs 1 ve 2 (HSV1 ve 2), sonrasında 1 – 3 ay içerisinde CMV, EBV, İnsan herpes virüs 6 ve 8 (HHV6 ve 8), daha geç dönemde ise polyoma virüs (BK polyoma virüs: BKV), viral heaptitler ve ilk 3 aylık dönem de dahil olmak üzere adenovirüs (AdV) yer almaktadır.(4)

Nakil hastalarında izlenen, HSV1/2, VZV, CMV, EBV, HHV6/7/8, AdV, BKV ve viral solunum yolu etkenlerinin tanı ve tedavisinde testlerin rolü ve uygulamalar gözden geçirilecektir.

Tanı testleri: Genel ilkeler

Transplantasyon hastalarında viral enfeksiyonların teşhisi, gözetimi ve izlenmesi için şu anda klinik uygulamada bir dizi nükleik asit bazlı tespit tahlili kullanılmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleri olarak kalitatif veya kantitatif olarak viral nükleik asit tespiti yapılmaktadır. Bu testler, latent enfeksiyonu aktif enfeksiyondan ayırt etmek, hafif hastalığı potansiyel olarak şiddetli hastalıktan ayırt etmek ve terapötik yanıtı izlemek için yararlı olan viral yükü göstermektedir. Transplantasyon hastalarında viral tanı için kullanılan moleküler testlerin çoğunda standardizasyon mevcut değildir. Numune tipindeki değişkenlik, nükleik asit ekstraksiyon yöntemleri, hedef dizi, testin tespit limiti ve kalibrasyon standartlarının farklılığı, testler arası değişken viral yük sonuçlarına neden olmaktadır.(1)

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda şiddetli hastalıkla ilişkili en yaygın viral etyolojik etkenlerden bazıları latent enfeksiyon olarak seyreden herpes virüsler ve

polyoma virüsleridir. Bu virüslerin immüsupresyonu takiben yeniden aktivasyonu virüsün vücut sıvılarında aralıklı saçılımı sonucu asemptomatik veya semptomatik (ateş veya vücut lezyonları) bir klinik yelpazede seyreder. Neticede sunum ve seyir immüsupresyonun düzeyi ile ilişkili olarak çoklu organ hastalığı veya sistemik hastalık olarak izlenebilir. Bu nedenle aktif enfeksiyon ve latent enfeksiyon durumunu ayırt etmek için immüsupresyon tedavi uygulamalarında, potansiyel transplant adaylarının değerlendirmede ve ciddi hastalık riskini sınıflandırmada çeşitli tanısal yaklaşımlar gerekmektedir.(1)

Transplantasyon öncesi tarama testleri

Transplantasyon öncesi değerlendirmenin önemli bir bileşeni, latent ve aktif enfeksiyonlar için organ donörlerinin ve nakil adaylarının taranmasını içerir. Bu tarama süreci birkaç nedenden dolayı önemlidir. Organ bağışçısının veya adayının nakilden dışlanmasına karar verilebilir veya nakilden önce tedavi gerektiren aktif enfeksiyonlar teşhis edebilir. Artmış immüsupresyon ortamında latent hastalığın reaktivasyonundan kaynaklanabilecek nakil sonrası enfeksiyon riski de değerlendirilmeli ve bu riski en aza indirmek için stratejiler belirlenmelidir.(5,6)

Rutin taramanın gerçekleştirildiği başlıca enfeksiyonlar hakkında genel bir fikir birliği olmasına rağmen, bulaşıcı hastalık araştırmasının kapsamı ve bunun sonucunda alınan önlemler, merkezlere ve ulusal uygulamalara göre farklılık gösterebilir. Donör taramalarında hepatit B virüs (HBV), hepatit C virüs (HCV), insan immün yetmezlik virüs (HIV), insan T-hücreli lenfotropik virüs tip 1 (HTLV1), Batı Nil virüsü, ve 2020'den beri koronavirüs hastalığı (COVID-19) dahil olmak üzere önceden edinilmiş viral enfeksiyonlar da yer alır.(7,8)

HKHT ve SOT alıcılarında tarama

Moleküler tanı yöntemleri, viral enfeksiyonlu transplant alıcılarının tanı ve yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu yöntemler, sağlık hizmeti sunucularının viral enfeksiyondan şüphelenilen hastaları hızla teşhis etme yeteneklerini büyük ölçüde arttırmıştır. Transplantasyon sonrası izlemde nükleik asit amplifikasyon testlerinin (NAAT) kullanımı ile genellikle klinik semptomlar gelişmeden önce patojenlerin yüksek hassasiyetle tespit edilmesi sağlanır. Klinik semptomlar ve hastalık gelişmeden önce potansiyel enfeksiyonları belirlemek ve tedavi etmek için NAAT'ın düzenli aralıklarla uygulanması önleyici bir yaklaşımdır. Hem aktif hem de asemptomatik hastalığın teşhisi için güvenilir bir araç olmasının yanı sıra, kantitatif NAAT, belirli patojenler için tedaviye yanıtı ve genel tedavi süresini izlemek için de kullanılabilir.(9,10)

Birçok bulaşıcı patojen için NAAT için eşik değerlere yönelik yerleşik kılavuz-

lar oluşturulmamıştır ve genellikle klinik senaryoya dayalı olarak yorum yapılması gerekir. Bununla birlikte, viral yükteki önemli artışlar klinik hastalığın gelişimini gösterebileceğinden, viral yükün seri olarak izlenmesi bu durumda faydalı olacaktır.(9)

Nakil adayını taraması ayrıca aşı ile önlenebilir hastalıklara karşı bağışıklığın belirlenmesine yardımcı olur ve enfekte olmuş donör organlarının belirli patojenlere karşı bağışıklığı olduğu bilinen alıcılara tahsis edilmesine yardımcı olabilir. Tüm donörler ve alıcıların CMV, EBV, HBV, HCV ve HIV açısından serolojik olarak taranması önerilmektedir. Potansiyel alıcıda naklinde aktif viral enfeksiyon varsa, mümkünse enfeksiyon düzeline kadar nakil ertelenmelidir. Nakil adayında klinik öneme sahip diğer herpes virüslerin (HSV1 ve HSV2, VZV, HHV6/7/8) taraması bazı merkezler tarafından yapılırken, diğer merkezler nakil sonrası en az iki ay süreyle evrensel antiviral profilaksi uygulamaktadır. Alıcının, VZV ve Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak açısından nakil öncesi seroimmün durumunun tespiti ve gerekirse aşılması sağlanmalıdır.(11)

Transplantasyon alıcılarının NAAT kullanılarak CMV, EBV ve BKV viremi için rutin olarak izlenmesi birçok nakil merkezinde standart olarak uygulanmaktadır. Böylece daha erken klinik müdahaleler ile viral etkenlerin neden olduğu morbidite önemli ölçüde azaltılmaktadır. Hem laboratuvar uzmanlarının hem de klinisyenlerin karşılaştığı en büyük zorluklar moleküler testlerini standardizasyonunun olmamasıdır. Halihazırda birçok klinik, laboratuvarında geliştirilen tanı testlerini kullanmaktadır buna kıyasla kullanılan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration: FDA) onaylı testler ise sınırlıdır. Elde edilen sonuçlar da kurumlar arasında farklılık gösterebilir, bu da klinik uygulamada geniş çaplı uygulanabilecek yorumlayıcı kalvuzların oluşturulmasını zorlaştırabilir. Uluslararası standartlara göre kalibre edilmiş standart protokollerin geliştirilmesiyle nakil merkezleri arasındaki sonuçların yorumlanması sağlanabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından CMV ve EBV için standartlar geliştirilmiştir. Böylece nakil merkezleri arasında sonuçlar yorumlanabilmekte, aktif veya geçici viral saçılımının ayrımı için eşik düzeyler belirlenebilmektedir.(12)

Mikrobiyolojik incelemede NAAT dışında antijen ve antikor tespiti, kültüre dayalı yöntemler ve histopatoloji, nakil sonrası ortamda doğrudan patojen tespiti için kullanılan en yaygın tekniklerdir. Transplant alıcılarında enfeksiyöz patojenlerin teşhisine yardımcı olmak için doğrudan antijen saptama testleri mevcuttur. Bu testler, antijene özgü antikor bağlanmasıyla tespiti ile patojene özgü antijenleri saptar ve serum, bronkoalveolar lavaj, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrar dahil olmak üzere çeşitli örneklerde uygulanmaktadır.(7)

Nakil alıcılarında izlenen viral etkenler

Herpes simpleks virüs 1-2 ve Varicella zoster virüs (HSV1-2 ve VZV)

Transplant alıcılarındaki HSV enfeksiyonlarının çoğu, özellikle transplantasyon sonrası erken dönemde ve şiddetli immünsupresyon tedavisi altında latent virüsün reaktivasyonundan kaynaklanır. Bazı durumlarda primer HSV enfeksiyonu nakledilen organ veya nakil sonrası temas yoluyla edinilebilir. Çoğu hasta tipik orolabial ve genital lezyonlarla başvurur ve klinik zeminde teşhis edilebilir. HSV1 ve HSV2, hazırlık rejimini takiben yeniden aktive olabilir ve kemoterapinin neden olduğu mukoziti komplike hale getirebilir, bu nedenle asiklovir veya valasiklovir ile profilaksi uygulanması yapılmaktadır.(13)

Bağışıklığı yeterli kişilerle karşılaştırıldığında, SOT alıcıları virüsü daha sık saçarlar, daha şiddetli klinik belirtilere sahiptirler ve tedaviye yanıt daha yavaştır. HSV seronegatif SOT alıcıları, yakın temasla HSV alabilir; bununla birlikte, yetişkin transplant alıcılarının çoğunda semptomatik HSV hastalığı, özellikle transplantasyondan hemen sonra veya anti-rejeksiyon tedavisi alırken, önceden edinilmiş virüsün reaktivasyonundan kaynaklanır. Şiddetli olgularda, özellikle yüksek düzeyde bağışıklığı baskılanmış alıcılarda HSV enfeksiyonu yayılarak hepatit gibi invazif organ yayılımı gelişebilir.(14)

HSV'nin tanısında kullanılan laboratuvar yöntemleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Araştırılacak örnek tipine göre zamanlama önemlidir. HSV DNA için PZR, mukokutanöz HSV teşhisi için doku kültüründen 4 kat daha hassastır ve çoğu vücut bölgesinde HSV teşhisi için kültür ve direkt floresan antikorun (DFA) yerini büyük ölçüde almıştır. Sonuç alma süreleri laboratuvarlara göre değişmektedir, bu nedenle alternatif laboratuvar testleri (DFA, hücre kültürü, Tzanck yayma, histopatoloji) faydalı olabilir. BOS için PZR, %98 duyarlılık ve %100 özgüllük ile HSV menenjit veya meningoensefalit tanısı için altın standarttır. Çoğu hasta HSV seropozitif olacağından ve HSV'de artan immünglobulin M (IgM) seviyeleri yeni bir edinim olmayıp, reaktivasyon ile ortaya çıkabileceğinden, akut enfeksiyonun teşhisinde serolojik testler nadiren faydalıdır. Toplumda HSV seroprevalansı yüksektir ve sonuçlar klinik bakımı etkilemeyeceğinden, donörlerde HSV için serolojik tarama testi rutin olarak uygulanmamaktadır.(14)

VZV, transplantasyonu takiben (ilk yılda yaklaşık %25), zona, multidermatomal, dissemine döküntülü hastalık veya döküntü olmadan reaktif enfeksiyonlar olarak görülmektedir. VZV reaktivasyonu riski altında olan hastalarda (otolog HKHT hariç), uzun süreli asiklovir kullanımı, VZV hastalığının ortaya çıkmasını önlemektedir ve HKHT sonrası uzun süreli olarak kullanımı önerilmektedir. Tüm HKHT alıcılarına nakil öncesi VZV IgG tarması önerilmektedir. Zoster olan

HKHT alıcılarında VZV DNA viremi, kan örneklerinde (serum/plazma) PZR ile izlenebilir, ayrıca visseral VZV enfeksiyonlarının teşhisi ve tedaviye yanıtı değerlendirilebilir.(15,16)

Tablo 1: HSV tanısında kullanılan laboratuvar yöntemleri

Test	Avantaj	Dezavantaj
Direkt floresan antikor (DFA)	Hızlı, virüs spesifik	PZR testine göre düşük duyarlılık, Kısıtlı numune türü için uygulanabilir (BOS hariç)
PZR	Duyarlılık yüksek	Her merkezde mevcut değil, Yüksek ücret, BOS dışındaki pozitif sonuç değerlendirilmeli
Kültür (standart doku)	Tipe özgü virüsün izolasyonu mümkündür	Geri dönüş süresi, Emek yoğun, Hassasiyet depolama ve taşımadan etkilenmektedir.
Kültür (Shell-vial)	Hücre kültürüne göre hızlı geri dönüş süresi (24-48 saat)	Emek yoğun, fenotipik duyarlılık testleri için virüs üretilmemektedir.
Tzanck Smear	Hızlı, Direkt görüntüleme	Taze lezyon gereklidir, HSV ve VZV ayrımı yapılamamaktadır.
Histopatoloji (immünohistokimya)	Doku invazyonu gösterilebilir.	Numunelerin elde edilmesi zor ve geri dönüş süresi uzundur
Seroloji	Nakil öncesi risk sınıflandırmasına ve hastalığın önlemesine rehberlik etmektedir.	Akut enfeksiyonun ayrımı için duyarsız bir belirteçtir (yanlış pozitif IgM sonucu)

EPSTEİN-BARR VİRÜS (EBV)

EBV, primer enfeksiyonu takiben normal konaklarda bağışıklık yanıt sonrasında az sayıda B lenfositte yaşam boyu latent kalır. Transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık (Post transplant lenfoproliferative disorder: PTLH), SOT veya allojenik HKHT sonrası meydana gelebilen, genellikle EBV tarafından yönlendirilen bir lenfoid proliferasyon bozukluğu durumudur. Bu bozukluk tipik olarak EBV'ye karşı yetersiz veya anormal T hücresi tepkileriyle ilişkilidir ve buna bağlı olarak HLA uyumsuz transplantedelerde, T hücre depleksiyonu veya GvHD tedavisinde yoğun

immünsupresyon sonrası daha sık izlenmektedir. PTLH kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon tablosu olarak veya non-Hodgkin lenfomadan ayırt edilemeyecek bir durumla karşımıza çıkabilir. Lezyonlar lokalize olabilir ve yavaş ilerleyebilir veya hasta fulminan multisistem sepsis benzeri sendromla başvurabilir.(16)

EBV viral yükünün kantitatif PZR ile izlenmesi, yüksek risk altında olduğu düşünülen nakillerde tavsiye edilmektedir. Risk altındaki hastalarda artan EBV viral yükünün preemtif tedavi ile yönetilmesi iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir, ancak bu tedavinin tam olarak ne zaman verilmesi gerektiği açık değildir.(17)

Serolojik testler kullanılarak alıcı ve donör EBV serostatusunun belirlenmesi, risk sınıflandırmasının yapılarak önleme stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Anti-VCA IgG ve anti-EBNA-1 IgG, EBV serostatus belirlenmesi için en sık kullanılan serolojik testlerdir; bazı test panelleri arasında anti-early antijen (EA) ve anti-VCA IgM bulunur, bunlar daha yaygın olarak bağışıklığı yeterli konakçılarda birincil enfeksiyonu teşhis etmek için kullanılır. Nakil öncesi ve sonrası EBV seroloji sonuçlarının, transfüze edilen kandan geçen pasif antikor varlığında ve immünglobulin ürünlerinin alınmasından sonra yorumlanması zordur. Bu durumda NAAT yöntemleri viremi varlığının gösterilmesinde yardımcı olmaktadır. EBV enfeksiyonu varlığı gösterilerek semptomlar başlamadan birkaç hafta önce PTLH gelişimi izlenebilir. Sağlıklı EBV seropozitif transplant alıcılarında gözlemlenebilen düşük EBV viral yükü, EBV verici-alıcı [Donör (D)/Recipient (R)] +/- transplant alıcılarında klinik olarak anlamlı olabilir ve yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Yüksek ve artan bir EBV viral yükü, tüm transplant alıcılarında olası PTLH açısından dikkatle izlenmelidir. EBV enfeksiyonunun saptanmasında ve viral yükün izleminde kantitatif EBV PZR kullanılmaktadır. Ancak EBV DNA tayini için kullanılacak örnek tipine göre (tam kan veya plazma) duyarlılık değişmektedir. Genel olarak tam kan örneklerinde EBV viral yükü arttıkça EBV DNA plazmada saptanabilir hale gelse de tam kan veya lenfositlerde ölçülen EBV viral yükü ile plazma arasındaki kantitatif korelasyon yetersizdir.(18)

HKHT sonrası tarama en geç 4 hafta içinde, risk faktörleri olan hastalarda ise daha erken uygulanabilmektedir. Viral yük takibi en az 4 ay süre ile haftada bir örnekleme içerir. Viral yükte artış saptanması durumunda daha sık örnekleme önerilmektedir.(19)

PTLH tanısında altın standar ise histopatolojik (akış sitometri ile immüno-fenotipleme, immünohistokimyasal boyama ve moleküler testler) incelemelerdir. Etkilenen dokularda EBV'ye özgü nükleik asitlerin varlığının gösterilmesi, EBV ile ilişkili PTLH tanısını koyar ve PTLH'nin patogenezinde EBV enfeksiyonunun rolünü göstermektedir.(13,19,)

SİTOMEGALOVİRÜS (CMV)

CMV'nin donörden alıcıya bulaşması önemli bir morbidite nedenidir. Uluslararası konsensuslarda transplant alıcılarında standart CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı ve asemptomatik CMV enfeksiyonu tanımları belirlenmiştir. CMV seropozitif alıcılarda latent enfeksiyon sonrası reaktivasyon gelişmesi CMV enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalar asemptomatiktir ve NAAT'da viral DNA, viral antijen ve antikor testlerinde pozitif sonuçlar mevcuttur. CMV hastalığı, semptomatik CMV hastalığı olarak organ tutulumları (pnömoni, kolit, hepatit, nefrit, retinit, meningoensefalit vb.) ile birlikte çoğunlukla karaciğer nakil alıcılarında hepatit, kolit, pnömoni izlense de diğer organ nakillerinde de bu bulgularla nadir olarak karşılaşılmaktadır. Kandaki yüksek viral yük değerleri genellikle uç organ hastalığı ile, düşük viral yükler ise asemptomatik CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.(16)

HKHT ve SOT'nun izleminde vericide ve/veya alıcıda önceden CMV enfeksiyonu olması transplantasyon için bir kontrendikasyon olmamasına rağmen, donör ve alıcının serostatusunun bilinmesi alıcının CMV hastalığı geliştirme riskini tanımlamada ve profilaksi kullanımı yoluyla veya preemtif izlem ile risk azaltma stratejilerinin uygulanmasında kritik öneme sahiptir. Taramada anti-CMV IgG için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip testler kullanılmalıdır. Nakil sonrasında ise NAAT ile primer enfeksiyon ve/veya reaktivasyon sonrası gelişmesi muhtemel CMV hastalığının takip ve tedavisinin izlemi yapılabilmektedir.(9)

CMV seropozitif HKHT alıcıları, nakil sonrası CMV reaktivasyonu ve hastalık açısından risk altındadır. Reaktivasyon riski, donörde CMV'ye özgü bağışıklığın varlığı ile ilişkili olabilir. Verici-alıcı çiftlerindeki CMV enfeksiyonu oranı genellikle D-/R+>D+/R+>D+/R->D-/R- ilerlemesini takip eder, CMV seronegatif donörlerin (R-/D-) CMV seronegatif alıcılarında, CMV enfeksiyonu veya hastalığı, lökositten arındırılmış veya CMV seronegatif kan ürünleri kullanıldığında nadirdir.(16)

Takipte CMV serokonversiyonunun SOT sonrası CMV hastalığının teşhisi için sınırlı bir faydası vardır. CMV serolojisi, CMV seronegatif SOT alıcıları arasında devam eden duyarlılığı belirlemek için SOT'tan sonra kullanılabilir, ancak tahmin yeteneği sadece orta düzeydedir. SOT sonrası CMV seroloji sonuçlarını yorumlarken, transplantasyon sırasında veya sonrasında kan ürünleri alan hastalarda pasif olarak aktarılan antikorlardan dolayı izlenebilecek potansiyel yanlış pozitif sonuçlar göz önünde bulundurulmalıdır.(20)

Allojenik HKHT alıcılarında, plazma veya tam kanda CMV izlenmelidir. Nakilden sonraki ilk 100 gün boyunca en az haftada bir izlem ile NAAT ile viral yük

takibi yapılmalıdır. CMV PZR testi, CMV ile enfekte periferik kan lökositlerinde pp65 antijenini saptayan yarı niceliksel bir test olan pp65 antijenemi testine göre daha duyarlıdır ve çoğu transplant merkezinde antijen testinin yerini almıştır. Belirli bir hasta için CMV izlemi, aynı DNA ekstraksiyon yöntemi, PZR testi ve numune tipi ile yapılmalıdır. Akut veya kronik GvHD'li hastalarda, CMV reaktivasyonu olanlarda, uyumsuz donör, kordon kanı, haploidentik HKHT ve uzun süreli etkin profilaksi uygulanan hastalarda daha uzun süreli izlem önerilir.(21)

CMV için yaklaşık bir haftalık bir süre boyunca viral yük düzeyinde üç kattan fazla artış, tedavi gerektiren klinik hastalık gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Virüsün invivo şartlarda miktarının iki katına çıkması için geçen süre bir gündür. Dolayısıyla CMV enfeksiyonu gelişen ve CMV hastalığı açısından risk altında olan transplantasyon alıcılarında, nakil merkezlerinin test kapasiteleri ve izlem şartlarına göre nakil sonrası ilk 3 – 4 ay, haftada en az bir, tercihen iki kez viral yük takibi yapılmaktadır. Viral yük trendlerini takip ederken aynı numune tipi ve test sistemi ile sonuçlar izlenmelidir. Test sistemleri arasında 0.5 – 1.5 Log10 kopya/mL farklılıklar ölçülebilmektedir. Tam kan ile yapılan ölçüm eş zamanlı plazma örneklerine göre 0.8 – 1.2 Log10 kopya/mL daha yüksektir.(22)

Geç CMV hastalığı, hastalar nakil merkezi tarafından yakın takip altında olmadığına ortaya çıkmaktadır. Risk faktörleri arasında lenfopeni ve kronik GvHD yer alır. Ayrıca CMV enfeksiyonu riski nakledilen organa göre değişiklik göstermektedir. Akciğer, ince bağırsak ve pankreas nakil alıcıları, böbrek nakli alıcıları ile karşılaştırıldığında CMV enfeksiyonu açısından en yüksek risk altındadır.(6)

Transplantasyondan sonra CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtlarında yeniden yapılanma ve kullanılan immünespresif tedaviye bağlı bir baskılanma durumu mevcuttur. Bu durumda hastalar rekürren veya reaktive CMV enfeksiyonları açısından dikkatle izlenmelidir. Transplant alıcılarında CMV'ye özgü fonksiyonel T hücre yanıtlarının değerlendirilmesinde CMV antijenlerine karşı interferon gama üreten özgül T hücrelerin saptanması için ELISpot (enzyme-linked immunospot assay), CMV viral yük takibi ile birlikte CMV hastalığının izleminde kullanılmaktadır. Viral hücre kültürleri CMV enfeksiyonu tanısı için oldukça spesifik olmakla birlikte, daha duyarlı ve hızlı olan moleküler testlere kıyasla zayıf duyarlılık ve yavaş geri dönüş süresi nedeniyle kullanımı belirgin şekilde azalmıştır. Kantitatif PZR ile viral yük izlemi daha uygun ve uygulanabilir bir yaklaşımdır.(20)

Human herpes virüs 6-7-8 (HHV6/7/8)

Transplant alıcılarındaki HHV6 (A ve B) ve HHV7 enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir. HHV6, yaşamın erken döneminde bulaşı ile roseola infantum ve spesifik olmayan ateşli hastalıklara neden olmaktadır. Nakil sonrası enfeksi-

yon çoğunlukla latent virüsün reaktivasyonu veya donör kaynaklı geçişe bağlı olmaktadır. SOT alıcılarında HHV6 reaktivasyonuna sıklıkla rastlansa da bu oran HHV7 için nispeten daha azdır. Kantitatif PZR kullanılarak HHV6 ve HHV7, transplantasyondan 2 – 5 hafta sonra periferik kanda sıklıkla saptanabilir. Çoğu zaman reaktivasyon asemptomatik olsa da bir dizi ilişkili semptom (döküntü, gecikmiş engraftman, GvHD, trombositopeni) ve klinik durumlar (hepatit, pnömoni, ensefalit) tanımlanmıştır.(23,24)

Asemptomatik hastalarda HHV6 ve HHV7 DNA viremi için rutin tarama önerilmez, profilaksi veya önleyici tedavi de önerilmez. Ayrıca, HHV6, HKHT'den sonra enfeksiyöz ensefalitin en yaygın nedenidir. Kanda veya BOS'ta kantitatif PZR ile viral nükleik asit tespiti, HHV6 ve HHV7 enfeksiyonunun teşhisi için tercih edilen yöntemdir. Kalıcı olarak yüksek viral yüke sahip bireylerde kromozomal olarak entegre HHV6 DNA olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Kantitatif HHV6 PZR, aktif replikasyon için yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen kullanılan moleküler testler için mevcut bir standardizasyon ve validasyon bulunmamaktadır. Serolojik testler immünsuprese hastalarda minimum düzeyde bilgilendiricidir. Viral hücre kültürü aktif enfeksiyon için oldukça spesifik olmasına rağmen birçok laboratuvarında bulunmaması nedeniyle tanıda uygulanabilir bir yaklaşım değildir.(25)

HHV8, Kaposi sarkomu, primer efüzyon lenfoması ve Castleman hastalığına neden olur ve ayrıca hemofagositik sendrom ve kemik iliği yetmezliği ile ilişkilidir. HHV8 ile ilişkili hastalığın önlenmesi için HHV8 taraması endike olabilir. HHV8 ile ilişkili hastalığın tedavisinde, immünosupresyonun azaltılması uygulanabilmekte, yanıt vermeyen durumlarda ise kemoterapi gerekebilmektedir. HHV8 enfeksiyonu için antiviral tedavinin rolü henüz tanımlanmamıştır. Nakli sonrası viremi ise sıklıkla reaktivasyon ile ilişkilidir.(25)

Standardizasyon eksikliğinin yanı sıra değişken duyarlılık ve özgüllük göz önüne alındığında, HHV8 ile ilişkili hastalığın teşhisi için serolojik testler (indirekt immünofloresan test ve enzim bağımlı immunosorbent test) sınırlı fayda sağlar. Endemik bölgelerde, evrensel donör ve alıcı taraması, nakil sonrası HHV8 hastalığı riskini değerlendirmek için faydalı olabilir, ancak seroprevalansın düşük olduğu bölgelerde önerilmemektedir. Klinik örneklerde kantitatif PZR, HHV8 ile ilişkili hastalığın teşhisi için faydalı olabilir ve kantitatif PZR ile monitorizasyon, aktif olarak virüs replikasyonunu gösterildiği için tedavi yanıtı izlenebilmektedir. (25)

ADENOVİRÜS (ADV)

AdV esas olarak kişiden kişiye dışkı, solunum salguları ve enfekte kişilerin gözyaşlarını içeren vücut sıvıları yoluyla bulaşır. AdV, gastrointestinal kanalda reaktivasyonu takiben transplant alıcılarında sistemik yayılma ve uç organ hasarına neden olabilir. AdV de novo edinimi de yaygın hastalıkla sonuçlanabilir. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, kolit, hemorajik sistit, nefropati ve santral sinir sistemi hastalığı gibi çeşitli hastalıklara neden olabilir. Sistemik AdV hastalığı çocuklarda, özellikle kordon kanı veya T hücresi baskılanmış transplant alıcılarında, yüksek doz kortikosteroid tedavisi gören GvHD olgularında gelişebilmektedir.(16)

AdV enfeksiyonunun tanısında, geleneksel veya hızlı tekniklerle hücre kültüründen virüsün izolasyonu, serolojik testler, DFA veya gerçek zamanlı PZR teknikleri yer almaktadır. PZR kültür ve serolojik yöntemlere kıyasla daha duyarlıdır. Gaitada AdV taraması ve seri dışkı örneklerinde viral yükün moleküler izlemi, gastrointestinal sistem reaktivasyon için bir rezarvuar görevi gördüğünden kandaki vireminin erken tespitini kolaylaştırabilir. AdV için uluslararası standartlara göre belirli bir eşik değer tanımlanmamıştır. Ancak bazı merkezler, risk altındaki HKHT alıcılarını belirlemek için kanda $> 4 \text{ Log}_{10}$ kopya/mL'ye ve dışkıda $> 6 \text{ Log}_{10}$ kopya/mL'ye yükselen AdV yüklerini kullanmaktadır.(26)

Kalıcı olarak yüksek veya artan viral yükler ($0.5 - 1 \text{ Log}_{10}$ artış) müdahale ihtiyacını işaret edebilirken, viral yüklerin azalması klinik iyileşme ile ilişkili olabilir. SOT alıcılarında yaygın adenoviral hastalığın tespitinde dışkı örneklerinin izlenmesinin olası değerine ilişkin bir veri bulunmamaktadır.(27) AdV'nin plazmada PZR ile tespitine yönelik bir sürveyans çalışmasında, SOT hastalarının %7'sinde kendi kendini sınırlayan adenoviremi oluşabileceği ve %58'inin asemptomatik olduğu bulunmuştur. Bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması, adenovirüs replikasyonunun baskılanmasında rol oynar, bu nedenle immünosupresif ilaçların dozlarının azaltılması önemlidir.(27,28)

İnsan polyoma virüs (BK polyoma virüs)

BK polyoma virüs (BKV), ağırlıklı olarak böbrek ve allojenik HKHT alıcılarında fırsatçı klinik sendromlara neden olur. Primer BKV enfeksiyonu sonrası böbrek üriner sistem epitelinde latent/persistan enfeksiyon olarak izlenir. BKV-IgG seropozitif sağlıklı kan donörlerinde, kantitatif PZR ile kanda BKV DNA saptanamaz, ancak %10'nunda idrarda ($< 5 \text{ Log}_{10}$ kopya/mL) asemptomatik saçılım izlenebilir.(29)

Sürekli, yüksek seviyeli BKV virürisi ile birlikte plazmada BKV DNA'nın saptanması sıklıkla böbrek nakil alıcılarında ve daha nadir olarak diğer SOT alıcılarında invazif organ hastalığı için risk oluşturmaktadır. Polyoma virus ile ilişkili nefropati (PVAN), greft disfonksiyonu ve greft yetmezliğinin önemli bir nedenidir. PVAN insidansı %1 ila %10 arasında değişmektedir; enfeksiyonların çoğu BK virüsü ile ilişkili nefropatiye (BKVAN) bağlıdır.(29)

Viral reaktivasyonun çoğu transplantasyondan sonraki ilk yılda meydana gelir. BKV transplant alıcılarında asemptomatik olarak idrarda üroepitel hücreler (Decoy hücresi) içinde atılabilmektedir. Decoy hücrelerinin idrarda tespiti BKV enfeksiyonu açısından yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak polyoma virüsün üreterde yeniden aktivasyonu stenoza yol açabilirken, mesane reaktivasyonu hemorajik sistit olarak kendini gösterebilir. Böbrek nakil alıcılarında, yüksek düzeyde virürisi olanların yaklaşık yarısında 2 – 6 hafta sonra plazmada BKV DNA viremi gelişir ve yine yaklaşık yarısına viremiden 2 – 6 hafta sonra biyopsi ile kanıtlanmış PVAN teşhisi konulmaktadır. Genellikle klinik bulgularda serum kreatinin yüksekliği izlense de BKVAN'ın kesin tanısı, sıklıkla intranükleer viral inklüzyonlarla birlikte değişen derecelerde inflamasyon ve/veya fibrozisi gösteren böbrek biyopsisi ile konur.(29,30)

Bütün böbrek transplant alıcılarında nakil sonrası 9. aya kadar aylık, sonrası için ise iki yıla kadar üç ayda bir BKV açısından tarama önerilmektedir. Taramalar idar ve kan ile eş zamanlı olarak uygulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda, idrarda viral yükün > 8 Log10 kopya/mL olarak seyretmesi BKV DNA viremisinin başlangıcı ile ilişkilendirilmektedir. Biyopsi ile doğrulanmış BKVAN olgularında 6 Log10 kopya/mL'nin üzerinde plazma viral yükü izlenmektedir. Böbrek nakli alıcılarında üç hafta süreyle > 1000 kopya/mL plazma BKV DNA viremisinin olması veya plazma viral yükün > 10000 kopya/mL'ye yükselmesi nakil sonrası olası BKVAN ile ilişkilendirilmekte ve kademeli olarak immünosupresyonun azaltılması önerilmektedir.(29)

Hemorajik sistit ise HKHT sonrası önemli bir komplikasyon olup, görülme sıklığı HKHT tipine ve hastaların yaşına göre %2 ile %66 arasında değişmektedir. BKV ilişkili hemorajik sistit, HKHT'den 2 ila 8 hafta sonra (1 hafta – 6 ay aralığında) ortaya çıkar, tipik olarak peri-engraftman döneminde başlar ve koşullandırma rejimlerinin veya tüm vücut ışınlamasının neden olduğu erken başlangıçlı hemorajik sistitden (HKHT'den 1 hafta sonra) ayırt edilmelidir. BKV ilişkili hemorojik sistit tanısı klinik ve laboratuvar bulguları (sistit, makrohematüri ve idrarda yüksek BKV yükü) ile konulmaktadır. HKHT alıcılarında, yüksek seviyeli BKV virürisi (> 7 Log10 genom eşdeğeri (gEq)/mL) BKV ilişkili hemorajik sistit için artan risk oluşturmaktadır ancak spesifik değildir. Allojenik HKHT alıcılarında BKV

ilişkili hemorajik sistit olgularının çoğunda plazma viral yük $> 3 - 4 \text{ Log}_{10}$ kopya/mL'dir ve azalan plazma yükü klinik iyileşme ile ilişkilendirilmektedir. Asemptomatik HKHT alıcılarında BKV virüsünün ve viremisinin taranması etkin bir preemtif tedavi olmaması nedeniyle önerilmemektedir.(31)

Viral solunum yolu etkenleri

Viral solunum yolu etkenleri nakil sonrası ilk 3 aylık dönemde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İnfluenza virüs, respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza virüse bağlı solunum yolu viral hastalıkları, her tür transplant alıcısını etkileyebilir, ancak ciddi klinik hastalık akciğer ve allojenik HKHT alıcılarında daha sık gözlenir. Diğer solunum yolu virüslerinden parainfluenza virüs, rinovirüs, insan metapnömovirüs, koronavirüs ve bocavirüs daha nadir olmakla birlikte transplant alıcılarında ciddi enfeksiyona neden olabilmektedirler. Akut enfeksiyon sırasında, HKHT alıcıları bazen solunum yetmezliğine, mekanik ventilasyona ve ölüme kadar ilerleyen viral pnömoni geliştirme riski altındadır ve ayrıca artan mortalite ile ilişkili eşlik eden veya ikincil bakteriyel veya mantar enfeksiyonu riski altındadır. Lenfopeni ve kortikosteroid kullanımı pnömoniyi ilerlemede katkı sağlamaktadır. Viral solunum yolu enfeksiyonu olduğu varsayılan tüm hastalara nazofaringeal sürüntü, alt solunum yolu örnekleme (yıkama veya aspirasyon sıvısı) yapılmalı ve test edilmelidir. Solunum virüslerinden herhangi birinin neden olduğu hastalık klinik olarak ayırt edilemediğinden, özellikle akciğer nakli alıcıları arasında, transplantasyondan veya güçlendirilmiş immüno-supresyondan sonraki erken dönemde ve solunum virüslerinin izlendiği mevsimde geniş kapsamlı tanı testleri kullanılmalıdır. Bu etkenlerin erken tanısında multipleks olarak birden fazla etkenin aynı anda saptamasına olanak sağlayan, hızlı geri dönüş süreleri ve patojenlerin tespitinde yüksek duyarlılığa sahip üst ve alt solunum yolu örneklerinde çalışılabilen ticari multipleks NAAT sistemleri mevcuttur.(16,32)

İnfluenza ve RSV için hızlı antijen testi mevcuttur (15 dakika içinde) ancak yetersiz duyarlılık (%50 ile %60 arasında) ve düşük tahmin değerine sahiptir. DFA testi, bazı virüsler (rinovirüs, koronavirüs) için reaktif eksikliği nedeniyle sınırlıdır. Seroloji, akut enfeksiyonun teşhisi için tam olarak kullanılmaz. Viral hücre kültürleri daha önceden tercih edilmesine rağmen günümüzde rutin klinik uygulamalarda yer almamaktadır.(33) Maliyetleri ve klinik yararı dengelemek için, hastane kaynaklı bulaşı göstermek ve önlemeye yönelik bir enfeksiyon kontrol araştırması belirtilmediği sürece, tüm hastaların solunum yolu viral etkenleri için taranması şu anda endike değildir ve bu nedenle laboratuvar testleri semptomatik hastalarda uygulanmaktadır.(32)

SONUÇ

Taransplant uygulamalarında viral testler için önemli hususlar arasında örneğin tipi, toplanması (teknik ve sıklık), potansiyel viral etkene bağlı olarak korunması ve saklanması yer almaktadır. Ayrıca yanıt aranan klinik sorular arasında viral etkenin sürveyansı, tanısı, tedavi yanıtı ve muhtemel organ tutulumudur. Test seçimi ve sonuçların yorumlanması bu konularla birebir ilişkilidir. Ticari olarak temin edilebilen test kitlerinin yokluğunda, test sonuçları laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir. Bazı viral etkenler için kantitatif standartlar mevcut olmasına rağmen standardize sonuçların klinik kullanımı ile ilgili halen yanıtlanmamış sorular mevcuttur ve sonuçlarla ilgili birleştirilmiş tedavi eşikleri henüz geliştirilmemiştir. Bu önemli zorluklara rağmen transplant hastalarında viral etkenlere yönelik laboratuvar testlerinin yararını gösteren sonuçlar kayıtlı edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Buchan B. W., Anderson N. W. (2018). Virology. In Rifai N., Horvath A. R. (Eds.), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* (6th ed., pp. 1741e1-52). St. Louis: Elsevier.
2. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(8):453-455. Doi:10.1038/bmt.2009.254
3. Fernández-Ruiz M., Kumar D., Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunol*. 2014;3(2):e12. Doi:10.1038/cti.2014.3
4. Zaia J. A. (2017). Viral infections in organ transplant recipients. In Richman D. D., Whitley R. J., Hayden F.G. (Eds.), *Clinical Virology* (4th ed., pp.75-98). Washington DC: ASM Press
5. Fischer S. A., Lu K., AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4(Suppl 4):9-21. Doi:10.1111/ajt.12094
6. Ingi L., Blumberg E. A. (2016). Risk and Epidemiology of Infections After Solid Organ Transplantation. In Ljungman P, Snyderman D. R., Boeckh M. (Eds.), *Transplant Infections*. (4th ed., pp. 101-112). Cham: Springer.
7. Turbet S. E., Rosenberg E. S. (2016). Diagnostic Testing: General Principles. In Ljungman P, Snyderman D. R., Boeckh M. (Eds.), *Transplant Infections* (4th ed., pp. 59-78). Cham: Springer
8. Organ Procurement and Transplantation Network (2022). *COVID-19* (20/01/2022 tarihinde <https://optn.transplant.hrsa.gov/covid-19>. adresinden ulaşılmıştır).
9. Kotton C. N., Kumar D., Caliendo A. M., et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-931. Doi:10.1097/TP.0000000000002191
10. Razonable R. R., Åsberg A., Rollag H., et al. Virologic suppression measured by a cytomegalovirus (CMV) DNA test calibrated to the World Health Organization international standard is predictive of CMV disease resolution in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2013;56(11):1546-1553. Doi:10.1093/cid/cit096
11. Malinis M., Boucher H. W., 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;33(9):e13548. Doi:10.1111/ctr.13548

12. Binnicker M. J., Razonable R. R. (2016). Molecular Diagnostics for Viral Infections in Transplant Recipients. In Persing D. H., Tenevor F.C. (Eds.), *Molecular Microbiology : Diagnostic Principles and Practice* (3rd ed., pp. 476-486). Washington DC: ASM Press.
13. Razonable R. R., Hayden R. T. Viral Infections in Transplant Recipients. In Leonard D. G. B. (Eds.), *Molecular Pathology in Clinical Practice* (2nd ed., pp. 659-679). Cham: Springer
14. Lee D. H., Zuckerman RA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13526. Doi:10.1111/ctr.13526
15. Boeckh M., Kim H. W., Flowers M. E. D., et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*. 2006;107(5):1800-1805. Doi:10.1182/blood-2005-09-3624
16. Gea-Banacloche J. (2016). Risks and Epidemiology of Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In Ljungman P., Snyderman D. R., Boeckh M. (Eds.), *Transplant Infections* (4th ed., pp. 81-99). Cham: Springer
17. García-Cadenas I., Castillo N., Martino R., et al. Impact of Epstein Barr virus-related complications after high-risk allo-SCT in the era of pre-emptive rituximab. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(4):579-584. Doi:10.1038/bmt.2014.298
18. Allen U. D., Preiksaitis J. K., AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13652. Doi:10.1111/ctr.13652
19. Styczynski J., van der Velden W., Fox C. P., et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101(7):803-811. Doi:10.3324/haematol.2016.144428
20. Razonable R. R., Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13512. Doi:10.1111/ctr.13512
21. Ljungman P., de la Camara R., Robin C., et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):e260-e272. Doi:10.1016/S1473-3099(19)30107-0
22. Muñoz-Cobo B., Solano C., Costa E., et al. Dynamics of cytomegalovirus (CMV) plasma DNAemia in initial and recurrent episodes of active CMV infection in the allogeneic stem cell transplantation setting: implications for designing preemptive antiviral therapy strategies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1602-1611. Doi:10.1016/j.bbmt.2011.08.014
23. Ogata M., Fukuda T., Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1030-1036. Doi:10.1038/bmt.2015.76
24. Ljungman P., de la Camara R., Cordonnier C., et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(4):227-240. Doi:10.1038/bmt.2008.162
25. Pellett Madan R., Hand J., AST Infectious Diseases Community of Practice. Human herpesvirus 6, 7, and 8 in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13518. Doi:10.1111/ctr.13518
26. Matthes-Martin S., Feuchtinger T., Shaw P. J., et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis*. 2012;14(6):555-563. Doi:10.1111/tid.12022

27. Florescu D. F., Schaenman J. M., AST Infectious Diseases Community of Practice. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13527. Doi:10.1111/ctr.13527
28. Humar A., Kumar D., Mazzulli T., et al. A surveillance study of adenovirus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2555-2559. Doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01033.x
29. Hirsch H. H., Randhawa P. S., AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13528. Doi:10.1111/ctr.13528
30. Kumar D., Humar A. (2016). Infections in Kidney Transplant Recipients. In Ljungman P., Snyderman D. R., Boeckh M. (Eds.), *Transplant Infections* (4th ed., pp. 185-199). Cham: Springer
31. Cesaro S., Dalianis T., Hanssen Rinaldo C., et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(1):12-21. Doi:10.1093/jac/dkx324
32. Hirsch H. H. , Martino R., Ward K. N., et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):258-266. Doi:10.1093/cid/cis844
33. Manuel O., Estabrook M., American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13511. Doi:10.1111/ctr.13511