



BÖLÜM 33

CYTOMEGALOVİRUS (CMV) VE TRANSPLANTASYON İLİŞKİLİ DİĞER VİRAL ENFEKSİYONLARDA MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN KULLANIMI

Aylin ERMAN DALOĞLU¹
Dilek ÇOLAK²

Transplantasyon ilişkili viral enfeksiyonlar; solid organ transplant (SOT) alıcıları ve hematopoetik kök hücre transplant (HKHT) alıcılarında görülen enfeksiyonlar şeklinde incelenmektedir. Transplantasyon ilişkili viral enfeksiyonların başında Cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonları gelmektedir.

Solid organ transplant sonrası 0.-2. aylar arasında Herpes Simpleks Virüs (HSV), Human Herpes Virus-6 (HHV-6); 1.-4. aylar arasında CMV, BK Virüs (BKV), Adenovirüs ve 1.-6. aylar arasında Epstein-Barr Virüs (EBV), Varicella Zoster Virüs (VZV), Hepatit B Virüs (HBV), Hepatit C Virüs (HCV) ile viral enfeksiyonlar görülmektedir. HKHT sonrası 0.-1. ay arasında BKV, HSV, HHV-6, 1. aydan sonra CMV, EBV, VZV, Parvovirüs B-19, Adenovirüs, solunum yolu ve enterik virüsler görülmektedir.

Transplantasyon İlişkili CMV Enfeksiyonlarında Moleküler Tanı

Cytomegalovirus; transplantasyon alıcıları başta olmak üzere immün sistemi baskılanmış konak-

larda pnömoni, hepatit, kolit, retinit gibi çok geniş spektrumda hastalığa yol açmaktadır. CMV enfeksiyonu sağlıklı çocuklarda ve erişkinlerde genellikle hafif bulgularla ya da asemptomatik seyreder, bazı olgularda mononükleozis benzeri bir tablo görülebilir¹.

Primer enfeksiyon sonrasında oluşan immün yanıt virüsü vücuttan elimine etmek için yeterli olmamaktadır. Bu nedenle virüs; endotelial hücreler, CD34+ kemik iliği kök hücreleri ve periferik kan monositleri gibi hücrelerde latent olarak kalmaktadır. İmmün yetmezliği olan bireylerin yanı sıra, immünitesi tam olan bireylerde bile zaman zaman reaktivasyonlar görülmektedir².

Cytomegalovirus enfeksiyonu; herhangi bir semptom olmaksızın vücut sıvılarından ya da dokudan CMV'nin izole edilmesi, viral proteinlerin ya da virüse ait nükleik asitin saptanması durumudur. CMV hastalığı ise CMV enfeksiyonu ile birlikte semptomların olmasıdır; viral sendrom (ateş, halsizlik, lökopeni ve/veya trombositopeni) veya

¹ Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Viroloji Laboratuvarı, aylinerman@akdeniz.edu.tr

² Prof. Dr. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., mzdoymaz@bezmialem.edu.tr

Transplantasyon İlişkili Solunum Yolu Viral Enfeksiyonlarında (İnfluenza, RSV) Moleküler Tanı

Moleküler yöntemler, özellikle koenfeksiyonları tespit etme potansiyeline sahip olan multipleks PCR testleri, transplant alıcılarında solunum yolu viral etkenlerinin tespiti için altın standart haline gelmiştir. Genel olarak, moleküler testlerin çoğu yüksek duyarlılığa sahip olsa da numunenin toplanması, taşınması veya işlenmesi sırasındaki hatalardan veya virüste olası mutasyonlardan kaynaklanabilecek yanlış negatiflikler görülebilir. Nazofaringeal sürüntü örnek alım kolaylığı olduğu için ilk seçenek olsa da Bronkoalveolar lavaj tanısal açıdan daha iyidir. SOT alıcılarına kıyasla HKHT alıcılarında viral saçılım süresi daha uzundur. Özellikle alt solunum yolu hastalığı olan ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda daha yüksek viral yük ve gecikmiş klirens mevcuttur ⁴².

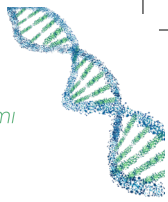
Transplantasyon İlişkili Adenovirus Enfeksiyonlarında Moleküler Tanı

Kanda PCR ile Human Adenovirus (HAdV) viremisinin tespiti yaygın hastalığı öngörmek amacıyla immunsuprese hastalarda tarama ve tanı amaçlı kullanılmaktadır. Periferik kanda virüsün erken tespitini sağlamak ve yanlış negatif sonuçları önlemek için 10^2 virüs kopyası/mL'lik analitik hassasiyet gereklidir. HAdV için uluslararası bir kalibrasyon standardı geliştirme çabaları şu anda devam etmektedir, ancak antiviral tedavinin önerildiği kabul edilmiş bir AdV viremi eşik değeri bulunmamaktadır. Reaktivasyonu hastalıktan ayırt etmek için iyi tanımlanmış bir sınır değer henüz mevcut olmasa da, viral yükte hızlı bir artış, invaziv ya da yaygın enfeksiyon gelişimi ile ilişkilidir ⁴³. PCR tahlillerinin yüksek duyarlılığı, çeşitli vücut bölgelerinden düşük seviyeli AdV saptanmasıyla sonuçlanabilir. Asemptomatiklerde stabil/azalan düşük seviyeli viremi genellikle hastalıktan çok viral bulaşmayı temsil eder. Birkaç ticari FDA onaylı multipleks PCR testi son yıllarda kullanıma sunulmuştur. Bunlar arasında solunum yolu numuneleri

ve dışkıda uygulanabilen testler vardır. Farklı serotiplere yönelik hedef gen bölgesi içeren solunum yolu PCR panellerinin aksine, çoğu gastrointestinal panel yalnızca F40 ve F41 serotiplerini içerir. Bu serotipler, çocuklarda gastroenteritin en yaygın nedenleri olsa da, AdV C reaktivasyon ile ilişkili olduğu için yüksek riskli transplant popülasyonlarında HAdV enfeksiyonunu dışlamak için panel seçiminde dikkatli olunmalıdır. Öte yandan Dışkıda 10^6 virüs kopya/mL'lik yüksek viral yük, HKHT hastalarında viremi için daha büyük bir risk faktörüdür ⁴⁴.

Kaynaklar

- Hayden RT, Sun Y, Tang L, Procop GW, Hillyard DR, Pinsky BA, et al. Progress in Quantitative Viral Load Testing: Variability and Impact of the WHO Quantitative International Standards. *J Clin Microbiol* 2017;55(2): 423-30.
- Sinclair J, Reeves M. The intimate relationship between human cytomegalovirus and the dendritic cell lineage. *Front Microbiol* 2014;5: 389.
- Nelson Kotton C. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients: Prevention, Diagnosis, and Treatment. In: *Emerging Transplant Infections Clinical Challenges and Implications*. Springer International Publishing 2021;547-616.
- Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. Hayden RT, Wolk DM, Carroll KC, Tang YW, editors. *Microbiol Spectr* 2016;4(4).
- Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. *J Infect Dis* 2020;221: 23-31.
- Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;162(1): 25-39.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018;102(6): 900-31.
- Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(4): 703-27.
- Pang XL, Fox JD, Fenton JM, Miller GG, Caliendo AM, Preiksaitis JK. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transplant* 2009;9(2): 258-68.
- Preiksaitis JK, Hayden RT, Tong Y, Pang XL, Fryer JF, Heath AB, et al. Are We There Yet? Impact of the First International Standard for Cytomegalovirus DNA on the Harmonization of Results Reported on Plasma Samples. *Clin Infect Dis* 2016;63(5): 583-9.
- Çolak D, Sağlık İ, Can Sarinoğlu R, Mutlu D, Olcay Peker B, Erman Daloğlu A, et al. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Sitomegalovirüs (CMV) Standardı ile Kalibre Edilmiş İki Ticari Kantitatif CMV Polimeraz Zincir Reaksiyonu Testinin Karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2020;54(2): 257-65.
- Hayden RT, Yan X, Wick MT, Rodriguez AB, Xiong X, Ginocchio CC, et al. Factors contributing to variability of quantitative viral PCR results in proficiency testing samples: a multivariate analysis. *J Clin Microbiol* 2012;50(2): 337-45.



13. Mannonen L, Loginov R, Helanterä I, Dumoulin A, Vilchez RA, Cobb B, et al. Comparison of two quantitative real-time CMV-PCR tests calibrated against the 1st WHO international standard for viral load monitoring of renal transplant patients. *J Med Virol* 2014;86(4): 576-84.
14. Hayden RT, Gu Z, Ingersoll J, Abdul-Ali D, Shi L, Pounds S, et al. Comparison of droplet digital PCR to real-time PCR for quantitative detection of cytomegalovirus. *J Clin Microbiol* 2013;51(2): 540-6.
15. Boom R, Sol CJA, Schuurman T, Van Breda A, Weel JFL, Beld M, et al. Human Cytomegalovirus DNA in Plasma and Serum Specimens of Renal Transplant Recipients Is Highly Fragmented. *J Clin Microbiol* 2002;40(11): 4105.
16. Hayden RT, Caliendo AM. Persistent Challenges of Inter-assay Variability in Transplant Viral Load Testing. *J Clin Microbiol* 2020;58(10): 782-802.
17. Hayden RT, Preiksaitis J, Tong Y, Pang X, Sun Y, Tang L, et al. Commutability of the First World Health Organization International Standard for Human Cytomegalovirus. *J Clin Microbiol* 2015;53(10): 3325-33.
18. Engelmann I, Alidjinou EK, Lazrek M, Ogjez J, Pouillaude JM, Chazard E, et al. Comparison of two commercial quantitative PCR assays and correlation with the first WHO International Standard for human CMV. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;91(1): 27-33.
19. Kraft CS, Armstrong WS, Caliendo AM. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clin Infect Dis* 2012;54(12): 1793-7.
20. Tong Y, Pang XL, Mabilangan C, Preiksaitis JK. Determination of the Biological Form of Human Cytomegalovirus DNA in the Plasma of Solid-Organ Transplant Recipients. *J Infect Dis* 2017;215(7): 1094-101.
21. Lisboa LF, Åsberg A, Kumar D, Pang X, Hartmann A, Preiksaitis JK, et al. The clinical utility of whole blood versus plasma cytomegalovirus viral load assays for monitoring therapeutic response. *Transplantation* 2011;91(2): 231-6.
22. Jones S, Webb EM, Barry CP, Choi WS, Abravaya KB, Schneider GJ, et al. Commutability of Cytomegalovirus WHO International Standard in Different Matrices. *J Clin Microbiol* 2016;54(6): 1512-9.
23. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34(8): 1094-7.
24. Camargo JF, Kimble E, Rosa R, Shimose LA, Bueno MX, Jayakumar N, et al. Impact of Cytomegalovirus Viral Load on Probability of Spontaneous Clearance and Response to Pre-emptive Therapy in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(4): 806-14.
25. Natori Y, Alghamdi A, Tazari M, Miller V, Husain S, Komatsu T, et al. Use of Viral Load as a Surrogate Marker in Clinical Studies of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018;66(4): 617-31.
26. Engelmann C, Sterneck M, Weiss KH, Templin S, Zopf S, Denk G, et al. Prevention and Management of CMV Infections after Liver Transplantation: Current Practice in German Transplant Centers. *J Clin Med* 2020;9(8): 1-16.
27. Limaye AP, Hayes TKS, Huang ML, Magaret A, Boeckh M, Jerome KR. Quantitation of Cytomegalovirus DNA Load in Dried Blood Spots Correlates Well with Plasma Viral Load. *J Clin Microbiol* 2013;51(7): 2360.
28. Camargo JF. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Prevention, Diagnosis, and Treatment. In: *Emerging Transplant Infections Clinical Challenges and Implications*. 2021;573-606.
29. Franceschini E, Plessi J, Zona S, Santoro A, Digaetano M, Fontana F, et al. Clinical Utility of Epstein-Barr Virus Viral Load Monitoring and Risk Factors for Posttransplant Lymphoproliferative Disorders After Kidney Transplantation: A Single-Center, 10-Year Observational Cohort Study. *Transplant Direct* 2017;3(7).
30. Yamada M, Nowalk A, Green M. Epstein-Barr Virus and Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. In: *Emerging Transplant Infections Clinical Challenges and Implications*. 2021;656-68.
31. San-Juan R, Comoli P, Caillard S, Moulin B, Hirsch HH, Meylan P. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:109-18.
32. Hoffman NG, Cook L, Atienza EE, Limaye AP, Jerome KR. Marked variability of BK virus load measurement using quantitative real-time PCR among commonly used assays. *J Clin Microbiol* 2008;46(8): 2671-80.
33. Erman Daloğlu A, Mutlu D, Sağlık İ, Can Sarinoğlu R, Mutlu E, Niesters HGM, et al. Evaluation of the Two Different Real Time Polymerase Chain Reaction Methods Used for BK Virus (BKV) Quantification and BKV Genotype Assignment. *Mikrobiyol Bul* 2019;53(3):285-296.
34. Govind S, Hockley J, Morris C, Almond N. The development and establishment of the 1st WHO BKV International Standard for nucleic acid based techniques. *Biologicals* 2019;60: 75-84.
35. Solis M, Meddeb M, Sueur C, Domingo-Calap P, Soulier E, Chabaud A, et al. Sequence Variation in Amplification Target Genes and Standards Influences Interlaboratory Comparison of BK Virus DNA Load Measurement. *J Clin Microbiol* 2015;53(12): 3842.
36. Hirsch HH, Randhawa PS. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33(9).
37. Zuckerman RA, Limaye AP. Varicella zoster virus (VZV) and herpes simplex virus (HSV) in solid organ transplant patients. *Am J Transplant* 2013;13(3): 55-66.
38. Zuckerman RA. Herpes Simplex and Varicella Zoster in Transplant Candidates and Recipients. In: *Emerging Transplant Infections Clinical Challenges and Implications*. 2021. pp: 618-48.
39. Park SY, Kim JY, Kim JA, Kwon JS, Kim SM, Jeon NY, et al. Diagnostic Usefulness of Varicella-Zoster Virus Real-Time Polymerase Chain Reaction Analysis of DNA in Saliva and Plasma Specimens From Patients With Herpes Zoster. *J Infect Dis* 2017;217(1):51-7.
40. Haidar G. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: Forgotten Viruses in Transplantation. In: *Emerging Transplant Infections Clinical Challenges and Implications*. 2021. pp: 683-701.
41. Pellett Madan R, Hand J. 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).
42. Manuel O, Estabrook M. 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).
43. Peker BO, Tüysüz Kintrup G, Sağlık İ, Can Sarinoğlu R, Güler E, Mutlu D, et al. Follow-up of human adenovirus viral load in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Transplant* 2021;35(3).
44. Azar MM and MM. Transplant Adenovirus Infection: Clinical Syndromes, Diagnosis, and Management, pp: 781-97. In: *Emerging Transplant Infections Clinical Challenges and Implications*. 2021.