



6 Febril Nötropeni

■ Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu



CMV dışı viral enfeksiyonlar ve Kılavuzlar

Gülden Yılmaz

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yeditepe Üniversitesi Yeditepe Tıp Fakültesi
gulden.yilmaz@yeditepe.edu.tr





CMV dışı viral infeksiyonlar ve Kılavuzlar



- Önemi
- Yöntemler
- En sık karşılaşılan viral etkenler

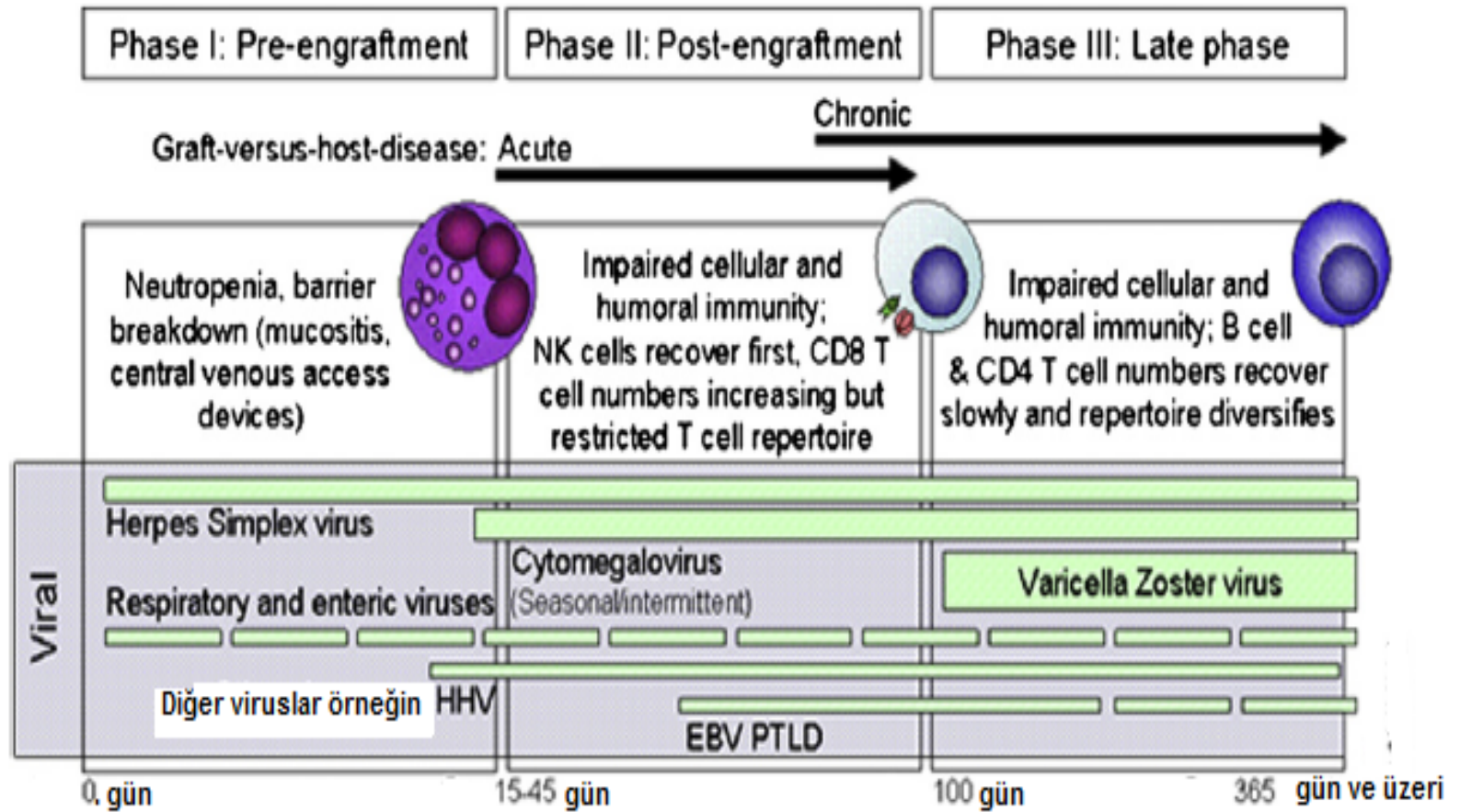


CMV dışı viral infeksiyonlar ve Kılavuzlar



- **Önemi**
- Yöntemler
- En sık karşılaşılan viral etkenler

Allogeneik HCT alıcısında fırsatçı viral infeksiyonlar



**Guidelines for Preventing Infectious Complications
among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients:
A Global Perspective**

*Marcie Tomblin, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek,
John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh*

2009

Son on yılda:

- Özellikle **viruslar** arasında
- Daha önce üzerinde çok durulmayan ve yeni keşfedilen artan sayıda etken
- Klinik önemlerinin
- yeni gelişen laboratuvar yöntemlerinin yaygın kullanılmaya başlanması ile anlaşılması sonucu
- rehberlerde detaylı şekilde ele alınmaya başlanmıştır.

4th European Conference on Infections in leukemia:ECIL-4 2011

- CMV,EBV,HHV6 :güncellendi
- Solunum yolu virusları: yeni başlık
- ECIL-4, IDSA rehberleri, ASM güncel kaynakları



CMV dışı viral infeksiyonlar ve Kılavuzlar



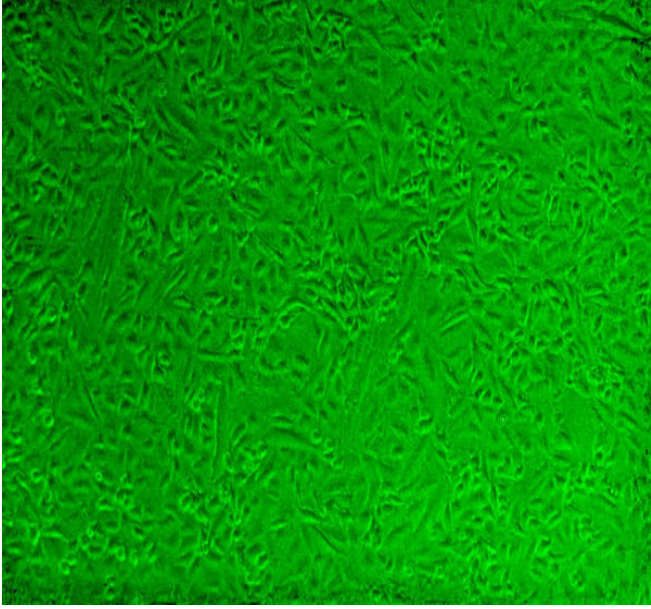
- Önemi
- Yöntemler
- En sık karşılaşılan viral etkenler
- Yararlanılan klavuzlar ve kaynaklar

Viral infeksiyonların laboratuvar tanısı

Hücre kültürü

- Antijen tayini
- Nükleik asit tayini
- Spesifik antikor tayini



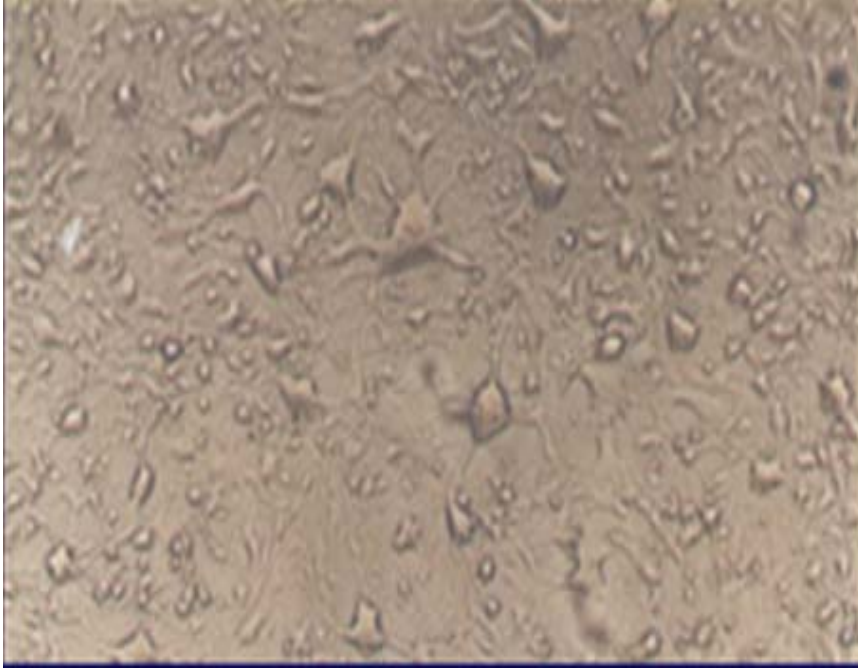


Hücre kültürü

- Canlı hücre gereksinimi
- Zaman alıcı
- Zahmetli
- Özel donanım



Hücre kültürü



- Deneyimli personel
- Altın standart

Antijen tayini

- Hızlı testler
- Duyarlılık sorunu var
- Kolay uygulanabilir
- Doğru ticari kit seçimi

Hızlı antijen testi



- Kolay uygulanabilir
- Teknisyen hatası minimal
- Hızlı



Donorden alıcıya infeksiyon geçişinin önlenmesi



- Alıcı/Donor taraması:Seroloji
- HBV
- HCV
- HIV
- Sy.....+...

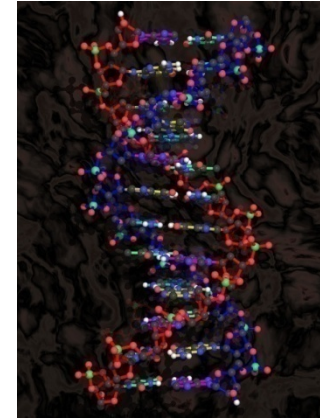
Nükleik asit tayini

- Amplifikasyon yöntemleri ile

DNA

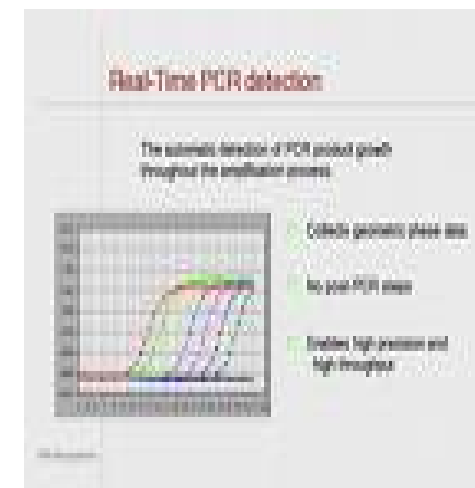
ya da

RNA çoğaltılır

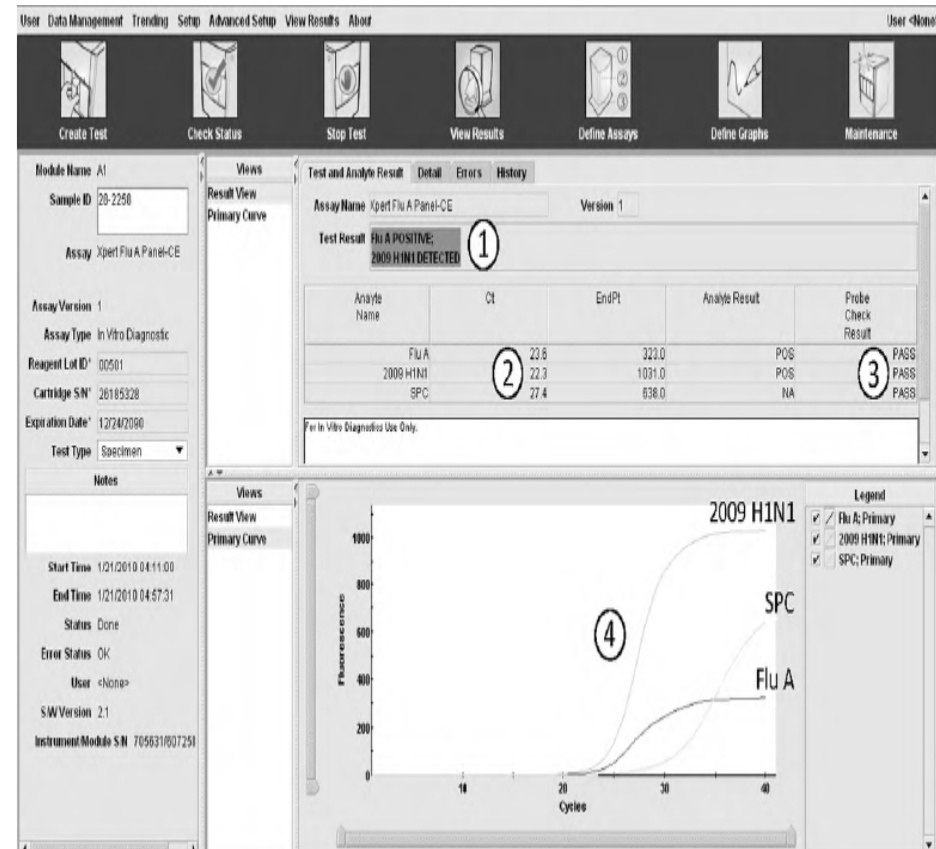


PCR

- 'Real-time' PCR
- Daha duyarlı
- Daha özgül
- Kantitasyon:
 - Viral yük:
 - DNA/ RNA miktarı



‘Real-time PCR’





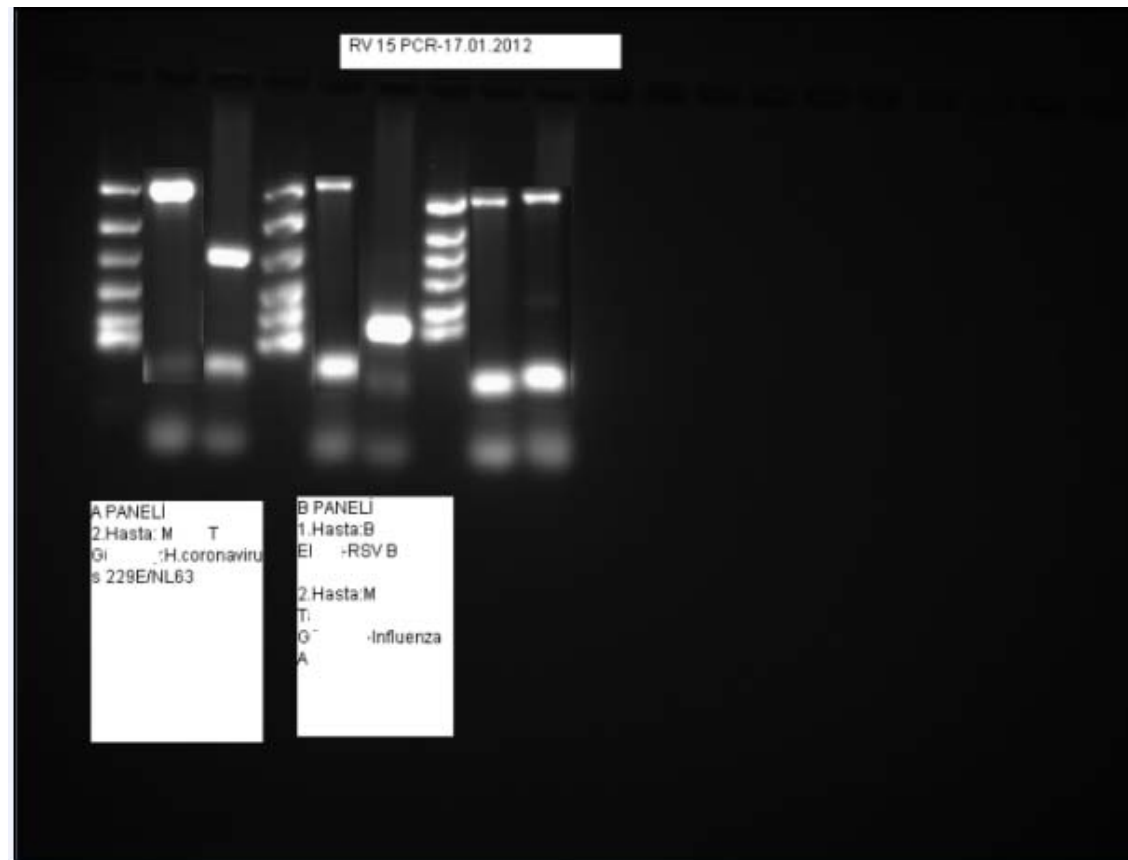
Multiplex PCR

RV15 ACE Detection (A set)	Size in agarose gel (bp)
Internal control	850
Human adenovirus	534
Human coronavirus 229E/NL63	375
Human parainfluenza virus 2	264
Human parainfluenza virus 3	189
Human parainfluenza virus 1	153

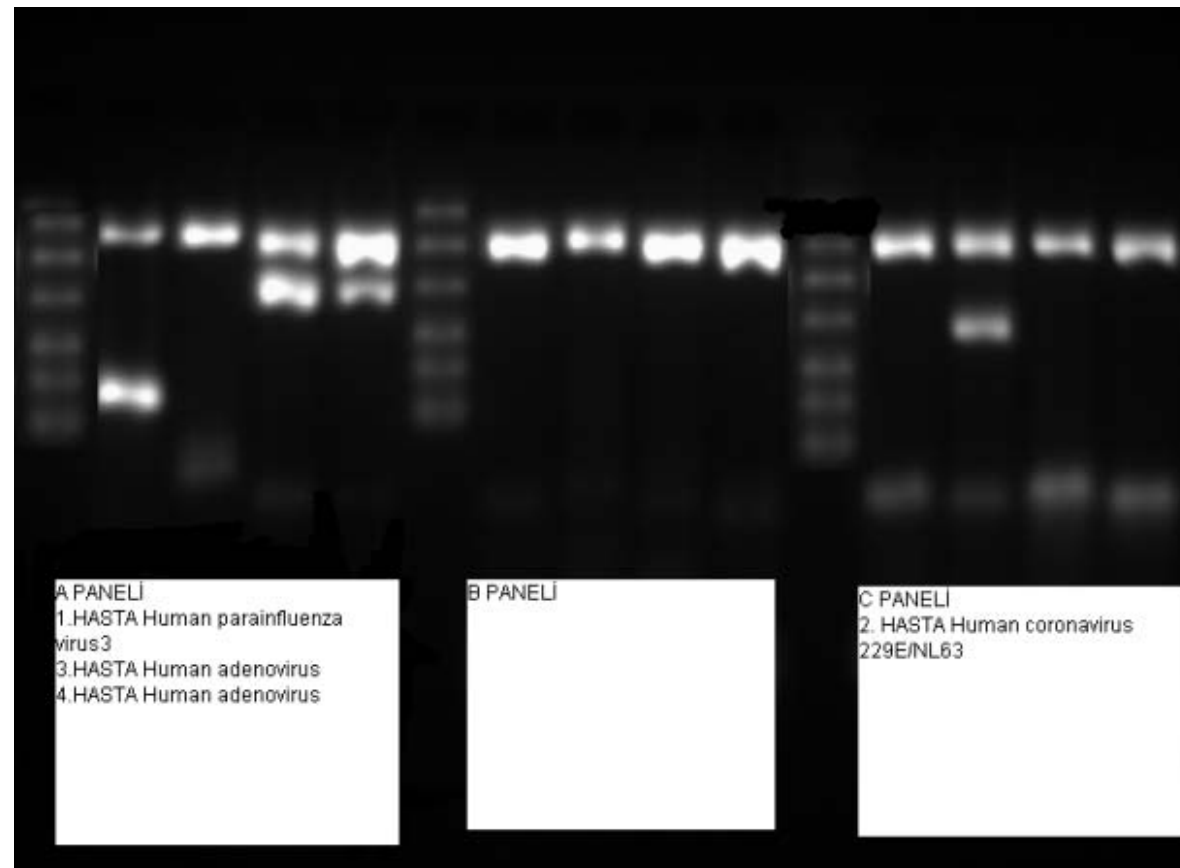
RV15 ACE Detection (B set)	Size in agarose gel (bp)
Internal control	850
Human coronavirus OC43	578
Human rhinovirus A/B/C	394
Human respiratory syncytial virus A	269
Influenza A virus	206
Human respiratory syncytial virus B	155

RV15 ACE Detection (C set)	Size in agarose gel (bp)
Internal control	850
Human bocavirus 1/2/3/4	579
Influenza B virus	455
Human metapneumovirus	351
Human parainfluenza virus 4	249
Human enterovirus	194

Multiplex PCR



Multiplex PCR



Multiplex PCR avantajı

- Daha az iş gücü
- Kısa sürede
- Koinfeksiyon saptanabiliyor
- Daha ekonomik (tek etkene yönelik NAAT'a göre)

Multiplex PCR

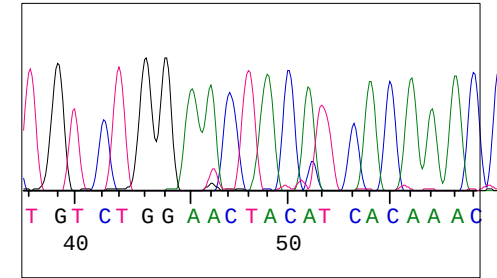
- Nadir de olsa nonspesifik Band
- Yanlış pozitiflik
- Koinfeksiyonlarda: aktif infeksiyon etkeni?

Moleküler deneyler

Dizi analizi:

Tip tayini

Direnç tayini





CMV dışı viral infeksiyonlar ve Kılavuzlar



- Önemi
- Yöntemler
- En sık karşılaşılan viral etkenler:
 - Herpesviridae:
 - HSV
 - VZV
 - CMV
 - EBV
 - HHV-6
 - HHV-8



CMV dışı viral infeksiyonlar ve Kılavuzlar



- Önemi
- Yöntemler
- En sık karşılaşılan viral etkenler:
 - Herpesviridae:
 - HSV
 - VZV
 - CMV
 - EBV
 - HHV-6
 - HHV-8

EBV

- Herpesviridae
- Latent virus
- Primer infeksiyon: Infeksiyöz mononükleoz (IM)
- Reaktivasyon: Bağışıklığı baskılanmış birey

Çoğu subklinik

Styczynski J et al. September 9-10, 2011, Juan-les-Pins, France

UPDATE ECIL-4 2011

Tanımlar

- Muhtemel EBV hastalığı:
 - Anlamli lenfadenopati
 - Hepatosplenomegali
 - Organ tutulumu bulguları
 - **Yüksek viral yük: Kanda EBV DNA miktarı**
 - Alta yatan patofizyoloji bulgusu
 - (Biyopsi yok)

Tanımlar

- **Doğrulanmış EBV hastalığı:**
 - **PTLD (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder)**
 - **Veya diğer organ hastalığı**
 - **Etkilenmiş organdan **biyopsi** ile EBV tayini**

EBV ilişkili PTLD

- **Kanda EBV nükleik asit tayini yeterli değil**

Tanı için en az iki histolojik bulgu olmalı:

- 1. lenfoproliferasyon ile hücresel yapı harabiyeti**
- 2. hücresel ve/veya viral markerlarla mono veya oligoklonal hücre popülasyonu varlığı**
- 3. Çoğu hücrede EBV enfeksiyonu delili: DNA, RNA veya protein.**

- ***EBV-related PTLD.* (EBMT IDWP tanımlamaları, 2007)**

EBV hastalığı için profilaksi

- asemptomatik seropozitif hastaya(ya da donör pozitifse)
- EBV DNA-emiği önlemek için verilir

EBV hastalığı için preemptif tedavi

- **DNAemi saptanan asemptomatik hastaya verilen tedavi:**
 - Herhangi ajan
 - EBV-spesifik T hücresi

EBV hastalığı tedavisi

- **Olası ya da ispatlanmış EBV hastasına verilen tedavi**

Allogeneik kök hücre transplantasyonu

- EBV-DNA-emi sık ama
- PTLD nadir ama seyri kötü
- O nedenle önemli:
 - **HSCT hastası: EBV antikorları için taramalı**
 - Çocuk hastalar(All)
 - Erişkin(BII)
 - Alıcı EBV seronegatif/verici pozitifse PTLD riski yüksek
 - Seronegatif verici seçimi (BII).
- UPDATE ECIL-4 2011

	Patient's Clinical Status	Heterophile Antibodies		EBV-Specific Antibodies		Comment
		VCA-IgM	VCA-IgG	EA	EBNA	
Susceptible	-	-	-	-	-	-
Acute primary infection	+	+	+	±	-	-
Chronic primary infection	-	-	+	+	-	-
Past infection	-	-	+	-	+	-
Reactivation infection	-	-	+	+	+	EA restricted or diffuse
Burkitt lymphoma	-	-	+	+	+	EA restricted only
Nasopharyngeal carcinoma	-	-	+	+	+	EA diffuse only

Allogeneik kök hücre transplantasyonu

- **PTLD için yüksek riskliler :**
 - **prospektif EBV DNAemi açısından monitorize edilmeli (AII) :**
 - **Kandan kantitatif PCR ile DNA miktarı**
- EBV ve PTLD belirtileri için izlenmeli (BII)**

- **UPDATE ECIL-4 2011**

Hematolojik malignite ve otolog HSCT alıcıları

- **EBV infeksiyonu standart kemoterapi hastaları için önem taşıyor**
- **Bu iki grubun rutin monitorizasyonu önerilmiyor(BIII)**
- UPDATE ECIL-4 2011

EBV

- EBV-ile ilişkili PTLD Hastalığının önlenmesi:
- Yüksek riskli hastaların monitorizasyonu (BII):
- EBV DNA yükü ile(BII)
- EBV DNA yükü hastalık başlamadan **üç hafta** önce yükselmeye başlar.

EBV

- EBV DNA için preemptiv girişim için **eşik değer** verilmiyor:
- PCR teknikleri değişken
- T-hücre lenfopenisi değişkenliğine bağlı olarak EBV ile ilişkili PTLD riski farkı nedeni ile
- ***Universal standart yok***

PTLD

- 10^2 - 10^4 genom/ml
- Bir haftada 2logluk bir artış anlamlı
- Bazen düzeyle hiç ilişki göstermeden PTLD gelişir.

Yüksek risk allogeneik HSCT hastası

- Prospektif EBV DNA monitorizasyonu (All)
- Örnek: tam kan/plazma/serum(BIII)
- HSCT günü başlanır:3 ay
- **Haftada bir(All)**
- **EBV DNA saptanırsa daha sık(BII)**
- GVHD/haplo_HSCT ya da erken EBV reaktivasyonu daha uzun izlenir(BII).
- UPDATE ECIL-4 2011

PTLD tanısı

- **PTLD semptomları+dokudan uygun metodla EBV tayini (All).**
- **Kesin EBV-PTLD tanısı :**
 - **Biopsi ve and histolojik inceleme:**
 - **immunohistokimyasal ve**
 - **CD19+ ve CD20+ için flow sitometri**
- **EBV tayini: EBER transkriptleri için viral antijen tayini ya da in situ hybridization (All).**

Preemptif tedavi

- **EBV DNA-emia de en az 1 log büyüklükte ilk hafta azalma(BIII).**

EBV infeksiyonları ECIL önerileri 2011

TANI	Kemoterapi Auto-HSCT	Yüksek risk Önce	Allo-HSCT Sonra
Seroloji	Önerilmiyor - BIII	EYET - AII	
EBV-DNA	Önerilmiyor - BIII		EYET - AII
Preemptif Tedavi			EYET - AII

EBV infeksiyonları ECIL önerileri 2011

TEDAVİ	EBV-DNA-emia Yüksek ya da artan	EBV disease Muhtemel/ kanıtlanmış
	Preemtif tedavi	EBV tedavisi



CMV dışı viral infeksiyonlar ve Kılavuzlar



- Önemi
- Yöntemler
- En sık karşılaşılan viral etkenler:
 - Solunum Yolu infeksiyonu etkenleri

Toplumsal kökenli solunum yolu infeksiyonları

- Giderek artan sayıda
- RNA virusları:
(Orthomyxo-, Paramyxo, Picorna-, Corona-)
- DNA virusları (Adeno-, Boca-, Polyoma-)
 - Yaygın
 - Bazıları - özellikle bazı mevsimlerde
 - epidemi hatta pandemi

Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012

Toplumsal kökenli solunum yolu infeksiyonları

- Özellikle ufak çocuk
- Yaşlı
- Kronik organ yetersizliği
- Bağışıklık yetersizliği bulunanlarda

Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012

Toplumsal kökenli solunum yolu infeksiyonları

- Respiratory Syncytial Virus : RSV-A and -B
- Human Parainfluenza Virus (HPIV) PIV-1, -2, -3 ve -4
- Human Metapneumovirus (HMPV)
- Human Coronavirus (HCoV)
 - Group I-like (HCoV-229E and HCoV-NL63)
 - Group II-like (HCoV-OC43 and HCoV-HKU1)
- Human Rhinovirus (HRhV): Üç grup: A, B ve C, 100 den fazla serotip
- Human Enterovirus (HEnV)
- Human Polyomavirus (HPyV) :İki tür: KIPyV ve WUPyV
- Human Bocavirus (HBoV) : Bir Parvovirus

Adenovirus ve İnfluenza virus

Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012

Toplumsal kökenli solunum yolu infeksiyonları

- Solunum yolu infeksiyonu
- Üst solunum yolu infeksiyonu: larynks üzeri (burun, farinks, sinüsler)
- Alt solunum yolu infeksiyonu: trakea, bronş, bronşiol
- Semptomatik üst solunum yolu hastalığı: etken tayini + semptom/belirti
- Semptomatik alt solunum yolu hastalığı:
 - Balgam
 - Hipoksi
 - Pulmoner infiltrasyon

Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012

Solunum Yolu Hastalığı Tanımlamaları

Klinik kriterler

Yeni başlamış semptomlar

VE

Dört solunum yolu semptomundan biri:

öksürük

Boğaz ağrısı

Nefes darlığı

nezle

VE

Hastalığın enfeksiyona bağlı olduğuna dair klinisyen görüşü

Laboratuvar kriteri

Etkenin klinik örnekten aşağıdakilerden biri ile tayini:

Hücre kültürü ile izolasyon

Direkt virus antijen tayini(DAT)

Nükleik asit amplifikasyon testi(NAT)

Olgu sınıflaması

Olası olgu: Klinik kriterleri karşılayan kişi

Muhtemel olgu:Klinik+epidemiyojik ilişki

Kesin olgu:Klinik+laboratuvar

Epidemiyojik kriter

■İnsandan insana bulaşa ait epidemiyojik ilişki

- ECDC influenza tanımlamalarında alıntı
http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/influenza_case_definitions.aspx
- *Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012*

Influenza

- Doğrulanmış ya da muhtemel olguların tedavisi için
 - Şüpheli ve muhtemel tüm olgular konfirme edilmelidir. (A-III)
 - otolog/allogeneik HCT ve kemoterapi sırasında ve 6 ay sonrasına kadar ALL/AML hastalarında semptomlar tedaviye rağmen devam ediyorsa PCR testi her hafta tekrar edilmeli ve negatif olana kadar takip edilmelidir. (C-III)

Influenza

Uzamış ve ağır influenza da iyileşene kadar direnç testi de uygulanmalıdır (BIII)

Direnç testi:

-NA gen mutasyonları:

E119V ve R292K A/H3N2

H274Y A/H1N1 de

R152K İnfluenza B'de

Dizi analizi

Real-time PCR

Respiratory Syncytial Virus (RSV)

- RSV A ve B
- Özellikle kışın
- Yeni doğan bronşiolit ve pnömoni
- Febril nötropenide : toplumda sık olduğu dönemlerde toplumsal, eviçi ya da hastanede bulaş ile olur

Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012

Febril nötropenide

Respiratory Syncytial Virus (RSV)

- RSV infeksiyonu sıklığı:
 - Akut myeloid lösemili çocuk hastada 0.3% - 2.2%
 - Erişkin HCT hastasında :1%-12%
- Erişkin HCT'li hastalarda USYEH dan ASYEH'na dönüş:- 20% - 68%
 - mortalite 17-70%

Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012

Human Parainfluenza Virus (HPIV)

- 4 serotip(1-4)
- Tüm yıl boyu hafif USH ve
- Sonbahar ve bahar çocuklarda infekte çocuklarda %15 oranında laringotrakeit+broşiolit+pnömoni
- *Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012*

Febril nötropenide

Human Parainfluenza Virus (HPIV)

- HCT alıcılarında
- HPIV infeksiyonları:%2-7
- NAT ile asemptomatik tarama:%17.9
- Persistan subklinik atım:hastane infeksiyonu salgını
- HPIV-3 en sık(%90)
- *Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012*

Human Metapneumovirus (HMPV)

- Bir paramyxovirus (RSV gibi)
- Kış aylarında çocuk ve erişkinlerde USH ve tracheobronşitin 5%-20%
- *Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012*

Febril nötropenide

Human Metapneumovirus (HMPV)

- HCT hastalarında :
 - 5%-9% transplantasyon sonrası ilk 2 yılda
 - Nozokomial infeksiyon olabilir
 - Uzamış asemptomatik atılım bildirilmiş
 - ASH nadir , risk faktörler.?
 - Pnömonide koinfeksiyon

Örnek

- Nazofaringeal aspirat, yıkantı, sürüntü(özel flocced swablar),Trakeal aspirat(TA), BAL
- ÜSH: burun/boğaz sürüntüsü
- ASH: BAL,TA

Test

- Flu-A/B, RSV ve HPIV:
 - ilk bakılacak
- HMPV, HRhV, HCoV, HEnV and adenovirus (HAdV):
 - ikinci sırada (ilk önemliler negatifse)

Test

Etkenin klinik örnekten aşağıdakilerden biri ile tayini:

- *Hücre kültürü ile izolasyon*
- Direkt virus antijen tayini(DAT): özgül ama az duyarlı ama çok hızlı
- Nükleik asit amplifikasyon testi(NAT) : özgül/duyarlı/artık oldukça hızlı

Çoğu merkezde:multiplex NAT

Tanı için öneriler

- Semptomatik SYEH kişide
 - Tanı testi (***II–A***):
 - ***İnfeksiyon kontrolü için***
 - ***Tedaviyi yönetmek için***
 - ***Kemoterapiyi yönlendirmek için***
- *Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012*

Antiviral profilaksi ve antiviral tedavi uygulanacak febril nötropenik hastalar

1. Herpes simplex virus (HSV)–seropozitif hastalarda (allogeneic HSCT veya lösemi indüksiyon tedavisi uygulanacaksa):
 - acyclovir antiviral prophylaxis (A-I).
2. HSV veya varicella-zoster virus (VZV) enfeksiyonu tedavisi :
 - Aktif viral enfeksiyonun klinik veya laboratuvar kanıtı varsa (C-III).
3. Üst solunum yolu enfeksiyonu (nezle) ve/veya öksürük semptomları varsa :
 - Solunum yolu virus enfeksiyonu tanısı için test(influenza, parainfluenza, adenovirus, respiratory syncytial virus [RSV],ve human metapneumovirus) ve akciğer grafisi (B-III).

Tanı için öneriler

- Örnek klinik olarak etkilenen bölgeden alınmalı **(II-B)**
- Öncelikle aranacak viruslar FLU-A/B, RSV, HPIV. **(II-A)**
- Diğerleri(HMPV, HRhV, HCoV, HEnV, HAdV): öncelikliler negatif ve epidemiyolojik olarak ilişki varsa araştırılmalı **(III-B)**
- ASYEH'da BAL ve geniş panel**(II-B)**
- *Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012*

SYE etkenleri için

Prospektif çok merkezli kohort çalışmalar

- Yöntemler
- Risk faktörleri
- Tedavi
- Yeni antiviral
- Aşı
- *Community-acquired respiratory virus (CARV) infections other than Influenza and Adenovirus: Respiratory Syncytial -, Human Metapneumo-, Parainfluenza-, Rhino-, and Coronavirus Hirsch H et al. 4th European Conference on Infections in leukemia 2012*

Adenovirus

- DNA virusu
- 52 serotip
- Latent
- Tonsillerde ve adenoidlerde mukozal T lenfosit
- Yaşla azalır
- Erişkinlerde kanda ya çok düşük düzey yada hiç viral DNA saptanmaz

Adenovirus

- *Primer infeksiyon*
 - *Reaktivasyon*
 - *Reinfeksiyon*
 - *Sistemik infeksiyon / viremi: Kanda Pozitif PCR, virus izolasyonu veya Ag*
 - *Lokal infeksiyon: Vücut sıvılarında Pozitif PCR, virus izolasyonu veya Ag*
-
- *Ljungman P: ECIL-4 2011*

Adenovirus

- **Muhtemel hastalık:**
 - **İnfeksiyon+semptom**
 - **Histolojik konfirmasyon yok**
- **Kanıtlanmış Hastalık**
 - **Histolojik konfirmasyon var**

Adenovirus

Muhtemel hastalıkta

- İnfeksiyon göstergesi:
- - enterit: Dışkıda ADV
- - nefrit: İdrarda ADV
- -Periferik kanda
- Diğer bakteri ve mantar açısından testler negatif

•Adenovirus

- ***Kanıtlanmış infeksiyonda:***
 - *Klinik semptom*
 - *İnfeksiyon*

+ histolojik konfirmasyon:

- Biyopside ADV
- BOSda ADV
- Birden fazla organ tutulumu, kanda yüksek ADV yükü
- otopsi

Adenovirus

- *Yüksek risk grupları çocuk ve erişkinde ayrı ayrı tanımlanmış*
- Tanı:
- PCR yüksek duyarlılık ve özgüllükte (AII)
- Kantitatif PCR ile miktar tayini prognozu belirlemede(AII)
- Dışkıda kantitatif ADV DNA özellikle çocuklarda viremiye riski saptamada yardımcı (BIII)

Adenovirus

- allo-SCT'nu takiben
 - Çocuklarda yüksek insidans
 - Erişkinde düşük
 - İmmünosupresyonla insidans hızla artıyor
 - Viremide mortalite yüksek
 - Otolog SCTde nadir
- Çocuklarda kemoterapi sırasında önemi konusunda veri yok
- ALL çocuklarda letal ADV hepatit olgu bildirimi var

Çocuklarda allo-SCT'de:

- Kanda kantitatif PCR ile ADV DNA : **haftada bir** (AII)
- Süre immün rekonstitüsyon derecesine göre (BIII)

Erişkinde:

- Rutin tarama sadece riskli hastada(BII)
- Süre immün rekonstitüsyon derecesine göre(CIII)

Oto SCT ve kemoterapide:

- Viral tarama önerilmiyor(BII)
- Klinik şüphede kantitatif PCR(BIII)

Viremi saptanınca :

- ADV DNA kantitatif PCR ile rutin haftada bir (AII)

NAAT

- Farklı hasta popülasyonları
- Farklı ticari kitleler
- Universal kalibrasyon standardı henüz yok
- Antiviral tedaviye başlama **eşik değeri** yok
- Adenovirus saptayınca 2-3 gün sonra tekrar artışı izleyerek

Preemptif tedavi

- *Hedef: ADV hastalığını önlemek*
- *Endikasyon:*
- *ADV viremisi*
- *+ çocuklar (BII)ve*
erişkinler (BIII) için tanımlanmış risk faktörlerinden birinin
mevcudiyeti
- *Tedavi sırasında viral yük ADV DNA miktarı monitorizasyonu*
(BIII)

ADV tedavisi

- Tedaviye başlama endikasyonu(BIII)
 - kanıtlanmış ADV hastalığı
 - Muhtemel ADVhastalığı

Araştırma konuları: 😊

- ADV-spesifik T hücre
- Multispesifik CTL
- Konjuge antiviraller

Ensefalit etkenleri

- Seroloji:virus spesifik IGM(BOS) (A-III).
- NAT(PCR gibi) (A-III). Negatif sonuç ekarte ettirmez.
- Ensefalitte Herpes simplex PCR mutlaka (A-III). 3-7 gün sonra tekrarlanmalı(B-III).
- BOS viral kültürü önerilmiyor
- Beyin biyopsisi rutin kullanılmaz ancak etken bilinmeyen acyclovire rağmen kötüleşen olgularda (B-III).

Ensefalit etkenleri

Etyoloji

- Bağışıklığı baskılanmış bireyde:
- Varicella zoster virus
- Cytomegalovirus
- Human herpesvirus 6
- West Nile virus
- HIV
- JC virus

Ensefalit etkenleri

- BOS PCR:
 - CMV, JC, HHV-6, WNV, HSV, VZV, EBV
- Cilt lezyonu da varsa HSV ve VZV için kültür, antijen ya da PCR
- HIV antikor
- BOSda WNV IgM

HHV-6

- İki HHV-6 tipi:
- HHV-6A ? disease
- HHV-6B: Çocukluk çağı döküntülü hastalığı:
 - Genellikle ilk iki yaşda
 - Rekürren infeksiyon:
 - post-HSCT Encephalitis
 - Geçikmiş engraftment
- Ensefalit :
 - Nadir (bazı serilerde %1-2)
 - Genellikle Transplantasyonu takiben 1-2 ay sonra
- *Wang, CID 1999; Zerr J Clin Virol, 2006; Seeley, 2008,*

HHV-6

- *Kromozomal integre HHV-6:*
- *%1*
- *Bulaş vertikal*
- *Yüksek persistan HHV-DNA düzeyi:
serumda/plazmada*
- *Aktif infeksiyon yok*
- *Tedaviye yanıt yok*

HHV-6

- ***Primer infeksiyon tanısı:***
 - *Serolojik: HHV-6 antikor tayini*
 - *Henüz HHV-6A ve B ayrımı mümkün değil*
- ***HHV-6 infeksiyonu:***
 - *HHV-6 DNA plazma veya serumda*
 - *CIHHV-6: Kromozomal integre HHV-6 ile karıştırılmamalı*

Febril Nötropenide HHV-6 tanı

- Serum /kan/plazma:Kantitatif PCR HHV-6 DNA(AII)
- Ensefalit:
 - MR veya EEG değişikliği ve BOS'da HHV-6(BII)
- HHV6 kemik iliği supresyonu:
 - Kanda HHV-6 DNA

BK/JC

- İnsanların 50% -90% infekte(10 yaş öncesi)
- Asemptomatik
- Sağlıklı kişilerin 5% - 20% de idrarla atılım
- HCT hastalarında sekonder replikasyon
- İdrarla atılım: 60% -80%

BK/JC

- BKV ile ilişkili hemorajik sistit (PVHC)
- HCT'lerde 5% -15% transplantasyon sonrası 3 - 6hafta sonra

Ayırıcı tanı: -Adenovirus/CMV

-erken dönemde urotoksik ajanlara
bağlı

BKV viruria : 10^7 üzeri viral yük (%20-80 hastada)

Sadece beşte birinde PVHC

BK/JC

- Polyomavirus ile ilişkili nefropati(PVAN):
- Kan
- Ve idrarda kantitatif DNA
(Renal transplant hastalarında)

Manual of Clinical Microbiology 10th ed. 2011



Teşekkür ederim

Prof Dr Gülden Yılmaz



CDC öneri derecelendirme

CDC Grading system used for ECIL 1 and ECIL 2,
and update of ECIL 3

Quality of evidence	Strength of recommendations
I Evidence from at least one well-executed randomized trial	A Strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit <i>Strongly recommended</i>
II Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments	B Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit <i>Generally recommended</i>
III Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports from	C Insufficient evidence for efficacy; or efficacy does not outweigh possible adverse consequences (e.g., drug toxicity or interactions) or cost of chemoprophylaxis or alternative approaches <i>Optional</i> D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome <i>Generally not recommended</i>