



**Gökhan Ertuğrul**

**Mustafa Salih Aksın**

Medipol University, İstanbul-Turkey

mdgertugrul@gmail.com; salihakinmd@gmail.com

DOI	<a href="http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2019.14.2.1B0070">http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2019.14.2.1B0070</a>	
ORCID ID	0000-0002-8351-4220	0000-0002-1309-6555
CORRESPONDING AUTHOR	Gökhan Ertuğrul	

## **KARACİĞER NAKLİ ALICILARINDA LATENT Epstein-Barr VİRÜS VE SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYON PROFLAKSİSİ**

### **ÖZ**

İmmünsüpresif ilaçlar karaciğer nakli alıcısını latent Epstein Barr virüs (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarının reaktivasyonuna yatkınlaştırır. Bu hastalara verilen profilaktik tedaviler, reaktivasyonun önlenmesi için çok önemlidir. Bu çalışmanın amacı, karaciğer nakli alıcılarında latent EBV ve CMV enfeksiyonlarının profilaksisini değerlendirmektir. Bu çalışma retrospektiftir. Çalışmada karaciğer nakli alıcılarının Nisan 2014-Nisan 2017 tarihleri arasında EBV DNA, CMV DNA ve profilaktik tedavi sonuçları ile incelendi. 170 alıcı hastaya proflaktik tedavi için Valgansiklovir verilmişti. 48 aylık takipte EBV ve CMV'nin herhangi bir reaktivasyonu tespit edilmedi. Valgansiklovir, karaciğer nakli alıcılarında latent EBV ve CMV enfeksiyonunun profilaktik tedavisinde başarılı görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer Nakli, Latent EBV Enfeksiyonu, CMV Enfeksiyonu, Proflaksi, İmmünsüpresif ilaçlar

## **PROPHYLAXIS FOR Epstein-Barr Virus AND CYTOMEGALOVIRUS LATENT INFECTION IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS**

### **ABSTRACT**

Immunosuppressive drugs predispose the liver transplant recipient to reactivation of latent Epstein-Barr Virus (EBV) and Cytomegalovirus (CMV) infections. Prophylactic therapies given to this patient are very important for prevention of infections. The aim of this study was to evaluate the prophylaxis latent EBV and CMV infections in liver transplant recipients. This study is retrospective. In this study, EBV DNA, CMV DNA and prophylactic treatment results of liver transplant recipients were examined between April 2014 and April 2017. 170 recipient patients were treated with Valgansiklovir prophylaxis. There was not reactivation of latent EBV and CMV infections during follow-up of 48 months. Valgansiklovir appears to be successful prophylactic treatment of latent EBV and CMV infections in liver transplant recipients.

**Keywords:** Liver Transplantation, Latent EBV Infections, CMV Infections, Prophylaxis, Immunosuppressive drugs

### **How to Cite:**

Ertuğrul, G. ve Aksın, M.S., (2019). Karaciğer Nakli Alıcılarında Latent Epstein-Barr Virüs ve Sitomegalovirüs Enfeksiyon Proflaksisi, **Medical Sciences (NWSAMS)**, 14(2):104-107, DOI: 10.12739/NWSA.2019.14.2.1B0070.



## 1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Karaciğer nakli sonrası en yaygın viral enfeksiyonlar Epstein Barr virüs (EBV) ve Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarıdır. Karaciğer nakli sonrası İlk 3 ay immünsüpresif tedavinin en yoğun uygulandığı periyot olup bu enfeksiyonlarda genellikle bu dönemde ortaya çıkarlar [1]. Herpes virus ailesinin tüm üyeleri gibi Epstein-Barr Virüs ve Sitomegalovirüste ilk enfeksiyonun geçirilmesinin ardından enfekte hücrelerde ömür boyu sürecek latent kalma özelliğine sahiptirler [2]. Yetişkin popülasyonun yaklaşık %60'ı bu virüslere maruz kalmıştır ve potansiyel enfeksiyon taşıyıcılarıdır [3 ve 4].

## 2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)

Karaciğer nakli sonrası görülen EBV ve CMV enfeksiyonları greft ve hasta sağkalımını azaltabilmektedirler. Bu çalışmanın amacı, karaciğer nakli alıcılarında latent EBV ve CMV enfeksiyonları için kullanılan profilaktik tedaviyi değerlendirmektir.

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM (MATERIALS AND METHODS)

Nisan 2014 ile Nisan 2017 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Organ Nakli Bölümü'nde karaciğer nakli yapılan 170 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, etiyoloji, CHILD skoru, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoru, latent EBV ve CMV enfeksiyonu için verilen profilaktik tedavi ve latent EBV ve CMV reaktivasyonu incelendi. Hastalara karaciğer nakli sonrası standart immünsüpresif tedavi olarak ömür boyu kullanılacak Kalsinörin İnhibitörleri (Takrolimus veya Siklosporin), ilk bir yıl kullanılacak Mikofenolat Mofetil, ilk altı ay kullanılacak Prednizolon başlandı. Hastalara EBV ve CMV proflaksisinde standart olarak nakil sonrası ilk 100 gün 900 miligram/gün Valgansiklovir verildi. Hastalar karaciğer nakli sonrası taburculuklarından itibaren ilk ay haftada bir, ikinci ay onbeş günde bir, sonraki aylarda ise ayda bir kontrole geldi. Takiplerde EBV ve CMV reaktivasyonu düşünülen (karaciğer enzimlerinden Alanin Aminotransferez (ALT), Aspartat Aminotransferez (AST) yüksekliği ) hastalardan EBV DNA PCR, CMV DNA PCR gönderildi ve gereklilik durumunda karaciğer biopsisi yapıldı. İstatiksel analiz için normal dağılımlı sürekli değişkenler ortalama±Standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise yüzde ve sayı olarak verildi.

## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA (RESULTS AND DISCUSSION)

Nisan 2014 ile Nisan 2017 tarihleri arasında merkezimizde 170 hastaya karaciğer nakli yapıldı. Hastaların takip süresi ortalama 39 (6-48) aydı. Hastaların yaş ortalaması 56.5 (25-72 ) yıl idi. Hastaların 119'u (%70) erkek, 51'i(%30) kadın idi. Hastaların CHILD skoru ortalaması 9 (6-12), MELD skoru ortalaması 17 (7-36) idi. Takipleri sırasında karaciğer enzimleri (ALT, AST)yükselen 17 hastada EBV DNA ve CMV DNA gönderildi, gereklilik durumuna göre trucut karaciğer biopsisi yapıldı. Tüm bu hastalarda latent EBV ve CMV enfeksiyon reaktivasyonu saptanmadı. Hastalarda karaciğer enzim (ALT, AST) yüksekliği yapabilecek diğer nedenler (Akut rejeksiyon, Hepatik arter trombusu, Portal ven darlığı, HBV nüksü gibi) saptandı. Son dönem karaciğer hastalığının etkin tek tedavi yöntemi karaciğer naklidir. Karaciğer nakli sonrası tüm hastalara standart olarak immünsüpresif tedavi başlanmaktadır. Özellikle İlk 3 ay immünsüpresif tedavinin en yoğun uygulandığı dönemdir. Nakil sonrası dönemde kullanılan immünosüpresif rejimin yoğunluğu, hastanın genel immün durumunun belirlenmesinde önemli bir rol oynar [5 ve 7]. Bu dönemde EBV ve CMV enfeksiyonlarının sıklığı artmaktadır [1]. Merkezimizde karaciğer nakli sonrası hastalara standart immünsüpresif tedavi olarak



ömür boyu kullanılacak Kalsinörin İnhibitörleri (Takrolimus veya Siklosporin), ilk bir yıl kullanılacak Mikofenolat Mofetil ve ilk altı ay kullanılacak olan Prednizolon başlanmaktadır.

Karaciğer nakli sonrası latent CMV enfeksiyonunun reaktivasyon oranı %20-30 arasındadır [8]. Sitomegalovirüs enfeksiyonunun ortak belirtileri ateş, halsizlik, eklem ağrıları, kemik iliği baskılanmasına bağlı ve trombositopeni ve lökopenidir. Ayrıca hepatit, gastroenterit, özofajit, kolit, retinit, interstisyel pnömoni, ensefalit, nefrit, miyokardit ve pankreatit yapabilir [9 ve 10]. EBV enfeksiyonu CMV' ye göre daha az sıklıkla görülsede post transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) zemininden gelişen B hücreli malign lenfoma nedeniyle çok daha korkulan bir tablodur. EBV kontrolsüz B lenfosit proliferasyonu üzerinden PTLD ye neden olur. EBV ye bağlı PTLD oranı %1-10 arasındadır [8]. PTLD gelişen hastalarda %60-80 EBV pozitifliği saptanmaktadır [11 ve 12]. Karaciğer nakli yapılan hastalarda kanser gelişme riski normal popülasyonun 2-5 katı fazladır. Bunlarında %30-40'ını EBV ilişkili malignensiler oluşturur [13]. Karaciğer nakli sonrası özellikle ilk 3 ay verilen profilaksisinin, EBV ve CMV hastalığının hem insidansını hem de şiddetini azaltmada yararlı olduğunu gösterilmiştir. EBV ve CMV profilaksisi için intravenöz Gansiklovir veya oral Valgansiklovir kullanılmaktadır. Bazı merkezler her iki ilacın kombinasyonunu birlikte kullanmaktadır. Günde 900 miligram oral Valgansiklovir, 5 miligram/kilogram'lık intravenöz Gansiklovire eşdeğerdir. Ancak oral form daha toksiktir. Özellikle CMV enfeksiyonunda gastrointestinal sistemin etkilenmesi oral Valgansiklovir biyoyararlanımını azaltmaktadır [14 ve 15]. Merkezimizde tüm hastalarımıza karaciğer nakli sonrası ilk yüz gün, günde 900 miligram tek doz olacak şekilde Valgansiklovir verilmektedir. EBV ve CMV hastalığının tanısında EBV DNA PCR, CMV DNA PCR ve altın standart olan doku biopsisi kullanılır [16 ve 17]. Merkezimizde takipleri sırasında karaciğer enzimleri (ALT, AST) yükselen 17 hastada EBV DNA ve CMV DNA gönderildi, gereklilik durumuna göre trucut karaciğer biopsisi yapıldı. Tüm bu hastalarda latent EBV ve CMV enfeksiyon reaktivasyonu saptanmadı. Çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttur. Bunlar çalışmanın retrospektif olması ve vaka sayısının az olmasıdır.

##### **5. SONUÇ VE ÖNERİLER (CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS)**

Tartışma kısmında belirtilen sınırlamalara rağmen, karaciğer nakli alıcılarında latent EBV ve CMV enfeksiyonlarının proflaktik tedavisinde tek başına Valgansiklovir başarılı görünmektedir. Karaciğer nakli sonrası verilen proflaktik Valgansiklovir tedavisi ile bu fırsatçı enfeksiyonların görülme oranları azalmakta, böylelikle greft ve hasta sağkalım oranlarının bu enfeksiyonlara bağlı olarak azalması engellenebilmektedir.

##### **KAYNAKLAR (REFERENCES)**

1. Stratta, R.J., Pietrangeli, C., And Baillie, G.M., (2010). Defining The Risks for Cytomegalovirus Infection and Disease After Solid Organ Transplantation. *Pharmacotherapy*, 30:144-157.
2. Beam, E. and Razonable, R.R., (2012). Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation: Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*, 14:633-641.
3. Razonable, R.R. and Paya, C.V., (2003). Herpesvirus Infections in Transplant Recipients: Current Challenges in The Clinical Management of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections. *Herpes*, 10:60-65.



4. Cannon, M.J., Schmid, D.S., and Hyde, T.B., (2010). Review of Cytomegalovirus Seroprevalence and Demographic Characteristics Associated with Infection. *Rev Med Virol*, 20:202-213.
5. Atabani, S.F., Smith, C., Atkinson, C., Aldridge, R.W., Rodriguez-Perálvarez, M., Rolando, N., et al., (2012). Cytomegalovirus Replication Kinetics in Solid Organ Transplant Recipients Managed By Preemptive Therapy. *Am J Transplant*, 12:2457-2464.
6. Razonable, R.R. and Humar, A., (2013). Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*, 13:93-106.
7. Manuel, O., Kralidis, G., Mueller, N.J., Hirsch, H.H., Garzoni, C., Van Delden, C., et al., (2013). Impact of Antiviral Preventive Strategies on the Incidence and Outcomes of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*, 13:2402-2410.
8. Winston, D.J., Emmanouilides, C., and Busuttil, R.W., (1995). Infections in Liver Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*, 21:1077-1091.
9. Stratta, R.J., Shaefer, M.S., Markin, R.S., Wood, R.P., Kennedy, E.M., Langnas, A.N., et al., (1989). Clinical Patterns of Cytomegalovirus Disease After Liver Transplantation. *Arch Surg*, 124:1443-1450.
10. Paya, C.V., Hermans, P.E., Wiesner, R.H., Ludwig, J., Smith, T.F., Rakela, J., et al., (1989). Cytomegalovirus Hepatitis in liver Transplantation: Prospective Analysis of 93 Consecutive Orthotopic Liver Transplantations. *J Infect Dis*, 160:752-758.
11. Morscio, J., Dierickx, D., and Tousseyn, T., (2013). Molecular pathogenesis of B-cell Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: What do We Know so far?, *Clin. Dev. Immunol*, 1508359
12. Yoon, S.O., Yu, E., Cho, Y.M., Suh, C., Kim, K.M., Han, D.J., et al., (2012). Post-transplant Lymphoproliferative Disorders: Clinicopathological Analysis of 43 Cases in a Single Center, 1990-2009, *Clin. Transplant*, 26:67-73.
13. Caillard, S., Porcher, R., Provot, F., Dantal, J., Choquet, S., Durrbach, A., et al., (2013). Post-transplantation lymphoproliferative Disorder After Kidney Transplantation: Report of a Nationwide French Registry and the Development of a New Prognostic Score, *J. Clin. Oncol*, 31:1302-1309.
14. Razonable, R.R. and Humar, A., (2013). The AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Am J Transpl*, 13:93-106.
15. Hopwood, P.A., Brooks, L., Parratt, R., Hunt, B.J., Bokhari, M., Thomas, J.A., et al., (2002). Persistent Epstein-Barr Virus Infection: Unrestricted Latent and Lytic Viral Gene Expression in Healthy Immunosuppressed Transplant Recipients, *Transplantation*, 74:194-202.
16. Engels, E.A., Pfeiffer, R.M., Fraumeni, J.F. Kasiske, B.L., Israni, A.K., Snyder, J.J., et al., (2011). Spectrum of Cancer Risk among US Solid Organ Transplant Recipients, *JAMA*, 306:1891-1901.
17. Kotton, C.N., Kumar, D., Caliendo, A.M., Asberg, A., Chou, S., Danziger-Isakov, L., et al., (2013). Updated International Consensus Guidelines on The Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation*, 96:333-360.