



**İmmüdüşkün Hasta Pnömonisi (İPA)
Ali MERT (6-2018)**

**Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD / Enfeksiyon Hastalıkları AD**



Pnömonilerin epidemiyolojik sınıflaması:

- 1-Toplumda edinilmiş pnömoni (TEP)
- 2-Hastanede edinilmiş pnömoni (HEP)
- 3-Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP)
- 4-İmmüdüşkün hasta pnömonisi (İHP) (Rehber yok)**

Rehberler

- 1-CAP ATS 1993
- 2-CAP IDSA/ATS 2007
- 3-HAP VAP Healthcare-AP IDSA/ATS Guideline 2005
- 4-HAP VAP IDSA / ATS Guideline 2016
- 5-CAP IDSA / ATS 2018 (yayınlanması bekleniyor)

İmmünyetersizlik 3 kategoriye (tip) ayrılır

- ◆ Nötrofil ilişkili immünyetersizlik (ciddi nötropeni, CGD)
 - ◆ Hücresel immünyetersizlik (CD4 <200)
 - ◆ Hümorale immünyetersizlik (IgG <500 mg/dl)
-
- İmmünyetersizlik izole olmaz; en az ikisi birlikte bulunur
 - Allojenik KHN de 3 immünyetersizlik birlikte görülmektedir

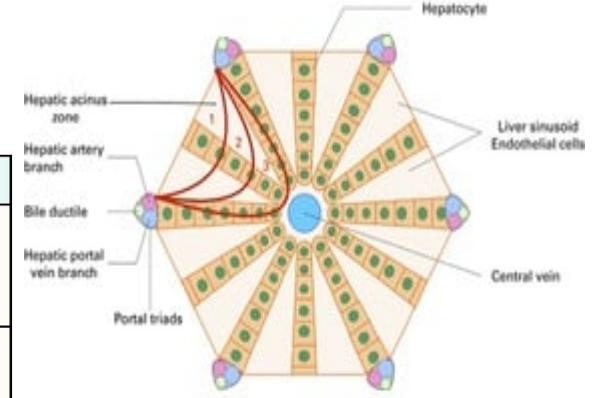
Allojenik HSCT yapılan hastalarda immüdüskünlük dönemleri ve fırsatçıl enfeksiyonlar

Nötropeni süresi (engrafman dönemi): İlk 1 ay

Lenfopeni süresi: İlk 6 ay

Hipogammaglobulinemi: İlk 12 ay

Phases of Predictable Immune Suppression and Associated Opportunistic Infections



SOS (VOD)

- **Sıklığı:**
Ensik Allojenik KHN: ~%15 (0-62)
AML: Daha az
Busulfan TVI (defibrotit profilaksi)
- **Görülme zamanı:**
Genellikle ilk 3 hafta içinde
- **Tanı: 2/3**
1-TB >2
2-HM veya sağ üst kadranda ağrı
3-Kilo alma (en önemlisi)
Bazal vücut ağırlığının >%2 si

	Engraftment	Day 60	Day 90	Day 180	1 year
Immune System Defects İmmünyetersizlikler	Neutropenia			//	//
		Lymphopenia			
		Hypogammaglobulinemia			
Transplant-related Factors Contributing to Infection Enfeksiyonu kolaylaştıran Tx ilişkili faktörler	Mucositis VOD Central line Thrombocytopenia				1-Mukozit 2-SOS 3-SVK 4-GVHD
		Idiopathic pneumonia			
		Acute GVHD	Chronic GVHD		
High Incidence Infections Yüksek insidanslı enfeksiyonlar	HSV	Adenovirus	CMV	VZV	
	Candida				1-FEN'ik atak 2-İFi 3-HSV / CMV
	Early aspergillus	Late aspergillus			
	Viridans group streptococci				
	Facultative gram negative				
	Coagulase negative staphylococci				
Low Incidence Infections			Encapsulated bacteria		
		Respiratory and enteric viruses (episodic, endemic)	Pneumocystis		
			Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease		
		Toxoplasma			
		Strongyloides Cryptosporidia			

Klinikte karşılaşılan; İmmüdüşkün hasta grupları

- ◆ Febril nötropenik hasta
- ◆ Kök hücre **transplantlı** hasta
- ◆ Solit organ **transplantlı** hasta
- ◆ HIV enfeksiyonlu hasta
- ◆ İmmünsüpressif ilaç kullanan hasta (**KS ve diğerleri**)
- ◆ MM / KLL / CVID / Anti-CD20 antikor (ritüksimap)

HIV'li hastalarda CD4 sayısına göre olası pnömoni etkenleri

CD4 >200/L

- Bacterial pneumonia (risk elevated with CD4 ↓)
- Tuberculosis (cavitation in upper lung field)
- Non-Hodgkin's lymphoma

CD4 <200

- Pneumocystis pneumonia **PJP AIDS döneminde (CD4<200) sık**
- Pulmonary cryptococcosis
- Tuberculosis (infiltrative shadows, mediastinal lymphadenopathy)

CD4 <100

- Kaposi's sarcoma
- Toxoplasmic pneumonia

CD4 <50 MAC , CMV pnömonisi ve İPA

- Cytomegalovirus pneumonia **CMV pnömonisi ise AIDS döneminde (CD4<50) nadir**
- Mycobacterium avium complex (pulmonary lesions only are rare)
- Pulmonary aspergillosis (rare) **İPA'da AIDS döneminde (CD4<50) nadir**
- Disseminated histoplasmosis (rare in Japan)
- Disseminated coccidioidomycosis (rare in Japan)

İmmüdüşkün hasta gruplarında

- En sık görülen enfeksiyonlar pnömonilerdir
- Bunun nedeni Akc'in solunum yoluyla girebilen birçok etkene açık olmasıdır

İmmüdüşkün hasta pnömonileri

Etiyoloji: **Fırsatçıl** etken altda yatan immüdüşkünlüğe göre değişir

- Konvansiyonel bakteriler: ~%50
- İmmüdüşkünlüğe bağlı fırsatçıl etkenler
 - 1-M tuberculosis: %1 (TB endemik olduęu bölgelerde fazla)
 - 2-N asteroides: %7
 - 3-CMV: %15
 - 4-P jirovecii: %8
 - 5-Aspergillus fumigatus: %15
- Ampirik AB hemen başlanır; 72 saat içinde yanıt alınamaz ise
- Fırsatçıl etkenlere karşı tanı işlemlerine başvurulur

İmmüdüşkün hasta pnömonisi: 2 tip Akc tutulumu

■ **Fokal tutulum:**

Opasite yani konsolidasyon ise (akut)→ Bakteriyal pnömoni **düşün**

Nodüler / Kitlesele ise (subakut-kronik)→ İPA, TB, Nokardiyoz **düşün**

Kaviteşeme var ise→ İPA, TB, Nokardiyoz, GNÇ (K. pneumoniae, P. aeruginosa) **düşün**

■ **Diffüz interstisyel tutulum:** PCP / CMV

İPA: Sunum planı

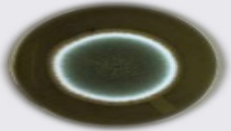
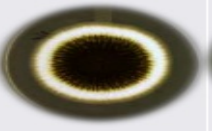
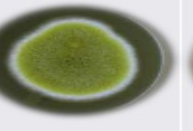

- **Tanımı / Etiyoloji**
- **Görüldüğü immüdüşkün hastalar**
- **Tanı**
- **Tedavi**

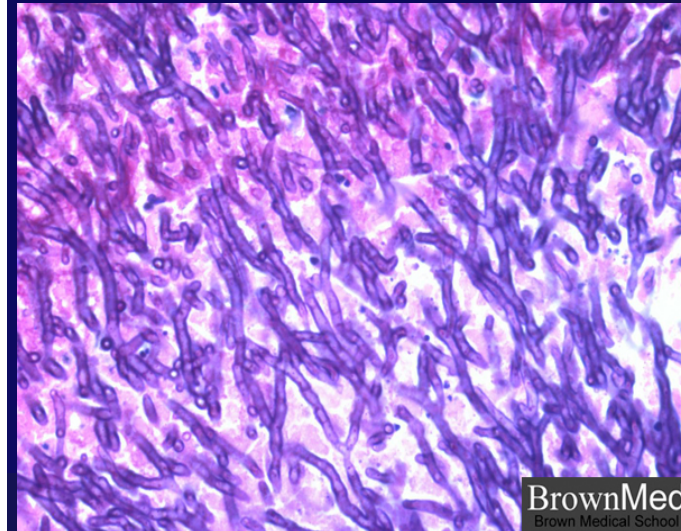
Aspergillus

- Doğanın florası ve >200 tür / Yaklaşık 20 tür insanda infeksiyon etkeni
- İnvazif infeksiyonların >% 90'ı (5 tür);
 - *A. fumigatus* (İPA'nın en sık nedeni; çapı en küçük)
 - *A. flavus*
 - *A. nidulans*
 - *A. niger*
 - *A. terreus* (AmB'e dirençli)

Küf tanısı: Koloninin makroskopik görünümü ve mikroskopik inceleme

Aspergillus dar açılı dallanan ve septalı hifler halinde görülür

	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. terreus</i>
Macroscopic morphology	<ul style="list-style-type: none">• Velvety or powdery• At first white than turning dark greenish to gray with a narrow white border.• Reverse white to tan	<ul style="list-style-type: none">• Woolly• At first white to yellow than turning black• Reverse white to yellow	<ul style="list-style-type: none">• Velvety• Yellow to green or brown• Reverse goldish to red brown	<ul style="list-style-type: none">• Usually velvety• Cinnamon brown• Reverse white to brown
Picture				

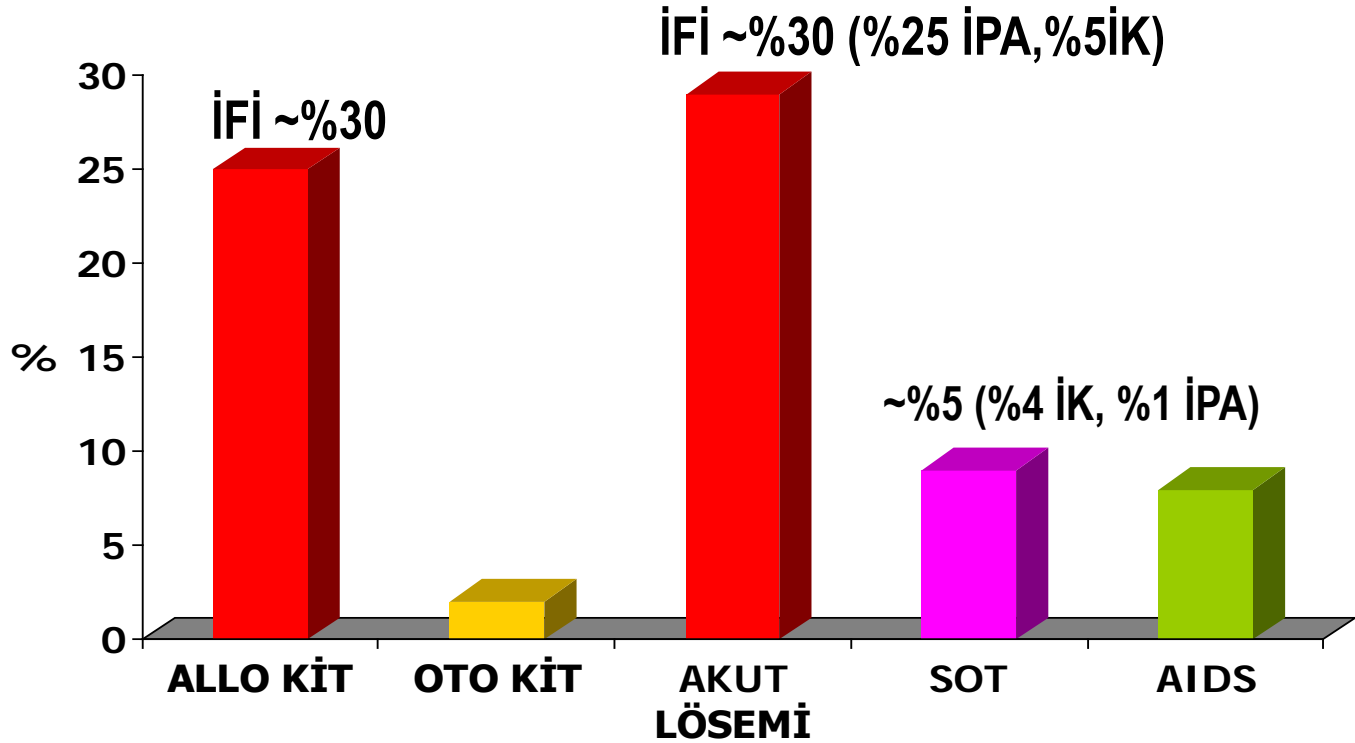


İPA: Sunum planı

- Tanımı / Etiyoloji
- **Görüldüğü immüdüşkün hastalar**
- Tanı
- Tedavi

İPA: Görüldüğü immüdüşkün hastalar

Sıklık sırasına göre: Akut lösemi > allojenik KİT > SOT > AIDS > Otolog KİT



İPA: Sunum planı

- Tanımı / Etiyoloji
- Görüldüğü immüdüşkün hastalar
- **Tanı**
- Tedavi

İPA: EORTC / MSG tanı kriterleri (Triat)

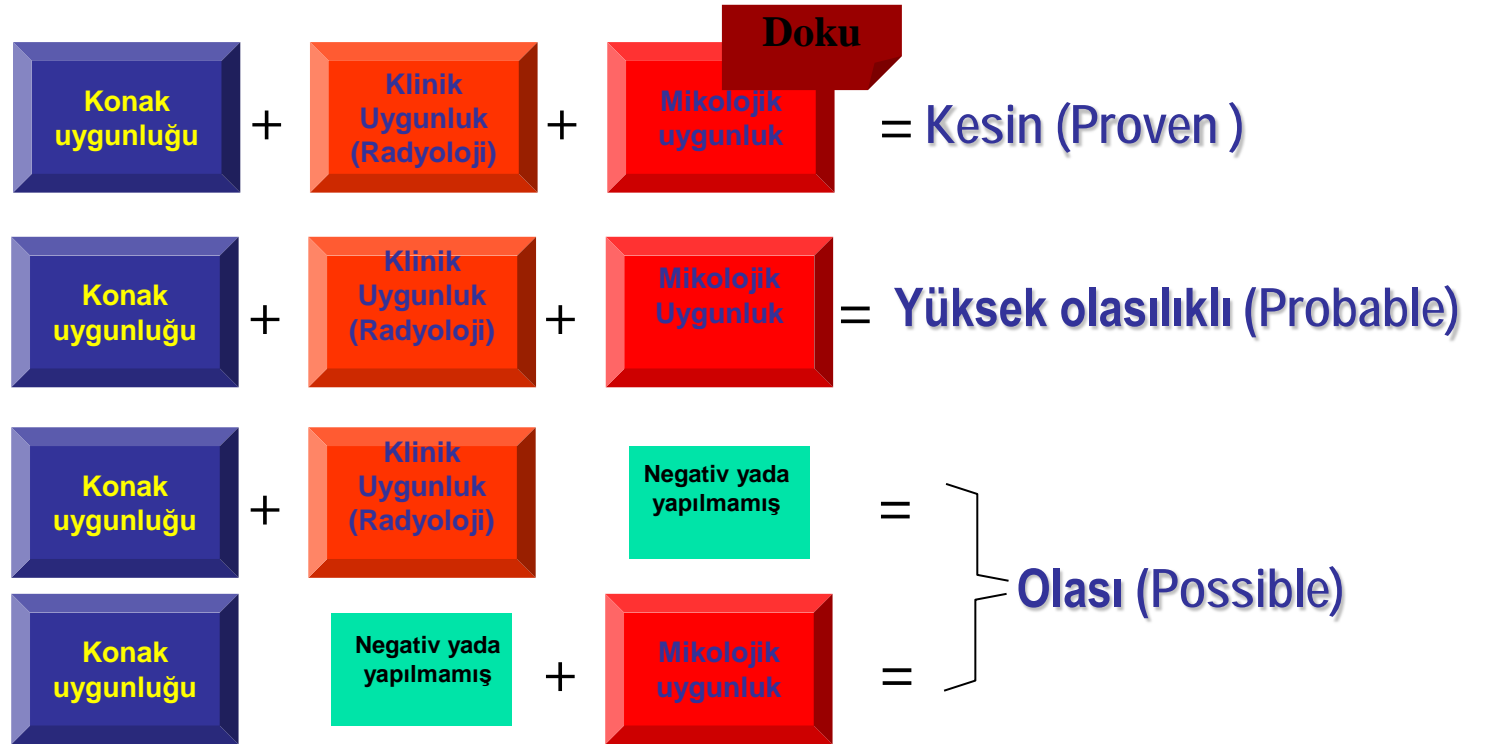
Uygun konak 'da

Klinik ve
Radyolojik

ve/veya mikolojik
uygunluk varsa

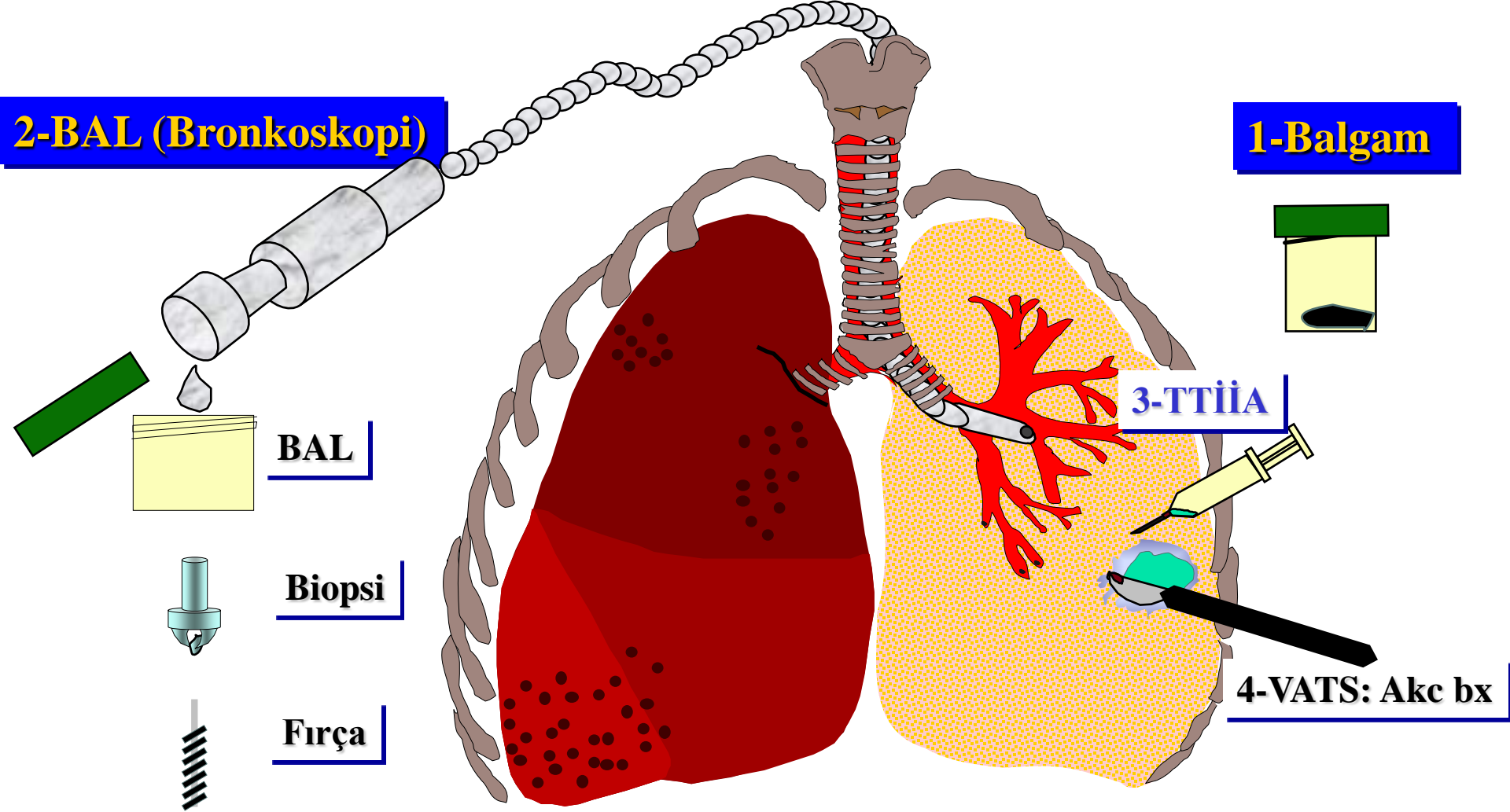
Pauwa et al .*Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21

İPA: Tanı (3P?)



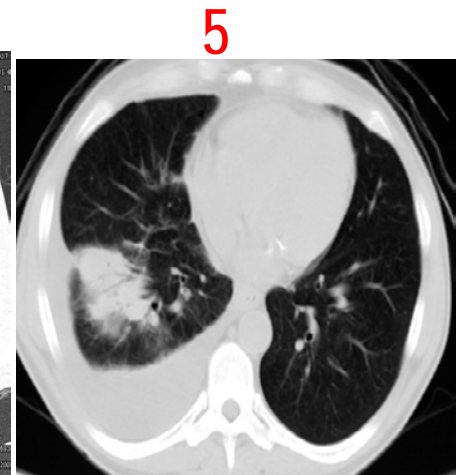
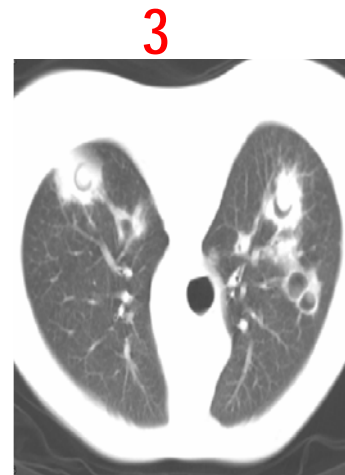
Mikolojik uygunluk: Balgam 'da hif ve BAL'da hif ve/veya GM
Serumda GM

İPA: Kültür ve patoloji için uygun klinik örnek



İPA Tanısı → Klinik kriter (İPA'da sadece Radyoloji klinik kriter olarak alınmış)

- Akc graf ile yetinilmez; kontrastsız toraks BT şart
- Lezyon damara yakınsa damarla ilişkisini belirlemek için kontrastlı toraks BT
- BT'de 4 bulgudan 1 nin varlığı
 - 1-Halosuz nodüller / kitleler
 - 2-Halo'lu nodüller / kitleler (Nötropeniklerde SOT'lulara göre daha özgül)
Ortası nekrotik ve etrafı konjestiyon
Anjiyoinvaziv patern: FEN'lilerde
Aeroinvaziv patern: SOT'lularda (Nötrofil var ve nekroz yok veya az)
 - 3-Yarım-ay bulgusu
 - 4-Kavite
 - 5-Opasite (hava bronkogramlı) (non-nötropeniklerde)



**AML KT
FEN atak
Ampirik AB: 7 gün
Ateş devam ediyor**

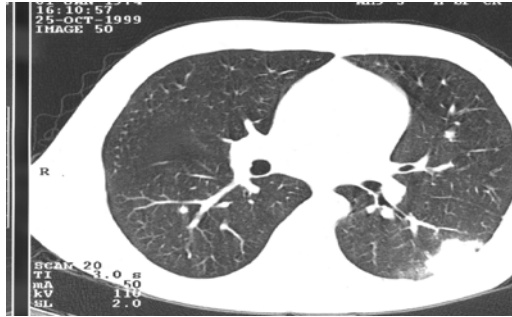
+

**Radyolojik
veya
Klinik
uygunluk**

+

**Mikrobiyolojik
uygunluk**

Öksürük / Yan ağrısı / Hemoptizi

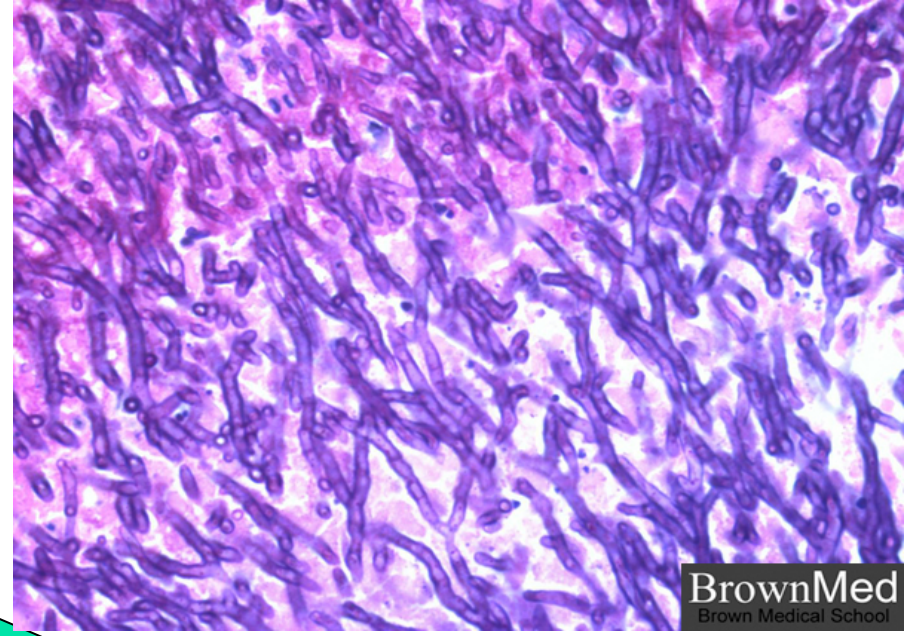
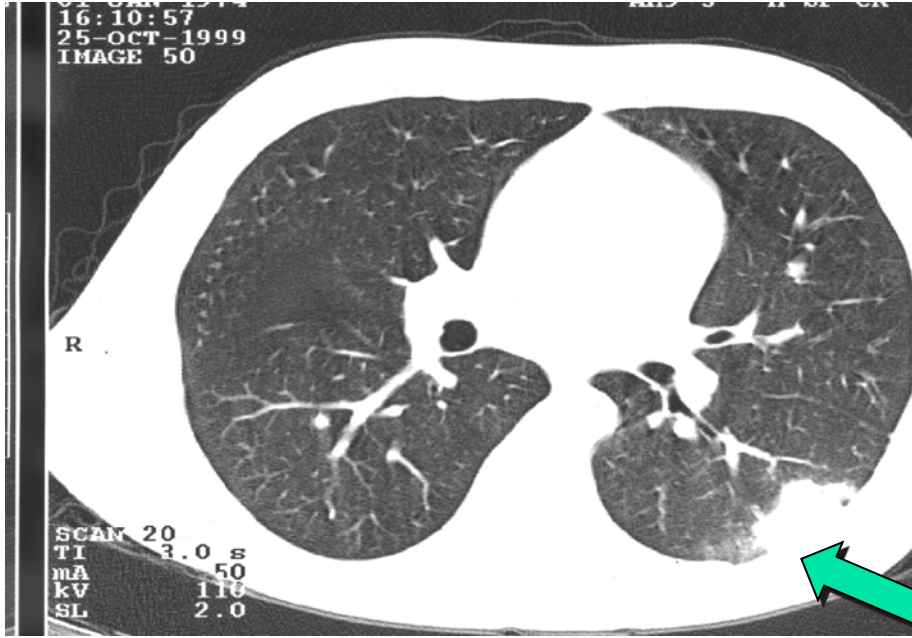


BT'de tabanı plevraya dayalı opasite

**Balgam: Ardışık 2 tane
Direk bakı (Gram) ve kültür
Kültür: Rutin besi yerinde ürer
BAL (tek): Direkt bakı ve kültür/ GM
Doku: Patoloji
Serum: Nötropeniklerde: GM (2/7)
Non-nötropeniklerde: Hayır
GM: Serum ve BAL (≥ 0.5 / ≥ 1 ODI)
BDG: Panfungal (Kriptokok/Mukor dışı)**

EORTC / MSG ölçütlerine göre → Bu olgu olası İPA

Akc doku örneđi: Histopatolojik tanı



TTİAB veya VATS'la örnek alınabilir
Dokuda hifler görülür veya üretilirse
Tanı: Kesin İPA'dır

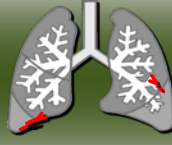
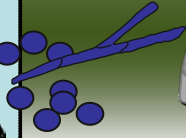
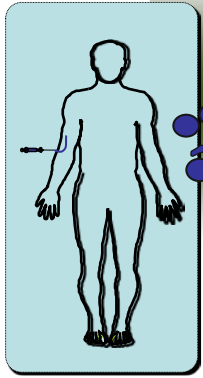
Alınan örneklerin direkt mikroskopik incelemesinde;
1-Aspergillus / Fusarium: Dar açılı dallanan ve septallı hifler
2-Mukor: Dik açılı dallanan ve septasız hiflerin

İPA Tanısı → Mikolojik kriter EORTC/MSG ölçütlerine göre (2008)

- Direkt testler: Direk mikroskopi veya kültür veya sitoloji
Balgam / BAL / Sinüs debriman örneğinde
Doğrudan küflerin (hiflerin) gösterilmesi veya
Kültürde küflerin üretilmesi (Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes, Scedosporium spp)
- İndirek testler: GM ve BDG bir Aspergillus duvar polisakkartidir (antijen)
Aspergilloz: Serum, plazma, BAL, BOS'da GM antijen tayini
FEN'iklerde serum ve BAL GM antijen tayini (≥ 0.5 vs ≥ 1 ODI olması anlamlı)
Non-nötropeniklerde serumda bakılmaz; BAL da bakılır
Serumda Beta-d-glükan (BDG) tayini: Panfungal dir
Cryptococcus spp. ve Zygomycetes hariç (ekinokandin etkisizdir)
- Hemokültür:
Aspergillus üremesi aksi kanıtlanmadıkça kontaminasyondur (A. terreus hariç)

İPA: Yüksek riskli FEN'ik hastada ne zaman görülmektedir ? Ampirik AB'ğe yanıtız olgularda 7. günlerde

Uygun konak

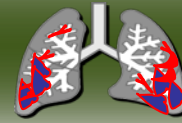


Radyolojik kriter

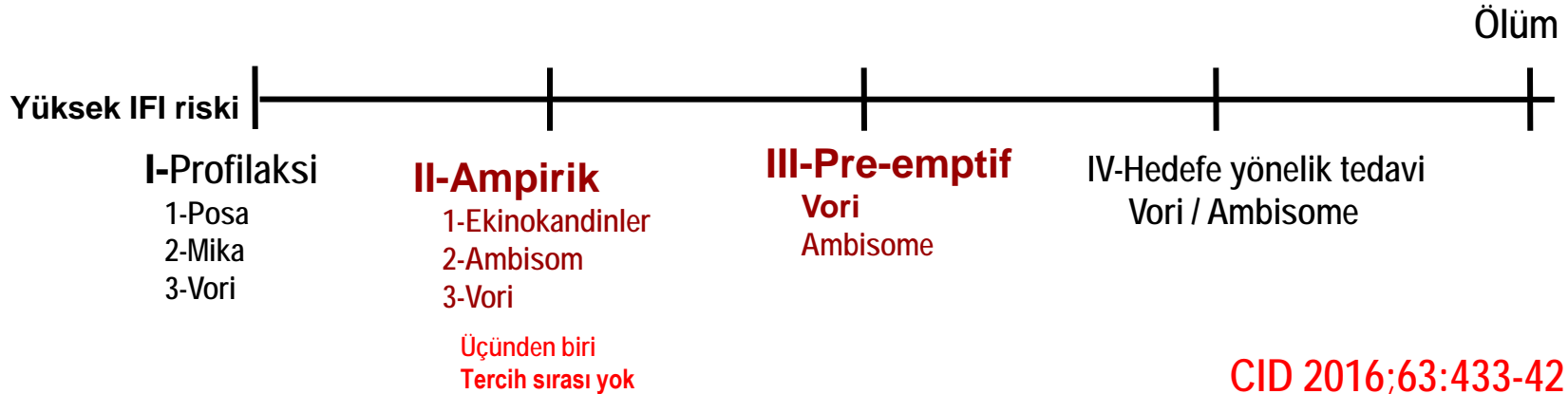
GM



Doku



Mortalite oranı \geq %50



İPA: Sunum planı

- Tanımı / Etiyoloji
- Görüldüğü immüdüşkün hastalar
- Tanı
- **Tedavi**

Antifungallerin mantarda etki yerlerine göre sınıflaması (etki mekanizması)

3-Polien'ler (AmB)

BDG: B-D-glukan hücre duvarı
Candida larda/duvarın ~%50 si BDG
insan hücresinde yok
İnsanda daha az toksik olma nedeni

Ergosterol
Hücre membranı

Ergosterol

Sterol-demetilaz

2-Azol'ler

Lanesterol

Beta glukan sentaz
enzim kompleksinin
Fks bölümü
Fks genleriyle kotlanır

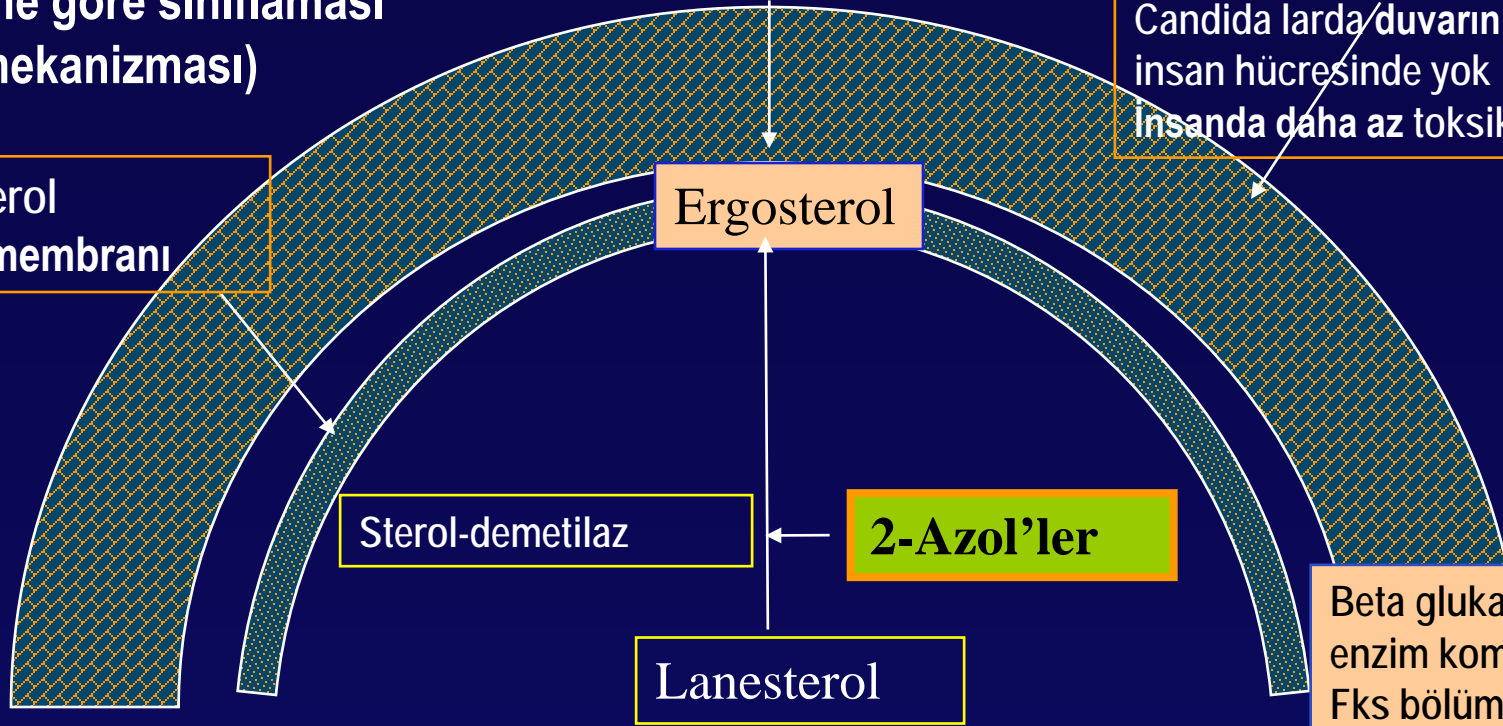
Ekinokandinler;

Kandidalarda fungisidal etki gösterir (tüm duvarda BDG sentezini azaltır)

Küflerde fungistatik etki gösterir

Küflerde sadece hifin uç ve dallanan noktasında BDG sentezini azaltır (diffüz değil)

1-Ekinokandin'ler



ECIL-6 2017: İPA tedavisi

	Grade	Comments
Voriconazole ^a	A I	Daily dose: 2x6 mg/kg on day 1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral therapy: C III)
Günlük pratikte anlamı preemtif tedavidir Olası ve yüksek olasılıklı İPA olgularıdır		
Isavuconazole	A I	As effective as voriconazole and better tolerated
Liposomal amphotericin B	B I	Daily dose: 3 mg/kg
Amphotericin B lipid complex	B II	Daily dose: 5 mg/kg
Amphotericin B colloidal dispersion	C I	Not more effective than d-AmB but less nephrotoxic
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	
Combination voriconazole ^a + anidulafungin	C I	
Other combinations	C III	
Recommendation against use		
Amphotericin B deoxycholate	A I	Less effective and more toxic

IDSA 2016 Aspergilloz Rehberi: İPA tedavisi

- **İlk tercih**→ **Vori** (Tedavi süresi:6-12 hf) (**Kuşkulanılınca hemen başlanmalıdır**)
- **Seçenekler**→ Liposomal AmB, isavukonazol
- **Seçilmiş olgularda:** Vori + Ekinokandin kombinasyonu düşünülebilir
Prelinik çalışmalarda; polien veya azol + ekinokandin kombinasyonu Aditif veya sinerjistik etki göstermiştir (bu sonucun yorumu bilinmiyor)
- Ekinokandinler kurtarma tedavisinde (kombine verilebilir)
- İPA'sı tam tedavi edilenlerde tekrar immünsüpresyon gerekirse rekürrensi önlemek için sekonder profilaksi başlanır
- AmB nin aerosol formülasyonları profilaksi de verilebilir

Azoller IA önlenmesinde ve tedavisinde tercih edilen antifungaldir

CID 2016;63:433-42

Vorikonazol→ Tüm sıvılarla geçimli

FDA onayı Mayıs 2002 / Türkiye; Haziran 2005

■ Formları

Oral formu; 50 ve 200 mg'lık tablet (14 tab'lik kutu)

İV formu; 200 mg

■ Kullanımı

Beyaz liyofilize toz 19 ml enjeksiyonluk su ile sulandırılır

(20 ml elde edilmiş olur) (10 mg/ml)

200 ml izotonik veya dekstroza seyreltilip en az 2 saatte verilir

(saatte 3mg/kg olmalı)

Vorikonazol: İV tedavi dozu

- **Yükleme dozu;**
1.gün: her 12 saatte bir 6 mg/kg, IV (İA ve İK'da)
- **İdame dozu;**
İA'da: her 12 saatte bir 4 mg/kg, IV
ADK'da: her 12 saatte bir 3 mg/kg, IV
- İK'da vori yükleme dozu aynı
- Yalnız idame dozu düşük
- KDK'de kullanımı ile ilgili veri yok

Klinik yanıt: Minumum 7 gün

Parenteral tedavi: Minumum 2 hafta

Ardışık tedavi (oral tedavi):2.haftadan sonra

Toplam tedavi süresi: ≥ 1.5 ay (lezyonlar kaybolana kadar)

Mortalite: <%50

Vorikonazol: Oral tedavi dozu

(Yemeklerden 1 saat önce veya sonra alınmalıdır)

- **Yükleme dozu;**

1.gün: >40 kg 400 mg , oral, her 12 saatte bir
<40 kg 200 mg, oral, her 12 saatte bir

- **İdame dozu;**

>40 kg 200 mg , oral, her 12 saatte bir
<40 kg 100 mg, oral, her 12 saatte bir

Vorikonazol: Tedavi döneminde izleme

Başlangıçta ve periodik olarak

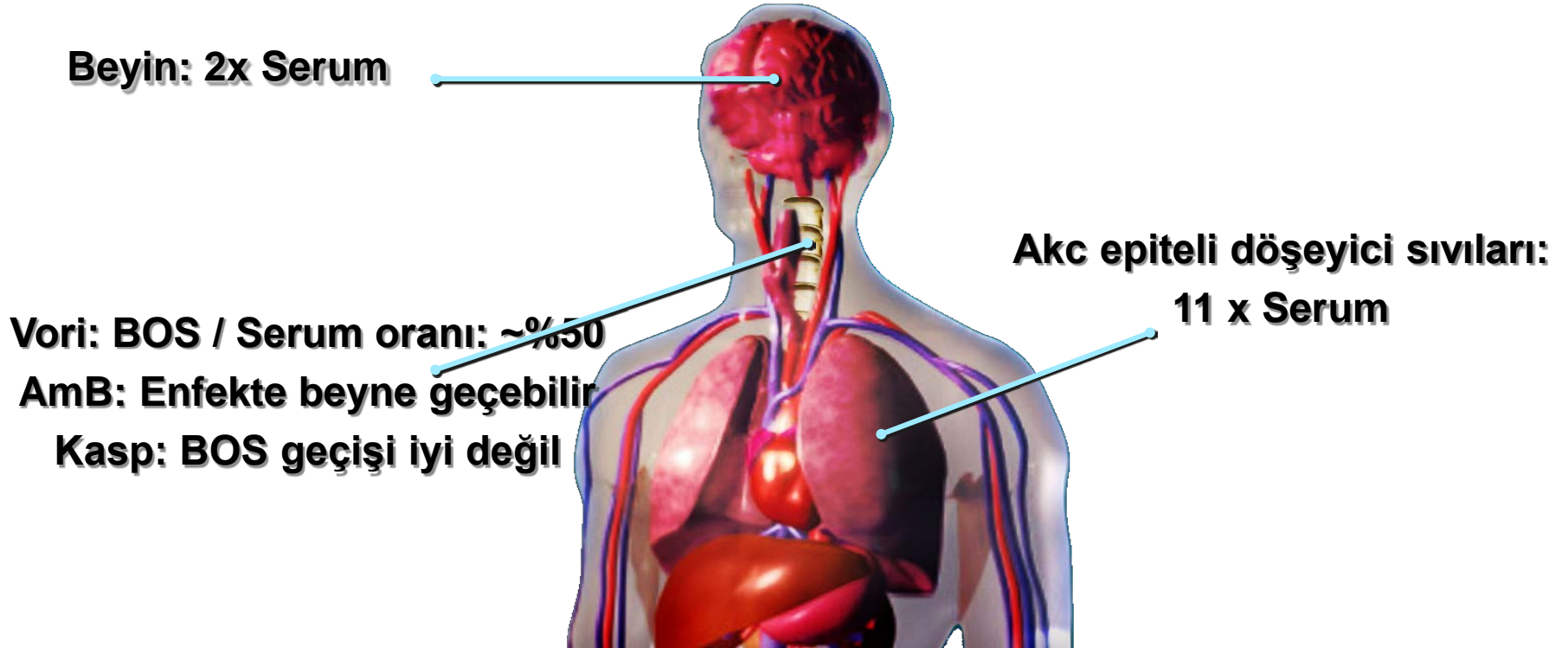
- KFT
- **Böbrek fonksiyonları**
- Elektrolitler (özellikle Ca, Mg, K)
- **Görme fonksiyonları (>1 ay tedavilerde, EMB gibi);**

Kırmızı-yeşil ayrımı

Görme keskinliği

Görme alanı

Vorikonazol: Doku / sıvı dağılımı iyi



Vori'un kararlı denge durumunda dağılım volümü 4.6 L/kg'dır.

Bu dokulara iyi dağılımın göstergesidir.

Sources: 1. Elter T, et al. Int J Antimicrob Agents. 2006;28:262–265. 2. Lutsar I, et al. Clin Infect Dis. 2003;37:728–732. 3. Capitano B, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:1878–1880.

Vori: QT uzaması / Aritmi

- QT interval prolongation has been associated with voriconazole use
- Rare cases of arrhythmia (including torsade de pointes), cardiac arrest, and sudden death have been reported, usually in seriously ill patients with comorbidities and/or risk factors (eg, prior cardiotoxic chemotherapy, cardiomyopathy [especially with concomitant heart failure], electrolyte imbalance, or concomitant QTc-prolonging drugs).
- Also use with caution in patients with potentially proarrhythmic conditions (eg, congenital or acquired QT syndrome, sinus bradycardia, or preexisting symptomatic arrhythmias); correct electrolyte abnormalities (eg, hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcemia) prior to initiating and during therapy.
- **Vori ile amiodoran kontrendike**

AB kullanımında genel prensipler-6: QTc aralığına etkiler

- QT aralığı kalp hızı ile değişiklik göstermektedir; bu nedenle QTc hesaplanmalı

Düzeltilmiş QT aralığı (QTc) (Bazzett eşitliği): <480 ms

Kritik değer QTc >500 ms

Bradikardilerde QT uzayabilir, taşkardilerde kısalabilir

- Uzun QT sendromu nedenleri

I-Herediter

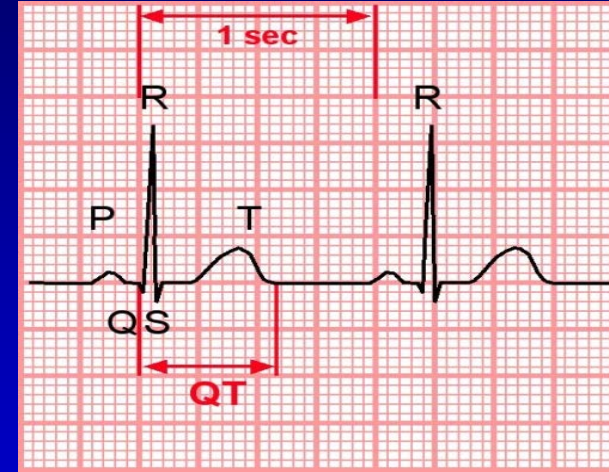
II-Edinsel 1-İlaçlar >%90 non-kardiyak ilaçlar

Anti-aritmikler, makrolitler, FQ , anti-malaryal, anti-histaminikler

2-Elektrolit bozukluğu (hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi)

3-Yapısal kalp hastalığı: KAH, KMP, kalp blokları-aritmiler ve amiloidoz

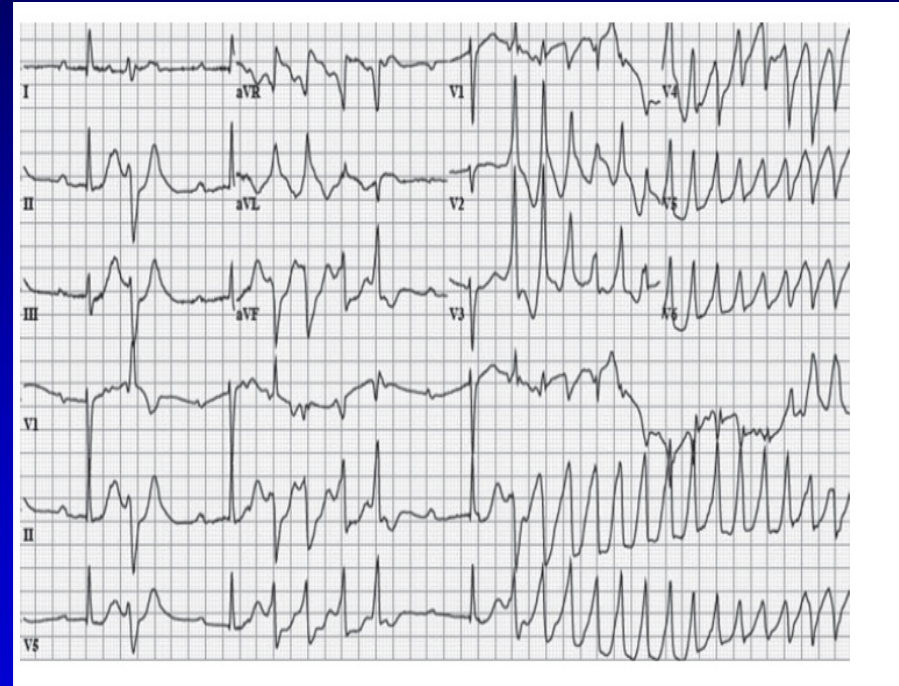
- Günlük pratikte: Kalp ilacı, kalp hastalığı sorulmalı (>65 Y yakınmazıs olsa da EKG)



Torsades de pointes:

Briasoulis et al. Cardiology 2011; 120: 103-110

- Genel toplumda insidansı: 1/1 milyon
- FQ'da sınıf etkisi olsa da
 Poaritmik potansiyelleri farklıdır
- Moksi > Levo > Gemi > Sipro



Olgu 70 YK: KAH ve 1.AV bloğu var. Tek doz (400 mg) IV moksifloksasin verilmesinden sonra Torsades de pointes gelişiyor (EKG)

Azoller: İlaç-ilaç etkileşimi

- Azoller:
İntestinal / Hepatik CYP3A4 sisteminin güçlü inhibitörüdür
- RİF: Tam tersi
İntestinal / Hepatik CYP3A4 sisteminin güçlü uyarıcısıdır

Vori: >%10 görülen yan etkiler

- **Görme bozukluğu;** ~%30
- **Raş;** ~%20
- **Hepatotoksisite;** <%20
- **Ateş;** ~%20
- **Bulantı / kusma / ishal;** ~%15

- **Vori alanların ~%15 inde tedavi yan etkiler nedeniyle kesilmiştir**

Anti-fungal ilaçların uygulanması

- **AmB-d** → %5 dekstroz 500 cc içine koy ve ~5 saatte perfüze et (1 mg/kg/gün)
L-AmB(Ambisome flk 50 mg) → %5 dekstroz 500 cc içine koy ve ~2 saatte perfüze et (3-5 mg/kg/gün)
Perfüzyonla ilişkili yan etki olursa 1 s önce premedikasyon yapabilirsin (paraasetamol+antihis / KS)
- **Vfend** → 200 mg flakon: Hem dekstroz hem de izotonikle uyumlu
Flakon 19 ml enjeksiyonlu su ile sulandırılır (20 ml eder)
200 ml izotoniğe 2 flk konur ~3 saatte perfüze edilir
Çözelti 24 saat 2-8 C saklanabilir
Yükleme dozu (ilk gün): 6 mg/kg günde 2 kere İV veya oral
İdame dozu: 4 mg/kg günde 2 kere İV veya oral
- **Candidas** → 70 ve 50 mg flk: 10 ml izotonik ile sulandırılır
200 ml izotonik içine konur ve 1 saatte perfüze edilir
Doz: İlk gün 70 mg , sonrası 50 mg / gün
- **Eraxis** → 100 mg flk
Yükleme dozu (ilk gün): 200 mg/gün: 200 ml izotonik içinde ~3 saatte ver
İdame dozu: 100 mg/gün: 200 ml izotonik içinde ~3 saatte ver
- **Mycamine** → 50 / 100 mg flk (Yükleme dozu yok)
200 ml izotonik içine konur ve 1 saatte perfüze edilir
≥40 kg: 50 100 mg /gün, 1 saatte perfüzyon (kısa olmaz) (her sıvı ile geçimli)
<40 kg: <4 aylık: 4-10 mg/kg/gün, >4 aylık: Doz 1-4 mg/kg/gün

P jirovecii (P carinii)

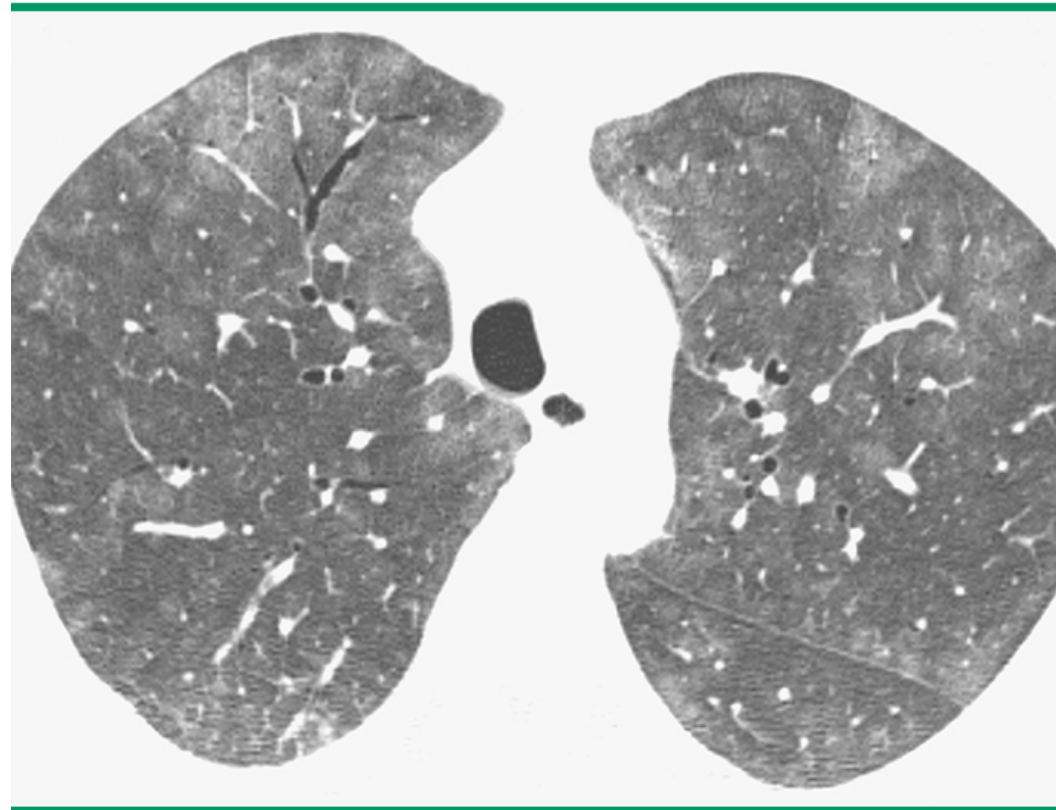
- Çocukluk döneminde Akc'lere **yerleşir ve latent kalır**
- **İmmüdüşkünlerde** rekative olur
- Alveolar hücrelerin (tip 1 pnömosist) **yüzeyinde çoğalır**
- Bu nedenle fungal **yük: BAL > İndüklenmiş balgam**
- Fungal **yük AIDS'lilerde daha fazladır**

PJP: Klinik → Akut veya subakut'dur

- Kuru öksürük ve eforda dispne tipiktir
- Eforda oksijen satürasyonunda **düşme olur**
- Ciddi hipoksiye **karşın** Akc oskültasyonu normal olabilir veya
- Belirgin selofan raller **işitilebilir**
- **Hasta iyileşse de** raller aylarca **kaybolmıyabilir**
- Alveolar-arteriyal PO₂ **gradianı artmıştır**
- **LDH yüksekliği (>300 IU/ml) saptanır**

PJP: Radyolojik paternler

- Ciddi hipoksiye karşın Akc grafisi normal veya hafif tutulmuş olabilir
- **EN sık:** Bilateral diffüz interstisyel tutulum paterni
Bilateral buzlu cam opasiteleri
- Nodüller, lobar konsolidasyon, üst lob opasiteri (bazen)
- En önemli ventilatör komplikasyonu spontan pnömotoraks'dır



PJP: Tanı

- **İndüklenmiş balgam: Duyarlılığı >%50**
Boya temelli tanı testleri:
Wright-Giemsa: Trofik form
Gomorinin metanamin silver ve Toludin mavisi: Kistik form
Metanamin silver: Tercih edilen boyama yöntemidir
- **BAL: 1-Boya temelli tanı testleri**
2-DFA
3-PCR; (-) ise PJP yok demektir
- **Transbronşik Akc Bx: D >%95**
Diğer tanı yöntemleri negatif ve yinede güçlü kuşku varsa
- **Serumda BDG: D / Ö: %95 vs %86 , NPD >%95**
- **PJP tedavisine yanıt alınması**

PCP tedavisi

- **Oral** tolere edenlerde
TMP-SMZ DS 3x2 tb /gün-21 gün
Pred: TMP-SMZ den 30 dk **önce başla**
40 mg x2/gün+5 gün
40 mg/gün/5 gün
20 mg/gün/11 gün
- Parenteral
TMP 15-20 mg/kg/gün IV (3x1)
Oral tolere **edince ardışık tedavi**
Pred
- Klindamisin + Primakin
- Atovaquan süspansiyon

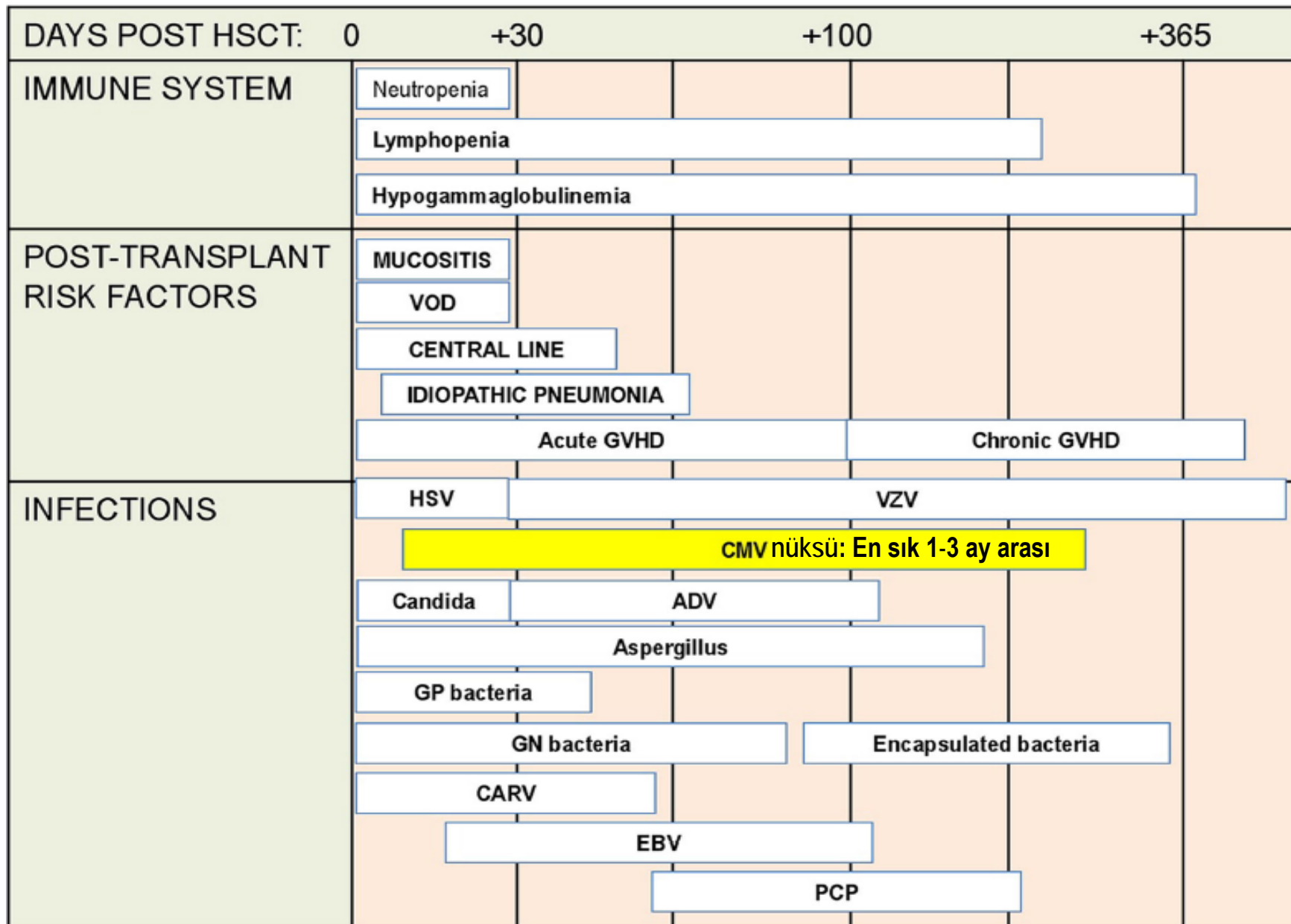


CMV hastalığı: Sıklık sırasına göre klinik formları

- **GIS tutulumu**
- **Pnömoni**
- **Hepatit**
- **Kİ süpresyonu**
- **CMV retiniti: AIDS'de en sık (Tanı sadece oftalmolojik muayene ile konulur)**

Styczynski J. Infect Dis Ther 2018;7:1-16

Allojenik HSCT lilerde posttransplant CMV pnömonisi en sık 1-3 ay arası



CMV pnömonisi: Olgu tanımı

Uygun konak

+

Klinik / Radyolojik
uygunluk

+

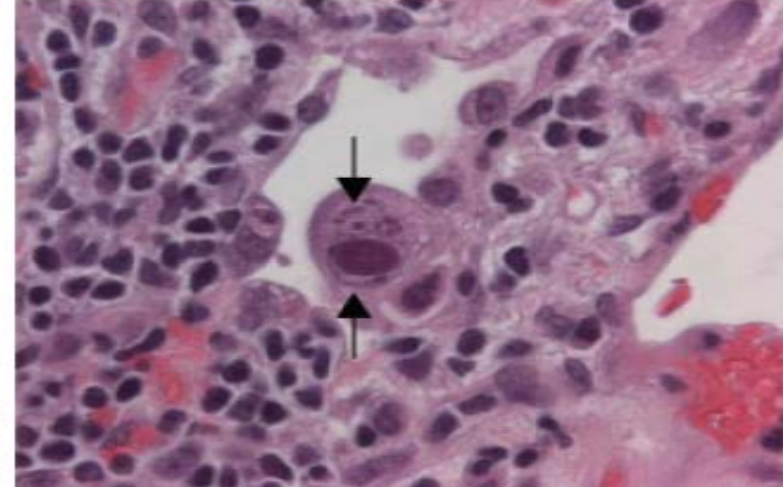
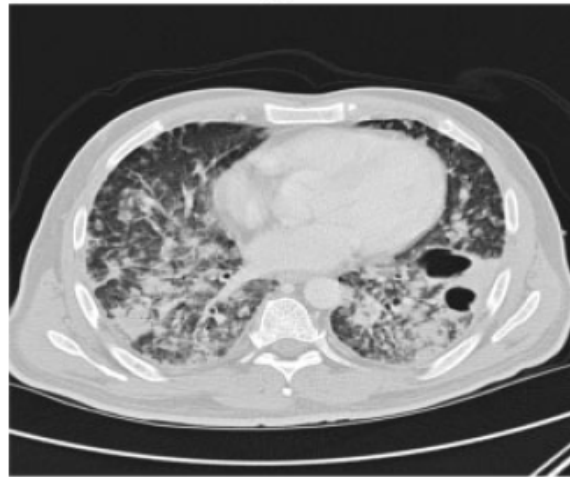
Histopatolojik/ Virolojik
uygunluk

Öksürük

- 1-Alojenik KHN'liler
En yüksek risk R (+) ise
1-3 ay arası
- 2-SOT'lular
En yüksek risk D (+) ise
1-3 ay arası
Akc Tx daha sık %50
- 3-Pred: >20 mg/gün>3 h
- 4-AIDS'liler (nadir)

Bilateral diffüz interstiyel patern
Buzlu cam görünümü
Küçük interstiyel nodüller
Genellikle alt lobları tutar
Genellikle PJP ile birlikte

- Kanda viral yük
- Doku histolojisi
HE veya İmmünohistokimyasal
- BAL: Viral yük standart değil
Viral atılma ve hastalığı ayırmaz

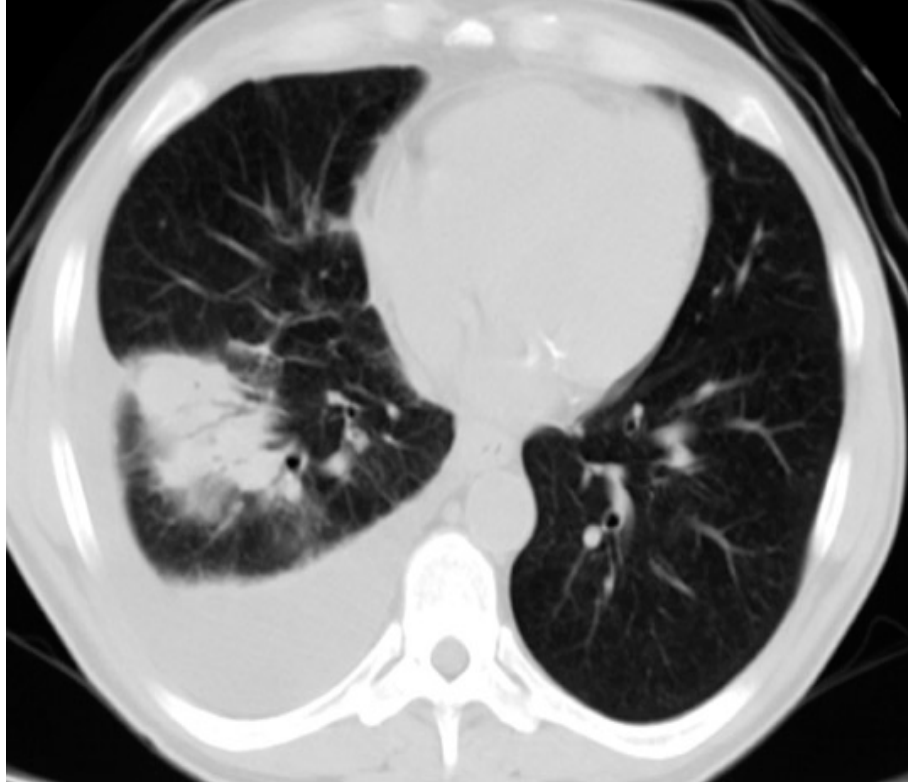


CMV pn6monisi:Tedavi

- **Gansiklovir İV: 5 mg/kg, g6nde 2 kez**
 - Klinik iyileşmeden sonra ardışık tedavi**
 - Oral valgansiklovir tb 900 mg x2/g6n**
 - Toplam tedavi s6resi: 3-6 hafta**
 - CMV DNA (-) olana kadar**
 - Cymevene uygulama: 500 mg flk**
 - %5dekstroz 500 cc içinde en az 1 saatte perf6ze et**
- **KHN'lilerin ciddi pn6monisinde**
 - CMV Ig veya İViG 6nerilse de mortaliteye katkısı yok**
- **Foskarnet İV: 90 mg/kg x2/g6n**
- **Sidofovir İV:5 mg/kg/ haftada bir**

Olgu 25YE : Akc nokardiyozu

- Yeni tanılı İTP olgusu
- 4 haftadır günde 60 mg prednizolon almakta
- Son 1 haftadır ateş ve balgamsız öksürük



KS'lere bağlı immüdüşkünlük

1-Yüksek düzeyli immüdüşkünlük: Pred >20 mg/gün >21 gün

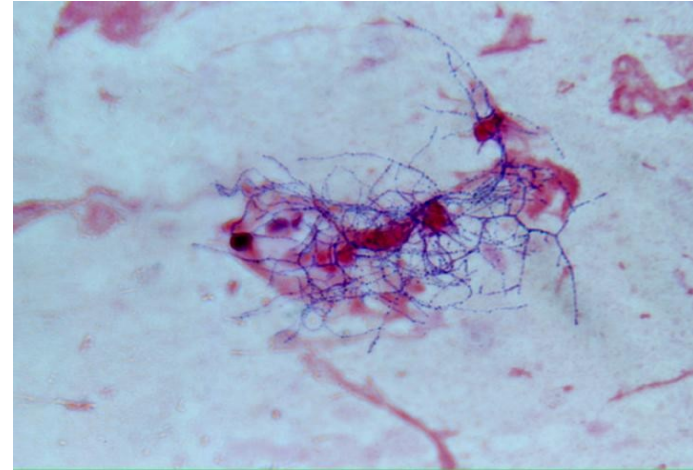
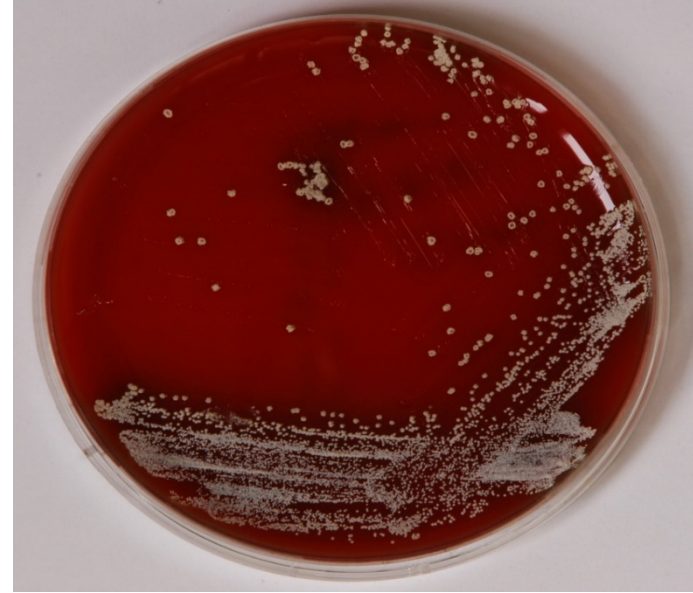
2-Orta düzeyli immüdüşkünlük: Pred >10 mg/gün >21 gün

3-Düşük düzeyli immüdüşkünlük: Pred <10 mg/gün, >21 gün

- Nötrofil fonksiyonu: Nötrofil fagositoz kapasitesi ve bakterisidal aktivitesi
- Nötrofil disfonksiyonu yapan nedenler: CGD,KS, DM, KBY (üremi), Dissemine Ca

Nokardiyoz: Etiyoloji

- *Nocardia* cinsi >50 türü var; ~%50'si insanda enfeksiyon yapar; en sık türler
1-*N. asteroides*
2-*N. brasiliensis*
- **Gram pozitif, dallanan, zayıf aside dirençli bakteri**
- **Modifiye EZN ile (%1 sülfirik asit) boyanabilir**
- **Aerobik, yavaş çoğalan (2gün-3 hafta)**
- **Olguların 2/3 immüdüşkün, 1/3 ü ise immünnormal**



Nocardia pnömonisi: Olgu tanımı

Uygun konak

+

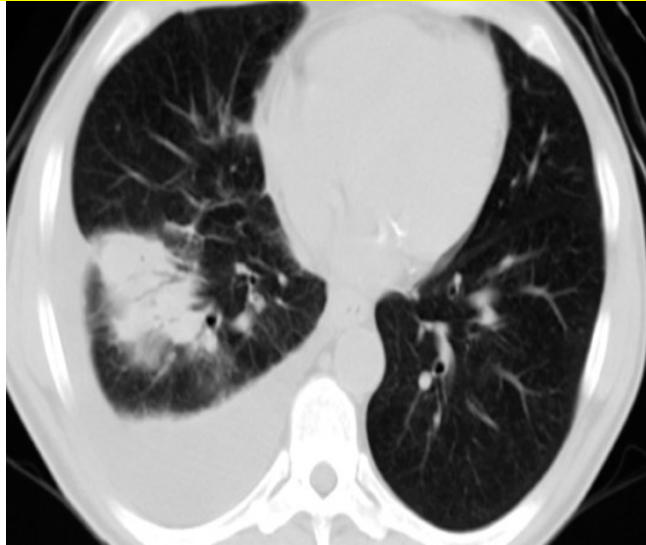
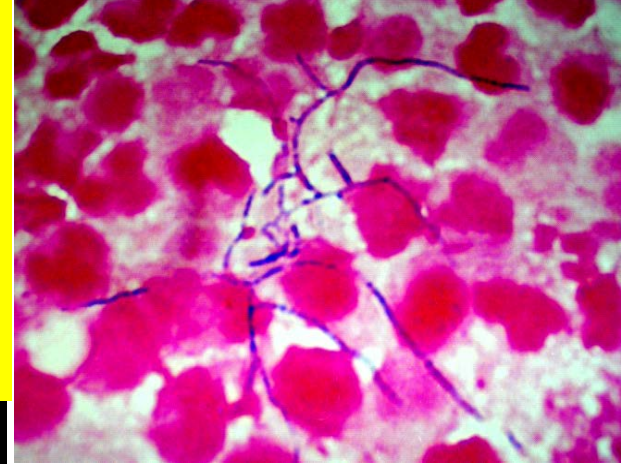
Klinik / Radyolojik
uygunluk

+

Mikrobiyolojik uygunluk

Hücresel
immüdüşkün konak

Kliniği: TB'a benzer (öksürük-balgam)
Akut/Subakut/Kronik pnömoni
Üst lobları da tutabilir
Alveolar / İnterstisyel tutulum
Konsolidasyon (hava bronkogramlı)
Abseler (Tekli veya çoklu)
Kavernler, nodüller
%25 olguda plörezi veya ampiyem



Nokardiyoz:

Pnömoni ve/veya Beyin absesi: Tedavi

- TMP-SMZ: 15 mg/kg/gün(2-4 doz) + İmipenem (4x500 mg)
- **Başlangıç tedavisi: 2 ay (İV)**
TMP/SMZ + İmipenem
- **İdame tedavisi:**
Akc nokardiyozu: 6 ay (oral) (monoterapi yeterli)
Beyin absesi eşlik ediyorsa: 12 ay
- **Klinik iyileşme: 7-10 gün**
- **Akc nokardiyozu: Mortalite % 10**

İlginiz için teşekkürler



Ben toprak oldum yoluna
Sen aşırı gözetirsin
Şu karşıma göğüs geren
Taş yürekli dağlar mısın

Karlı dağların başında
Salkım salkım duran bulut
Saçın çözüp benim için
Yaşın yaşın ağlar mısın

Vori: Triat yani major yan etkileri

- **Görme bozukluğu** **~%30**
- **Deri reaksiyonları** **~%20**
- **Hepatotoksisite** **<%20**

Vori: Görme bozukluğu (~%30)

- Görme algılamasında değişme veya artma; ~%30
- Fotofobi; ~%20
- Bulanık görme; ~%15
- Renkli görmede değişiklikler; ~%5
- Bu yan etkiler vori alınmasının ~30 dk'da oluşur
- Tedavinin kesilmesiyle ~ 30 dk içinde kaybolur
- **Bu yan etkiye bağlı ilacı bırakma oranı çok düşük; %0.5**
- >30 günden fazla süren tedavilerde bu yönden periyodik muayene yapılır

SOT: Antifungaller içinde ilaç etkileşiminde azoller önemlidir

Sık kullanılan immünsüpressif ilaçlar

- **Azoller: Güçlü intestinal/hepatik CYP3A4 inhibitörüdür**
- **Kalsinörin inhibitörleri +Anti-metabolitler + Pred**
- **Kalsinörin inhibitörleri: Siklosporin A / Takrolimus**
- **Anti-metabolitler: Azatioprin / Mikofenolat mofetil**
- **Azoller: Kalsinörin inhibitörlerinin serum düzeyini arttırır**
Prednizolonun serum düzeyini arttırır
- **Prenizolon: Kalsinörin inhibitörlerinin serum düzeyini azaltır**
- **Azoller / Prednizolon: Anti-metabolitlerle aralarında etkileşim yoktur**

Allojenik KİT'de kullanılan immünsüpressif ilaçlar (otolog'da kullanılmıyor)

Siklosporin (-1→6 ay) (GVHD yoksa; varsa uzayabilir)

+

MTX (1,3,6,11. günlerde 4 doz)

Pred: Siklosporine **bağlı** renal toksiste **gelişirse yerini alıyor**
GVHD geliştiğinde: 2 mg/kg/gün

Vorikonazol: İlaç etkileşimi

- CYP **substaratı**: CYP2C19 (major), CYP2C9 (major), **CYP3A4 (minor)**
- CYP inhibitörü: CYP2C19 (moderate), CYP2C9 (moderate), **CYP3A4 (strong)**
- **CYP3A4: İlaç metabolizmasından sorumlu ana CYP 'dir**
- **Birlikte kullanıldığında siklosporin serum düzeyini yükseltir**
- Serum düzeyine göre doz siklosporin **dozu azaltılır**
- MTX ve prednizoln ile **etkilşim yok**
- Metilprednizolon'un **serum düzeyini arttırır**
- Prednizolon CYP3A4 **substratıdır (minor)**

Vori: FK özellikleri

- Preparat: Tb, süspansiyon, IV (IV/oral uygulaması benzer bir FK özelliğe sahiptir)
- **Biyoyararlanım:** >%90 (aç karna alınmalıdır; tok alınırsa emilimi \geq %30 azalır) (yemekten 1 saat önce veya sonra)
- **Serum proteinlerine bağlanma:** ~ % 60
- **Cmaks** 3 μ g/ml (iV 1 saat, oral 2 saat)
- **Tüm aralıklar boyunca serum düzeyi:** 0.5-2.5 mcg/mL
- **AUC 0-24** 14 ve 10 mcg. saat/ml
- **T $\frac{1}{2}$ (yarılanma ömrü) ~ 6 saat (değişken)**
- **Metabolizma:** Kc'de CYP2C19 ve CYP3A4 ile (hem **substratı**, hem de inhibitör)
- **Child-Pugh A ve B: Yükleme dozu Tam, idame dozu: Yarı doz (%50) verilmelidir**
Child C: Çalışma yok
- **KBY'de: Oral (tam doz), IV formu, GFR < 50 ise verilmez (siklodekstrinden dolayı)**
Diyaliz (HD ve periton) / CRRT(CVVH,CVVHD,CVVHDF): Yükleme dozu 2x400 (1.gün) / İdame dozu:2x200/gün
- **TDM:Evet (hedef:1-5 mcg/ml):**
Kararlı serum düzeyi (steady state)'ne ulaşan kadar ilk 5 gün hergün ölçülür / Sonra düzenli aralıklarla ölçülür
- **Gebeler: Önerilmez (süte geçtiği bilinmiyor)**
- **Obezlerde doz: Ayarlanmış kilosuna göre verilir(AdBW=Adjusted Body Weight)**
İdeal vücut ağırlığı (IBW/Ideal Body Weight) farklıdır
Adjusted Body Weight calculator: Her ikisini de veriyor

SOT'lularda PJP-1

1-Tüm SOT'lulara TMP-SMZ profilaksisi yapılır (üniversal profilaksi)

2-Doz ve süre:TMP-SMZ tb 480 mg/gün (3-6 ay) (Akc de ömür boyu)

3-Profilaksi yapılmıyanlarda

Çoğu zaman: 1ay-6 ay arasında (ilk yıl ~%10 / Yapılanlarda ilk yıl <%1)

4-Profilaksi kesilmesinden sonraki 1 yılda ise ~%10

5-Bu oran farklı gerfte ve immünsüpresyona göre değişmektedir

6-Akc veya kalp-akc Tx olanlarda daha fazla görülmektedir (İPA gibi)

8-Radyolojik patern: Özgül değildir

Normal

Perihiler ve interstisyel infiltratlar (buzlu cam)

Mikroabselre, nodüller, az plevral efüzyon veya LAP eşlik edebilir / etimiyebilir

9-PJP ve CMV pnömonisi kliniği ve radyolojisi benzer

Fishman JA. Am J Transplant 2017;17:856-79

SOT'lularda PJP-2

1-Tanı:

Trofozitler: Gimsa ile boyanır

Kist duvarı: Gomori metanamin-silver nitrat la (kahverengi veya siyah boyanır)

DFA (BAL) (kist ve trofozoiti boyar), PCR ve BDG (serum)

2-Tedavi: TMP-SMZ (TMP:15 mg/kg/gün)

3-Diğer risk faktörleri

Uzun KS kullanımı / Antilenfosit tedavisi

Alemtuzumab tedavisi / CMV hastalığı

Greft rejeksiyonu / Profilaksi almıyor olması

4-Profilaksi diğer enfeksiyonlardan da korumaktadır: T gondii ,L monocytogenes, I belli, Cyclospora, Nocardia ve sık solunum yolu, üriner sistem ve GİS bakteriyal etkenleri

Medipol Kc Tx (11-2107): TMP-SMZ 480 mg/gün /6 ay

7.Gün oral başlanıyor (ABH olmayacak ve K normal olacak)

P. jiroveci (P. carinii) enfeksiyonu

- Fungus'dur
- Hücresel **immünyetersizliği** olanlarda en önemli oportunistik enfeksiyondur
- Latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile **oluşur**
- Genellikle CMV enfeksiyonu ile birlikte
- CMV alveolar makrofajlar ve **T lenfosit fonksiyonlarını baskılar**
- **T lenfosit bozukluğu olanlarda gelişir**
 - AIDS
 - Lenfoproliferatif hastalıklar
 - KLL
 - Kök hücre transplantasyonu
 - **Uzun süreli KS kullanımı**
 - Cushing hastalığı

SOT'lularda CMV -3

1-Genetik direnç testi:

Viral UL97 (timidin kinaz) veya UL54 (DNA polimeraz) genlerinde mutasyon

Dirençli CMV enfeksiyonu: Foskarnet ve sidofovir

Adoptiv CMV-spesifik T hücre terapileri

SOT'lularda CMV-1

1-Latent CMV enfeksiyon rezorvuarı büyük oranda monositlerdir

2-**Profilaksi yapılmayanlarda: Genellikle 1-6 ay arasında sık (özellikle 1-3 ay)**

D+R- ise risk en yüksek: Viremi %90 / Primer semptomatik CMV enfeksiyon %50

R+ ise; Viremi %50

3-**Profilaksi yapılanlarda: Semptomatik enfeksiyon nadir.**

Profilaksi kesilince: ~%30 semptomatik enfeksiyon gelişebilir

m-TOR inhibitörleri (sirolimus,everolimus) riski azaltabilir

4-Klinik:

Viremi: Viral yük ≥ 1000 İÜ/ ml (≥ 1110 kp/ml); ~%50 si semptomatik

CMV hastalığı

1-**CMV sendromu (sık): Ateş,halsizlik, miyalji, lökopeni ve hafif hepatit**

2-Organ invaziv hastalık(end-organ manifestasyonu): Kolit, pnömoni ve hepatit

Pankolit (ülserasyon ve kanamalı) + multipl organ infiltrasyonu ile birlikte

Retinit, ensefalit ve MSS vaskülit: Seyrek

SOT'lularda CMV -2

Medipol Kc Tx (11-2107): TMP-SMZ 480 mg/gün /6 ay
7.Gün oral başlanıyor (ABH olmayacak ve K normal olacak)

1-Tanı:

Balgamda CMV tanı değeri yok

**Doku-invaziv CMV hastalığı: İnklüzyon cisimciği veya immünboyanma altın standart
GIS ve MSS enfeksiyonlarında diğerlerine göre viral yük düşük veya saptanamaz**

Viral yük: ≥ 1000 IU/ml (veya 1110 kp/ml) (1 kp/ml=0.9 IU/ml)

2-Tedavi:

Oral valgansiklovir hafif-orta (ciddi viral yükü yok) hastalarda IV gansiklovir kadar etki

Oral tedavi yüksek viral yüklü invaziv **GIS hastalığında başarısız** olabilir (nüks)

Tedavi: IV gansiklovir (5mg/kgx2/gün) veya valgansiklovir 900mgx2/gün) /2-3 hafta

Virolojik yanıt ≥ 7 gün , haftalık viral yük bak

Tedavi ile olguların %50 sinde viremi klirensi ilk 3 hafta içinde olur

Bir hafta ara ile 2 kez CMV DNA (-) olana kadar tedavi sürdürülür

(cut-off: < 137 IU/ml < 100 kp/ml)

Sonra 3 ay izleme veya sekonder profilaksi (900 mmg/gün)

3-Profilaksi (yüksek riskli grupta: D+R-, R+); antitimosit globulinli: 3-6 ay

Pre-emptif tedavi: 1 .aydan sonra 1/7

Tedavi başlamak için özgül viral yük esik değeri yok

Fishman JA, Am J Transplant 2017;17:856-79

HSCT'lilerde CMV nüksü

I-En yüksek risk: R+ ise (SOT'da ise D+ ise; tam tersi)

II-İmmüdüşkünlerde median CMV nüksü oranı:

HSCT %50 (30-80) / Otolog %15

Non-transplant hematolojik Ca lılarda %5 (lenfoid TM > Miyeloid; %15 vs %4)

Anti-CD52 tedavisi alanlarda %15

SOT'lular %30 (15-60) / AIDS lilerde %20 (ART alanlarda %3) / KBY %7

AIDS lilerde %20 (ART alanlarda %3) (CD4 <100 daha fazla)

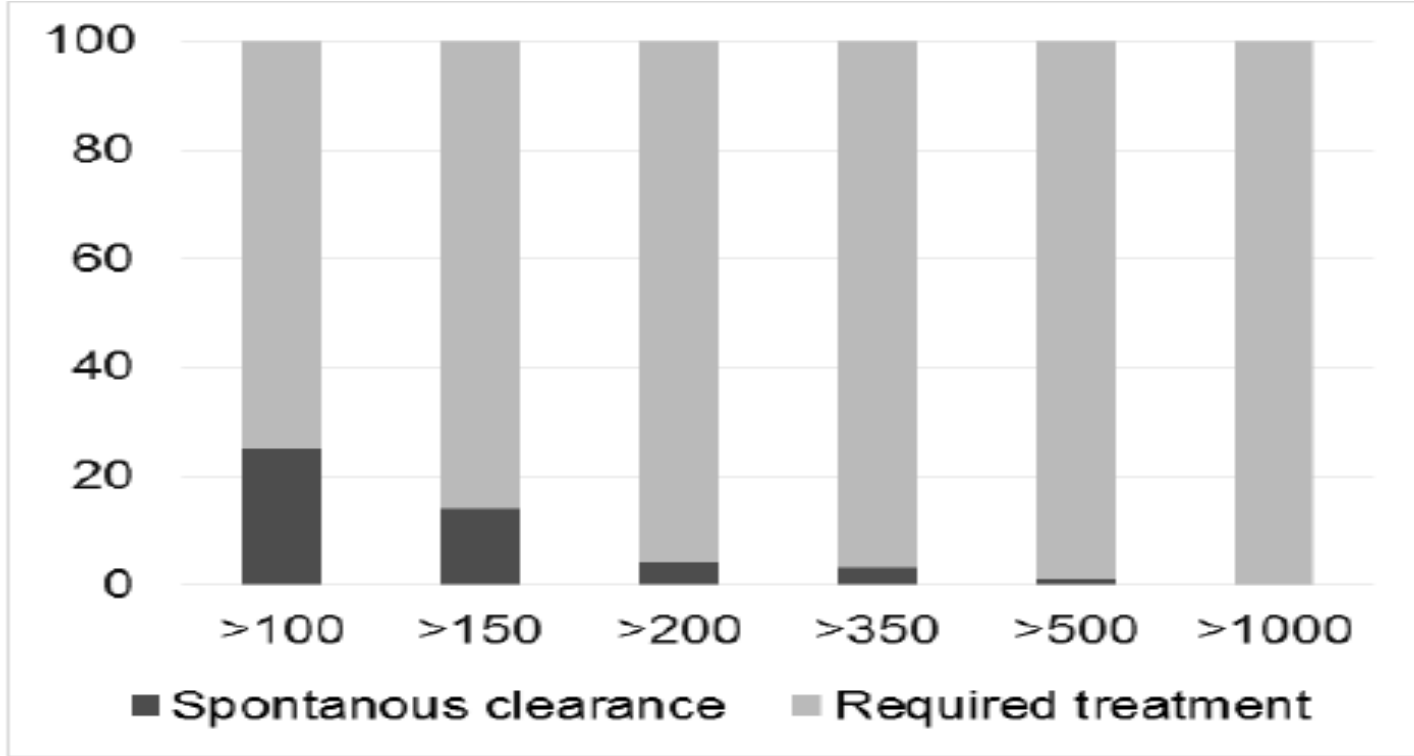
Sernegatif HSCT lilerde yıllık nüks %7 (0-12)

İlaçlar: KS, fluarabin, alemtuzumab (ati-CD52), bortezomib (proteasome inhibitörü)

Rituksimab

CMV nüksü: Hücresel immünsüpresyon arttıkça artmaktadır

CMV pik viremi değerleri ile spontan klirens oranları (n=174)



Siyah sütun: Spontan temizlenen / Açık sütun: Tedavi verilen

Miami Üniversitesi HSCT li hastalarda;

Tedavi başlama için viremi eşik değeri: ≥ 150 IU/mL

Medipol: ≥ 150 kp /mL GVHD li ise pre-emptif tedavi başlanıyor (riskli grupta)

≥ 1000 kp /mL ise tüm merkezler başıyor

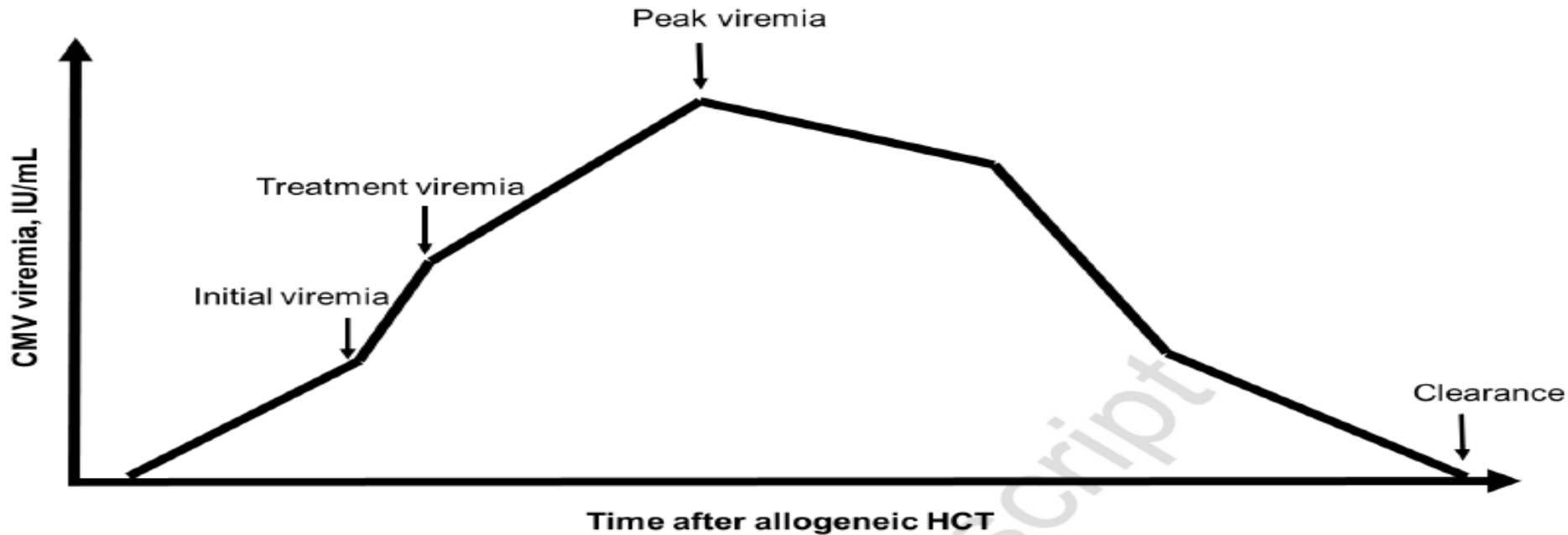
150-1000 arası: Titre artışı varsa başlanıyor

Engrafmanla-1000 gün arasında bakılıyor (1/7 veya 2/7)

Cihazın eşik değeri: ≥ 150 kp /mL (kp x0.9=IU)

CTF yaklaşımı da benzer

CMV reaktivasyonlu HSCT hasta kayıtlarından elde edilen CMV viral yük değerleri



Allojenik HSCT'lilerde donör/alıcı serostatüsüne göre CMV nüks riski

Recipient CMV serostatus	Donor CMV serostatus	
	Negative	Positive
Negative	3.1% (143/4681)	12.9% (322/2503)
Positive	35.8% (1829/5113)	32.1% (2719/8461)

RISK FACTOR	CMV REACTIVATION	CMV DISEASE
D-/R+		
GVHD		
UD/MMD		
AGE (↑)		

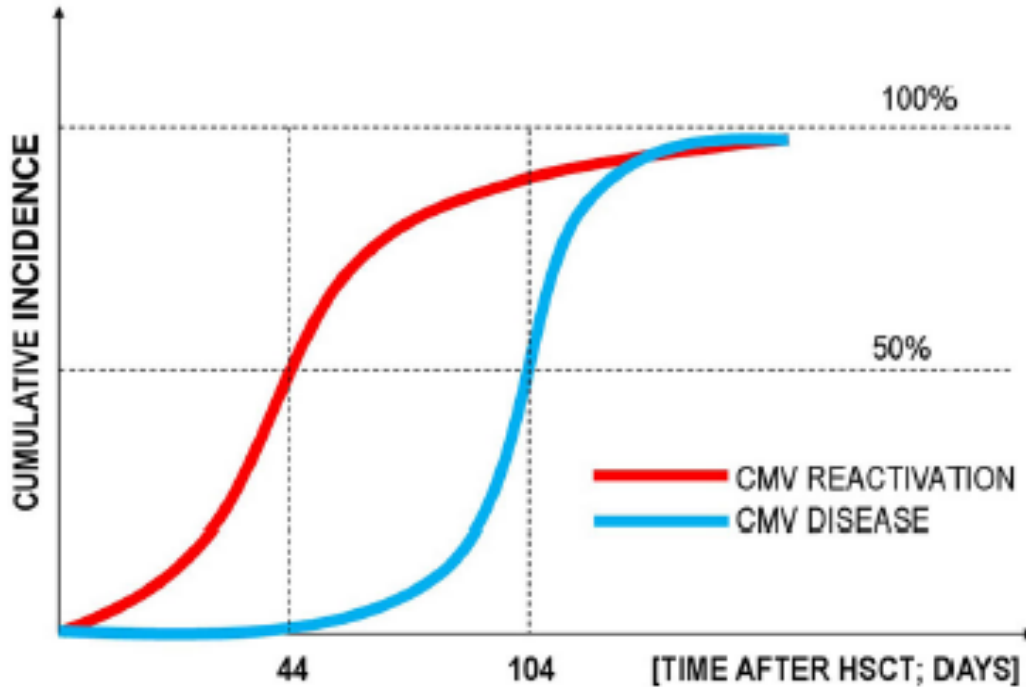
Allojenik HSCT'lilerde;
CMV reaktivasyonu ve

CMV hastalığının zamana bağımlı kümülatif insidansı

İnsidans: 30-90 gün arasında gittikçe artıyor

Reaktivasyon 90.günde %100, hastalık ise %50 oluyor

6.aya kadar her ikisi de %100 olmakta



Styczynski J. Infect Dis Ther 2018;7:1-16

CMV seroprevalansı:

- **Gelişmiş ülkelerde %50 / Gelişmemiş ülkelerde >%90**
- **Gelişmiş ülkelerde seronegatiflerde yıllık enfekte olma oranı %5 (1-7)**

Styczynski J. Infect Dis Ther 2018;7:1-16