

Kök Hücre Naklinde İnfeksiyon Etkenleri

Doç.Dr Tuba Dal

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedeni

- Kök hücre nakli (KHN) giderek artan sıklıkta uygulanmakta
- İmmün yetmezlik → enfeksiyonlar
- morbidite ve mortalite



Enfeksiyon riskini belirleyen faktörler

- Nötropeni ve mukozal hasar
- Hastanın aldığı transplant türü (allogeneik/otolog)
Allogeneik KHN alıcılarında en yüksek risk !!
- Hasta ve donör arasındaki HLA uyumu
- Nakil sonrası hastanın hangi dönemde olduğu
- Nakil öncesi enfeksiyon öyküsü
- Kullandığı antibiyotikler
- İmmünespresif ilaç kullanımı
- Hastanın endojen florası
- Latent viral enfeksiyonlar
- Graft versus host hastalığı (GvHH)

Transplantasyon sonrası dönem 3 evreye ayrılır

- Transplantasyon prosesi ve GvHH için immunsupresif tedavi → humoral ve hücresel immunitede derin ve uzun süreli etki
- Tam bir immun rekonstriksiyon için 2-3 yıl gerekir

1. Erken pre-engrafman fazı: kök hücre infüzyonundan sonra 2-4 hafta
2. Erken post-engrafman fazı: nakil sonrası 2-3 ay
3. Geç faz: engrafman sonrası 3. aydan sonra

KHN fazlar	Faz 1: Engrafman öncesi - +30.gün	Faz 2: Engrafman sonrası +30 ile 100.gün	Faz 3: Engrafman sonrası geç dönem, >100 gün
Konak faktörleri	Nötropeni, mukozit, KT-toksisitesi, akut GVHH, SVK	Hücrel ve humoral immünite eksikliği, akut ve kronik GVHH, SVK	Hücrel ve humoral immünite eksikliği, kronik GVHH
Etkenler	Solunum ve enterik viruslar Herpes-simplex-virus	Respiratory and enteric viruses Cytomegalovirus	Varicella-zoster-virus
	Gram-negative bakteri Staphylococcus epidermidis, koagülaz-negatif stafilokok		
	Enterococci		Kapsüllü bakteri
	Candida spp.		
	Aspergillus spp. (nötropeninin 10. günü +100, kr. GVHH varsa daha uzun süre)		
		Pneumocystis jiroveci (carinii)	
		Toxoplasma gondii	

I. dönem; Engrafman öncesi dönem

- Transplantasyonla başlar ve engrafmana kadar sürer
- 22 (6-84) gün

Engrafman: Üç gün üst üste transfüzyonsuz, kanda mutlak nötrofil sayısının $>500/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısının $>20-50.000/\text{mm}^3$ idame ettirilebilmesi

Engrafman otolog periferik kök hücre nakillerinde hızlı, allogeneik ilik nakli alanlarda yavaş !!

I. dönem; Engrafman öncesi dönem

- "nötropeni" ve "anatomik bariyer hasarı"
- KHN için uygulanan hazırlayıcı rejimler **neoplastik hücreleri ve normal hematopezi** etkiler
- Kemoterapi → **mukozal progenitör** hücrelerde hasar
- **febril nötropenik epizodlar** çoğunlukla enfeksiyonla ilişkili

Bakteriyel enfeksiyonlar için ana kaynaklar

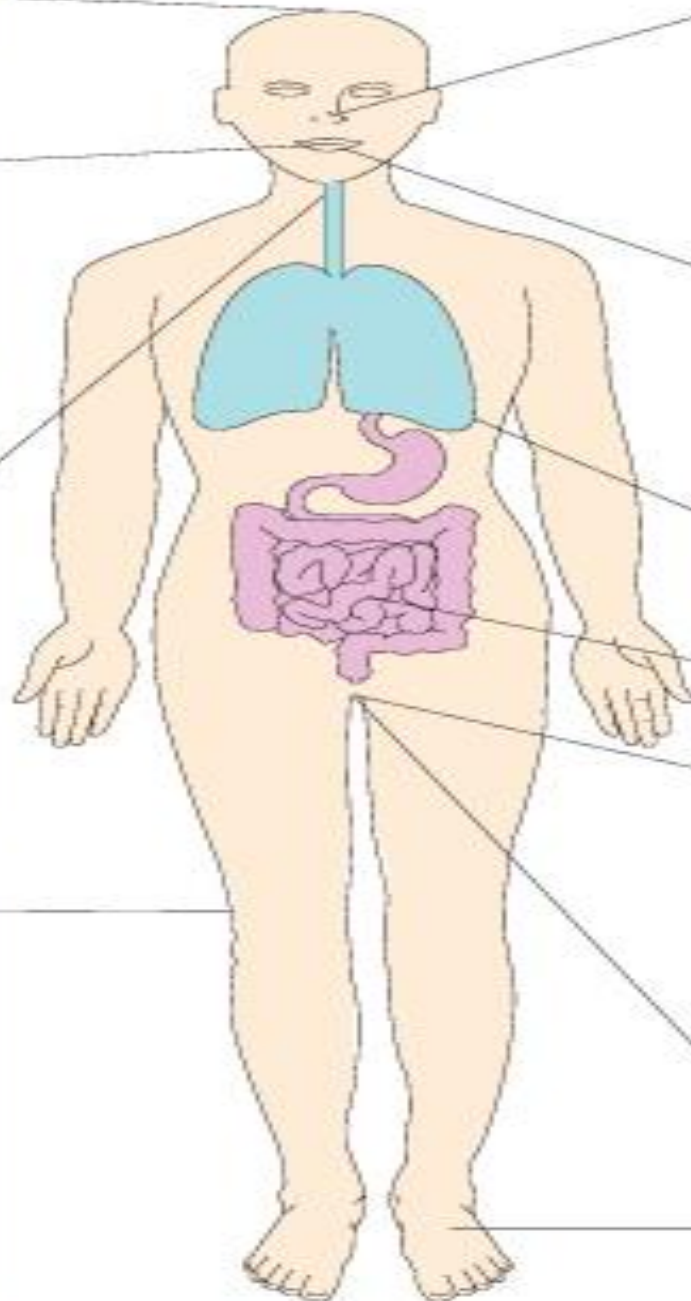
- 1. endojen flora

scalp
as skin

teeth
Streptococcus mutans
Bacteroides
Fusobacterium
streptococci
actinomyces

throat
Strep. viridans
Strep. pyogenes
Strep. pneumoniae
Neisseria spp.
Staphylococcus
epidermidis
Haemophilus
influenzae

skin
Staph. epidermidis
Staph. aureus
diphtheroids
streptococci
Pseudomonas
aeruginosa
anaerobes, *Candida*
Torulopsis
Pityrosporum



nose
Staph. aureus
Staph. epidermidis
diphtheroids
streptococci

mouth
Strep. mitis and
other streptococci
Trichomonas tenax
Candida

lung
? *Pneumocystis jiroveci*

intestine*

urethra and vagina
Staphylococcus
epidermidis
diphtheroids
streptococci
Gram-negative rods

groin and perineum
as skin

feet
as skin

Bakteriyel enfeksiyonlar için ana kaynaklar

- 2. kateterler



I. dönem; Engrafman öncesi dönemde enfeksiyonlar;

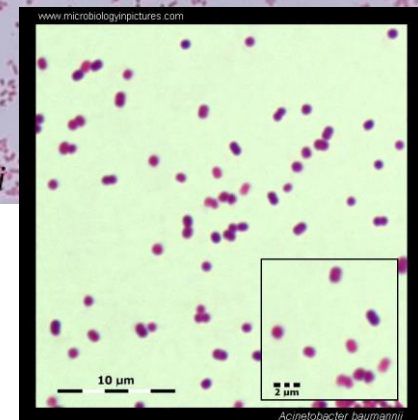
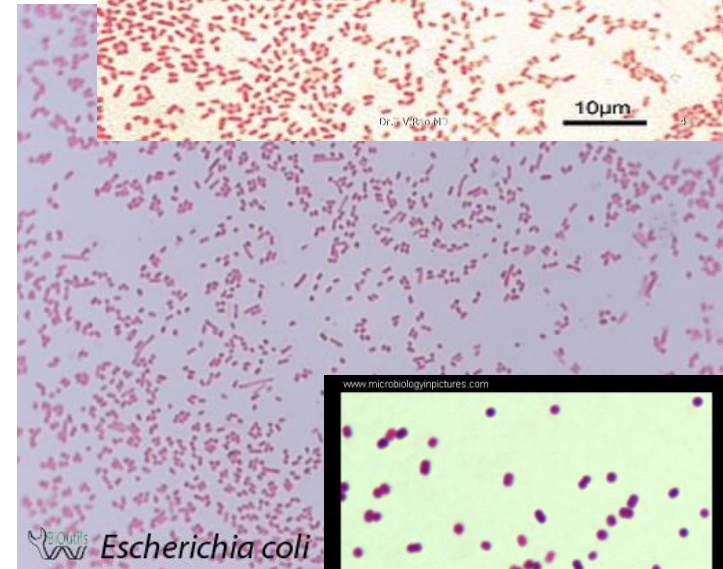
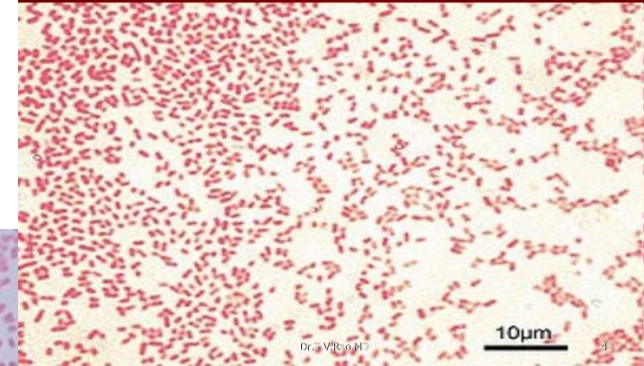
- Sıklıkla bakteriyel etkenler
- Bakteriyemi
- Pnömoni
- Orofarenjit
- Sinüzit
- Proktit
- Selülit
- Kateter enfeksiyonları



I. dönem; Engrafman öncesi dönemde enfeksiyon etkenleri

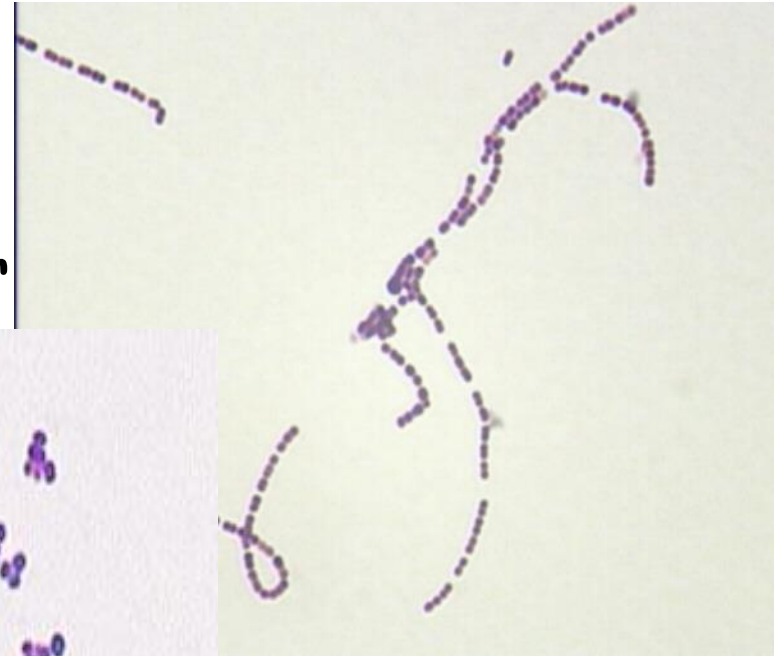
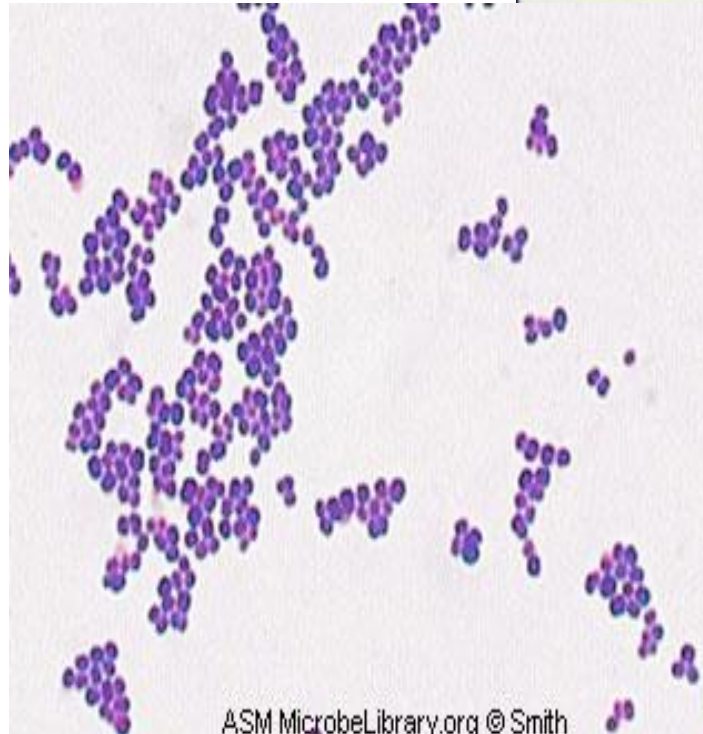
- Gram negatif mikroorganizmalar
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp.
- *Pseudomonas* spp.
- *Acinetobacter* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Alcaligenes xylosoxidans*

Gram-negative *Pseudomonas aeruginosa* bacteria (pink-rods).



I. Dönem enfeksiyon etkenleri

- Gram-pozitifler
- Viridan grup streptokoklar
- Koagülaz negatif stafilokoklar
- Enterokoklar



Erken fazda bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları engelleyen önlemler

- Antibakteriyel profilaksi
- Oral hijyen
- Düşük bakteri içeren diet

Bakteriyel enfeksiyonlar

- **Oral florokinolon profilaksisi**
- Nötropenik hastalarda febril nötropenik episodların sıklığını ve mortaliteyi ↓
- IDSA (Infectious Diseases Society of America) klavuzu: levofloksasin ve siprofloksasin profilaktik etkinliği eşit
- Oral mukozit varsa levofloksasin (viridans streptokoklara etkili)

- Son çalışmalar:
- Levofloksasinin intestinal mikrobiotayı değiştirdiği ve allo-KHN alıcılarında akut gastrointestinal GvHH riskini artırdığı 1

Bakteriyel enfeksiyonlar

- Antibiyotik tedavisi

- Febril nötroopenik epizodda olan hastalara hemen antibiyotik tedavisi başlanır
- Görünür spesifik bir enfeksiyon yoksa: geniş spektrumlu beta laktam
- Kateter ilişkili enfeksiyon, selülit, pnömoni, selülit, mukozit, MRSA kolonizasyonu → glikopeptid ekle
- Gram negatif kolonizasyonu → aminoglikozid ekle
- Abdominal şikayet → *Clostridium difficile* ? metronidazol ekle
- Ateş tedavinin başlangıcından sonra 1 haftaya kadar sonlanmalı, klinik düzelme sağlanmalı, serum CRP ve prokalsitonin düzeyleri normale dönmeli.....

• Gram negatifler-ESBL (GSBL)

- Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasındaki **siklik amid** bağı parçalar
- Kromozom kontrolünde veya plazmid ya da transpozonlarda
- TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi plazmid kaynaklı beta-laktamazlar
→Enterobacteriaceae'de yaygın

- Bu enzimleri kodlayan genlerde mutasyonlar→
genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL)
- **GSBL, üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı**
hidrolize edebilir
- Genellikle klavulanik asit, daha az olarak da
sulbaktam veya tazobaktam gibi inhibitörlere
duyarlı

ESBL (GSBL)

- Dünyada yaygın
- 200'den fazla GSBL
- Hastanede uzun süre yatan, büyük cerrahi operasyon geçiren, arteriyel ve üriner kateteri olan ve özellikle yoğun bakım servislerinde
- Toplum kökenli infeksiyonlar ↑
- *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* sık
- Plazmid aracılığıyla kolay yayılmaları
→ salgınlar → mortalite

AmpC Beta Laktamazlar

- Normalde düşük düzeyde üretilen bu beta-laktamazlar, ortamda bir indükleyici antibiyotik bulunması halinde sentezleri uyarılıyor
- örn: klavulanik asit, sefoksitin3. kuşak sefalosporinler, imipenem

- **İndüklenebilir Beta Laktamaz (IBL) (AmpC)**

- • *Enterobacter spp.*
- • *Hafnia alvei*
- • *Citrobacter freundii*
- • *Serratia marcescens*
- • *Morganella morganii*
- • *Providencia spp*
- • *Pseudomonas aeruginosa*
- • *Aeromonas spp*

- 3. kuşak sefalosporinlerin uzun süre kullanılması durumunda direnç gelişebilir
- 3-4 günde bir kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri tekrarlanmalı

Stafilokoklar

- Gram pozitif kok
- *S.aureus* koagülaz +
- Monosakkarit, protein ve küçük peptitlerin oluşturduğu, suda çözünebilir, gevşek bağlı ince bir tabaka (*slime*) üretir

bakteriyi dokulara ve kateter, greft, protez kapak, protez eklem ve şant gibi yabancı cisimlere bağlar

Stafilokoklar antibiyotik direnci

- Penisilinaz
- Metisilin direnci:
- Beta laktamlara düşük afiniteli PBP 2a veya PBP 2'yi üretir
- kromozomal gen (Mec A)

Metisiline dirençli stafilokoklar (MRS)

- Tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli
- Makrolidler, linkozamidler, kinolonlar, tetrasiklin ve aminoglikozidlere yüksek oranlarda direnç !

Enterokoklar

- Gram pozitif kok
- Düşük virülanslı
- İnsan bağırsak normal flora üyesi
- Dışkıda en sık izole edilen enterokok *E. faecalis*'
- Daha az sıklıkla orofarangeal salgılarda, vaginal salgılarda ve deride

- İdrar yolu infeksiyonları
- Bakteriyemi
- Endokardit
- Karın içi ve pelvik infeksiyonlar
- Yara ve yumuşak doku infeksiyonları
- Menenjit
- Neonatal infeksiyonlar

Enterokok doğal antibiyotik direnci

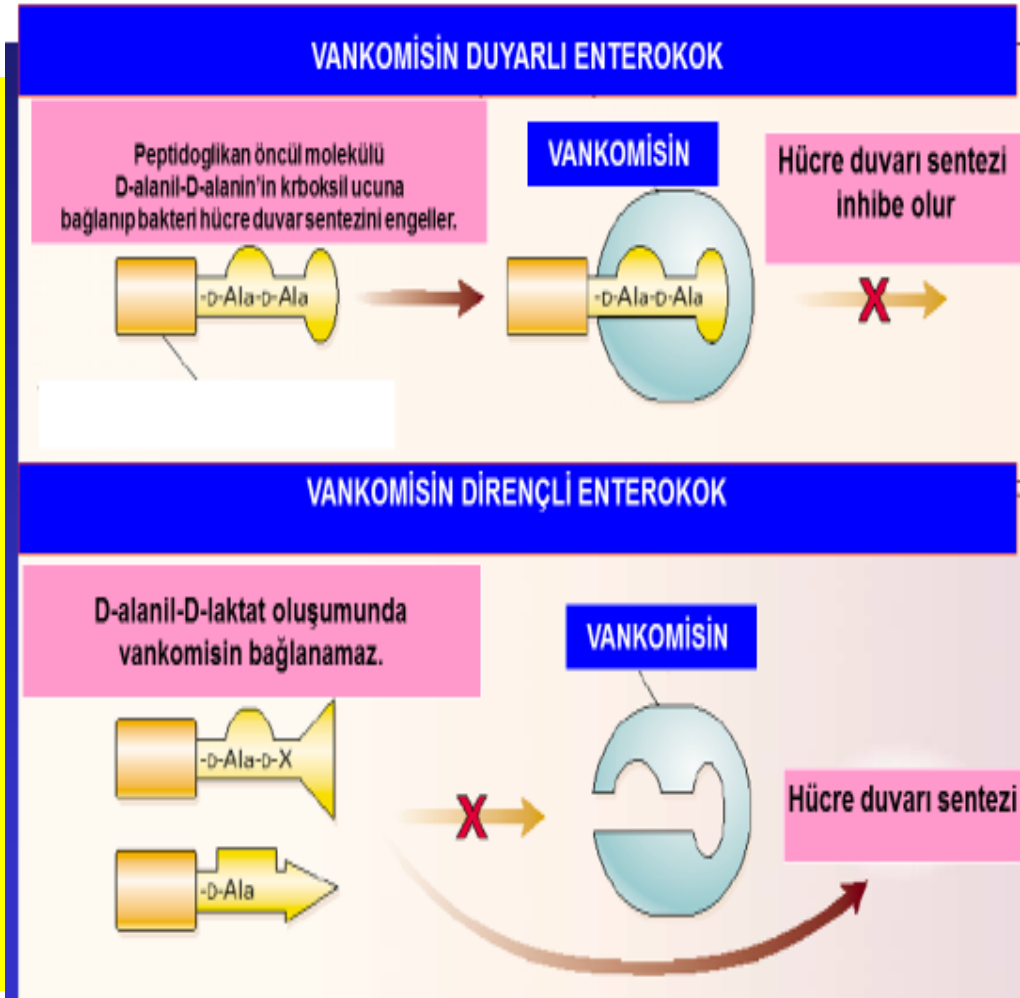
- Sefalosporin
- Anti-stafilokoksik penisilin (Nafsilin)
- TMP-SMX
- Klindamisin (düşük düzey)
- Aminoglikozid (düşük düzey)

Enterokok kazanılmış antibiyotik direnci

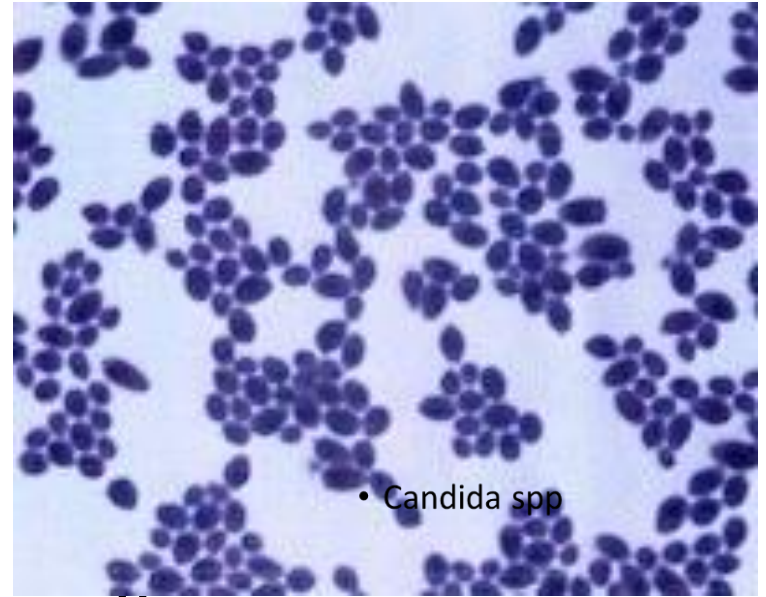
- Yüksek düzey aminoglikozid direnci
- Beta laktamaz direnci
- **Glikopeptid direnci (VRE)*****

VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEREKOKLAR(VRE)

- Kazanılmış direnç:
- VanA, VanB, VanD, VanE, VanG
- *Enterococcus faecium* (sık), *E.faecalis*
- VanA tipi (sık), vankomisine ve teicoplanine yüksek düzeyde direnç
- VRE taraması!



- Mantarlar
- En sık *Candida* spp,



- Nötropeni uzadığında *Aspergillus* spp.



Mantarlar için profilaksi

- Flukonazol

Son yıllarda flukonazole dirençli *C. krusei* ve *C. glabrata* gibi *Candida* spp. türleri ile enfeksiyon sıklığının arttığı bildirilmekte

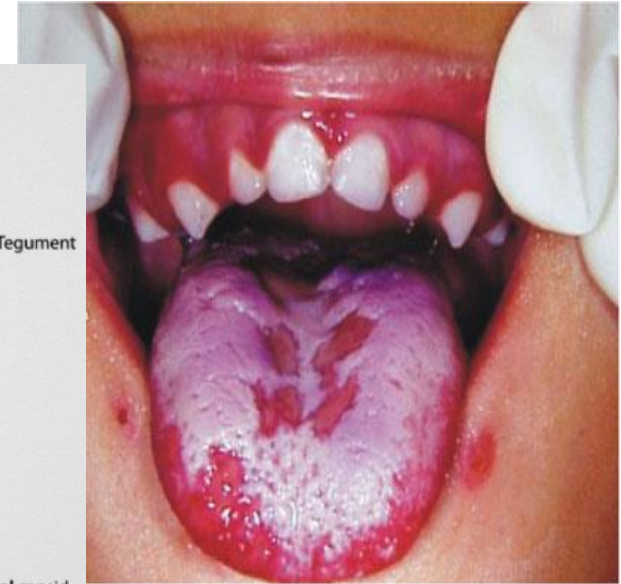
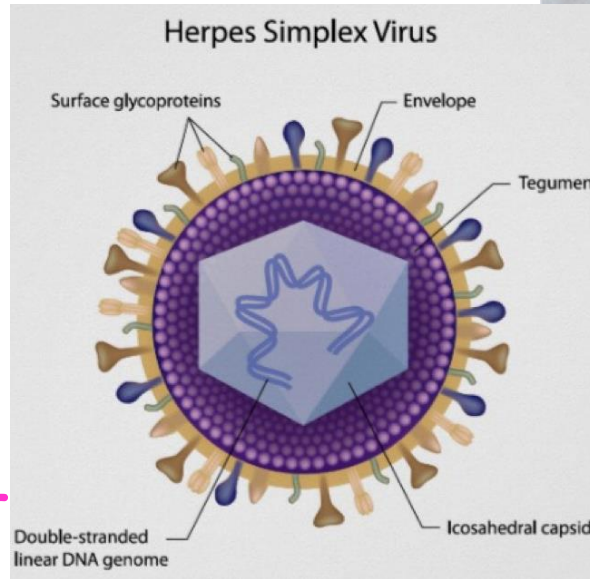
Oral posaconazole

İnvaziv fungal enfeksiyonlarda mayalara da küflere de etkili..

Voriconazole de küflere etkilidir.

HSV (Herpes simplex virüs)

- Bu dönemde **en sık karşılaşılan** viral enfeksiyon
- Latent virus reaktivasyonu
- En sık oral **mukozit**
- **Asiklovir** profilaksi



- Primary infection of HSV-1 affecting the gingival, tongue and skin

CLINICAL SIGNIFICANCE

Primary infections of the upper body



Fig. Herpetic whitlow

Fig. Herpes simplex gingivostomatitis



Fig 6. Recurrent herpes labialis in an immunocompromised host. Note extensive disease affecting the vermillion border of upper and lower lip.

Fig. Recurrent herpes labialis (cold sores)



Fig 7. Recurrent intraoral herpes in an immunocompromised host. Note crusted lesion on vermillion border extending onto nonkeratinized labial mucosa as an asymmetric, superficial ulcer covered with yellowish pseudomembrane.



Fig. Keratoconjunctivitis

II. Dönem (Engrafman sonrası erken dönem)

1. Hücresel immün yetmezlik
2. Anatomik bariyer hasarı

II. Dönem (Engrafman sonrası erken dönem)

- Mukozal iyileşme başlar
- Enfeksiyon sıklığı ↓
- Enfeksiyon riskini belirleyen konağın yeni immun sistemindeki iyileşme hızı ve derecesi !!
- Allogenik alıcılarda enfeksiyon gelişme insidansı ↑
- Akut GvHH gelisen ve kortikosteroid baslanan hastalarda fungal ve viral enfeksiyon ↑

II. Dönem (Engrafman sonrası erken dönem)

- CMV
- Adenovirüs
- BK virüs
- RSV
- *Pneumocystis jirovecii*
- Candida
- Aspergillus

Mayalar: normal flora kaynaklı

Küfler: sporların hava yoluyla alınması

CMV

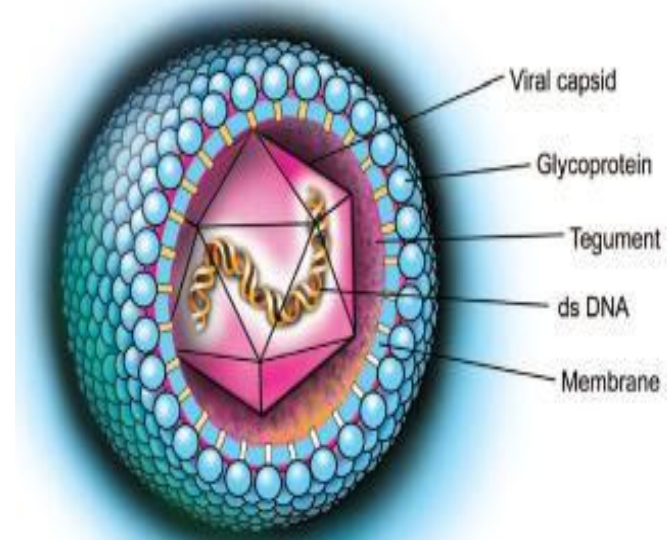
- Başarısız transplantasyon nedeni
- latent enf.
- "interstisyel pnömonit"
- hepatit, özefajit, kolit
- pansitopeni veya izole sitopeni

Kabul gören:

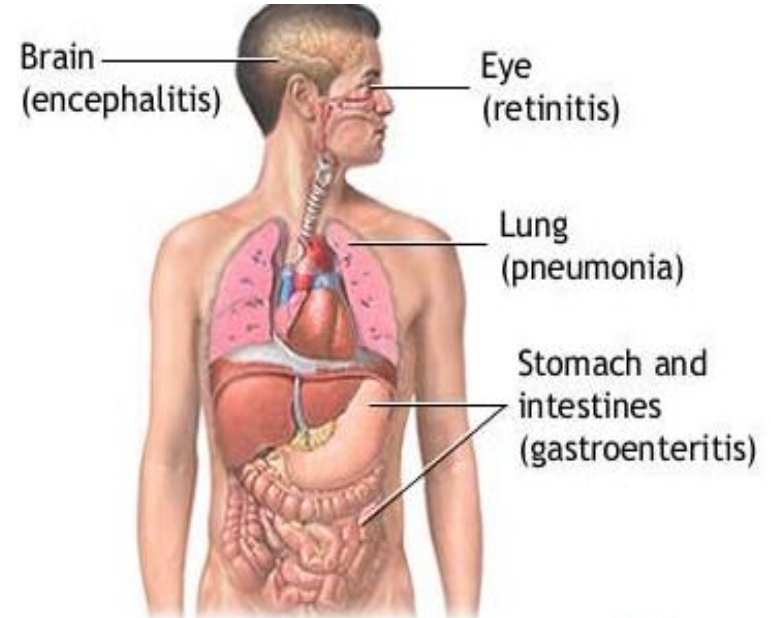
Allo-KHN sonrası en az 180 gün
rutin CMV sürveyansı ve pre-emptif
tedavi

İlk seçim:

parenteral gansiklovir



HCMV Human Cytomegalovirus



HHV-6

- Erken çocukluk roseola infantum (6. hastalık)

HHV-6B:

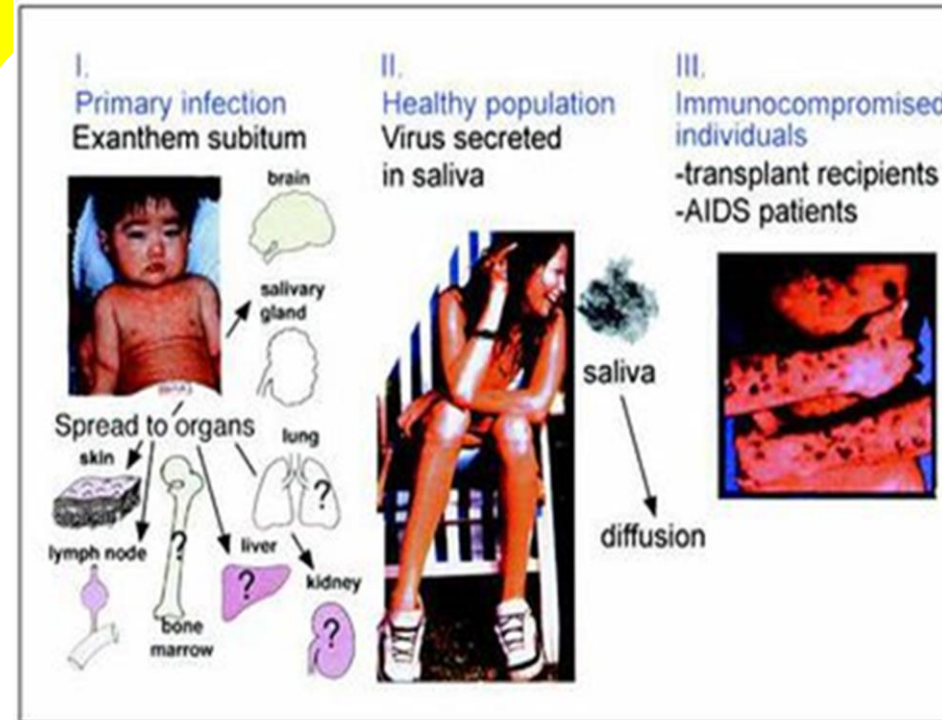
KHN hastalarında:

Ensefalit

engrafman gecikmesi

allo-KHN'den sonra graft yetmezliğine

Tedavide gansiklovir ve foskarnet

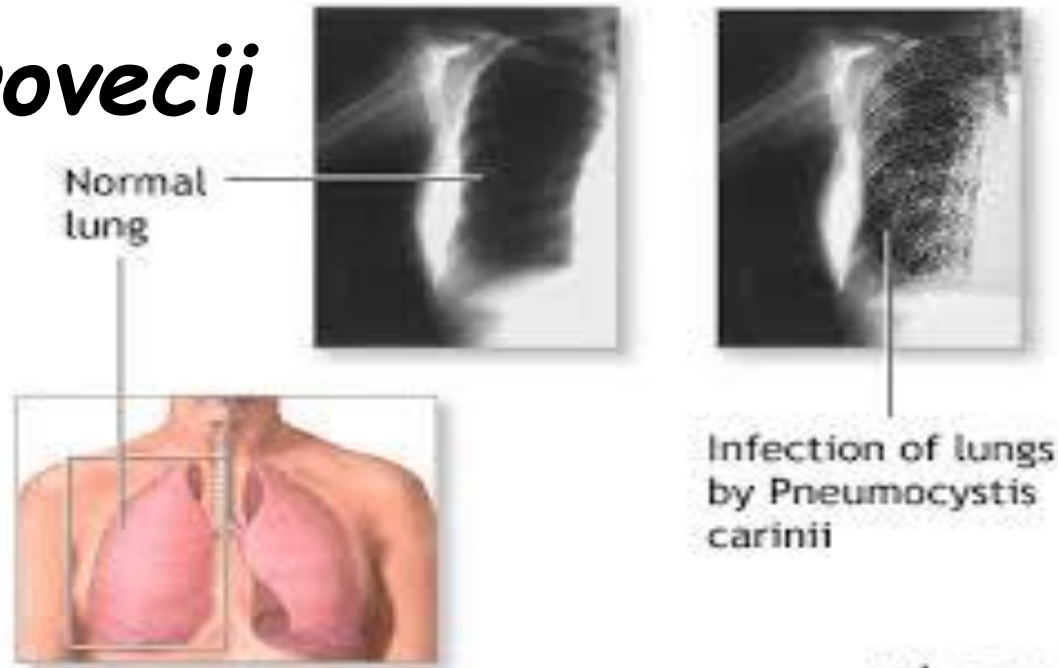


BK

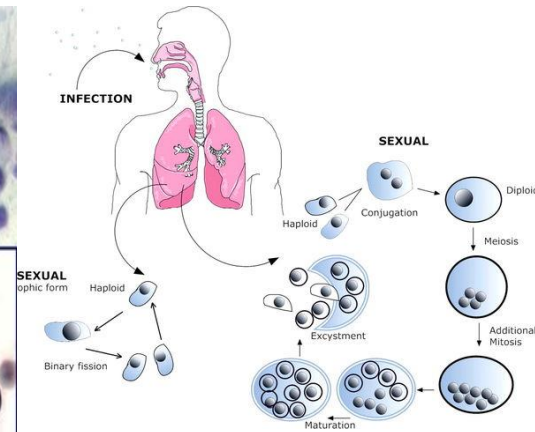
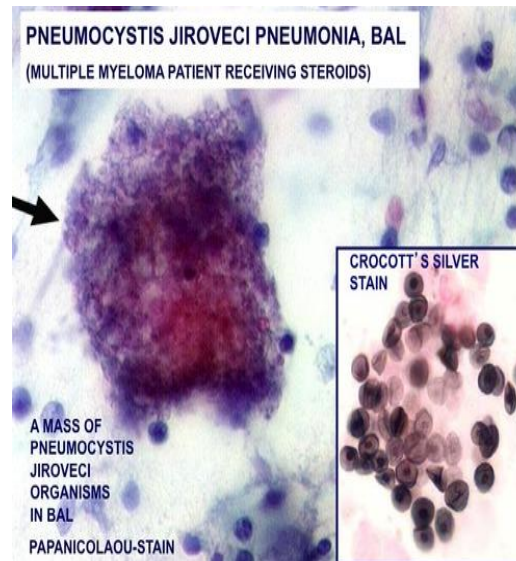
- Viral hemorajik sistit
- Destekleyici tdv
- Sistemik veya intravezikal sidofovir, siprofloksasin ve ribavirin
- Leflunomide: antiviral + immun supresif ilaç. Viral hemorajik sistit tedavisi
- İnatçı vakalarda cerrahi tedavi
- Hiperbarik oksijen tedavisi

Pneumocystis jirovecii

- Öksürük, ateş, dispne ve bilateral infiltratlarla karakterize pnömoni
- Profilaksi **TMP-SMZ**



ADAM



III. Dönem, Engrafman sonrası geç dönem (>100. gün)

1) GvHD ve tedavisi

2) Fonksiyonel aspleni, hipogamaglobulinemi

- Transplantasyon sonrası 100. gün'den 18-36. aya kadar
- Pek çok enfeksiyon sıklığı azalır
- Kronik GvHH gelişenlerde immun sistemdeki iyileşme geciktiğinden enfeksiyonlar gözlenebilir

III. Dönem

- VZV
- *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* gibi kapsüllü bakteriler
- Antiviral profilaksi nedeni ile geç CMV enf.
- Epstein-Barr virus (EBV)-ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık
- Toplumsal kökenli solunum virusları

VZV

Diss. deri tutulumu,
ensefalit, pnömoni (+)
ise: **parenteral Asiklovir**
tdv



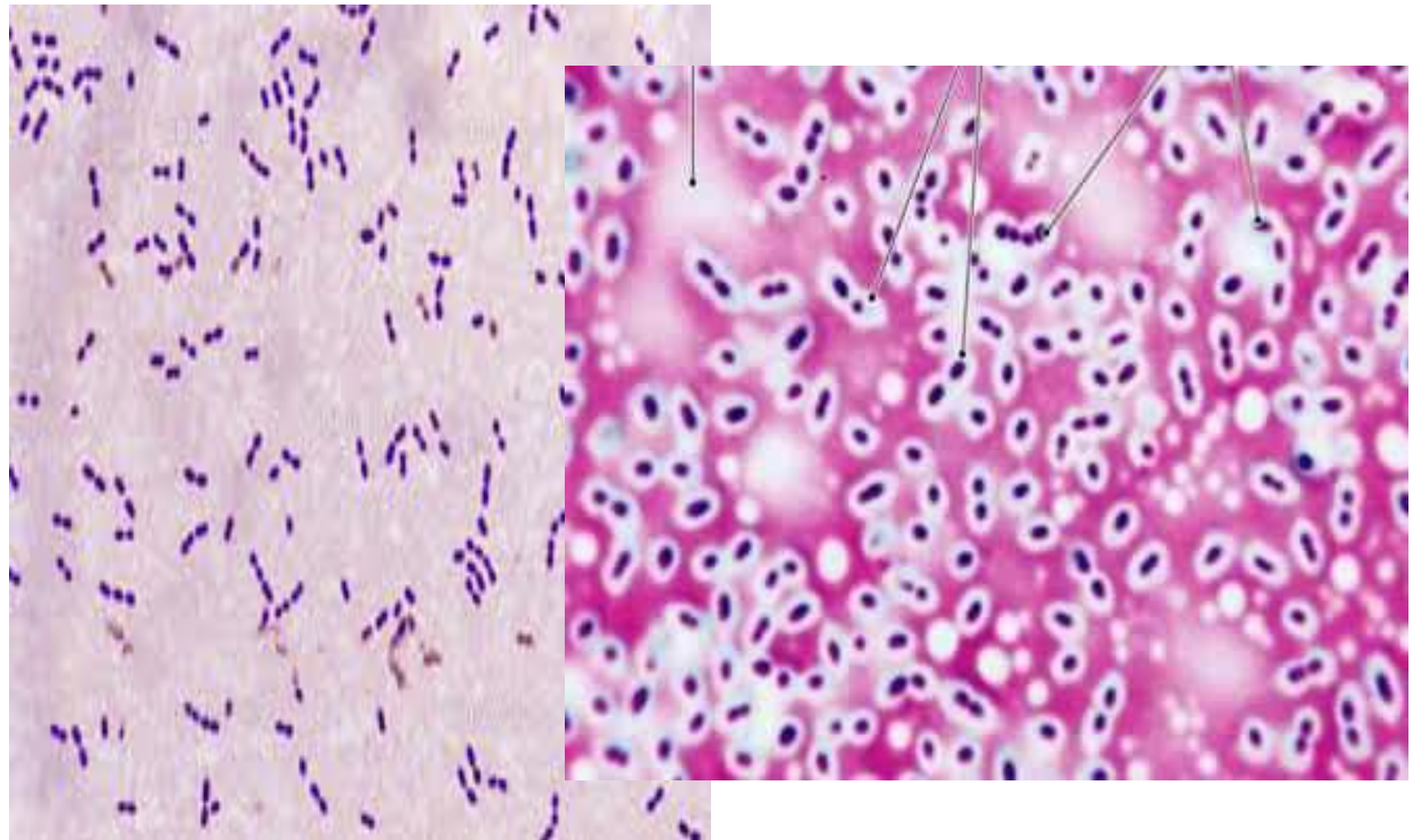
EBV

- Toplumda yaygın
- İnfeksiyöz mononükleoz (ateş, LAP, HM) etkeni
- Primer enfeksiyon sonrası B lenfositlerde latent kalır
- Endojen reaktivasyon veya graft orijinli kontaminasyon
- «post-transplant lymphoproliferative hastalık» (PTLH)
- pre-emptif tedavi: Rituximab ve donör-orjinli EBV spesifik sitotoksik T-lenf infüzyonu
- PTLD tdv: donör lenfosit infüzyonu ve kemoterapi

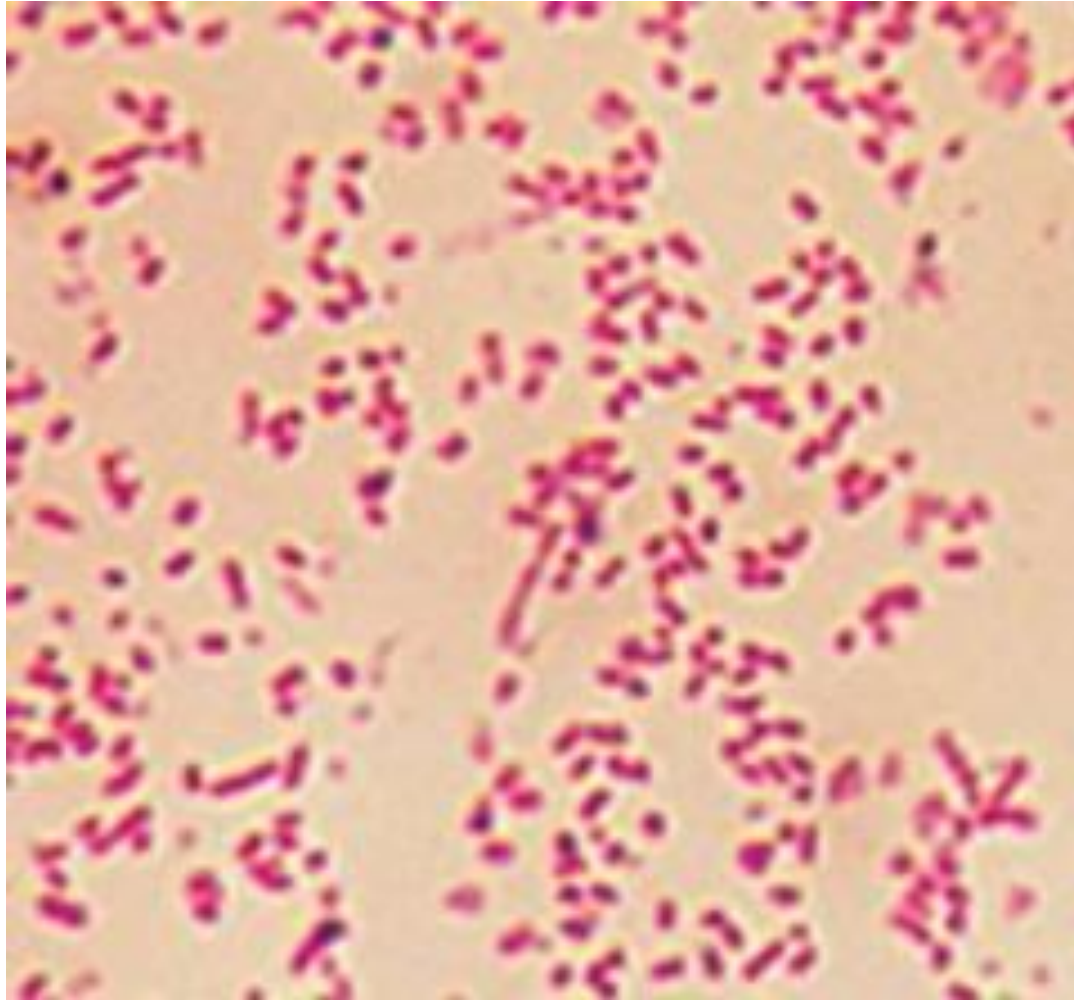


Kapsüllü bakteri enfeksiyonları

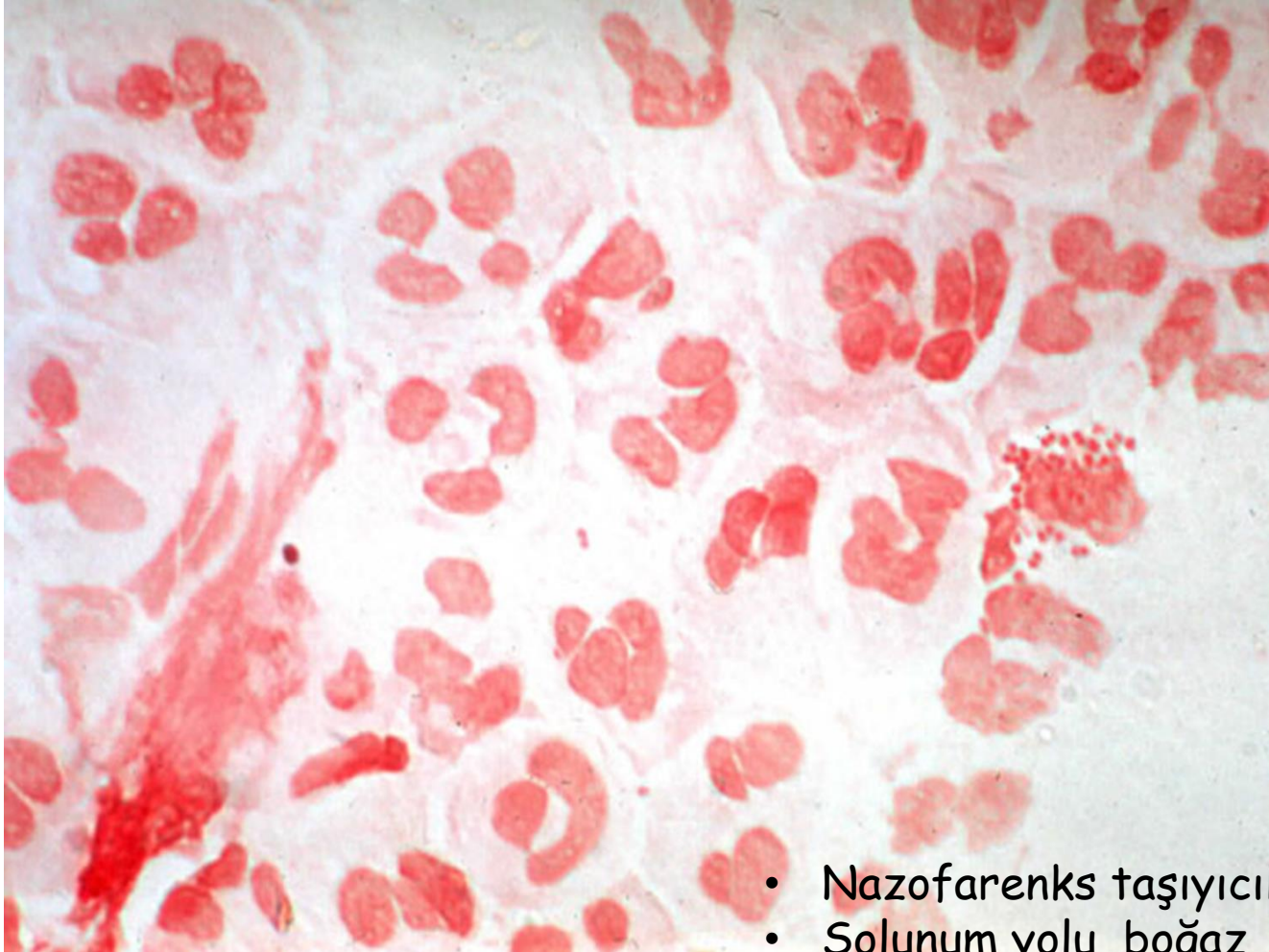
Streptococcus pneumoniae



Haemophilus influenzae



Neisseria meningitidis



- Nazofarenks taşıyıcılığı!
- Solunum yolu, boğaz salgılarıyla bulaş

Sonuç

- Enfeksiyonlar mortalite ve morbiditenin önemli nedeni
- Profilaktik önlemler
- El hijyeni
- Hasta ve çevresi enfeksiyona yönelik korunmalı
- İnvaziv girişimlerde asepsi antisepsi
- Cilt bakımı/Ağız bakımı/Kateter bakımı
- Hasta ve ailesinin evde bakım ve hijyen konusunda eğitimi
- Aşılama (Transplantasyon sonrası aşılama)...pnömokok, H. Influenzae asıları, 12. 14 ve 24. aylarda)
- Erken tanı



Güzel bir kongre dilerim...