



# İmmünosüprese Hasta Tanımında Değişiklikler

Doç Dr Aysel Kocagül Çelikbaş

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi

[ayselcelikbas@gmail.com](mailto:ayselcelikbas@gmail.com)

İmmünosüprese hastalar

- Kanser hastaları
- Kemoterapi alanlar
- Steroid alanlar

İmmün süprese hasta kimdir?





- Maligniteler (lösemi, lenfoma..)
- Nötropeni
- Transplantasyon hastaları (solid organ, periferik kök hücre ve Kİ transplant hastaları)
- AİDS
- Uç yaşlar( yeni doğan ve geriatric hastalar)
- Travma
- Yanık
- Diyabet
- Alkol bağımlılığı
- Karaciğer sirozu
- Splenektomi
- IV uyuşturucu kullanımı
- Kronik Böbrek Yetmezliği olan hastalar
- Gebelik



İlk anda aklıma  
gelmeyenler

# İMMÜNİTE

İnsan vücudunun kendi doku ve organlarına zarar verebilecek etkenlere karşı direnç gösterme yeteneğine **İmmünite** adı verilir



# İmmün Sistem

- Mekanik Bariyerler
  - Deri
  - Mukozalar
- Fagositer Sistem
- Hücresel Bağışıklık
- Humoral Bağışıklık



# İmmün Süpresyonun Nedenleri

Kazanılmış ;  
HIV (enfeksiyonlar)  
Lösemi  
Lenfoma  
Multipl miyelom

Kronik hastalıklar;  
Kronik böbrek  
yetmezliği  
Diyabet  
Siroz

Kalıtımsal;  
Genetik  
defektler

Fiziksel durum:  
Gebelik  
Yaş

Tıbbi tedaviler;  
Steroid  
Kemoterapi  
Radyasyon  
Transplant öncesi ve sonrası  
immünsüpresif tedaviler





# İmmün sistem

2 ana savunma sistemi üzerinden çalışır

Doğal Bağışıklık  
(non-spesifik)

Edinsel Bağışıklık  
(spesifik)

Müköz membranlar

\*Deri ve müköz  
membranların  
sekresyonları

\*Ig A

Fagositik hücreler  
NK hücreleri  
Mannoz bağlayan  
lektin  
Akut faz proteini  
Kompleman

Lenfositler  
Antikorlar

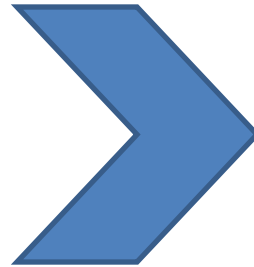
# Konjenital (primer immün) Yetmezlik

- X'e bağlı defektler  
Primer T hücre yetmezliği (DiGeorge sendromu)
- Primer B hücre defekti: Bruton Hastalığı
- İnfantil agamaglobulinemi: IgM Ig A Ig D ve Ig G yokluğu
- Duncan sendromu: hipogamaglobulinemi
- Ataksia telenjektiazia
- Wiskott-Aldrich sendromu
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
- Selektif Ig A, selektif Ig G eksikliği

# Fiziksel Bariyerleri Etkileyen Konjenital Hastalıklar

Kartagener sendromu

- Situs inversus
- Frontal sinüs anomalisi
- Silialarda immobilitite



- Kronik pulmoner enfeksiyon
- Bronşektazi
- Sinüzit

# Doğal Bağışıklık

## 1. Fiziksel Bariyerler

- Deri
- Mukozalar
- Silialar
- Mide asiditesi
- GIS peristaltizmi
- Lizozomlar
- Normal flora
- Sekretuar Ig A

Defektler

Konjenital

Edinsel

# Normal Flora Bakterileri

- Nazal sekresyon:  $10^6$  mikroorg./ml
- Dental plak:  $10^{11}$  mikroorg. /g
- Tükrük:  $10^9$  mikroorg./ml
- Mide:  $10^3$  mikroorg./ml
- İnce barsak:  $10^4$  mikroorg./ml
- Kolon:  $10^{11}$  mikroorg. /gr
- Vajinal sekresyon:  $10^9$  mikroorg./ml
- Konjonktiva:  $< 10$  mikroorg./ml
- Cilt:  $10^3$  mikroorg. /cm<sup>2</sup>
- Cilt (aksilla, kasık):  $10^6$  mikroorg./cm<sup>2</sup>

10-10<sup>11</sup> bakteri

Deri

Mukozalar

Ağız başluğu  
Özofagus  
Mide  
İnce barsak  
Kalın barsak  
Anüs

Normal flora

- Kemoterapi
- Yanık
- Travma
- Malnutrisyon
- Total parenteral beslenme

Mukoza hasarı

Antibiyotik

Direnç

Dirençli mikr.  
seçilmesi

Bakteriyel  
translokasyon

Bakteriyemi

Kan dolaşımı  
enfeksiyonu

Kateter  
kolonizasyonu



İşte immünsüprese hasta

Hastaneye yatış,  
Damar yolu  
Üriner kateter  
Operasyon  
Entübasyon  
Parenteral beslenme  
Antiasit  
Antibiyotik  
Steroid

# FİZİKSEL BARIYERLERİN BOZULMASIYLA

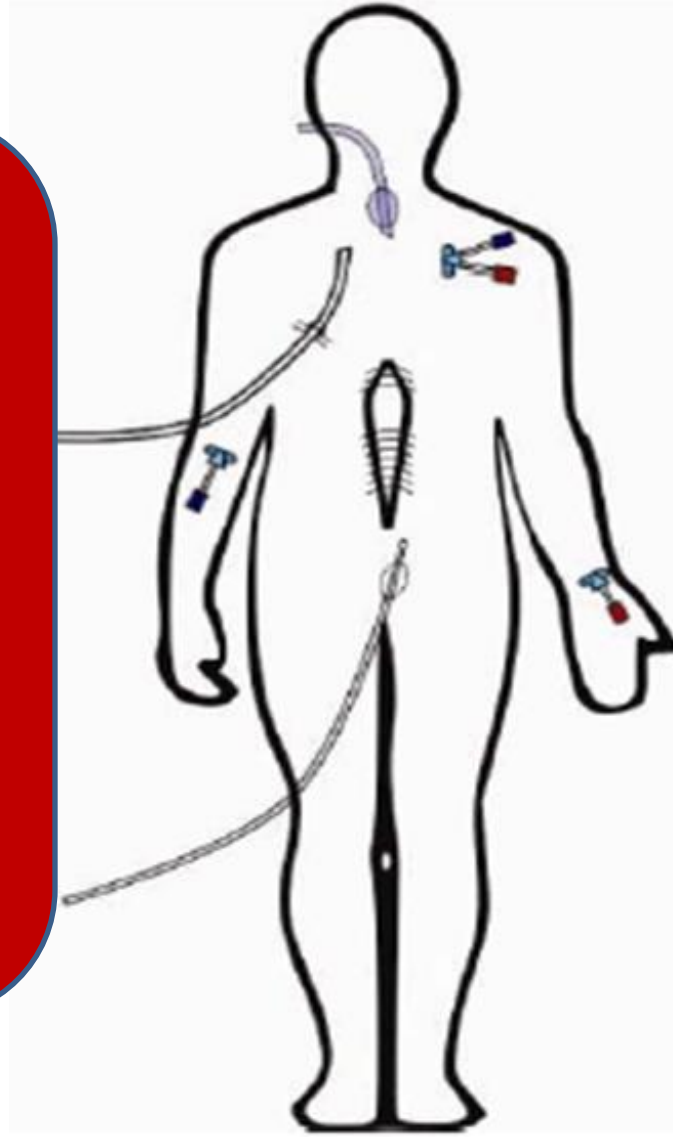
## Deri

G (+) Koklar:  
KNS, *Staphylococcus aureus*

*Corynebacterium spp.*

Nonfermentatif Basiller:  
*S. maltophilia*,  
*Pseudomonas spp.*

*Candida spp.*



## Mukozalar

Oral:

Viridans streptokoklar

*Capnocytophaga spp.*

*Fusobacterium spp.*

Enterokoklar

*Candida spp.*

İntestinal:

Enterik basiller

*Pseudomonas*

*aeruginosa*

*Staphylococcus aureus*

*Clostridium spp.*



# Doğal Bağışıklık

## 2. Mannoz Bağlayıcı Lektin (MBL)

- Karaciđerde sentezlenir
- Kollajen benzeri bir serum proteindir
- Doğal immüntenin bir bileřenidir
- Lektin yolağı üzerinden olan kompleman aktivasyonunda görev alır
- Mikroorganizmaların yüzey karbohidratlarına bağlanıp bu patojenlerin opsonizasyonu ve dolayısıyla fagositozu sağlar
- Serum MBL düzeyi 1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  altında olduđunda invaziv bakteriyel enfeksiyon riski artar

*Degn SE, Immunobiology 2007; 212:301*

*Worthley DL, Clin Infect Dis 2009; 48(4): 410.*

*Garred J Infect Dis 2003; 188: 1394.*

### Klasik yol

### Lektin yolu

### Alternatif yol

Ag-Ab kompleksi

Bakteri hucre duvari

Mikroorganizmalar

C1q  
C1q + C1r

MBL

C4  
C2

MASP-1  
MASP-2

C3b

fB

MBL

C4b2a

C3  
C5

C3b8b

C3bB

fD

C5b

C3b

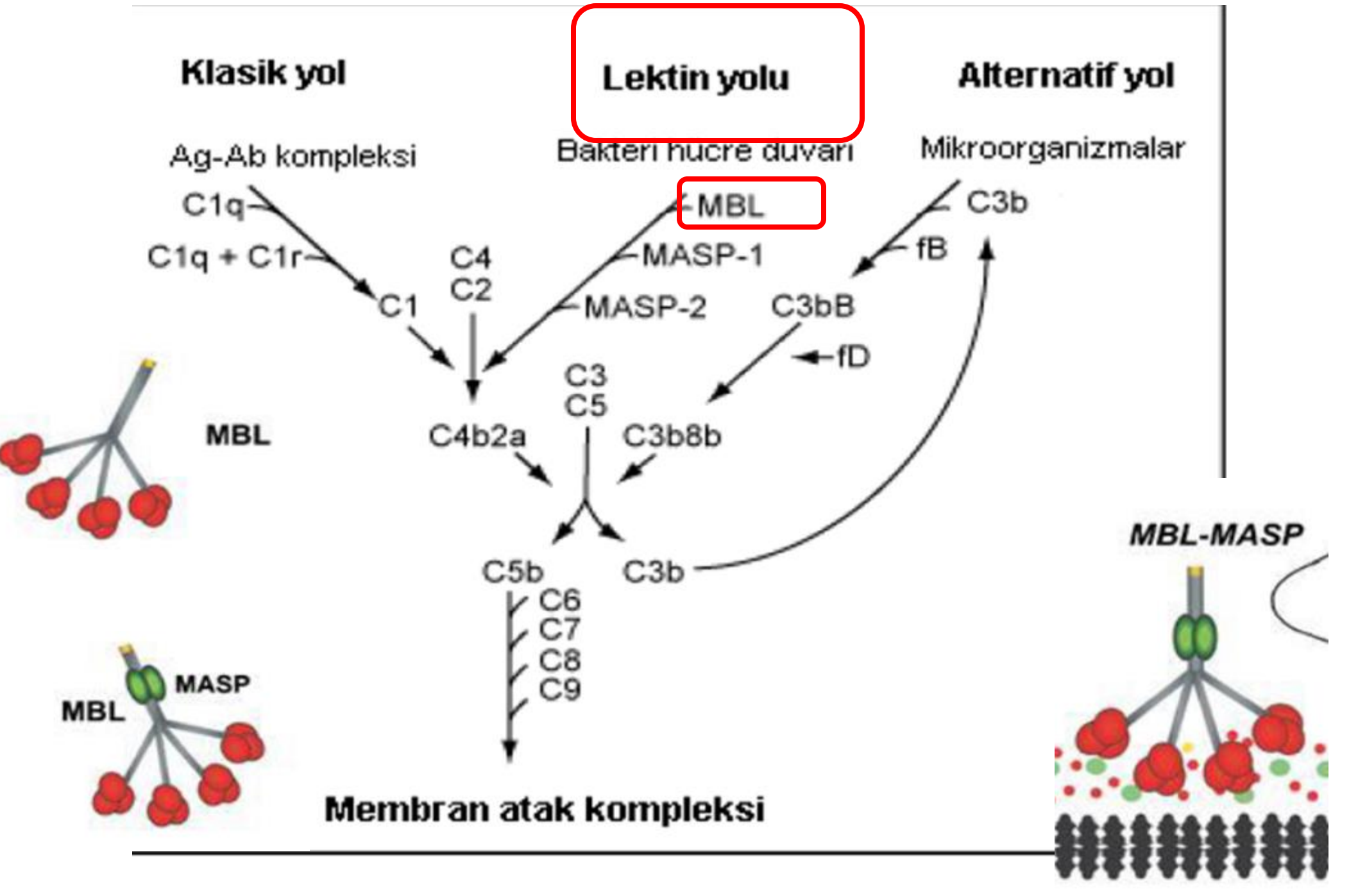
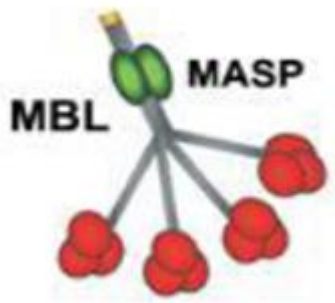
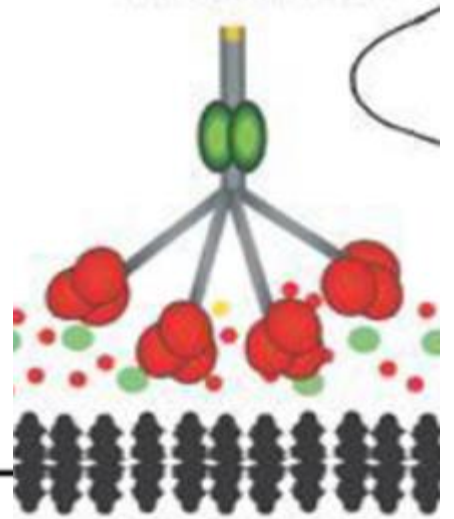
C6  
C7  
C8  
C9

MBL-MASP

MBL

MASP

Membran atak kompleksi



# Mannoz Bağlayıcı Lektin (MBL)

- MBL, apoptotik hücre proteinlerinin terminal şeker gruplarına bağlanarak makrofajlar tarafından bu hücrelerin fagositozu kolaylaştırır
- Monositlerden TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını tetiklemektedir
- Fagositozu kolaylaştırdığından tüberküloz basilinin hücre içine girişini arttırır. Tüberkülozlu hastalarda MBL düzeyleri yüksektir.
- Homozigot MBL2 varyant genotipi (O/O) olan kimselerde ise Gram pozitif bakteriyemi sıklığında artış saptanmıştır
- Eksikliğinde sepsis septik şok ve bu tablolarla ilişkili mortalitede artış olduğu saptanmıştır

## Association of Mannose-Binding Lectin Deficiency with Acute Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients

Mannoz Bağlayan Lektin	Bakteriler	Gram negatif Gram pozitif Mikobakteri
	Mantar	Aspergillus Kandida <i>Pneumocystis jiroveci</i>
	Virus	HIV İnfluenza A Herpes
	Parazitler	<i>Trypanosoma cruzei</i> <i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Plasmodium falciparum</i>

and to define whether diagnosis of MBL deficiency may identify immunocompromised patients at increased risk of invasive aspergillosis.

# Doğal Bağışıklık

## 3. KOMPLEMAN SİSTEMİ

- Kompleman sistemi enfeksiyonlara ve proenflamatuar etkilere karşı hızlı bir savunma mekanizması oluşturur.
- Kompleman sistemi aktive olurken, klasik, alternatif ve lektin yolu olmak üzere üç ana yolađı izler.
- Her üç kompleman sistemi; santral kompleman komponenti olan C3'de birleşen, proteolitik aktivasyon basamaklarından oluşmaktadır

# KOMPLEMAN SİSTEMİ

## Klasik yol

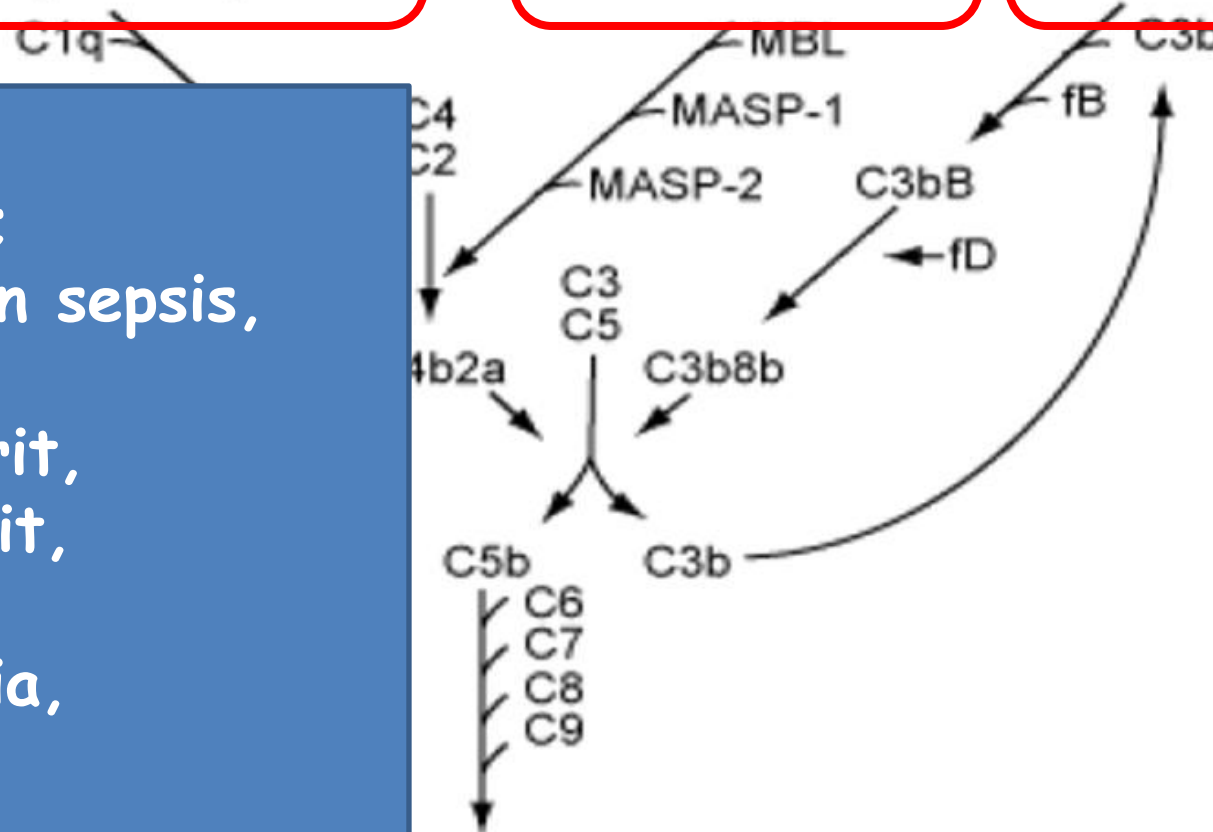
Ag-Ab kompleksi

## Lektin yolu

Bakteri hücre duvarı

## Alternatif yol

Mikroorganizmalar



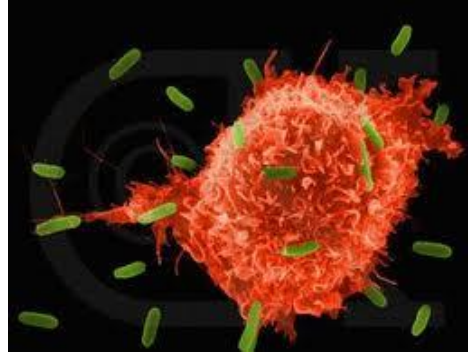
an atak kompleksi

Eksikliğinde ;  
Tekrarlayan sepsis,  
Meningit,  
Septik artrit,  
Osteomyelit,  
Pnömoni,  
Otitis media,  
Sinüzit,  
Piyodermi

# Doğal Bağışıklık

## 4. Fagositer Sistem:

Deri  
Mukozalar  
Dalak



- Nötrofiller,
- Monositler,
- Doku makrofajları  
(Kupfer, Dendritik h)

Bağışıklık yetmezliği	Yetmezliğin nedeni
Granulositopeni	<b>Kazanılmış</b> İlaçlar Maligniteler Otoimmün <b>Kalıtsal</b> Ailesel nötropeni Siklik nötropeni
Granülosit fonksiyon bozukluğu	Adezyon Kemotaksi Opsonik aktivite Hücre içi öldürme

# Nötrofil Fonksiyon Bozuklukları

1. Kemotaksis defekti: Hiperimmin globulin E sendr
2. Granüler defekt :CHEDIAK HIGASHI SENDROMU
3. Adezyon defekti:
4. Otozomal ressesif b2 integrin eksikliği
5. Edinilmiş Siyalyl Lewis X eksikliği
6. Mikrobisidal aktivite defekti Kronik granülomatoz hastalık
7. Miyeloperoksidaz eksikliği: otozomal resessif öldürme defektidir
8. Glukokortikoid



# Nötropeni

Nötrofil sayısı  
< 500 h/ml

- Kemik iliğinde yapımının azalması,
- Hipersplenizm nedeniyle yıkımın artması,
- Kapiller sekestrasyon nedeniyle nötrofillerin dolaşından çekilmesi
- Hematolojik malignite ve solid tümör nedeniyle uygulanan kanser kemoterapisi
- Glikokortikoid kullanımı
- KI transplantasyonu öncesi hazırlık döneminde uygulanan kemoterapotiklerden Bleomisin vinkristin dışındakiler KI süpresyonu yapar Genellikle immünsüpresyon 7-10 gün sürer
- Carmustin lomustin ve melphalan kullananlarda nötropeni daha uzun sürebilir

# Nötrofil Yetmezliđinin Değerlendirilmesi

Ŗüpheli nötrofil yetmezliđinin değerlendirilmesi	
Tarama testleri	Sekonder testler
Nötrofil sayımları	CD11- CD 18 Flow sitometre
Nötrofil morfolojisinin değerlendirilmesi	Kemotaksi deđerlendirme

# Nötrofil Disfonksiyonu

- Deri (sellülit, rektal ve GIS abseleri)
- Periodontal doku
- Lenf bezi
- Akciğer
- Karaciğer
- Kemik dokuda

Tekrarlayan  
Bakteriyel ve fungal  
enfeksiyonlar

Stafilokoklar

Streptokoklar

Enterokoklar

*E. coli*

Klebsiella spp

*Pseudomonas aeruginosa*

Acinetobacter spp

Fungal enfeksiyonlar

# Hücresel İmmünite

- Farklı T lenfosit grupları, makrofajlar, plazma hücreleri ve sitokinler üzerinden çalışır
- Organizmayı hücre içi mikroorganizmalar ve kanser hücrelerine karşı korur

Tekrarlayan fırsatçı enfeksiyonlar  
hücresel immünitede bozukluğu düşündürmelidir

Hücresel yetmezliğin değerlendirilmesi	
Tarama testleri	Sekonder testler
Anti HIV Lenfosit sayısı Geçikmiş tip hipersensitivite deri testi	T lenfosit sayısı T lenfosit proliferasyonu (mitojen, allerjen, antijen) T lenfosit sitokin üretimi Sitokin reseptör üretimi

# Hücresel İmmün Yetmezlik

## Hangi Hastalar?

- HIV enfeksiyonu
- Lenfoma hastaları
- Kemik iliği nakli yapılanlar
- TNF alfa antagonisiti kullananlar
- Monoklonal antikor kullananlar
- Sitotoksik ilaçlar alanlar
- Kortikosteroid kullananlar
- Pürin analogları kullananlar
- Siklosporin kullananlar
- İyonize radyasyon tedavisi
- Graft versus host hastalığı olanlar

## Hangi Etkenler?

### Bakteriler:

*Mycobacterium tuberculosis*  
*Salmonella spp.*  
*Shigella flexneri*  
*Legionella pneumophila*  
*Listeria monocytogenes*  
Riketsiyalar  
*Nocardia spp.*

### Mantarlar:

*Aspergillus spp.*,  
*Cryptococcus spp.*,  
*Penicillium marneffe*  
*Pneumocystis jiroveci*,

### Virüsler

HIV  
Herpes  
CMV  
Epstein Barr virüsü  
İnfluenza  
Parainfluenza  
RSV  
Adeovirüs

### Parazitler

*Toxoplasma gondii*

# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

## • HIV ENFEKSİYONU

- Virüs CD4 molekülünü reseptör olarak kullanıp CXCR4 ve CCR5 koreseptörleri aracılığı ile T lenfositleri, kemik iliğindeki progenitör hücreleri, timositleri, timik stromal hücreleri enfekte eder. Virüs makrofajlar içinde immün sistemden korunmuş olarak MSS dahil tüm dokulara taşınır
- CD4 + T hücrelerinin azalması IL-2 ve IL-1 reseptör ekspresyonunun azalması ile gider

# Humoral Bağışıklık Sistemi:

B lenfositler,  
Plazma Hücresleri,  
Antikorlar,  
Kompleman Sistemi

•KLL  
•Multipl Miyeloma

Kapsüllü bakteriler:  
*Streptococcus pneumoniae*,  
*Haemophilus influenzae*

# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

- **Total vücut ışınlaması:** pansitopeni
- **Glikokortikoid kullanımı:** nötrofil fonksiyon bozukluğu, timosid ve eozinofillerde apoptozis olur. Makrofaj yaşam süresinde azalma
- **Pürin analogları:** DNA ve RNA sentezini interfere eder immün hücre sentezi azalır. Kemik iliği baskılanır



# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

- **Otoimmün hastalıklarda ve hematolojik hastalıklarda biyolojik ajan kullanımı:**  
Sitokin antagonistleri: Hücresel immünitelerde bozukluk
- **Propofol, midazolam, ketamin:** Sitokin aracılı fagositik ve kemotaktik fonksiyonlarda bozulma
- **Opiadlar:** Lenfosit subpopulasyonunda değişiklik olur. Naturel killer hücreler azalır, T ve B lenfositler artar. Steroid sekresyonu azalır. Sitokin sentezi ve migrasyonda değişiklikler olur.
- **İnotropik ajanlar:** Antijen sunumu, sitokin salınımı etkilenir. Hücresel ve humoral bağışıklık etkilenir.

# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

- **Akut Lösemiler:** Granülositopeni, Bariyer bozukluğu
- **Solid organ tm:** Granülositopeni, Bariyer bozukluğu
- **Lenfoma, HIV, Allojeneik PKHN, GVHD:** Hücresel İmmün Yetmezlik
- **Aspleni:** T1 ve T2 hücre yanıtları arasındaki denge Th2 lehine bozulur, fagosit işlevleri bozulur, interferon gama sentezi azalır

# Fonksiyonel veya Anatomik Aspleni Nedenleri

## Otoimmün Hastalıklar

Bilier siroz  
Kronik aktif hepatit  
Gravis hastalığı  
Hashimoto tiroiditi  
Romatoid artrit  
Sjögren sendromu  
SLE  
Vaskülit

## Hematolojik hastalıklar

Esansiyel trombositopeni  
Fankoni sendromu  
Hemofili  
Orak hücre hp

## Diğer nedenler

Alkolizm  
Yaş  
GVHD  
Primer pulmoner HT  
Dalak ven trombozu  
TPN

## Neoplaziler

KML  
Nonhodgkin lenfoma  
Sezary sendromu  
Meme kanseri

## İnfiltratif hastalıklar

Amiloidoz  
Sarkoidoz

## İntestinal hastalıklar

Çölyak hast  
Crohn hastalığı  
Ülseratif kolit  
Whipple hastalığı  
İntestinal lenfanjektazi

## Tedaviye bağlı

KI nakli  
Dalak ışınlanması  
Cerrahi

# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

## • Yeni Doğanda:

- İmmün sistem hücreleri sayısal ve fonksiyonel olarak farklılık gösterir
- Ig G ve Ig A antikoru kolay indüklenmez yaşamın erken döneminde humoral immün cevabı Ig M antikoru oluşturur.
- Yeni doğanlarda protein yapısındaki antijenlere karşı B lenfosit cevabı iyi ancak polisakkarit yapısındaki antijenlere karşı B lenfosit yanıtı geç kazanılır. Polisakkarit antijenlere karşı oluşan antikorlar Ig G2 izotipindedir.
- Ig G2 sentezleyen B lenfositler bu dönemde geç olduğundan polisakkarit aşılarla 2 yaşından önce etkin bağışıklık oluşturulamaz.
- Bu aşuların bir protein ile konjuge edilmesi ile istenen yanıt alınabilir.

# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

- **Yeni doğanda:** IL-3 IL-4 IL-5 ve IFN-alfa yapımı yeterli değildir
- T hücre sitotoksitesi erişkinlere göre daha düşüktür. Naturel killer aktivitesi düşüktür. İntrasellüler patojenlere karşı savunmayı zora sokmaktadır
- Oponin düzeyi düşüktür, kompleman düzeyi, fibronektin düzeyi düşüktür
- Preterm doğanlarda komplemen defekti daha belirgindir
- Kemotaksis ve endotel adezyonu adezyon moleküllerinin yapımındaki yetersizlik nedeniyle yetersizdir. Fagositik fonksiyonlarda zayıftır.

# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

- **Yaşlılık:** Diyabet, böbrek yetmezliği, prostat hipertrofisi, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, maligniteler, demans, alzheimer gibi eklenen kronik hastalıklar nedeniyle immün sistem baskılamıştır
- İlerleyen yaşla hücresel ve humoral immünitinin zayıflaması, öksürük refleksi ve solunum epitelinin silier aktivitesinde azalma, yara iyileşmesinde gecikme olur
- Bakımevleri gibi kalabalık yerlerde yaşama, çoklu ilaç kullanımı, hastaneye başvuru ve hospitalizasyon oranlarının diğer yaş gruplarına göre 2-3 kat daha fazla olması bu yaş grubunda enfeksiyonların daha sık görülmesine neden olur

# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

- **Yaşlılık:** Kemik iliğinin sellüleritesi azalmıştır
- CD4, CD8, bellek T hücre oranları azalmıştır
- IL2 ve IL 2 reseptör yapımı azalmıştır
- Geç tipte hücre sel aşırı duyarlılık zayıflar
- Viral ve intrasellüler patojenlerle gelişen enfeksiyonlara yatkınlık artar
- B hücrelerin spesifik antikor sentezlemesi azalırken otoantikor sentezi artar
- Otoantikorların artmasına rağmen otoimmün hastalıklarda artış görülmez
- B lenfosit apoptozuda artmıştır
- T helper aktivitesi fonksiyonel olarak azalır
- IL-1 sentezi azaldığından enfeksiyonlara karşı ateş yanıtı azalır

# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

## Gebelik

- Timus gebelikte dramatik olarak değişime uğrar
- T hücrelere bağlı immün defekt görülmez
- Ancak fetal antijenlere karşı gelişen immün tolerans enfeksiyonlara yatkınlığı arttırır
- IL-2 ve Th1 sitokin profili baskılanır
- IFN alfa ekspresyonu geçici olarak baskılanmıştır
- Nötrofil aktivitesi ve NK aktivitesi azalmıştır
- Cd4 aktivitesi azalır ve CD8 hücre artar

İntrasellüler patojenler

*T.gondii,*

*M. Tuberculosis,*

*L. Monositogenez*

Malarya

Virusler

Herpes enfeksiyonları

Suçiçeği pnömonisi

Hepatit E

} mortalite yüksektir



# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

## Alkol kullanımı:

- KI de nötrofil yapımı, periferde ise bu hücrelerin fagositoz, kemotaksi ve endotel duvarına aderansı azalır
- T ve NK hücrelerinin azalması, lenfopeni olur. Hücresel bağışıklık zayıflar
- Serum bakterisidal aktivitesi azalır
- Spesifik immünglobulin sentezi baskılanır
- Ancak Hedefe yönelik olmayan Ig G IgA ve Ig E sentezi artar otoantikorlar sentezlenir.
- C3 kompleman düzeyi azalır

# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

- Diyabetes mellitus: Mukormikoz  
Gangrenöz kolesistit  
Gangrenöz piyelonefrit  
Malign otitis externa  
Üremi (KBY)
- Malnütrüsyon
- Akut veya kronik KC yetmezliği
- Yanık

# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

## Organ Transplantasyonu :

İmmün süpressif ajanların kullanımı ile

- Lenfosit fonksiyon değişiklikleri
- Lenfosit sekestrasyonu
- Lenfoid dokunun yapısal hasarı

### Infections associated with specific immunosuppressive regimens

<b>Antilymphocyte globulins</b>
T cell depleting antibodies - activation of latent (herpes) viruses, fever, cytokine release
<b>Glucocorticoids</b>
Bacteria, <i>Pneumocystis pneumonia</i> , activation of hepatitis C and hepatitis B
<b>Azathioprine</b>
Neutropenia, possible role in human papillomavirus infection
<b>Mycophenolate mofetil</b>
Early bacterial infection B cell depression, possible role in late-onset cytomegalovirus (CMV)
<b>Cyclosporine/tacrolimus</b>
Increased viral replication, B cell depression, gingival infection, intracellular pathogens
<b>Rapamycin (sirolimus)</b>
Excess infections in combination with current agents, idiosyncratic pulmonary syndrome, often with concomitant respiratory pathogens
<b>Plasmapheresis</b>
Encapsulated bacteria
<b>Costimulatory blockade</b>
Unknown so far (possible role in posttransplant lymphoproliferative disorder [PTLD])
<b>Rituximab</b>
B cell depletion, bacterial and viral infections

---

## Donor-derived infections in organ transplantation

---

### Virus

Herpes viruses - cytomegalovirus (CMV) Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus (HHV)-6, herpes simplex virus (HSV), varicella-zoster virus (VZV)

Human T lymphotropic virus (HTLV) I and II

HIV

West Nile Virus

Rabies

Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)

### Bacteria

Tuberculosis

Nontuberculous mycobacteria

Meningococcus

Syphilis

Bacteremia at the time of donation (many organisms)

### Fungi

*Candida* species (often central venous catheter related)

*Aspergillus*

Endemic mycoses (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* spp, *Cryptococcus gattii*)

*Cryptococcus neoformans*

### Parasite

*Toxoplasma gondii*

*Trypanosoma cruzi*

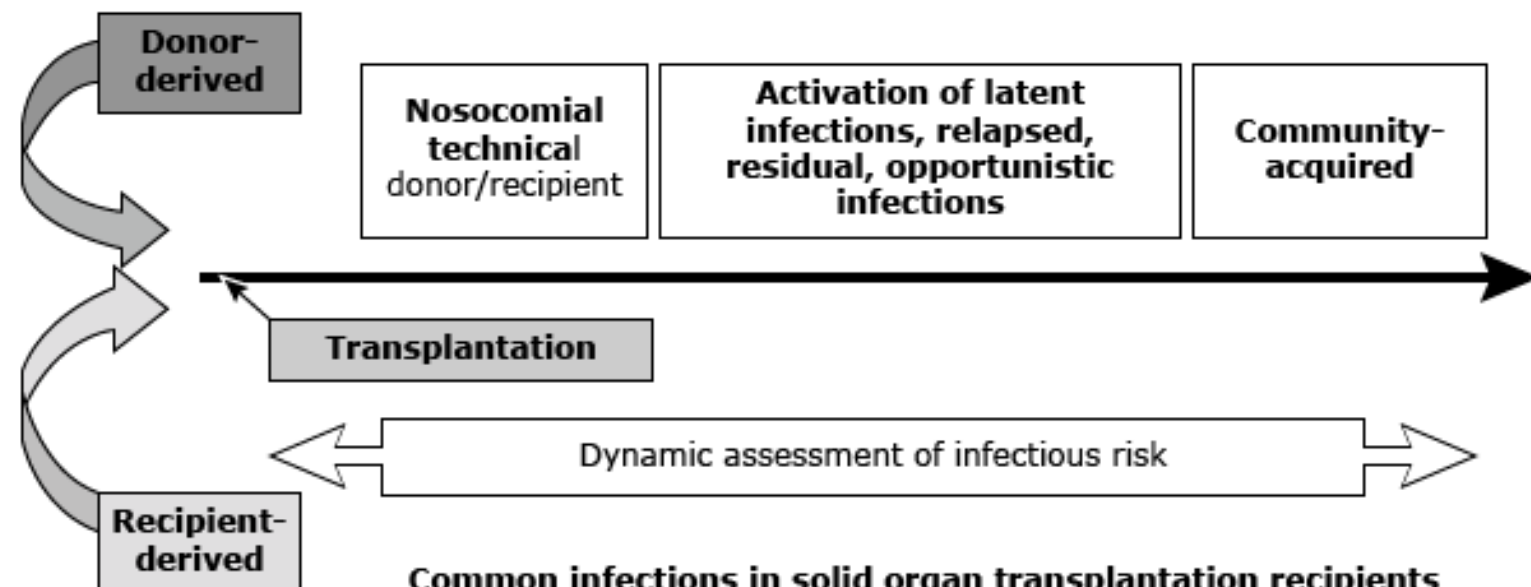
Malaria

Babesia

*Strongyloides stercoralis*

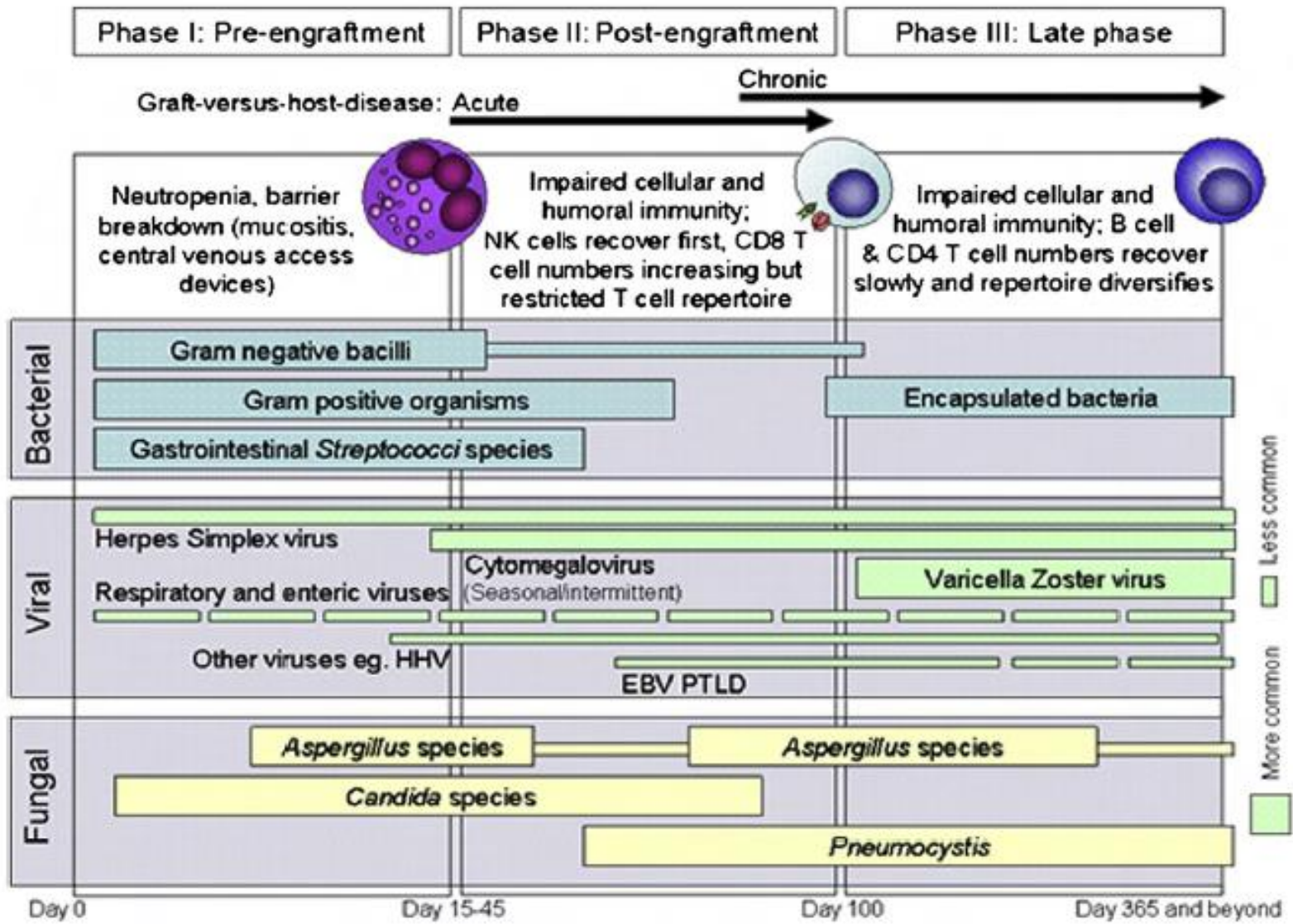
---

List includes examples of potential pathogens in transplant recipients; additional donor-derived pathogens continue to be identified.



### Common infections in solid organ transplantation recipients

<p><b>Antimicrobial-resistant species:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRSA</li> <li>• VRE</li> <li>• <i>Candida</i> species (non-<i>albicans</i>)</li> </ul> <p>Aspiration Line infection Wound infection Anastamotic leaks/ischemia <i>Clostridium difficile</i> colitis</p>	<p><b>With PCP and antiviral (CMV, HBV) prophylaxis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BK polyomavirus nephropathy</li> <li>• <i>Clostridium difficile</i> colitis</li> <li>• Hepatitis C virus</li> <li>• Adenovirus, influenza</li> <li>• <i>Cryptococcus neoformans</i></li> <li>• <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> </ul>	<p><b>Community-acquired pneumonia, urinary tract infection:</b></p> <p><i>Aspergillus</i>, atypical molds, <i>Mucor</i> species <i>Nocardia</i>, <i>Rhodococcus</i> species</p>
<p><b>Donor-derived (uncommon):</b></p> <p>HSV, LCMV, rabies, West Nile</p>	<p><b>Anastamotic complications</b></p> <p><b>Without prophylaxis add:</b></p> <p><i>Pneumocystis</i> Herpes viruses (HSV, VZV, CMV, EBV) Hepatitis B virus <i>Listeria</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Toxoplasma</i>, <i>Strongyloides</i>, <i>Leishmania</i>, <i>Trypanosoma cruzi</i></p>	<p><b>Late viral:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CMV (colitis/retinitis)</li> <li>• Hepatitis (HBV, HCV)</li> <li>• HSV encephalitis</li> <li>• Community-acquired (SARS, West Nile)</li> <li>• JC polyomavirus (PML), skin cancer, lymphoma (PTLD)</li> </ul>
<p><b>Recipient-derived (colonization):</b></p> <p><i>Aspergillus</i>, <i>Pseudomonas</i></p>		



# Tümör Nekrozis Faktör (TNF alfa)

- Doğal ve kazanılmış bağışıklıkta hücre regülasyonu, farklılaşma ve apoptoz süreçlerinde önemli rollere sahip, polipeptid yapıda bir sitokin
- Endotel hücrelerinin bazı adezyon moleküllerini üretmesini artırarak inflamatuvar hücrelerin damar adezyonunu sağlar
- Monosit ve makrofajları olgunlaştırır
- Polimorfonükleer lökositlerin antikor bağımlı hücresel sitotoksitesini artırır
- B ve T lenfositleri olgunlaştırır.
- TNF alfa, granülom oluşumu için şarttır
- TNF sentez ve salınmasını LPS, Gram-pozitif bakteriler, mantarlar, parazitler, virüsler, kompleman aktivasyon ürünleri ve çeşitli sitokinler uyarır
- Viral patojenlere karşı yanıt ve komplikasyonların inhibisyonu için önemlidir

# Tümör Nekrozis Faktör (TNF alfa)

## TNF Fonksiyon Bozukluğu

- Hiperimmünglobülin M sendromu
- Otoümmün lenfoproliferatif sendrom
- Periodik ateş sendromu
- Hipohidrotik ektodermal displazi

## TNF Ailesinin Sentezinde Rol Alan Genlerindeki Polimorfizm

- Lenfotoksin polimorfizmi—MI
- CD 40 polimorfizmi--- Graves hastalığı
- Fas polimorfizmi---Alzheimer hastalığı
- TNFR II polimorfizmi---Crohn hastalığı



# Anti TNF

Anti tümör nekroz faktör (Anti TNF) alfa gibi biyolojik ajanlar özellikle geleneksel tedavi yöntemlerine dirençli pek çok kronik inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır

- ✓ Romatoid artrit
- ✓ İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- ✓ Psöriazis
- ✓ Hidradenitis suppurativa
- ✓ Refrakter astım
- ✓ Ankilozan spondilit

- 1-Etanercept (soluble TNFR fuzyon proteini (p75+IgG))
- 2-Infliksımab (kimerik anti-TNF monoklonal ab)
- 3-Adalimumab (rekombinant insan IgG1 monoklonal ab)

# Anti TNF Kullanımının Riskleri

## Bakteriyel enfeksiyonlar

Tüberküloz  
Clostridium difficile  
S. Pneumonia  
Legionella  
Listeriya  
Salmonella  
Nocardia

## Mantar enfeksiyonları

Histoplazma  
Aspergillus  
Kandida  
Blastomiçes  
Koksidiomikoz

## Viral enfeksiyonlar

Hepatit B  
HCV  
HIV  
HBs  
VZV  
EBV  
CMV  
PPV

## Paraziter Hastalıklar

Toksoplazmoz  
Strongiloidiyaz  
Leismaniyoz  
Kriptosporidiyaz

# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

- **Monoklonal antikorlar kullanımı:**
- Belli hücreler üzerinde yer alan spesifik antijenlere bağlanarak etki gösterirler (CD 52, CD 20, CD33)
- Alemtuzumab CD 52 yi hedef alan B, T lenfosit, dendritik hücrelerde bulunur. Hastalarda lenfopeniye sebep olurlar

Alemtuzumab

Transtuzumab

Rituximab

Cetuximab

Bevacizumab

İbritumomab

Tositumomab

**Bakteriyel enfeksiyonlar**

**Mantar enfeksiyonlar** *Kandida, Aspergillus, P.Jiroveci* *Mucor*

**Viral Enfeksiyonlar** *CMV, Herpes, Varisella zoster, Hepatit B*

# İmmünsüpresyon Nedenlerinden Bazıları

## **-IL-1 Antagonistleri**

1-Rekombinant IL-1R antagonisti (Anakinra)

2-ICE inhibitörü (Pralnacasan)

**-Anti-IL-6R Monoklonal Ab (Tocilizumab)**

**-CTLA4-IgG1 (Abatacept)**

## **-Adezyon Molekül Hedefli Tedaviler**

1-T hücre adezyon molekulu monoklonal antikor (Efalizumab)

2- $\alpha$ -4 integrin monoklonal antikor (Natalizumab)

3-CD2-binding füzyon proteini (alefacept)

## **-B Hücre Baskılayıcı Tedaviler**

1-Anti-CD20 Monoklonal Antikor (Rituximab)



İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM