



Kanser Dışı İmmünsupresyon ve Enfeksiyonlar

Dr. Firdevs Aksoy

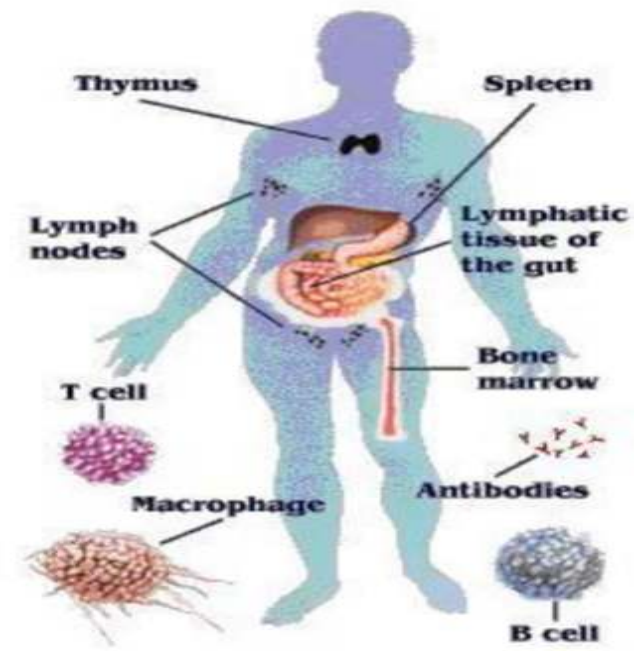
KTÜ Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

EKMUD 2016

İmmün sistem ve immünite

- Konağın enfeksiyon dahil, tüm yabancı ve zarar verici etkenlere karşı gösterdiği defansı sağlayan hücre, doku ve moleküllerin tamamı **immün sistem**
- Bu hücre, doku ve moleküllerin koordine, işbirliği içindeki reaksiyonları ise immün yanıt/immünite



İmmün sistem 2 ana savunma sistemi üzerinden çalışır

Doğal (INNATE)

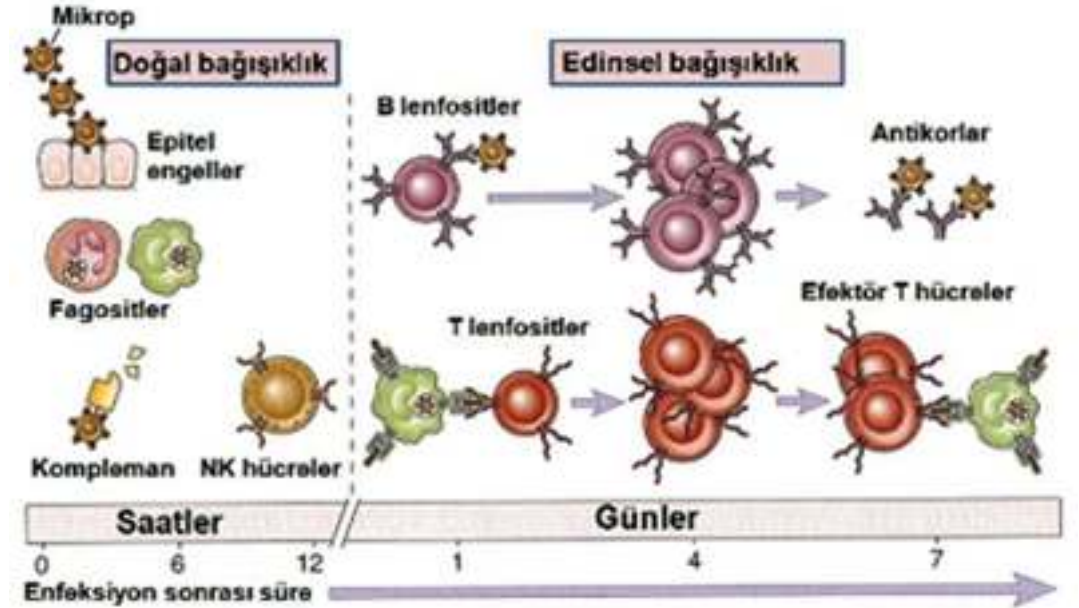
- **Fiziksel bariyerler**

- Deri
- Mukozalar
- Silialar
- Mide asiditesi
- GİS peristaltizmi
- Lizozomlar
- Normal flora
- Sekretuvar Ig A

- **Mannoz bağlayan lektin**
- **Kompleman sistemi**
- **Fagositer sistem**

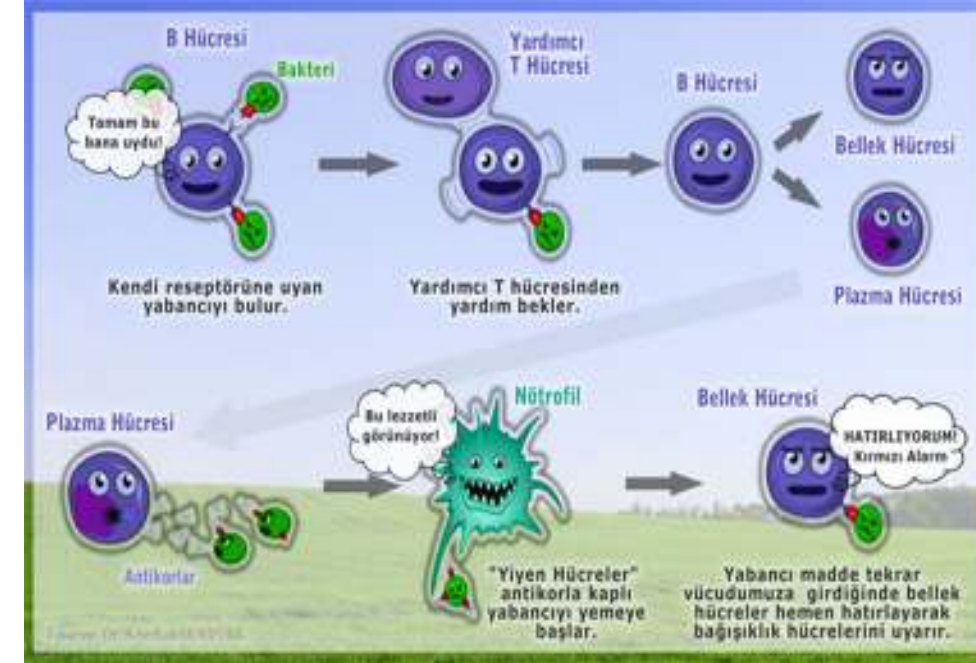
Edinsel (ADAPTİF)

- Hücresel (**T lenfositler**, makrofajlar, plazma hücreleri, sitokinler)
- Humoral (**B lenfositler**, plazma hücreleri, antikorlar, kompleman sistemi)



İmmün-supresyon/yetmezlik (İY)

- İmmün sistemin doğal ve adaptif hücre ve solübl komponentlerinin yeterli miktar ve etkinlikte olmaması, bir veya daha fazla elemanındaki bozukluk veya eksiklik
- Hastalıkların semptom ve bulguları ilgili komponentin eksiklik ve/veya fonksiyon bozukluk derecesine bağlı
- **İmmün sistem bozulduğunda**
 - **İmmün disregülasyon**
 - Otoimmün hastalıklar
 - Allerji
 - **İmmün yetmezlikler**
 - Primer (konjenital)
 - Sekonder (edinilmiş)



İmmün yetmezliği düşün (10 warning sign)

- 1 yıl içinde antibiyotik kullanımı gerektiren dört yada daha fazla enfeksiyon (sinüzit, bronşit, pnömoni, otitis media-özellikle perforsayonlu)
- Antibiyotik kullanımı gerektiren veya uzun süreli antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ve IV antibiyotik tedavisi gerektiren, tekrarlayan enfeksiyonlar ya da enfeksiyon
- İki veya daha fazla ciddi bakteriyel enfeksiyon (osteomyelit or septik artrit, menenjit, sepsisemi, selülit)
- Üç yıl içinde radyolojik olarak kanıtlanmış 2 yada daha fazla pnömoni (özellikle yatış gerektiren ve/veya IV antibiyotik kullanımı, yavaş iyileşme, enfeksiyonun intratorasik yayılması, nekrotizan pnömoni)

İmmün yetmezliği düşün (10 warning sign)

- Olađan dışı lokalizasyon ve patojenle infeksiyon
- Tekrarlayan derin cilt ve iç organ apseleri, lenf nodları
- Kilo kaybıyla birlikte kronik diyare (özellikle Campylobacter veya Cryptosporidium)
- Yakın zamanda antibiyotik kullanımı olmadan tekrarlayan pamukçuk
- Tekrarlayan uzamış ve açıklanamayan ateş
- Ailede primer immün yetmezlik öyküsü

Anatomic and physiologic issues associated with recurrent infections in adults

Head and neck
Recurrent otitis media
Cholesteatoma
Tympanic membrane perforation
Eustachian tube dysfunction due to allergy or viral infection
Sinusitis
Cartilaginous obstruction
Nasal polyps
Mucocoele
Allergic rhinitis
Viral infection
Inadequate therapy for acute sinusitis
Cervical lymphadenitis
Unrecognized branchial cleft cyst
Inadequately treated dental disease
Lungs
Bronchopneumonia
Smoking
Acute exacerbations of chronic bronchitis
Intrinsic airway disorders:
Bronchiectasis, foreign body, bronchial stenosis, bronchomalacia, tracheobronchial fistula
Recurrent aspiration (alcohol/drug use, seizure disorder)
Esophageal disease (gastroesophageal reflux, Zenker's diverticulum, achalasia)
Bronchial obstruction (extrinsic versus intrinsic obstruction)
Unrecognized cystic fibrosis
Unrecognized ciliary dyskinesia
Genitourinary tract
Cystitis
Urinary stasis
Incomplete bladder emptying (bladder outlet obstruction, bladder atony/denervation)
Compromised perineal hygiene (overactive bladder/urinary incontinence)
Diaphragm use
Prostatic infection
Instrumentation (especially chronic urinary catheter)
Pyelonephritis
All of the conditions that predispose to cystitis plus:
Renal calculi
Ureteral obstruction (stone, stricture, malignancy)
Ureteral reflux
Skin
Cellulitis
Recurrent trauma (eg, shaving legs, sports-related abrasions)
Dermatophyte infection
Lymphedema
Postoperative lymphatic dysfunction (groin/axillary exploration, lymphadenectomy)
Venous insufficiency/vein harvesting for coronary artery bypass grafting (CABG)
Chronic edema (congestive heart failure, hepatic insufficiency, nephrotic syndrome)
Prior cellulitis (lymphatic scarring)
Obesity
Filariasis
Poor hygiene
Abscess
Staphylococcus aureus carriage (methicillin-sensitive or methicillin-resistant), especially with recurrent trauma
Autoinoculation (subcutaneous drug injection or "skin popping," factitious)
Crohn disease
Hidradenitis suppurative (axillary, groin, perianeolar)
Retained foreign body
Central nervous system
Meningitis
Cranial vault defects (cribriform plate; sinus/mastoid defects; prior neurosurgery/trauma)
Chronic mastoid/sinus infection
Noninfectious meningitides:
Drug-related
Intravenous immune globulin (IVIg)-related
Mollaret's meningitis related to craniopharyngioma
Neoplastic
Autoimmune (Behçet's, Vogt-Koyanagi-Harada)
Brain abscess
Right-to-left circulatory shunting

İmmün Yetmezlikler Sınıflama

- **Primer-Kalıtsal** (X-bağlı, otozomal dominant/otozomal resesif)
 - Nadir
 - Büyük çoğunluğu gen hasarlarına bağlı
- **Sekonder - Kazanılmış**
 - Daha sık
 - Nedenleri değişken

Primary Immunodeficiency	Secondary Immunodeficiency
•Most are genetically determined	•May arise as complications of cancers, infestations, malnutrition, or side effects of immunosuppression, irradiation and chemotherapy.
•Less common	•More common

Primer immün yetmezlikler

Primer İY

- WHO tarafından yaklaşık 100 primer immün yetmezlik hastalığı tanımlanmış
- **Genel Sınıflama**
 - Primer humoral yetmezlik
 - Primer hücresel yetmezlik
 - Humoral ve hücresel kombine yetmezlik
 - Fagosit fonksiyon bozukluğu ve eksikliği
 - Kompleman eksikliği

Primer İY

- **Primer Humoral Yetmezlik**
 - X-Bağlı Agamaglobulinemi (Bruton Hastalığı)
 - İnfantın Geçici Hipogamaglobulinemisi
 - Common Variable Immune Deficiency (CVID)
 - Hiper IgM ile birlikte immün yetmezlik
 - Selektif IgA Eksikliği
 - Selektif IgM eksikliği- çok nadir
 - Selektif IgG alt grup eksikliği
 - Timoma ile birlikte immün yetmezlik (Good's send)
 - 5-Nükleotidaz eksikliği
 - Transkobalamin II eksikliği

Antikorlar Konak Savunmasının En Etkin Unsurlarından Biridir

- Etkin mikroorganizmaya bağlanarak opsonizasyonu artırır ve böylece makrofaj ve PMN lökositlerin fagositoz işlevi kolaylaşır
- IgG ve IgM klasik yolla kompleman sistemini aktive ederek mikroorganizma lizize uğrar
- Mikroorganizma yüzeyine C3b komponentinin bağlanmasını sağlayarak da opsonizasyonu arttırmakta

Humoral İY

- Genellikle B Hücre yetersizliklerine bağlı antikor yapım defektleri ile seyreder
- Tüm immünglobulin düzeylerinin düşük olduğu agammaglobulinemi gibi ağır hastalık tablolarını içerebilir
- Hafif klinik seyirli ve normal immünglobulin düzeylerine sahip ya da sadece spesifik antikor eksiklikleri olan hastaları kapsayabilir

Humoral İY İnfeksiyon Özellikleri

- İnfeksiyonlar bebeklik çağında 6 aylıktan itibaren ortaya çıkmaya başlar
- Tekrarlayan sinopulmoner infeksiyonlar ön planda
 - Kapsüllü mikroorganizmalar (*H.influenza*, *N.meningitidis*, *S.pneumoniae*)'a bağlı sık tekrarlayan infeksiyonlarla (Otitis media, sinüzit, sepsis vb)
 - Ciddi komplikasyonlarla (özellikle Bronşektazi) seyreder
- Enterovirüs ve poliovirüse bağlı olanlar dışında viral infeksiyonların seyri genellikle normal
- Ancak koruyucu düzeyde antikor yanıtı gelişmez

Hücresel İY

- DiGeorge Sendromu (Konjenital Timik Aplazi)
- Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis
- Natural killer (Doğal öldürücü: CD3) hücre eksikliği
- İdiyopatik CD4 lenfositopeni
- Biotine bağlı karboksilaz eksiklikleri

- **Kombine İmmün Yetmezlikler** (Humoral ve Hücresel)
Severe Combined Immunodeficiency (SCID); Ciddi Kombine İmmün Yetmezlik
 - Adenosine Deaminase Eksikliği (ADA)
 - T+B- fenotip: Omenn Syndrome (partial RAG deficiency)
 - T+B+ fenotip:
 - Bare Lymphocyte Syndrome (no MHC class II)
 - ZAP-70 eksikliği (T hücre sinyalizasyonunda defekt)
 - **Multisistem Hastalıklar**
 - Wiskott-Aldrich Sendromu (WASP proteini kodlayan gende mutasyon)
 - Ataxia Telangiectasia (ATM proteini kodlayan gende mutasyon)

Hücresel İY ve İnfeksiyon

- **Virüsler**

- Herpes virus (HSV, VZV, HHV6)
- Papillomavirüs
- RSV
- CMV
- Adeno
- Parainfluenza tip 3
- Enterovirüs
- Rota virüs

- **Hücre içi bakteriler**

- Mikobakteriler
- *Legionella* spp.
- *Nocardia* spp.
- *Listeria* spp.
- Bakteriler

- **Mantarlar**

- *Pneumocystis jiroveci*
- *Cryptococcus* spp
- *Histoplasma capsulatum*
- *Candida* spp
- *Aspergillus* spp.

- **Parazit**

- *Toxoplasma gondii*
- *Strongyloides stercoralis*

- **Bakteriler**

- *S.aureus*
- Streptokoklar, enterokoklar
- *P. aeruginosa*
- *S.pneumoniae*
- *H.influenza*

Fagosit Fonksiyon Bozukluđuna Bağlı İY

- Fagositoz mikroorganizmaların hücre içine alınmasından sorumlu
- Nötrofil ve makrofajların yüzey reseptörleri fagositozda rol oynar
- **Fagosit fonksiyon bozukluğu hastalıklarının özellikleri**
 - Erken bebeklik ve süt çocukluđu döneminde başlar
 - Yara iyileşmesi gecikir
 - Abseler, sık deri enfeksiyonları, sellülit ve furonküller
 - Periodontit

Fagosit Fonksiyon Bozukluđuna Bağlı İY

- Siklik n6tropeni
- Ciddi konjenital n6tropeni
- Swachman-Diamond sendromu
- L6kosit adhezyon eksikliği (Tip I ve II)
- **Kronik gran6lomat6z hastalık**
- Miyeloperoksidaz eksikliği
- Chediak-Higashi Sendromu
- N6trofil spesifik gran6l eksikliği
- IFN γ ve IL 12 eksikliği
- Rac 2 eksikliği

Kompleman Sistemi

- Mikroorganizmalara karşı defansta önemli rollere sahip
- Dolaşan ve membran ile ilişkili 25'den fazla proteinden oluşan bir sistem

Kompleman sistemi

- Konak Savunması Kompleman sistemi konak defansında başlıca üç ana görev yapar
 - Opsonizasyon
 - Kemotaksis
 - Mikrobiyal öldürme
- Diğer görevleri
 - Fagositoz
 - Lizis
 - İnflamasyon
 - Edinsel immün yanıtta katkı
 - Apoptotik hücrelerin temizlenmesi
 - İmmün komplekslerin kaldırılması

Kompleman Eksikliğiyle İlişkili Hastalıklar

Protein	Geçiş yol	Özellik
Ortak yol C3 eksikliği	Ot. res	Tekrarlayan piyojenik enf (kapsüllü bakteriler; N menenjitisi, S pneumoniae, H influenza)
Klasik yol C1q,C1r,C1s, C4b, C2	Ot. res	Otoimmünite, enfeksiyonlara yatkınlık
Alternatif Yol Faktör B,D Properdin	Ot. res X-bağlı	Meningokoksemi Tekrarlayan piyojenik enfeksiyon
MBL yolu MBL	Ot. dom	Tekrarlayan enfeksiyon
Membran atak kompleks C5,C6,C7,C8	Ot. res	Tekrarlayan yaygın Neisseria enfeksiyonu , Raynaud fenomeni, Enfeksiyona yatkınlık
Sıvı faz kontrol protein C1 inh C4bp Faktör I ve H	Ot dom Ot res	Hereditör anjiyo ödem, Anjiyo ödem, Behçet benzeri sendrom, Tekrarlayan piyojenik enfeksiyon , otoimmün hastalık
Hücreye bağlı protein CRI CR3 DAF/CD59/HRF	Kazanılmış Ot res	SLE ve düşük eritrosit ekspresyonu, Tekrarlayan piyojenik enfeksiyon , lökositoz Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

Nötrofil Fonksiyon Bozuklukları

- Bakteri ve fungal invazyona karşı vücudun birincil savunması

İnfeksiyon riskini artıran nedenler

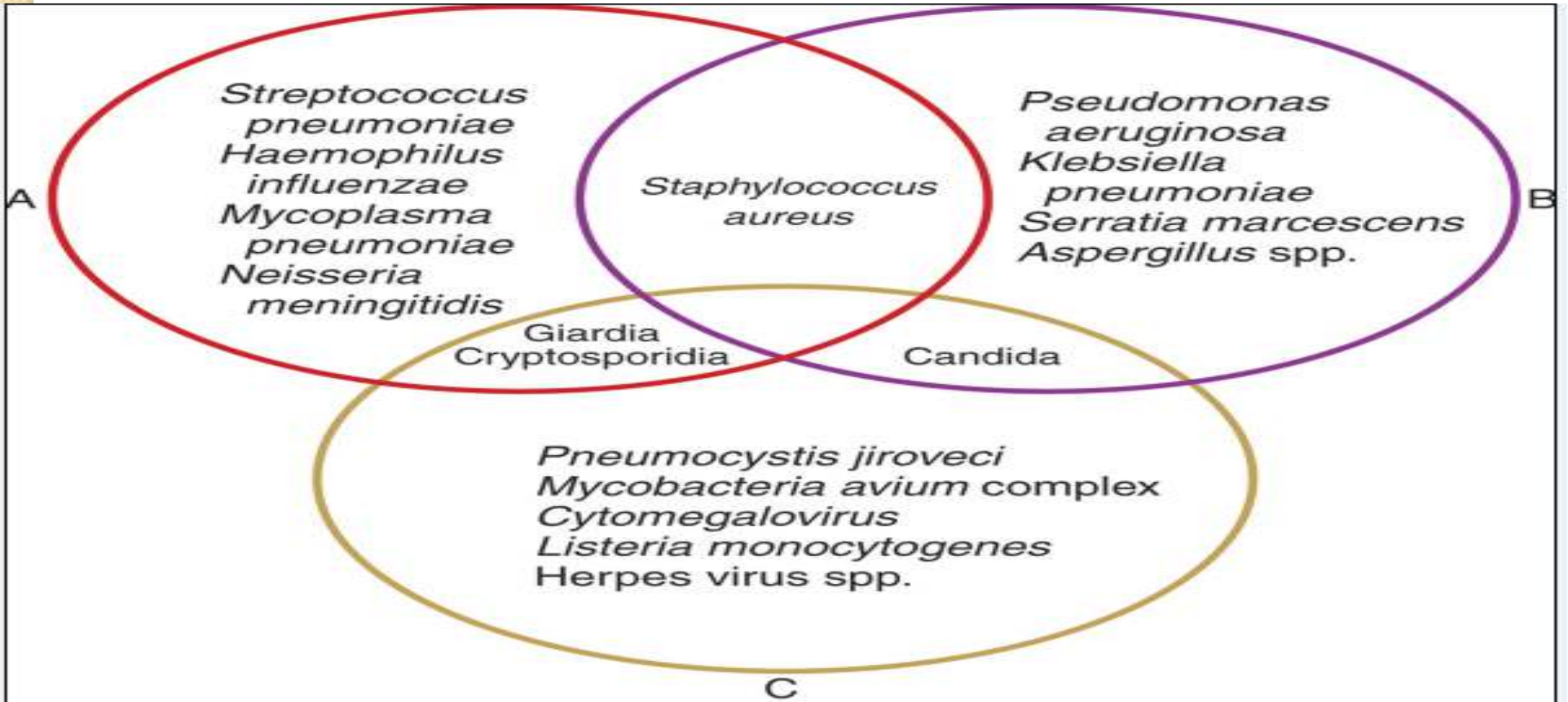
- Kemik iliğinde yapımının azalması
- Dolaşımdaki nötrofillerin dokulara geçmesi
- Nötrofil disfonksiyonu
- Erken myeloid duraklama
- Matür nötrofillerin dokuya migrasyonunun olamaması

Nötrofil Fonksiyon Bozuklukları

- Kemotaksis defekti: Hiperimmin globulin E sendromu
- Granüler defekt: Chediak Higashi sendromu
- Adezyon defekti
- Otozomal ressesif b2 integrin eksikliği
- Edinilmiş Siyalyl Lewis X eksikliği
- Mikrobisidal aktivite defekti: **Kronik granülomatoz hastalık**
- Miyeloperoksidaz eksikliği: otozomal resessif öldürme defekti
- **Glukokortikoid**

Nötrofil sayı ve fonksiyon bozuklukları

- Rekürren, ciddi bakteriyel ve fungal infeksiyon
 - Sıklıkla deri, solunum yolları ve derin dokuda
 - İnfeksiyon yavaş seyirli
 - Soğuk apseler görülebilir
 - Deri lezyonları sıklıkla kalıcı skar bırakarak iyileşir
 - **Lezyonlarda nötrofil migrasyonu olmadığından, apse formasyonu ve püy drenajı görülmez**
 - Ateş genellikle subfebril ve bakteri izolasyonu zor
- Stafilokoklar
 - Streptokoklar
 - Enterokoklar
 - *E.coli*
 - *Klebsiella spp*
 - *P.aeruginosa*
 - *Acinetobacter spp*
 - Funguslar



A = B-cell and complement defects
 B = Phagocytic defects
 C = T cell defects

Sekonder immün yetmezlikler

Sekonder İY

- Başlangıçta immün sistem normal
- Daha sık
- Herediter, metabolik, infeksiyöz veya noninfeksiyöz

Conditions associated with secondary immunodeficiency

Immunosuppressive therapy
Cytotoxic chemotherapy for malignancy
Treatment of autoimmune disease
Bone marrow ablation prior to transplantation
Treatment or prophylaxis of graft-versus-host disease following bone marrow transplantation
Treatment of rejection following solid organ transplantation
Microbial infection
Viral infection
HIV, AIDS
Measles
Herpes group viruses (HSV 1 or 2, EBV, CMV, VZV)
Bacterial infection (superantigens)
Mycobacterial infection
Parasitic infestation
Malignancy
Hodgkin disease
Chronic lymphocytic leukemia
Multiple myeloma
Solid tumors
Disorders of biochemical homeostasis
Diabetes mellitus
Renal insufficiency/dialysis
Hepatic insufficiency/cirrhosis
Malnutrition
Autoimmune disease
Systemic lupus erythematosus
Rheumatoid arthritis
Trauma
Burns
Environmental exposure
Radiation
Ionizing
Ultraviolet
Toxic chemicals
Other
Pregnancy
Stress [¶]
Asplenia/hyposplenism
Allogeneic blood transfusion
Aging ^{¶¶}

HIV: human immunodeficiency virus; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; HSV 1/2: herpes simplex viruses 1 or 2; EBV: Epstein-Barr virus; CMV: cytomegalovirus; VZV: varicella-zoster virus.

[¶] Stress has been associated with an increased risk of infection, perhaps due to the effects of the endogenous stress cortisol response on the immune system.

^{¶¶} Aging has been associated with relative immunodeficiency, with reductions in cellular and humoral adaptive immune responses. Refer to the UpToDate topic on immune function in older adults.

Sekonder İY

- Radyoterapi
 - Pansitopeni
- Glikokortikoid kullanımı
 - Nötrofil fonksiyon bozukluğu
 - Timosid ve eozinofillerde apoptozis
 - Makrofaj yaşam süresinde azalma
- Pürin analogları
 - DNA ve RNA sentezini interfere eder
 - İmmün hücre sentezi azalır
 - Kemik iliği baskılanır

Sekonder İY: Anestezik ajanlar

- Propofol, midazolam, ketamin
 - Sitokin aracılı fagositik ve kemotaktik fonksiyonlarda bozulma
- İnotropik ajanlar
 - Antijen sunumu, sitokin salınımı etkilenir
 - Hücresel ve humoral bağışıklık etkilenir
- Opiadlar
 - Lenfosit subpopulasyonunda değişiklik olur
 - Naturel killer hücreler azalır,
 - T ve B lenfositler artar.
 - Steroid sekresyonu azalır.
 - Sitokin sentezi ve migrasyonda değişiklikler olur
 -

Sekonder İY: Maligniteler

- Akut Lösemi ve solid organ tümörleri
 - Granülositopeni,
 - Bariyer bozukluğu
- Lenfoma, HIV, AKİT, GVHD
 - Hücresel İmmün Yetmezlik
- Fonksiyonel ve anatomik aspleni
 - T1 ve T2 hücre yanıtları arasındaki denge Th2 lehine bozulur
 - fagosit işlevleri bozulur
 - İnterferon gama sentezi azalır

Sekonder İY: Yaşlılık

- **Yaşlılarda enfeksiyonlar daha sık. Çünkü:**
 - Komorbit hastalıklar(DM,KBY, BPH, KKY, KOAH, malignite, demans...)
 - İlerleyen yaşla hücrel ve humoral immünite zayıflamakta
 - Öksürük refleksi ve solunum epitelinin silier aktivitesinde azalma
 - Yara iyileşmesinde gecikme
 - Bakımevleri gibi kalabalık yerlerde yaşama
 - Çoklu ilaç kullanımı
 - Hastaneye başvuru ve hospitalizasyon oranları daha fazla,

Sekonder İY: Yaşlılık

- Kemik iliğinin sellüleritesi azalmış
- CD4, CD8 bellek T hücre oranları azalmış

Viral ve intrasellüler patojenlerle gelişen enfeksiyonlara yatkınlık artar

- Oto antikor sentezi artar (otoimmün hastalıklarda artış olmaz)
- B lenfosit apoptozu artmış

Sekonder İY: Gebelik

- Timus gebelikte değişime uğradığından, T hücrelere bağlı immün defekt görülür.

İntrasellüler patojenler

T. gondii, *M. Tuberculosis*, *L. Monositogenez*, **Malarya**

Virusler

Herpes enfeksiyonları, Suçiçeği pnömonisi, Hepatit E mortalite yüksek

- CD4 aktivitesi azalır ve CD8 hücre artar

Sekonder İY: Alkol kullanımı

- Kemik iliğinde nötrofil yapımı, fagositoz, kemotaksis ve endotel duvar aderansı azalır
- T ve NK hücreler azalarak, lenfopeni olur, Hücresel immünite bozulur
- Serum bakterisidal aktivitesi azalır
- Spesifik immünglobulin sentezi baskılanırken, IgG, IgA ve Ig E sentezi artarak oto antikolar sentezlenir
- C3 kompleman düzeyi azalır

Sekonder İY: Organ Transplantasyonu

- İmmünsupressif ajanların kullanımı ile
 - Lenfosit fonksiyon değişiklikleri
 - Lenfosit sekestrasyonu
 - Lenfoid dokunun yapısal hasarı

Infections associated with specific immunosuppressive regimens

Antilymphocyte globulins

T cell depleting antibodies - activation of latent (herpes) viruses, fever, cytokine release

Glucocorticoids

Bacteria, *Pneumocystis pneumonia*, activation of hepatitis C and hepatitis B

Azathioprine

Neutropenia, possible role in human papillomavirus infection

Mycophenolate mofetil

Early bacterial infection B cell depression, possible role in late-onset cytomegalovirus (CMV)

Cyclosporine/tacrolimus

Increased viral replication, B cell depression, gingival infection, intracellular pathogens

Rapamycin (sirolimus)

Excess infections in combination with current agents, idiosyncratic pulmonary syndrome, often with concomitant respiratory pathogens

Plasmapheresis

Encapsulated bacteria

Costimulatory blockade

Unknown so far (possible role in posttransplant lymphoproliferative disorder [PTLD])

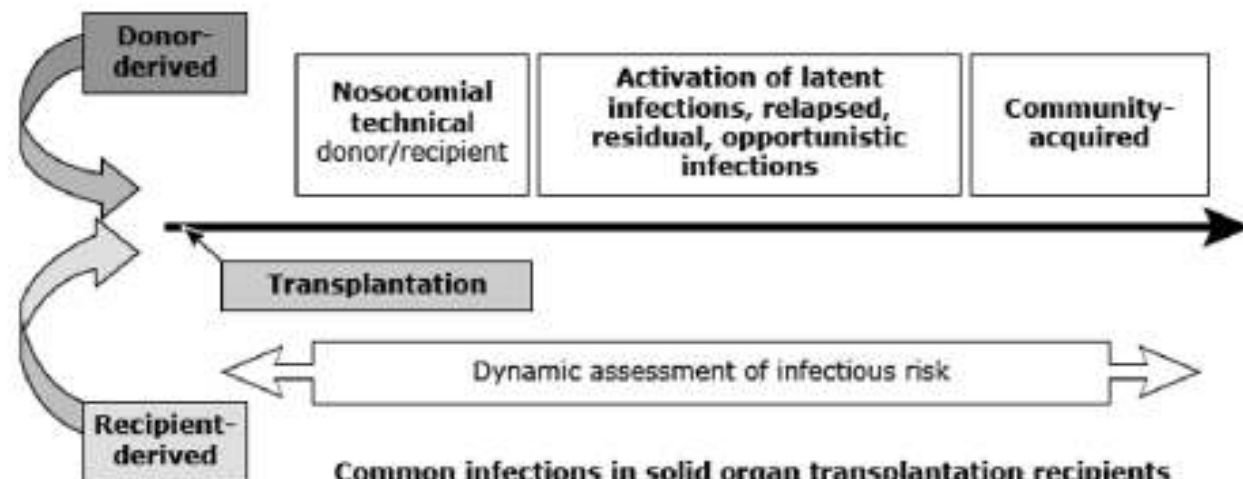
Rituximab

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
<i>Candida</i> species (often central venous catheter related)
<i>Aspergillus</i>
Endemic mycoses (<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides</i> spp, <i>Cryptococcus gattii</i>)
<i>Cryptococcus neoformans</i>
Parasite
<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Trypanosoma cruzi</i>
Malaria
Babesia
<i>Strongyloides stercoralis</i>

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

Sekonder İY diğer nedenler

Diyabetes mellitus

- Mukormikoz
- Gangrenöz kolesistit
- Gangrenöz piyelonefrit
- Malign otitis externa
- Üremi (KBY)
- Malnütrüsyon
- Akut veya kronik KC yetmezliği
- Yanık
- Enfeksiyonlar
- HIV
- Kızamık
- Mikobakteriler
- Herpes virüs enfeksiyonları
- Bakteriyel enfeksiyonlar (süperantijenle)
- Paraziter enfeksiyonlar



Sekonder İY: Otoimmün hastalıklarda ve hematolojik hastalıklarda biyolojik ajan kullanımı

Tümör Nekrozis Faktör (TNF alfa)

- Doğal ve kazanılmış bağışıklıkta hücre regülasyonu, farklılaşma ve apoptoz süreçlerinde önemli rollere sahip,

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

- B ve T lenfositleri olgunlaştırır
- Granülom oluşumu için şarttır

AntiTNF pek çok kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmakta

- Osteoartrit, Psoriasis, Crohn hastalığı
- Periodik ateş sendromu, Farklı tipte limerfizmi-Alzheimer

1-Etanercept (soluble TNFR fuzyon proteini (p75+IgG))

2-Infliksımab (kimerik anti-TNF monoklonal ab)

3-Adalimumab (rekombinant insan IgG1 monoklonal ab)

AntiTNF kontrendike!!!

- Aktif bakteriyel enfeksiyon veya antibiyotik tedavisi gerektiren tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon
- Aktif tüberküloz veya tedavi edilmemiş latent tüberküloz
- Aktif Herpes Zoster enfeksiyonu
- Yaşamı tehdit eden aktif fungal enfeksiyon
- Bakteriyel veya viral ciddi solunum yolu enfeksiyonu
- İyileşmeyen enfekte cilt ülseri
- Akut HBV veya HCV enfeksiyonu
- Tedavisiz kronik HBV
- Child-Pugh B veya C kronik karaciğer hastalığı, HBV veya HCV enfeksiyonu

Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:625.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:762.

Anti TNF Enfeksiyon Riskleri

Bakteriyel enfeksiyonlar

- Tüberküloz
- *C.difficile*
- *S. Pneumonia* spp.
- *Legionella* spp.
- *Listeriya* spp.
- *Salmonella* spp.
- *Nocardia* spp.

Paraziter Hastalıklar

- Toksoplazmoz
- Strongiloidiyaz
- Leismaniyoz
- Kriptosporidiyaz

Mantar enfeksiyonları

- Histoplazmoz
- Aspergilloz
- Kandida
- Blastomikoz
- Koksidiomikoz

Viral enfeksiyonlar

- HBV
- HCV
- HIV
- VZV
- EBV
- CMV
- PPV

Monoklonal antikorlar kullanım

B. Hücreler için anti-CD 50

Bakteriyel enfeksiyonlar
Mantar enfeksiyonlar
Viral Enfeksiyonlar

- Ibritumomab
- Tositumomab

bulunur

- Lenfopeni gelişir

IL-1 Antagonistleri

- Rekombinant IL-1R antagonisti (Anakinra)
- ICE inhibitörü (Doxycycline)

Bakteriyel enfeksiyonlar
Mantar enfeksiyonlar
Viral Enfeksiyonlar

- T hucre adezyon molekulu monoklonal antikor (Efalizumab)
- α -4 integrin monoklonal antikor (Natalizumab)
- CD2-binding fuzyon proteini (alefacept)

RİTUXİMAB / ALEMTUZUMAB...

İnfeksiyon ne kadar sık?

- 1996-2004
- 7 makale
- 992 hasta
- 535 Rituximab
- 409 Alemtuzumab
- 48 her ikisi
- Enfeksiyon sıklığı: 299 hasta % **30.1**
- Neden bilinmeyen: 109 hasta (% 36.5)
- Viral reaktivasyon: 100 hasta (%33.4)
- Bakteriyel enfeksiyon: 44 hasta (%14.7)
- Fungal enfeksiyon: 26 hasta (%8.7)
- Protozoal enfeksiyon: 11 hasta (%3.7)
- Viral enfeksiyon: 9 hasta (%3.0)

- Ciddi enfeksiyon nadir
 - 9 vaka
 - Atipik pnömoni
 - Kandidemi
 - Farengeal abse
 - Scedosporium AC enfeksiyonu
 - Pneumocystis jirovecii
 - Progresif Multifokal Lökoensefalopati
 - Akciğer Tüberkülozu

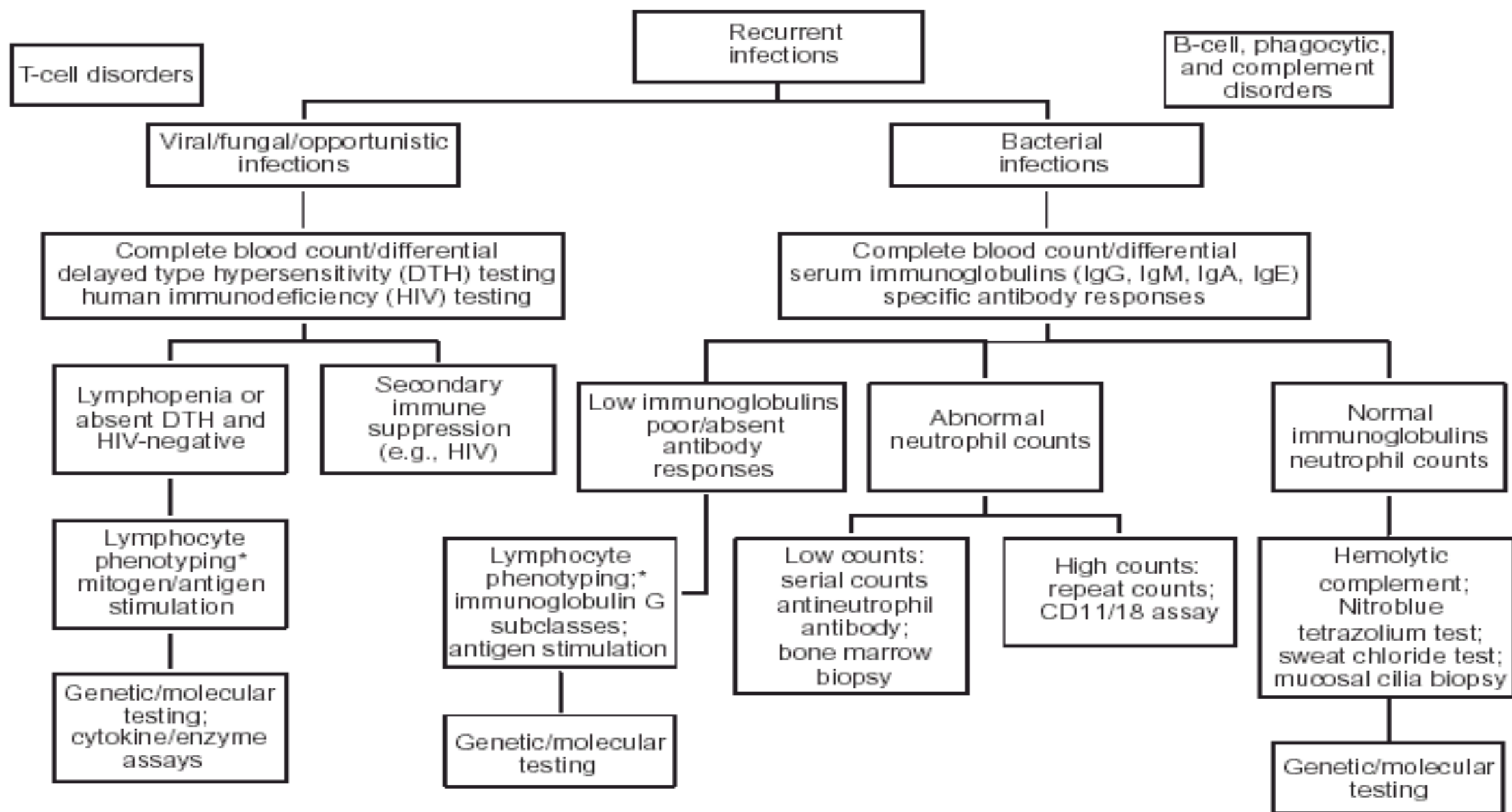
İmmün Yetmezlik Tanı

- Erken tanı önemli
- Tanıda gecikme mortalite ve morbiditeyi olumsuz etkilemekte
- Primer İY genetik testlerle pre-perinatal konulabilir
- İmmün, genel hematolojik ve metabolik parametreler, karaciğer fonksiyonları periyodik olarak değerlendirilmeli

İY Tanıda Laboratuvar İncelemeleri

- **Genel İncelemeler**
 - Tam kan sayımı
 - Tam idrar tetkiki
 - Mikrobiyolojik Kültür
- **Humoral immün yetersizliklerde**
 - Nazofarenks grafisi
 - Serum IgG, IgM, IgA düzeyi
 - Isohemaggülitinin titreleri
 - Spesifik antikor yanıtı (tetanoz, difteri, Hib gibi)
- **Hücresele immün yetersizliklerde**
 - Lökosit ve lenfosit sayımı
 - Total B, T lenfosit ve Th, Ts oranları
 - Geç aşırı deri duyarlılık testleri (DHST, PPD, candidin deri testi)
- **Fagosit fonksiyonları**
 - Total Nötrofil sayımı
 - NBT (Nitroblue tetrazolium)
 - Kemiluminesans
 - Kemotaksis (Boyden Chamber test)
 - NK hücre sayımı
 - Superoksit üretimi
 - Nötrofil oksidasyon fonksiyon ölçümü
 - Kantitatif intrasellüler öldürme eğrisi
- **Kompleman Sistemi**
 - Total hemolitik kompleman düzeyi (CH 50)

. A diagnostic testing algorithm for primary immunodeficiency diseases



*Lymphocyte phenotyping includes enumeration of B, T, and NK cells.

Tedavi

- Genel bakım ve enfeksiyondan korunma
- Akut enfeksiyonların tedavisi
- İmmunoglobulin
- Spesifik immunoglobülin
 - Cytomegalovirus immune globulin
 - Varicella-zoster immune globulin
 - Palivizumab — Anti-RSV
 - Tetanus immune globulin
 - Hepatitis B immune globulin
 - Human rabies immune globulin
 - Vaccinia immune globulin

Aşılama

- Hastada aşıya yeterli yanıt gelişir mi?
- Hastaya aşının uygulanmasından zarar olabilir mi?
- Canlı aşı kararı immun yetmezliğin derecesi ile ilişkili
- Ciddi immun yetmezlikte konrendike

Vaccination of persons with primary and secondary immunodeficiencies

Primary				
Category	Specific immunodeficiency	Contraindicated vaccines*	Risk-specific recommended vaccines*	Effectiveness and comments
B lymphocyte (humoral)	Severe antibody deficiencies (eg, X-linked agammaglobulinemia and common variable immunodeficiency)	OPV [¶] Smallpox LAIV BCG Ty21a (live oral typhoid) Yellow fever	Pneumococcal Consider measles and varicella vaccination	The effectiveness of any vaccine is uncertain if it depends only on the humoral response (eg, PPSV or MPSV4). IVIG interferes with the immune response to measles vaccine and possibly varicella vaccine.
	Less severe antibody deficiencies (eg, selective IgA deficiency and IgG subclass deficiency)	OPV [¶] BCG Yellow fever Other live vaccines appear to be safe	Pneumococcal	All vaccines likely effective. Immune response might be attenuated.
T lymphocyte (cell-mediated and humoral)	Complete defects (eg, SCID disease, complete DiGeorge syndrome)	All live vaccines ^Δ ▷§	Pneumococcal	Vaccines may be ineffective.
	Partial defects (eg, most patients with DiGeorge syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome, ataxia-telangiectasia)	All live vaccines ^Δ ▷§	Pneumococcal Meningococcal Hib (if not administered in infancy)	Effectiveness of any vaccine depends on degree of immunosuppression.
Complement	Persistent complement, properdin, or factor B deficiency	None	Pneumococcal Meningococcal	All routine vaccines likely effective.
Phagocytic function	Chronic granulomatous disease, leukocyte adhesion defect, and myeloperoxidase deficiency	Live bacterial vaccines ^Δ	Pneumococcal [‡]	All inactivated vaccines safe and likely effective. Live viral vaccines likely safe and effective.
Secondary				
Specific immunodeficiency	Contraindicated vaccines*	Risk-specific recommended vaccines*	Effectiveness and comments	
HIV/AIDS	OPV [¶] Smallpox BCG LAIV Withhold MMR and varicella in severely immunocompromised persons Yellow fever vaccine might have a contraindication or a precaution depending on clinical parameters of immune function [†]	Pneumococcal Consider Hib (if not administered in infancy) and meningococcal vaccination	MMR, varicella, rotavirus, and all inactivated vaccines, including inactivated influenza, might be effective [†] .	
Malignant neoplasm, transplantation, immunosuppressive or radiation therapy	Live viral and bacterial, depending on immune status ^Δ ▷	Pneumococcal	Effectiveness of any vaccine depends on degree of immunosuppression.	
Asplenia	None	Pneumococcal Meningococcal Hib (if not administered in infancy)	All routine vaccines likely effective.	
Chronic renal disease	LAIV	Pneumococcal Hepatitis B ^{**}	All routine vaccines likely effective.	

OPV: oral poliovirus; LAIV: live-attenuated influenza vaccine; BCG: Bacille Calmette-Guérin; Ty21a: live oral Salmonella typhimurium vaccine strain Ty21a; PPSV: pneumococcal polysaccharide vaccine; MPSV4: quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine; IVIG: intravenous immune globulin; IgA: immunoglobulin A; IgG: immunoglobulin G; SCID: severe combined immunodeficiency; Hib: Haemophilus influenzae type; HIV/AIDS: human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome; MMR: measles-mumps-rubella; MMRV: measles-mumps-rubella-varicella; PCV: pneumococcal conjugate vaccine.

* Other vaccines that are universally or routinely recommended should be given if not contraindicated.

¶ OPV is no longer available in the United States.

Δ Live bacterial vaccines: BCG and Ty21a Salmonella typhimurium vaccine.

▷ Live viral vaccines: MMR, MMRV, OPV, LAIV, yellow fever, varicella, zoster, rotavirus, and vaccinia (smallpox). Smallpox vaccine is not recommended for children or the general public.

§ Regarding T lymphocyte immunodeficiency as a contraindication for rotavirus vaccine, data exist only for SCID.

‡ Pneumococcal vaccine is not indicated for children with chronic granulomatous disease beyond age-based universal recommendations for PCV. Children with chronic granulomatous disease are not at increased risk for pneumococcal disease.

‡ Symptomatic HIV infection or CD4+ T lymphocyte count of <200/mm³ or <15% of total lymphocytes for children <6 years of age is a contraindication to yellow fever vaccine administration. Asymptomatic HIV infection with CD4+ T lymphocyte count of 200 to 499/mm³ for persons >6 years of age or 15 to 24% of total lymphocytes for children <6 years of age is a precaution for yellow fever vaccine administration. Details of yellow fever vaccine recommendations are available from the Centers for Disease Control (CDC). (CDC. Yellow fever vaccine: Recommendations of the ACIP. MMWR 2010;59 [No. RR-7].)

† HIV-infected children should receive immune globulin after exposure to measles and may receive varicella, measles, and yellow fever vaccine if CD4+ T lymphocyte count is >15%.

** Indicated based on the risk from dialysis-based blood-borne transmission.

Proflaksi

- Hipogamaglobulinemi olanlarda
- IVIG verilemeyenlerde
- Kesin kanıt yok
- Kontrollü çalışma yok
- Antibiyotik direnci???

Sonuç

- Tekrarlayan enfeksiyonla gelen hastalarda İY akla getirilmeli
- Erişkinde İY'den şüphelenildiğinde sıklıkla sekonder İY akla gelmeli ve etyoloji araştırılmalı
- Ancak primer İY'nin nadiren de olsa erişkin dönemde tanı alabileceği unutulmamalı
- Biyolojik ajanlar kullanılacağı zaman gerekli taramalar yapılmalı

Yararlı site/linkler

- American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI)
- European Society for Immunodeficiencies (ESID) www.esid.com
- Jeffrey Modell Foundation/Primary Immunodeficiency Resource Center www.jmfworld.com
- US Immunodeficiency Network (USIDNET) – Oriented towards researchers in immunodeficiency; includes a registry of specific disorders
- National organization of rare disorders www.rarediseases.org
- International patient organization for primary immunodeficiency (IPOPI) www.ipopi.org
- Immune deficiency foundation www.primaryimmune.org
- Türk immünoloji derneği



Teşekkür ederim.....



sunumu

Olgu

- 50 yaşı
- Erkek
- Evli
- Mütcahhit
- Trabzon

Şikayet ve Öykü

- Sağ kolda güçsüzlük
- Sağ bacakta güçsüzlük
- Baş ağrısı
- Aralık 2015 de 10 gündür olan şikayetlerle doktora başvurmuş
- Beyin MRG'de sol frontoparietal lobda kitle, metastaz?
- Toraks CT, MRG (abdomen, servikal, torakal ve lomber)
- Sol akciğerde kitle, malignite?
- PET CT normal

Öykü

- Akciğerdeki lezyondan biyopsi
 - **Patoloji:** Kronik iltihabi fibrotik doku
- 1 hafta sonra intrakranial kitlesine yönelik olarak operasyon
 - Sol parietal kraiotomi + nörovaginasyon cihazı eşliğinde tümör eksizyonu ve duraplasti
 - Kistik kıvamda, açık gri renkte tümör dokusu eksizyonu
 - **Patoloji:** Nötrofiller, nekroz ve hücre debrileri kümeleri içeren beyin dokusu, ön planda apse ile uyumlu

Öykü

- Hasta postop seftriakson ve metronidazol tedavisi verimiş, 3 gün sonra aynı tedavi ile taburcu edilmiş
- Taburculuk sonrası 10. gün aynı şikayetler ve ateş, şuur bulanıklığı ile tekrar başvurmuş
- Beyin MRG'de sol pariyetal bölgede 31 mm çapında kitle-apse?
- Difüzyon MRG'de her iki serebral hemisferde çok sayıda fokal sinyal intensite artışı

Öykü

- Hastaya 1 gün sonra tekrar operasyon
 - Kraniotomi, apse eksizyonu, duraplasti
- Vankomisin+ Meropenem+Lipozomal Amfoterisin B başlanmış
- Hastanın ilk ve ikinci operasyonda gönderilen kültürlerinde üreme yok
- Tbc ARB ve PCR negatif
- İkinci operasyondan 2 hafta sonra çekilen toraks BT'de sol akciğerde üst ve alt lobun büyük kısmını kaplayan 12 cm boyutunda malign solid tümöral kitle, lenfanjitik yayılımı düşündüren retikülonodüler patern
- Sol lobektomi
 - **Patoloji:** apse ile uyumlu supurasyon odakları içeren iltihabi granülasyon dokusu

Öykü

- Hastanın dış merkezde 2.5 aylık yatışı boyunca yapılan diğer tetkiklerinde
 - BOS'ta kriptokok antijeni: negatif
 - BOS TBC PCR: negatif
 - BOS'ta ekinokok antijeni negatif, kanda e.granulosus IHA: negatif
 - TEE: kitle-vejetasyon yok
 - Kemik iliği aspirasyon biyopsi: normal
 - **BOS'ta ve kanda CMV PCR pozitif (BOS: 341200 copy/ml, serum: 1090 copy/ml)**
 - HIV RNA: negatif
 - **IgG: düşük (3.82)** (normal aralık: 7-16), IgA ve M normal gelmiş

İzlem

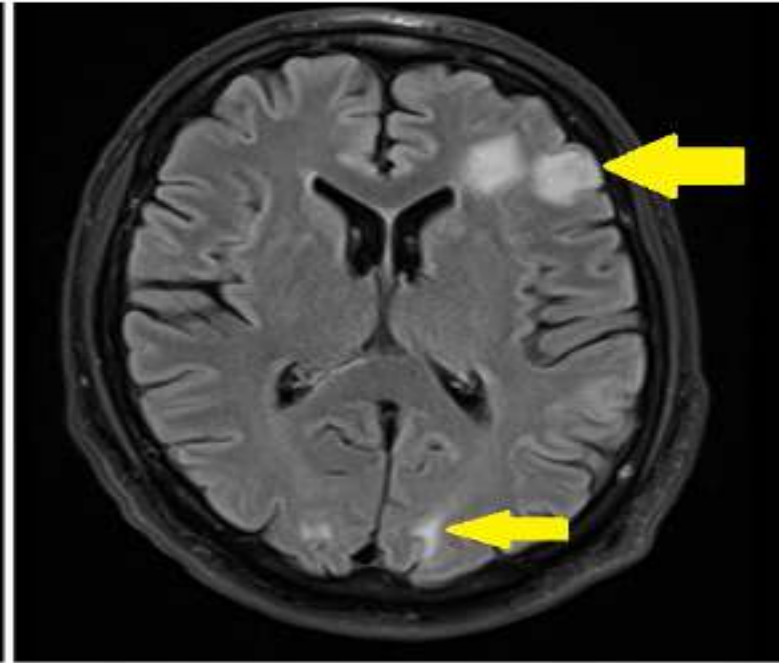
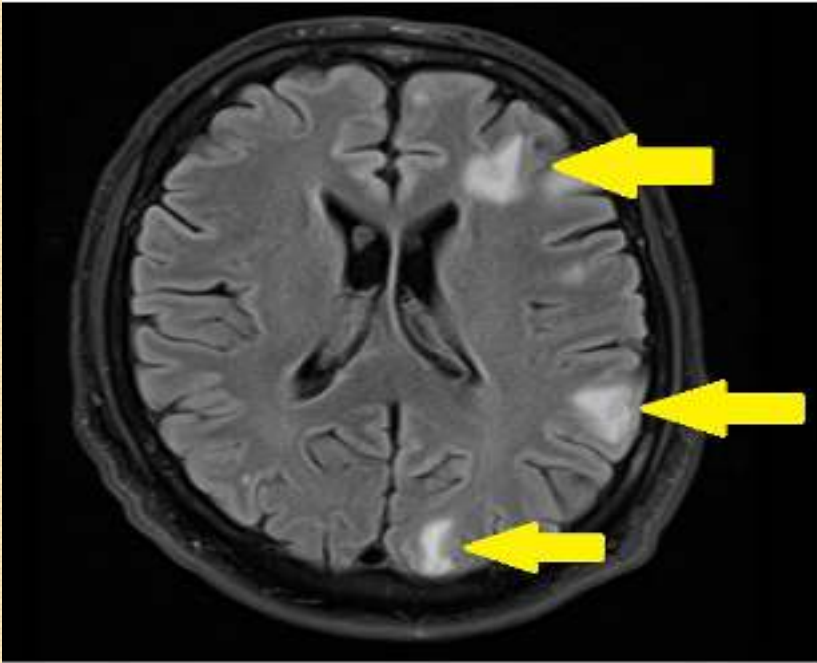
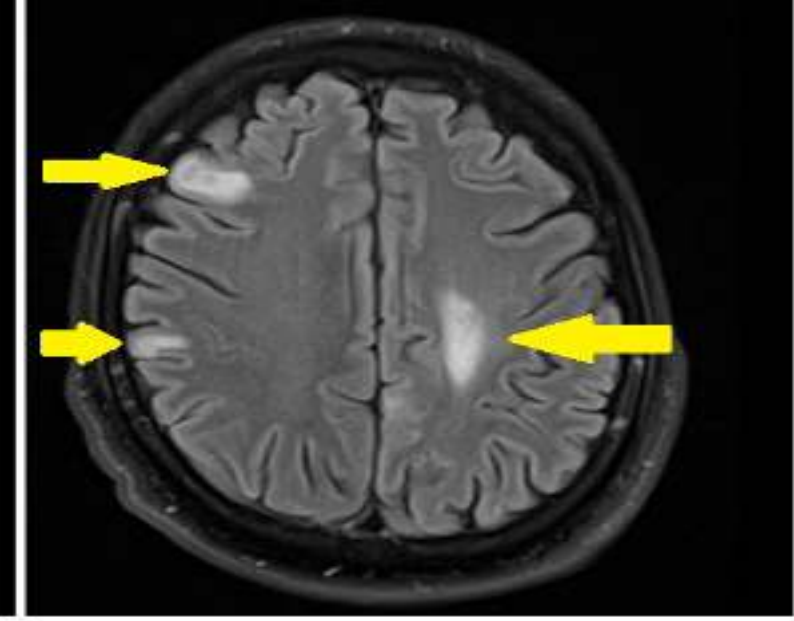
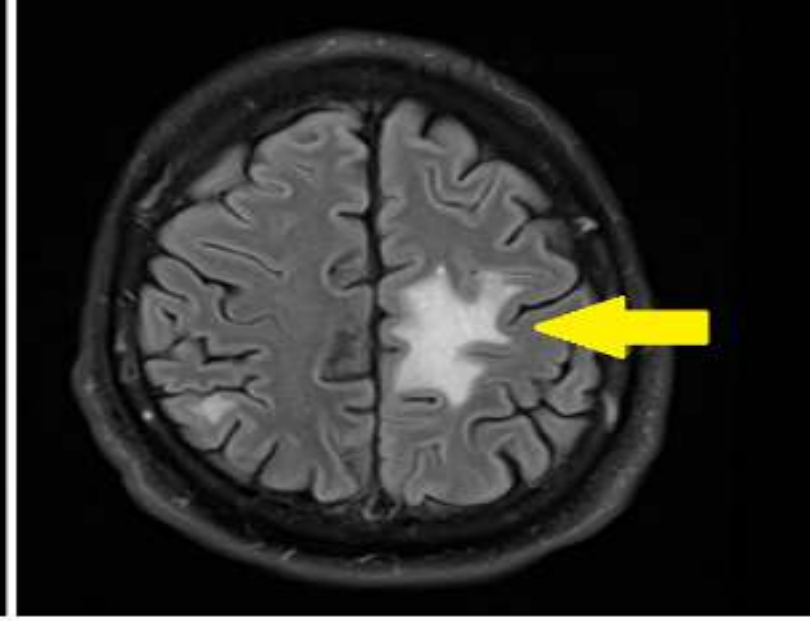
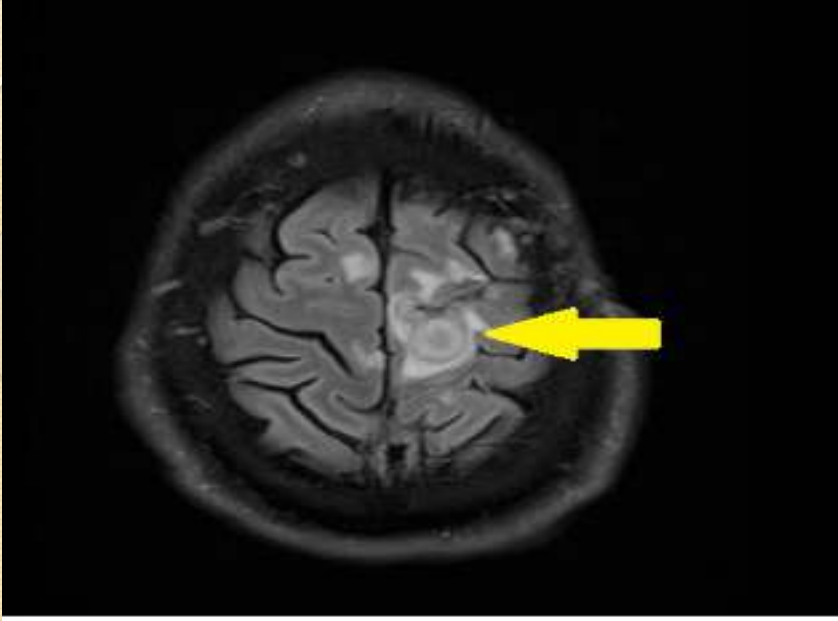
- 2.5 ay meropenem, linezolid, amfoterisin B tedavisi alan ile mart 2016 kliniğimize yatırıldı
- FM: genel durum iyi, vital bulgular stabil, insizyon skarları dışında patoloji yok
- Özgeçmiş: 20 yıl önce TBC, DM, sık solinum yolu enfeksiyonu, bir kaç yıl önce kafa derisinde tekrarlayan deri lezyonları (adını bilmediği bir krem tedavisiyle geçmiş)
- Hastaya 26 gün boyunca meropenem ve linezolid tedavileri verildi, amfoterisin B tedavisi ise 6 gün verilerek stoplandı

İzlem

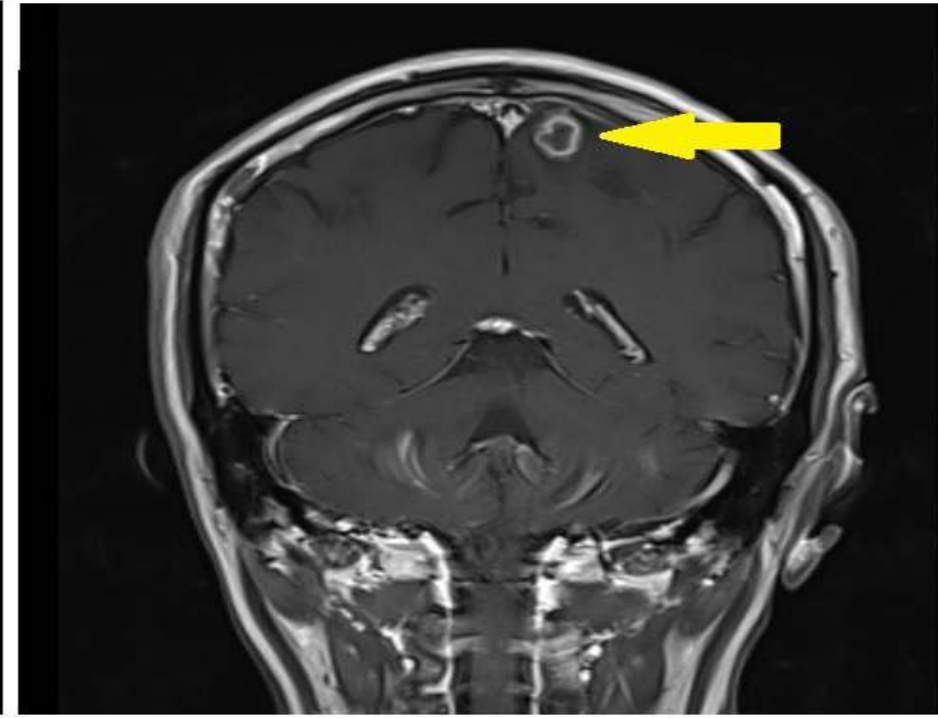
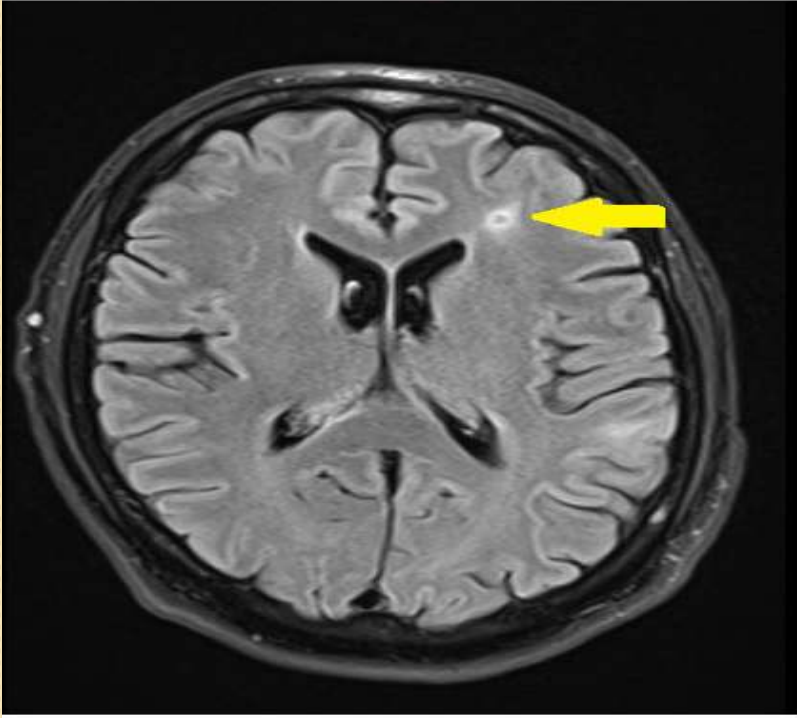
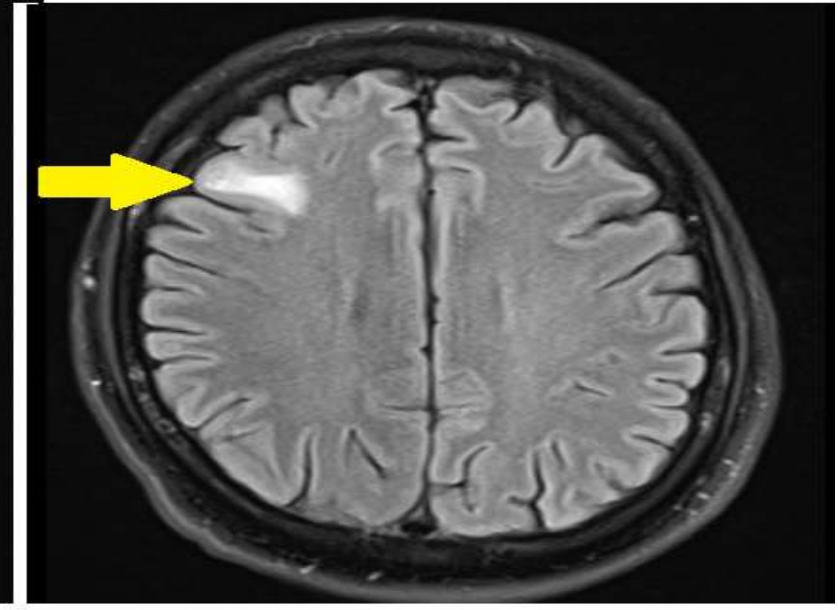
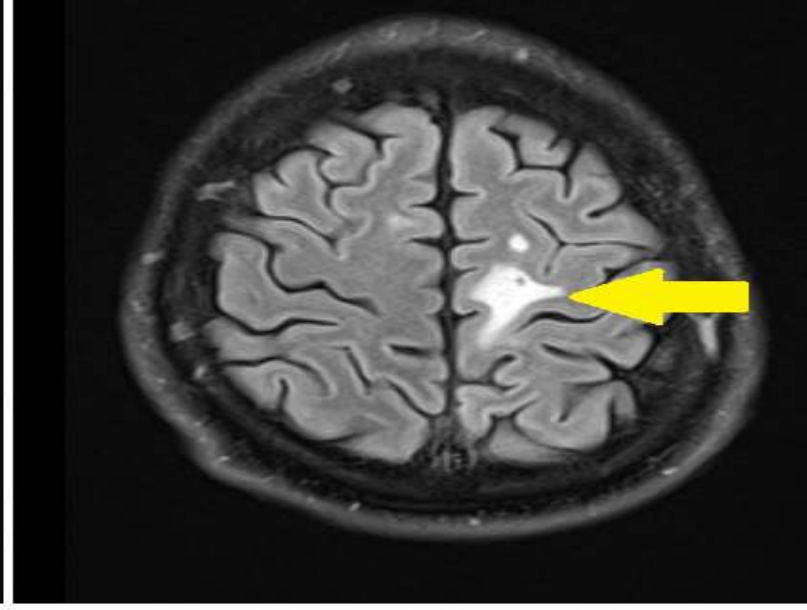
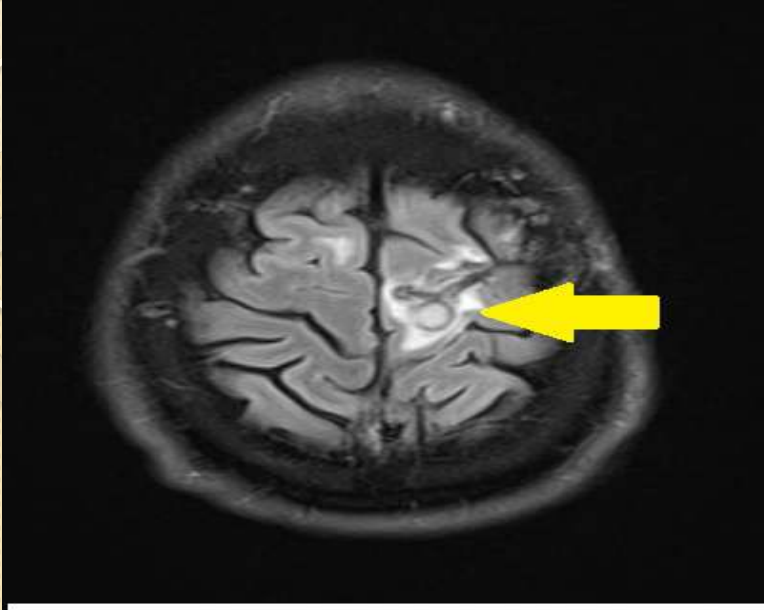
- Servis takiplerinde hastaya yapılan tetkiklerde **CD4 sayısı: 263** olarak (HIV RNA: negatif)
- **IgG: 371 düşük** (N:700-1600)
- IgA,IgM ve IgE: normal
- Kappa hafif zincir: 92.9 düşük (170-370)
- **Lambda hafif zincir: 57.5 düşük** (90-210)

İzlem

- **Ön Tanı: Primer CD4 lenfositopenisi**
- Ayda 1 kez IVIG tedavisi
- Taburcu



Başvuru anındaki beyin MR görüntüleri

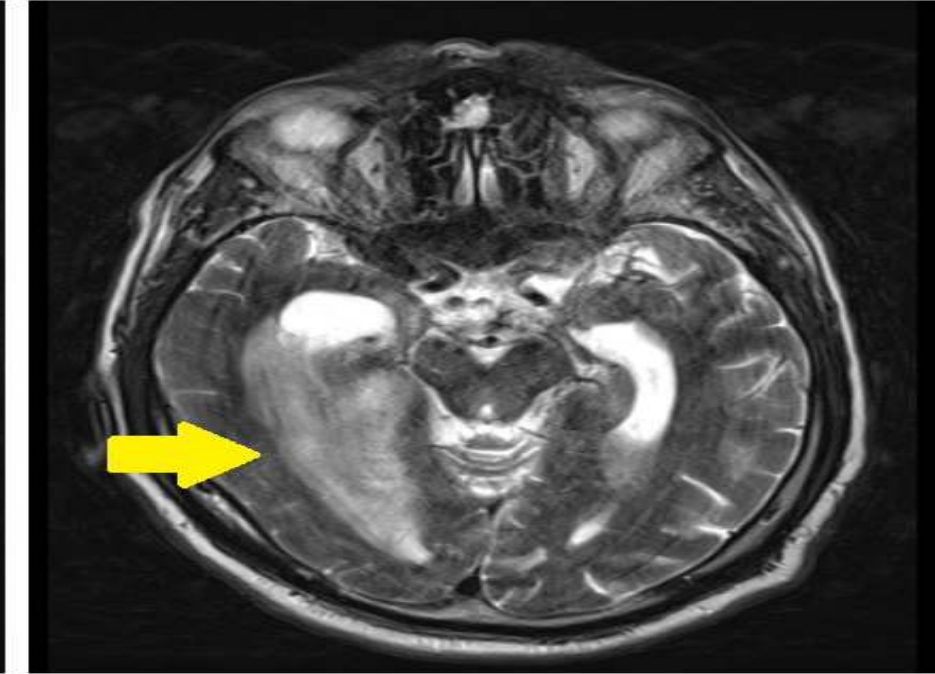
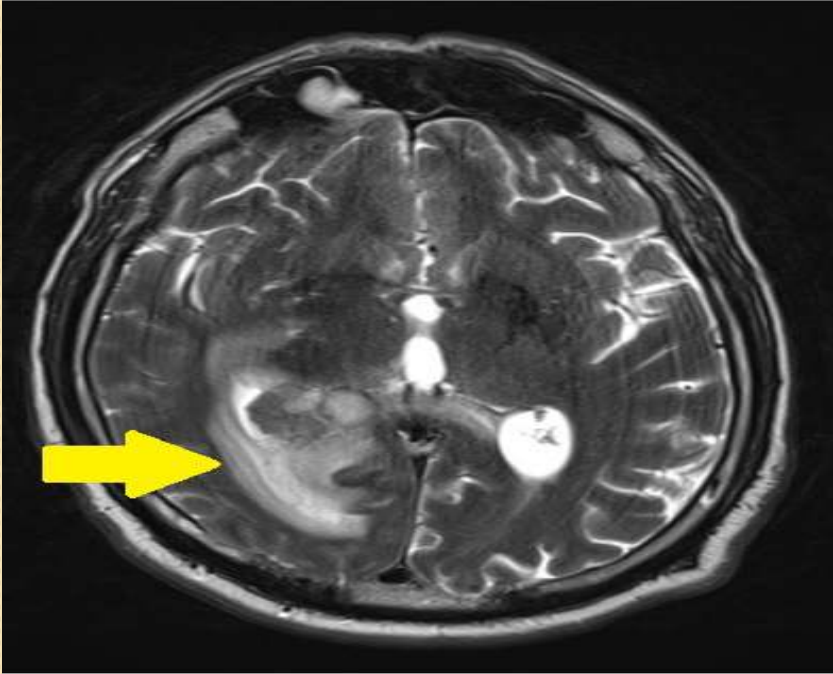
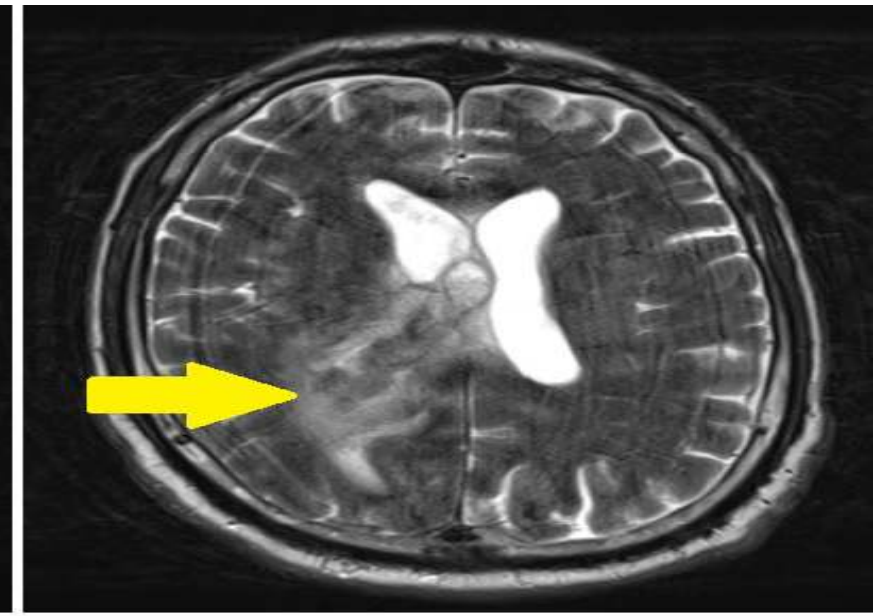
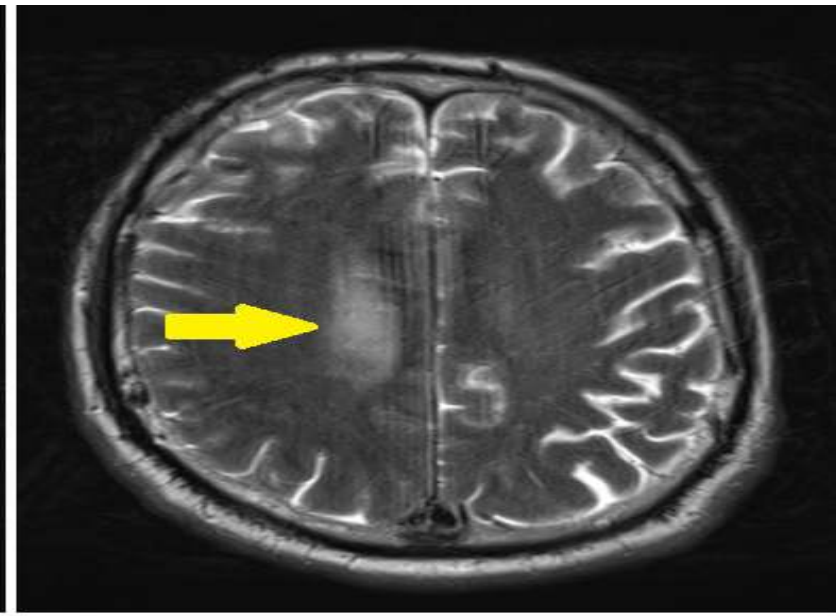
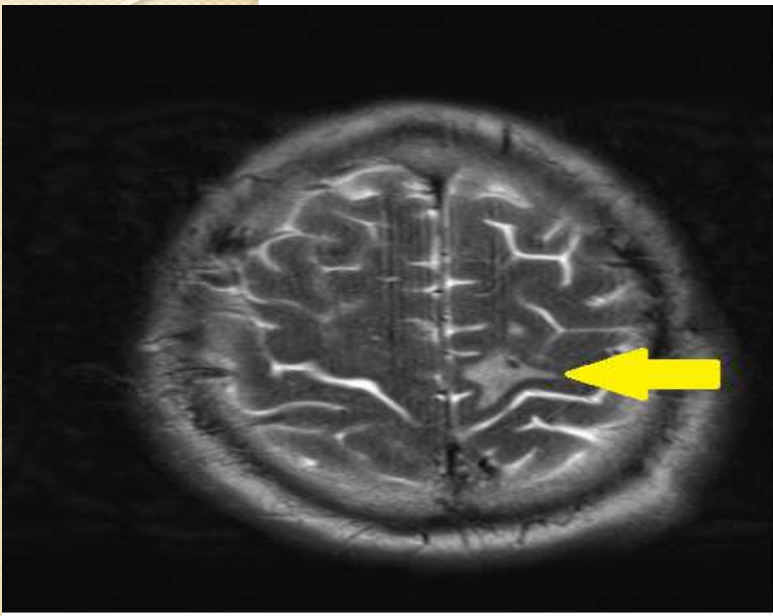


26 günlük antibiyoterapi sonrası beyin MR görüntüleri

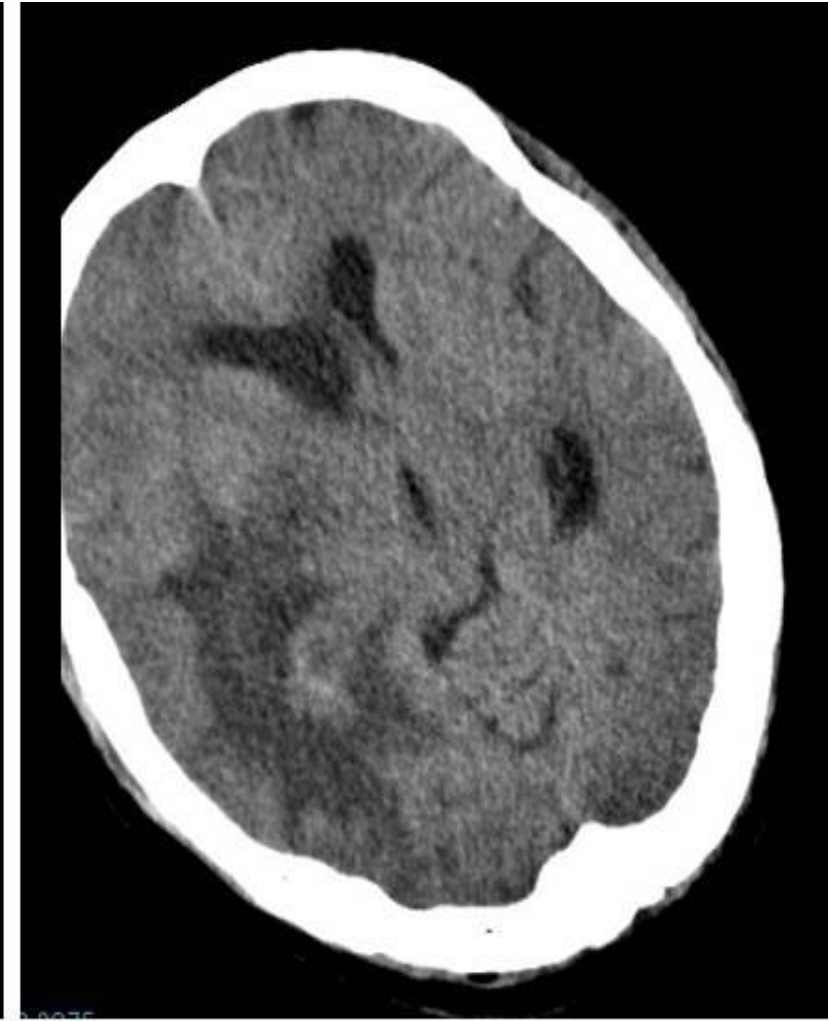
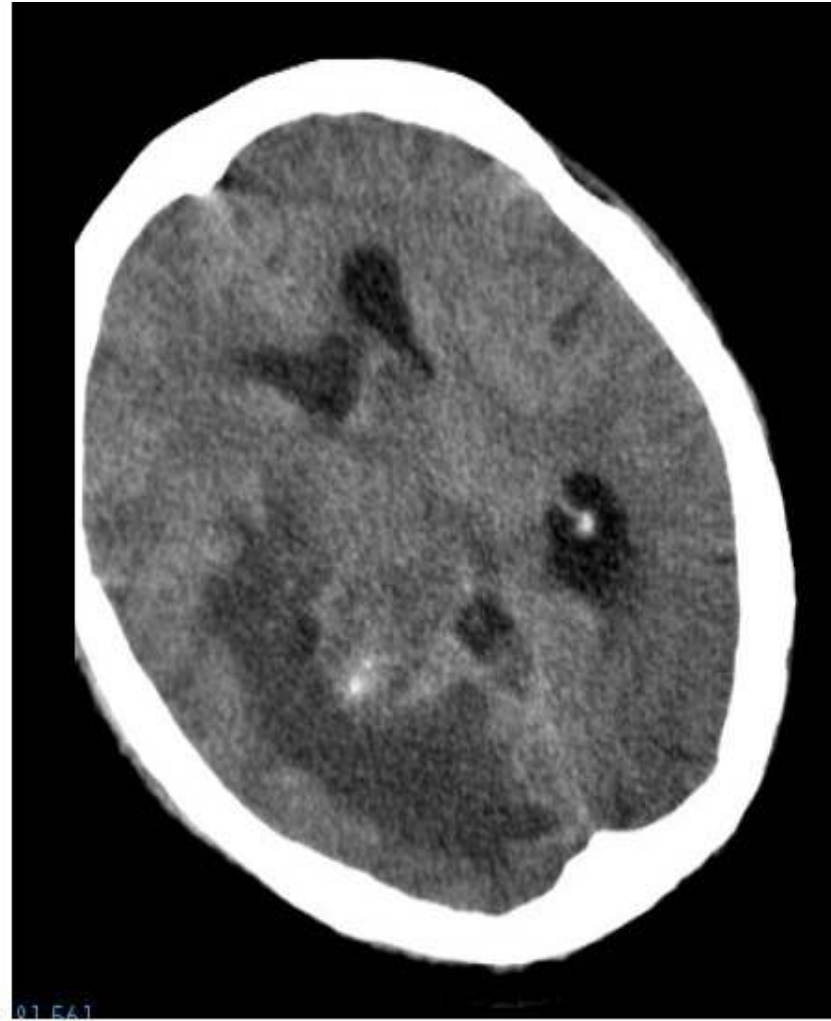
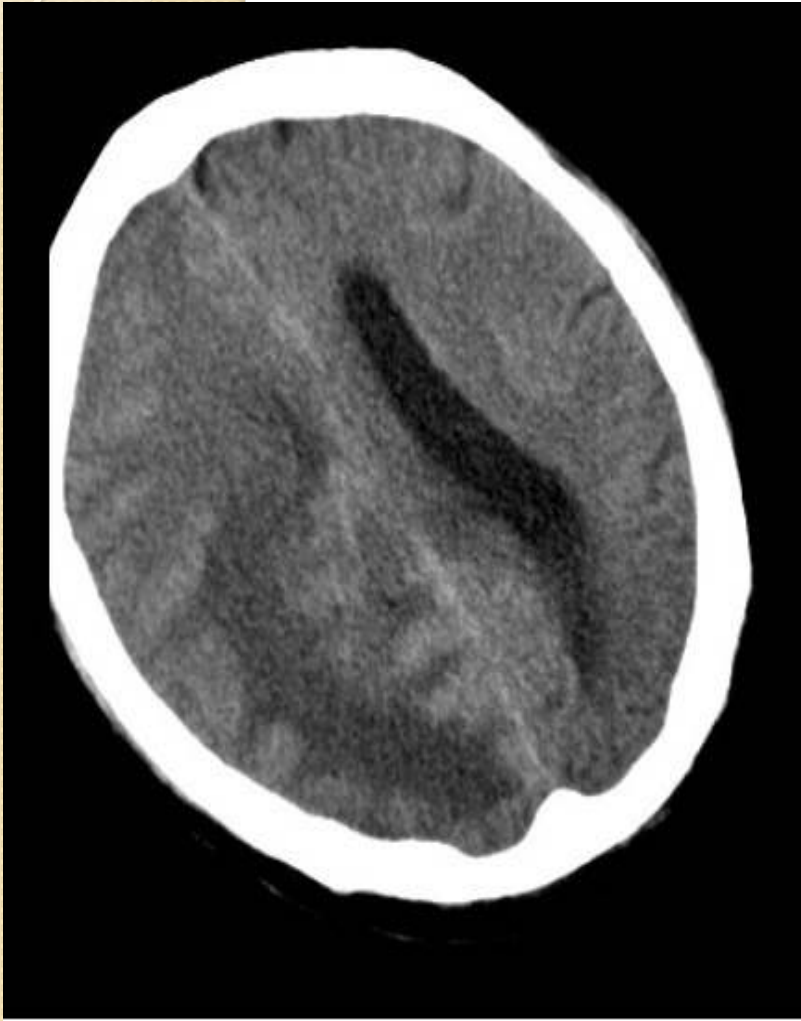
İzlem

- Taburculuk sonrası kontrolde hastaya LP yapıldı
 - BOS glukoz: **61.6** (EZKŞ: 120)
 - BOS protein: 117
 - BOS toma: 15 lökosit, BOS gram: normal, Wright: hücre görülmedi
 - BOS çini mürekkebi: maya görülmedi
 - BOS ARB: negatif
 - BOS tbc pcr: negatif, BOS kx: üreme yok
 - BOS CMV PCR: negatif
 - BOS Toxo PCR: negatif

- Taburculuk sonrası yaklaşık 3 hafta sonra ateş, sağ kol ve bacakta kuvvetsizlik ile tekrar başvurdu
- **CD4: 162**
- **Beyin MRG'de:**
 - Bilateral serebral ve serebellar parankimde izlenen önceki lezyon boyutlarında küçülme
 - Önceki MR'lardan farklı olarak sağda koroid pleksusu difüz olarak tutan ve yoğun santral difüzyon kısıtlanması gösteren en büyüğü 1.5 cm çapta yeni lezyon kitle? Apse?
 - 3 ve lateral ventrikülde yeni ortaya çıkan dilatasyon, özellikle sağ lateral ventrikül düzeyinde ödem?



Son çekilen beyin MR görüntüleri



Son beyin BT görüntüleri

- Hasta tekrar servise yatırılıp trimetoprim sulfometoksazol meropenem ve anti tbc tedavisi başlandı
- Genel durum kötü → Anestezi YBÜ
- 2 gün sonra şant amaçlı operasyon

Hastalığın Hikayesi, Ameliyatın gidişi, Komplikasyon ve Ameliyat Sonrası Durum

VENTRİKULER POKKSİYON İLE APSE DRENAJ

SAA HASTA SUPİN BAŞ SOLA DEVIYE POZİSYONDA UYGUN SAHA TEMİZLİĞİ VE ÖRTÜMÜNÜ TAKİBEN SOL KOVHER NOKTASINA UYAN CİLT CİLTALTI İNSİZYONU YAPILDI. PERİOST KÜNT DİSEKSİYONLA DİSEKE EDİLDİ. KEMİK DOKUYA OTOMATİK PERFORATÖR YARDIMI İLE BİR ADET BURRHOLE AÇILDI. DURA BİPOLAR İLE KOAGÜLE EDİLDİ. DURA 15 NOLU BİSTÜRİ İLE İNSİZE EDİLDİ. EXTERNAL VENTRİKULER DRENAJ KRANİAL UCUI İLE SOL LATERAL VENTRİKÜL ANTERİOR HORNUNA ATILDI. KOYU KIVAMDA PURULAN BOS GELİŞİ GÖZLEMLENDİ KÜLTÜR İÇİN ÖRNEK ALINDI. HEMOSTAZ SAĞLANARAK KATLAR USULUNE UYGUN KAPATILDI. HASTA EKSTUBE ANESTEZİ YBU E ALINDI.

Komplikasyon

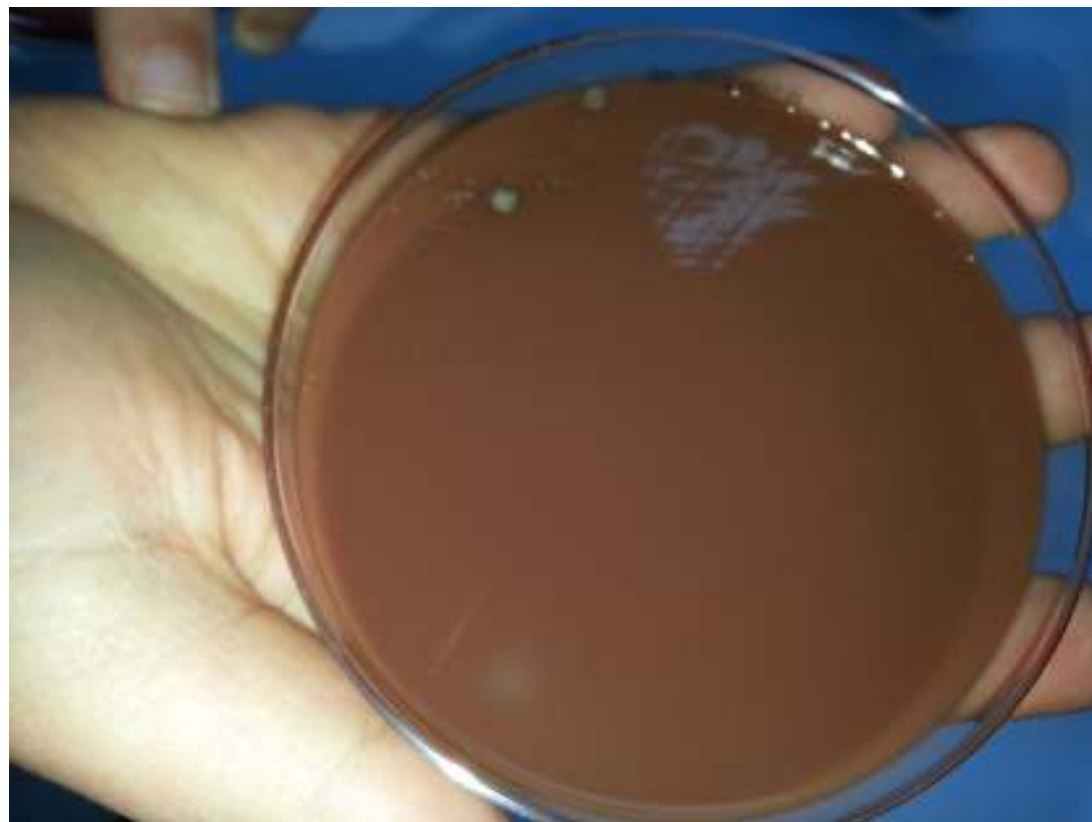
GÖRÜLMEDİ

Kan Urunleri

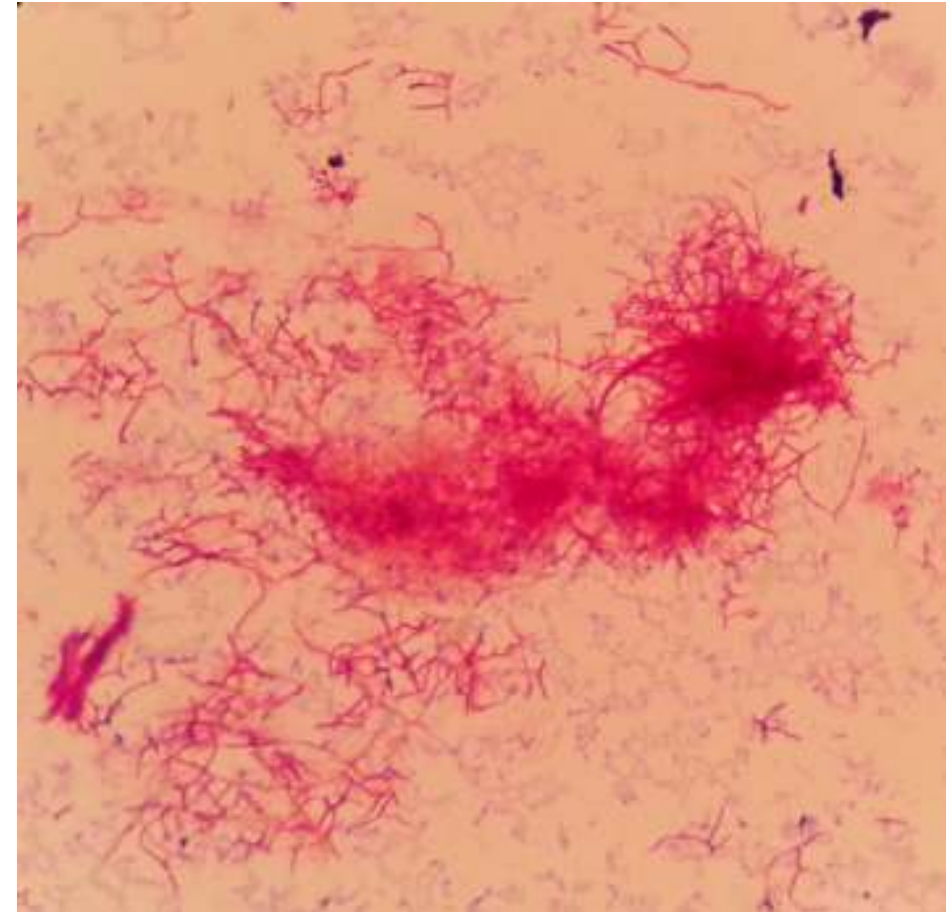
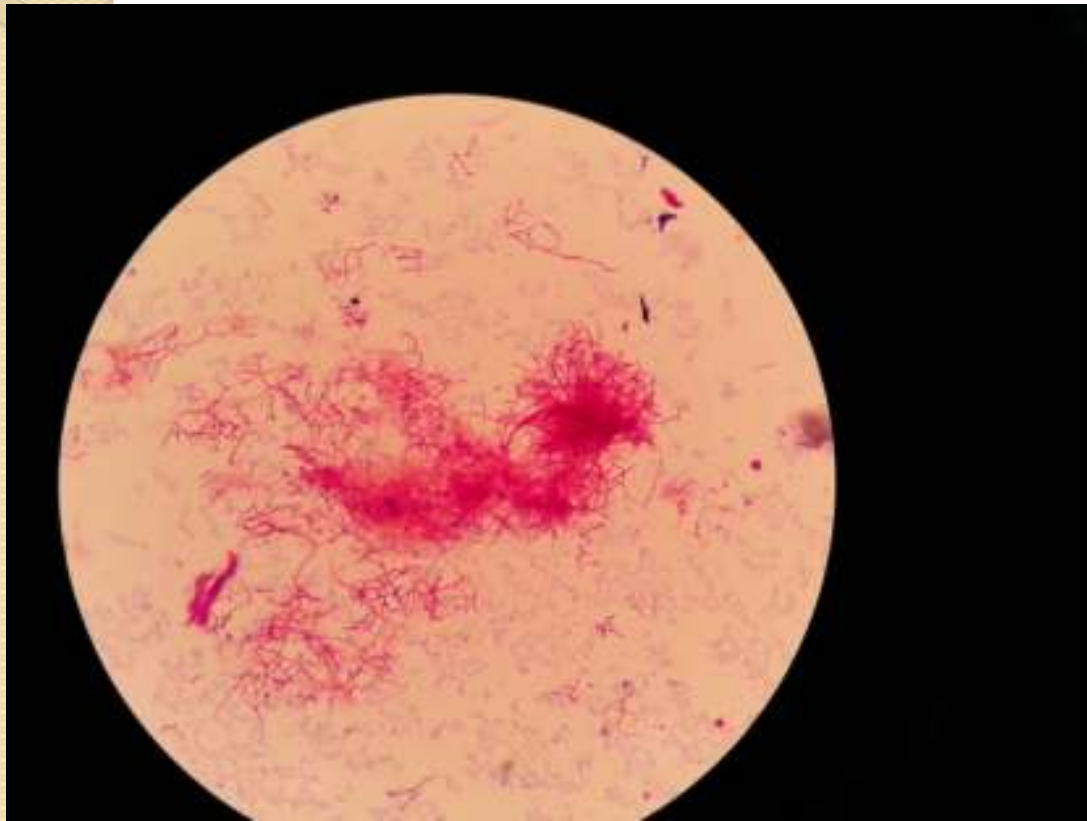
KULLANILMADI

Dren Uygulaması

UYGULANMADI



Nocardia farcinica 'ya ait gram pozitif dallanan basiller



Nocardia farcinica üredi