



TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ
Infectious Diseases and Clinical Microbiology Specialty Society of Turkey

Kök Hücre Nakli Öncesi Enfeksiyon Hastalıkları Konsultasyonu

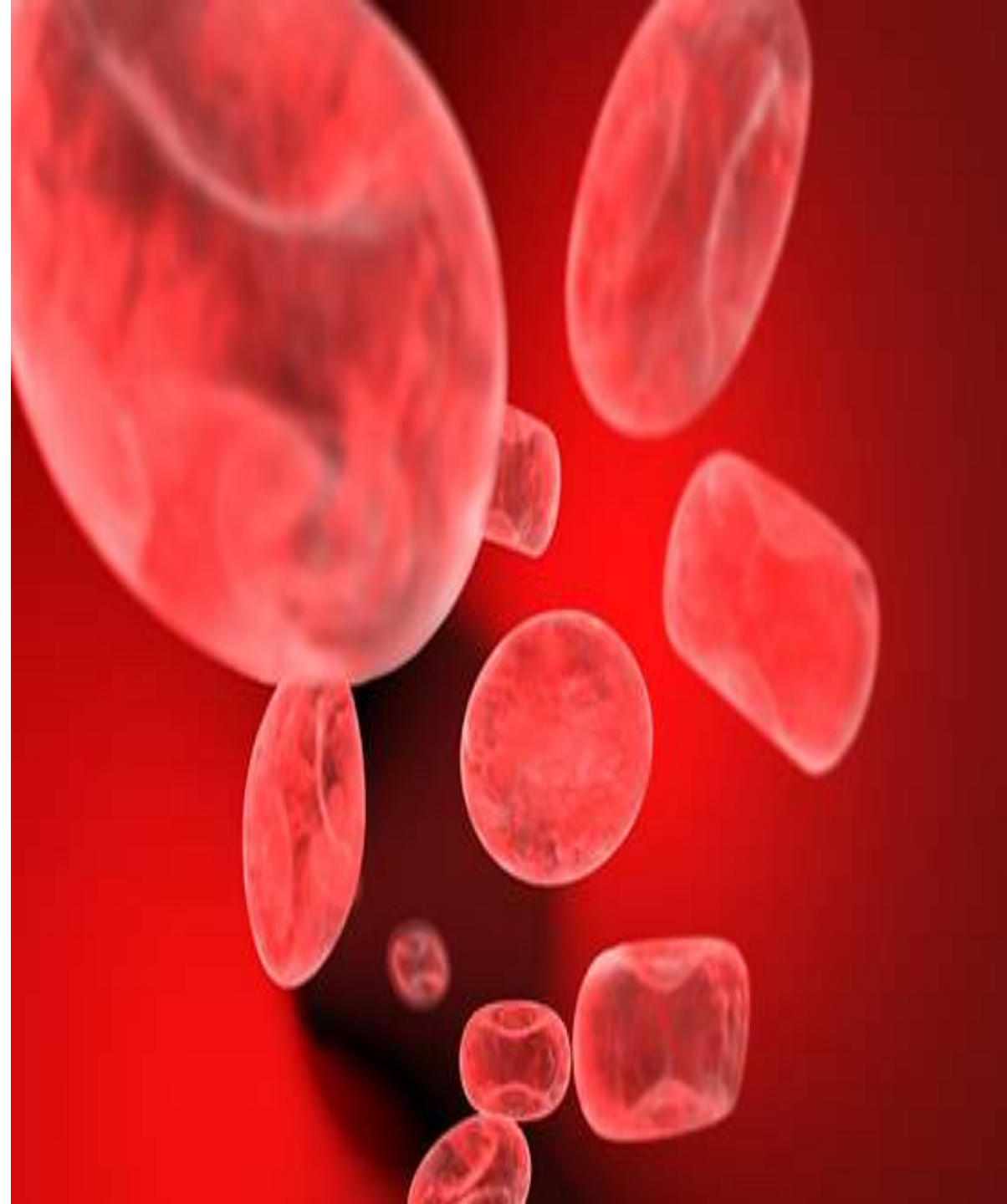
Uzm.Dr.Gülşen İSKENDER

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

SBÜ.Dr.AY Ankara Onkoloji EA Hastanesi

Sunum planı

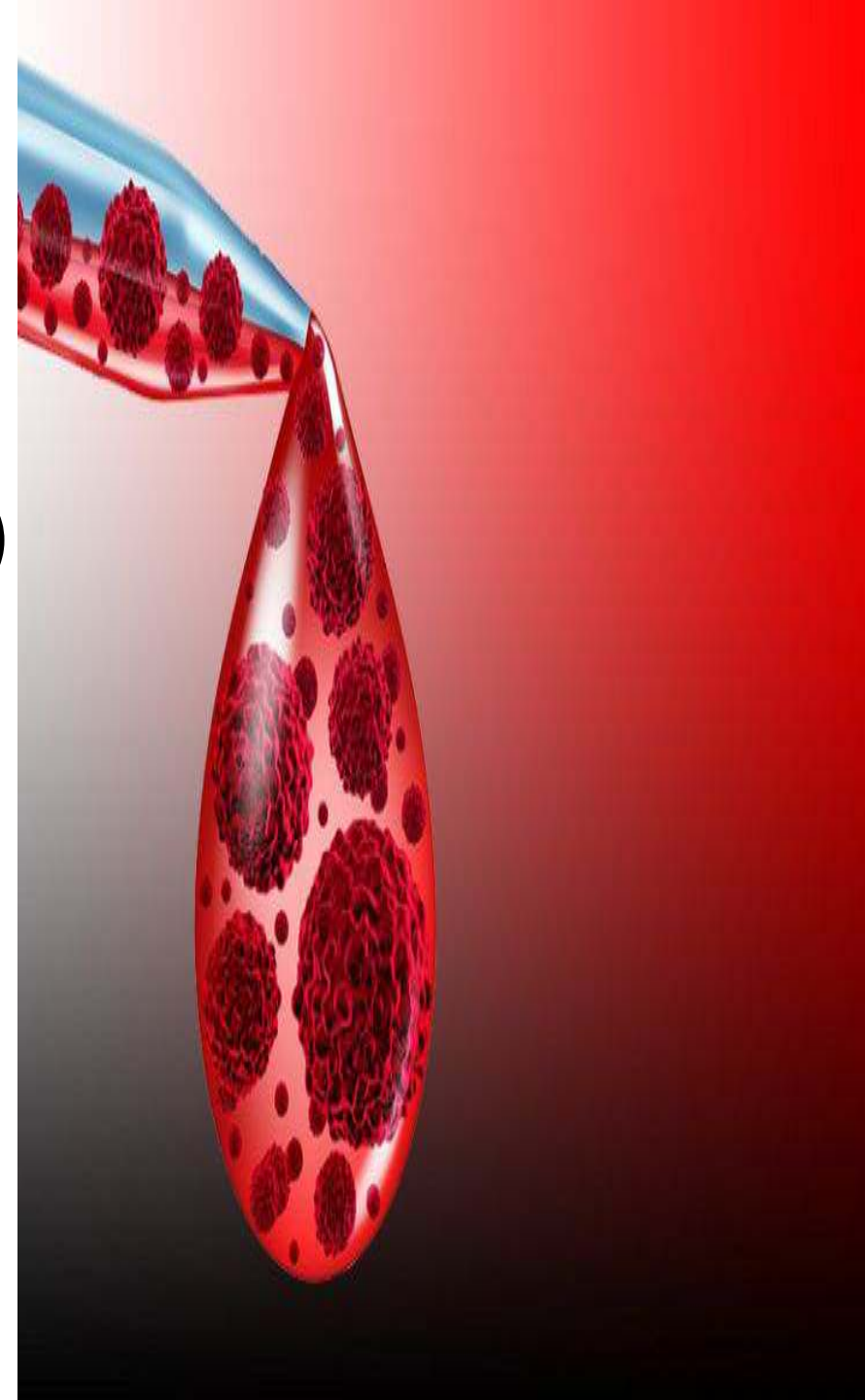
- Tanımlar
- Kök hücre nakli komplikasyonları
- Kök hücre naklinde enfeksiyonlar
- Nakil öncesi alıcı/donör değerlendirmesi
- Nakil öncesi enfeksiyonların yönetimi
- Nakil öncesi immünizasyon



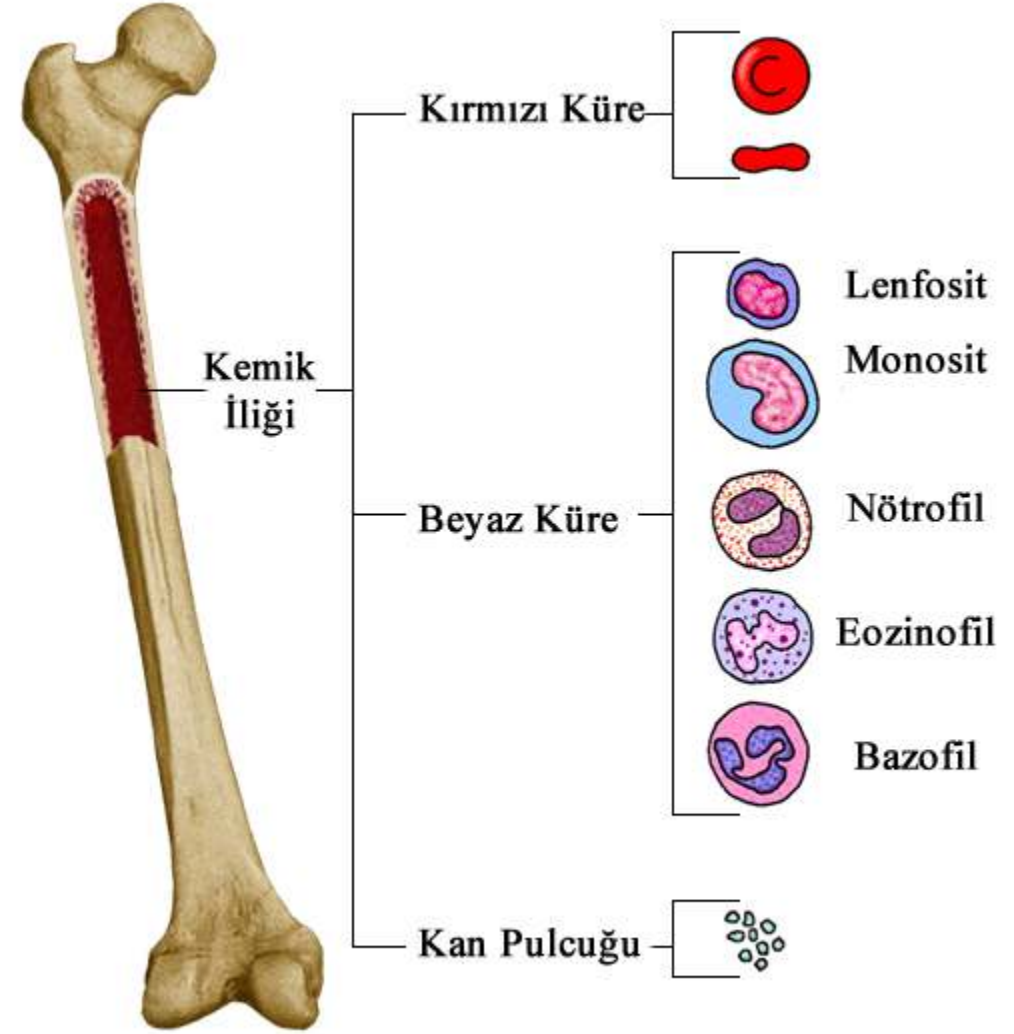
Kök Hücre Nedir

- Kendini yenileyebilen (Self-Renewal)
- Farklı hücrelere yönlenebilen (Differentiation)
- Yamalanma yapabilen (Engraftment)

klonal hücrelerdir



Kan Hücresi ve Lenfosit Gelişimi



Kök Hücre Nakli

Hastanın kendisinden veya başkasından alınan kök hücrelerin hastaya nakledilmesi işlemidir.

1: [N Engl J Med](#). 1957 Sep 12;257(11):491-6.

Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy.

[THOMAS ED](#), [LOCHTE HL Jr](#), [LU WC](#), [FERREBEE JW](#).

PMID: 13464965 [PubMed - indexed for MEDLINE]



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1990

"for their discoveries concerning organ and cell transplantation in the treatment of human disease"



Joseph E. Murray

1/2 of the prize

USA

Brigham and Women's
Hospital
Boston, MA, USA



E. Donnall Thomas

1/2 of the prize

USA

Fred Hutchinson Cancer
Research Center
Seattle, WA, USA

Kök Hücre Kaynakları

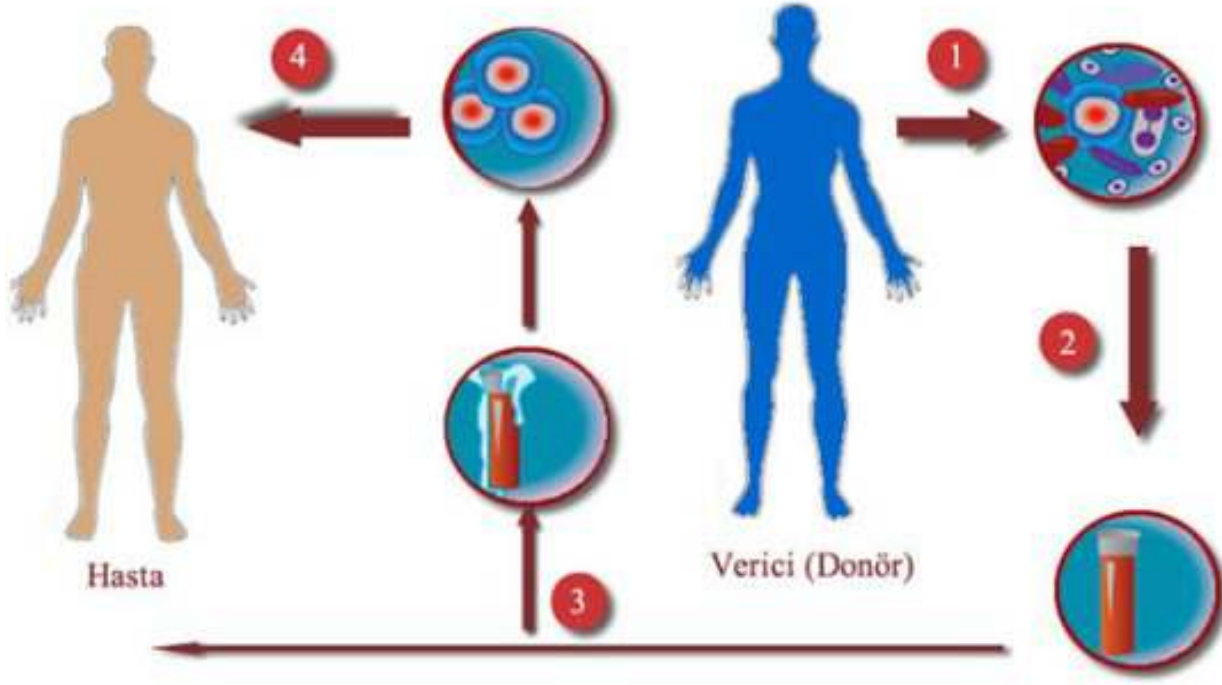
Kaynak

- Kemik İliği
- Periferik Kan
- Kord Kanı

Verici

- Allojeneik
 - Akraba
 - Akraba dışı
 - Singeneik (tek yumurta ikizinden)
- Otolog

Hangi Hastalıkta Nakil?



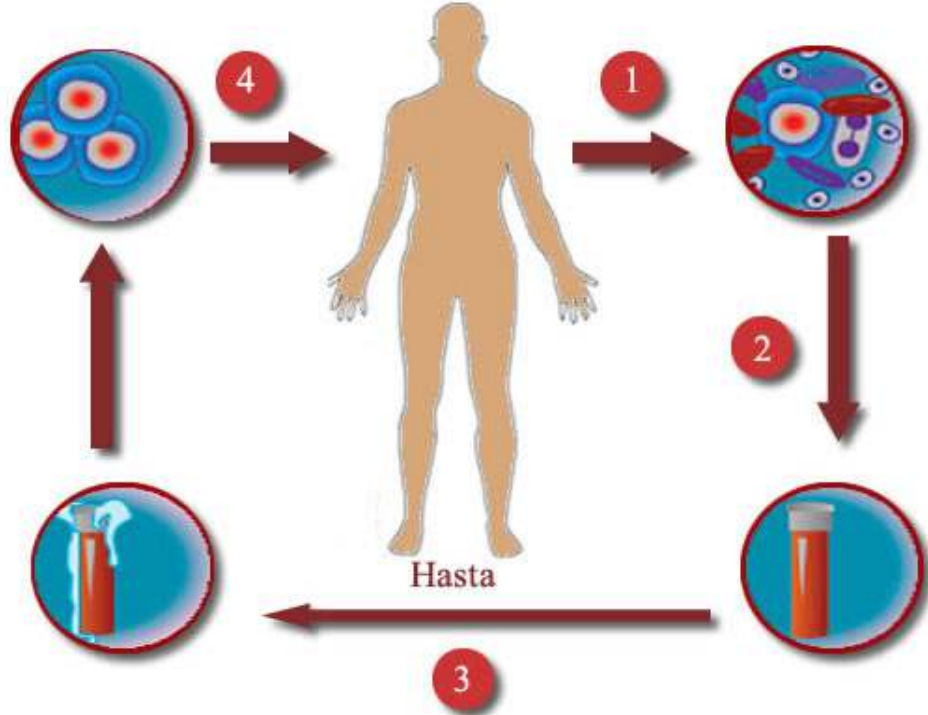
Allojenik Naklin Temelleri

- 1 Kök Hücre Mobilizasyonu/Toplama
- 2 İşleme
- 3 Direkt Hastaya verilmesi ya da Dondurup saklama
- 4 Kök Hücrenin hastaya verilmesi

Allojenik kök hücre nakli

- Lösemi
- Lenfoma
- Miyeloproliferatif bozukluk
- Kİ yetmezlik Sendromu
- Konjenital immünyetmezlikler
- Hemoglobinopatiler
- Talasemi
- Aplastik Anemiler

Hangi Hastalıkta Nakil?



Otolog Naklin Temelleri

- 1 Toplama
- 2 İşleme
- 3 Dondurup saklama
- 4 Hastaya geri verme

Otolog kök hücre nakli

- Lenfomalar
- Solid tümörler
- Otoimmün hastalıklar

Donör Uyumu

- Naklin başarı şansını artırmak ve komplikasyonları minimuma indirmek için nakledilen kök hücre alıcıyla mümkün olduğu kadar uyumlu olmalıdır
- En çok uyum yakın akrabalar arasında olur (related donor), dolayısıyla uygun donörü bulma işlemi alıcının kardeşlerinden başlanır
- En yakın uyum, aynı HLA'lara sahip olan tek yumurtalı ikizlerde bulunur (Singeneik)

Nakil Aşaması

Kök hücre nakli 2 aşamada yapılır

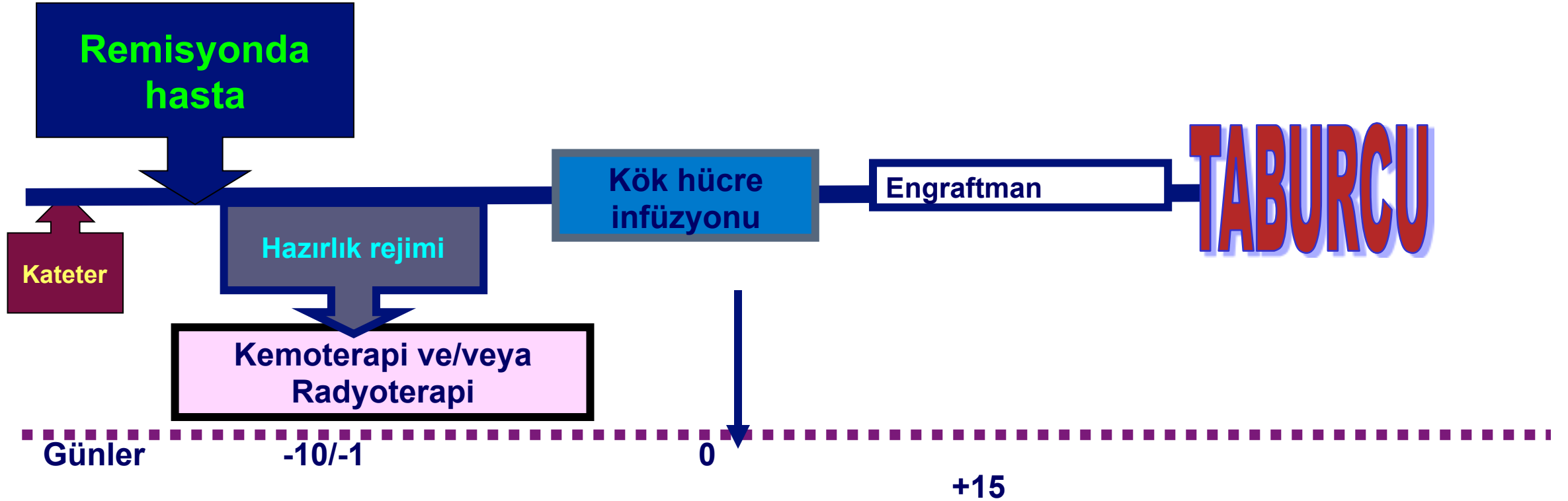
1. Hazırlık rejimi (Conditioning/intensive therapy):

- Allojenik/ singeneik nakil öncesi hastanın kemik iliğini donörün kök hücrelerini kabul etmeye hazırlar
- Otolog nakil öncesi hastanın vücudunda kalan kanser hücrelerini yok eder
- Hazırlık tedavisinde yüksek doz kemoterapi (siklofosfamid/busulfan) ve bazen peşinden total vücut radyasyonu (TBI) uyulanır

2. Nakil :

- Kök hücreler alıcının kanına infüzyon yapılır. Kök hücreler kemik iliğine yerleşir, orada çoğalmaya ve olgunlaşmaya başlar

TRANSPLANTASYONUN SEYRİ

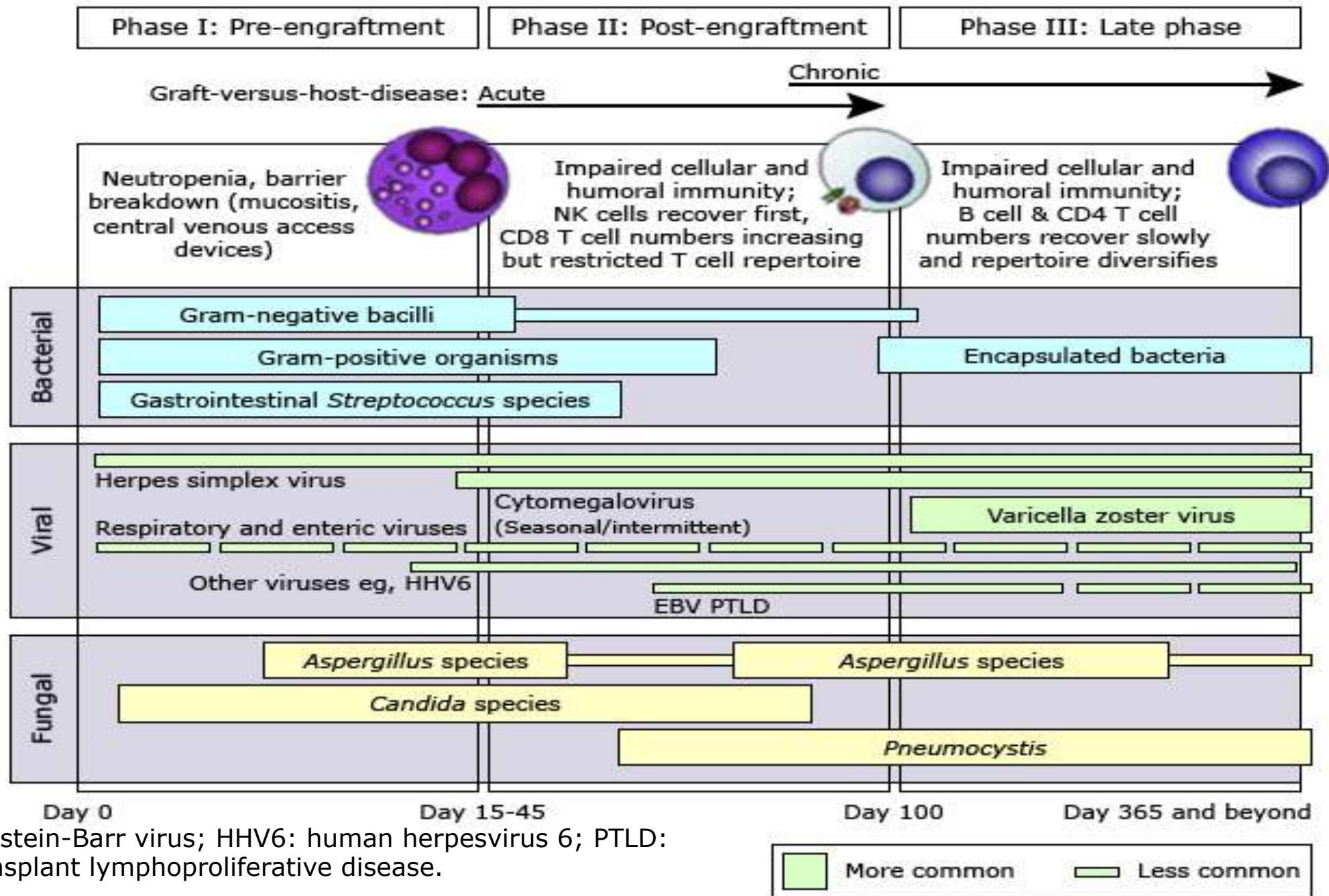


Komplikasyonlar

- Enfeksiyonlar
- Kanama
- Anemi
- Greft-versus-host hastalığı(GVHD)
- Veno-occlusive hastalık
- Sindirim sistemi problemleri
- Cilt ve saç problemleri
- Ağrı
- Parotis enflamasyonu
- Engraftman sendromu
- Capillary leak sendromu
- Akciğer problemleri
- Renal problemler
- Sinir sistemi ve kas problemleri
- Greft başarısızlığı
- Greft rejeksiyonu
- Kardiyek problemler
- Göz problemleri
- Tiroid problemleri
- Gelişim bozuklukları
- Mesane problemleri
- Fertilite bozukluğu
- İkincil malignite

Enfeksiyonlar

- Kök hücre naklinin en sık görülen yan etkilerinden biri enfeksiyonlardır.çok ciddi olabilir
- Nakil sonrası enfeksiyonların nedeni beyaz küre sayısının çok düşük ve immün sistemin çok zayıf olmasıdır
- Tüm nakil Őekillerinde, kemik iliği beyaz küre yapımına baŐlayana kadar (engraftman) enfeksiyon riski yüksektir. Engraftman oluŐumu 2-4 hafta sürmektedir
- Allojenik nakillerde enfeksiyon riski daha yüksektir, bunun nedeni, GVHD'i önlemek için uygulanan immünsüpresif tedavilerdir
- Nakil sonrası immün sistemin iyileŐmesi 6-12 ay sürmektedir



EBV: Epstein-Barr virus; HHV6: human herpesvirus 6; PTLD: posttransplant lymphoproliferative disease.

Enfeksiyonlar

- Nakil sonrası, özellikle allojenik nakillerde, bakteriyel enfeksiyonlar daha sık görülür. Viral veya fungal enfeksiyonlar da oluşabilir
- Enfeksiyon en sık:
 - Ağız
 - Gastrointestinal system
 - Akciğer
 - Ciltte görülür

Enfeksiyonlar

- Nakil hastalarında enfeksiyonlar yüksek morbidite ve mortalite ile birlikte.
- Dolaysıyla önemli hedeflerden biri alıcıyı enfeksiyonlardan korumaktır
- Enfeksiyonlardan korumada önemli faktörler;
 - Enfeksiyon risklerini belirlemek
 - Donörün dikkatli seçilmesi
 - Enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması
 - Profilaktik ve preemptif antimikrobiyal tedaviler
 - İmmünizasyon



Rehberler



Nakil öncesi değerlendirme

Nakil öncesi donör ve alıcıyı değerlendirme;

1. Uygun olmayan donörleri dışlamak

2. Spesifik enfeksiyon kontrol önemlerini uygulamak

3. Naki sonrası gereken antimikrobiyal profilaksi ve tedaviyi planamada önemlidir



Kök hücre nakline hazırlık

Hasta, fiziksel ve mental olarak kök hücre nakli için uygun bir aday mıdır?



Nakil öncesi değerlendirme

- Özgeçmiş, ayrıntılı hikaye, geçmişteki riskli temaslar
- Fizik muayene
- Patojen spesifik testler



Donör ve alıcı bulaşıcı enfeksiyon hastalıklarına maruziyet açısından değerlendirilmelidir

Nakil öncesi değerlendirme- Özgeçmiş

DONÖR :

- Aktif enfeksiyon varlığı araştırılmalı
- Enfeksiyon hastalıklarına maruziyet sorgulanmalı
- Tıbbi geçmişi araştırılmalı; transfüzyon, hepatit, toxoplasmosis, tuberküloz,...

Nakil öncesi değerlendirme- Özgeçmiş

DONÖR :

- Seyahat öyküsü sorgulanmalı (özellikle yakın zamanda endemik enfeksiyonların olduğu bölgelere seyahat öyküsü)
- Aşı takvimi değerlendirilmeli
- Sosyal açıdan öyküsü alınmalı; seyahat, seksüel geçmiş, madde bağımlılığı ve kullanımı,
- Donör , < 1 aylık ise veya kord kanı nakillerinde bu araştırmalar, yenidoğanın /bebeğin annesinde yapılmalıdır

Nakil öncesi değerlendirme- Özgeçmiş

ALICI :

Donörde sorgulanan konulara ek olarak

- Önceki kemoterapi ve ya radyoterapinin tipi ve yoğunluğu
- Altta yatan malignitenin durumu(relaps, remisyon)
- Önceki kemoterapi süreçlerinde oluşmuş olan enfeksiyon komplikasyonları:
 - * FEN
 - * pnömoni
 - * antifungal tedaviye yanıt
 - * invaziv aspergilloz gibi tanı konmuş enfeksiyonlar
 - * izole edilmiş patojenler ve antimikrobiyal duyarlılıkları

Nakil öncesi değerlendirme- Özgeçmiş

ALICI :

- Diş hastalıkları öyküsü(son 6 ay)
- Yapısal anomaliler; kalp kapak hastalığı, kaviter akciğer hastalığı, vasküler greftler, protez eklemler, hemodiyaliz fistülü
- Yakın zamanda veya halen devam eden enfeksiyonlar; üst solunum yolu enfeksiyonları gibi

Nakil öncesi değerlendirme-Fizik muayene

ALICI

- Enfekte olma ihtimali olan bölgelere özellikle dikkat ederek, eksiksiz bir fiziki muayene yapılmalıdır
- Enfekte olma ihtimali olan bölgeler:
 - Üst ve alt solunum yolları
 - Oral-perioral bölge
 - Perirektal bölge
 - Cilt
 - İntravasküler kateter yerleri
 - Biyopsi yapılmış bölgeler



Nakil öncesi değerlendirme-Patojenlere özel testler

- * Donör ve alıcıda geçmişte enfeksiyon maruziyetini araştırmak ve asemptomatik enfeksiyonları tespit etmek için serolojik tetkikler önerilir
- * Donörde laboratuvar tetkikler nakilden önce 6 ay içinde(nakilden en az 30 gün önce)yapılmalıdır
- * Bazı tetkikler tüm donör ve alıcılarda önerilirken bir kısmı da sadece özel durumlarda ve epidemiyolojik verilere dayanarak yapılır
- * Özel durumlarda (HIV-1,HCV,...) viral yük bakılmalıdır

Nakil öncesi değerlendirme-Patojenlere özel testler

Tüm allojenik nakil adaylarında;

- Viral hastalıklar
- Sifilis
- toxoplazmoz için **spesifik IgG antikor** bakılır

Bu tetkiklerde yalancı negatiflik:

- KLL
- Multiple myeloma
- Uygulanan antikor tedavileri (örn; rituximab)

Bu tetkiklerde yalancı pozitiflik:

- IVIG kullanımı
- Kan ve kan ürünleri transfüzyonu

Nakil öncesi Alıcı ve Donörde patojenlere özel testler

Test ve değerlendirmeler	Donör	Alıcı(allojenik ve otolog)
Hikaye, sistem sorgusu, FM	+	+
Diş değerlendirmesi	-	+
Göğüs radyografisi	-	+
Patojen spesifik testler		
CMV IgG	+	+
Hepatit B (HBsAg, anti-HBc) ± viral yük	+	+
Hepatit C (anti-HCV)± viral yük	+	+

Tomblyn M, et al. Guidelines for preventing infectious complications among HCT recipients: a global perspective. Biol Blood MarrowTransp 2009; 15:1143

Nakil öncesinde alıcı ve donörde Patojenlere özel testler

Test ve değerlendirmeler	Donör	Alıcı (allojenik ve otolog)
VZV IgG	+	+
HSV IgG	-	+
EBV (VCA IgG)	+	+(özellikle allojenik ve T hücre azlığında)
HIV-1, -2 Ab ± viral yük	+	+
HTLV-1 / viral yük	+	+
RPR/VDRL	+	+
Serum aspergillus GM antijeni	-	+/-
Toxoplasma gondii IgG	+	+/- (allojenik, özellikle T hücre azlığında)
Tüberküloz taraması	-	+
<i>S. aureus</i> için nazal kültür	-	+
VRE için rektal sürüntü	-	+
West Nil virüs Ab	+/-	-



- **Can I donate blood if I was diagnosed with West Nile virus infection?**
- If you have been diagnosed with West Nile virus by your doctor, you **should not donate blood for 120 days**. If you are diagnosed shortly after giving blood, you should tell your blood center. Donation centers try to ensure that donors who recently had West Nile virus do not give blood for 120 days. Let the center know if you have had a West Nile virus infection. They will help you decide if it is safe for you to donate.

Nakil öncesinde alıcı ve donörde Patojenlere özel testler

Endemik bölgede yaşayan veya o bölgelere seyahat eden alıcı ve bazen donör için önerilen tetkikler:

- *Strongyloides stercoralis*
- *Coccidioides* species
- *Histoplasma capsulatum*
- *Trypanosoma cruzi*
- Malaria(sıtma)

Nakil ncesi değerlendirme

Otolog nakillerde de, laboratuvar personelinin gvenliği ve apraz kontaminasyonu nlemek için enfeksiyon etkenleri açısından hastalar taranıp test edilmelidir.

Tarama tetkiklerinin yapılmadığı durumlarda otolog nakil için toplanan kök hücreler, özel etiketlenmeli ve potansiyel enfekte kabul edilerek taşınmalıdır.

Nakil öncesi enfeksiyonların yönetimi

Donör olmaya engel durumlar:

- HIV enfeksiyonu
- Akut CMV veya EBV enfeksiyonu
- Akut hepatit A
- Akut toksoplazmoz
- Aktif TB
- Kene ile bulaşan akut enfeksiyonlar (Rocky Mountain spotted fever, babesiosis, anaplasmosis, ehrlichiosis, Q ateşi, ...)
- Aktif ya geçirilmiş chagas
- Akut veya yakın zamanda (≤ 120 gün) geçirilmiş West Nile enfeksiyonu
- Son 6 ayda zika virüs enfeksiyonu geçirme öyküsü, zika virüs olan bölgeye seyahat veya bu özellikleri taşıyan erkekle cinsel ilişki öyküsü *
- Kord kanı vericisinde de annede gebelikte bu özellikler varsa verici olarak kullanılamaz*

*Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products. FDA 2016

Nakil öncesi değerlendirme

Kök hücre nakli ile bulaşabilen nadir hastalıklar:

- Sıtma
- Kenelerle bulaşan hastalıklar (Mountain spotted fever, babesiosis,...)
- Riketsiyal veya diğer kenelerle bulaşan enfeksiyonların varlığından şüphe varsa bu enfeksiyonlar ekarte edilene kadar geçici olarak donör olmamalıdır.
- Q ateşi, babesiosis ve Ehrlichia enfeksiyonu hikayesi varsa, bu enfeksiyonlar uygun tedaviye rağmen kronikleşebildiği için kesinlikle donör olmamalıdır.

Nakil öncesi değerlendirme

Hastanın tek mümkün donöründe kan yoluyla bulaşan hastalık varsa potansiyel enfekte kök hücre nakli konusunda hastayı tedavi eden doktor kar-zarar oranını göz önünde bulundurarak karar vermelidir

Risk anlatılıp, hasta onayı alınmalıdır

Nakil öncesi enfeksiyonların yönetimi

Kök hücre nakli öncesi

Alıcıda

- ★ Aktif enfeksiyonların mümkün mertebe tedavi edilmesi /baskılanması
- ★ Asemptomatik enfeksiyonlar da nakil sonrası şiddetli sepsise ilerleyebilir

Donörde

- ★ Enfeksiyonlar tedavi edilmelidir
- ★ Nakil zamanlamasına olgu bazında karar verilmelidir

Unutulmamalı ki, kök hücre nakli yapılamadığı durumlarda mortalite oranı yüksektir dolayısıyla enfeksiyona rağmen nakil yapılması gerekebilir

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi

KHN alıcılarında önemli viral enfeksiyonlar:

- HSV
- VZV
- CMV
- EBV
- Solunum yolu virüsleri: influ, parainflu, RSV, adenovirüs
- HHV-6
- Hepatit B,C

Bu virüs enfeksiyonlarından bazılarına karşı alıcıda profilaktik veya preemptif tedavi önerilmektedir

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi

Herpes virüsler

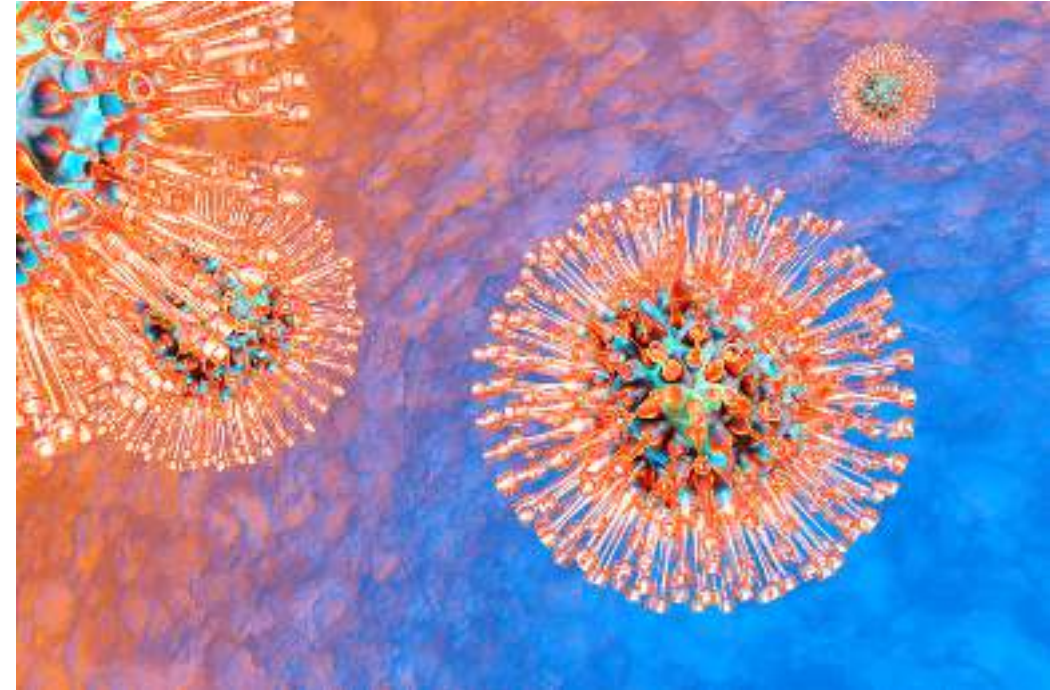
- Bu virüslerde nakil sonrası reaktivasyon görülebilir
- Nakil sonrası profilaktik/preemptif tedavi

HSV1,2

VZV

CMV

EBV



Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi

HSV1,2

- Nakil öncesi alıcıda IgG bakılmalıdır
- HSV reaktivasyon riski naklin ilk ayında yüksektir
- IgG(+) ise antiviral profilaksi, hazırlık rejimiyle birlikte başlanır, engraftman gelişene kadar veya mukozit geçene kadar(hangisi daha geç olursa) devam edilir
- Antiviral profilakside:
 - * Asiklovir 2x5 mg/kg iv / 2x800 mg oral
 - * Valasiklovir 2x500 mg oral

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi

VZV

- Nakil sonrası şiddetli hastalığa neden olabilir
- Nakil öncesi alıcıda IgG bakılır
- IgG(+) ise antiviral profilaksi, nakil sonrası(allo/oto)bir yıla kadar veya immünsupresif tedavi devam edene kadar verilir (bazı araştırmacılar 6 ay sonrasına kadar önerir)
- Antiviral profilakside:
 - * Asiklovir 2x5 mg/kg iv /2x800 mg oral
 - * Valasiklovir 2x500 mg oral



Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi

VZV seronegatif alıcıda suççeği/zona temas sonrası profilaksi



nakilden sonraki ≤ 24 ay



immünsupresif tedavi alıyorsa ≥ 24 içinde

VZV Seropozitif alıcıda suççeği/zona ile temas sonrası profilaksi



Yüksek doz steroid alıyorsa



T hücre azaltılmış allojenik nakil



Temas sonrası 10 gün içinde VZVIG /valasiklovir 3x1 gr temas sonrası 3 hafta

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi

CMV

*CMV reaktivasyon riski allojenik nakil sonrası, otolog nakline kıyasla daha yüksektir

***En düşük risk:** alıcı ve donörün sero(-)olduğu zamandır

***En yüksek risk:** alıcı sero(+) ve donör sero(-)olduğundadır
(Donörden CMV'e özel immünite aktarılmamıştır)

*Donör seçiminde CMV serolojisi açısından uygunluk kan grubu ve yaştan önceliği var



Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi

CMV önlenmesi, allojenik nakil

- Alıcı sero(+) veya
- Alıcı sero(-)/ donör sero(+)



Reaktivasyon riski yüksek



Haftalık/haftada 2 kez CMV PCR (engraftman



100.gün)



preemptif tedavi
(gansiklovir, valgansiklovir/foskarnet)



The threshold for start therapy showed considerable variation among centers: 100 – 5000 copies/ml for plasma, and 400 – 1000 copies/ml for whole blood.

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi

Aktif CMV replikasyonu



CMV hastalığı riski yüksektir, bu durumda:

- Antiviral tedavi → gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet
- Hazırlama rejimi → CMV viral yük düşüğe geçene kadar ertelenmeli,
- Hazırlama rejimi başlamadan → en az 2 gün önce foskarnete geçilmeli
(gansiklovir miyelosupresif etkisi)
- CMV PCR veya antijenemi negatifleşince foskarnet stoplanmalıdır
- CMV viremi takibi devam edilmeli ve reaktivasyon veya hastalık belirtisi olunca tekrar foskarnet başlanmalıdır

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi

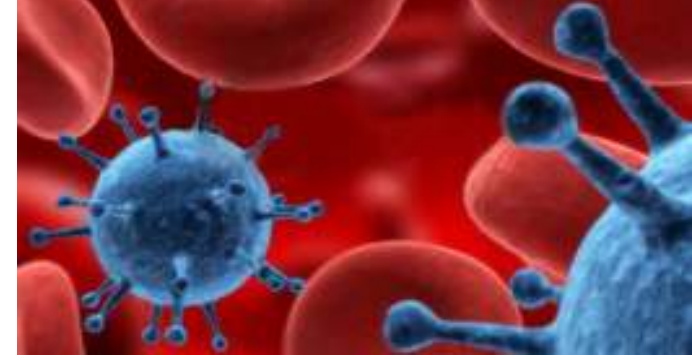
CMV önlenmesi,otolog nakilde

- Rutin CMV PCR takibi gerekmemektedir
- CMV PCR takibi önerilen durumlar(20. gün→100.gün)
 - *Naklin ilk 60 gününde CMV enfeksiyonu
 - *TBI
 - *T- cell depleted greft
 - * son 6 ayda alemtuzumab, fludarabin, 2-chlorodeoxyadenosine(2-CdA) aldıysa

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi

Alıcıda nakil öncesi 6 ay içinde CMV hastalığı oluştuysa (pnömoni, GİS tutulumu ve retinit), nakilden sonra, engraftman öncesi dönemde foskarnet tedavisi verilmelidir.

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi



EBV reaktivasyon riski:

- Anti T hücre Ab
- T hücre depleted greft
- Kord kanı nakli

nakil sonrası haftalık EBV PCR → 3 ay

*Yüksek viremi → posttransplantation lymphoproliferative disorder (PTLD) ↑

immünsupresiyon ↓

anti CD-20(rituximab)

EBV özel sitotoksik T
hücresi

Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines

- In a recent EBMT study, the overall incidence of PTLD after allogeneic HSCT was 3.2%, varying from 1.2% in matched family donor (MFD) to 2.8% in mismatched family donor (haploidentical/MMFD), 4.0% in matched unrelated donor (MUD), and 11.2% in mismatched unrelated donor (MMUD) recipients. In recipients of unrelated cord blood (CBT), the incidence of EBV-PTLD was 2.6–3.3% for myeloablative transplants, and 7–12.9% in nonmyeloablative transplants.

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi-Toplum kökenli solunum yolu virüsleri

- Bu enfeksiyonların varlığında nakil ertelenmeli midir
Yeterli bilgi yok



- Hazırlama rejimi öncesi ÜSYE belirtisi varsa, mümkünse iyileşene kadar hazırlama rejimi ertelenmelidir.

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi-Toplum kökenli solunum yolu virüsleri

- Toplum kökenli solunum yolu virüsleri alıcılarda özellikle salgın dönemlerinde sık görülür.
- Sağlık çalışanları ve üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan ziyaretçiler alıcıyla temasları kısıtlanmalıdır
- Alıcıda pnömoni riski oluşturan virüsler: influenza, parainfluenza adenovirüs metapnömovirüs respiratuar sinsityal virüs (RSV) diğer solunum yolu virüsleri.



Alıcıda üst solunum yolu enfeksiyonu bulgu ve belirtileri varsa hemen solunum yolu virüsleri açısından tetkik edilmelidir.

[Clin Infect Dis 2015; 61:192-202](#)

Clinical Outcomes Associated With Respiratory Virus Detection Before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant

Angela P. Campbell,^{1,2,3,*} Katherine A. Guthrie,¹ Janet A. Englund,^{1,2,3} Robert M. Farney,¹ Elisa L. Minerich,^{1,2} Jane Kuypers,^{1,3} Lawrence Corey,^{1,3} and Michael Boeckh^{1,3}

¹Fred Hutchinson Cancer Research Center, ²Seattle Children's Hospital, and ³University of Washington, Seattle

Prospektif bir çalışmada nakil öncesi üst solunum yolunda virüs izole edilen hastaların, hazırlama rejimi ertelenmediyse ve antiviral tedavi almadıysa (genellikle rinovirüs, influenza /RSV) nakil sonrası 100 gün takibinde sağkalım daha düşük bulunmuştur.

Nakil öncesi ÜSVE semptomlu hastalardan örnek alınması ve pozitif tespit edilirse(rinovirüs dahil) nakil ertelenmesi önerilmiştir

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi-Hepatit B

Alıcı hepatit B seronegatif ise

- HBsAg veya HBV DNA pozitif donörden nakil alınmamalıdır

- Başka donör yoksa → Alıcıya antiviral profilaksi uygulanmalı



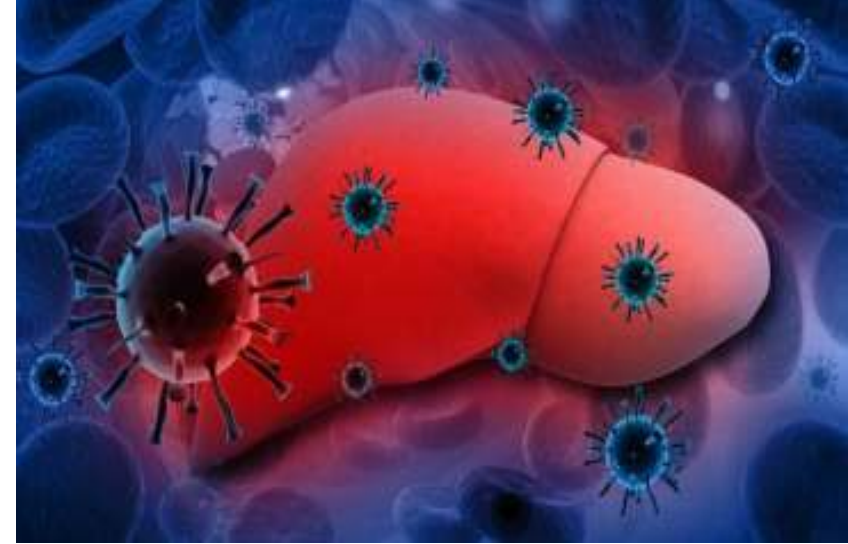
Donör için nakil öncesi tedavi başlanmalıdır



Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi-Hepatit B

Alıcı : HbsAg (+) / HBV DNA (+),anti Hbc IgG (+) ise

- Donörün doğal bağışık olması tercih edilir
- Potent antivirallerle (tenofovir, entekavir) profilaksi önerilir



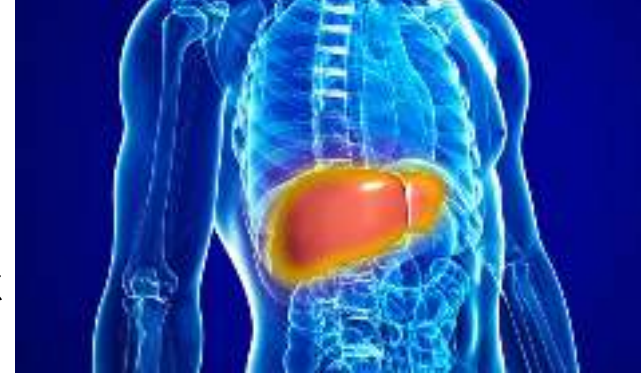
EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi-Hepatit B

• Donör HBsAg (+)

- ➔ HBV DNA bakılmalı ➔ HBV DNA (+) ise kök hücre toplamadan önce antiviral tedavi ile mümkün mertebe viral yük düşürülmelidir (tercihen negatifleşmelidir)
- ➔ Alıcıda hepatit B'e karşı aşı + antiviral profilaksi
- ➔ Nakil sırasında donör HBV DNA (+) ise ➔ Alıcıya nakilden hemen sonra ve 1 ay sonra HBIG yapılmalıdır



Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh Guideline. Biol Blood Marrow Transplant 15:1143-1238, 2009s for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. ASBMT

[Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:1143](#)

Kök hücre nakli alıcılarında viral enfeksiyonların önlenmesi-Hepatit C

Alıcı,donör

- Nakil öncesi anti-HCV ve transaminaz bakılmalıdır → Anti HCV (+) → HCV RNA

- HCV RNA (+) → non invaziv fibrozis değerlendirmesi + Genotip
Fibrozis varsa



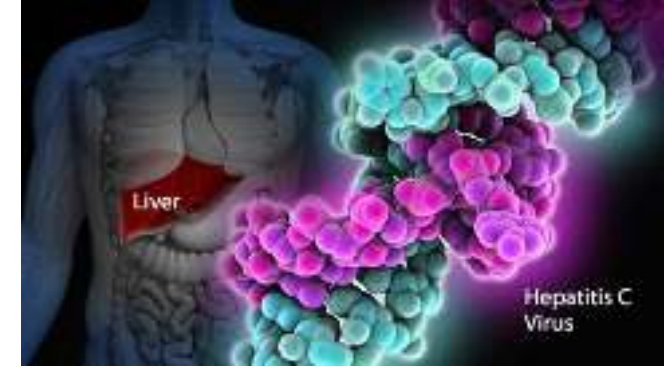
HCV tedavisi



Alıcıda hepatic sinusoidal obstruction syndrome (SOS) riski ↑



myeloablative hazırlık rejimi verilmemelidir
([cyclophosphamide](#) veya TBI ≥12 Gy içeren)



Nakil öncesi enfeksiyonların yönetimi-İnvaziv fungal enfeksiyonlar

Alıcıda nakil sonrası nüks olasılığı olan enfeksiyon varsa



nakil sonrası dönemde sekonder profilaksi

Bu enfeksiyonların başında



İnvaziv aspergilloz



disemine kandidiyazis

Nakil öncesi enfeksiyonların yönetimi-İnvaziv fungal enfeksiyonlar

İnvaziv aspergilloz hikayesi olan alıcıda



Nakil öncesi **vorikonazol**(sekonder profilaksi)*

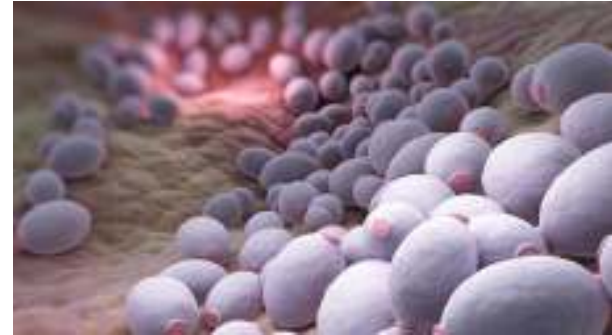
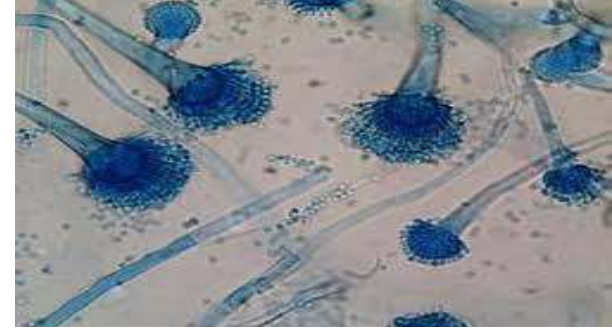
(immünsupresif ilaçlarla etkileşimlerine dikkat ederek; siklosporin ve sirulimus,...)

*Kaspofungin 400 mg → itrakonazol oral ile devam,L-AmB →voriconazol ile devam (2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline)

Disemine kandida hikayesi olan alıcıda



Sekonder profilaksi kandida türü ve antifungal duyarlılığa göre

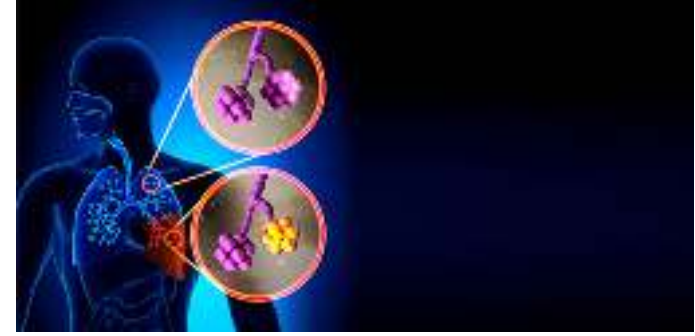


Nakil öncesi enfeksiyonların yönetimi- Tüberküloz(TB)

Alıcı

Latent veya aktif tüberküloz açısından değerlendirilmelidir;

- Geçirilmiş aktif TB hikayesi araştırılmalı
- TB açısından yüksek riskli bireylerle temas araştırılmalı
- Tüberkülin deri testi (PPD testi) veya interferon gama salınım testi (IGST) değerlendirilmelidir

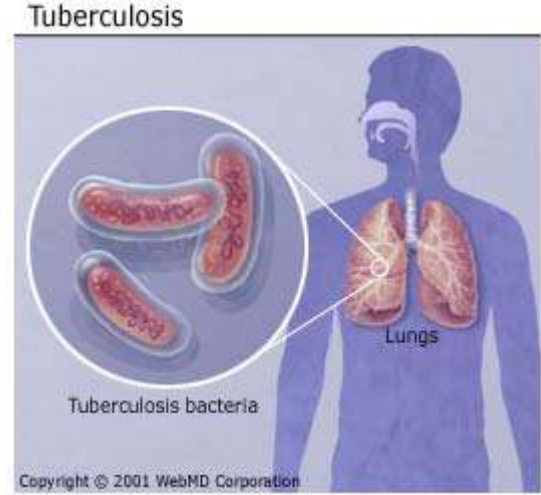


İmmünsupresif hastalarda yalancı negatif PPD veya IGST sonuçları ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Nakil öncesi enfeksiyonların yönetimi-Tüberküloz

Alıcı

- Latent tüberküloz
- Aktif pulmoner veya laringeal TB(ARB pozitif) hastayla yakın temas



↓
nakil öncesi profilaksiye başlanmalıdır

↓
INH

Hazırlık rejiminden sonra /TB riski yüksekse onunla eş zamanlı veya önce

★ INH-Küf etkili azollerle etkileşim olabilir

Nakil öncesi enfeksiyonların yönetimi-Tüberküloz

Donör

- Latent TB'li donörden kök hücre nakli, alıcıda TB riski oluşturmadığından donörün latent TB açısından taranması önerilmemektedir.
- Donörde aktif TB bulgu ve belirtileri var ise kesinleştirilmeli ve TB tamamen kontrol altına alınmadan verici olmamalıdır.



Nakil öncesi enfeksiyonların yönetimi

- **Donör, sıtma endemik bölgeye seyahat ettiyse**
 - Bir sene sonrasına kadar verici olamaz
 - Endemik bölgede uzun süre yaşadysa 3 yıl verici olamaz
 - Buna uyulması mümkün değilse nakil öncesi ampirik sıtma tedavisi alması gerekiyor
- **Donörde aktif sıtma varsa**
 - Tamamen tedavi edilene kadar nakil için hücre toplanmamalıdır
 - Bu mümkün değilse alıcıya preemtif tedavi verilmelidir
(güvenirlilik?etkinlik?)
- **Donör Q ateşi ve babesios geçirdiyse**
 - Kronik enfeksiyon oluşturabileceğinden donör olmaması gerekir

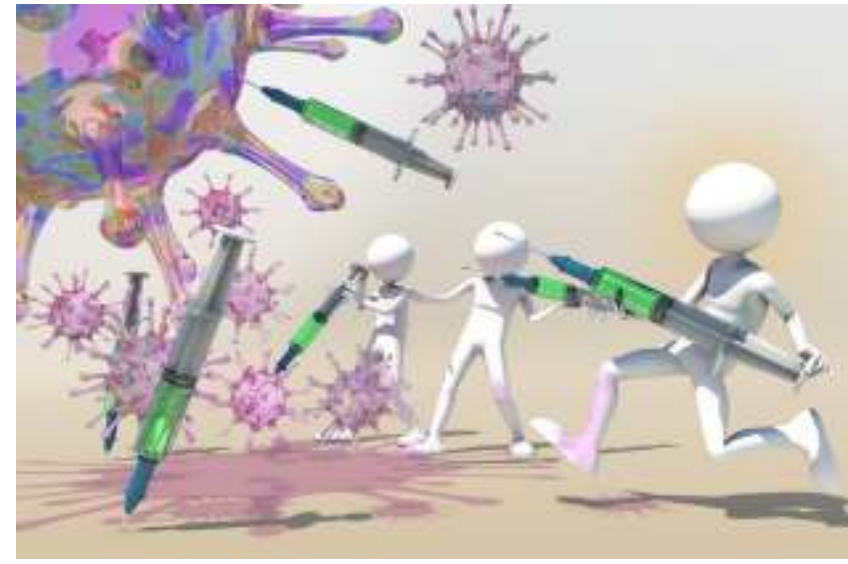
Kök Hücre nakli öncesi aşılama

Alıcı İmmünsüprese değilken

- * Yaş
- * Aşılama hikayesi
- * Temas hikayesine göre aşıları tamamlanmalı

Canlı aşılar: Hazırlama rejiminden ≥ 4 hafta önce

İnaktive aşılar: Hazırlama rejiminden ≥ 2 hafta önce



Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2016

David K. Kim, MD¹; Carolyn B. Bridges, MD¹; Kathleen H. Harriman, PhD²; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP),
ACIP Adult Immunization Work Group³

IDSA GUIDELINES

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Lorry G. Rubin,¹ Myron J. Levin,² Per Ljungman,^{3,4} E. Graham Davies,⁵ Robin Avery,⁶ Marcie Tomblin,⁷ Athos Bousvaros,⁸
Shireesha Dhanireddy,⁹ Lillian Sung,¹⁰ Harry Keyserling,¹¹ and Insoo Kang¹²

GUIDELINES



**Guidelines for Preventing Infectious Complications
among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients:
A Global Perspective**

Table 4. Vaccinations Prior to or After Allogeneic or Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant

Vaccine	Pre-HSCT		Post-HSCT	
	Recommendation	Strength, Evidence Quality	Recommendation; Earliest Time Posttransplant; Number of Doses	Strength, Evidence Quality
<i>Haemophilus influenzae</i> b conjugate	U	Strong, moderate	R; 3 mo; 3 doses	Strong, moderate
Hepatitis A	U	Strong, very low	R; 6 mo; 2 doses	Weak, low
Hepatitis B	U	Strong, low	R; 6 mo; 3 doses	Strong, moderate
DTaP, DT, Td, Tdap	U	Strong, low	R; age <7 y: DTaP; 6 mo; 3 doses R; age ≥7 y: DTaP*; 6 mo; 3 doses OR 1 dose Tdap, then 2 doses DT* or Td; 6 mo	Strong, low Weak, very low DTaP: weak, moderate DT, Td: weak, low
Human papillomavirus	U: 11–26 y	Strong, very low	U; 6 mo; 3 doses	Weak, very low
Influenza-inactivated (inactivated influenza vaccine)	U	Strong, low	R; 4 mo	Strong, moderate
Influenza-live attenuated (live attenuated influenza vaccine)	X	Weak, very low	X	Weak, very low
Measles, mumps, and rubella–live	U ^a	Strong, very low	X ^b	Strong, low
Measles, mumps, and rubella–varicella–live	U ^a	Weak, very low	X	Strong, very low
Meningococcal conjugate	U	Strong, very low	R; age 11–18 y; 6 mo; 2 doses	Strong, low
Pneumococcal conjugate (PCV13)	R ^c	Strong, low	R; 3 mo; 3 doses	Strong, low
Pneumococcal polysaccharide (PPSV23)	R ^c	Strong, very low	R; ≥12 mo post if no GVHD	Strong, low
Polio-inactivated (inactivated poliovirus vaccine)	U	Strong, very low	R; 3 mo; 3 doses	Strong, moderate
Rotavirus–live	X	Weak, very low	X	Weak, very low
Varicella–live	U ^a	Strong, low	X ^d	Strong, low
Zoster–live	R ^{a,e} : age 50–59 y* U ^a : age ≥60 y	Weak, very low Strong, low	X X	Strong, low Strong, low

Kök hücre nakli alıcılarında kontrendike aşılar

- BCG
- Oral polio virüs
- İntranazal influenza aşısı
- Kolera aşısı
- Oral tifo aşısı
- Zoster aşısı
- Rota virüs aşısı



İmmünespresif tedavi alan hastaların aile fertlerine hangi aşular yapılabilir?

- Oral polio aşısı yapılmamalıdır
- İmmün sistemi yüksek düzeyde baskılanmış hastalar, rotavirüs aşısı yapılmış çocuklardan 4 hafta uzak durmalıdır
- Su çiçeği veya zona aşısından sonra döküntüsü olan kişilerle temas etmemelidirler

İmmünesupresif tedavi alan hastaların aile fertlerine hangi aşılar yapılabilir?

- CDC–ACIP önerilerine göre hastanın yakınları inaktif aşı ile güvenli olarak aşılanabilir
- Yaşı ≥ 6 ay aile fertleri yıllık olarak influenza aşısı yaptırmalıdır

Kök hücre nakli alıcılarında enfeksiyona karşı önlemler

- Tek kişilik, özel havalandırmalı oda
- Ziyaretçi kısıtlaması
- Özel diyet (iyi pişmiş/ pastörize gıdalar,kabuğu soyulmuş meyveler,...)
- Enfeksiyon belirteçleri açısından yakın takip (ateş ilk ve tek belirti olabilir)
- Profilaktik antibiyotik (mantar,virüs,TBC)

Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline

- Hastaların bakıldığı bölümler etkin şekilde inşaat/onarım alanlardan ayrılması(AIIh),
- Hasta odaları ve klinikte canlı bitki bulundurulmaması(CIII),
- Hasta odalarında pozitif hava basıncı ve HEPA filtre (BII) veya laminar flow (BIIh) bulunması önerilmektedir.
- Korunmuş alanın dışında maske kullanılması etkili bulunmamıştır.(CII)
- Su sisteminde özellikle duşlarda filtre bulunması önerilir. (BII)
- Enfeksiyonları önlemede düzenli hava numunelerinin alınmasını destekleyen veri bulunmamaktadır.
- Filtrelerin etkinliğini takip etmek için örnekleme yapılması önerilir.(BIII)



TEŞEKKÜRLER