

KİT HASTALARINDA ENFEKSİYÖZ VE NON-ENFEKSİYÖZ ATEŞ AYRIMINDA İPUÇLARI

Dr. Tuğba ARSLAN GÜLEN

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



Sunum Planı



Giriş



Nakil Sonrası Evreleme ve Enfeksiyon Riskleri



Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN) Sonrası Bakteriyel Enfeksiyonlar İçin İpuçları



HKHN Sonrası Fungal Enfeksiyonlar İçin İpuçları



HKHN Sonrası Non-Enfeksiyöz Ateş Nedenleri İçin İpuçları



Laboratuvar Parametrelerin Yeri

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ (HKHN)

KÜRATİF BİR
POTANSİYEL



NAKİL SONRASI
KOMPLİKASYONLAR

HKHN sonrası ateşin en sık nedeni ENFEKSİYONLAR

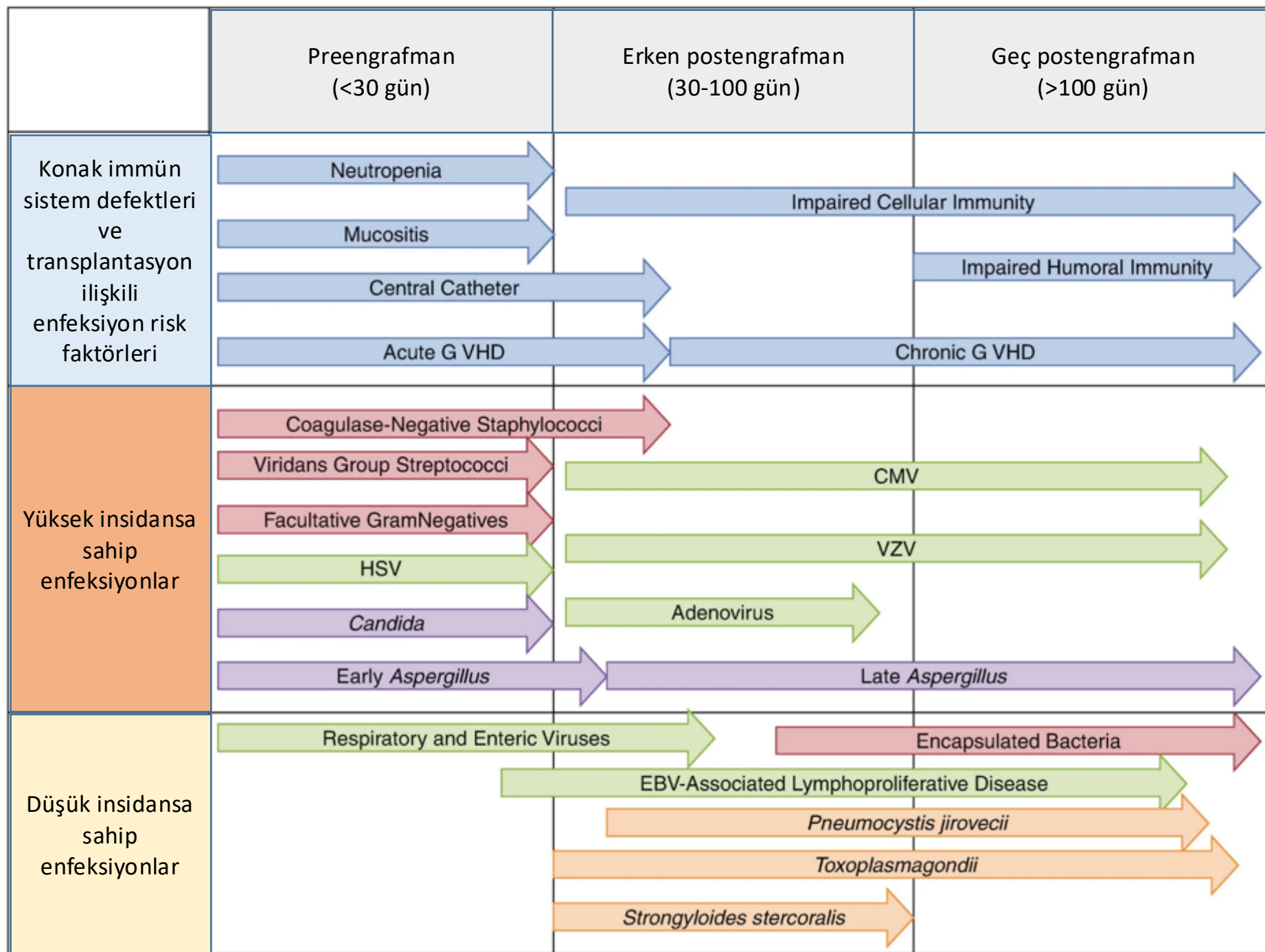
**ATEŞ
YÜKSEKLİĞİ**

**ANTİMİKROBİYAL
TEDAVİ ?**

**NON-İNFEKSİYÖZ
ATEŞ ?**



AYIRICI TANI?



Faz I: Pre-engrafman Dönemi (0-30. günler)

Nötrofil engrafmanı gerçekleşene kadar geçen dönem

Hastanın en savunmasız olduğu evre

Derin nötropeni, mukozal bariyer hasarı, santral kateterler, akut GVHD

Bu evredeki ateşin büyük çoğunluğu **bakteriyel kaynaklı**

Faz II: Erken Post-engrafman Dönemi (30-100. günler)

Nötrofil sayısının toparlanmasıyla birlikte bariyer hasarları iyileşmeye başlar; ancak hücresel ve humoral immünite hala ciddi şekilde bozuk

Sitomegalovirüs (CMV) vb Herpes virüs reaktivasyonları, invaziv fungal enfeksiyonlar, akut GVHD

Allojenik nakil alıcılarında fırsatçı enfeksiyon riski daha yüksek

Faz III: Geç Post-engrafman Dönemi (>100. gün)

Özellikle allojenik nakil alıcılarında kronik GVHD varlığı ve retiküloendotelyal sistem disfonksiyonu

Kapsüllü bakteriler ve Varisella Zoster virüsü (VZV) vb enfeksiyonlara yatkınlık

Otolog nakil alıcılarında immün sistem genellikle bu sürede toparlandığı için enfeksiyon riski daha düşük

HKHN sonrası

Nötrofil sayısı 2-3 haftada normale döner

Fonksiyonel iyileşme süresi, NK hücreler için 3-6 ay, B-hücreler ve CD8 T-hücreler için 6-12 ay, CD4 T-hücreler için 12-24 ay



Pre-engrafman Dönemi

Derin nötropeni

Oral – Gastrointestinal Mukozit

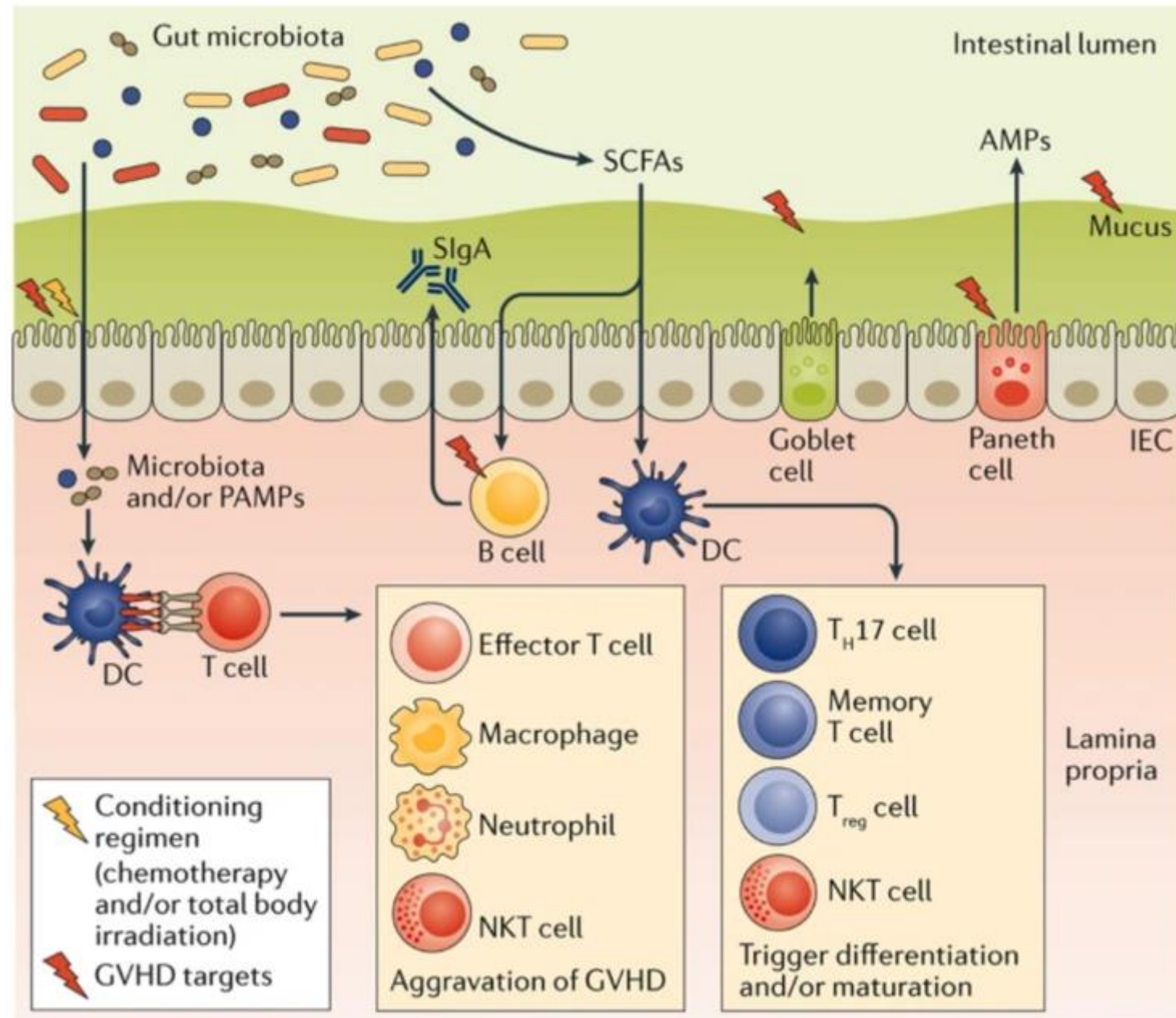
Santral kateter

Defektif fagosit fonksiyonu

Ateşin %60 – 80'i enfeksiyon kökenli

Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) sık





En sık görülen enfeksiyonlar, kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE)

Otolog KİT % 5-10, Allojenik KİT % 20-50

Mukozal bariyer hasarı

Enterobacterales
Nonfermenter Gram-negatifler
Viridans streptokoklar

Santral venöz kateter

Gram – pozitifler
Koagülaz negatif stafilokoklar
S. aureus

Erken Post-engrafman Dönemi

Santral venöz kateter
İmmün rekonstitüsyonun olmaması
Sekonder nötropeni
GVHD ilişkili faktörler (Ciddiyeti ve tedavisi)
Humoral ve hücrel immün yetmezlik

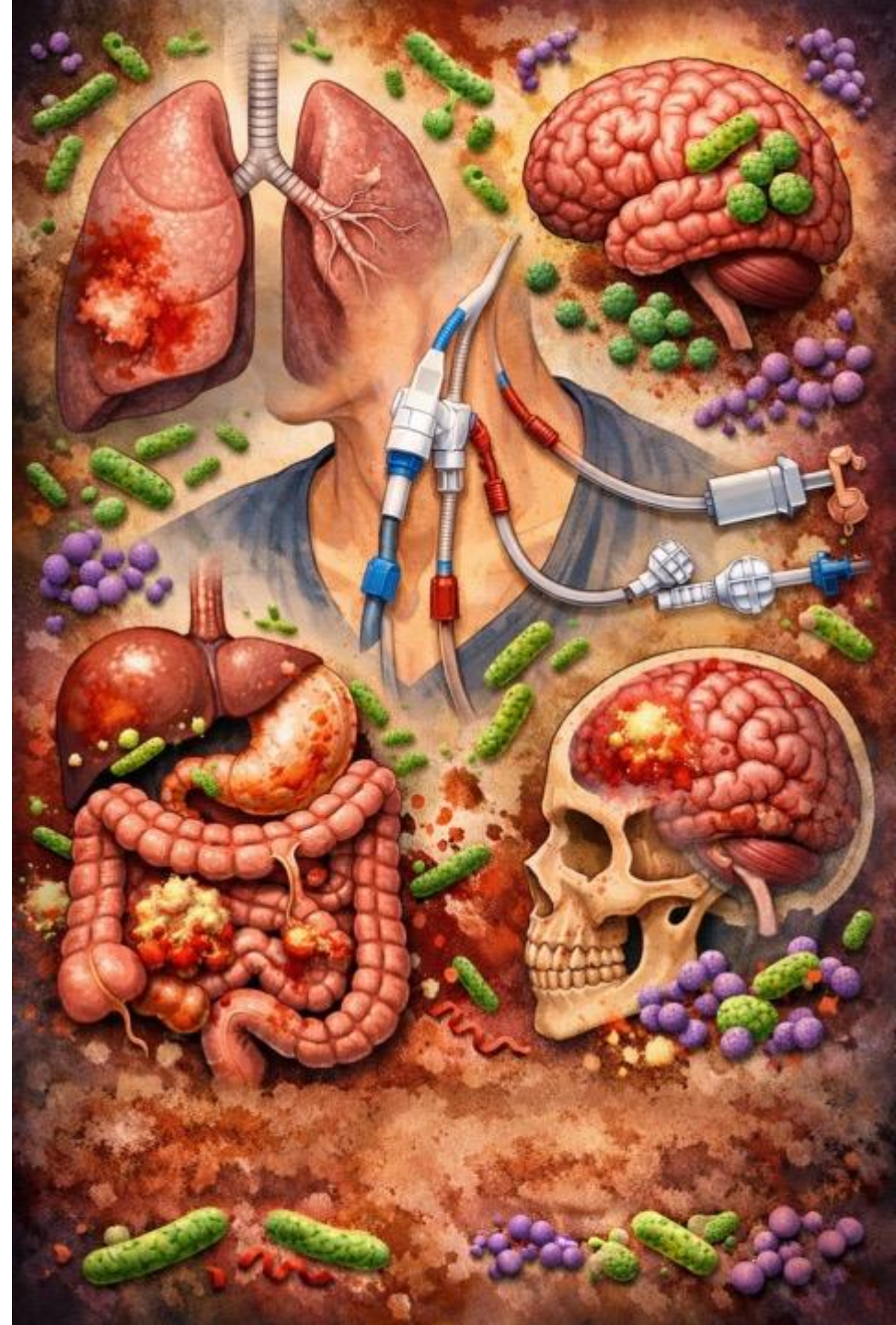
Kateter ilişkili KDE
Aspergillus spp, *Pneumocystis jirovecii*
CMV, EBV reaktivasyonu
VZV, Adenovirüs
Toxoplasma gondii

Geç Post-engrafman Dönemi

İmmün rekonstitüsyonun yavaş olması
Kronik Graft Versus Host Hastalığı (kGVHD)
Humoral ve hücresel immünitedeki defektler
Retiküloendotelyal sistem disfonksiyonu (hiposplenizm)

Kapsüllü bakteriler, *Nocardia* spp, *Listeria* spp
Mycobacterium tuberculosis, non-tüberküloz mikobakteriler
CMV, EBV, VZV, Solunum yolu virüsleri
Aspergillus spp ve *Aspergillus* dışı küfler, *Pneumocystis jirovecii*

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARIN İPUÇLARI





İleri yaş

Komorbiditeler

Düşük fonksiyonel kapasite

Yüksek riskli hematolojik hastalık
(Allo-KİT: aktif malignite, aplastik anemi,
Oto-KİT: lenfoma, lösemi)

İntestinal spesifik bakteri hakimiyeti

Mikrobiyom çeşitliliğinde azalma

Haploidentik HKHN

Kord kanı transplantasyonu

Uyumsuz donör

**Preengrafman
Evre**

- Ani yükselen ateş
- Üşüme – titreme
- Hipotansiyon
- Taşikardi



**KAN DOLAŞIMI
ENFEKSİYONU ?**

Sıklıkla ateş yüksekliği tek bulgu

VAKİT KAYBETMEDEN ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ BAŞLA

Bakteriyel Pnömoni

İnsidansı %15 – 25

Nötropeni süresince: Enterik Gram – negatif basiller, Nonfermenterler, *Legionella pneumophila*

Geç postengrafman döneminde: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

**Ateş, nefes darlığı, öksürük,
hipoksemi**

Toraks BT
Mümkünse Bronkoscopi
Mikrobiyolojik inceleme

Clostridioides difficile Enfeksiyonu

Geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanımı
GVHD, uzamış immünsüpresyon

Yeni başlayan, başka sebeple açıklanamayan ishal

Klinik genellikle hafif seyirli, klasik bulgular; nadiren toksik megakolon ve perforasyon

Klinik ayırım zor

Glutamat dehidrogenaz EIA

NAAT

Toksin A - B EIA

Nötropenik Enterokolit

Mukozal hasar, derin nötropeni ve bozulmuş lokal bağışıklık nedeniyle ortaya çıkan, bakteriyel invazyon ve bağırsak inflamasyonuna yol açan bir sendrom

Sıklıkla nötropeniden sonraki 2 - 3 hafta içinde ortaya çıkar

Karın ağrısı (sıklıkla sağ taraflı)
İshal, ateş, bulantı, kusma
Karın şişliği

Abdomen BT

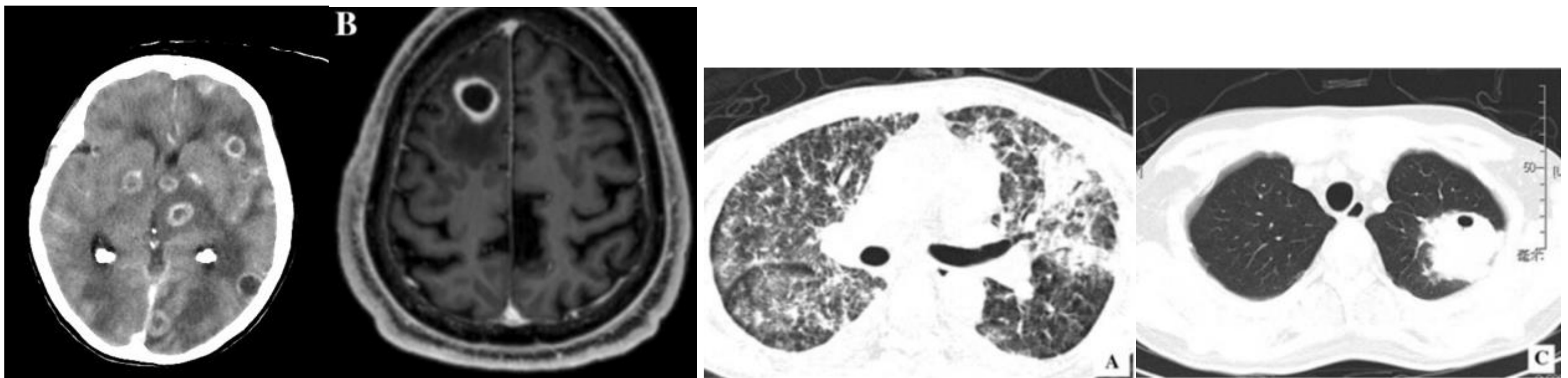
Bağırsak duvarı kalınlaşması
Genişlemiş kolon segmentini
Perikolonik inflamasyonu
İnflamatuvar kitle

Nokardiyoz

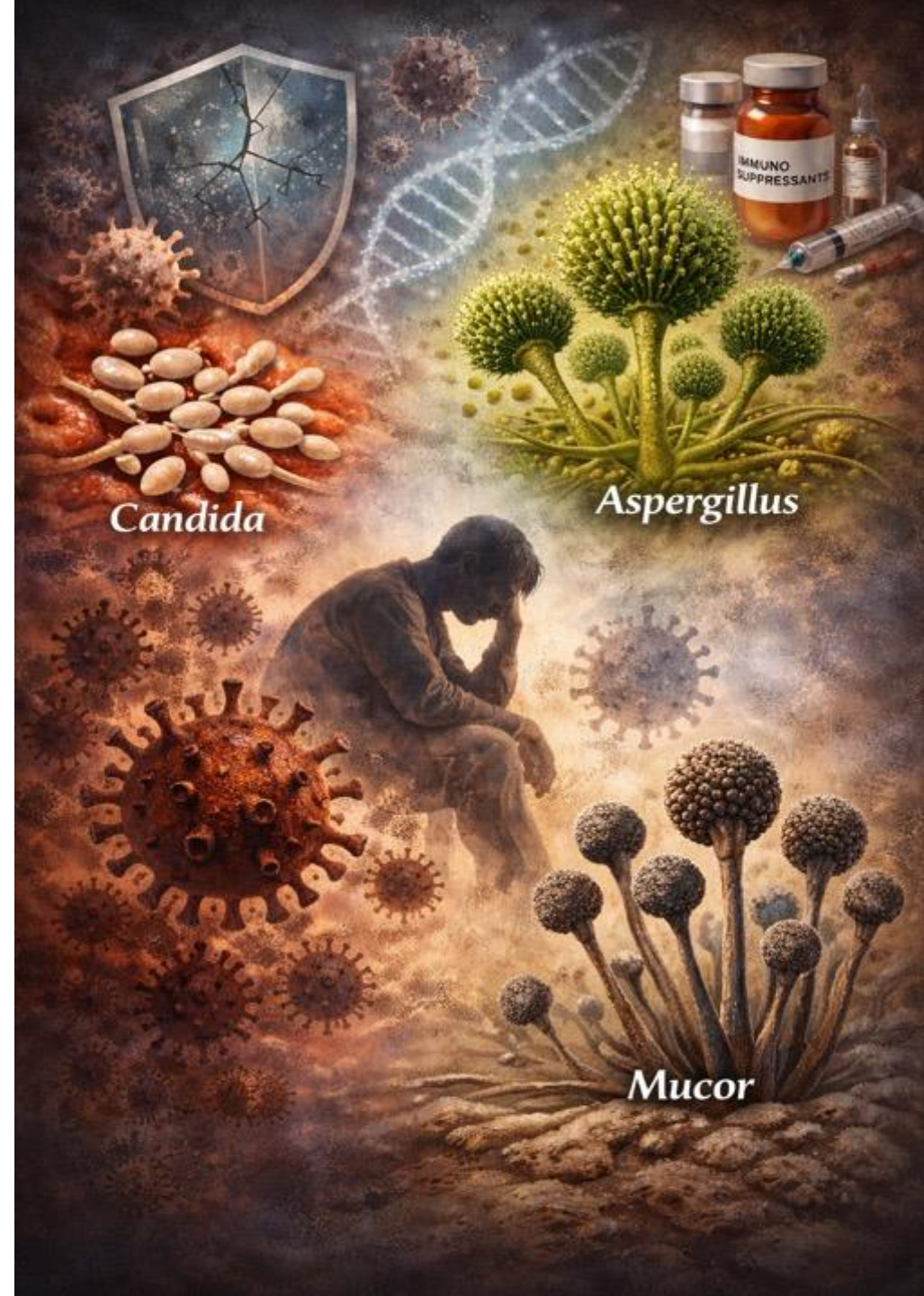
Kronik GVHD nedeniyle uzamış immünsüpresyon
Pnömoni ve santral sinir sistemi tutulumu

Ateş, baş ağrısı, bilinç değişikliği,
fokal nörolojik bulgular

Ateş ve pnömoni bulguları + standart geniş
spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıtsızlık



FUNGAL ENFEKSİYONLARIN İPUÇLARI



Candida spp

- Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen **REFRAKTER ATEŞ**
- KİT sonrası > 10 gün
- Seyir ve başlangıç bakteriyel sepsis ile benzer
- Kandidemi / hepatosplenik kandidiyazis



Mukozit

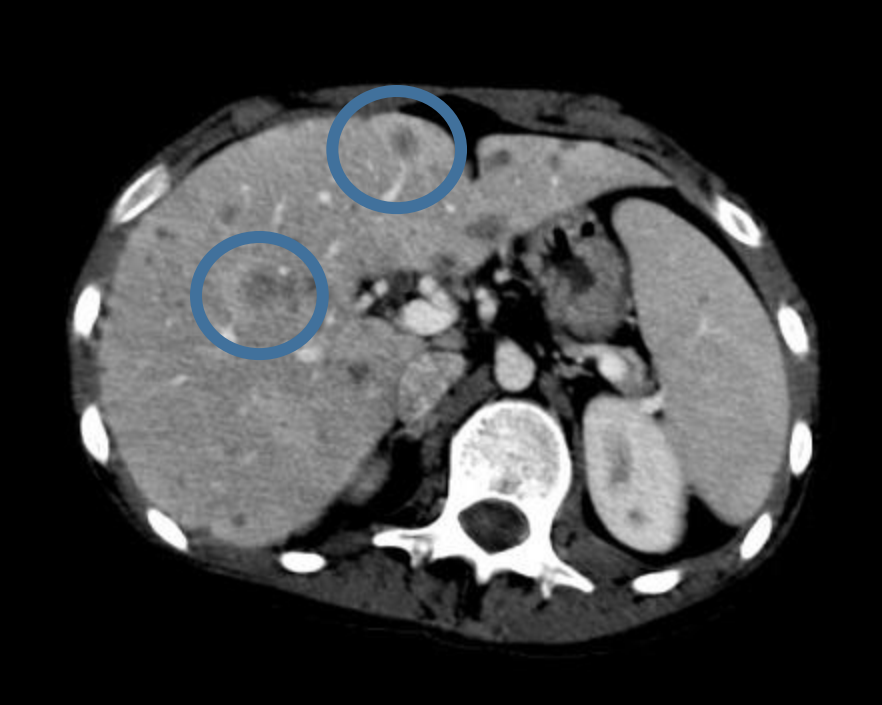
GVHD

Santral kateter varlığı

Geniş spektrumlu
antimikrobiyal kullanımı

Hepatosplenik Kandidiyazis (Kronik Dissemine Kandidiyazis)

Tipik olarak nütropeninin düzeldiği (post-engraftman) dönemde (> 30 gün), ateşin devam etmesi veya yeniden başlaması



Ateş yüksekliği
Karın ağrısı
Sağ üst kadranda hassasiyeti
Alkalen fosfataz seviyelerinde artış

Bull's eye bulgusu

İnvaziv Pulmoner Aspergilloz

- Nonfonksiyone fagositik alveolar makrofajlar ve nötrofiller
- Klinik bulgular silik, non-enfeksiyöz komplikasyonlardan ayırımı zor

- Hist

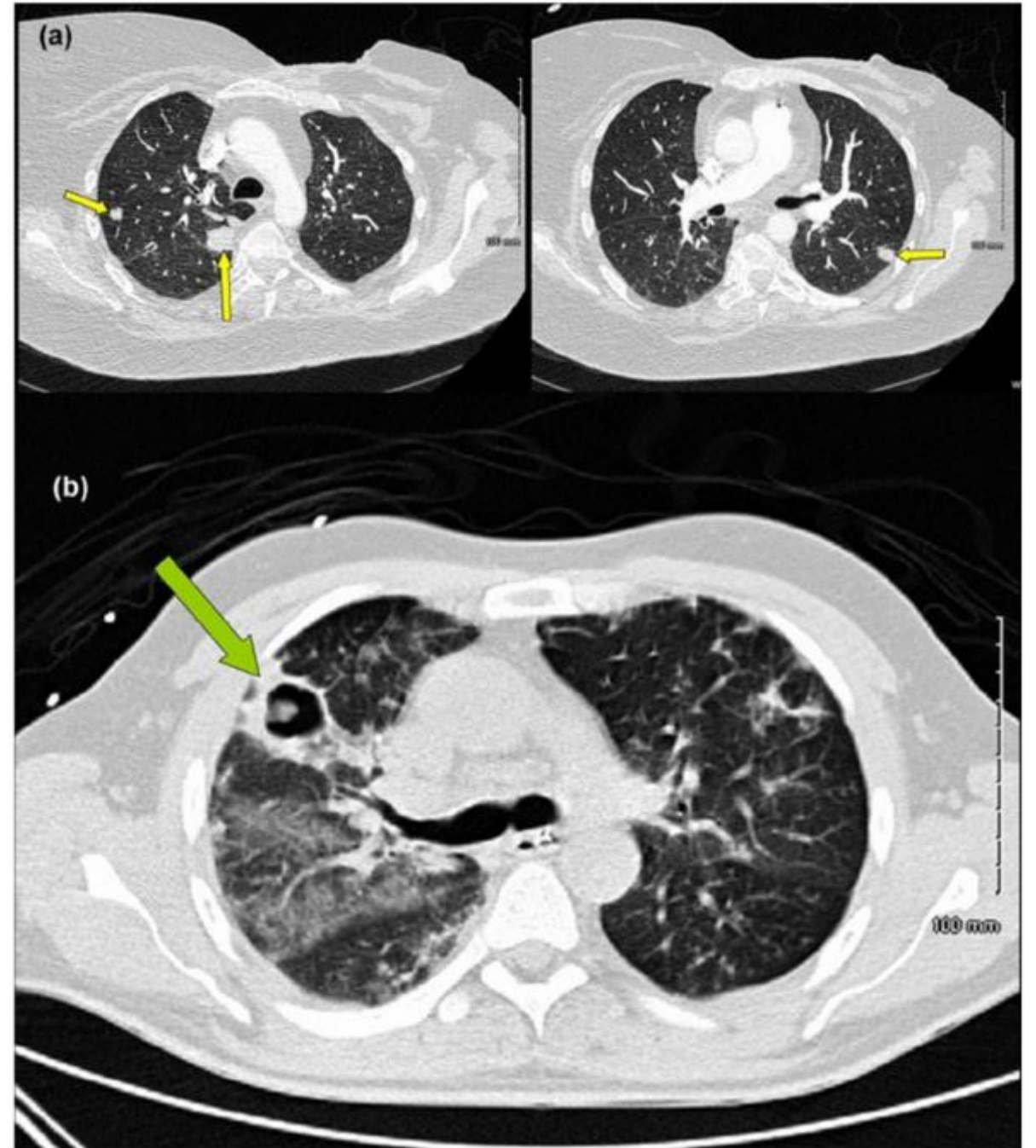
PREEMPTİF YAKLAŞIM

- Bron
serolojik testler, PCR yöntem testler. s BT,

REFRAKTER ATEŞ
SOLUNUM SIKINTISI
PLÖRETİK GÖĞÜS AĞRISI
HEMOPTİZİ



Toraks BT
Serum Galaktomannan
Aspergillus PCR
Bronkoscopi
Mikrobiyolojik tetkikler



Pneumocystis jirovecii Pnömonisi

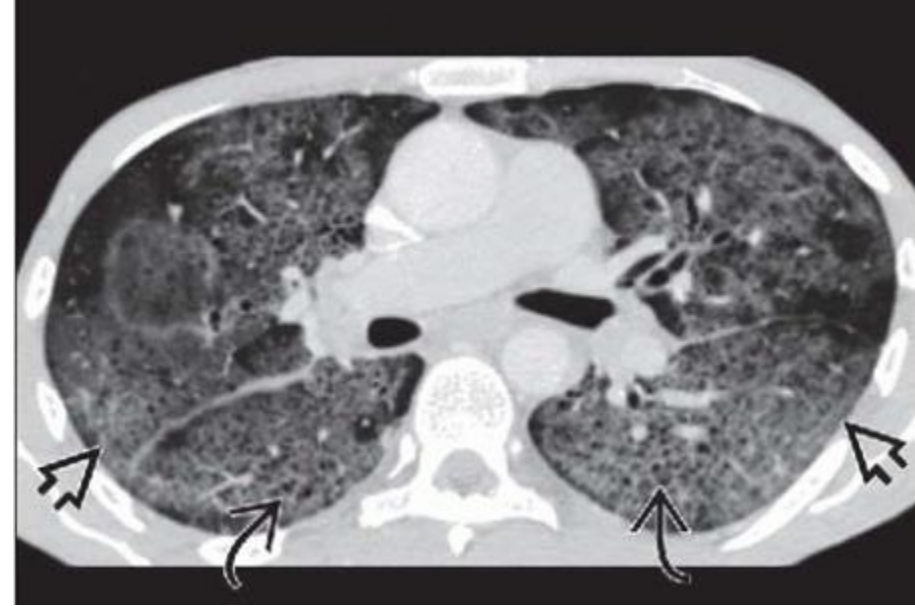
Ateş

Kuru, non-prodükatif öksürük

Nefes darlığı

Takipne

Genel durum bozukluğu



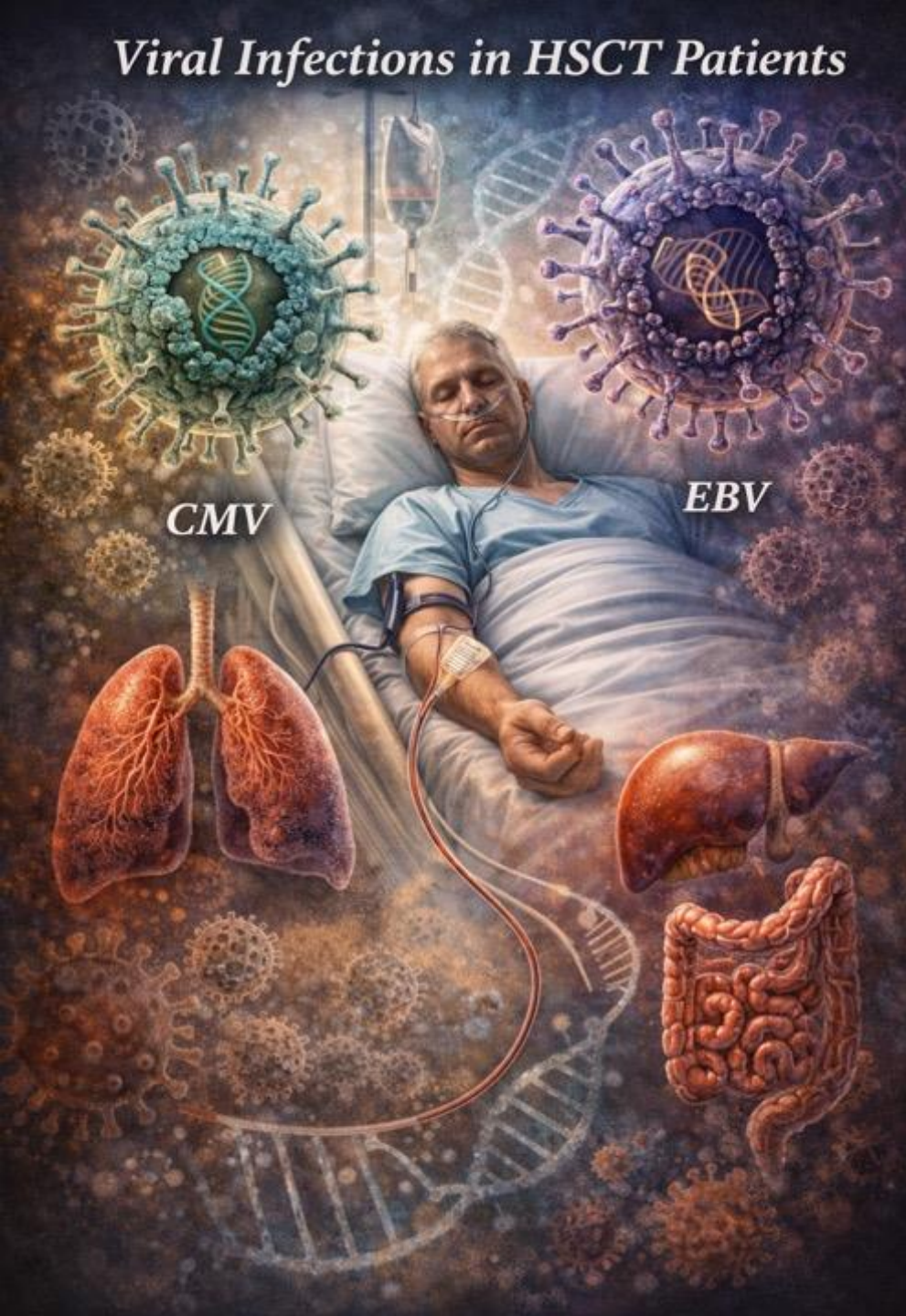
Bronkoalveoler lavaj (BAL) örneği **PCR,**
immunofloresans

Mukormikoz

Tutulum Bölgesi	Belirtiler / İpuçları
Rino-orbital-serebral	Yüz ağrısı, sinüzit, periorbital ödem, görme bozukluğu, siyah eskar
Pulmoner	Ateş, kuru öksürük, göğüs ağrısı, dispne, kanlı balgam, BT'de nodül/kavite
Kutanöz	Hızlı progresif nekrotik deri lezyonları
Disseminasyon	Organ yetmezliği belirtileri

**HIZLI RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME
DERİN DOKU BİYOPSİSİ**

Viral Infections in HSCT Patients



VİRAL ENFEKSİYONLARIN İPUÇLARI

Cytomegalovirüs (CMV)

- Görülme sıklığı % 10 – 40, post-engrafman evre
- D-/R+, haploidentik nakil, kord kanı nakli, uyumsuz donör
- Hazırlık rejiminde yoğun lenfosit baskılayıcı ajanların (örn. ATG, alemtuzumab) kullanılması
- Hastada eş zamanlı aktif akut veya kronik Graft Versus Host Hastalığı (aGVHD) varlığı ve yüksek doz steroid kullanımı

Erken post-engrafman dönemde **ateş, halsizlik, kemik iliği süpresyonu**
En önemli klinik tablolar pnömoni ve gastrointestinal hastalık

End-organ hastalığını önlemek için **PREEMPTİF YAKLAŞIM**

Sitopeni

Lökopeni (özellikle nütropeni) ve trombositopeni en önemli hematolojik [ipuçları](#)

Ateşle birlikte açıklanamayan transaminaz yüksekliği

CMV hepatiti??

Karın ağrısı, bulantı, kusma ve kanlı ishal

CMV koliti??

Kuru öksürük, hızla ilerleyen nefes darlığı ve hipoksi

CMV Pnömonisi??

Akut progresif konfüzyon, kranial sinir palsileri, poliradikülopati

SSS tutulumu??

Ebstein-Barr Virüs (EBV)

Primer enfeksiyon - Mononükleoz sendromu

EBV ilişkili posttransplantasyon
lenfoproliferatif bozukluk (PTLD)

EBV tarafından tetiklenen B-hücre
proliferasyonu
HKHN sonrası ilk **6 ay içinde**

EBV DNA PCR izlemi

Ağır GVHD, haploidentik nakil, hazırlık rejiminde
ATG/alemtuzumab, T hücre deplesyon tedavisi,
erken EBV reaktivasyonu

Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik
Lenfadenopati
GİS, karaciğer, dalak tutulumu
Pulmoner tutulum
SSS tutulumu
LDH yüksekliği

BİYOPSİ

BK Virüs

Genitoüriner epitelde latent kalan bir polyoma virüs

Ağrılı hematüri — en karakteristik belirti

Genellikle **nakilden 2-8 hafta sonra** gelişir

 **Hemorajik sistit** BK virüs reaktivasyonunun **en sık ve belirgin klinik tablosu**

Viral Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Erken post-engrafman evre

Ateş yüksekliği, akut başlangıçlı anterograde amnezi, subakut konfüzyonel durum, dirençli nöbet

HHV-6 Limbik Ensefalit

Progresif motor güçsüzlük, afazi/dizartri, görme alanı kayıpları (hemianopi) ve kişilik değişiklikleri

JC Virüsü Progresif Multifokal
Lökoensefalopati

VZV Ensefalit, menenjit veya vaskülopati/inme

HSV Ateş, bilinç değişikliği, nöbet

Non-Infectious Fever in HSCT Patient



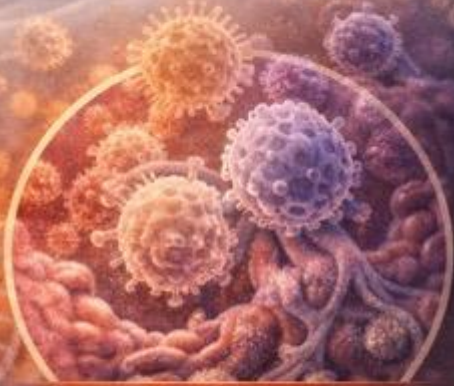
GVHD



Drug Reaction



*Engraftment
Syndrome*



NON-ENFEKSIYÖZ ATEŞ İPUÇLARI

Engraftman Sendromu (ES)

- Mutlak nötrofil sayısının artmaya başladığı dönemde gelişen ve sitokin fırtınası ile karakterize sistemik bir inflamatuvar yanıt
- **Klinik İpuçları:** Genellikle nötrofil toparlanmasından önceki veya sonraki 48-72 saat içinde ortaya çıkar.
- Noninfeksiyöz ateş, eritematöz deri döküntüsü, noninfeksiyöz diyare, pulmoner infiltrasyonlar, karaciğer-böbrek fonksiyon bozukluğu
- aGVHD ile klinik olarak karışabilir

Post-Transplant Siklofosfamid (PTCy) İlişkili Ateş

- Haploidentik nakillerde GVHD profilaksisi amacıyla kullanılan yüksek doz PTCy, kendine özgü bir ateş paterni oluşturur
- **Zamanlama ve Karakter:** Nakil sonrası 4. ve 5. günlerde (PTCy uygulamasını takiben) gelişen yüksek ateş ($> 39^{\circ}\text{C}$) karakteristiktir. Ateş genellikle gün +6'da kendiliğinden düşer
- Genellikle hemodinamik instabiliteye yol açmaz ve steroid tedavisi gerektirmez

İlaç Ateşi mi? Yoksa Enfeksiyon mu?

	İlaç Ateşi	Enfeksiyon
Ateş paterni	Genellikle persistan , bazen intermittan	Değişken; sepsiste sürekli
Sistemik bulgular (taşikardi, hipotansiyon)	Genellikle yoktur	Sıklıkla vardır
Genel durum	Genellikle iyi	Bozulmuş olabilir
CRP / Prokalsitonin	CRP yüksek olabilir, prokalsitonin genelde normaldir	Genellikle ikisi de yüksek
Döküntü / Alerjik bulgular	Sıklıkla	Genellikle yoktur
İlaç kesilince	Ateş 24–72 saat içinde düşer	
Kültür sonuçları	Negatif	Pozitif olabilir

Transfüzyon Ateşı

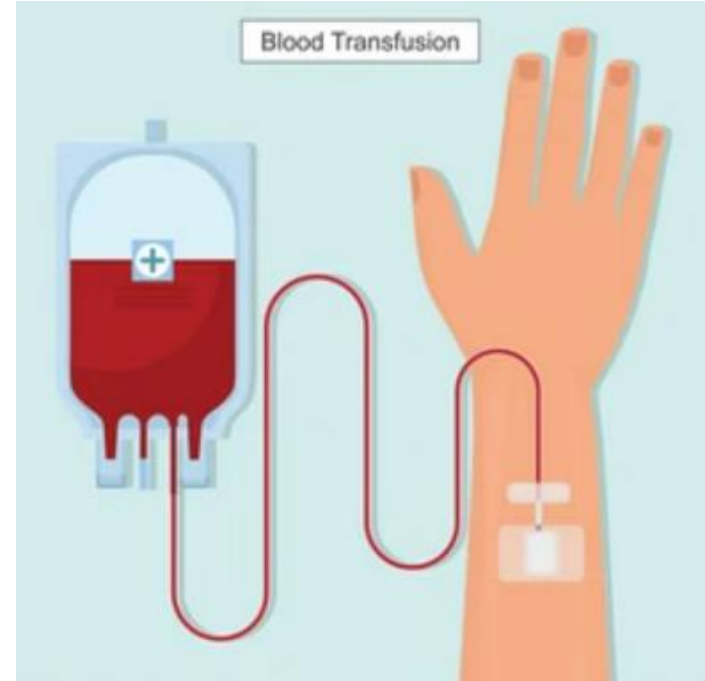
Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (FNHTR)

En sık görülen reaksiyon

Transfüzyon sırasında veya hemen sonrasında $\geq 1^{\circ}\text{C}$ ateş artışı (veya $>38^{\circ}\text{C}$)

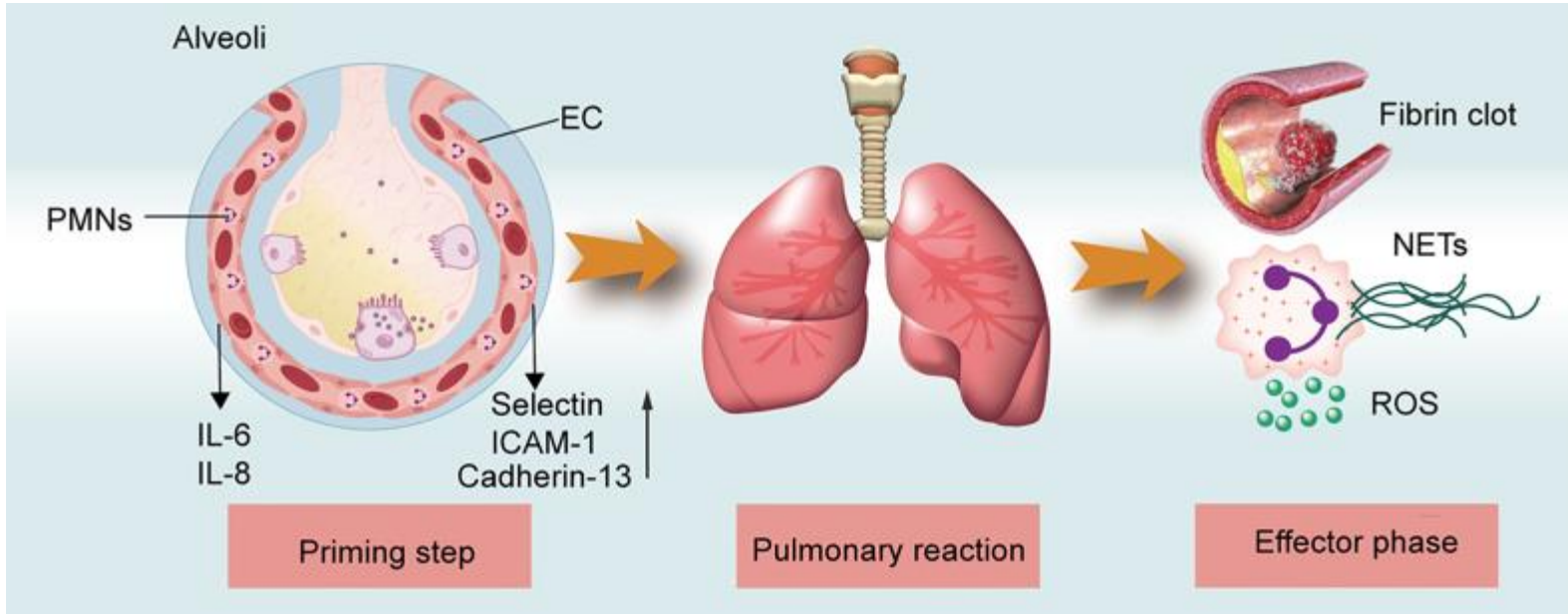
Hemolitik veya infekte ürün yokluğu

Başka açıklanabilir bir neden olmaması



TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury)

Transfüzyondan sonraki 6 saat içinde ortaya çıkan,
Ateş yüksekliği, akut hipoksemik solunum yetmezliği,
Yeni bilateral pulmoner infiltratlar, kardiyak neden dışlanmış
pulmoner ödem



Akut GVHD

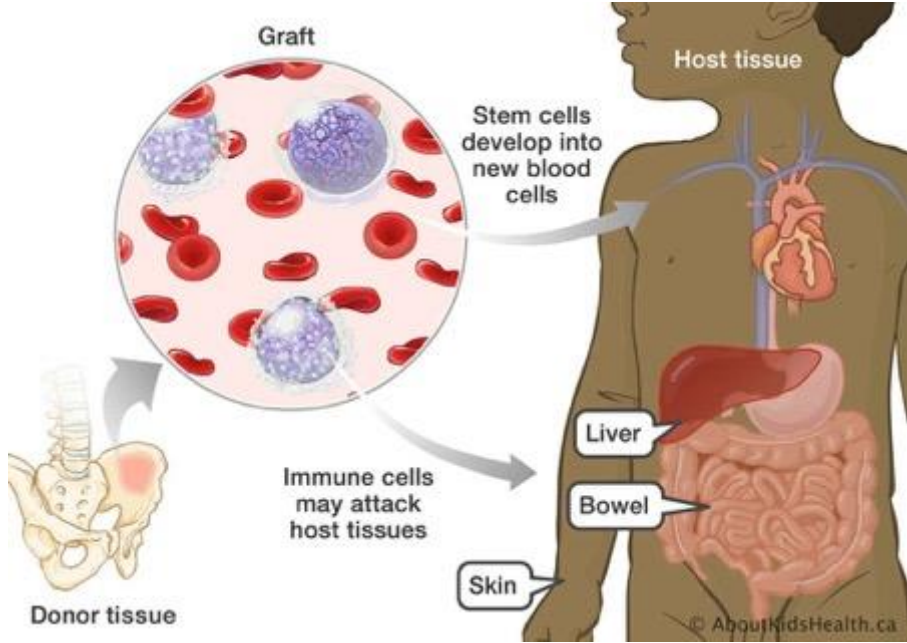
Hazırlık rejiminin yol açtığı **doku hasarı**



Konak antijen sunucu hücrelerinin aktivasyonu ile **donör T hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonu**



Sitotoksik hücre hasarı ile **interlökin-1** ve **tümör nekroz faktör-alfa** gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve **doku nekrozu**



Akut GVHD

İlk belirti verdiği ve en sık tutulan organ **DERİ**



Avuç içleri, ayak tabanları, kulak, boyun ve omuzlar



Makülopapüler $\pm$ kaşıntı/ağrı

Şiddetli vakalarda güneş yanığı / TEN benzeri görünüm

Akut GVHD

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM



İştahsızlık, bulantı/kusma

Günde 2 litreyi aşabilen sekretuvar yeşil renkli dışkılama

Şiddetli vakalarda kramp tarzında karın ağrısı, ileus ve kanlı dışkılama

Akut GVHD

KARACİĞER



Kolestaz bulguları $\pm$ ikter

Kolestatik enzim artışı ↑ ↑

Transaminaz artışı ↑

Neoplastik ateş veya "Tümör ateşi"

Açıklanamayan Ateş ve Gece Terlemeleri: Enfeksiyon odağı bulunamayan, antibiyotiklere yanıt vermeyen ve genellikle akşamları yükselen ateş

Kilo Kaybı

Lenfadenopati ve Organomegali

Sitopeni

Kemik ve Eklem Ağrıları

Peteşi, purpura

LDH Yüksekliği

PET, Periferik yayma ve gerekirse kemik iliği biyopsisi

İdiopatik Pulmoner Sendrom

Yaygın alveoler hasar, pnömoniye taklit eden **hızlı progresif** bir tablo

Nefes darlığı en belirgin semptom, kısa sürede ağırlaşır.

Hipoksemi Oksijen saturasyonunda belirgin düşüş ve artmış alveoloarteriyel (A-a) oksijen gradyanı

Kuru Öksürük

Infectious complications and the utility of serum and cellular markers of infections in the setting of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Håkon Reikvam^{a,b}, Galina Tsykunova^{a,c,d}, Miriam Sandnes^a and Øystein Wendelbo^{a,e}

Biomarker	Patients, n	Study design	Main findings	References
PCT	77, 36 allo-HSCT	Prospective single center	- PCT levels at diagnosis had <u>limited diagnostic value for sepsis</u>. - Patients with persistent fever elevated PCT was associated with invasive aspergillosis	[87]
PCT, CRP, neopterin, IL-6, IL-8	350 allo-HSCT	Prospective single center	PCT has a <u>high NPV for BSI by GNB</u>	[88]
PCT, neopterin, IL-6, IL-8, CRP	61, 10 allo HSCT	Prospective single center	PCT levels could <u>be used to differentiate infection</u> from other transplant-related complications	[89]
PCT, CRP	35, 16 allo-HSCT	Prospective single center	PCT can differentiate patients with <u>infection from those with acute GVHD</u>	[90]
PCT, CRP	939-allo-HSCT, positive blood cultures (n = 271), negative blood cultures (n = 668)	Prospective single center	PCT seems to be a useful marker for the diagnosis of systemic infection in HSCT patients, probably <u>better than CRP and D-dimer</u>	[91]
HRV, TNF- α , IL-6, IL-7	116, 31 allo-HSCT	Prospective single center	HRV combined with serum biomarkers could serve <u>as early warning signs of infection</u>	[93]
PMNs	76 allo-HSCT, 36 high-PMN group, 40 low-pPMN group	Prospective observational single center	<10% PMNs early in the post-transplant phase can be <u>an independent predictor of BSI</u> in allo-HSCT patients	[94]
Presepsin, PCT, CRP	52, 12 allo-HSCT	Prospective observational, single center	Compared with PCT and CRP, <u>presepsin determined in the first 24 hours after the onset of fever</u> showed a higher diagnostic value of BSI caused by GNB	[95]

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin; IL; interleukin, BSI; blood stream infection; GNB, gram negative bacteria; NPV, negative predictive value; GVHD, graft versus host disease; HRV, heart rate variability; PMN; peripheral polymorphonuclear neutrophil.

C-reaktif protein

Duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü en düşük parametre

Enfeksiyöz Tablo: Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların tamamında yükselir. Genellikle >100 mg/L değerleri bakteriyel enfeksiyon lehine

Nonenfeksiyöz Tablo: Kondisyon rejimine bağlı doku hasarı, şiddetli mukozit ve akut GVHD'de belirgin şekilde yükselir

"Enfeksiyon göstergesi" olarak kullanımı kısıtlı

Prokalsitonin

Bakteriyel enfeksiyonları dışlamada ve noninfeksiyöz inflamatuvar süreçlerden ayırt etmede CRP'ye göre daha güvenilir bir araç

Özellikle Gram-negatif bakteriyemilerde hızla yükselir (medyan 4.110 ng/mL)
Gram-pozitiflerde daha düşük (1.020 ng/mL).

İnvaziv kandida enfeksiyonlarında yükselir ancak bakteriyel sepsis kadar değil

Nonenfeksiyöz Tablo: Akut GVHD, ilaç ateşinde genellikle düşük
Hazırlık rejimine bağlı mukozitte hafif bir artış olabilir

Sitokin Profilleri

İmmünolojik kaynaklı noninfeksiyöz ateşlerin tanısında "altın ipuçları"

Engrafman Sendromunda plazma IL-6, IL-12, TNF- α ve IL-1 β seviyeleri, akut GVHD ve enfeksiyonlara göre anlamlı derecede daha yüksek

IL-6 seviyeleri GVHD şiddeti ve sağkalım ile korele ama Engrafman Sendromu kadar yüksek pikler yapmaz

SON SÖZ...

Spesifik klinik bulgu ??

Klinik Örtüşmeler

Biyobelirteçlerin Güçleri Sınırlı

Zamanlama Güçlü Bir Rehber

Önce Vur, Sonra Araştır

Multimodal Değerlendirme (klinik, radyolojik
ipuçları, laboratuvar, biyobelirteç)

Tegek küi
Ederim