

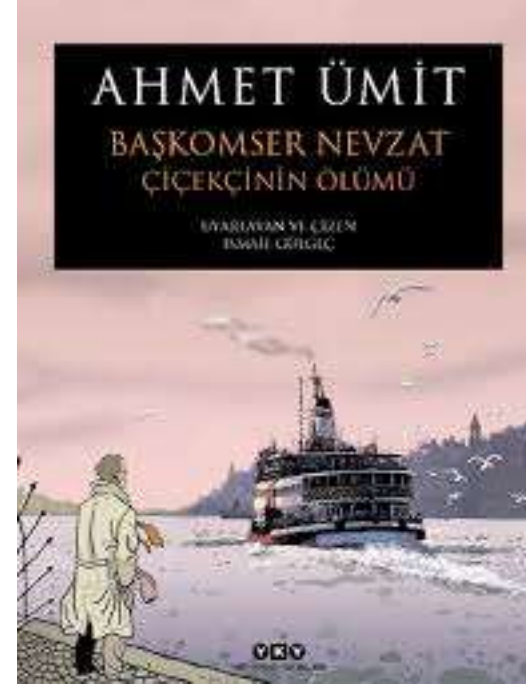
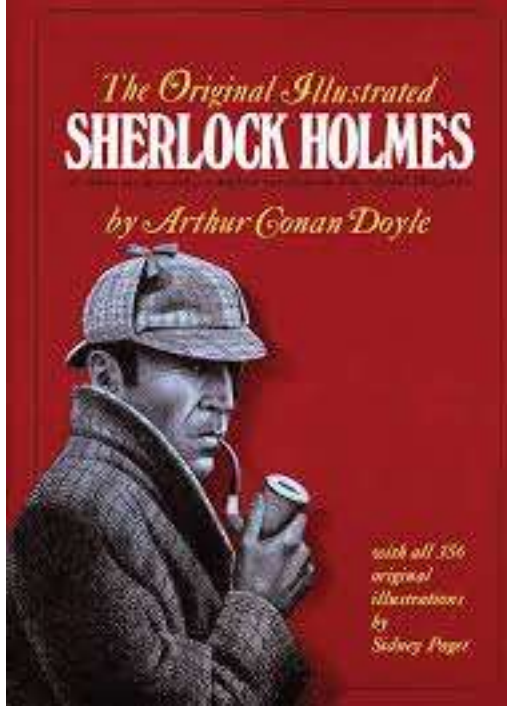
İnfeksiyon Hastalıklarının Tedavisinde İmmunosupresifler, İmmunomodülatörler: Hangi Hastada, Hangi Ajan?

Prof. Dr. Ebru ORUÇ

SBÜ Etlik Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

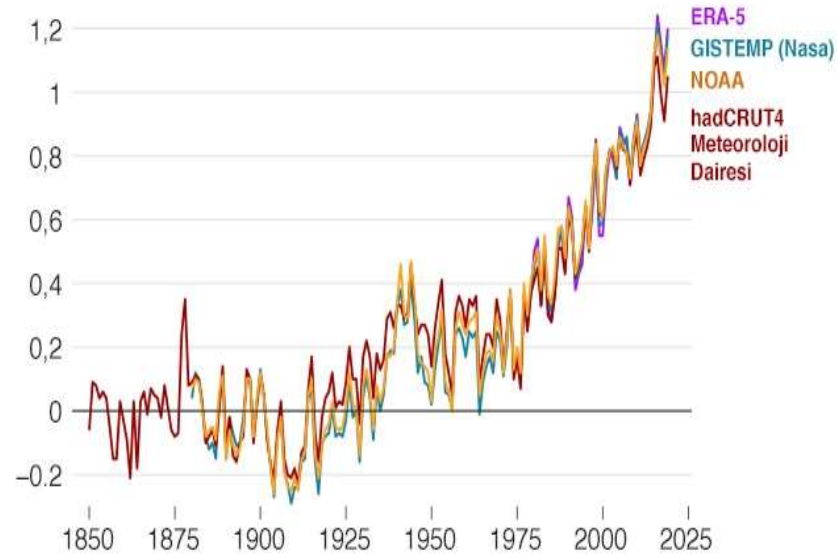
KANIT AVCILARI- 4



Enfeksiyon Hastalıklarının Yönetimi

1850'den bu yana sıcaklık artışı

Sanayi öncesi dönemden sonra ortalama sıcaklıktaki değişim, °C



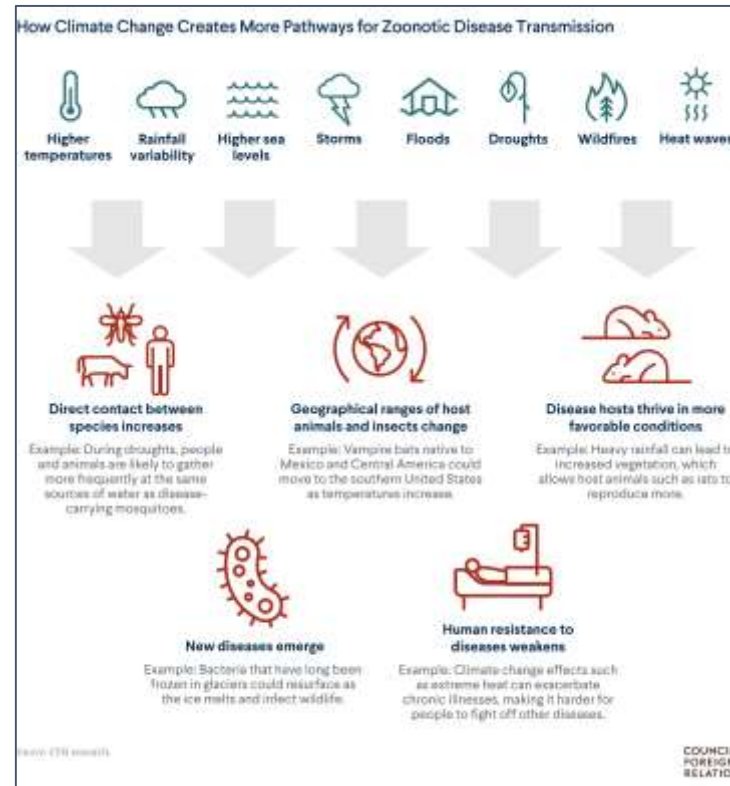
Kaynak: Meteoroloji Dairesi

BBC



Sıtma, Dang ve Batı Nil virüsü gibi vektör kaynaklı hastalıkların yayılımını artırmakta, su/gıda güvenliğini bozarak enfeksiyon riskini yükseltmektedir.

Enfeksiyon Hastalıklarının Yönetimi



Between 2020 - 2030, an estimated **5.2 million deaths** will be caused by **drug-resistant bacterial infections** in the Western Pacific.

World Health Organization
Western Pacific Region

Enfeksiyon Hastalıklarının Yönetimi

- Bağışıklık sistemini baskılayan (immünsüprese edici) ajanlar
- Düzenleyen (immünomodülatör) ajanlar



Enfeksiyon Hastalıklarının Yönetimi

1. Kortikosteroidler (Glukokortikosteroidler)
2. Monoklonal Antikorlar (mAbs)
3. Sitokinler
 - İnterferonlar
4. Küçük molekül inhibitörleri
 - JAK inhibitörleri
 - IL 6 inhibitörleri



Kanıt Avcıları-Olgu 1

- 43 yaş erkek
- Menenjit ön tanısı?
- L/P yapıyor.
- BOS biyokimya: Akut bakteriyel menenjit
- BOS gram boyama: **Gram pozitif diplokok**



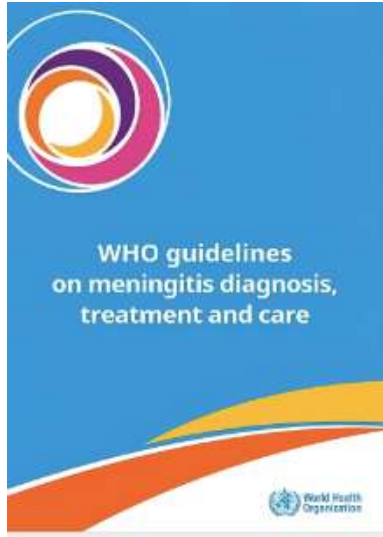
Antibiyotik Tedavisi

Kortikosteroid



CORTICOSTEROIDS

Kortikosteroidler



Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis

- Pnömonokok menenjitisi şüphesi olan veya tanısı konmuş yetişkinlerde deksametazon kullanımını (2–4 gün boyunca 6 saatte bir 0,15 mg/kg; ilk doz, antimikrobiyal tedavinin ilk dozundan 10–20 dakika önce veya en azından aynı anda uygulanmalıdır) önerilmektedir.
(A1: Güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi)

A clinical practice guideline for tuberculous meningitis

Joseph Donovan*, Fiona V Cresswell*, Elizabeth W Tucker*, Angharad G Davis*, Ursula K Rohlfink*, Julie Huynh*, Regan Solomons*, James A Seddon*, Nathan C Bahr, Arjan van Laarhoven, Suzanne T Anderson, Sanjay K Jain, Felicia C Chow, Sophie Pattison, James E Scriven, Gabriela Singh, Rob E Aarnoutse, Jan-Willem C Alffenaar, Sofiati Dian, Abi Manesh, Robin Basu Roy, Varinder Singh, Ronald van Toorn, Caryn M Upton, Reinout van Crevel, Kelly E Dooley, Diana Gibb, David Meyra, Robert J Wilkinson, Ewelina Rogozińska, Usha K Misra, Anthony Figaji, Guy E Thwaites

- Tüberküloz menenjitinde kortikosteoid kullanımı önerilmektedir.
(Güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi)

- HIV ile yaşayan kişilerde kullanım için zayıf öneri; bu nedenle kullanım kararı her vaka için ayrı ayrı değerlendirilerek verilmelidir.



- Tüberküloz menenjitli hastalarda, 6–8 hafta boyunca dozunu kademeli olarak azaltarak uygulanan adjuvan kortikosteroid tedavisi önerilmektedir.

(Güçlü öneri, orta kanıt düzeyi)

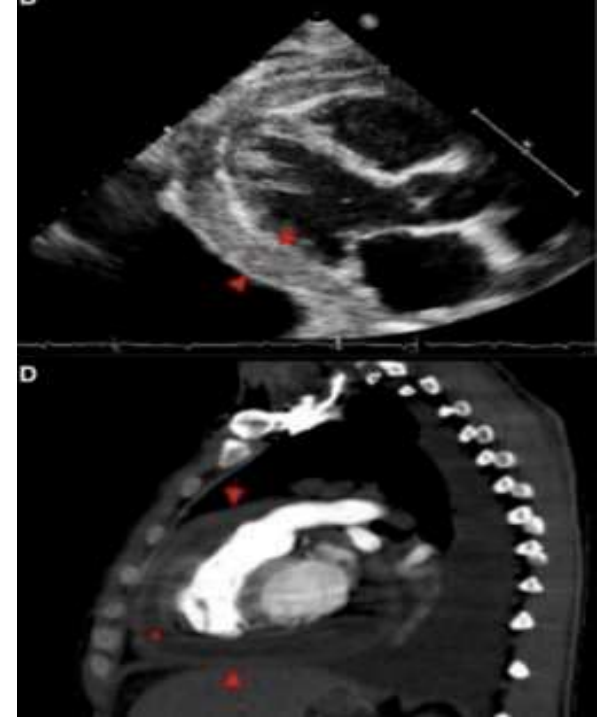


- Tüberküloz menenjitli hastalarda kortikosteroid tedavisi önerilmektedir.

✓ ATS/CDC/IDSA, şiddetine bakılmaksızın tüberküloz menenjitli herkes için kortikosteroidleri önermektedir.

Kanıt Avcıları-Olgu 2

- 35 yaş erkek hasta
- Dispne ile başvuru, TTE ve BT de kalınlaşmış perikard ve perikardiyal sıvı
- Bronşial, perikardiyal sıvı ve perikard örneklerinden *M. tuberculosis* izole edildi.



Antitüberküloz Tedavisi

Kortikosteroid??



World Health
Organization

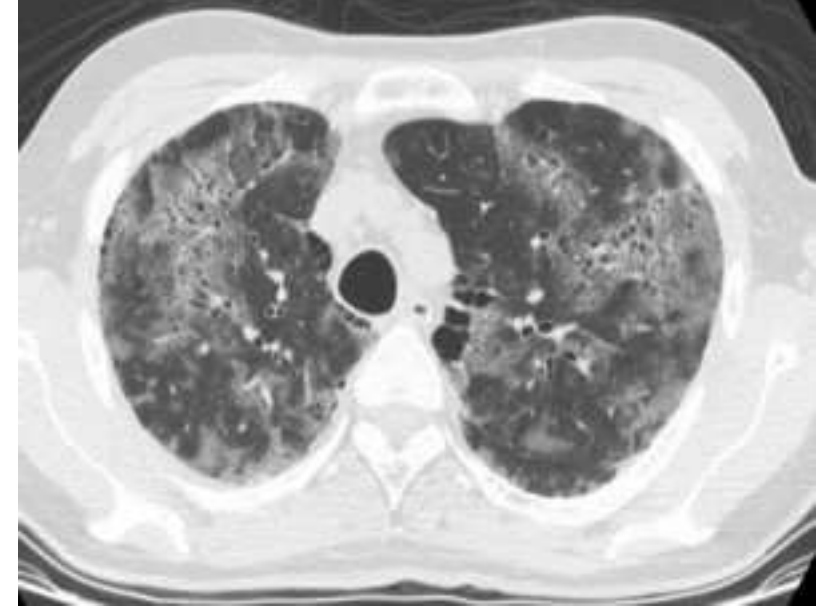
- Tüberküloz perikarditi olan hastalarda, başlangıçta adjuvan kortikosteroid tedavisi uygulanabilir.
(Koşullu öneri, çok düşük kanıt düzeyi)



- Fazla miktarda perikard sıvısı varlığı, erken konstriksiyon bulguları varsa, tamponad geliyorsa ya da benzer enflamatuvar yanıtın fazla olduğu durumlarda önerilir.

Kanıt Avcıları-Olgu 4

- 25 yaş HIV ile yaşayan erkek hasta
- ART almıyor, nefes darlığı solunum sıkıntısı
- CD4+ T-lenfosit sayısı 34 hücre/mm³ ve viral yük 580.000 kopya/mL
- Toraks BT: Bilateral yamalı veya noduler buzlu cam görünümü
- BAL: PZR ile *P. jirovecii* konfirme edildi.
- Arteriyel kan gazında PaO₂ 58 mmHg



TMP-SMZ Tedavisi

Kortikosteroid??



- *Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi

- Prednizon, orta ve şiddetli derecede AIDS'e bağlı PJP hastalarının tedavisinde yardımcı tedavi olarak endikedir. (AI: Güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi)
- Prednizon dozu, 5 gün boyunca günde iki kez 40 mg ağızdan, ardından 5 gün boyunca günde bir kez 40 mg ve son olarak 11 gün boyunca günde bir kez 20 mg (toplam 21 gün) şeklindedir. (AI)

EACS Guidelines

- Progresif Multifokal Lökoensefalopati-İmmün Rekonstitüsyon Sendromu
- Tüberküloz menenjit -İmmün Rekonstitüsyon Sendromu
- Kriptokok menenjit -Post-infeksiyöz İnflamatuvar Yanıt Sendromu

IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

- COVID-19 nedeniyle hastanede yatan kritik durumdaki hastalar* arasında, deksametazon kullanımını önermektedir.
(Güçlü öneri, orta kanıt düzeyi)

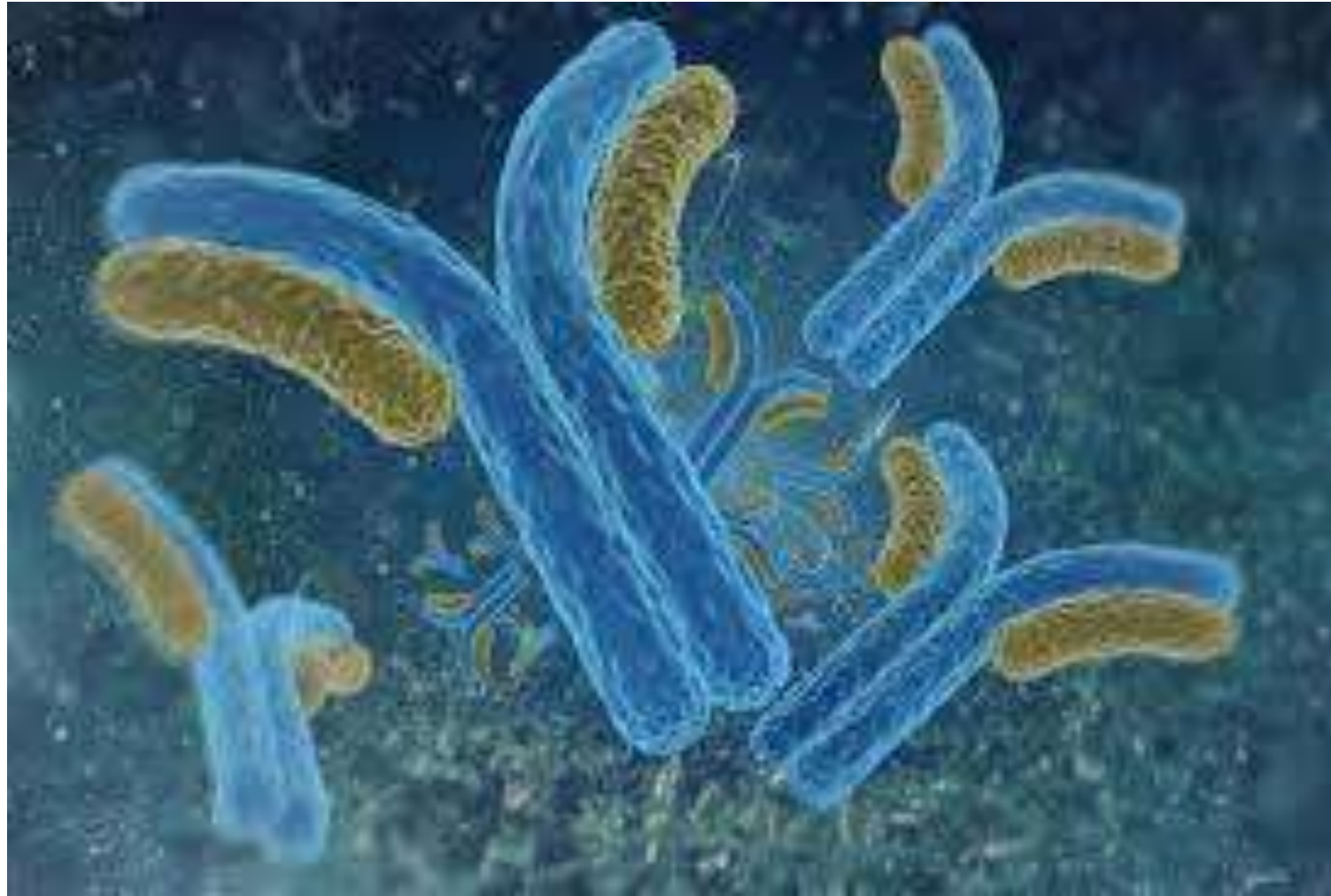
GUIDELINES

Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026



- Septik şokta kortikosteroid tedavisi önerilebilir.
(Koşullu öneri, düşük kanıt düzeyi)

- Sepsis veya şiddetli TKP veya ARDS ile birlikte sepsis olan hastalarda



Monoklonal
Antikorlar

Monoklonal Antikorlar

- Monoklonal antikorlar (mAb'ler), belirli bir antijene (epitopa) karşı pratik olarak mutlak özgüllüğe (tek özgüllüğe) sahip immünoglobulinlerdir.
- Tek bir antikor oluşturan B-lenfosit hücre klonundan üretildikleri için “monoklonal” olarak adlandırılırlar.
- Romatolojik hastalıklardan maligniteye uzanan bir yelpazede

Kanıt Avcıları-Olgu 4

- ABD'de yaşıyan akrabamızın Şubat ayında (6 aylık olan) bebeğine RSV sezonu nedeniyle nirsevimab yapılması önerilmiş.
- Size telefon ile fikir danışıyor.



Nirsevimab?



Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

- ilk RSV sezonunda doğan veya bu sezona giren bebekler (<8ay -19. ay) için nirsevimab önerilmektedir.

- ilk RSV sezonunda doğan veya bu sezona giren 8 aydan küçük bebeklere bir doz clesrovimab uygulanmasını önerilmektedir.

Guideline for the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infection in children in China

- RSV salgını mevsiminde doğan yenidoğanlara ve ilk RSV salgını mevsimine girmek üzere olan bebeklere, RSV'nin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonlarını önlemek için nirsevimab önerilir.
(Güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi)

Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults

- ✓ Son 6 ay içinde tekrarlayan CDI atağı geçiren hastalar için, standart tedavi antibiyotikleriyle birlikte bezlotoksumab kullanımını önerilmektedir.
(Koşullu neri, çok düşük kanıt düzeyi)

IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

- Janus Kinaz İnhibitörleri (Barisitinib ve Tofasitinib)
- IL-6 İnhibitörleri (Tosilizumab ve Sarilumab)

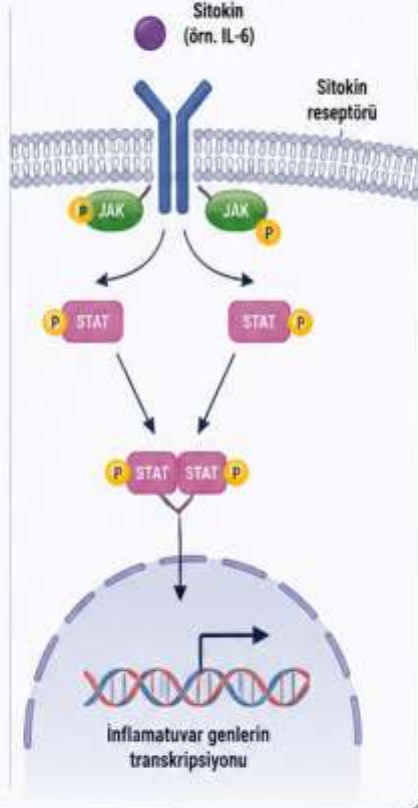
JANUS KİNAZ (JAK) İNHİBİTÖRLERİ

ETKİ MEKANİZMASI

JAK inhibitörleri, sitokin reseptörlerine bağlı Janus kinaz (JAK) enzimlerini bloke ederek JAK-STAT sinyal yolunu inhibe eder ve inflamatuvar/immün yanıtı azaltır.

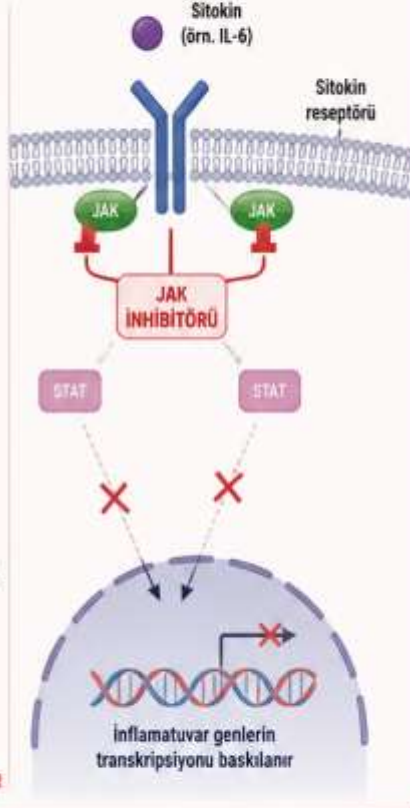
1. NORMAL SİNYAL YOLU (İNHİBİSYON YOKKEN)

- 1 Sitokin bağlanır (örn. IL-6, IFN- γ , GM-CSF)
 - 2 Reseptöre bağlı JAK kinazları aktive olur (fosforilasyon)
 - 3 JAK'lar STAT proteinlerini fosforile eder
 - 4 Fosforile STAT'lar dimerize olur ve çekirdeğe gider
 - 5 Hedef genlerin transkripsiyonu başlar
- SONUÇ:** İNFLAMATUVAR VE İMMÜN YANIT AKTİF



2. JAK İNHİBİTÖRÜ VARLIĞINDA

- 1 Sitokin bağlanır (örn. IL-6, IFN- γ , GM-CSF)
 - 2 JAK inhibitörü, JAK enzimlerini bloklar
 - 3 STAT fosforilasyonu olmaz
 - 4 STAT çekirdeğe gidemez
 - 5 Gen ekspresyonu baskılanır
- SONUÇ:** İNFLAMASYON VE İMMÜN AKTİVİTE AZALIR



KISA EZBER ŞEMASI



KLİNİK SONUÇLAR

- ✓ Sitokin aracılı inflamasyonu azaltır
- ✓ Otoimmün hastalıklarda immün aktiviteyi baskılar
- ✓ Sitokin fırtınası gibi durumlarda yararlıdır
- ⚠ Enfeksiyon riski artabilir (immün baskılanma nedeniyle)

ÖRNEK JAK İNHİBİTÖRLERİ

- Tofacitinib
 - Baricitinib
 - Upadacitinib
 - Filgotinib
 - Peficitinib
- Pan-JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2)
- Ruxolitinib
- JAK1/2 selektif



IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

- Şiddetli* COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan yetişkinlerde, KS birlikte baricitinib kullanılmasını önermektedir.
(Koşullu öneri †, orta kanıt düzeyi)
- Şiddetli* COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan ve kontrendikasyon nedeniyle KS alamayan hastalarda, baricitinib'in remdesivir ile birlikte kullanılmasını önermektedir. *(Koşullu öneri †, düşük kanıt düzeyi)*

IL-6 İNHİBİTÖR ETKİ MEKANİZMASI

1 IL-6'nın üretilmesi

Makrofajlar, T hücreleri, fibroblastlar vb. hücreler IL-6 üretir.

2 IL-6'nın reseptöre bağlanması

IL-6, hücre yüzeyindeki IL-6 reseptörü (IL-6R α) ile veya çözümlü IL-6R α (sIL-6R) aracılığıyla bağlanır.

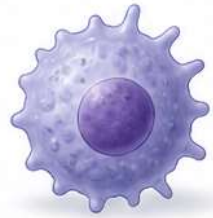
3 Sinyal iletimi (JAK/STAT aktivasyonu)

IL-6/IL-6R kompleksi, gp130'a bağlanarak JAK kinazları aktive eder ve STAT3 fosforilasyonu ile hücre içine sinyal iletir.

4 IL-6 inhibitörünün etki mekanizması

İnhibitörler IL-6/IL-6R etkileşimini veya sinyal iletimini engelleyerek inflamatuvar yanıtı azaltır.

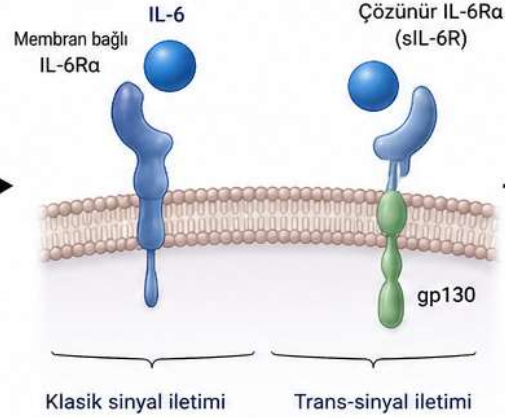
IL-6 ÜRETİMİ



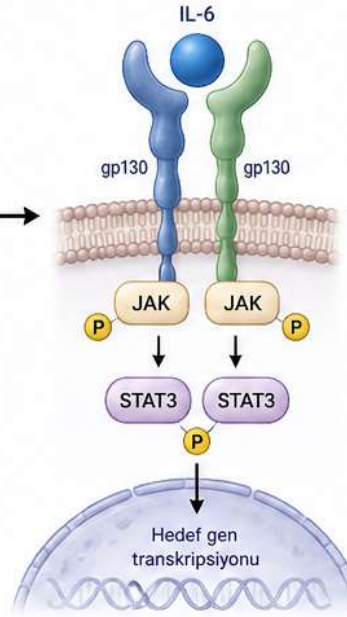
Makrofaj, T hücresi vb.

IL-6

RESEPTÖRE BAĞLANMA



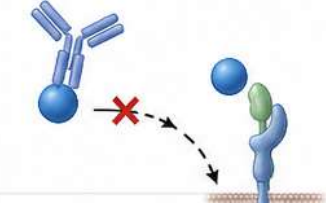
SİNYAL İLETİMİ



IL-6 İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI

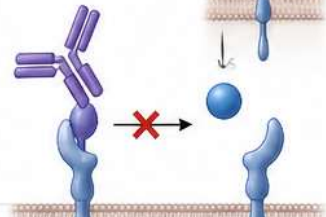
1 IL-6 inhibitörleri (örn. Siltuximab)

IL-6'ya bağlanarak, IL-6'nın reseptöre bağlanmasını engeller.



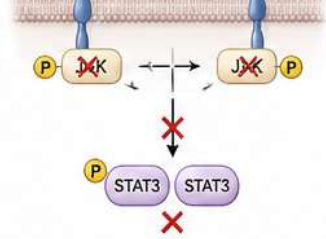
2 IL-6R inhibitörleri (örn. Tocilizumab)

IL-6R α 'ya bağlanarak, IL-6'nın reseptöre bağlanmasını engeller.



3 Sinyal iletimi inhibitörleri (örn. JAK inhibitörleri)

JAK kinaz aktivitesini inhibe ederek sinyal iletimini engeller.



FİZYOLOJİK KOŞULLARDA IL-6 SİNYALİNİN ETKİLERİ

- Akut faz protein sentezi (CRP, fibrinojen vb.)
- Ateş
- B hücre farklılaşması
- T hücre aktivasyonu
- İnflamasyonun sürdürülmesi

IL-6 İNHİBİSYONU SONUCU

- İnflamasyonun azalması
- Akut faz yanıtının baskılanması
- Semptomlarda (ağrı, ateş, yorgunluk) iyileşme
- Doku hasarının ve progresyonun yavaşlaması

KLİNİK KULLANIM ALANLARI

Romatoid artrit, dev hücreli arterit, Sitokin salınım sendromu (CAR-T ilişkili), Castleman hastalığı, vb.

IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

- Sistemik inflamasyon belirteçleri yüksek olan, ilerleyici şiddetli* veya kritik** COVID-19'lu hastanede yatan yetişkinlerde, KS'e ek olarak tosilizumab kullanılmasını önermektedir.
(Koşullu öneri, düşük kanıt düzeyi)
- Tosilizumab'ın, normalde tosilizumab için uygun olan hastalar için mevcut olmadığı durumlarda, KS'lere ek olarak sarilumab uygulanmasını önermektedir.
(Koşullu öneri, çok düşük kanıt düzeyi)
- Sistemik glukokortikoid tedavisi gören ve hızla ilerleyen şiddetli COVID-19* veya kritik COVID-19** geçiren hastanede yatan yetişkinlerde, barisitinib veya tosilizumabın tedaviye eklenmesini önermektedir.
(Koşullu öneri, düşük kanıt düzeyi)

IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19

- Sistemik glukokortikoid tedavisi gören ve şiddetli, hızla ilerleyen COVID-19* veya kritik COVID-19** geçiren hastanede yatan yetişkinlerde, barisitinib ve tosilizumabın bulunmadığı durumlarda, infliksimab kullanımını önermektedir. *(Koşullu öneri, düşük kanıt düzeyi)*

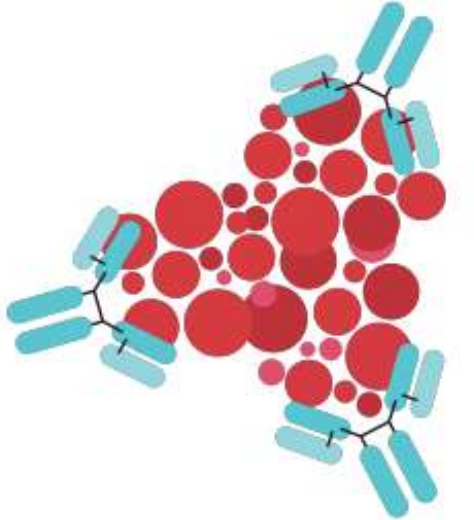
Kanıt Avcıları-Olgu 5

- 34 yaşında kadın, sağlık çalışanı
- Sierra Leone dönüşünden 6 gün sonra ani başlangıçlı yüksek ateş, şiddetli miyalji, baş ağrısı, ishal
- EVH doğrulanmış hastanın kan ve vücut sıvılarıyla PPE yetersizliği döneminde temas
- RT-PCR pozitif



???

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)



Therapeutics for Ebola virus disease

19 August 2022



- Atoltivimab/Maftivimab/Odesivimab (Inzımab)
- Ansuvimab-zykl (Ebenga)
 - Hem kanıtlanmış Ebola vakaları olan bireyler hem de Ebola tanısı konmuş annelerden doğan bebekler için önerilmektedir. (*Güçlü öneri*)

Therapeutics for Ebola virus disease, 19 August 2022

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240055742>, 27.04.2026



İnhalasyon Şarbonu

- Oblitoxaximab
 - 2016 yılında FDA onayı
 - *B. anthracis* toksininin protektif antijenine bağlanır.
 - Antibiyotik tedavisi ile





interferonlar

İNERFERON ETKİ MEKANİZMASI

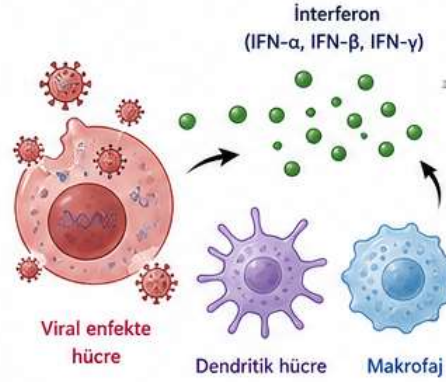
İnerferonlar, viral enfeksiyonlara karşı hücrenin erken savunmasını başlatır ve immün yanıtı güçlendirir.

1 İNERFERON ÜRETİMİ

Viral enfeksiyon sonrası enfekte hücreler ve immün hücreler inerferon salgılar.

Başlıca inerferonlar:

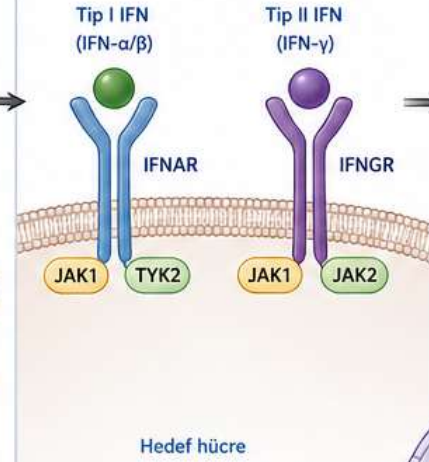
- Tip I İFN: IFN- α , IFN- β
- Tip II İFN: IFN- γ



2 RESEPTÖRE BAĞLANMA

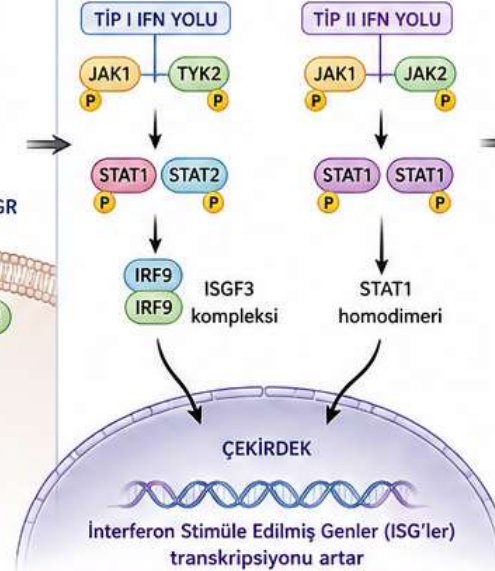
İnerferonlar hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır.

- Tip I İFN \rightarrow IFNAR
- Tip II İFN \rightarrow IFNGR



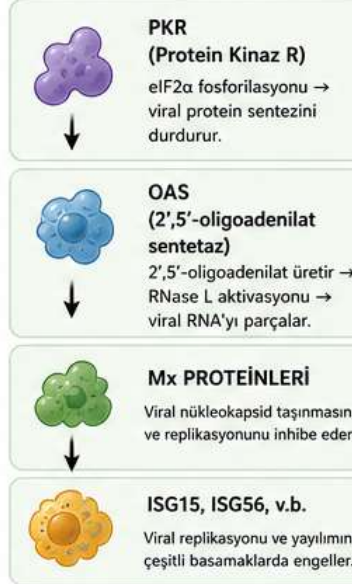
3 SİNYAL İLETİMİ (JAK-STAT YOLU)

Reseptör aktivasyonu ile JAK kinazlar aktive olur ve STAT proteinleri fosforile edilir. STAT'lar çekirdeğe geçer ve gen transkripsiyonunu başlatır.



4 ANTİVİRAL PROTEİNLERİN SENTEZİ

Aktive edilen genler sayesinde antiviral proteinler üretilir ve hücre "antiviral moda" geçer.



5 İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ



İNERFERONLARIN BAŞLIKA TİPLERİ

TİP I İNERFERONLAR (IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- ω)

- Tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilir.
- Viral enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattıdır.
- Antiviral, antiproliferatif ve immün düzenleyici etkileri vardır.

TİP II İNERFERON (IFN- γ)

- Başlıca T hücreleri ve NK hücreleri tarafından üretilir.
- İmmün aktivasyonu ve antijen sunumunu artırır.
- Hücrel immün yanıtı güçlendirir.

İNERFERON ETKİSİNİN SONUÇLARI

- Viral replikasyon baskılanır
- Enfeksiyonun yayılımı azalır
- Doğal ve adaptif immün yanıt güçlenir
- Hücre antiviral duruma geçer

KLİNİK KULLANIM ALANLARI

- Kronik viral enfeksiyonlar (HBV, HCV)
- Bazı kanserler (kronik miyeloid lösemi, melanom, renal hücreli karsinom, vb.)
- Multipl skleroz
- İmmün modülasyon gereken durumlar



ÖZET:

İnerferonlar, hücre içinde antiviral proteinlerin üretimini artırarak virüslerin çoğalmasını engeller, immün hücreleri aktive eder ve adaptif bağışıklık yanıtını güçlendirir.

Not: Şekil şematiktir.

Guideline for the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infection in children in China

- Nebülize rekombinant insan IFN- α , RSV ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonunun tedavisinde güvenli ve etkilidir, kullanımı önerilir. (2C)

2C: Düşük öneri, düşük kanıt düzeyi

- Kronik HBV tedavisinde 2 farklı tedavi seçeneđi önerilmektedir:
 - NAs veya PEG-IFN α



*1 Mayıs Emek ve Dayanışma
Günü Kutlu Olsun!*



Anneler Günü Kutlu Olsun!