

*İmmünosüpresif Tedavilerde Yeni
Gelişmeler ve İlişkili İnfeksiyonlar*

Diğer Hedeflenmiş Tedaviler (Akıllı İlaçlar)



Doç. Dr. Tuba Damar Çakırca

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi | Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD.





TIROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

İmmünsüpresif tedavi başlanmadan önce kapsamlı bir enfeksiyon risk değerlendirmesi yapılması esastır.



Ayrıntılı anamnez

Geçirilmiş enfeksiyonlar, seyahat öyküsü, aşı durumu



Fizik muayene

Genel durum ve enfeksiyon odağı açısından değerlendirme



Uygun laboratuvar inceleme

Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, CRP, idrar tahlili vb.



Latent enfeksiyonları (TBC)

Tüberkülin deri testi veya IGRA, akciğer grafisi ile tarama



Kronik hastalıklar (HBV, HCV, HIV)

Serolojik testlerle tarama ve değerlendirme



Gerekli aşılamar

İnaktif veya canlı aşıların uygun zamanda tamamlanması

- İmmunsupresyon?
- İmmunmodülasyon?
- Enfeksiyon Riski?
- Latent Enfeksiyon Reaktivasyon Riski?



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Prevention/Prophylaxis

- [Antimicrobial Prophylaxis Based on Overall Infection Risk in Patients with Cancer \(INF-1\)](#)
- [Prevention of Fungal Infections \(INF-2\)](#)
- [Prevention of Herpes Simplex Virus \(HSV\) and Varicella Zoster Virus \(VZV\) Reactivation or Disease \(INF-3\)](#)
- [Prevention of Cytomegalovirus \(CMV\) Reactivation or Disease \(INF-4\)](#)
- [Management of Hepatitis B Virus \(HBV\), Hepatitis C Virus \(HCV\), and Human Immunodeficiency Virus \(HIV\) Reactivation or Disease \(INF-5\)](#)
- [Prevention of *Pneumocystis Jirovecii* \(*Pneumocystis Carinii*\) Infection \(INF-6\)](#)
- [General Recommendations for Vaccination in Patients with Cancer \(INF-7\)](#)
- [Recommended Vaccination Schedule After Autologous or Allogeneic HCT \(INF-8\)](#)
- [Immune and Targeted Treatments \(INF-A\)](#)

TİROZİN KİNAZLARIN SINIFLANDIRILMASI

1. RESEPTÖR TİROZİN KİNAZLAR (RTK)

2. RESEPTÖR OLMAYAN TİROZİN KİNAZLAR (non-RTK)

Tip I (tek geçişli)	Tip II (tek geçişli)	Tip III	Tip IV	2.1. SRC Ailesi	2.2. ABL Ailesi	2.3. JAK Ailesi	2.4. Fazla alana sahip tirozin kinazlar	2.5. Diğer tirozin kinazlar	
<ul style="list-style-type: none">EGFR (ErbB1)ErbB2 (HER2/neu)ErbB3 (HER3)ErbB4 (HER4)InsR (İnsülin Reseptörü)IGF-1R (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Reseptörü)PDGFR α (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü α)PDGFR β (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü β)	<ul style="list-style-type: none">VEGFR1 (Flt-1)VEGFR2 (KDR/Flk-1)VEGFR3 (Flt-4)FGFR5TrkA (NTRK1)TrkB (NTRK2)	<ul style="list-style-type: none">Lyk (Tyro3)Axl (AXL)Mer (MERTK)	<ul style="list-style-type: none">RET (varyant form)Ror	<ul style="list-style-type: none">SrcLynFynYesYrkBrk	<ul style="list-style-type: none">c-AblArg	<ul style="list-style-type: none">JAK1JAK2	<ul style="list-style-type: none">ZAP-70Syk	<ul style="list-style-type: none">Ack (Ack1)Ack2 (TNK2)FAK (Focal Adhesion Kinase)PYK2 (PTK2B)Rio kinazlar (Rio1, Rio2, Rio3)Pyk2 relatedCSK (C-terminal Src Kinase)FerFrk (Fes)Jak-TRK	<ul style="list-style-type: none">LRRK2NykPyk3Sgk494 (PEAK1)TAO kinazlar (TAOK1, 2, 3)TLK kinazlar (TLK1, TLK2)TRK fused kinazlarWNK kinazlarZAK (MLK7)Diğerleri

ENFEKSİYON RİSKİ???

Belirgin enfeksiyon risk artışı tanımlanmamıştır.

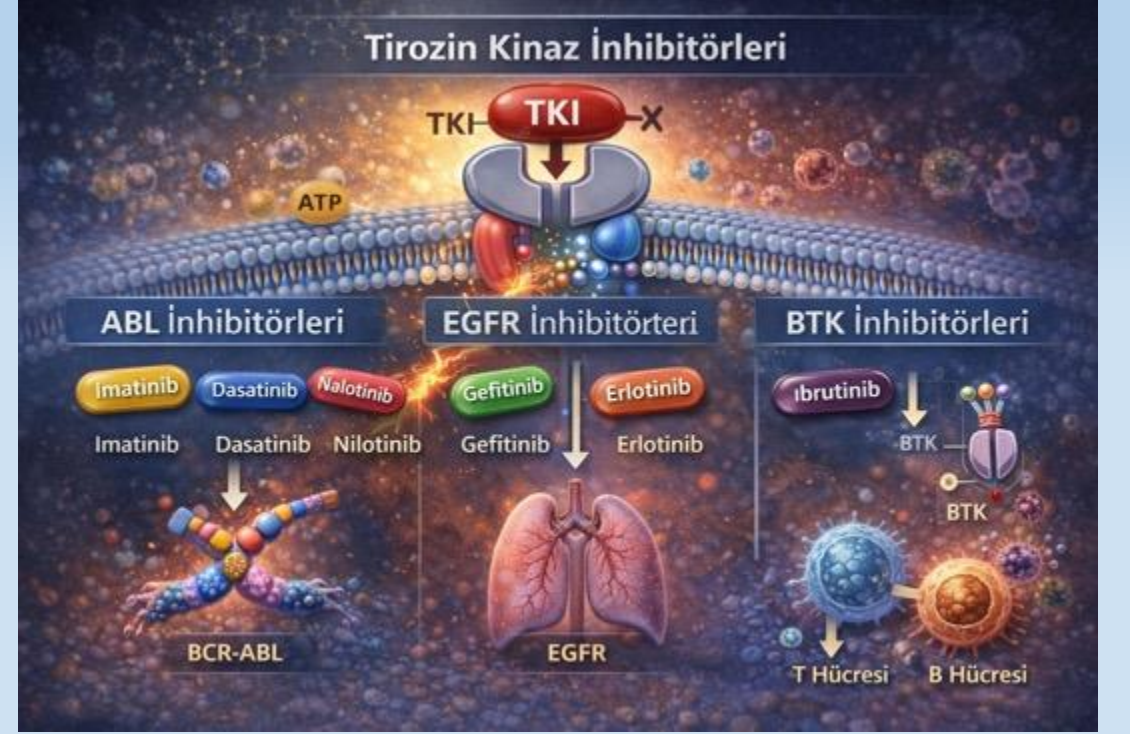
İlaç Sınıfı	Ajanlar
ALK inhibitörleri	Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Ensartinib, Lorlatinib
BCL-2 inhibitörü	Venetoklaks
BRAF inhibitörleri	Dabrafenib, Encorafenib, Vemurafenib
CDK4/6 inhibitörleri	Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib, Trilaciclib
FGFR inhibitörleri	Futibatinib, Pemigatinib, Erdafitinib
FLT3 inhibitörleri	Gilteritinib, Midostaurin, Quizartinib
IDH1/2 inhibitörleri	Enasidenib, Ivosidenib, Olutasidenib, Vorasidenib
KRAS G12C inhibitörleri	Adagrasib, Sotorasib
MEK inhibitörleri	Binimetinib, Cobimetinib, Trametinib, Selumetinib
Multi-target TK inhibitörleri	Pralsetinib, Entrectinib, Repotrectinib
Nükleer eksport inhibitörü	Selinexor
ROCK2 inhibitörü	Belumosudil

İlaç Sınıfı / Etki Mekanizması	Ajanlar	Enfeksiyon Riskleri	Öneriler ve Yorumlar
BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri	Asciminib, Bosutinib, Nilotinib, Imatinib, Dasatinib, Ponatinib	<ul style="list-style-type: none"> • CMV • VZV • HBV 	<ul style="list-style-type: none"> • Nötropeni
Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri	Acalabrutinib, Ibrutinib, Pirtobrutinib, Zanubrutinib	<ul style="list-style-type: none"> • VZV • HBV • PJP 	<ul style="list-style-type: none"> • HSV/VZV profilaksisi düşünülmeli • Ek risk faktörleri olan hastalarda PJP ve fırsatçı fungal enfeksiyonlara karşı profilaksi düşünülmeli • Nötropeni
Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri	Vorinostat, Romidepsin, Belinostat	<ul style="list-style-type: none"> • HBV • HIV 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV ve HBV latent enfeksiyonlarının reaktivasyonu görülebilir
Janus kinaz (JAK) inhibitörleri	Momelotinib, Fedratinib, Pacritinib, Ruxolitinib	<ul style="list-style-type: none"> • CMV • HBV • HSV • Fırsatçı fungal Enf • PJP • PML • Tüberküloz • VZV 	<ul style="list-style-type: none"> • Latent TB ve HBV açısından tarama yapılmalı, gerekirse tedavi edilmeli • Ek risk faktörlerine göre PJP ve HSV/VZV profilaksisi düşünülmeli • Nötropeni

İlaç Sınıfı / Etki Mekanizması	Ajanlar	Enfeksiyon Riskleri	Öneriler ve Yorumlar
Menin inhibitörü	Revumenib	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteriyel enf • HSV • VZV 	<ul style="list-style-type: none"> • HSV/VZV profilaksisi önerilir
mTOR inhibitörleri	Everolimus, Temsirolimus, Sirolimus	<ul style="list-style-type: none"> • VZV • HBV • HCV • PML • PJP • Tüberküloz 	<ul style="list-style-type: none"> • Latent TB açısından tarama ve gerektiğinde tedavi • Ek risk faktörlerine göre PJP profilaksisi düşünülmeli
Fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI3K) inhibitörleri	İdelalisib, Duvelisib, Alpelisib	<ul style="list-style-type: none"> • CMV • VZV • PML • Fırsatçı fungal Enf • PJP 	<ul style="list-style-type: none"> • CMV seropozitif hastalarda CMV açısından izlem düşünülmeli • PJP profilaksisi düşünülmeli • Nötropeni
Ubikuitin-proteazom yolak inhibitörleri	Bortezomib, Carfilzomib, İxazomib	<ul style="list-style-type: none"> • Solunum yolu Enf • VZV • HBV • PML 	<ul style="list-style-type: none"> • VZV profilaksisi önerilir • VZV seronegatif hastalarda aşı • VZV seropozitif hastalarda rekombinant zoster aşısı (RZV) düşünülebilir • Nötropeni

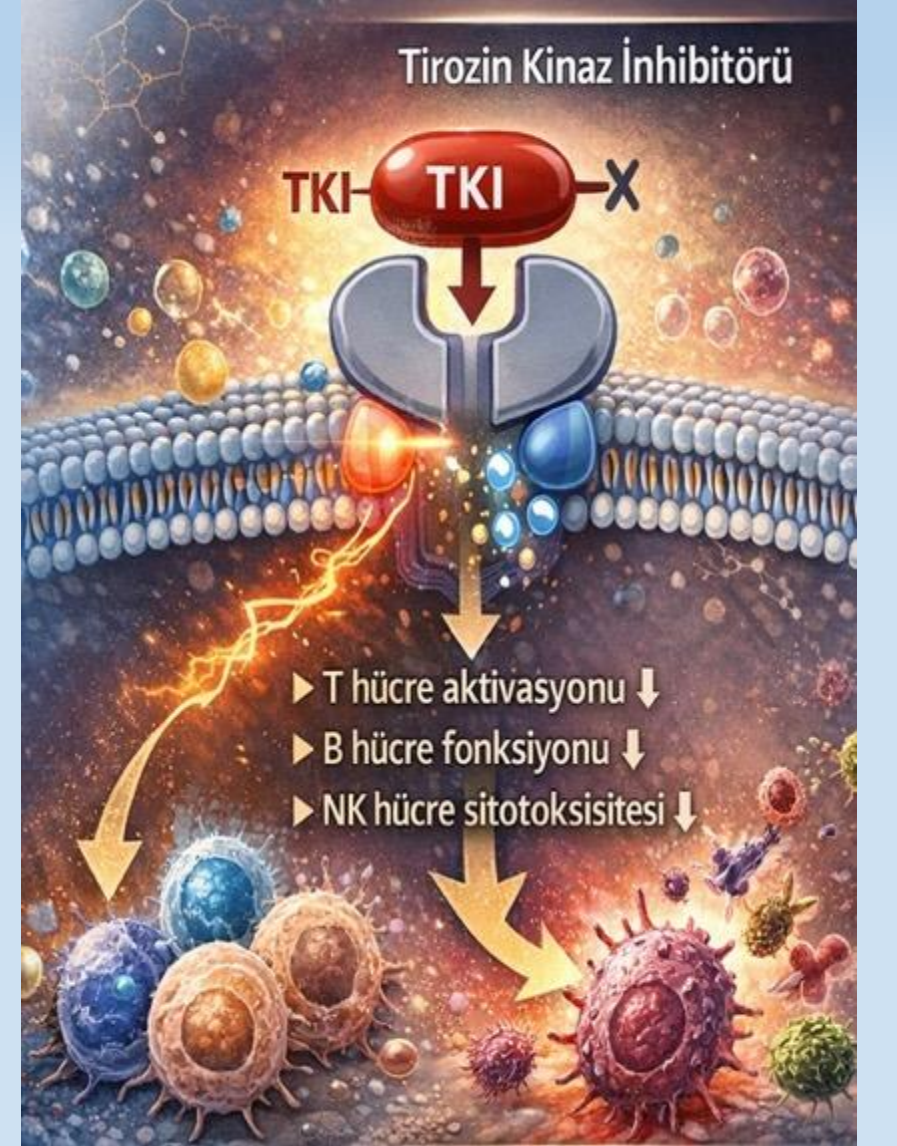
Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ)

- TKİ'leri, hücre içi sinyal iletiminde kritik rol oynayan kinazları hedef alır
 - TKİ'ler immün hücre sinyallemesini baskılar.
 - TKİ → tirozin kinaz fosforilasyonunu inhibe eder
 - ↓ Sinyal iletimi (JAK/STAT, MAPK, PI3K-AKT yolları)
 - ↓ İmmün hücre proliferasyonu ve aktivasyonu



TKİ ve Enfeksiyon Riski

- TKİ' lerinin neden olduğu immün hücre aktivasyonu
- Bağışıklık yanıtında zayıflama
 - T hücre aktivasyonu ↓
 - B hücre fonksiyonu ↓
 - NK hücre sitotoksitesi ↓
- **Sonuç:** fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık artışı
 - Viral enfeksiyonlar
 - Bakteriyel enfeksiyonlar
 - Fungal enfeksiyonlar

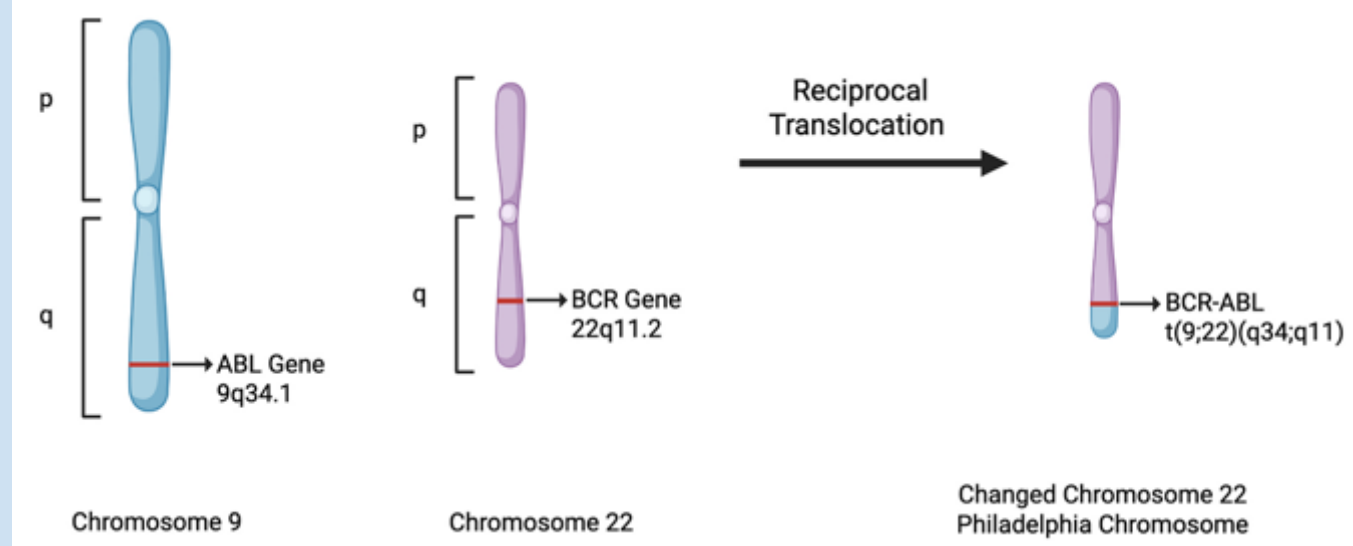


BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri

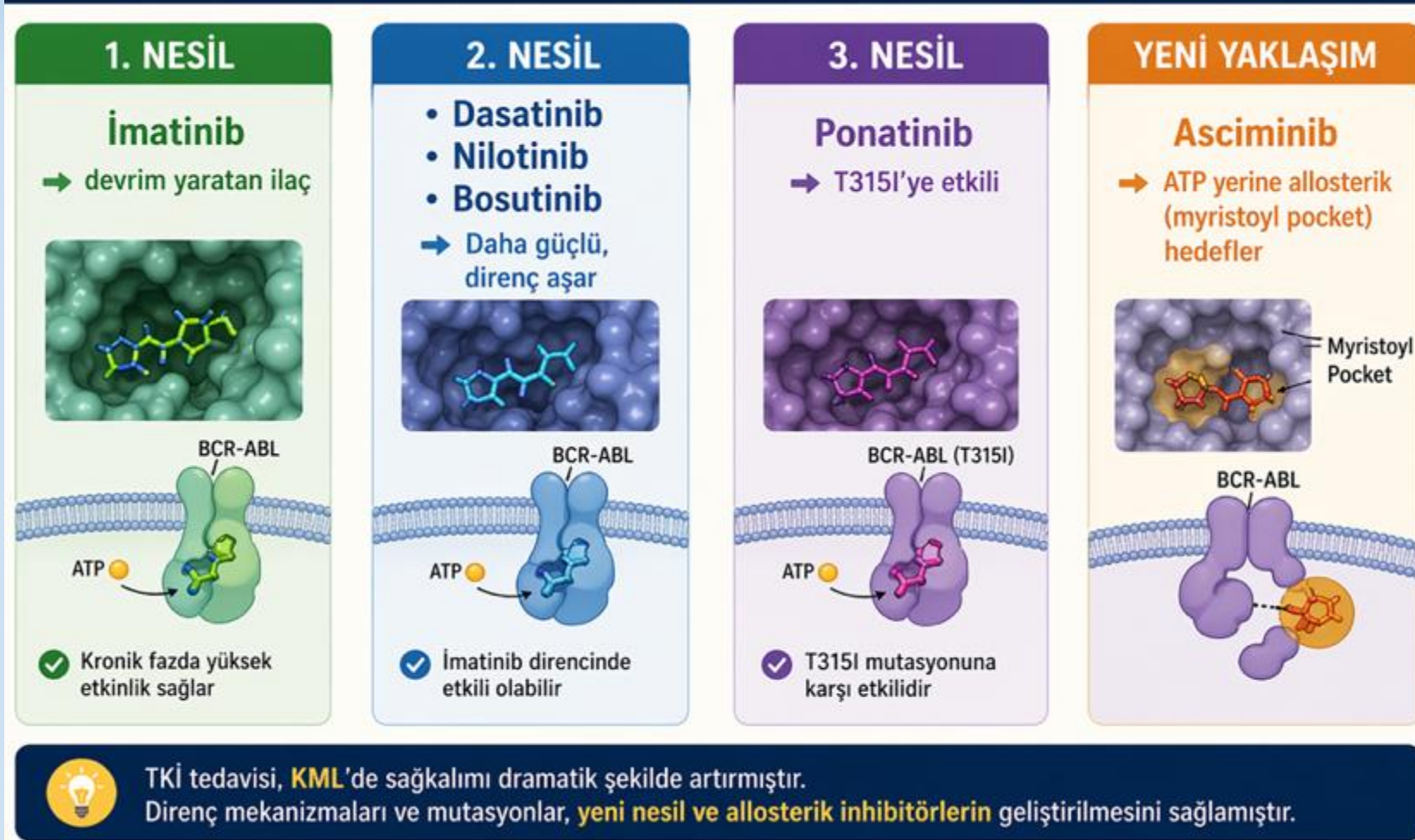
- **KML tedavisinin temel taşı!**
- KML'nin temel nedeni: t(9;22) translokasyonu (Philadelphia kromozomu)
 - Bu translokasyon sonucu: BCR-ABL füzyon geni oluşur
 - Ortaya çıkan protein: sürekli aktif tirozin kinazdır

SONUÇ

- Hücre proliferasyonu ↑
- Apoptoz ↓
- Hücrelerin kontrolsüz çoğalması



BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri



- Hematoloji
 - KML
 - ALL
 - AML (nadir)

İlaç Sınıfı / Etki Mekanizması	Ajanlar	Enfeksiyon Riskleri	Öneriler ve Yorumlar
BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri	Asciminib, Bosutinib, Nilotinib, Imatinib, Dasatinib, Ponatinib	<ul style="list-style-type: none"> • CMV • VZV • HBV 	<ul style="list-style-type: none"> • Nötropeni

- Miyelotoksisite: Nötropeni gelişimi
 - Bakteriyel enfeksiyon riski ↑
- T Hücre Baskılanması (Off-target etki)
- CD4⁺/CD8⁺ T hücre proliferasyonu ↓
- Hücresel immünite baskılanır
 - CMV ve EBV'ye özgü CD8⁺ yanıt ↓
 - CD34⁺ dendritik hücre fonksiyonu ↓
 - Regülatör T hücreler (Treg) ↓

- **Viral reaktivasyon riski ↑**
- **Bakteriyel enfeksiyon**
 - **(nötropeniye bağlı)**

BCR-ABL İnh- Enfeksiyon Riski

İMATİNİB




- ÜSZE'de hafif artış
- Bakteriyel enfeksiyonlar genelde hafif
- Fırsatçı enfeksiyon nadir



HBV reaktivasyonu sık bildirilmiştir
Fulminan hepatit vakaları görülmüştür

BİLDİRİLEN ENFEKSİYONLAR

 VZV (~%2 civarı)

 EBV

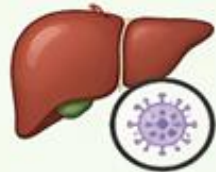
 Tüberküloz

 Nokardiyoz

NİLOTİNİB



- Veri sınırlı
- Enfeksiyon oranı ~%7.9



HBV reaktivasyonu bildirilmiş

DASATİNİB



- Ciddi enfeksiyon genelde nadir
- Ancak bazı çalışmalarda enfeksiyon oranı **%51**
- En sık: Pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonları



Risk artar:

- ALL hastalarında
- Yüksek doz steroid alanlarda



Önemli: HSCT sonrası
CMV reaktivasyonu riski artar (HR: 7.65)

BİLDİRİLEN ENFEKSİYONLAR


CMV (hepatit/kolit)


PCP


HBV reaktivasyonu


Parvovirüs B19


HHV-6

BOSUTİNİB



- ÜSZE oranı imatinibe benzer (%12 vs %8)



Ciddi enfeksiyon yok

PONATİNİB



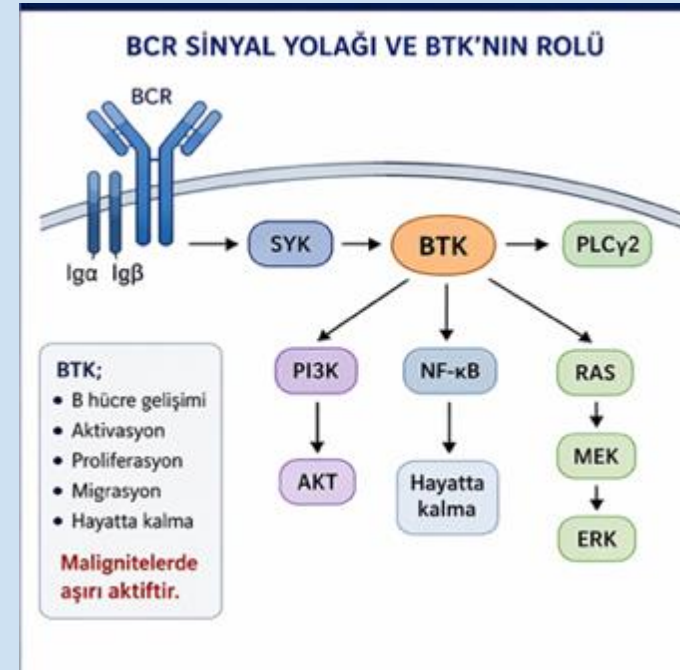
Enfeksiyona bağlı ölüm **%1.3**



Sadece az kısmı ilaca bağlı

Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri

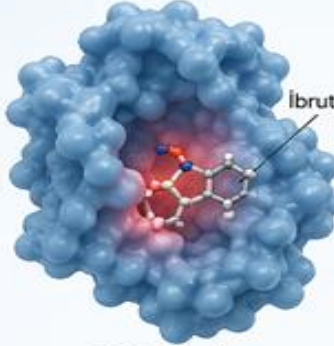
- B hücrelerinin gelişimi, aktivasyonu ve hayatta kalmasında merkezi rol oynayan sitoplazmik bir tirozin kinaz
 - Temel görevi B hücre reseptör (BCR) sinyalini hücre içine iletmektir.
- Fonksiyon kaybı durumunda B hücre gelişimi ciddi şekilde bozulur
 - X'e bağlı agammaglobulinemi)
- Aşırı aktivasyonu;
 - Kronik Lenfositik Lösemi
 - Mantle Hücreli Lenfoma
 - Waldenström Makroglobulinemi



Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri

İbrutinib (Imbruvica)

BTK (Bruton Tirozin Kinaz) inhibitörü



BTK enzimi


ETKİ MEKANİZMASI - ANA HATLARI

- ↓ BTK aktivitesini geri dönüşümsüz inhibe eder.
- Ⓜ ERK kinaz sinyalini inhibe eder.
- Ⓜ NF-κB'nin DNA'ya bağlanmasını engeller.
- Ⓜ Sitokin aracılı KLL hücre proliferasyonunu inhibe eder.
- Ⓜ Tümör hücre migrasyonunu azaltır.

VS.

Akalabrutinib (2. Nesil BTK İnhibitörü)

Daha selektif, geri dönüşümsüz BTK inhibitörü



BTK enzimi

ÖZELLİKLERİ

- 🎯 Daha selektif etki BTK'ye yüksek seçicilik sağlar, off-target etkiler daha azdır.
- 📈 Daha iyi farmakokinetik profil Daha hızlı emilim ve daha uzun etki süresi sağlar.
- 🛡️ Benzer etkinlik, potansiyel olarak daha iyi tolere edilebilirlik.

• Hematoloji

- Kronik Lenfositik Lösemi
- Küçük Lenfositik Lenfoma
- Mantle Hücreli Lenfoma
- Waldenström makroglobulinemisi
- Marjinal zon lenfoma
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma

• Araştırma aşamasında

- Romatoid artrit
- Sistemik lupus eritematozus
- Multipl skleroz

Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri

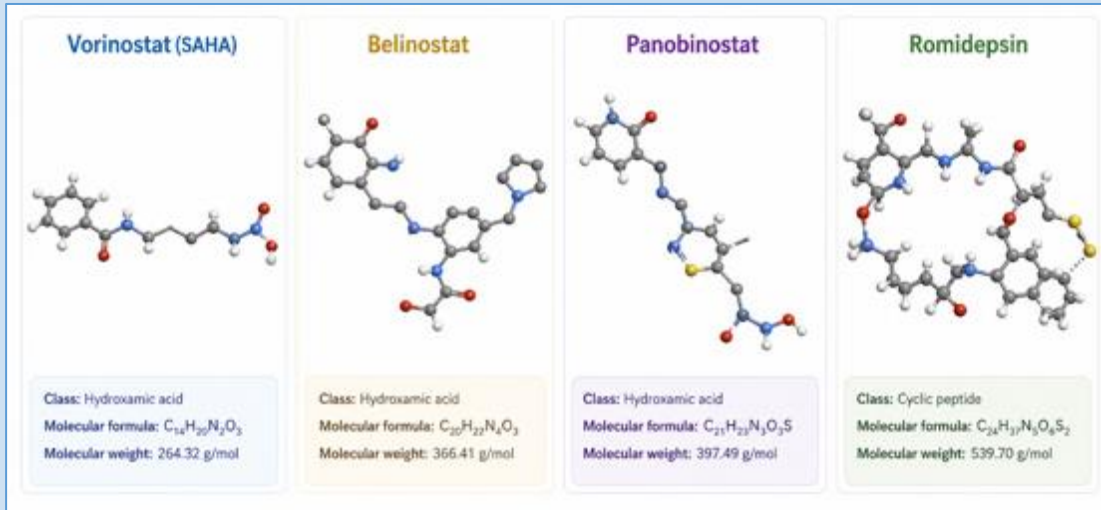
• Teorik olarak:

- BTK inhibitörleri → humoral immüniteyi bozabilir
- Hipogammaglobulinemi gelişebilir
- T hücre fonksiyonu üzerindeki etkisinin sınırlı olması beklenmekle birlikte, nadiren fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir.
 - Pneumocystis jirovecii pnömonisi
 - İnvaziv aspergilloz

İlaç Sınıfı / Etki Mekanizması	Ajanlar	Enfeksiyon Riskleri	Öneriler ve Yorumlar
Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri	Acalabrutinib, Ibrutinib, Pirtobrutinib, Zanubrutinib	<ul style="list-style-type: none">• VZV• HBV• PJP	<ul style="list-style-type: none">• HSV/VZV profilaksisi düşünülmeli• Ek risk faktörleri olan hastalarda PJP ve fırsatçı fungal enfeksiyonlara karşı profilaksi düşünülmeli• Nötropeni

Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri

- HDAC enzimleri, histon proteinlerinden asetil gruplarını uzaklaştırarak kromatini daha kompakt hale getirir ve gen transkripsiyonunu baskılar.
- HDAC inhibitörleri bu enzimi bloke ederek histonlar asetillenmiş halde kalır, kromatin yapısı gevşer ve özellikle tümör baskılayıcı genler yeniden aktive edilir: Malign hücrelerde apoptoz!



• Hematoloji

- Kutanöz T hücreli lenfoma
- Periferik T hücreli lenfoma
- Hodgkin dışı lenfoma
- Akut miyeloid lösemi
- Multipl miyelom

HDAC inhibitörleri vs HIV-HBV

- HDAC inhibitörleri, diğer enfeksiyonlardan farklı olarak risk artırıcıdan çok **“latency (gizli rezervuar) üzerine etki**
 - **HIV:** rezervuar proviral DNA üzerindeki epigenetik baskıyı kaldırarak bu latent HIV provirüsünü yeniden aktif hale getirebilir.
 - **HBV:** cccDNA üzerindeki histonların asetilasyonunu artırarak kromatini gevşetir ve viral transkripsiyonu aktive eder. Bu epigenetik aktivasyonla HBV reaktivasyonu!

İlaç Sınıfı / Etki Mekanizması	Ajanlar	Enfeksiyon Riskleri	Öneriler ve Yorumlar
Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri	Vorinostat, Romidepsin, Belinostat	• HBV • HIV	• HIV ve HBV latent enfeksiyonlarının reaktivasyonu görülebilir

Menin inhibitörleri: Revumenib

- 2024 yılında onay alan çok yeni bir TKİ
- Hematolojide özellikli hastalarda
 - KMT2A rearranjmanlı akut miyeloid lösemi
 - NPM1 mutasyonlu akut lösemi

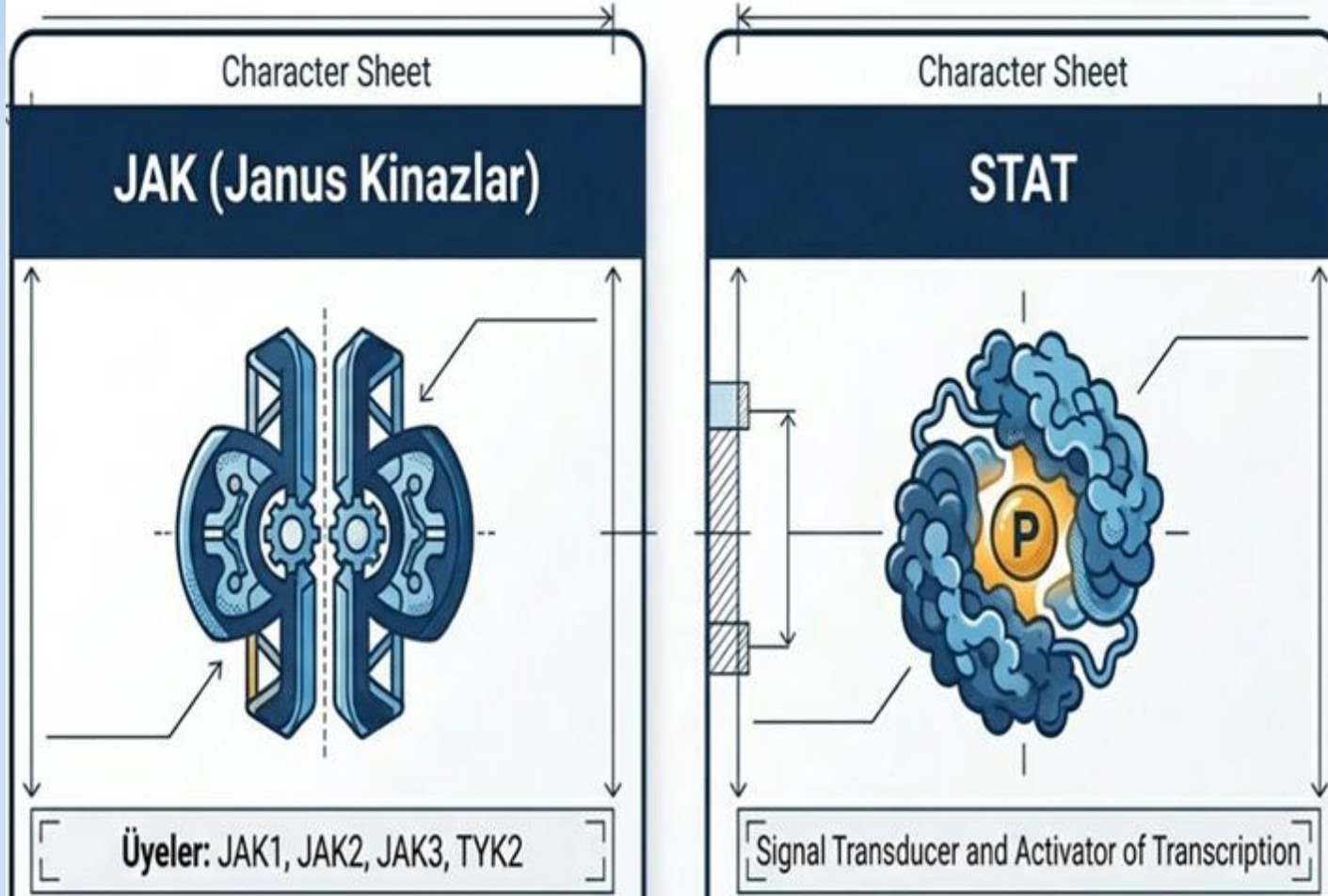
İlaç Sınıfı / Etki Mekanizması	Ajanlar	Enfeksiyon Riskleri	Öneriler ve Yorumlar
Menin inhibitörü	Revumenib	<ul style="list-style-type: none">• Bakteriyel enf• HSV• VZV	<ul style="list-style-type: none">• HSV/VZV profilaksisi önerilir

JAK-STAT SİNYAL YOLU

- JAK/STAT yolu; Hücre yüzeyindeki sitokin veya büyüme faktörü reseptörlerinden gelen sinyallerin çok hızlı ve doğrudan çekirdeğe iletilmesini sağlayan bir sinyal iletim yoludur.
- Özellikle;
 - İmmün yanıt
 - Hematopoez
 - İnflamasyon
 - Hücresel proliferasyonun düzenlenmesinde merkezi rol oynar.

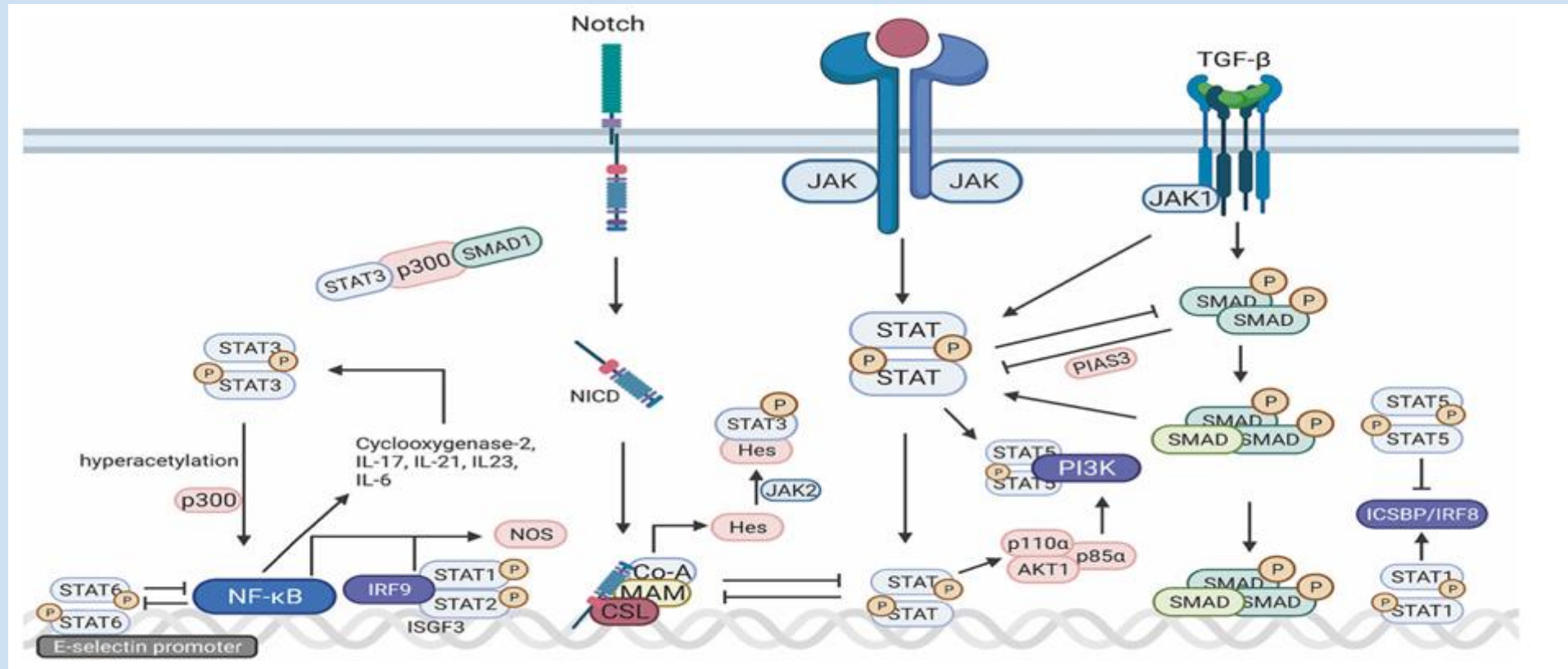


Sistemin Bileşenleri



- Bu yolda JAK proteinleri (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), sitokin reseptörlerine bağlı olarak aktive olur
- STAT proteinlerini fosforile ederek onların çekirdeğe taşınmasını sağlar
- STAT'lar burada gen ekspresyonunu düzenleyerek biyolojik yanıtı oluşturur.

- Bu yolak özellikle miyeloid ile lenfoid hücrelerin farklılaşması, proliferasyonu ve fonksiyonları üzerinde belirleyici etkiye sahip
- Bu nedenle yolakta meydana gelen genetik değişiklikler çok sayıda hastalık ile ilişkilidir.



Janus kinaz (JAK) inhibitörleri



Romatoloji

- Romatoid artrit
- Psöriyatik artrit
- Ankilozan spondilit
- Aksiyel spondiloartrit
- Juvenil idiyopatik artrit
- Sistemik lupus eritematozus
- Dev hücreli arterit
- Sarkoidoz
- Dermatomiyozit



Dermatoloji

- Atopik dermatit
- Alopesi areata
- Vitiligo
- Psoriasis
- Hidradenitis suppurativa



Gastroenteroloji

- Ülseratif kolit
- Crohn hastalığı
- Mikroskopik kolit



Hematoloji / Onkoloji

- Miyelofibroz
- Polisitemia vera
- Esansiyel trombositemi
- Graft versus host hastalığı (akut/kronik steroid refrakter)
- Hemofagositik lenfositosis



Göğüs hastalıkları / Allerji

- Astım
- Kronik rinosinüzit nazal polipli



Nöroloji

- Multipl skleroz
- Nöromiyelitis optika



Enfeksiyon / Yoğun bakım

- COVID-19
- Sitokin fırtınası / ağır inflamasyon kontrolü

- Ruxolitinib
- Baricitinib
- Tofacitinib
- Upadacitinib
- Momelotinib
- Fedratinib
- Pacritinib
- Abrositinib

JAK/STAT YOLU İMMÜN SİSTEM İLİŞKİSİ

- JAK/STAT sinyal sistemi, **50' den fazla sitokin reseptörü** aracılığıyla immün sistemin koordinasyonunu sağlar.
- Sistemde en önemli faktörler;

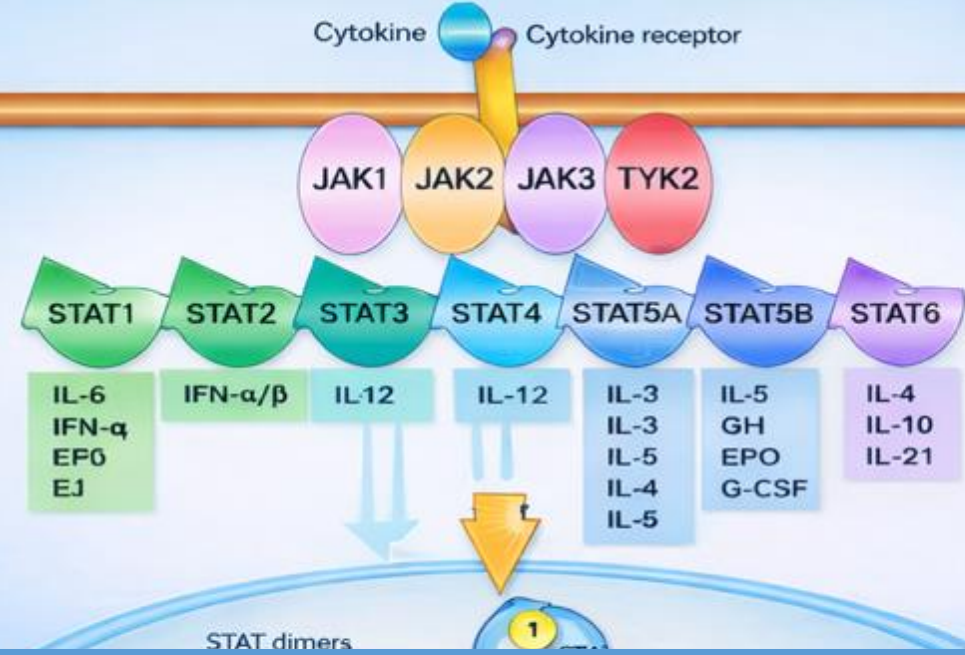
• **İNERFERON**

• **İNERLEKİN**

• COVID-19 gibi durumlarda sitokin fırtınasını baskılamak amacıyla da kullanılabilir.

- Baricitinib: IL-6, IFN- γ gibi proinflamatuar sitokinlerin sinyal iletimini baskılar \rightarrow sitokin fırtınasını azaltır.

The JAK-STAT signaling pathway



İlaç Sınıfı / Etki Mekanizması	Ajanlar	Enfeksiyon Riskleri	Öneriler ve Yorumlar
Janus kinaz (JAK) inhibitörleri	Momelotinib, Fedratinib, Pacritinib, Ruxolitinib	<ul style="list-style-type: none">• CMV• HBV• HSV• Fırsatçı fungal Enf• PJP• PML• Tüberküloz• VZV	<ul style="list-style-type: none">• Latent TB ve HBV açısından tarama yapılmalı, gerekirse tedavi edilmeli• Ek risk faktörlerine göre PJP ve HSV/VZV profilaksisi düşünülmeli• Nötropeni

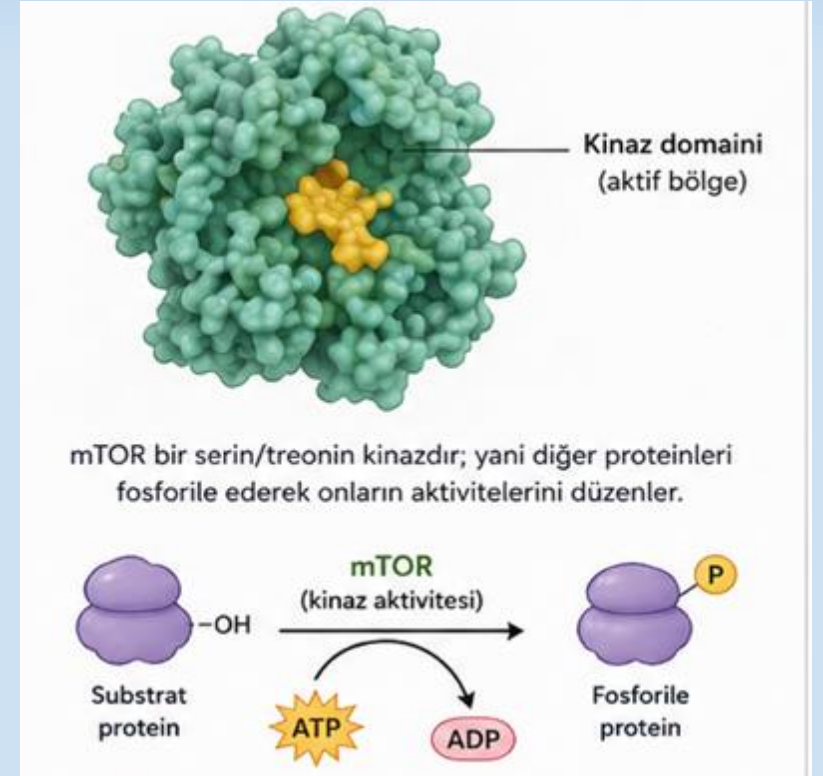
- Herpes zoster ↑↑
- Tüberküloz reaktivasyonu
- HBV reaktivasyonu
- Fırsatçı enfeksiyonlar (CMV, PJP)

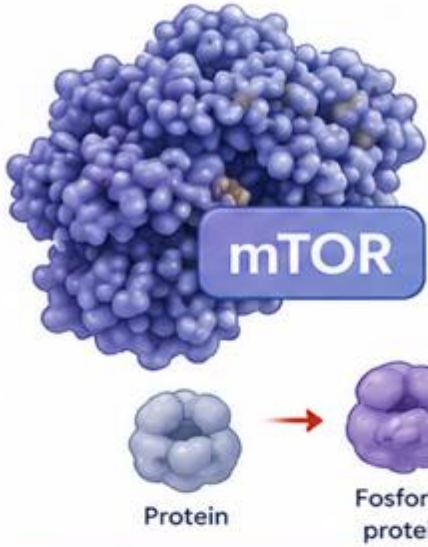
Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines.

2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.

mTOR (mechanistic Target of Rapamisin)

- Rapamycin, ilk olarak 1964 yılında, Rapa Nui'de yeni antimikrobiyal keşfi sırasında alınan toprak örneklerindeki *Streptomyces hygroscopicus* bakterisinden izole edilir
- Daha sonra bu molekülün hücre büyümesi ve proliferasyonu için gerekli sinyal iletim yollarını inhibe eden bir «**KİNAZ ENZİMİ**» olduğu gösterilmiştir.





mTOR

HÜCRE BÜYÜMESİ + METABOLİZMA + ENERJİ SENSÖRÜ

mTOR bir
SERİN/TREONİN KİNAZDIR.
Diğer proteinleri fosforile ederek
onların aktivitesini düzenler.

mTOR fosforilasyon yoluyla birçok hücresel süreci kontrol eder:

- ✓ Hücre büyümesi
- ✓ Hücre bölünmesi
- ✓ Metabolizma
- ✓ Protein sentezi
- ✓ Otofaji (baskılama)
- ✓ Hücresel sağkalım

AŞIRI AKTİVASYON → KANSER, DİYABET, YAŞLANMA



KANSER

- Hücre proliferasyonu ve sağkalımını artırır.
- Tümör gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunur.
- PI3K/Akt/mTOR yolunun aşırı aktivasyonu yaygındır.



DİYABET (TİP 2)

- İnsülin sinyaline negatif geri bildirim yaparak insülin direncine yol açar.
- Pankreas β -hücrelerinde kronik aktivasyon, hücre tükenmesi ve glukoz intoleransına neden olabilir.



YAŞLANMA

- Kronik mTOR aktivasyonu hücresel stresi artırır ve otofajiyi baskılar.
- Yaşlanma sürecini hızlandırır.
- mTOR aktivitesinin azaltılması, model organizmalarda yaşam süresini uzatır.

İNHİBİSYON → İMMÜNSÜPRESYON VE ANTİTÜMÖR ETKİ



mTOR İNHİBİTÖRLERİ

(Rapamisin ve türevleri)

Sirolimus, Everolimus,
Temsirrolimus



İMMÜNSÜPRESYON ETKİ

- T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu azaltır.
- Organ naklinde reddi önlemek için kullanılır.



ANTİTÜMÖR ETKİ

- Tümör hücrelerinde büyüme ve protein sentezini inhibe eder.
- Anjiyogenezi azaltır.
- Kanser tedavisinde önemli bir hedefdir.

mTOR inhibitörleri (Everolimus, Sirolimus)

- Transplantasyon sonrası
 - Böbrek, karaciğer, kalp
- ONKOLOJİ
 - Renal hücreli karsinom
 - Meme kanseri (HR+, HER2-)
 - Nöroendokrin tümörler
- GENETİK
 - Tüberöz skleroz kompleksi
 - Subependimal dev hücreli astrositom (SEGA)
 - Renal anjiyomiyolipom
 - Lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM)

- HEMATOLOJİ
 - Mantle hücreli lenfoma
 - Diffüz büyük B hücreli lenfoma
 - Foliküler lenfoma
 - Hodgkin lenfoma
 - Multipl miyelom
 - AML, KML
 - Miyelodisplastik sendromlar
 - Greft versus host hastalığı (GVHH)
 - Hemofagositik lenfohistiyositoz
 - Aplastik anemi
 - İmmün trombositopeni (İTP)



mTOR inhibitörleri

- T hücre fonksiyonunu baskılanması
- Treg artışı → immün yanıtın zayıflaması
- Dendritik hücre maturasyonunu inhibisyonu
- Nötrofil migrasyonunu azaması
- Proinflamatuvar sitokin üretiminin azalması

- ✓ Herpes zoster
- ✓ Tüberküloz
- ✓ HBV reaktivasyonu

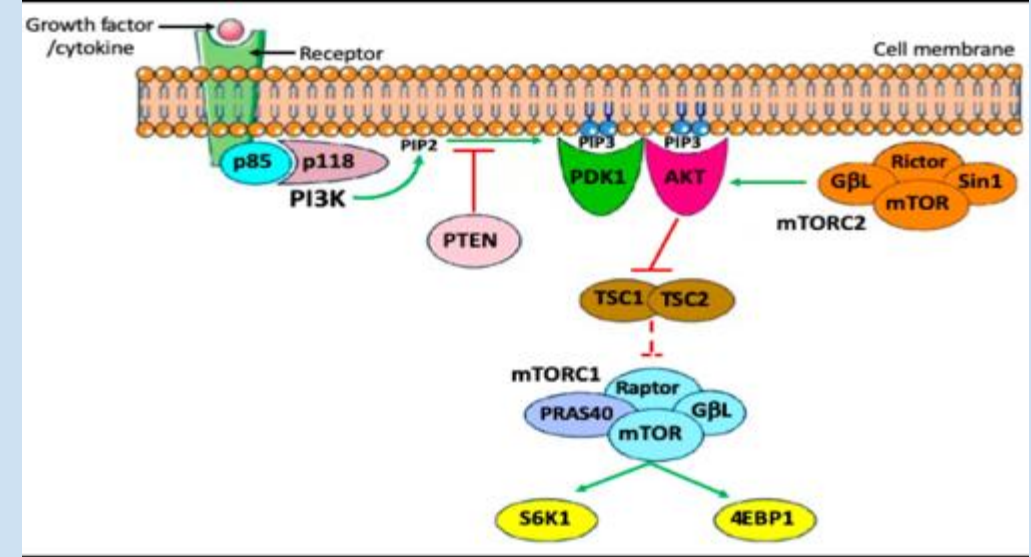
İlaç Sınıfı / Etki Mekanizması	Ajanlar	Enfeksiyon Riskleri	Öneriler ve Yorumlar
mTOR inhibitörleri	Everolimus, Temsirolimus, Sirolimus	<ul style="list-style-type: none">• VZV• HBV• HCV• PML• PJP• Tüberküloz	<ul style="list-style-type: none">• Latent TB açısından tarama ve gerektiğinde tedavi• Ek risk faktörlerine göre PJP profilaksisi düşünülmeli

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines.

2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.

Fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI3K) inhibitörleri

- PI3K-AKT-mTOR sinyal yolu
 - PI3K, hücre zarında PIP2'yi PIP3'e dönüştürerek AKT'yi aktive eder.
 - Aktive olan AKT, mTOR yolunu uyarır
 - Hücre büyümesi, proliferasyon ve sağkalımı artır.
- PI3K inhibitörleri, hücre içi **PI3K-AKT-mTOR** sinyal yolunu bloke eden hedefe yönelik ajanlar
 - **İdelalisib, Duvelisib, Alpelisib**



Fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI3K) inhibitörleri

- Hematoloji
 - Kronik Lenfositik Lösemi
 - Küçük Lenfositik Lenfoma
 - Foliküler lenfoma
 - Marjinal zon lenfoma
 - Periferik T hücreli lenfoma
- Onkoloji
 - Meme kanseri



Fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI3K) inhibitörleri

- B-hücre sinyali ↓ → antikor yanıtı bozulur
- T-hücre fonksiyonu ↓ → viral ve fırsatçı enfeksiyonlar artar

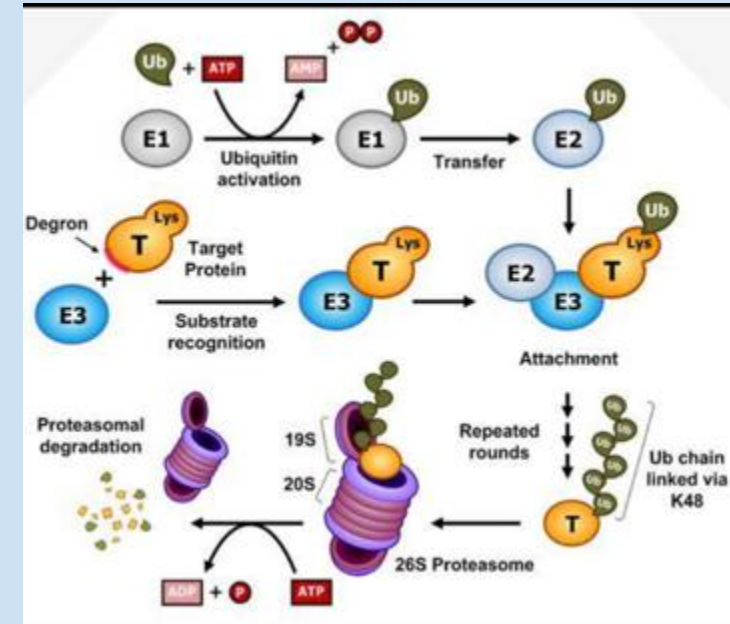
İlaç Sınıfı / Etki Mekanizması	Ajanlar	Enfeksiyon Riskleri	Öneriler ve Yorumlar
Fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI3K) inhibitörleri	İdelalisib, Duvelisib, Alpelisib	<ul style="list-style-type: none">• CMV• VZV• PML• Fırsatçı fungal Enf• PJP	<ul style="list-style-type: none">• CMV seropozitif hastalarda CMV açısından izlem düşünülmeli• PJP profilaksisi düşünülmeli• Nötropeni

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines.

2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.

Ubikuitin-proteazom yolak (UPS) inhibitörleri

- Ubikuitin–proteazom sistemi (UPS), hücre içindeki hasarlı ve gereksiz proteinlerin yıkımından sorumlu
- UPS inhibitörleri, kanser hücrelerinde protein birikimine yol açarak hücrel stres ve apoptoz oluşturur.
- UPS inhibisyonu
 - protein yıkımı durur
 - yanlış katlanmış proteinler birikir
 - ER stres + apoptoz
- Ubikuitin etiketi → proteazomda parçalanma



Manasanch EE. Proteasome inhibitors in cancer therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2017

Protozom (UPS) inhibitörleri

- **Hematoloji**

- Multipl miyelom
- Mantle hücreli lenfoma
- AL amiloidoz

- **UPS inhibitörleri**

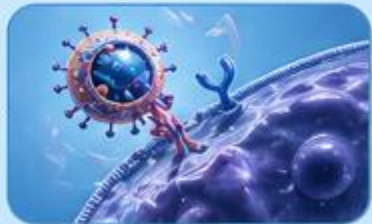
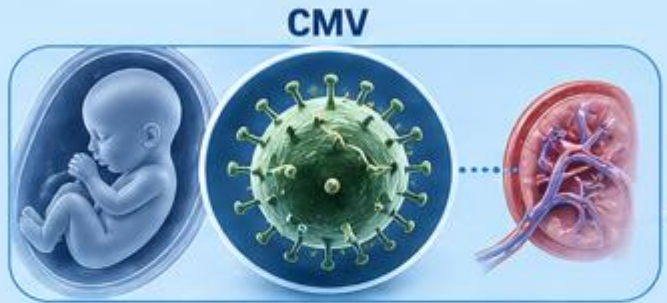
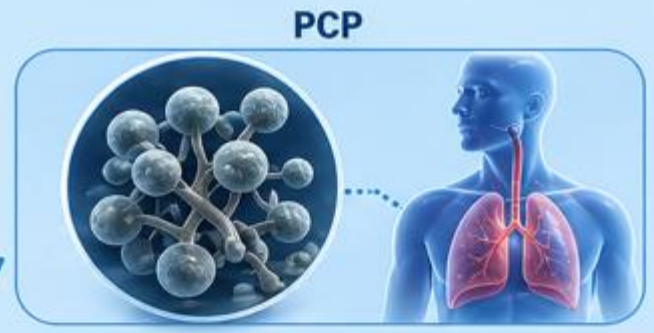
- Bortezomib
- Karfilzomib
- İksazomib



Protozom (UPS) inhibitörleri

- Antijen sunumu ↓ (MHC-I yolu etkilenir)
- T hücre fonksiyonu ↓
- B hücre yanıtı ↓
- Sitokin dengesi bozulur
- Özellikle hücresel immünite etkilenir

İlaç Sınıfı / Etki Mekanizması	Ajanlar	Enfeksiyon Riskleri	Öneriler ve Yorumlar
Ubikuitin-proteazom yolak inhibitörleri	Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib	• Solunum yolu Enf • VZV • HBV • PML	• VZV profilaksisi önerilir • VZV seronegatif hastalarda aşı • VZV seropozitif hastalarda rekombinant zoster aşısı (RZV) düşünülebilir • Nötropeni

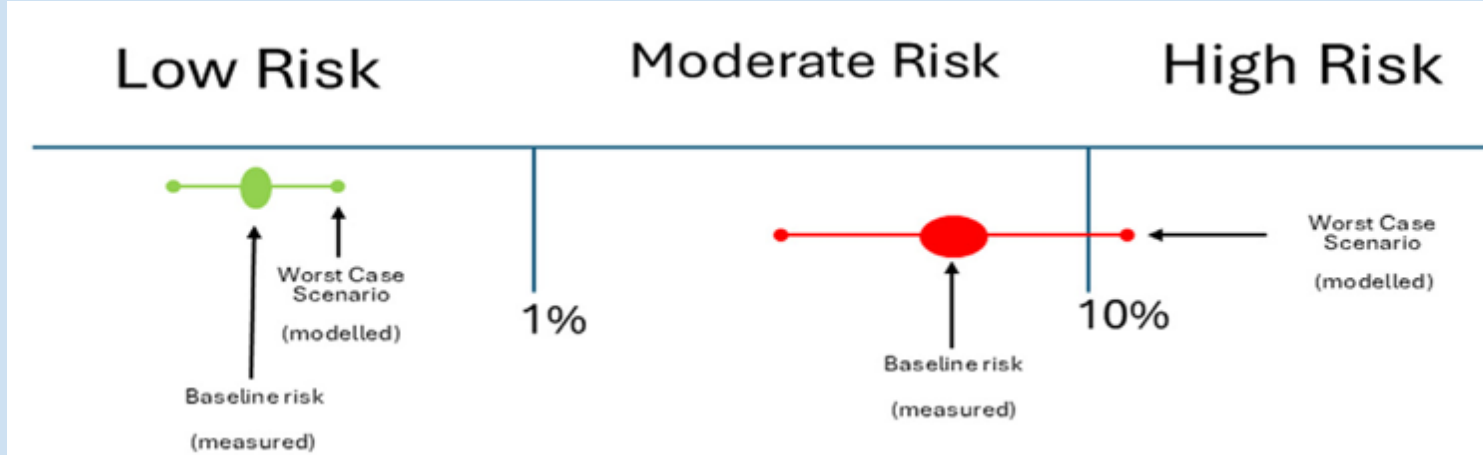


GUIDELINES

AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-Risk Individuals

HBV Reaktivasyon Riski

- **HBVr riski:** birden fazla ajanın kümülatif birikimi değerlendirilmeli
- Risk değerlendirmesinde **HbsAg, Anti-HbcIgG** kullanılmalı
- HBVr risk değerlendirilmesi **Anti-Hbs** den bağımsız!
 - Anti-Hbs' ye göre karar vermek kanıta dayalı değil



KLİMİK
UYGULAMALAR

HESAPLAMALAR

HBV Reaktivasyon Riski

GUIDELINES

AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-Risk Individuals



HBsA

HBsAg negative; anti-HBc positive

Low Risk (< 1%)

- Corticosteroid therapy*
 - Duration: ≤ 1 week
 - Dose: low/moderate/high
- Intra-articular corticosteroid therapy*

Moderate Risk (1%–10%)

- Anti-T cell therapy*
- Corticosteroid therapy*
 - Duration: ≥ 4 weeks
 - Dose: low/moderate/high

Low Risk (< 1%)

- Immune checkpoint inhibitors
- Anti-TNF therapy
- HCV co-infection undergoing DAA therapy
- Corticosteroid therapy*
 - Duration: ≥ 4 weeks
 - Dose: low/moderate/high
- Intra-articular corticosteroid therapy*
- Corticosteroid therapy*
 - Duration: ≤ 1 week
 - Dose: low/moderate/high

Moderate Risk (1%–10%)

- Anthracycline derivatives*
- Anti-IL-6 therapy
- Anti-T cell therapy*
- CAR-T cell therapy
- Cytokine/Integrin inhibitors
- TKI therapy*
- JAK inhibitor therapy*
- TACE*
- Corticosteroid therapy*
 - Duration: ≥ 4 weeks
 - Dose: moderate/high

High Risk (> 10%)

- B cell-depleting agents

Yüksek Risk

**Yalnızca izlemeye kıyasla antiviral profilaksi önerilir
(kuvvetli öneri, orta derecede kesinlikte kanıt)**

Orta Dereceli Risk

**Yalnızca izlemeye kıyasla antiviral profilaksi önerilir
(koşullu öneri; orta derecede kesinlikte kanıt)**

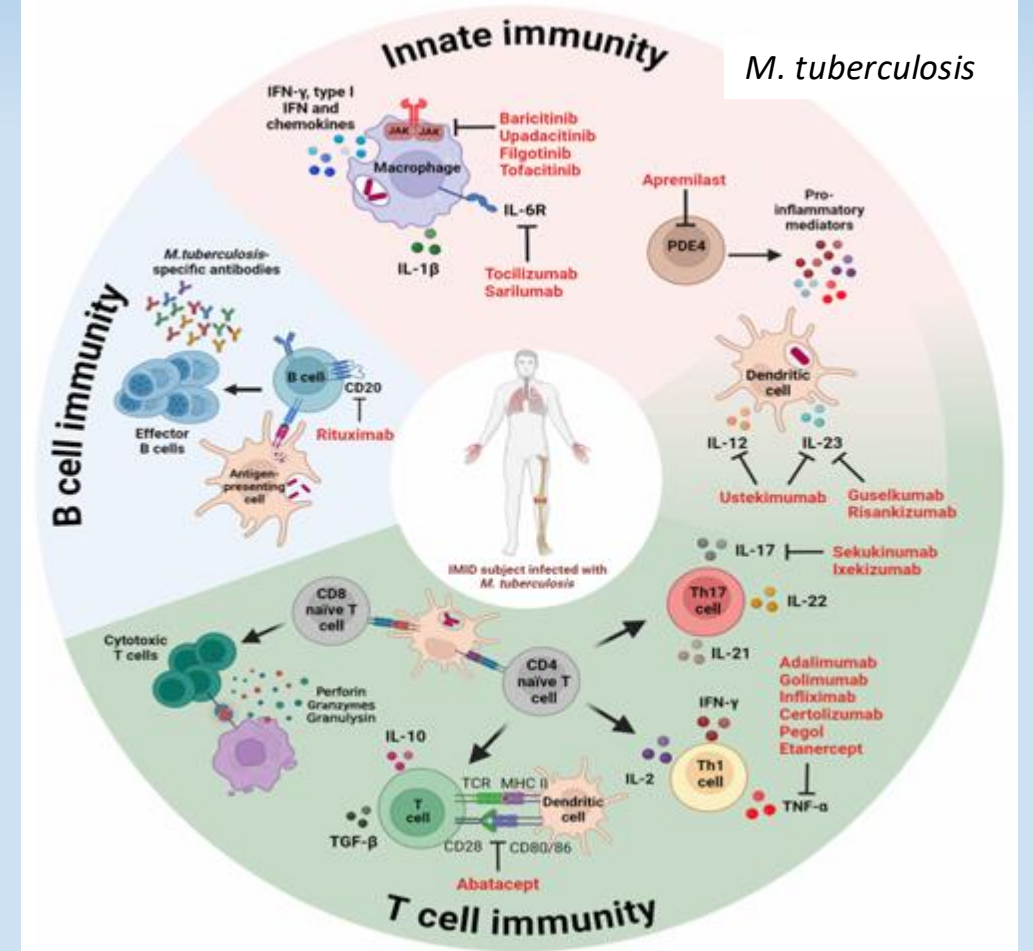
Düşük Risk

**Antiviral profilaksi kullanmaya kıyasla yalnızca izlem
önerilir (koşullu öneri; orta derecede kesinlikte kanıt)**

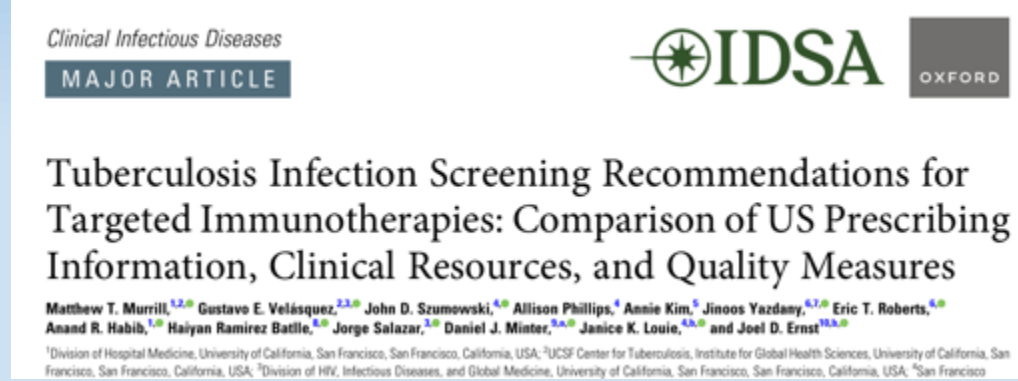
- Entekavir veya Tenofovir (TDF, TAF)
- Tedavi immünyüpresif tedaviden önce başlanmalı
- Tedavi bitiminden sonra en az 6 ay devam etmeli

Latent Tüberküloz Reaktivasyon Riski

- Hem hastanın bulunduğu coğrafyadaki TBC yaygınlığına hem de kullanılan ilacın mekanizmasına bağlı
 - Dünya nüfusunun yaklaşık %25'i latent TB taşımaktadır.
 - Yaşam boyu reaktivasyon riski %5–10, **immünsüpresyonda** daha yüksektir.

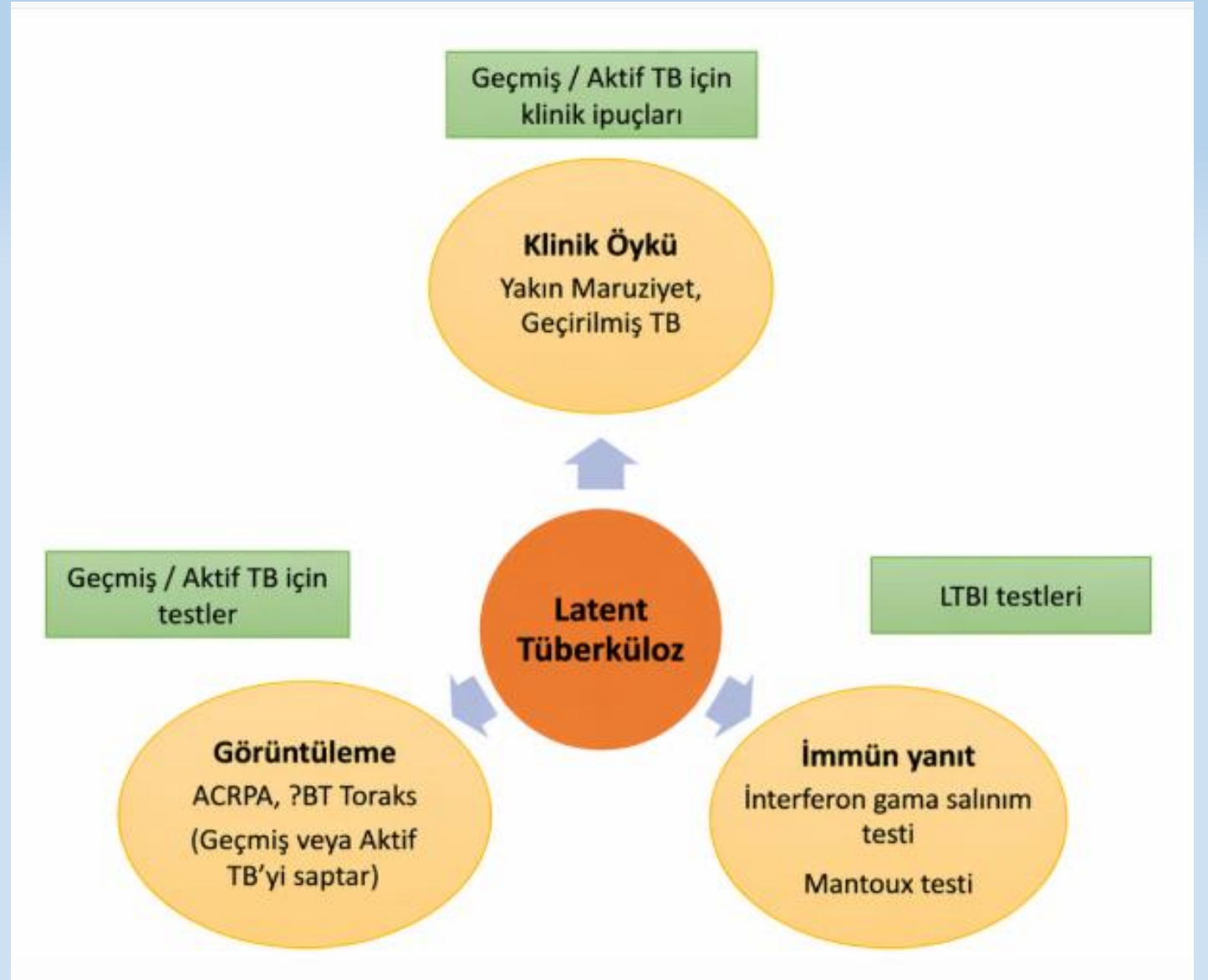


Latent Tüberküloz Reaktivasyon Riski

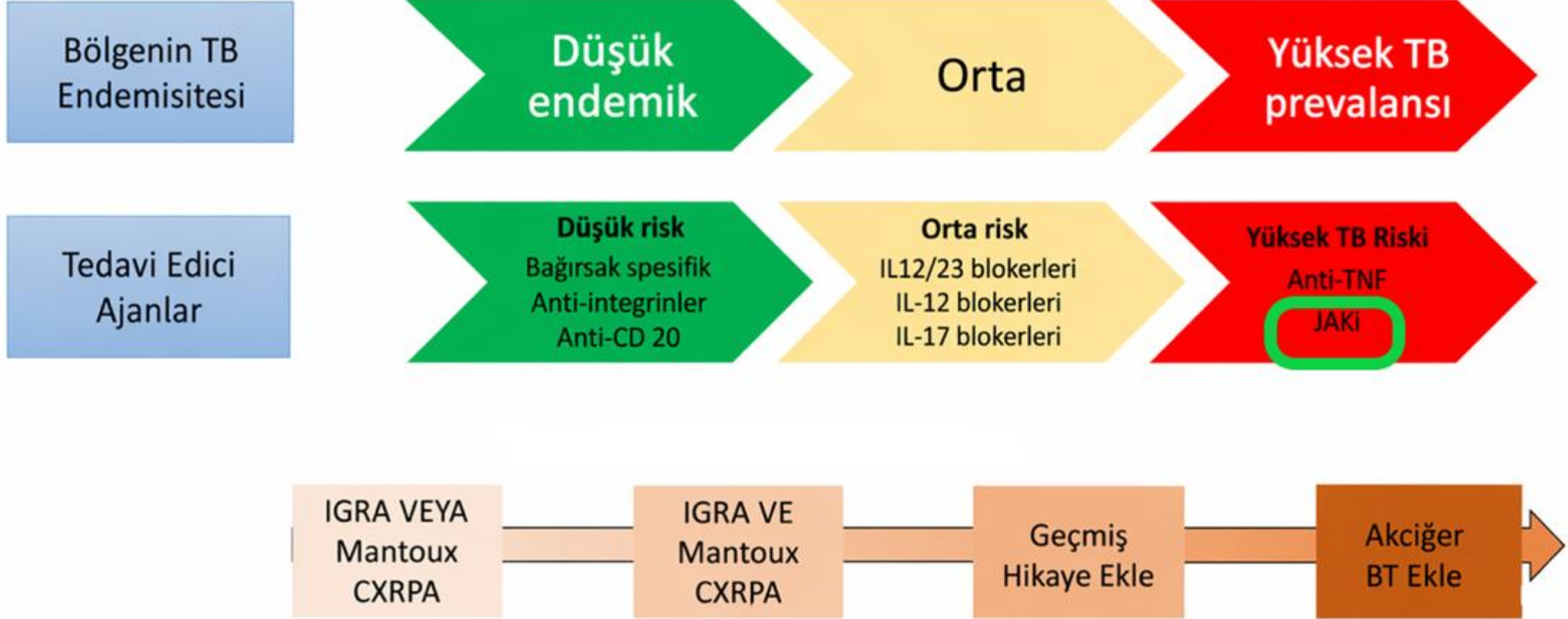


- En yüksek risk **JAK inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri** ile görülmekte!
- **TKİ** için TBC reaktivasyon riski tüm sınıfa genellenemez
 - Risk ajanlar arasında heterojenlik göstermekte ve ilaç spesifik değerlendirme gerektirmektedir.
 - TKİ tedavisi planlanan hastalarda TB riski bireyselleştirilmeli
 - Eş zamanlı kortikosteroid kullanımı!!

- Endemik bölgede yaşama
- Geçirilmiş TB öyküsü
- Eşlik eden immünsüpresyon



Latent Tüberküloz Taraması



Latent Tüberküloz Yönetimi

LTBİ yok	LTBİ +	Aktif TB
<ul style="list-style-type: none">• İleri tedaviye başla• 6–12 ay içinde IGRA ile yeniden tarama yap	<ul style="list-style-type: none">• Acil ileri tedavi ihtiyacı: Eşzamanlı LTBİ profilaksisi ve ileri tedavi• Aciliyet yok: LTBİ tedavisinin 4. haftasından sonra ileri tedaviye başla	<ul style="list-style-type: none">• Tüberkülozu tedavi et• Tedavi tamamlandıktan sonra ileri tedaviye başla• Mikobakteri negatifliği belgelendikten 2 ay sonra başlanabilir

Şekil 2. LTB taraması ve yönetimi için algoritma.

Latent Tüberküloz Tedavisi

İlaç(lar)	Doz	Süre
INH	5 mg/kg/gün (maks. 300 mg/gün)	6 ay
INH	5 mg/kg/gün (maks. 300 mg/gün)	9 ay
Rifampisin	10 mg/kg/gün (maks. 600 mg/gün)	4 ay
INH + Rifampisin		3 ay
Rifapentin + INH	Isoniazid 900 mg/haftalık Rifapentin 900 mg/haftalık	3 ay
Rifapentin + INH	Isoniazid 300 mg/gün Rifapentin 600 mg/gün	1 ay

VZV-HSV

- Uluslararası kılavuzlar HSV ve VZV'ye karşı antiviral profilaksinin tüm TKİ alan hastalarda rutin olarak kullanılmasını önermemektedir.
 - (ESCMID 2018, ECIL 2019, ESMO 2021, NCCN 2026)
- **Yüksek riskli ilaç kullanan hastalarda önerilmektedir (MANDELL, 2025).**
 - Bortezomib (protozom inh)
 - Ruxolitinib (jak inh)
 - İdelalisib (PI3K inh)
- Bununla birlikte, tekrarlayan HSV/VZV reaktivasyonu öyküsü bulunan hastalarda veya yüksek doz steroid ya da rituksimab gibi ek risk faktörlerinin varlığında seçilmiş olgularda profilaksi düşünülmelidir.

VZV AŞISI

- **İmmünespresif tedavi öncesi seroloji bakılması**

- VZV seronegatifse VZV aşısı
- VZV seropozitifse zoster aşısı

- **VZV Aşısı**

- Canlı aşı olduğu için duyarlı hastalara immünespresif başlanmadan önce tamamlanmalı

- **Rekombinant zoster aşısı (RZV)**

- Mümkünse tedavi öncesi önerilir (2-6 ay ara ile 2 doz)
- Hızlı immünite sağlanması için iki doz arası 1-2 aya düşürülebilir
- İmmünesprese hastalarda da güvenli!

CDC, 2025

NCCN, 2026

CMV

- Transplant hastaları dışında **CMV profilaksisi veya preemptif** yaklaşım TKİ kullanan hastalarda önerilmemektedir.
 - Semptom temelli CMV testi yapılması
 - CMV-DNA artışını doğrulamak için tekrar ölçümler
 - Organ tutulumu şüphesinde uygun tanısal yaklaşım

MANDELL, 2025

NCCN, 2026

HSV-VZV-CMV

ANTİVİRAL	PROFİLAKSİ	SPEKTRUM
Asiklovir	400–800 mg PO BID	HSV, VZV
Famsiklovir	250 mg PO BID	HSV, VZV
Gansiklovir (preemptif)	5 mg/kg IV q12h	CMV, HSV, VZV
Valasiklovir	500 mg PO BID	HSV, VZV
Valgansiklovir	900 mg PO BID (indüksiyon) 900 mg/gün (idame)	CMV, HSV, VZV

Pneumocystis Jirovecii

- Tüm TKİ için rutin PCP profilaksisi önerilmemektedir.
 - Tek başına kullanıldığında PCP için yüksek riskli
 - **İdelalisib (MANDELL, 2025)**
- Ancak hasta daha önce PCP riskini artıran tedaviler almışsa veya eş zamanlı olarak alıyorsa (örneğin; uzun süreli yüksek doz kortikosteroidler, pürin analogları, JAK inhibitörü), profilaksi düşünülmelidir.

Pneumocystis Jirovecii

PNEUMOCYSTIS JIROVECII (PNEUMOCYSTIS CARINII) ENFEKSİYONUNUN ÖNLENMESİ

KANSERLİ HASTALARDA ENFEKSİYON RİSKİ^a

HASTALIK/TEDAVİ ÖRNEKLERİ

PROFİLAKSİ SÜRESİ

ANTİPNEUMOCYSTIS PROFİLAKSİSİ^{bb}

Pneumocystis jirovecii için yüksek risk

- Allojenik HCT (kategori 1)
- Hücrel immünoterapiler (örn. CAR T-hücre, TCR, TIL tedavisi)

En az 6 ay ve IST (immünsüpresif tedavi) süresince

ALL (kategori 1)

Antilösemik tedavi boyunca

Alemtuzumab

En az 2 ay ve CD4 sayısı >200 hücre/mcL olduğunda (karar vermede yardımcı olarak kullanılabilir)

Seçilmiş immün ve hedefe yönelik tedaviler (INF-A)

En az aktif tedavi süresince

Uzun süreli kortikosteroid kullananlar veya temozolomid ± radyoterapi alanlar^{aa}

6-12 ay boyunca ve CD4 sayısı

Trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMX) (tercih edilen) (kategori 1)^{cc} veya TMP/SMX intoleransı varsa: Atovakvon, dapson veya pentamidin (aerosol veya IV)^{dd}

- DS tablet (160/800 mg): haftada 3 gün
- SS tablet (80/400 mg): hergün

NCCN, 2026



ESCMID ESGICH Study Group

İLAÇLAR (AJANLAR)	GENEL ENFEKSİYON RİSKİNDE ARTIŞ	OPORTÜNİSTİK ENFEKSİYON (OE) RİSKİ	PCP (PNEUMOCYSTIS JIROVECII PNÖMONİSİ) RİSKİ	HBV REAKTİVASYONU RİSKİ
<ul style="list-style-type: none">• Imatinib• Dasatinib• Nilotinib• Bosutinib• Ponatinib	Orta düzeyde (ılımlı)	IFI, HZ, tüberküloz, CMV (özellikle dasatinib ile)	Hayır	Evet
<ul style="list-style-type: none">• Vemurafenib• Dabrafenib• Encorafenib• Trametinib• Cobimetinib• Selumetinib	Yok	Hayır	Hayır	Hayır
<ul style="list-style-type: none">• Ibrutinib• Acalabrutinib	Orta düzeyde (ılımlı)	PCP, IFI, PML	Evet (özellikle ek risk faktörleri varlığında)	Hayır
<ul style="list-style-type: none">• Idelalisib• Bupalisib• Rigosertib• Duvelisib	Yüksek	IFI, PCP, CMV	Evet	Hayır
<ul style="list-style-type: none">• Venetoklax	Yok	Hayır	Hayır	Hayır
<ul style="list-style-type: none">• Ruxolitinib• Tofacitinib• Baricitinib	Yüksek	PCP, HZ, tüberküloz, CMV, EBV, PML	Evet (özellikle ek risk faktörleri varlığında)	Evet
<ul style="list-style-type: none">• Sirolimus• Everolimus• Temsirolimus	Yüksek	HZ, tüberküloz	Hayır	Evet

PI3K inh

JAK inh

mTOR inh

TEŞEKKÜR EDERİM

