

ROMATOLOJİ HASTALARINDA ENFEKSİYON YÖNETİMİ

PROF DR EMİNE ALP MEŞE

Avrupa Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği
Enfeksiyon Kontrol Kurulu Araştırma ve Eğitim
Koordinatörü

ECDC External Expert

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD/Ankara/TÜRKİYE
eminealpmese@gmail.com

ROMATOLOJİK HASTALIKLAR&ENFEKSİYON

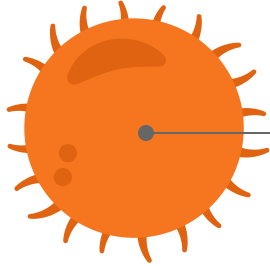


ENFEKSİYON RİSKİ

Tedavi Rejimleri

Glukokortikoidler
Biyolojik ajanlar

02



01

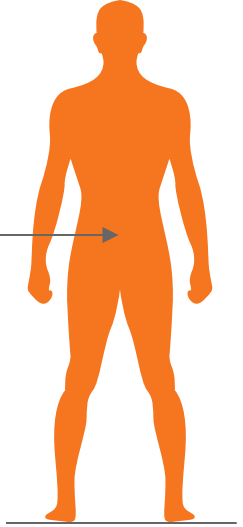
Komorbiditeler

Altta yatan hastalık
Obezite
Beslenme bozukluğu
İleri yas, vb.

03

Hastalık Aktivitesi

Anormal immün yanıt



ROMATOLOJİK HASTALIKLAR&ENFEKSİYONLAR

01

SEPSİS

02

TÜBERKÜLOZ

PCP

CMV

VZV

03

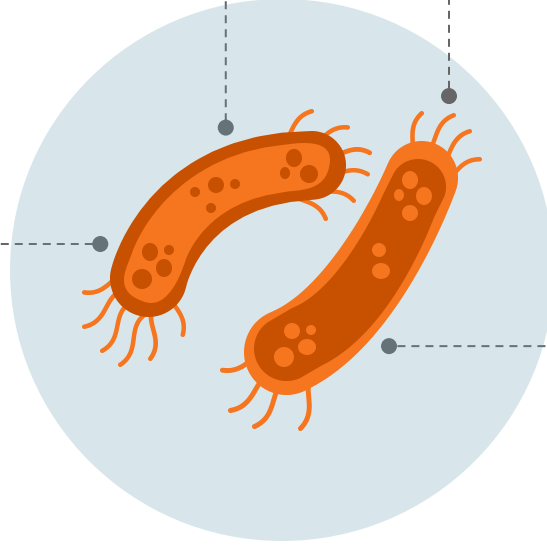
HEPATİT

HIV

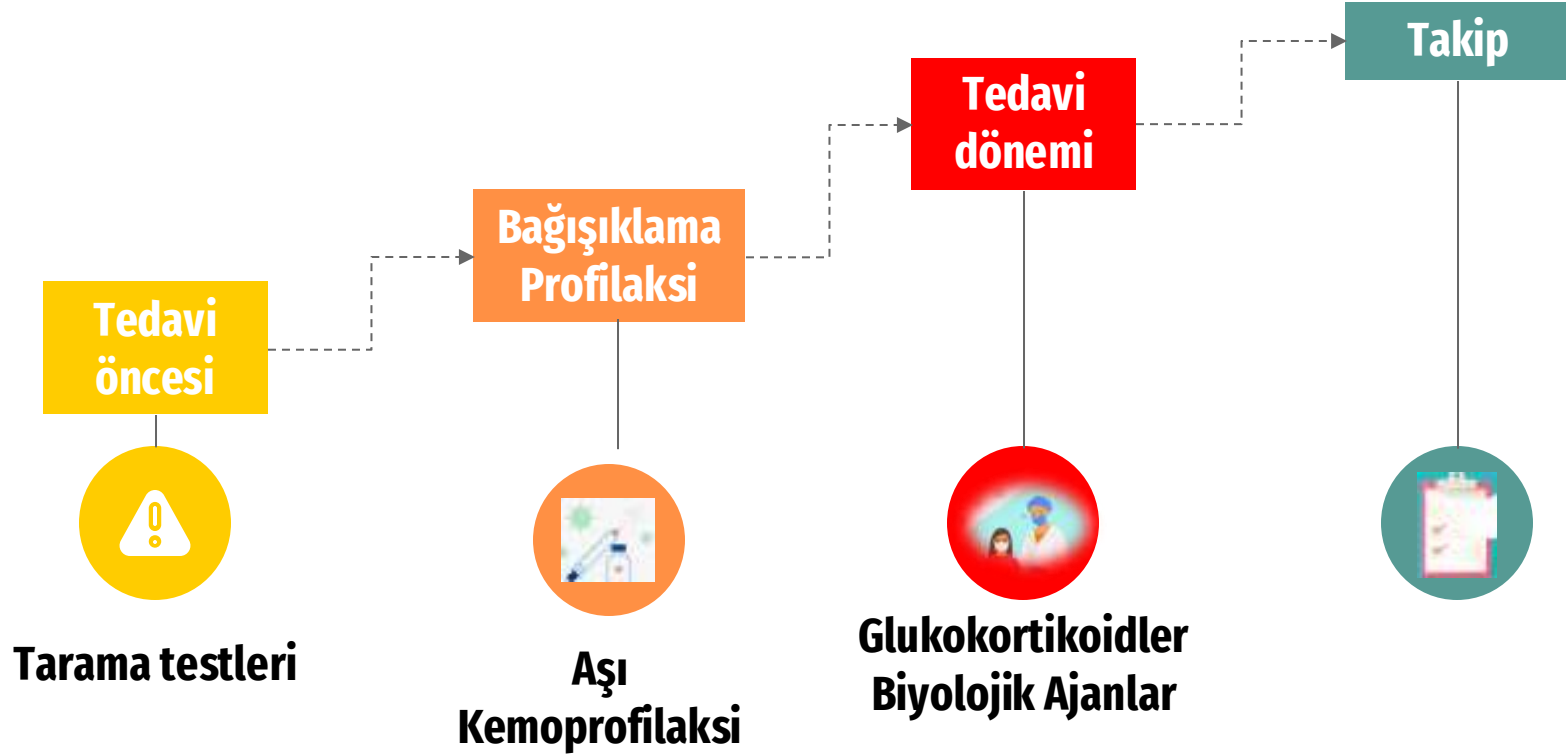
04

ARTRİT

MENENJİT



ROMATOLOJİ HASTALARINDA ENFEKSİYON YÖNETİMİ



ROMATOLOJİ TEDAVİSİ ÖNCESİ

Anamnez

Yaş
Meslek
Alt hastalıklar
Aşılama öyküsü
Semptomlar/süresi
Kullandığı ilaçlar
Seyahat öyküsü
Geçirilmiş hast/operasyon



Fizik muayene

Bulgular

ROMATOLOJİ TEDAVİSİ ÖNCESİ

Laboratuver Testleri/Görüntüleme



Tam kan sayımı



Tüberkülin deri testi ve/veya IGST



CRP



HBs Ag, Anti-HBs ve Anti-HBc IgG, Anti-HCV, Anti-HAV IgG



Sedimentasyon hızı



Anti-HIV



Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, albumin, GGT, ALP, Total bilirubin, INR)



Akciğer grafisi



Böbrek fonksiyon testleri (Kreatinin, GFR)



İmmünglobulinler (B hücreye yönelik tedavi verilen hastalarda)

BAĞIŞIKLAMA

Bakteri

✓ Pnömonokok

- **İnaktif aşılar** yeterli immün yanıt oluşturabilmesi için biyolojik ajan başlanmadan **en az 2 hafta önce**; **canlı aşılar** ise **en az 4 hafta önce** uygulanmalıdır
- Rituksimab veya belimumab kullanılacaksa inaktif aşılardan en az 4 hafta önce uygulanması gerekir.
- İnfluenza aşısı gibi belirli bir zaman aralığında uygulanması gereken aşılar için düşük etkinliğine rağmen aşı yapılmalı, biyolojik ajanın kesilmesinden sonra gerekirse bu doz tekrarlanmalıdır

Virüs

- Hepatit A
- Hepatit B
- İnfluenza

BAĞIŞIKLAMA

Bakteri

✓ Pnömonokok

- İmmünsüpresyon sırasında canlı aşılar kontrendikedir, inaktif aşılar da etkili olmayabilir.
- Eğer immünsüpresyon döneminde inaktif aşı yapılmak durumunda kalındıysa bu geçerli doz kabul edilmemeli ve immünsüpresyon kalktıktan sonra aşılanma programı gözden geçirilmelidir

Virüs

- Hepatit A
- Hepatit B
- İnfluenza

BAĞIŞIKLAMA

Biyolojik Ajan Kesildikten Sonra Aşılama Zamanı

- **Canlı aşılar** için güvenli bekleme süresi biyolojik ajanın 5 yarılanma ömrü kadardır. Bu süre **2 hafta ile 6 ay** arasında değişir.
- **İnaktif aşılar** için sadece rituksimab ve belimumab kesildikten sonra **en az 6 ay** geçmesi gerekir

	Aşıdan önce kesilmesi gereken zaman	Aşı yapıldıktan sonra başlanması için geçmesi gereken zaman
Glukokortikoid tedavi ≥ 20 mg/gün, ≥ 14 gün	1 ay	2-4 hafta
Glukokortikoid bolus tedavi	3 ay	2-4 hafta
Mefenoksat > 10.4 mg/kg/hafta	3 ay	2-4 hafta
Loflanomid	6-12 ay	2-4 hafta
Etanersept	2-12 hafta	1 hafta
Adalimumab	10-12 hafta	3 hafta
Serinimumab	10-12 hafta	1 hafta
Golimumab	8-12 hafta	3 hafta
Infliximab	6-12 hafta	3 hafta
Azetiosept	10-12 hafta	1 hafta
Tosilizumab	10-12 hafta	3 hafta
Ustekinumab	12-15 hafta	2 hafta
Anakinra	2 gün-3 ay	3 hafta
Kanakinumab	3 ay	3 hafta
Rituksimab	8 ay	1 ay
Belimumab	3 ay	1 ay



BAĞIŞIKLAMA

İmmünglobulin ve Aşı Uygulanma Zamanı

- İnaktif aşılar ile immünglobulin ürünleri aynı zamanda (farklı anatomik bölgelerden) veya herhangi bir süre aralığında verilebilir.
- Canlı aşılar, immünglobulin verilmesinden en az 2 hafta önce yapılmalı, yapılmak durumunda kalındıysa immünglobulin uygulamasından en az 8 ay sonra tekrarlanmalıdır



BAĞIŞIKLAMA

Biyolojik Ajan Kullanan Hastaların Aile Bireylerinin Aşılınması

- Canlı aşılar yapılacağı zaman dikkatli olunmalıdır
- Canlı aşı yapıldıysa immünsüprese hastadan yedi gün uzak durmalıdır
- İmmünsüprese hastanın çevresindekiler oral polio aşısı yaptırmamalı, inaktif polio aşısı uygulanmalıdır.
- Hastanın çevresindekiler rotavirüs aşısı yaptırmış ise, aşıdan sonraki 4 hafta boyunca el hijyenine dikkat edilmelidir.
- İmmünsüpresif hastalar, varisella ve zoster aşısı sonrası deri lezyonları gelişen yakınlarıyla, deri lezyonları iyileşene kadar temastan kaçınmalıdırlar
- Temas durumunda, immünsüprese hastaya immünglobulin ya da profilaktik antiviral verilmesi söz konusu olabilir



İNFLUENZA

Mevsimsel influenza aşısı

- Her yıl influenza sezonu başlamadan önce bir doz inaktif influenza aşısı (tercihen kuadrivalan aşı) uygulanmalıdır.
- Bazı biyolojik ajanları kullananlarda aşı yanıtı azalabilir.
- Kapalı ve kalabalık ortamlardan uzak durulmalı, el hijyeni sağlamaya özen gösterilmelidir.
- Aşılı veya aşısız olsun, biyolojik ajan kullanan bir kişi influenza olduğu kesin bilinen bir hasta ile yakın temas etmişse 48 saat içinde antiviral (oseltamivir) profilaksi başlanmalıdır



BAĞIŞIKLAMA

Tetanoz-difteri (Td) veya Tetanoz-difteri-aselüler boğmaca (Tdap) aşısı:

- Çocukluk çağı primer aşılmasını tamamlamış erişkinlere **her 10 yılda bir Td** rapellerinin yapılması önerilir
- Daha önce Tdap almamış erişkinlerin tek bir rapelinin Tdap olması tercih edilmelidir
- Tetanoz profilaksisi yapılması gereken bir yaralanma meydana gelirse, son 6 ay içinde belimumab ve rituksimab alan bir hastaya tetanoz immünglobulin ile pasif immünizasyon yapılmalıdır

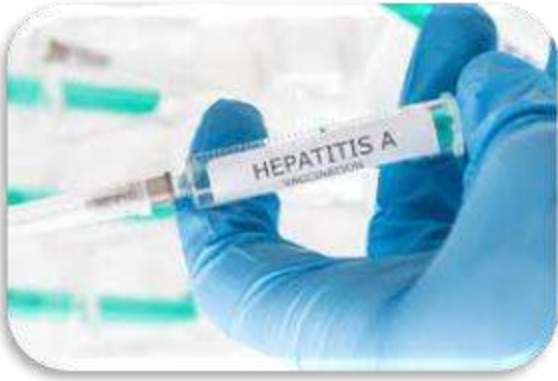
BAĞIŞIKLAMA



Hepatit B aşısı

- ✓ Serolojik olarak bağışıklık kanıtı olmayan hastalara **0, 1 ve 6. ayda** hepatit B aşısı önerilir
- ✓ Standart primer aşılama serisinin 3. dozu tamamlandıktan 1-2 ay sonra anti-HBs bakılmalıdır. Eğer yeterli antikor cevabı oluşmazsa tekrar aşılama yapılır.
- ✓ Bu hasta grubunda yeterli antikor cevabı alabilme olasılığını arttırmak için 0, 1, 2 ve 6. ayda olmak üzere 4 dozluk aşılama veya her biri çift doz olmak üzere 3 veya 4 doz aşılama alternatifleri uygulanabileceği konusunda uzman görüşleri bulunmaktadır

BAĞIŞIKLAMA



Hepatit A aşısı

- ✓ Serolojik olarak bağışıklık kanıtı olmayan hastalara 0 ve 6. ay şeklinde iki doz hepatit A aşısı yapılması ve ikinci doz aşıdan bir ay sonra antikor cevabına bakılması önerilir
- ✓ Yeterli yanıt alınamazsa aşılama tekrarlanır

BAĞIŞIKLAMA



Pnömonok aşısı

- ✓ Bir doz 13 valanlı konjuge aşı (PCV13) ve ardından en az 8 hafta sonra bir doz polisakkarit aşı (PPSV23) önerilir.
- ✓ Eğer önceden PPSV23 yapılmışsa; en az 12 ay sonra bir doz PCV13 ve en az 5 yıl sonra bir defa daha PPSV23 yapılır.
- ✓ 65 yaşından sonra bir doz rapel PPSV23 aşısı yapılması önerilir
- ✓ Behçet hastalarında patogeneizde de yer alan streptokok duyarlılığına bağlı olduğu düşünülen şekilde PPSV23 aşısı sonrası ciddi inflamatuvar sendrom geliştiğini bildiren küçük bir olgu serisi vardır
- ✓ Behçet hastalarında pnömokok aşısının yapılması veya yapılmaması konusunda öneri oluşturacak yeterli kanıt yoktur

ENFEKSİYONLARDAN KORUNMA

01	Hayvan teması	Dışkı ile kontamine olma potansiyeline sahip malzemelerle temastan kaçınılmalı Temas gerektiğinde eldiven kullanılmalı Hayvan dışkısı günlük olarak atılmalı
02	Et tüketimi	Çiğ etle temas ettikten sonra eller iyice yıkanmalı, çiğ etle temas eden mutfak yüzeyleri ve eşyaları yıkanmalı, Et tüketilmeden önce iyice pişirilmeli (En az 67°C'de) Etin ortasında "pembelik" olmamalı Kurutulmuş veya tütsülenmiş etlerin riskli olabileceği bilinmeli



ENFEKSİYONLARDAN KORUNMA



03	Meyve/sebze	Meyveler ve sebzeler tüketilmeden önce yıkanmalı
04	Su/süt	İçme suları arıtılmalı Pastörize edilmemiş süt veya sütten yapılan besinler tüketilmemeli Süt ve süt ürünleri 4°C veya daha soğukta saklanmalı
05	Güvenli Gıda Tüketimi	Çiğ istiridye ve midye yemekten kaçınılmalı
06	Güvenli Gıda Tüketimi	Açılmış sosis paketleri bir haftadan fazla, açılmamış paketler de iki haftadan fazla buzdolabında saklanmamalı

ENFEKSİYONLARDAN KORUNMA



Elleri yıka

2 dakika

Yiyeceklere dokunmadan
önce,sırasında,sonrasında



Yiyecekleri yıka

Su

Her yiyecek

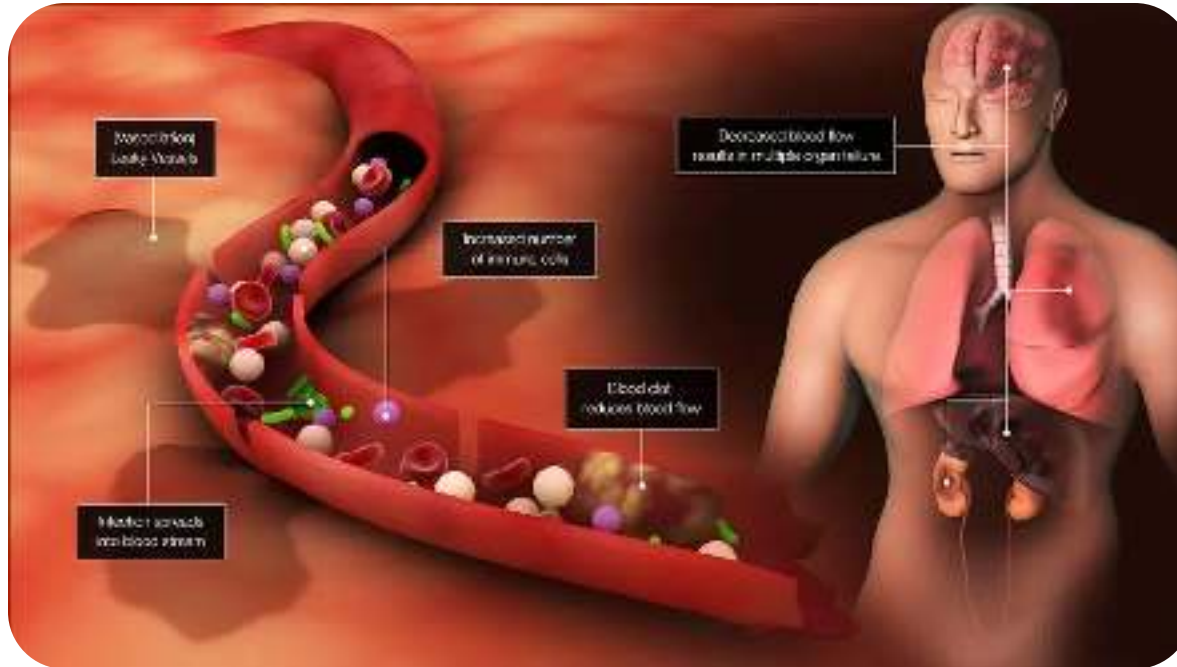


Yiyecekleri ısıt

60°

Mikroorganizmaların
eliminasyonu

SEPSIS



SEPSİS TARİHSEL TANIMI

Eti çürüten, pis kokular ve irinli yaralar
süreci “sipsi”(σηΐσις)

Hipokrat (460-370 BC)



Kanda çürüme, bozulma olması
ve ateşin birlikteliği

İbnî Sina (979-1037 BC)

Yara iyileşmesi için gerekli,
övgüye değer bir olay

Galen



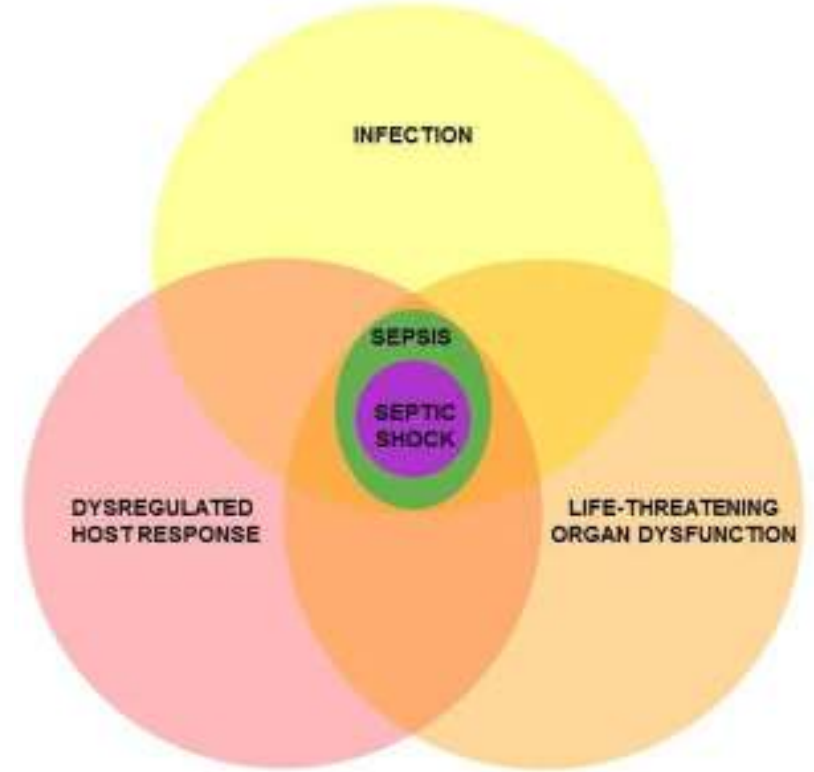
“Kan zehirlenmesi”

Pasteur (1822-1895)

SEPSİS



Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğudur



SEPTİK ŞOK

Sepsis Tedavisindeki Yenilikler

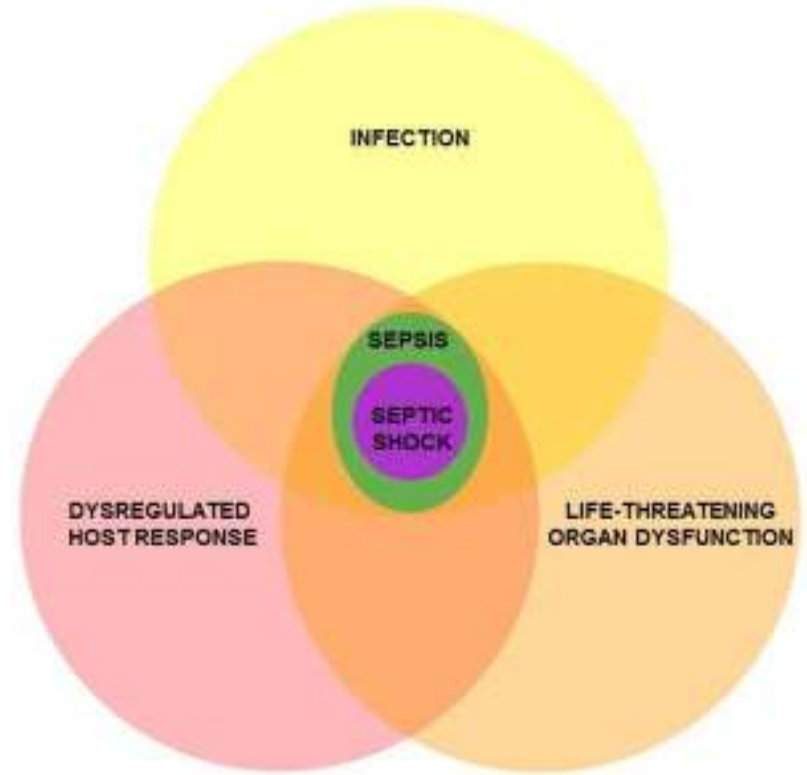
”

Sepsiste, yüksek ölüm oranına sahip dolaşımsal ve sellüler/metabolik anormalliklerin olduğu durumdur

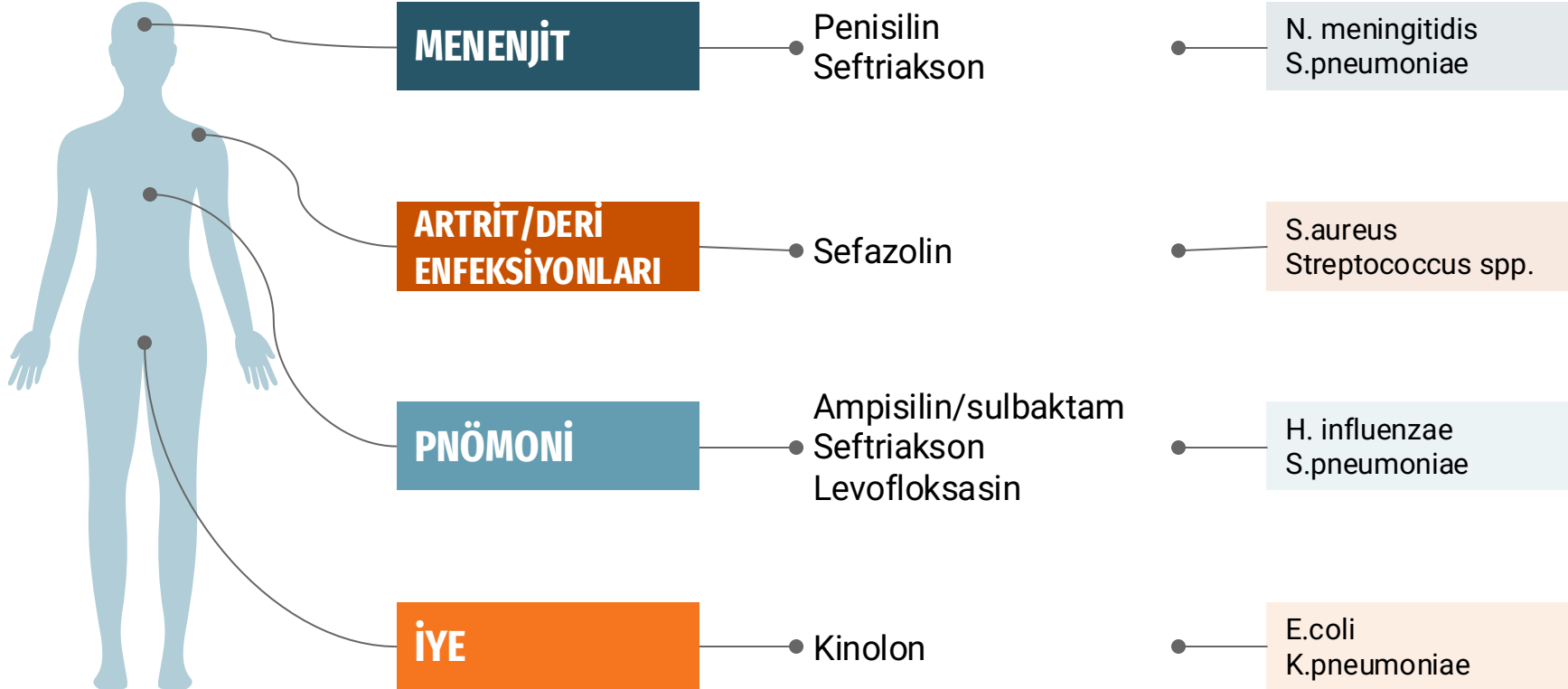
Yeterli sıvı tedavisine rağmen;

Dirençli **hipotansiyon** olması OAB ≥ 65 mmHg için vazopressör tedavi ihtiyacı
VE

Laktat seviyesinin > 2 mmol/L



ROMATOLOJİK HASTALIKLAR&ENFEKSİYONLAR



SEPSİS

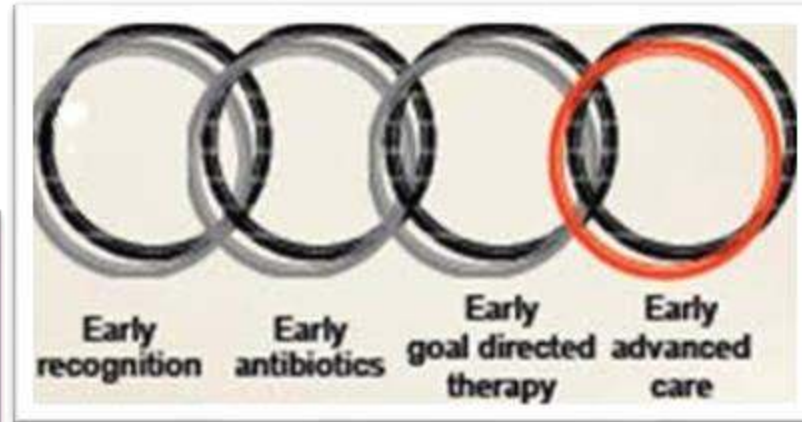
ÖLÜM ORANI > %25 !!!!
~>5 milyon ölüm



SEPSİS TEDAVİSİ



SEPSIS



Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study

Nur Baykara^{1*}, Halis Akalin², Mustafa Kemal Arslantaş³, Volkan Hancı⁴, Çiğdem Çağlayan⁵, Ferda Kahveci⁶, Kubilay Demirağ⁷, Canan Baydemir⁸, Necmettin Ünal⁹ and Sepsis Study Group

Abstract

Background: The prevalence and mortality of sepsis are largely unknown in Turkey, a country with high antibiotic resistance. A national, multicenter, point-prevalence study was conducted to determine the prevalence, causative microorganisms, and outcome of sepsis in intensive care units (ICUs) in Turkey.

Methods: A total of 132 ICUs from 94 hospitals participated. All patients (aged ≥ 16 years) present at the participating ICUs or admitted for any duration within a 24-h period (08:00 on January 27, 2016 to 08:00 on January 28, 2016) were included. The presence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), severe sepsis, and septic shock were assessed and documented based on the consensus criteria of the American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine (SCCM) in infected patients. Patients with septic shock were also assessed using the Sepsis-3 definitions. Data regarding demographics, illness severity, comorbidities, microbiology, therapies, length of stay, and outcomes (mortality during 30 days) were recorded.

Results: Of the 1499 patients included in the analysis, 237 (15.8%) had infection without SIRS, 152 (10.1%) had infection with SIRS, 269 (17.9%) had severe sepsis without shock, and 269 (17.9%) had septic shock. The mortality rates were higher in patients with sepsis compared to those without sepsis. The mortality rates were 12.0% for infection without SIRS, 15.9% for infection with SIRS, 20.1% for severe sepsis without shock, and 26.0% for septic shock. The most common isolated pathogens were *Acinetobacter* (16.9%), *Pseudomonas* (16.1%), and *Klebsiella* (15.8%). Carbapenem resistance was high in Turkish ICUs, which was not associated with a higher mortality risk. Age, acute physiology and chronic health evaluation II score at ICU admission, sequential organ failure assessment score on study day, solid organ malignancy, presence of severe sepsis or shock, *Candida* spp. infection, renal replacement treatment, and a nurse-to-patient ratio of 1:4 (compared with a nurse-to-patient ratio of 1:2) were independent predictors of mortality in infected patients.

Conclusions: A high prevalence of sepsis and an unacceptably high mortality rate were observed in Turkish ICUs. Although the prevalence of carbapenem resistance was high in Turkish ICUs, it was not associated with a higher risk for mortality.

Trial registration: ClinicalTrials.gov ID: NCT02402940. Date: August 13, 2017. Retrospectively registered.

Keywords: Intensive care; Sepsis; Carbapenem resistance; Point prevalence; Turkey



Ağır sepsiste %58, septik şokta %70 !!!

Tarama ve Erken Tedavi

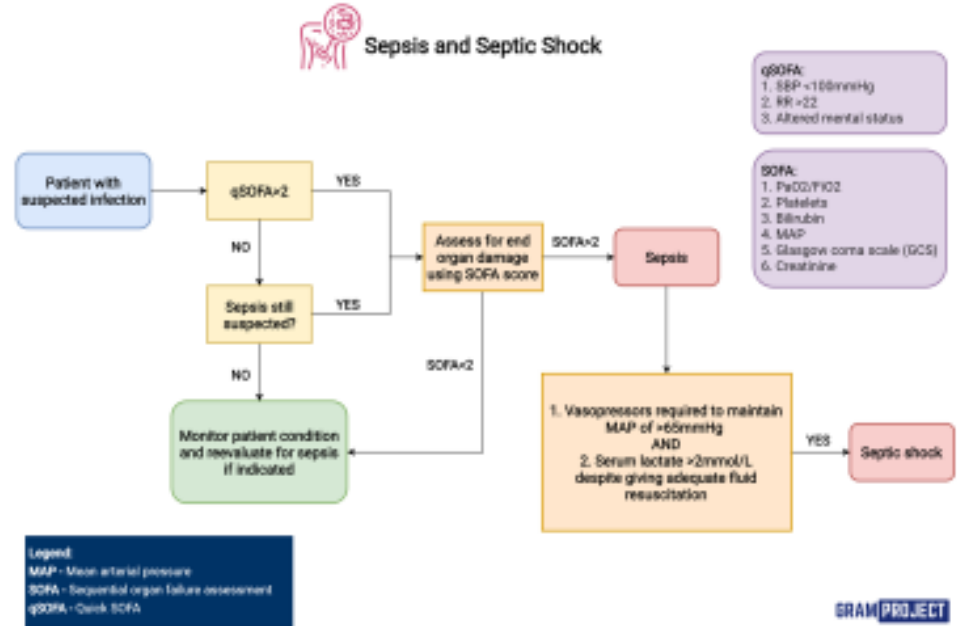
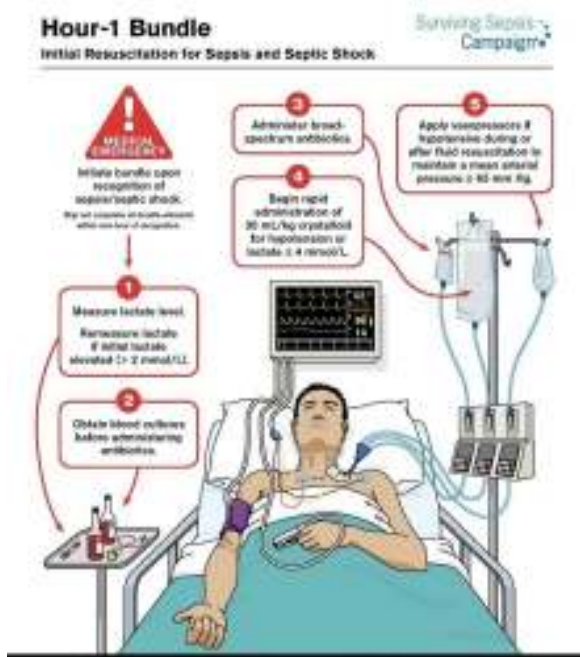
Sağlık sisteminde ve hastanelerde «Sepsise Müdahalede İyileştirme Programı» kapsamında, akut hastalığı olan yüksek riskli hastalarda ve cerrahi müdahale geçirmiş hastalarda tarama, erken tanı ve tedavi

Sepsise Müdahalede İyileştirme Programı

Sepsisin Taranması

Skor	SIRS	qSOFA	NEWS	MEWS
Değişkenler	Vücut ısısı Solunum sayısı Kalp hızı Beyaz küre	Solunum sayısı Sistolik kan basıncı Şuur değişikliği	Vücut ısısı Solunum sayısı Sistolik kan basıncı Şuur değişikliği Oksijen satürasyonu Kalp hızı Oksijen kullanımı	Vücut ısısı Solunum sayısı Sistolik kan basıncı Şuur değişikliği Oksijen satürasyonu Kalp hızı
Duyarlılık	Yüksek	Düşük	Yüksek	
Özgüllük	Düşük	Yüksek	Yüksek	

Sepsis Müdahalede İyileştirme Programı



Başlangıç Müdahalesi

- Sepsis ve septik şok tıbbi acildir. ACİL MÜDAHALE gerektirir
- Zamanında ve etkin sıvı resüsitasyonu (30 mL/kg-ilk 3 saatte) kritiktir
- Sıvı resüsitasyonunda dinamik parametreler kullanılmalıdır
- Sıvı tedavisine, damar içi sıvı hacmi ve organ perfüzyon bulgularına göre devam edilmelidir

Başlangıç Müdahalesi

Hastanın Hızla Değerlendirilmesi

- ✓ Anamnez
- ✓ Fizik muayene
- ✓ Akut hastalığın hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan nedenlerine yönelik testler
- ✓ Sepsisi taklit edebilen akut durumlar için acil tedavi

Mümkünse 3 saat içinde tamamlanmalıdır





Antibiyotik Zamanlaması

Şok var

Şok yok

Sepsis kesin
veya muhtemel

Antibiyotikleri hemen başla, ideali 1 saat içinde

Sepsis olası

Antibiyotikleri hemen başla,
ideali 1 saat içinde

Akut hastalığa neden olan
enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlerin
HIZLA değerlendirilmesi

Eğer enfeksiyon düşünülüyorsa,
antibiyotikleri 3 saat içinde

Enfeksiyon Tanısı

- Antimikrobiyal tedavi başlamadan önce uygun mikrobiyolojik kültürler alınmalı
- Enfeksiyon dışı nedenler araştırılmaya devam edilmeli, günlük antibiyotik tedavisi değerlendirilmeli ve antibiyotik de-eskalasyonu veya kesilmesi yapılmalı
- Antibiyotik tedavisi başlamada, tek başına prokalsitonin kullanımı önerilmemektedir

Increasing rates of extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in uncomplicated and complicated acute pyelonephritis and evaluation of empirical treatments based on culture results

Bircan Kayaaslan¹ · Zeynep Oktay² · Imran Hasanoglu¹ · Ayse Kaya Kalem¹ · Fatma Eser¹ · Muge Ayhan² · Rahmet Guner¹

Received: 19 August 2021 / Accepted: 30 November 2021 / Published online: 3 January 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Increasing rates of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* and *K. pneumoniae* over time made empirical treatment complicated. Knowing local antimicrobial resistance patterns of common pathogens can make it easier to decide on empirical antibiotics. We aimed to investigate the prevalence and risk factors of ESBL positivity of *E. coli* and *K. pneumoniae* strains in uncomplicated and complicated pyelonephritis acquired in community and healthcare associations and to evaluate the impact of ESBL positivity on treatment outcomes. The study was conducted in two hospitals in the study area. The prevalence of ESBL positivity was 57.5% in community-acquired and 73.5% in healthcare-associated pyelonephritis.

Being of healthcare-associated infection, previous antibiotic use, and presence of urinary catheters were independent risk factors for ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* (P 0.009, <0.001 , and 0.024, respectively). The treatment inappropriateness was mostly associated with use of ceftriaxone (56.3%) ($P < 0.001$). Treatment has escalated in 41.5% of ceftriaxone-initiated patients, in only 8.8% and 9.5% ertapenem and piperacillin-tazobactam-initiated patients, respectively. ESBL-production rates are quite high even in community-acquired infections. The use of broad-spectrum antibiotics covering ESBL-producing pathogens to increase the appropriateness of empirical treatment and then narrowing treatment based on culture results appears a better and life-saving choice.

**ESBL pozitifliği toplum kaynaklı
piyelonefritte %57.5, SHİE'lerde %73.5**

ANTİMİKROBİYAL YÖNETİŞİM

TEDAVİ ÖNCESİ

- ✓ Lokal duyarlılık bilinmeli
- ✓ Hastaya ait risk faktörleri (kateter, immünsüpresyon, kolonizasyon, vb)
- ✓ Olası patojenler değerlendirilmeli
- ✓ Ateş düşürücü olarak antib kullanılmamalı
- ✓ Hızlı tanı

TEDAVİ SIRASINDA

- ✓ PD/PK özellikler bilinmeli
- ✓ Odak kontrolü yapılmalı
- ✓ Klinik bulgular ve kültürler günlük değerlendirilmeli
- ✓ Antibiyotikler uygun zamanda kesilmeli ve de-eskalasyon yapılmalı

AMPİRİK TEDAVİDE HANGİ ANTİMİKROBİYAL?

- ✓ Çok ilaca dirençli Gram negatif bakteri için risk var mı?
- ✓ MRSA için risk var mı?
- ✓ Mantar enfeksiyonu için risk var mı?
- ✓ Viral enfeksiyon mu?



KAYNAK KONTROLÜ

- ✓ Kaynak kontrolü temel prensiptir
- ✓ En kısa sürede (6-12 saatte) yapılmalıdır
 - ✓ Apse drenajı
 - ✓ Enfekte yabancı cismin çıkarılması
 - ✓ Mikrobiyal kontaminasyonun kontrolü



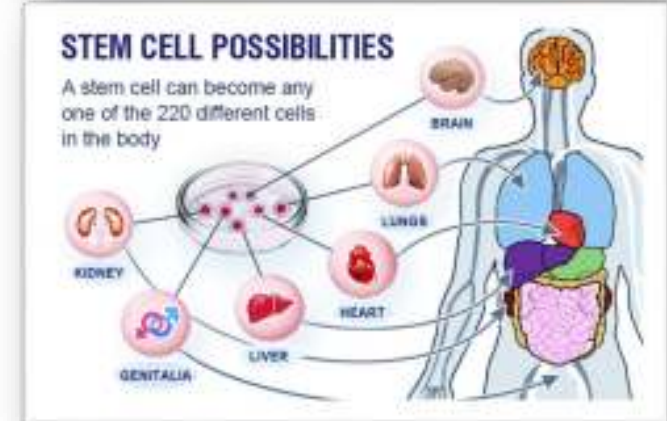
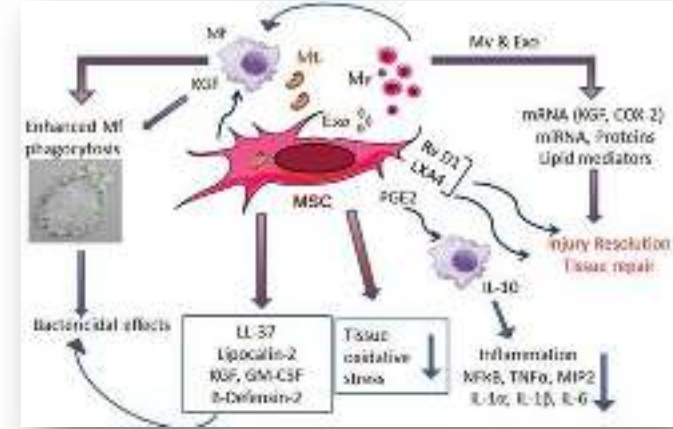
YENİ TEDAVİLER



YENİ TEDAVİLER

KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

- ✓ Konak bağışıklık yanıtını yeniden programlayarak, mikroorganizmaya bağışıklık yanıtı oluşurken konakçıda doku hasarını önler
- ✓ Doku tamiri ve restorasyonu yapar
- ✓ Organ hasarını önler ve restorasyon yapar
- ✓ Makrofaj fagositozunu ve antimikrobiyal peptidleri artırarak bakterisidal kapasiteyi artırır



Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: a meta-analysis of preclinical studies



Xue-Yi Sun[†], Xian-Fei Ding[†], Huo-Yan Liang, Xiao-Juan Zhang, Shao-Hua Liu, Bing-Han, Xiao-Guang Duan and Tong-Wen Sun^{*}

Abstract

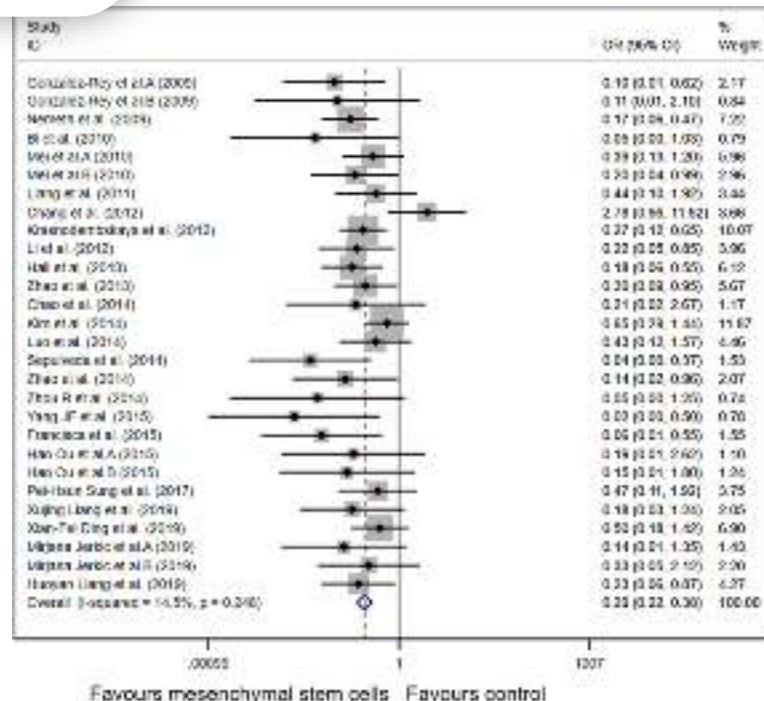
Background: Multiple studies have reported that mesenchymal stem cell (MSC) therapy has beneficial effects in experimental models of sepsis. However, this finding remains inconclusive. This study was performed to systematically determine the connection between MSC therapy and mortality in sepsis animal models by pooling and analyzing data from newly published studies.

Methods: A detailed search of related studies from 2009 to 2019 was conducted in four databases, including MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, and Web of Science. After browsing and filtering out articles that met the inclusion criteria for statistical analysis, the inverse variance method of the fixed effects model was used to calculate the pooled odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs).

Results: Twenty-nine animal studies, including 1266 animals, were identified. None of the studies was judged to have a low risk of bias. The meta-analysis demonstrated that MSC therapy was related to a significantly lower mortality rate (OR 0.29, 95% CI 0.22–0.38, $P < 0.001$). Subgroup analyses performed based on the MSC injection dose ($< 1.0 \times 10^6$ cells, OR = 0.34, 95% CI 0.20–0.56, $P < 0.001$; 1.0×10^6 cells, OR = 0.24, 95% CI 0.16–0.35, $P < 0.001$) and injection time (< 1 h, OR = 0.24, 95% CI 0.13–0.45, $P < 0.001$; 1 h, OR = 0.28, 95% CI 0.17–0.46, $P < 0.001$) demonstrated that treatment with MSCs significantly reduced the mortality rate of animals with sepsis.

Conclusion: This up-to-date meta-analysis showed a connection between MSC therapy and lower mortality in sepsis animal models, supporting the potential therapeutic effect of MSC treatment in future clinical trials. The results in this study contradict a previous meta-analysis with regards to the ideal dose of MSC therapy. Thus, further research is required to support these findings.

Keywords: Mesenchymal stem cell therapy, Sepsis, Meta-analysis, Preclinical studies



The Effect of Mesenchymal Stromal Cells on the Mortality of Patients with Sepsis and Septic Shock: A Promising Therapy

Emine Alp ¹, Zeynep Burcin Gonen ², Kursat Gundogan ³, Aliye Esmaglu ⁴,
Leylagul Kaynar ⁵, Aysun Cetin ⁶, Musa Karakukcu ⁷, Mustafa Cetin ⁵,
Gamze Kalin ⁸ and Mehmet Doganav ⁹

Purpose. Sepsis and septic shock are the major causes of death in intensive care units. This study aimed to evaluate the clinical safety and efficacy of mesenchymal stem cells (MSCs) in sepsis and septic shock patients. *Methods.* Ten patients were enrolled in the study. Adipose-derived MSC infusions were given ($1 \times 10^6/\text{kg}$, on the 1st, 3rd, 5th, 7th, and 9th days of therapy) together with standard therapy. Before the MSC applications, blood samples were collected for cytokine assessment (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10). The clinical and laboratory improvements were recorded and compared with control groups selected retrospectively. The clinical trial was registered on 16.03.2022 with the registration number NCT05283317. *Results.* In the study group, the ages of patients ranged from 22 to 68 years, and APACHE II scores ranged from 14 to 42. In the control group, ages ranged from 22 to 80 years and their APACHE II scores were between 14–35. The survival rate in the study group was 100% on the 14th day whereas it was 70% on the 28th day. A significant decrease in the SOFA score (adjusted), clinical, and laboratory improvements were observed during the MSC administration. However, no significant cytokine level changes were observed. In the control group, the survival rate of 20 patients was 70% on the 14th day, whereas 60% was on the 28th day. While deaths were observed in the control group in the first week of treatment, deaths in the MSCs group were observed between the 15th and 28th days. *Conclusion.* MSCs treatment may have a positive impact on the survival rates of sepsis during the early phase. However, further randomized controlled studies with a large group of patients are needed. *Trial Registration.* This trial is registered with ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05283317.

The Effect of Mesenchymal Stromal Cells on the Mortality of Patients with Sepsis and Septic Shock: A Promising Therapy

Emine Alp ¹, Zeynep Burcin Gonen ², Kursat Gundogan ³, Aliye Esmaglu ⁴,
Leylagul Kaynar ⁵, Aysun Cetin ⁶, Musa Karakukcu ⁷, Mustafa Cetin ⁵,
Gamze Kalin ⁸ and Mehmet Doganav ⁹

Table 1: The clinical characteristics of the mesenchymal stromal cell (MSC) transplantation and comparison groups.

	MSC transplantation group (n=10) n (%)	Control group (n=30) n (%)	P
Baseline characteristics			
Age, median (min-max)	51 (22-81)	60 (22-90)	0.018
Male gender	5 (50.0)	15 (50.0)	0.775
Chronic diseases	7 (70.0)	17 (56.66)	0.653
APACHE II score, median (min-max)	27 (14-42)	26 (14-35)	0.775
SOFA score, median (min-max)	5 (2-10)	11 (4-18)	0.000
Qualifying organ failure, n (%)			
Respiratory failure	4 (40.0)	1 (3.3)	0.032
Renal failure	5 (50.0)	4 (13.3)	0.060
Congestive failure	1 (10.0)	2 (6.6)	0.555
Organ hypoperfusion	3 (30.0)	11 (36.6)	0.100
Baseline serum values (approximation)			
Red blood cells (g/dL) median (min-max)	14.0 (12.1-15.8)	13.0 (10.25-15.7)	0.004
Hemoglobin platelets (10 ⁹ /L) median (min-max)	194.0 (110-300)	191.0 (120-300)	0.953
Urea nitrogen (g/dL) median (min-max)	11 (7-30)	14 (7-14.7)	0.711
Albumin uretericretinase (A/C) median	49 (14-178)	34 (12-130)	0.255
Lactic (mmol/L) median (min-max)	1.42 (0.52-3.17)	1.69 (1.10-3.55)	0.280
Infectious source n (%)			
Lung	2 (20.0)	12 (40.0)	
Urinary	5 (50.0)	5 (16.6)	
Intraabdominal	3 (30.0)	5 (16.6)	0.062
Contaminated catheter	1 (10.0)	0 (0.0)	
Unknown	1 (10.0)	0 (0.0)	
ICU length of stay (median)	26 (16-51)	10 (5-22)	0.000
Hospital length of stay (median)	28 (16-51)	18 (5-40)	0.005
Clinical outcomes			
Mortality, n (% 95% CI)			
14 day	1 (10.0)	6 (20.0)	0.142
28 day	5 (50.0)	6 (20.0)	0.300

The Effect of Mesenchymal Stromal Cells on the Mortality of Patients with Sepsis and Septic Shock: A Promising Therapy

Emine Alp ¹, Zeynep Burcin Gonen ², Kursat Gundogan ³, Aliye Esmaglu ⁴,
Leylagul Kaynar ⁵, Aysun Cetin ⁶, Musa Karakukcu ⁷, Mustafa Cetin ⁵,
Gamze Kalin ⁸ and Mehmet Doganav ⁹

TABLE 3: Cytokine levels and laboratory results of the patients in the ADMSC group.

	Treatment days					P
	0	1	3	5	7	
Cytokines						
IL-2	42.1 (28.5–304.9)	76.0 (25.2–279.3)	71.8 (40.0–273.6)	59.0 (15.4–243.4)	59.3 (45.0–258.0)	0.516
IL-4	418.4 (4.3–2597.5)	298.8 (0.9–2639.8)	210.0 (54.2–2390.8)	280.8 (24.6–2602.5)	417.5 (25.4–2716.7)	0.404
IL-10	18.5 (0.4–81.7)	19.2 (9.6–84.3)	15.9 (0.9–79.9)	13.8 (8.2–83.0)	13.4 (7.5–89.9)	0.647
TNF- α	105.5 (35.2–557.7)	136.5 (68.7–564.8)	140.6 (59.1–549.5)	123.7 (59.1–612.7)	99.0 (8.7–545.4)	0.416
IF- γ	150.1 (82.2–814.6)	166.0 (101.9–956.7)	169.9 (109.5–953.7)	172.2 (73.7–1029.4)	181.4 (85.5–992.5)	0.275
Laboratory results						
CRP (mg/mL)	207 (32–334)	129 (99–279)	96 (46–217)	82 (20–275)	75 (17–208)	0.028
PCT (mg/mL)	3.6 (0.7–100.0)	3.1 (1.2–50.0)	2.8 (1.3–10.0)	2.2 (0.5–100.0)	1.6 (0.5–56.0)	0.641
WBC (μ L)	17100 (3070–41800)	14840 (2750–39470)	12715 (2820–46570)	11190 (1990–40310)	11440 (2210–36940)	0.045
Lactate (mmol/L)	1.43 (0.82–3.17)	1.40 (1.09–2.20)	1.33 (0.99–2.29)	1.30 (0.63–2.84)	1.30 (0.80–4.84)	0.170
SOFA score (adjusted)	3.02 $\pm$ 0.84	2.7 $\pm$ 0.83	2.48 $\pm$ 0.75	1.99 $\pm$ 1.08	2.2 $\pm$ 0.78	0.027** adjusted

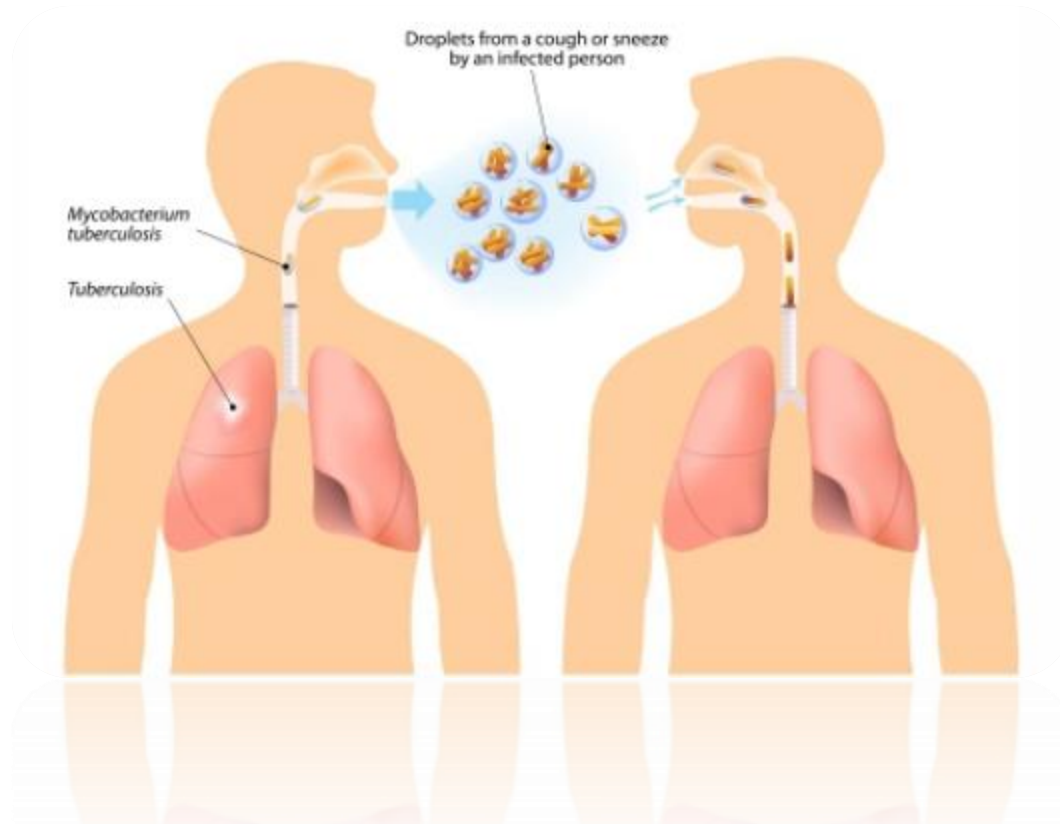
YENİ TEDAVİLER

KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

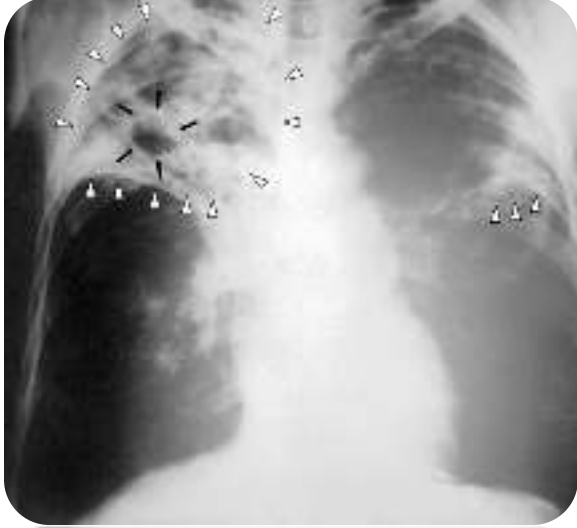
- ✓ Ümit verici sonuçlar var
- ✓ ANCAK randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç var



TÜBERKÜLOZ



TÜBERKÜLOZ



- Romatolojik hastalarda TB gelişme riski 9.5-40 kat artmıştır
- Biyolojik ajanların kullanımı da TB riskini artırmaktadır
- Biyolojik ajanlar TB'e karşı etkilerini T lenfositler, NK hücreler, makrofajlar, dentritik hücreler, CD4 hücrelerine etki ederek IFN-gama, TNF-alfa, IL-12, IL-23, IL-6, IL-17 ve IL-1 β sitokinleri aracılığıyla yapmaktadır
- Anti-TNF kullanan hastalarda TB, sıklıkla ilk 18 ay içinde görülmektedir

TÜBERKÜLOZ

LTBE Taraması

- Tüberküloz gelişme riskinin belirlenmesi için LTBE varlığı araştırılmalıdır
- LTBE tanısı için, altın standart bir tanı yöntemi bulunmamaktadır
- LTBE taraması için interferon gama salınım testleri (IGST) ve/veya tüberkülin deri testi (TDT) kullanılmaktadır
- İmmünsüprese hastalarda TDT ve IGST testlerine yanıt yeteneği azaldığından bu testlerin duyarlılığı düşmektedir
- Her iki test de aktif tüberküloz tanısında düşük öngörüye sahiptir



TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ



BCG'lilerde

0-5 mm*

Negatif kabul edilir

6-14 mm*

Negatif kabul edilir (BCG'ye ya da TDM**'lere bağlı olabilir)

15 mm ve üzeri

Pozitif kabul edilir

BCG'sizlerde

0-5 mm*

Negatif kabul edilir

6-9 mm*

Negatif kabul edilir (TDM'lere bağlı olabilir)

10 mm ve üzeri

Pozitif kabul edilir

Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir

TÜBERKÜLOZ

Isoniazid*	5 mg/kg (maksimum 300 mg) PO 6-9 ay
Rifampisin	10 mg/kg (maksimum 600 mg) PO 4 ay
Isoniazid ve rifampisin	Isoniazid 5 mg/kg (maksimum 300 mg) PO 3 ay Rifampisin 10 mg/kg (maksimum 600 mg) PO 3 ay
Isoniazid ve rifapentin	Isoniazid 3 ay boyunca haftada bir kez DGT** ile 15 mg/kg, maksimum 900 mg PO Rifapentin 3 ay boyunca haftada bir kez DGT** ile 50 kg ve üzeri için maksimum 900 mg PO 32-49 kg ise dozu 750 mg

*TNF-alfa blokörü ya da diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlarda 9 ay

TÜBERKÜLOZ

Tuberculosis risk in patients with rheumatologic disease treated with biologic drugs

Emine ARGÜDER¹ (ID)
Güniz YANIK
ÖSTÜNER² (ID)
Remzi EKİCİ² (ID)
Hatice KILIÇ¹ (ID)
Şükran ERTEN³ (ID)
Ayşegül KARALEZLİ¹ (ID)

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Clinic of Internal Medicine, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

⁴ Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵ Department of Rheumatology, Faculty of Medicine Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

⁶ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatizma Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tuberk Toraks 2020;68(3):236-244

Results: The median age of all patients was 48 (min-max: 19-80). 283 patients (61.3%) were female and 178 (38.7%) were male. The most common diseases were ankylosing spondylitis (67.2%), rheumatoid arthritis (26%) and psoriatic arthritis (5.2%). Anti-TNF treatments were given to 85.2% of all cases and other biologic treatments were given to 14.8%. Tuberculin skin test was applied to 429 patients and 70.4% positivity was found. Quantiferon-TB test was applied to 93 patients and 20.4% positivity was found. 320 patients were treated for LTBI due to positive tuberculin skin test and/or positive quantiferon-TB test. TB was developed in only one patient out of 393 patients who were treated with anti-TNF treatments and the the prevalence of TB development was found 255/100.000.

Table 1. The features of rheumatoid patients according to gender

	Total (n= 461)	Female (n= 283)	Male (n= 178)	P
Age (mean $\pm$ SD)	47.45 $\pm$ 11.25	49.73 $\pm$ 11.72	43.81 $\pm$ 11.16	< 0.001
Disease duration (years) (mean $\pm$ SD)	12.55 $\pm$ 7.17	11.32 $\pm$ 6.75	13.58 $\pm$ 7.59	0.002
The frequency of rheumatic disease (n%)				
Ankylosing spondylitis	310 (67.2)	186 (65.7)	124 (69.3)	< 0.001
Rheumatoid arthritis	120 (26.0)	105 (37.1)	15 (8.4)	< 0.001
Psoriatic arthritis	24 (5.2)	16 (5.7)	8 (4.5)	0.862
Familial Mediterranean fever	11 (2.4)	7 (2.5)	4 (2.2)	0.137
Bornholm's disease	6 (1.3)	5 (1.8)	1 (0.5)	0.225
Sjögren's syndrome	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.5)	0.523
Systemic lupus erythematosus	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.5)	0.523
Biologic treatments used for rheumatological disease				
Anti-TNF treatments	393 (85.2)	225 (79.5)	168 (94.4)	< 0.001
Other biologic treatments	68 (14.8)	58 (20.5)	10 (5.6)	< 0.001

Table 2. The result of TST, Quantiferon-TB test, Chest X-ray findings and treatment of LTBI

	Total n= 461	n	%
Tuberculin skin test (n= 429)			
0-4 mm (negative)	127		29.6
≥ 5 mm (positive)	302		70.4
Quantiferon-TB test (n= 93)			
Negative	74		79.6
Positive	19		20.4
Chest X-ray findings (n= 461)			
Normal	455		98.9
Minimal changes	6		1.1
Isotonic prophylaxis			
Yes	319		69.2
No	138		29.8
Received rifampin due to high liver function test	1		0.2
Continued treatment due to raised liver	1		0.2
TB treatment as usual	1		0.2
TB treatment as a child	1		0.2

TÜBERKÜLOZ

QuantIFERON®-TB Gold In-Tube test can be used for screening latent tuberculosis before biological treatment in a Bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccinated country: the HUR-BIO single-center real-life results

Emrah Seyhioğlu¹ · Oğuz Abdullâh Uyaroğlu¹ · Abdulsamet Erden² · Levent Kiliç³ · Ömer Karadağ³ · Ali Akdoğan² · Sule Apras Bilgen² · İhsan Ertenli² · Sedat Kıraz² · Umut Kalyoncu²

Clinical Rheumatology (2021) 40:2027–2035

Received: 12 May 2020 / Revised: 13 September 2020 / Accepted: 5 October 2020 / Published online: 15 October 2020
© International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 2020

Abstract

Objectives The Turkish population is vaccinated with Bacille Calmette-Guérin (BCG), and the BCG vaccination decreases the specificity of the tuberculin skin test (TST). The purpose of this study was to investigate the incidence of active tuberculosis (TBC) among rheumatic patients who were screened only with the QuantiFERON® TB Gold In-Tube (QFT-GIT) test for latent TBC prior to biological treatment.

Methods The Hacettepe University Biological Database (HUR-BIO) was used for latent TBC assessment. Consecutive patients were evaluated from July 2015 to October 2016 by a questionnaire that included the patients' demographic characteristics, treatment history, and symptoms of active TBC. A total of 664 patients were interviewed by physicians. TBC statuses of the 671 non-interviewed patients were checked from the Turkish National Tuberculosis Registry records. Mean TBC incidence per year was calculated for anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) agents.

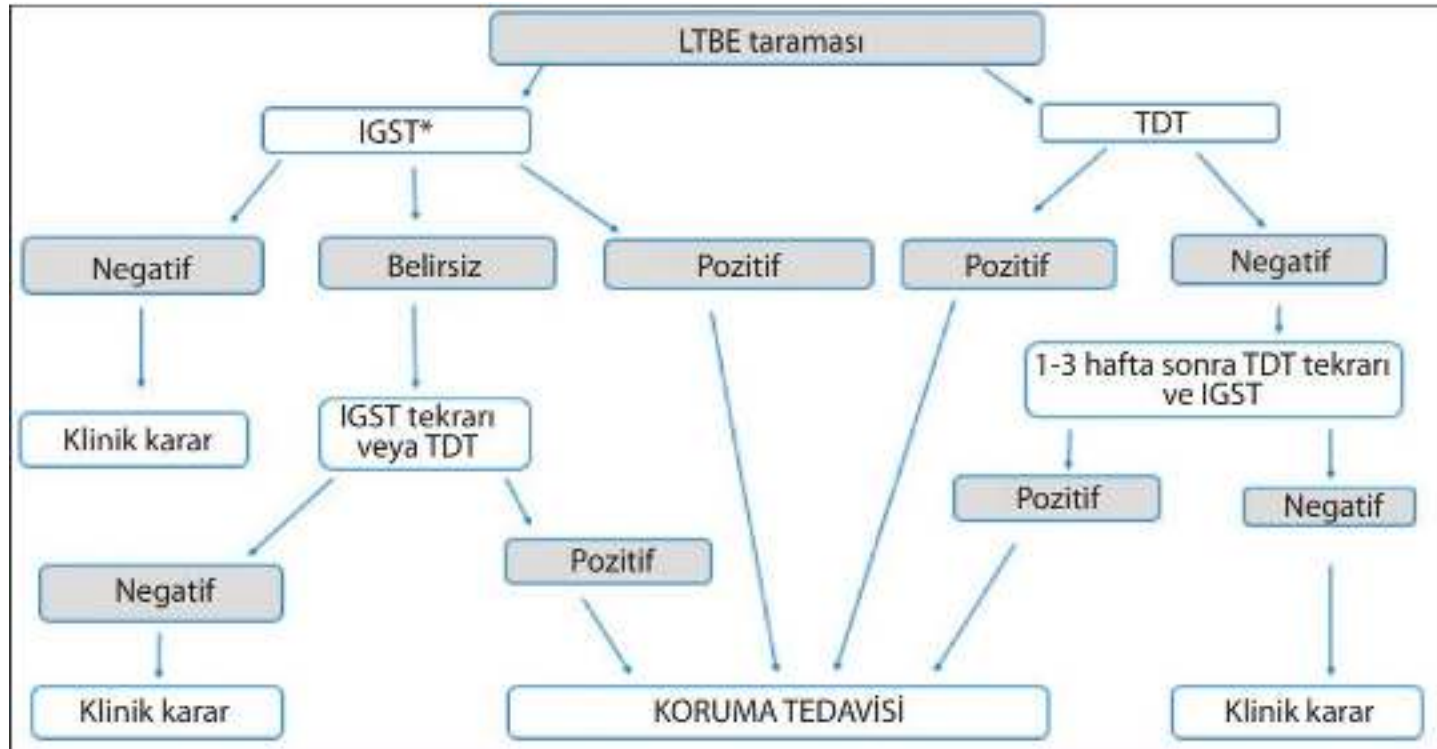
Results A total of 1335 (58.2% female) patients with the mean age of 44.2 ± 12.9 years were included. Of the patients, 836 (62.6%) had spondyloarthritis, 432 (32.4%) had rheumatoid arthritis, and 67 (5%) had other rheumatologic diseases. The total biological drug exposure was 2292 patient-years (2043 patient-years for anti-TNF- α , 249 patient-years for non-TNF- α inhibitors). Positive and indeterminate QFT-GIT results were found in 258 (19.3%) and 23 (1.7%) patients, respectively. The median follow-up time after the onset of biological agent was 19.4 months (IQR = 29.5). Pulmonary TBC was found in 3 (0.2%) of the 1335 patients. The annual incidence of TBC was 147/100,000 patient-years for all TNF- α inhibitors (249/100,000 and 123/100,000 patient-years for QFT-GIT-positive and negative patients, respectively).

Conclusions TBC incidence increased by nearly seven times the Turkish national TBC incidence. The QFT-GIT Test appears acceptable to determine latent TBC before biological agent use. Consequently, the QFT-GIT Test can be appropriately used in BCG-vaccinated countries.

Table 3 Incidence of active tuberculosis in the patients screened with the QFT-GIT before biological treatment

	Incidence of active tuberculosis infection
TNF- α inhibitors – general	
Cumulative frequency	246/100,000 patient
Average annual frequency	147/100,000 patient-years
TNF- α inhibitors – specific	
Infliximab	237/100,000 patient-years
Etanercept	163/100,000 patient-years
Adalimumab	154/100,000 patient-years
According to the QFT-GIT results	
Positive	249/100,000 patient-years
Negative	123/100,000 patient-years

TÜBERKÜLOZ



TÜBERKÜLOZ



- Biyolojik ajan kullanan ve LTBE saptanmayan hastalara TB yönünden **anamnez, fizik muayene, radyoloji ile 6 ayda bir ve IGST/TDT ile yıllık** takip önerilir.
- LTBE tedavisi alan hastalarda ise IGST/TDT tekrarı gerekli değildir; **anamnez, fizik muayene, radyoloji ile 6 ayda bir** değerlendirme önerilir
- Anti-TNF tedavi kesildikten sonra TB riski devam edebilir. Bu nedenle hastaların TB yönünden en az 6 ay daha takip edilmesi uygundur.

TÜBERKÜLOZ

LTBE Tedavisi Alanlarda Biyolojik Ajan Kullanılması



- Latent TB enfeksiyonu tedavisi **en az bir ay kullanıldıktan sonra** biyolojik ajan başlanması önerilmektedir
- Tedaviye başlama zamanı hastaya göre bireyselleştirilebilir

TÜBERKÜLOZ

Biyolojik Ajan Kullanımı Sırasında Aktif Tüberküloz Gelişmesi

- Biyolojik ajan kullanan hastalarda aktif TB hastalığı tanısı konulduğunda; biyolojik ajanın kesilmesi ve aktif TB tedavisine gecikmeden başlanması önerilmektedir
- Aktif TB sırasında biyolojik ajanların kesilmesiyle hastada paradoksal olarak kötüleşme görülebileceği akılda tutulmalıdır.
- Aktif TB hastalarında biyolojik ajan tedavisine yeniden başlanma zamanı tartışmalı olmakla birlikte, **ideal olan tüberküloz tedavisi tamamlandıktan sonra biyolojik ajanların** uygulanmasıdır



Re-initiation of biologics after the development of tuberculosis under anti-TNF therapy

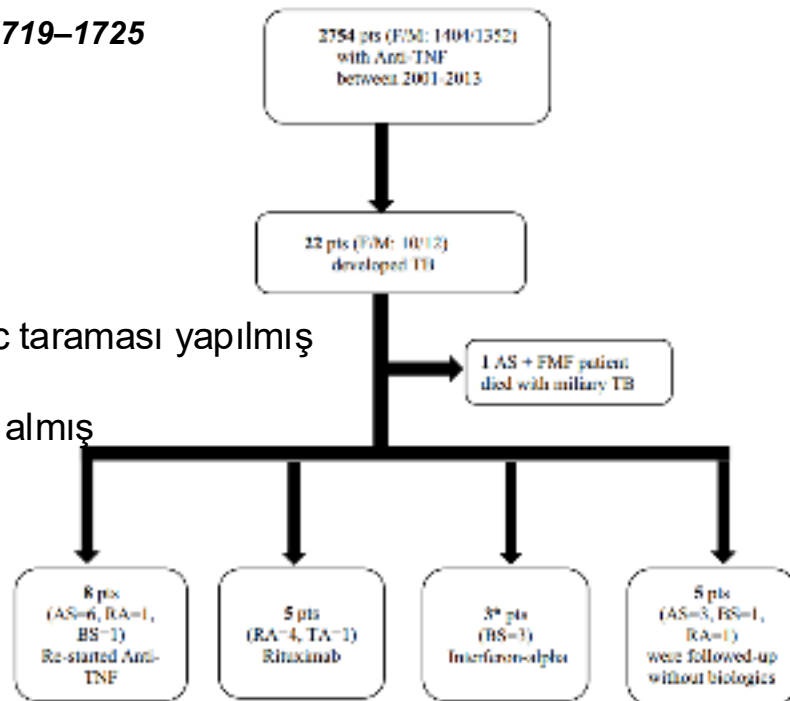
Yesim Ozguler¹ · Gulen Hatemi¹ · Serdal Ugurlu¹ · Emire Seyahi¹ ·
Melike Melikoglu¹ · Sermin Borekci² · Ersan Atahan² · Gul Ongen² ·
Vedat Hamuryudan¹

Rheumatol Int (2016) 36:1719–1725

Table 1 Baseline characteristics of 22 patients

Sex (F/M)	10/12
Mean age ± SD	38.4 ± 13.2
Underlying rheumatic disease	
Ankylosing spondylitis	10 (45 %)
Rheumatoid arthritis	6 (27 %)
Behçet's syndrome	5 (23 %)
Takayasu arteritis	1 (5 %)
Mean disease duration at diagnosis of TB ± SD	10.6 ± 7.8 years
INH prophylaxis for 9 months	7/22
Median duration of anti-TNF (IQR)	32.7 (6.6–48.7) months
Type of anti-TNFs	
Infliximab	16 (72 %)
Adalimumab	3 (14 %)
Etanercept	3 (14 %)
Mean duration of anti-TB treatment (SD)	8.7 ± 3.5 months

22 hastanın 20'sine Tbc taraması yapılmış
11 hasta LTBE ancak
7 hasta INH profilaksisi almış



Pneumocystis jirovecii



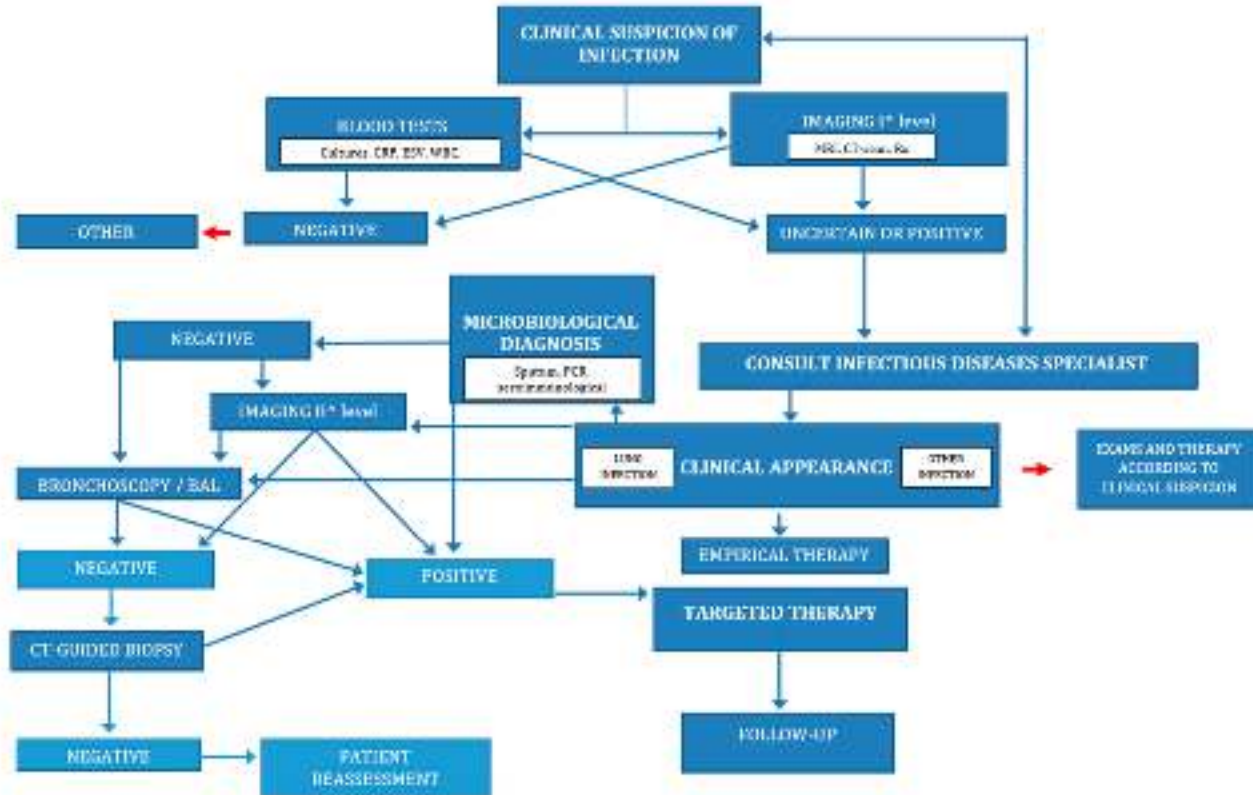
- P. jirovecii bağıışıklığı baskılanmış hastalarda hayatı tehdit eden pnömoniye (PCP) neden olabilen fırsatçı bir etkindir
- Rituksimab ile eş zamanlı immünsüpresan kullanan hastalarda (örn. 4 hafta süre ile prednizon 20 mg/gün) PCP profilaksisi önerilebilmektedir.
- Diğer biyolojik ajanlar için öneri yoktur

CMV

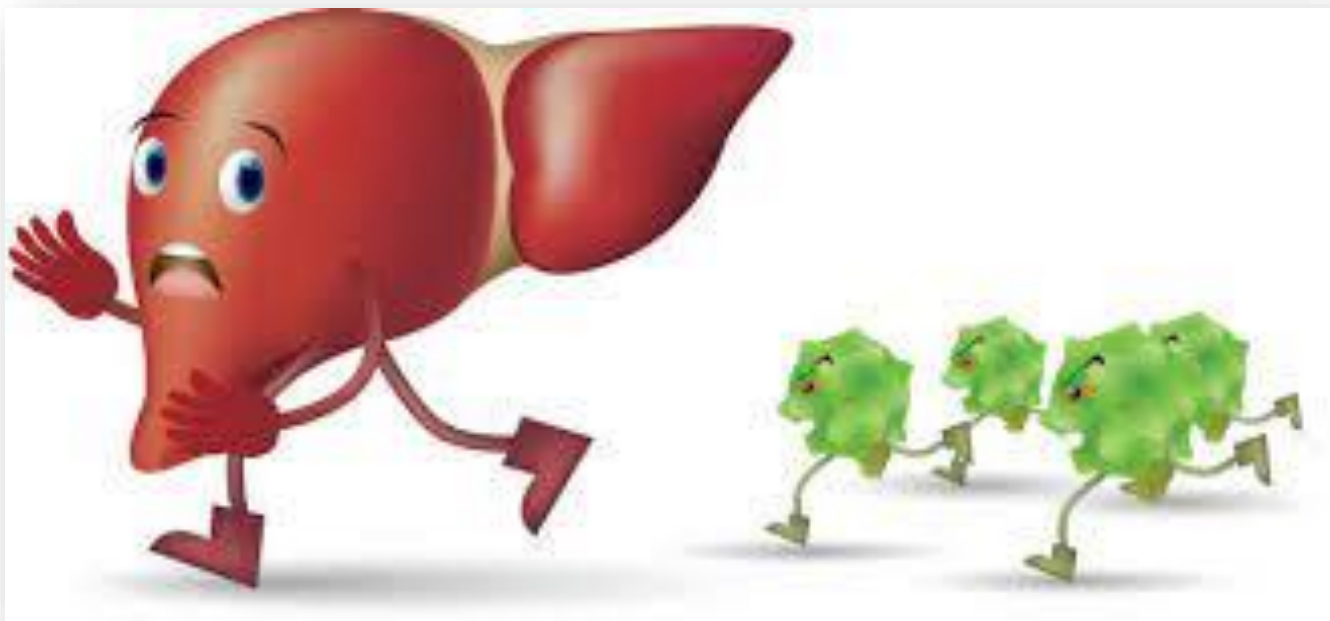


- CMV enfeksiyonları immün yetmezliği olan hastalarda primer, reenfeksiyon veya latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu ortaya çıkabilir
- Viremi ve yüksek mortaliteye neden olabilir
- CMV'nin, TNFi alanlarda retinit, hepatit, duodenit, ileit, kolit ve dissemine CMV enfeksiyonlarına neden olabildiđi rapor edilmiřtir
- CMV enfeksiyonlarının doğru ve zamanında teşhisi, uygun klinik yönetimde kritik öneme sahiptir.
- **Tanı** kan, plazma veya etkilenen dokudaki virüs, viral antijenler veya DNA'nın tespiti ile birlikte uygun klinik bulgulara dayanmalıdır
- Gansiklovir (2X5 mg/kg IV/gün/14–21 gün)

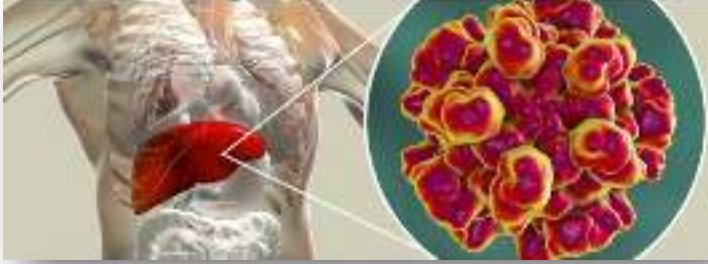
AKCİĞER ENFEKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ



HEPATIT B

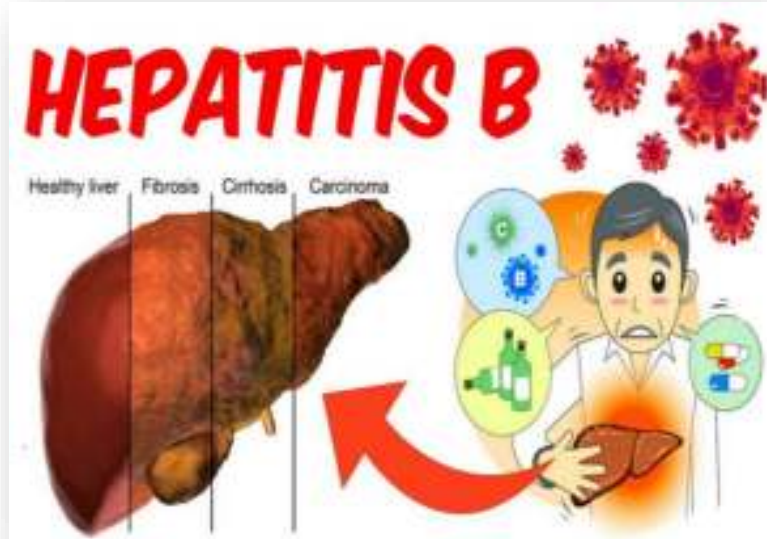


HEPATİT B



- Ülkemizde HBsAg pozitifliği %4 ve antiHBc pozitifliği %30,6 saptanmıştır
- Ülkemizde 18 yaş üstü her üç kişiden biri HBV ile karşılaşmış durumdadır ve erişkin yaş grubunda 2 milyondan fazla HBsAg pozitifliği olduğu düşünülmektedir

HEPATİT B



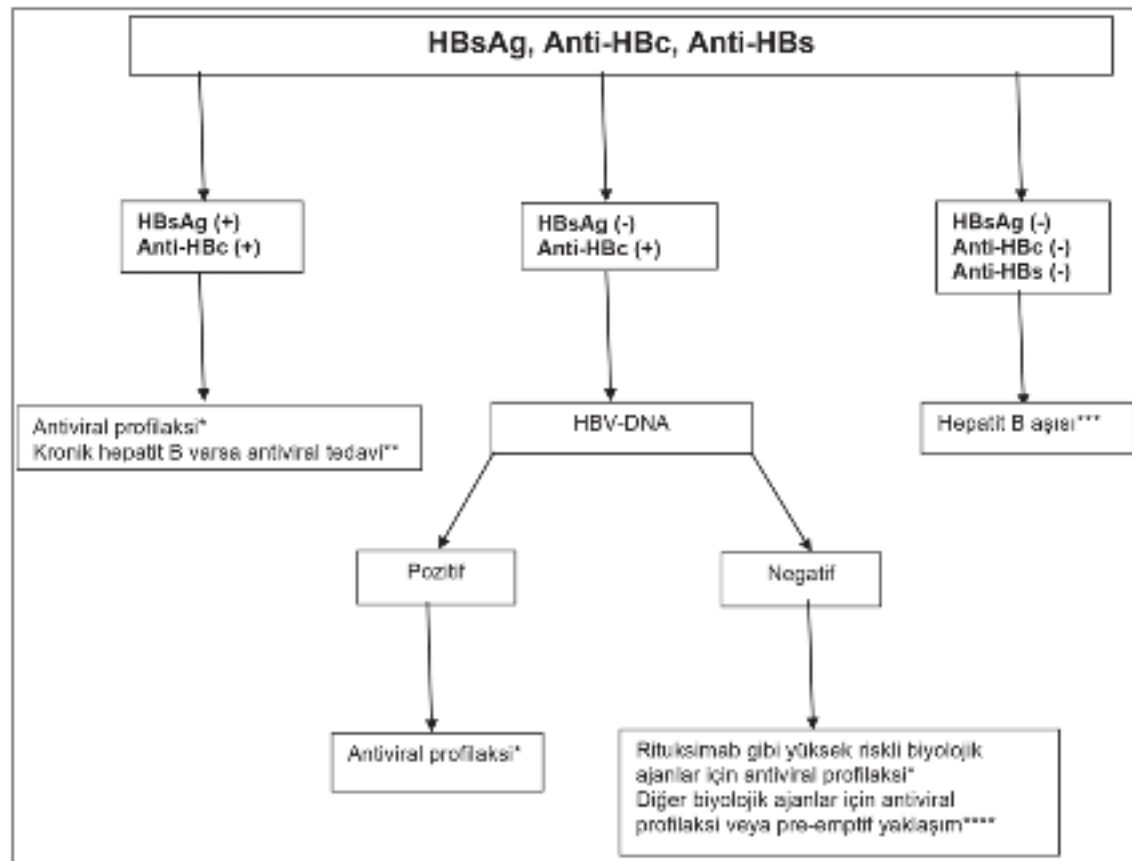
- Biyolojik ajanların kullanan duyarlı kişilerde hepatit B reaktivasyonu riski vardır
- Risk grubuna profilaksi verilmelidir

HEPATİT B



İmmünsüpresif Tedavi	
HBsAg (+) hastalarda reaktivasyon riski	
Reaktivasyon riski yüksek	B-hücre hedefli tedaviler (rituximab, ofatumumab, natalizumab, ibrutumomab, obinutuzumab, alemtuzumab) Yüksek doz kortikosteroidler* Antrasiklinler (doxorubicin ve epirubicin) Daha potent TNF-α inhibitörleri (infliximab, adalimumab, certolizumab, ve golimumab) TACE ile HCC için lokal tedavi
Reaktivasyon riski orta	Sistemik kemoterapi Daha az potent TNF-α inhibitörleri (etanercept) Sitokin bazlı tedaviler (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab ve vedolizumab) İmmünofilin inhibitörleri (siklosporin) Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib ve nilotinib) Proteasome inhibitörleri (bortezomib gibi) HDİ'lar (romidepsin gibi) Orta-doz kortikosteroidler***
Reaktivasyon riski düşük	Antimetabolitler (azathioprine, 6-mercaptopurine ve methotrexate) Kısa süre düşük doz kortikosteroidler Intra-artiküler steroid enjeksiyonları (oldukça düşük risk)
HBsAg (-)/anti-HBc (+) hastalarda reaktivasyon riski	
Reaktivasyon riski yüksek	B-hücre hedefli tedaviler (rituximab, ofatumumab, natalizumab, ibrutumomab, obinutuzumab, alemtuzumab) Yüksek doz kortikosteroidler* Antrasiklinler (doxorubicin ve epirubicin) Daha potent TNF-α inhibitörleri (infliximab, adalimumab, certolizumab, ve golimumab) HCC dahil sistemik kanser kemoterapisi
Reaktivasyon riski orta	Sitokin bazlı tedaviler (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab ve vedolizumab) İmmünofilin inhibitörleri (siklosporin) Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib ve nilotinib) Proteasome inhibitörleri (bortezomib gibi) HDİ'lar (romidepsin gibi)
Reaktivasyon riski düşük	Orta- ve düşük-doz kortikosteroidler*** Antimetabolitler (azathioprine, 6-mercaptopurine ve methotrexate)

HEPATİT B

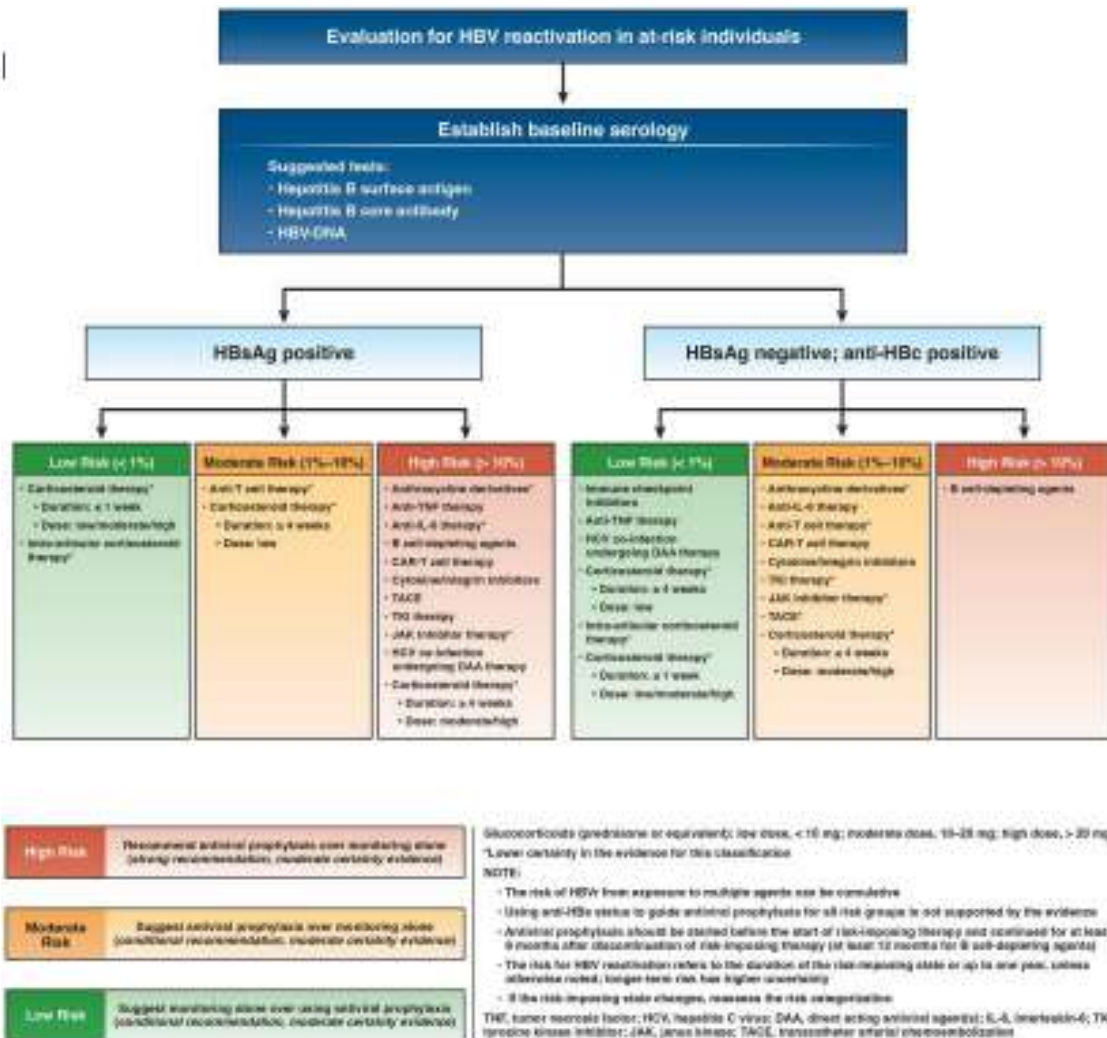


HEPATİT B

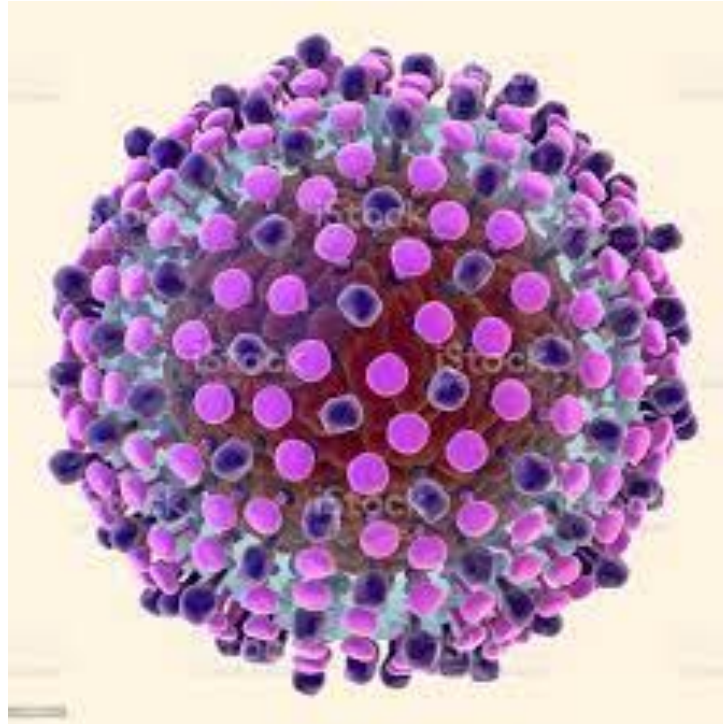
Antiviral Profilaksi



- Biyolojik ajan başlanmadan 1-2 hafta önce, en geç biyolojik ajan ile birlikte antiviral profilaksiye başlanmalıdır
- Profilaksi biyolojik ajan kesildikten sonra **en az 6-12 ay** daha devam ettirilmelidir
- **Ritüksimab** gibi yüksek riskli ilaçlar kullanılmış ise biyolojik ajan kesildikten sonra **en az 18 ay** daha antiviral profilaksiye devam edilmesi önerilmektedir
- Antiviral profilaksi alan hastalarda 3-6 ay ara ile, HBsAg pozitifler için HBV DNA, ALT ve AST; HBsAg negatif, anti-HBc pozitifler için HBsAg, HBV DNA, ALT ve AST düzeyleri takip edilmelidir
- Antiviral profilaksi kesildikten sonra da en az 1 yıl süreyle takibe devam edilmelidir
- Hastalar HBsAg serokonversiyonu, HBV DNA, ALT, AST yükselmesi açısından izlenmelidir
- Antiviral profilaksi kesildikten sonra test periyodları için konsensus olmamakla birlikte **ilk yıl 3 ayda bir test yapılması** önerilmektedir



HEPATIT C

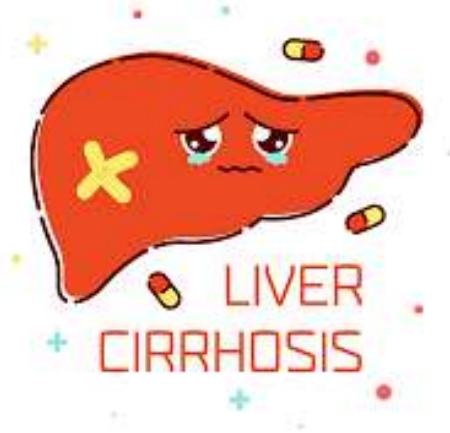


HEPATİT C



- Ülkemizde anti-HCV sıklığının %0,5 ile 1 arasında olduğu bildirilmiştir
- Buna göre 18 yaş üstü nüfusta yaklaşık 250.000-550.000 kişinin HCV ile enfekte olduğu ve HCV ile enfekte olanların büyük çoğunluğunun bu durumun farkında olmadığı düşünülmektedir

HEPATİT C



- Biyolojik ajan kullananlarda HCV reaktivasyonu ile ilgili kanıtlar sınırlı
- HCV reaktivasyonu immünsüpresif tedavi veya kemoterapi sonrası bazal HCV-RNA düzeyinde 1 log10 IU/mL'den fazla artış olması olarak tanımlanmaktadır
- En sık rituksimab ve yüksek doz steroid kullanımında görülür
- Buna hepatit alevlenmesi (akut ekzaserbasyon) eşlik edebilir veya etmeyebilir
- Hepatit alevlenmesi başka bir neden olmadan (örneğin; karaciğerde tümör infiltrasyonu, hepatoksik ilaç kullanımı, ALT yükselmesinden 1 ay öncesine kadar kan transfüzyonu öyküsü ve HAV, HBV, CMV, adenovirüs, HSV, VZV, HIV gibi diğer sistemik enfeksiyonlar) ALT değerinde 3 kat veya daha fazla artış olmasını ifade eder

HEPATİT C

Risk Grupları



Intravenöz ilaç kullananlar veya kullanmış olanlar

HIV enfekte bireyler

Bazı komorbid hastalığı olanlar (hemodiyaliz hastaları, süregen ALT yüksekliği olanlar)

Kan veya organ nakli yapılan kişiler

1987'den önce pıhtılaşma faktörü alanlar

1992'den önce kan veya kan ürünleri transfüzyonu olanlar

1992'den önce organ nakli yapılanlar

Hepatit C virüsü ile enfekte kişinin kan ve dokusuna maruz kalan sağlık personelleri

Hepatit C virüsü ile enfekte anneden doğan çocuklar

HEPATİT C

TEDAVİ STRATEJİSİ



Ardışık tedavi stratejisi



Eş zamanlı tedavi stratejisi



TERS Ardışık tedavi stratejisi

Prevalence of viral reactivation in patients receiving biologic agents:

4060 patients receiving biological treatment
Rheumatoid arthritis (RA n=1154)
Ankylosing Spondylitis (AS n=2463)
Psoriatic Arthritis (PsA n=325)
Other rheumatic disease (n=113)

HBs Ag positive (n=79) 2%
RA (n=23) 2%
AS (n=48) 2.5%
PsA (n=3) 0.9%

HBs Ag negative/anti HBc IgG
Positive (n=486) 12%
RA (n=181) 15.6%
AS (n=255) 10.3%
PsA (n=48) 14.7%

Anti HCV positive (n=20) 0.5%
RA (n=11) 0.9%
AS (n=8) 0.3%
PsA (n=0)

9 Patients Viral reactivation (11.4%)

4 Patients Viral reactivation (0.82%)

No Viral reactivation

13 patients viral reactivation
RA (n=4), AS (n=6), PsA (n=3)
Anti TNF alpha therapy (n=11), Anti IL-23 therapy (n=1),
Anti CD-20 therapy (n=1)
All patients recovery

Yaz² · Murat Toprak³ · Şebnem Ataman⁴ ·
Mustafa Erkut Önder⁸ ·
Yakup¹¹ · Meltem Alkan Melikoğlu¹² ·
Yaz⁵ · Kemal Nas¹¹ · Elif Balevi Batur¹⁶ ·
Yaz¹⁶ · Gürkan Akgöl²⁰ ·
Yaz²³ · Aylin Rezvani²⁴ · Tuğba Atan²⁵ ·
Yaz²⁸ · Nuran Öz²¹ ·

Reaktivasyon 13 (%2.3) hastada
Profilaksi HBV karşılaştırmış hastaların %49'una verilmiş
HBV profilaksisi alan hastalarda reaktivasyon olmazken,
almayan hastaların %4.5'inde reaktivasyon var

HIV

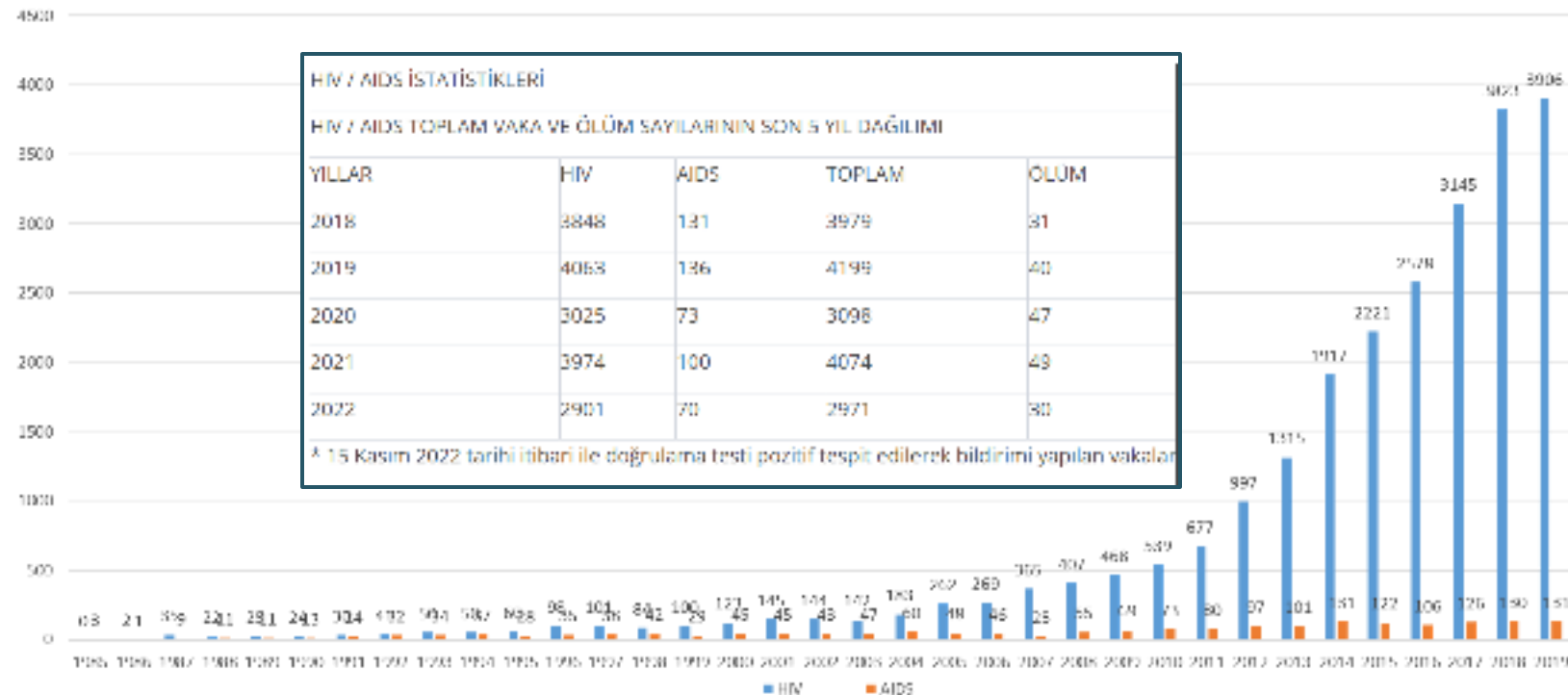


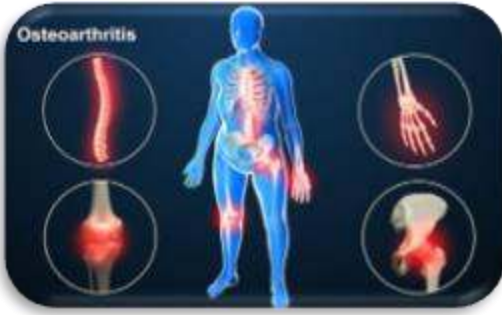


HIV

- HIV enfeksiyonu oranı yüksek bir ülke veya gruptan kişiler
- Erkeklerle seks yapan ve bir önceki yıl HIV testi yaptırmayan erkekler
- Erkeklerle seks yapan ve bir önceki yıl HIV testi yaptırmayan trans kadınlar
- HIV oranının yüksek olduğu bir ülkeden biriyle cinsel ilişki bildiren kişiler
- Yüksek riskli cinsel ilişki öyküsü olanlar
- Cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon tanısı konulan veya bu enfeksiyonlar için test edilmeyi talep eden kişiler
- Damar içi madde kullanımı öyküsü bildiren kişiler
- HIV pozitif olduğu bilinen veya HIV enfeksiyonu için yüksek risk altında olan bir cinsel partneri olduğunu açıklayan kişiler

HIV/AIDS (1 Ekim 1985-30 Kasım 2020)





HIV

- HIV ile enfekte bireylerde otoimmün inflamatuvar patolojinin sık görüldüğü düşünülmektedir
- HIV enfeksiyonu varlığında bu durumların doğal seyrini anlamak için elde edilen uzun süreli klinik izlem verileri sınırlıdır
- HIV ile enfekte bireylerin inflamatuvar sorunları için kullanılan biyolojik olmayan tedaviler ile ilgili etkinlik ve güvenlik verileri de yetersizdir
- HIV ile enfekte hasta grubunda, anti-TNF tedavileri ile, enfekte olmayan bireylere benzer tedavi yanıtları ve komplikasyonlar öngörülmektedir



HIV

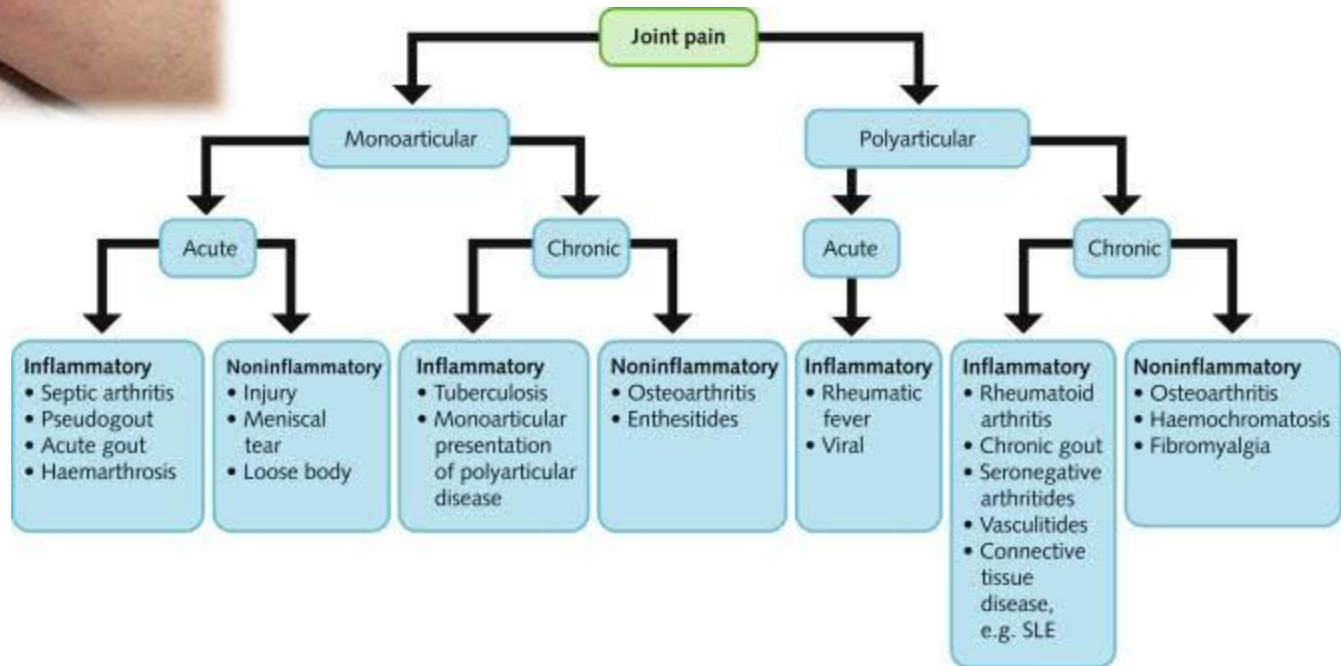
- HIV enfeksiyonu kontrol altındaysa ($CD4 + \text{ hücre sayısı} > 200$ hücre/mm³ ve viral yük tespit edilemez), yüksek etkili anti-retroviral tedavi (HAART) ile birlikte anti-TNF vermek için, anti-TNF tedavisinin yarar zarar oranını değerlendirmek gerekmektedir
- HIV pozitif hastalardaki İA'i başarılı bir şekilde tedavi etmek ve iyi tolere edilmesini sağlamak için HIV tedavisinin, TNF tedavisinden önce başlanması ve $CD4$ sayısının > 200 hücre /mm³ olması önerilmektedir

SEPTİK ARTRİT

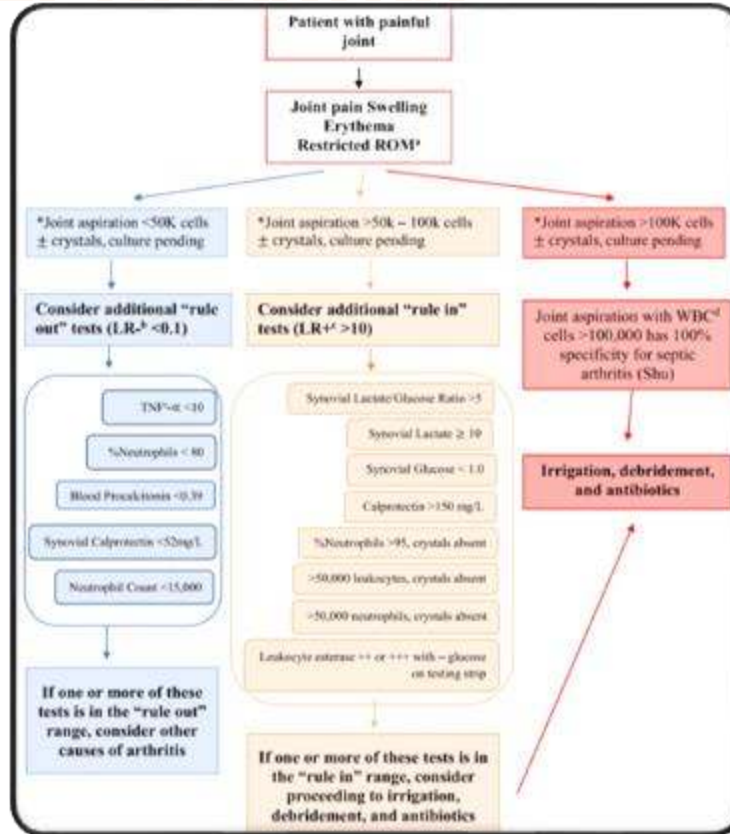
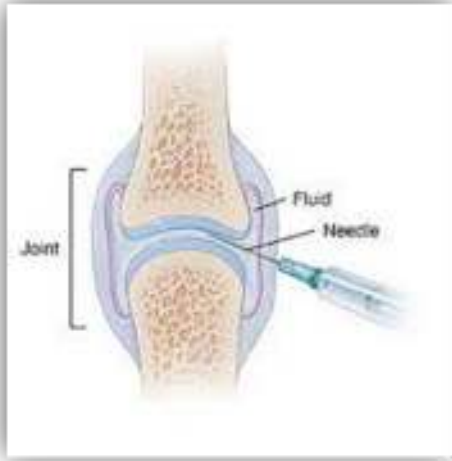




SEPTİK ARTRİT

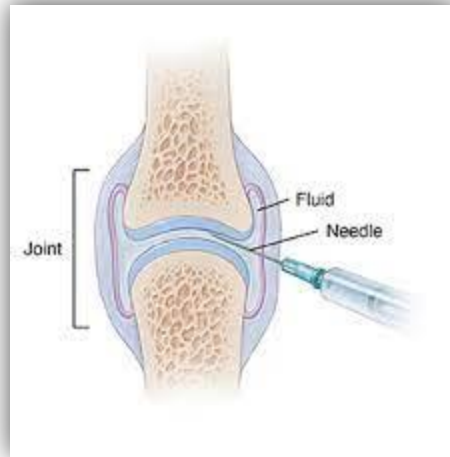


SEPTİK ARTRİT



Turner, E.H.G., Lang, M.D.H. & Spiker, A.M. A narrative review of the last decade's literature on the diagnostic accuracy of septic arthritis of the native joint. *J EXP ORTOP* 8, 3 (2021).

SEPTİK ARTRİT



Disease	Colour	Clarity	WCC	PMN	Crystals	Bacteria
Non-Inflammatory						
OA	Yellow	Clear	700	15%	None	None
Traumatic arthritis	Straw	Cloudy	1000	25%	None	None
Inflammatory						
SLE	Straw	Clear	2000	30%	None	None
RF	Yellow	Slightly Cloudy	14000	50%	None	None
Pseudogout	Yellow	Cloudy if acute	15000	70%	Calcium Pyrophosphate Urate	None
Gout	Yellow to milky	Cloudy	20000	70%		None
RA	Yellow to green	Cloudy	20000	70%	None	None
Infective						
TB arthritis	Yellow	Cloudy	20000	60%	None	Present
Septic arthritis	Grey or bloody	Turbid	90000	90%	None	Present

MENENJIT



MENENJİT



Ateş



**Ense
sertliği**



Baş ağrısı



**Şuur
değişikliği**



**Işığa
hassasiyet**



**Bulantı
Kusma**

MENENJİT

BOS BULGULARI

	Basınç (mmH ₂ O)	Lökosit sayısı (mm ³)	Protein (mg/dL)	Glukoz (mg/dL)
Normal	50-80	<5, >%75 lenfosit	20-45	>50 (serum glukozunun %75'i)
Akut bakteriyel menenjit	100-300	100-10,000 (genellikle 300- 2,000) PNL	100-500	<40 (serum glukozunun %50'sinden az)
Kismen tedavi edilmiş menenjit	N veya ↑	5-10,000, genellikle PNL	100-500	N veya ↓
Viral menenjit meningoensefalit	80-150	<1,000, lenfosit	50-200	Genellikle N, <40
Tuberküloz menenjit	↑	10-500, başlangıçta PMN, sonra lenfosit	100-3,000	<50

MENENJIT

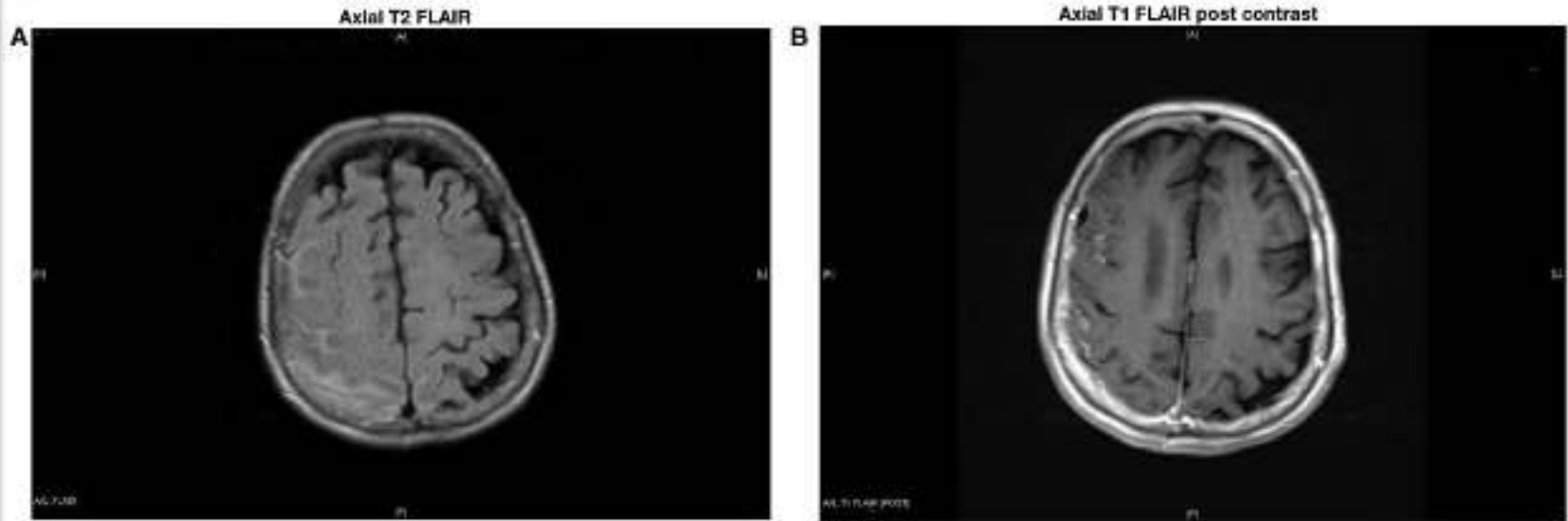


FIGURE 2 | Hyperintense signal abnormalities overlying the right parietal and posterior frontal lobes with contrast enhancement, compatible with dural and leptomeningeal thickening.



ISBN 978-605-4488-04-1

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

Biyolojik Ajan Kullanan Romatolojik Hastalarda Enfeksiyon Yönetimi



EDİTÖR

Canan AĞALAR

EDİTÖR YARDIMCILARI

Behice KURTARAN

Deniz ÖZTÜRK ENGİN

Yasemin ÇAĞ

bilimsel tıp
YAYINLARI
www.bilimseltip.com.tr

TEŞEKKÜR EDERİM

eminealpmese@gmail.com