



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

31 Mart 2016 Perşembe

Ar. Gör. Dr. Elif Velibeyoğlu Sevengil

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

PEDİATRİ SABAH TOPLANTISI OLGU
SUNUMU

31.03.2016

Dr. Elif Velibeyoğlu Sevengil



- 5 ay 20 günlük kız hasta



- **Şikayeti:** 1 haftadır olan huzursuzluk, gece ağlayarak sık sık uyanma
- **Öyküsü:** Geceleri sık sık ağlayarak uyanan bebek sürekli huzursuzmuş. İştahında azalma olmuş. Ateş, ishal, döküntü yok.



- **Prenatal:** Annenin 2. gebeliği. Gebeliği boyunca düzenli doktor ve USG kontrolü var. Annenin geçirdiği hastalık yok.
- **Natal:** Term, 3000 gr, sezaryen ile doğmuş.
- **Postnatal:** Sarılık nedeniyle 2 gün küvözde kalmış.
- **Beslenme:** Anne sütü alıyor.
- **Büyüme-gelişme:** Yaşıtlarına göre uygun.
- **Aşılar:** Aşları tam.
- **Geçirdiği hastalıklar:** 2 aylıkken bronşiolit, 4 aylıkken suçiçeği geçirmiş.
- **Alerji:** Özellik yok.



SOYGEÇMİŞ

- **Anne:** 33 yaşında, sağ-sağlıklı, ev hanımı
- **Baba:** 35 yaşında sağ- sağlıklı, işçi
- Anne ve baba arasında akrabalık yok.

Kardeşler:

- **1.çocuk:** 5 y erkek , sağ – sağlıklı.
- **2.çocuk:** Hastamız



FIZIK MUAYENE-1

- **Ateş:** 36,6 °C
- **Nabız:** 128/dk
- **Solunum sayısı:** 32/dk
- **Tansiyon:** 80/50mmHg
- **Boy :** 63 cm (75 P)
- **Kilo:** 7700 gr (75P)



FIZIK MUAYENE-2

- **Genel durum:** İyi, bilinç açık, çevre ile ilgili.
- **Cilt:** **soluk**, turgor, tonus doğal. İkter, siyanoz, peteşi, purpura, pigmentasyon bozukluğu yok. Ödem yok.
- **Baş boyun:** Boyunda kitle ve LAP yok.
- **Kulak-burun- boğaz:** Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok. Dudaklar, mukozalar doğal.
- **Kardiyovasküler:** Kalp sesleri S1 S2 doğal, S3 yok, üfürüm yok.
- **Solunum sistemi:** Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Solunum sesleri doğal, ral yok, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.
- **Gastrointestinal sistem:** **Kc kot altı 6 cm, düzgün kenarlı, dalak 5 cm, traube kapalı.**
- **Genitoüriner sistem:** Haricen kız. Anomali yok.
- **Sinir sistemi:** Kas gücü tonusu normal. Derin tendon refleksleri doğal. Yüzeyel refleksler doğal.

LABORATUVAR

Biyokimya

- Glu: 98 mg/dl
- Üre: 13 mg/dl
- Kre: 0,12 mg/dl
- AST: 37 U/L
- ALT: 11 U/L
- **LDH: 935 U/L**
- Alb: 3,9g/dl
- Na: 140,6 meq/l
- **K: 3,38 meq/l**
- **Ca: 8,3 mg/dl**
- P: 4,4 mg/dl
- **Ürik asit: 9,1 mg/dl**

Hemogram

- **WBC: 203.000/mm³**
- **ANC:1400**
- **Hb: 6,3**
- **Plt: 49.000/mm³**
- **PY: %100 dar sitoplazmalı, nükleolusu belirsiz blast (L1)**



- **Flow sitometri:**

Yüksek CD 19, CD 22, Ccd22, CD79a, CD34, CD45, TdT ve HLA-DR ekspresyonları ve de CD 10 ekspresyonu olmamasıyla pro-B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi ile uyumludur.

- BOS: Hücre yok (SSS1)

- PA Akc: Mediasten tutulumu yok



-TANI-

Pro-B ALL



- Hastada hangi komplikasyonlar beklenir?
- Hastanın yönetimi nasıl olmalıdır?



- Hastanın risk değerlendirmesi:
- 6 ay altında
- Tanı WBC <300.000/mm³
- MLL yeniden düzenlenmesi ? (MLL-AF4)

ORTA RİSK



- Yüksek lökosit sayısı nedeniyle;
- Lökostazis
- Tümör lizis sendromu riski yüksek

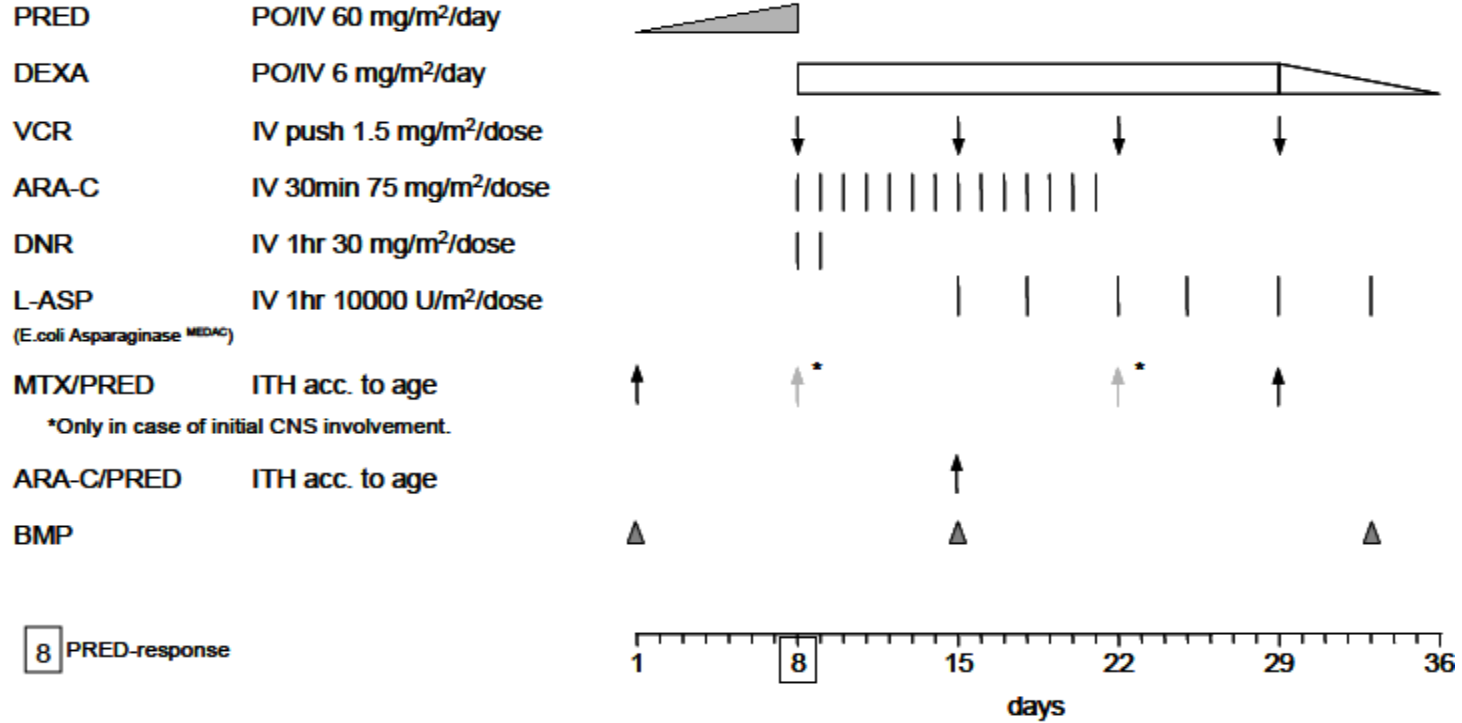


KLINİK İZLEM:

- Tümör lizis profilaksisi başlandı.
 - Hidrasyon: 3.000 ml/m²/gün ½ SF+40 mEq/L NaHCO₃
 - Allopurinol 10 mg/kg/gün
- Enfeksiyon profilaksisi verildi.
 - Ağız bakımı
 - TMP-SMX profilaksisi
- Trombosit süspansiyonu ve Eritrosit süspansiyonu verildi.
- Hasta 2 gün sadece tümör lizis protokolü aldı. Bu arada WBC: 39.800/mm³ oldu, Ürik asiti düştü.



INDUCTION



22.03.2016: PREDNISOLON TEDAVISI BAŞLANDI. GÜNDE 2 KERE
BIYOKIMYA TAKIBI YAPILDI.



Tarih	20.03.16	20.03.16	21.03.16	23.03.16	23.03.16	23.03.16	24.03.16	24.03.16	24.03.16	25.03.16
	08:43	20:12	06:57	08:36	14:29	22:35	07:32	15:16	23:02	07:03
GLUKOZ(AKS)	97	91	104	139	138		140	203	182	173
ÜREA	12.840	10.700	10.700	98.440	124.120	134.820	128.400	124.120	109.140	102.720
BUN	6	5	5	46	58	63	60	58	51	48
KREATİNİN	0.23	0.33	0.24	0.32	0.51	0.76	0.83	0.86	0.88	0.97
CKD-EPI	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
MDRD	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
BUN / KREATİNİN ORANI	26.087	15.152	20.833	143.750	113.725	82.895	72.289	67.442	57.955	49.485
TOTAL BİLİRUBİN	0.51	0.48	0.49	0.42	0.32		0.36	0.64		
DİREKT BİLİRUBİN	0.31	0.29	0.29	0.21	0.18		0.30	0.27		
İNDİREKT BİLİRUBİN	0.200	0.190	0.200	0.210	0.140		0.060	0.370		
AST (SGOT)	30	33	33	48	70		52	50		93
ALT (SGPT)	18	19	18	15	15		14	14		40
GGT										
LDH		883	862	1947	2999		3268	3141		2330
ALKALEN FOSFATAZ	108						82			
TOTAL PROTEİN	5.6	6.3	6.4	6.1	5.5		4.9	5.5	4.9	5.0
ALBUMİN	3.8	4.1	4.1	4.0	3.6		3.3	3.4	3.3	3.1
GLOBULİN	1.800	2.200	2.300	2.100	1.900		1.600	2.100	1.600	1.900
ALBUMİN / GLOBULİN ORANI	2.111	1.864	1.783	1.905	1.895		2.062	1.619	2.062	1.632
KALSİYUM FOSFOR ORANI	31.332	32.880	34.788	.	0.000		53.460	67.462	37.950	35.406
DÜZELTİLMİŞ KALSİYUM	7.460	8.220	8.920	.	4.020		4.860	7.580	5.060	5.620
DÜZELTİLMİŞ SODYUM	135.952	136.856	137.064	141.024	137.408		134.640	138.648	142.312	140.168
SODYUM	136	137	137	140.4	136.8	137	134	137	141	139
POTASYUM	3.33	3.86	4.41	5.16	4.23	4.29	3.43	2.93	2.66	2.88
KLOR	90	91	94	96.8	94.6	93	93	94	97	97
KALSİYUM	7.3	8.3	9.0	.	.	4.2	4.3	7.1	4.5	4.9
MAGNEZYUM	1.26	1.42			1.62		1.41	1.35	1.16	1.08
İNORGANİK FOSFOR	4.2	4.0	3.9	.	.	13.6	11.0	8.9	7.5	6.3
ÜRİK ASİT	4.3	4.1	4.4	5.0	6.8	7.4	6.7	6.8	6.2	5.7
OZMOLARİTE(SERUMDA)	279.552	280.870	281.585	304.979	302.026		297.279	306.068	310.403	304.839

TÜMÖR LİZİS SENDROMU

- Tümör lizis sendromu, tümör hücrelerinin hızlı bir şekilde yıkılmasıyla ortaya çıkan ve yaşamı tehdit edebilen metabolik anormalliklerle seyreden klinik bir tablodur.
- Bu metabolik anormallikler ani yıkılan tümör hücrelerinden hücre içi iyon, nükleik asit, protein ve metabolitlerinin hücre dışı sıvıya sızması sonucunda oluşur.
- Doğru bir şekilde TLS tanısı koyulup tedavi edilmezse olguların %20-50'si ölümle sonuçlanabilir.



TLS tanısında yeni yaklaşımlar

Laboratuvar TLS tanısı: 2 pozitif

- (KT den 3 gün önce, 7 gün sonra)
- Ürik asit > 8 mg/dl
- Potasyum > 6.0 mEq/L
- Fosfor > 6.5 mg/dl (çocuk)
- Kalsiyum <7mg/dl altında olması veya
- Hastanın bazal değerlerinin %25 bozulması olarak tanımlanır.

Klinik TLS tanısı: 1 pozitif

- Böbrek yetmezliği: Kreatinin 1.5 kat yükselmesi
- Kardiyak aritmi veya ani ölüm
- Konvülsiyonlar

LTLS tanısına yukardaki bulguların birinin eklenmesi ile Klinik TLS tans konur.



KLINİK

- TLS kliniği; mide bulantısı, halsizlik, kusma, ödem, kardiyak aritmi, konvülziyon, sıvı yüklenmesi, konjestif kalp yetersizliği, tetani, senkop, kas krampları ve ani ölümle kendini gösterebilir.
- Klinik bulgular sitotoksik kemoterapiye başlanmadan önce görülebilse de genellikle tedavi başladıktan 12-72 saat sonra ortaya çıkar.



LABORATUVAR

- Hiperfosfate mi ($>6,5$ mg/dl)
- Hipokalsemi ($<8,4$ mg/dl)
- Hiperkalemi (>6 mEq/l)
- Hiperürisemi ($>7,8$ mg/dl)



Hiperpotasemi

Hiperürisemi

Hiperfosfatemi

Hipokalsemi

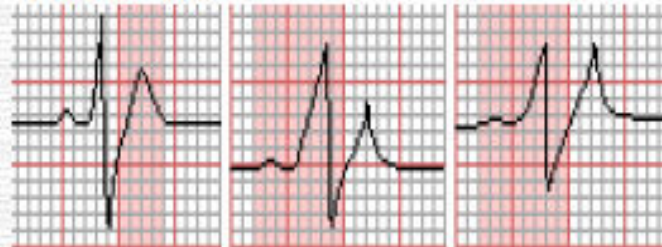
ABY

Hayatı tehdit eden bir komplikasyondur

Parestezi, Gevşek felç.

Aritmiler, **kardiyak arrest**,

EKG'de



Sivri T , PR uzama ve QRS genişleme

Hiperpotasemi

Hiperürisemi

Hiperfosfatemi

Hipokalsemi

ABY

Pürin yıkım ürünleri:

Ürik asit, ksantin, hipoksantin

Letarji, Bulantı, Kusma

Yüksek kan düzeyleri ve

Asidik pH: ► kristalleşirler

Kanallarda : ► ürik asit çökeltileri.

Sonuç: ► obstrüksiyon ve oligüri

Sonuç: ► **Ürat Nefropatisi**

Hiperpotasemi

Hiperürisemi

Hiperfosfatemî

Hipokalsemi

ABY

Hiperfosfatemî(≥ 6.5 mg/dl)

Kalsiyum-fosfat kristalleri,
renal yetmezlik, göz, deri
veya eklemlerde inflamatuvar
değişiklikler
(özellikle CaxP>60)

Hiperpotasemi

Hiperürisemi

Hiperfosfatemi

Hipokalsemi

ABY

Konvülsiyonlar.....

Tetani

Trousseau + ve
Chovsteks+
Karpopedal spazm
EKG'de



QT intervalinde uzama

Hiperpotasemi

Hiperürisemi

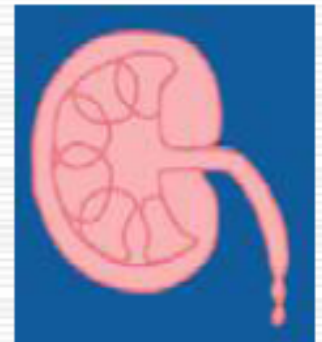
Hiperfosfatemî

Hipokalsemi

ABY

Oligüri, Anüri,
10 mg/kg/gün IV furosemid ve
130-200 ml/m²/saat
hidrasyona rağmen
50ml/m²/saat'ten az idrar
çıkışının olmasıdır.

Sıvı yüklenmesi
Ödem
ve Hipertansiyon



TLS RISK FAKTÖRLERİ

1-Hasta ilişkili

- Dehidratasyon
- Hiponatremi
- Renal Bozukluklar
 - Renal tutulum
 - Renal yetmezlik
- Obstrüktif üropati
- Hiperürisemi

2-Tedavi ilişkili

- Yoğun kemoterapi
 - Sisplatin
 - ARA-C
 - Etoposid
 - Metotreksat



3-Hastalık ilişkili

High risk	Burkitt's lymphoma, lymphoblastic lymphoma, B-cell ALL, ALL if WBC > 100 K, AML if WBC > 50 K, monoblastic AML
Intermediate risk	DLBCL, ALL if WBC 50-100 K, AML if WBC 10-50 K, CLL if 10-50 K and treated with fludarabine, other malignancies with rapid proliferations and expected rapid response to therapy
Low risk	Indolent NHL, ALL if WBC > 50 K, AML if WBC > 10 K, CLL if WBC > 10 K, other malignancies

ALL=acute lymphoblastic leukemia; WBC=white blood cell count; AML=acute myelogenous leukemia; DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma; CLL=chronic lymphocytic leukemia; NHL=non-Hodgkin's lymphoma.

•**Tedavi öncesi yüksek LDH seviyesi (2x üzeri)**



Özellikle risk altında olan hastalarda:

- Lökosit sayımı (12 saatte1), 3 gün sonra günlük
- Ürik asit, sodyum, potasyum, kreatinin, BUN, fosfor, Kalsiyum, LDH (6 saatte 1), sonra günlük
- İdrar Ph ve ozmolaritesi
- Albumin, serum ozmolaritesi ve kan gazları



TLS PROFILAKSI

Düşük riskli grup

- Hidrasyon
- Alkalinizasyon
- Allopürinol
- İdrar çıkışı takibi

Yüksek riskli grup

- Rasburikase 3-5 gün sonra Allopürinol ile takip



Hidrasyon

İdrarın Alkalizasyonu

Diüretikler

Ürik Asit Azaltılması

Potasyum Azaltılması

Fosfat Azaltılması

Hipokalseminin Düzlt.

Tedavide en önemli adım

a.Hastanın yeterli derecede

hidrasyonunun sağlanması

3-5 L/m²/gün, %0,45 NaCl, %5 dekstroz

Potasyum koymayınız

b.Gerekli idrar çıkışının devam ettirilmesi

c.Hidrasyon ürik asit ve fosfatın atılımını artırır.



Hidrasyon

İdrarın Alkalizasyonu

Diüretikler

Ürik Asit Azaltılması

Potasyum Azaltılması

Fosfat Azaltılması

Hipokalseminin Düzlt.

Ürik asit, ksantin, hipoksantin
çökmesini azaltmak ve atılımını arttırmak

**İdrar dansitesi <1010 ve
pH'sı 7.0-7.5 olmalı**

NaHCO₃, 40-80mmol/L iv

Asetolazamid (**Diamox**)

(5 mg/dl/gün, 2-3 dozda)

**Serum HCO₃ > 30mmol/l veya idrar
pH'sı > 8 ise; . NaHCO₃ azalt**, fazla
alkalizasyon hipokalsemiye ve
tetanilere, ayrıca **kalsiyum-fosfat ve
hipoksantin kristalleri** şeklinde
böbrekte birikime neden olur.

Hidrasyon

İdrarın Alkalizasyonu

Diüretikler

Ürik Asit Azaltılması

Potasyum Azaltılması

Fosfat Azaltılması

Hipokalseminin Düzlt.

Diürez sağlanamaz ise

Furasemid 1-10 mg/kg/gün

Mannitol 0.5 mg/kg iv inf

İyi idrar akımı

$\geq 3\text{ml/kg/saat}$

Hidrasyon

İdrarın Alkalizasyonu

Diüretikler

Ürik Asit Azaltılması

Potasyum Azaltılması

Fosfat Azaltılması

Hipokalseminin Düzlt.

Hidrasyon

Allopurinol (Ürikoliz 300-500 mg/m²/gün veya 10mg/kg/gün üç dozda PO/iv) mümkünse 3 gün önceden başla

Ürat oksidaz (Fasturtec 0.2 mg/kg/gün I.V. 30 dk inf.)

ABY Allopurinol dozunu azalt.

ÜRAT OKSİDAZ

- Rekombinant ürat oksidaz (**Rasburicase**) TLS önlenmesi ve tedavisinde kılavuzlara girmiştir.
- Diğer memeli türlerinde bulunan bir enzimdir.
- **Ürik asidin allantoine dönüşümünü katalizler.**
- Böylece daha soluble olan allantoin böbrekten kolayca atılır.
- Ksantin ve hipoksantin birikimi olmaz ve çok hızlı ürik asit düzeyi düşürülür.
- 0.2 mg/kg/gün 30 dk iv infüzyon ile kemoterapidenden 4 saat önce başlayıp 3-5 gün devam edilmesi önerilir.
- İdrarın alkalizasyonuna gerek yoktur.
- **G6PD eksikliği, methemoglobinemi ve diğer metabolik hastalıklarda kontendikedir.**



Hidrasyon

İdrarın Alkalizasyonu

Diüretikler

Ürik Asit Azaltılması

Potasyum Azaltılması

Fosfat Azaltılması

Hipokalseminin Düzlt.

Hayatı tehdit edici olabilir

EKG bulgusu.....

%10'luk Ca glukonat 0.5-1-
2ml/kg, yavaş IV

Asidoz varlığında..

Bikarbonat i.v 2mmol/kg IV puşe

Mayide potasyum varsa kes,
potasyumlu yiyecekleri durdur

Furasemid

Glukoz + Regüler İnsülin

Salbutamol

Polystyrene sulfenatrezin

Hemodiyaliz (mEq/L Üzeri)

Hidrasyon

İdrarın Alkalizasyonu

Diüretikler

Ürik Asit Azaltılması

Potasyum Azaltılması

Fosfat Azaltılması

Hipokalseminin Düzlt.

Hiperfosfatemiye sekonder olarak
hipokalsemi (İyonize kalsiyum < 1,5 mEq/L) görülebilir.

Semptomatik hipokalsemi varlığında
%10'luk Ca glukonat 0.5-1-2ml/kg, yavaş IV

Alüminyum hidroksit 50mg/kg/8st
10mg/dl üzeri
Hemodiyaliz

Hidrasyon

İdrarın Alkalizasyonu

Diüretikler

Ürik Asit Azaltılması

Potasyum Azaltılması

Fosfat Azaltılması

Hipokalseminin Düzlt.

%10'luk Ca glukonat 0.5-1-
2ml/kg, yavaş IV

Hipemagnezemide:

Magnezyum sülfat 0.2-0.8
mmol/kg iv

Diyaliz

Gerekli durumlarda

DIYALİZ:

Endikasyonları:

- **Oligüri:** 10mg/kg/gün IV furosemid ve 130-200ml/m²/h hidrasyona rağmen 50ml/m²/ saatten az olması
- **Hiperpotasemi:** Potasyum > 7 mEq/L olması
- **Azotemi:** Kreatinin yaşa göre normal değerinin 10 katından fazla olması, BUN > 100 mg/dl
- **Hiperfosfatemi:** Fosfat > 10mg/dl veya Ca x P > 64 mg/dl
- **Refrakter hiperürisemi:** Ürik asit > 10mg/dl olması
- Diyaliz gereken durumlarda hemodiyaliz veya devamlı hemofiltrasyon yapılması daha efektifir.
- Hastamız küçük olması nedeniyle periton diyalizi olasılığı Nefroloji ile görüşüldü.



HASTANIN KLİNİK İZLEMİ:

- Hastanın izleminde tedavinin 2. günü akşamı üre ve kreatinin bazal değerlere göre yükselmesi üzerine mayisi 5000cc/m²'ye yükseltildi.
- K: 2.88 olması üzerine mayiye KCl 10cc/lt eklendi.
- Ca: 4.9, iyonize Ca: 0,5 olması hastanın ajitasyonu (hipokalsemi ilişkili düşünüldü) üzerine önce 4x, ardından 2x 7cc ca-glukonat 1v tedavi verildi.
- Oral antifosfat (4x1/4) 3 gün aldı



- Hastanın elektrolit düzensizliğinden dolayı 8 saatte bir biyokimya ve günlük hemogram takibi bakıldı.
- Hastanın dalağı 3cm ye geriledi KC halen 6 cm.

TESTLER	SONUÇ	NORMAL DEĞER
Rutin Biyokimya		
GLUKOZ(AKS)	129	▲ 74 - 106 (mg/dL)
ÜREA	28	16.6 - 48.5 (mg/dL)
BUN	13.0	6 - 20 (mg/dL)
KREATİNİN	0.21	(mg/dL)
CKD-EPI	.	(mL/dk/1.73m2)
MDRD	786.3	(mL/dk/1.73m2)
BUN / KREATİNİN ORANI	61.91	▲ 12 - 20 ()
TOTAL BİLİRUBİN	0.85	< 1.2 (mg/dL)
DİREKT BİLİRUBİN	0.47	< 0.30 (mg/dL)
İNDİREKT BİLİRUBİN	0.38	< 0.9 (mg/dL)
AST (SGOT)	105	(U/L)
ALT (SGPT)	227	(U/L)
LDH	904	(U/L)
TOTAL PROTEİN	5.5	▼ 6.6 - 8.7 (g/dL)
ALBÜMİN	3.7	▼ 3.97 - 4.94 (g/dL)
GLOBULİN	1.8	1.1 - 3.5 (g/dL)
ALBÜMİN / GLOBULİN ORANI	2.1	▲ 0.8 - 2 (g/dL)
KALSİYUM FOSFOR ORANI	26.2	()
DÜZELTİLMİŞ KALSİYUM	5.3	()
DÜZELTİLMİŞ SODYUM	136.5	()
SODYUM	136	136 - 145 (mEq/L)
POTASYUM	3.92	3.5 - 5.1 (mEq/L)
KLOR	93	▼ 98 - 107 (mEq/L)
KALSİYUM	5.1	▼ 8.6 - 10.2 (mg/dL)
MAGNEZYUM	0.79	▼ 1.6 - 2.6 (mg/dL)
İNORGANİK FOSFOR	4.9	▲ 2.5 - 4.5 (mg/dL)
ÜRİK ASİT	2.5	(mg/dL)

Hematolojik Tetkikler			
WBC	0.364	▼	4.60 - 10.2 ($\times 10^3$)
NEU	0.095	▼	2.00 - 6.90 ($\times 10^3$)
NEU%	26.100	▼	37.0 - 80.0 (%)
LYM	0.259	▼	0.600 - 3.40 ($\times 10^3$)
LYM%	71.200	▲	10.0 - 50.0 (%)
MONO	0.006		0.00 - 0.900 ($\times 10^3/\mu$ L)
MONO%	1.730		0.00 - 12.0 (%)
EOS	0.00		0.00 - 0.700 ($\times 10^3/\mu$ L)
EOS%	0.157		0.00 - 7.00 (%)
BASO	0.003		0.00 - 0.200 ($\times 10^3/\mu$ L)
BASO%	0.787		0.00 - 2.50 (%)
RBC	4.74		4.04 - 6.19 ($\times 10^6/\mu$ L)
HGB	13.0		12.2 - 18.1 (g/dL)
HCT	40.2		37.7 - 53.7 (%)
MCV	84.9		80.0 - 97.0 (fL)
MCH	27.500		27.0 - 31.2 (pg)
MCHC	32.400		31.8 - 35.4 (g/dL)
PLT	12.6	▼	142 - 424 ($\times 10^3/\mu$L)
MPV	-----		0.00 - 99.9 (fL)

