



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Hematoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

7 Şubat 2017 Salı

Ar. Gör. Dr. Yunus Emre Bayrak

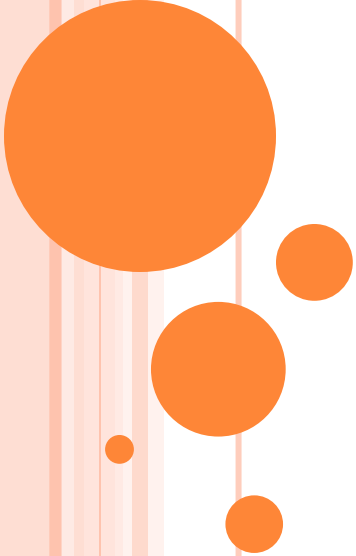


Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Hematolojisi
Olgu Sunumu

07.02.2017

Ar.Gör.Dr.Yunus Emre BAYRAK



- 18 yaş, erkek hasta
- Şikayeti:
 - İdrar yaparken ağrı
 - Pıhtılı idrar yapma



HIKAYESİ

- 26.09.2014'te KML tanısıyla izlenen hasta
- 18.10.2016'da 1 doğum yapmış kız kardeşten kemik iliği transplantasyonu yapıldı.
- Nakil hazırlığında siklofosfamid ve busulfan kullanıldı.
- Myeloid engraftman: +18. gün
- Trombosit engraftman: +39. gün
- Hasta siklosporin ve engraftman sendromu? ile steroid alıyor.



- +2. gün idrarda yanma, sık idrara çıkma ile idrarda kızarıklık ve +3 pozitif hematürisi oldu.
- Bulantı kusması da olan hastada hemorajik sistit evre 2 olarak değerlendirildi.
- İdrar kültüründe üreme olmadı, hastanın hidrasyonu 2.500 ml/m²'ye çıkarıldı.
- 2 günde hemorajisi düzeldi, fakat idrar yaptıktan sonra yanması birkaç gün daha sürdü ve düzeldi.



- **+13. gün tekrar mikroskopik hematürisi başladı.**
- **Trombositopenisi de olan hastanın trombosit replasmanı yapılmasına rağmen +14. gün küçük pıhtılar da görülmeye başlandı.**
- **+17. günden itibaren belirgin sistit tablosu, makroskopik hematürisi ve iri pıhtıları oldu.**
- **Mesane USG'de mesane duvar kalınlığı 1 cm, içinde yüzen pıhtılar görüldü.**



ÖZGEÇMİŞ

- Prenatal: Özellik yok
- Natal : G3P3Y3D0K0 miad NSVY ile
- 6 yaşında menenjit geçirmiş
- 26.09.2014'ten itibaren KML tanısı
- 18.10.2016'da kemik iliği transplantasyonu



SOYGEÇMİŞ

- Anne-baba arasında akrabalık yok
- Anne: 50 yaşında sağ-sağlıklı
- Baba:56 yaşında sağ-sağlıklı
- 1.Çocuk:Kız 30 yaşında sağ-sağlıklı (donör)
- 2.çocuk:Kız 25 yaşında sağ-sağlıklı
- 3.çocuk:Hastamız



FİZİK MUAYENE

Vücut tartısı: 49 kg (%3 P)

Boy: 160 cm (%50 P)

Ateş: 36,8 C

KTA: 126/dk

SS: 28/dk

SO₂: %98

TA: 116/79 mmHG(<90 P)



FIZIK MUAYENE

- Genel Durum: Genel görünüm orta
- Cilt: Deri rengi soluk. Sarılık, morarım, peteşi, purpura renk değişikliği alanı, hemanjiom avuç içi eritem yok.
- Baş-Boyun: Saç ve saçlı deri doğal. Kafa yapısı simetrik, tortikolis, kitle toplar damar dolgunluk yok
- KBB: Burun akıntısı yok. Orafarenks ve tonsiller doğal
- Gözler: Bilateral ışık refleksi doğal pupiller izokorik



- Dolaşım:S1,S2 doğal S3 yok. Üfürüm yok.Femoral arter nabızları +/+
- Solunum:Her iki göğüs yarısı solunuma eşit katılıyor.Çekilme yok.Dinlemekle ral,ronküs ekspiryum uzunluğu yok
- Karın:Çöküklük , kabarıklık ,kitle yok Duyarllık defans,rebaund yok .Hepatosplenomegali yok
- Üro-genital: Haricen erkek **İdrar yaparken yanma**
- Sinir:Bilinç açık iletişim, yönelim, çevreyle ilgi normal.Zihinsel durumda özellik yok Kafa çifti sinirlerinin muayenesi doğal
- İskelet: Kas kitelesi ve tonusu doğal.



LABORATUAR

Hemogram

WBC:797/mm³

Neu:332/mm³

Hb:10,8 g/dl

MCV:84 fL

Plt:12600/mm³

○ Tam İdrar Tahlili

- Ph:6,5
- Dansite:1011
- Eritrosit:3+
- Lökosit:3+
- Protein:1+ mg/dl
- Glukoz:negatif mg/dl
- Bilirubin:negatif mg/dl
- Keton:negatif mg/dl
- Ürobilinojen: normal

Biyokimya

Glukoz:89 mg/dL

Üre:26 mg/dL

Kreatinin:0,50 mg/dL

AST: 77 IU/L

ALT:121 IU/L

Na:137,3 mEq/L

K:4,05 mEq/L

Cl:97,5 mEq/L

Ca:8,5mg/dL

Mg:1,46 mg/dL

P:3,8 mg/dL

Total Protein:7,0 g/dL

Albumin:3,0 g/dL



ÖZET

- 18 yaş erkek hasta
- Kanlı idrar yapma
- KİT,KML
- Siklosporin ve steroid tedavisi almakta

TANI ?



HEMORAJİK SİSTIT

- Hemorajik sistit (HS); Hematüri ile birlikte alt üriner sistem bulguları olan ağrılı diürez, mesane krampları, yan ağrısına neden olan, mesane duvarının hemorajik inflamasyonu.
- Hastalık siklofosamid, ifosfamid ve radyasyon terapisinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir.
- Geçici hematüri, hemorajik sistitin yanı sıra, mesane enfeksiyonunda veya viral enfeksiyon sonucu çocuklarda görülür.
- Özellikle pediatrik HSCT sonrası alıcılardaki sıklığı %7-68 (ortalama %25)



- Klinik olarak görülme zamanına göre:
 - Erken HS (hazırlık rejimi-ilk 1hafta)
 - Geç HS: Virus ilişkili HS,1 haftadan sonra (ilk 2 ay)
 - Klinik evreleme:
 - G1: Mikroskobik hematüri
 - G2: Makroskobik hematüri
 - G3: Küçük pıhtılarla birlikte makroskobik hematüri
 - G4: Pıhtı retansiyonu, akut böbrek yetm, obst nefropati
- Geç HS daha ileri gradeli olur erkene HS göre ve kanama nedeniyle kan ve plt trans gerekir.



ETYOLOJİ

- Etken mikroorganizmalar:
 - CMV
 - Adenovirus (7, 11, 34)
 - Polyomavirus (BK, JC)
 - Herpes virus
- Riski arttıran durumlar;
 - erkek,
 - 10 yaş üstü
 - myeloablatif hazırlama rejimi (TBI, fludara, Cyc),
 - ilişkisiz verici
 - GVHD ve tedavisi.



ENFEKSIYON AÇISIINDAN NAKİL SONRASı DÖNEMLER

Erken dönem: 0-30 gün (hazırlıktan engraftmana kadar)

Nedenleri:

- Nötropeni, mukoza hasarı, T ve B hücre yetersizliği, tüm vücut ışınladıysa ortaya çıkan fonksiyonel aspleni (dalak işlev yetersizliği)
- Gr (+) ve Gr (-) bakteri enfeksiyonları (Hastanın kendi sindirim sistemi kökenli Gr (-) ler, hastane enfeksiyonları, kateter kaynaklı Gr (+) ler
- Kandida enfeksiyonları
- Herpes virus enfeksiyonları



II DÖNEM

(30-100 GÜN, ENGRAFTMAN SONRASı)

- T ve B hücre yetersizliği, tüm vücut ışınladıysa ortaya çıkan fonksiyonel aspleni
- Akut GVHH ve tedavisi (immunsupresif ve steroid kullanımı)
- Virus enfeksiyonları(CMV, adenovirus, BK polyomavirus-nakilden 2 hafta sonra mesane kanaması yapabilir, solunum yolu enfeksiyonu yapan RSV gibi viruslar)
- *Pneumocystis jiroveci*
- *Candida spp* ve *Aspergillus spp* (Maya ve küf mantarları)



GEÇ DÖNEM (>100 GÜN)

- GVHH'ye bağlı olarak hücresel ve humoral immünitinin gecikmesi
- Tüm vücut ışınlaması alanlarda fonksiyonel aspleni
- Kapsüllü bakterilerle enfeksiyonlar (*Streptococcus pneumoniae*, *H, influenzae*)
- Küf mantarları
- Varisella zoster virusu
- *Pneumocystis jiroveci*



HEMORAJİK SİSTIT BELİRTİLERİ

- İdrarda kan (hematüri)
- Pembe veya kırmızı idrar
- Karın ağrısı ve rahatsızlık
- Bel ağrısı
- İyileştiğinde yanma hissi ya da ağrı
- İnkontinans İdrar sıklığı artar
- Acilen idrar yapma ihtiyacı
- Gece idrara çıkma oranındaki artış



ÖNLEMEK MÜMKÜN MÜ?

○ Hazırlayıcı etmenler:

- Yüksek doz siklofosfamid
- Busulfan
- TBI
- Etoposid

○ Önleme protokolu:

- MESNA/hiperhidrasyon
- Devamlı mesane irrigasyonu
- Siprofloksasin
- Sorbitol



TANı VE TAKIP

- Kök Hücre transplantasyonunun 1. haftasından sonra yüksek gradeli HS veya 2 kere/gün hematüri saptanması halinde:
 - Hemogram (trombositopeni)
 - Pıhtılaşma parametreleri
 - TİT (hematüri miktarı, evresini değerlendirmek ve takip için)
 - İdrar kültürü (bakteri, fungus, parazit)
 - Haftalık viral incelemeler: BK, JC, CMV, adenovirus (kan? İdrar?)
 - Üriner USG: Diffuz duvar kalınlaşması, pıhtı tespiti, üreteronefroz



KLINİK TAKIP

- Hastaya idrar sondası takıldı.
- Üroloji ile görüşülüp IV sıvısı artırıldı.
- İdrar ve kandan viral seroloji gönderildi.
- BK virus kan 21 kopya, idrar 326 milyon kopya ve idrar JC virus 22,1 milyon kopya geldi.
- Hastanın sonda ile çok ağrısı olması nedeniyle 2 gün sonra sondası çıkarıldı.
- Bu arada trombosit refrakterliği de olması nedeniyle hastanın trombositleri 30.000 üzerine çıkarılamadı. Hastaya hyaluronik asit ile mesane irrigasyonu +22. ve +27. gün uygulandı.
- Fakat hastanın çok ağrısı olması nedeniyle ancak 30-40 dk sonda kapalı kalabildi ve sonra çekildi.
- Daha sonra hastada hemorajik sistiti başladıktan 10 gün sonra hiperbarik oksijen tedavisi başlandı, hasta 3 hafta toplamda 14 seans hiperbarik oksijen tedavisi aldı.



KLINİK TAKIP

- Hastadan 10 günde bir bakılan idrar BK virüs serolojisinde kopya sayısında azalma olduğu (16.11.2016'da İdrar BK virus 07,57 milyon kopya, JC virus 0,724 milyon kopya) görüldü.
- Mesana ultrasonlarında mesane duvar kalınlığı 1,2-15 cm arasında değişti. En son ultrasonunda mesane içinde yüzen pıhtılar görülmedi.
- Hastaya ağrı nedeniyle +18. gün başlanan kontramal +37. gün kesildi. Buskopan ise +43. gün kesildi. Hemorajik sistit başlangıcından sonra 20. gününden itibaren idrar rengi gündüzleri zaman zaman tamamen normale döndü.
- Son hafta hastanın sıvı desteği kesildi ve +50. gün sadece oral sıvı alması önerilerek hasta taburcu edildi.



CMV İLİŞKİLİ

- Kan ve idrardan CMV saptanabiliyor
- **Kanda CMV viral yükü >400 kopya/ml**
- İdrarda viral yük?
- **Kesin tanı: mesane biyopsisinden histopatolojik tanı**



BK VIRUS İLİŞKİLİ

- Renal trans hastalarında cost-efektif olması nedeniyle sadece viremi takip ediliyor
 - HSCT alıcılarında;
 - Viremi %23-53
 - Virüri %47-94
 - BK virüri saptanan HKHT alıcılarının ancak %5-40'nda daha sonra HS gelişmiş.
 - Yüksek seviyede BK virüri asemptomatik olarak HSCT hastalarında saptanabilir.
 - HS'li hastalarda önce idrarda BKV saptanır, 1-2 hafta sonra kanda pozitif bulunur.
- Kan BKV yükü: 10^3 - 10^4 kopya/ml
İdrar BK yükü: 10^7 Kopya/ml
İdrarda BKV yükünün bazale göre 3 log artış göstermesi anlamlı



TEDAVI

- Konservativ tedavi:
 - Ağrıyı kontrol etme: Analjezik ve spazmolitikler
 - İyi bir hidrasyon ve idrar akımını sağlamak
 - Pıhtılaşmayı artıran ilaçların kesilmesi
 - Lokal mesane irrigasyonu ile pıhtılaşmayı ve postrenal obstruksiyonu engellemek
 - Kanamaya bağlı anemiyi kontrol etmek için ürolojik uygulamalar
 - Trombosit seviyesinin $>30.000/\text{mm}^3$, hb seviyesinin $>8 \text{ g/dL}$ tutulması
- Spesifik tedavi ?



İNTRAVEZİKAL TEDAVİLER

- **Formalin**
- **Gümüş nitrat**
- **%1 alum (10g Al+K+sitrat ve 1L distile su)**
- **E-aminocaproic asid (amicar)**
- **Prostaglandin F2 α analogu (Carboprost tromethamine)**
- **İntravezikal hyaluronik asit**



SISTEMİK TEDAVİ

- **Pentosanpolisülfat (PPS/Elmiron)**
- **Östrojen**
- **Hiperbarik O₂**
- **rFVIIa**
- **FXIII**
- **Risperidon**
- **Allojenik mezankimal kök hücre**
- **Rekombinan keratinosit büyüme faktörü**
- **Sidofovir**



CERRAHI TEDAVI

Fibrin yapıştırıcı

Supravezikal üriner diversiyon

Endoskopik lazer koagulasyon

Vezikal arter embolizasyonu
sistektomi

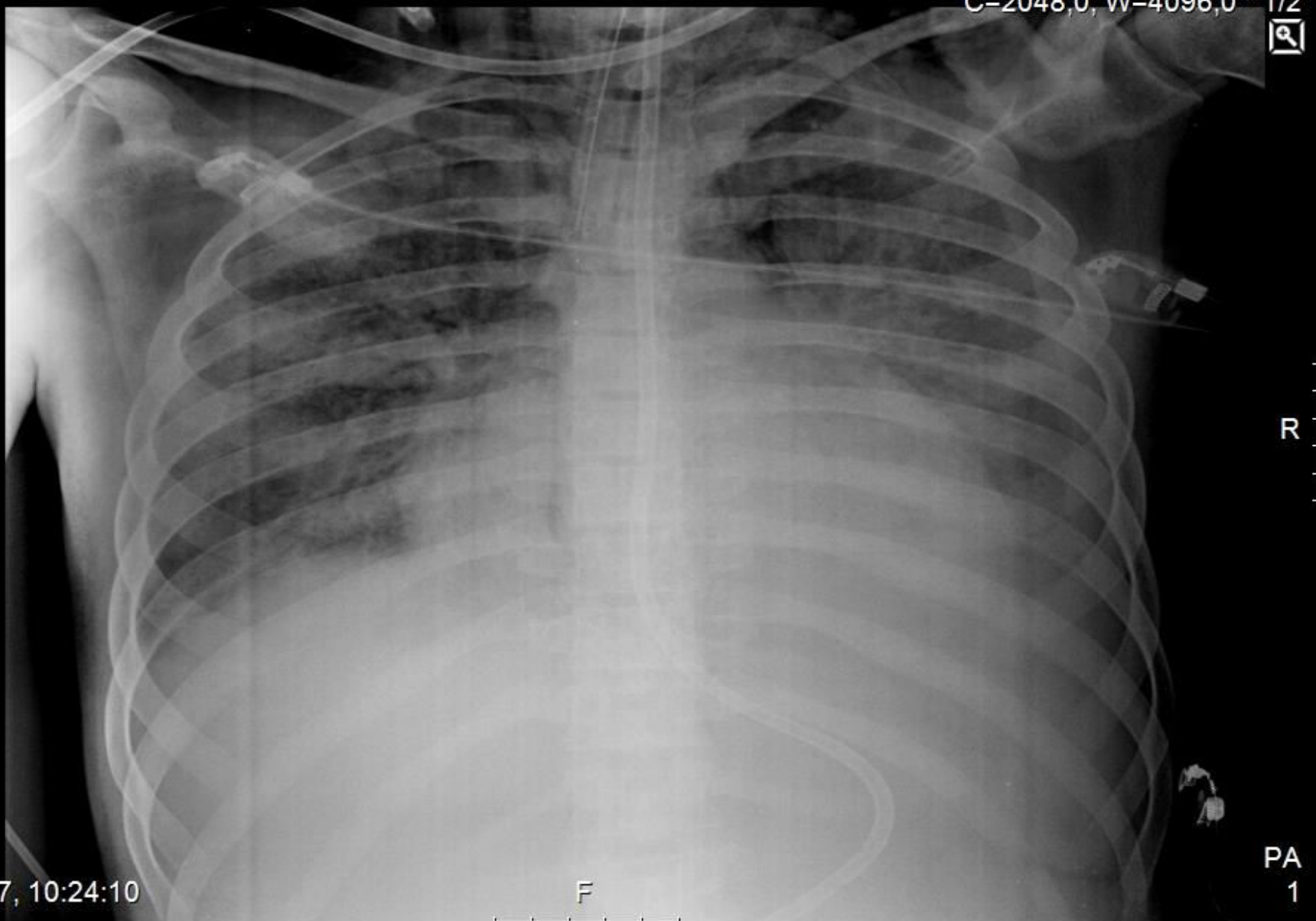


KLINIK IZLEM

- Hasta taburculuktan 5 gün sonra idrarda makroskopik hematüri ile tekrar yatırıldı.
- 20.12.2016: Sistofiks ile devamlı mesane irrigasyonu
- 03.01.2017: Sidofovir
- 05.01.2017: Alum irrigasyonu
- 12.01.2017: Nefrostomi
- 18.01.2017: Diyaliz
- ARDS=> Mekanik ventilatöre bağlanma
- 06.02.2017: ARDS, böbrek yetmezliği =>eksitus



C: 2516,0, W: 2855,3
C=2048,0, W=4096,0 * 1/2



29.01.2017, 10:24:10

ÖZET

- Geç HS özellikle myeloablatif hazırlama rejimleri kullanan HSCT hastaları için morbidite ve mortaliteyi artırır.
- En sık neden BK virus
- Hazırlama rejimleri sırasında kullanılan hidrasyon ve Mesna Faz 1 uroepitelyal hasarı engelleyerek BKV-HS sıklığını azaltabilir
- Siprofloksasin proflaksisinin uzatılmasının etkinliğini gösteren çalışmalar var
- Tanıda ve izlemde kanda BKV tespiti cost efektif
- Tedavi düşük evrelerde hidrasyon, evre yükseldikçe sidofovir, hyaluronik asit, hiperbarik O2 tedavisi, FVII?

