



8. Ulusal **PEDİATRİK HEMATOLOJİ** Sempozyumu

25-28 Mayıs 2022

NG Hotels-AFYONKARAHİSAR



KONUŞMA ÖZETLERİ VE BİLDİRİLER

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Saygıdeğer Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Üyeleri,

Değerli Sempozyum Katılımcıları,

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu'nu, 25-28 Mayıs 2022 tarihleri arasında BÜYÜK ZAFER'in 100. yılında Afyonkarahisar'da gerçekleştirecek olmanın heyecanı içindeyiz.

Derneğimizin 23. yılındaki bu Sempozyumumuzda, Pediatrik Hematolojiye gönül vermiş ustalarımızın genç üyelerimizle bir araya gelmesinin, bilgi ve deneyimlerini aktarması için iyi bir ortam oluşturacağını ümit ediyoruz. Bilimsel programımızda hematolojinin birçok alanını kapsayan konuşmalar, lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklar, lösemi tedavisindeki son gelişmeler, sözlü sunular ve poster sunuları yer alacak, ödül jürimiz her sene olduğu gibi uygun bulduğu çalışmalarını ödüllendirecektir.

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği ve Yerel Düzenleme Kurulu olarak sizleri 8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu'na davet ediyor, verimli geçmesini diliyor ve saygılarımızı sunuyoruz.

Prof. Dr. Özcan Bör

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Başkanı

Doç.Dr. İbrahim Eker

Yerel Düzenleme Kurulu Başkanı

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

İÇİNDEKİLER

KURULLAR	4
BİLİMSEL PROGRAM.....	5
KONUŞMA ÖZETLERİ	9
SÖZEL BİLDİRİLER.....	76
POSTER BİLDİRİLER.....	153

ISBN: '978-605-73886-9-8'

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

KURULLAR

TÜRK PEDIATRİK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

Özcan BÖR - **Başkan**

Adalet Meral GÜNEŞ - **Başkan Yardımcısı**

Meryem ALBAYRAK - **Genel Sekreter**

Hüseyin GÜLEN - **Sayman**

Ayşegül ÜNÜVAR - **Üye**

Şule ÜNAL CANGÜL - **Üye**

Ali FETTAH - **Üye**

YEREL ORGANİZASYON KOMİTESİ

İbrahim EKER

Yeter DÜZENLİ KAR

Nilgün EROĞLU

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

BİLİMSEL PROGRAM

25 Mayıs 2022, Çarşamba	
14:00 - 14:30	Açılış Oturumu
14:30 - 15:15	PROF. DR. ŞİNASI ÖZSOYLU ANMA TOPLANTISI Oturum Başkanları: Prof. Dr. Fatma Gümrük, Prof. Dr. Namık Yaşar Özbek, Prof. Dr. Lale Olcay Tıbbi Adanan Bir Ömür Prof. Dr. Şule Ünal Cangül Megadoz Metilprednizolon Prof. Dr. Gülyüz Öztürk
15:15 - 15:30	DR. FÜGEN PEKÜN ANMA TOPLANTISI Uzm. Dr. Emine Türkkan
15:30 - 16:30	PROF. DR. OLCAY NEYZİ OTURUMU Oturum Başkanları: Prof. Dr. Ömer Devocioğlu, Prof. Dr. Nejat Akar, Prof. Dr. Zeynep Karakaş
15:30 - 16:00	Hematolojide Yapay Zekanın Kullanımı Dr. Öğr. Üyesi Elif Habibe Aktekin, Müh. PhD. Mert Burak Çöteli
16:00 - 16:30	Hematoloji Genetiğinde Yeni Gelişmeler Prof. Dr. Hüseyin Onay
16:30	Ara
19:30 - 21:00	Akşam Yemeği
26 Mayıs 2022, Perşembe	
08:00 - 08:45	Pediyatrik Hematoloji Hastalarının Yönetiminde Kullanılan İlaçlara Bağlı Zorluklar Doç. Dr. Ersin Töret
08:45 - 10:30	KRONİK MYELOİD LÖSEMİDE GÖLGELER VE IŞIKLAR Oturum Başkanları: Prof. Dr. Ümran Çalışkan, Prof. Dr. Emin Kürekçi
08:45 - 09:15	Olgularla Kronik Myeloid Lösemi Tanısı ve Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile Tedavisi Doç. Dr. Melike Sezgin Evim
09:15 - 09:45	Kronik Myeloid Lösemi Tedavisi Ne Zaman Sonlandırılabilir? Prof. Dr. Deniz Karapınar
09:45 - 10:15	Kronik Myeloid Lösemi Tedavisinde Transplantasyonun Yeri Prof. Dr. Talia İleri
10:15 - 10:30	Tartışma
10:30 - 11:00	Kahve Arası

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

11:00 - 11:45	UYDU SEMPOZYUMU (TAKEDA) Advate® & myPKFit Türkiye’de 5 Yaşında Oturum Başkanı: Prof. Dr. Namık Yaşar Özbek Advate® ile Profilaksi Doç. Dr. Dilek Gürlek Gökçebay İnteraktif Profilaksi Uzm. Dr. Emine Türkkan
11:45 - 12:15	Akılcı İlaç Kullanımı Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Ziya Aral
12:30 - 13:00	Öğle Yemeği
13:00 - 14:30	PHILADELPHIA NEGATİF MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR Oturum Başkanları: Prof. Dr. Bülent Zülfikar, Prof. Dr. Zühre Kaya
13:00 - 13:20	Philadelphia Negatif Myeloproliferatif Hastalıkların Tanımı ve Sınıflaması Prof. Dr. Deniz Tuğcu
13:20 - 14:00	Olgularla Myeloproliferatif Hastalıklar Polisitemi Prof. Dr. Ekrem Ünal Trombositoz Doç. Dr. Aylin Canbolat
14:00 - 14:20	JMML’li Bir Olgunun Tanı ve Tedavi Yönetimi Doç. Dr. Özlem Tüfekçi
14:20 - 14:30	Tartışma
14:30 - 14:45	Kahve Arası
14:45 - 15:30	UYDU SEMPOZYUMU (ARİS) Olgularla Demir Şelasyon Yönetimi Prof. Dr. Yeşim Aydınok
15:30 - 16:30	MYELODİPLASTİK SENDROM OTURUMU Oturum Başkanları: Prof. Dr. Sema Anak, Prof. Dr. Betül Biner Orhaner
15:30 - 16:00	MDS Tanısında Zorluklar ve Çözümler Prof. Dr. Emel Özyürek
16:00 - 16:30	MDS Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar Prof. Dr. Emine Zengin
16:30 - 16:45	Kahve Arası

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

16:45 - 17:30	UYDU SEMPOZYUMU (NOVONORDİSK) Oturum Başkanı: Prof. Dr. Can Balkan NovoEight® ile Hemofili A'da Özgürlüğe Açılan Kapı Prof. Dr. Selin Aytaç, Doç. Dr. Kamuran Karaman
17:30 - 19:00	Sözel ve Poster Bildiri Oturumları <i>Sözel Bildiri Oturumları</i> B Salonu; Oturum Başkanı: Prof. Dr. Elif İnce C Salonu; Oturum Başkanları: Prof. Dr. Yıldız Yıldırım, Doç. Dr. Orhan Gürsel D Salonu; Oturum Başkanları: Prof. Dr. Ünsal Özgen E Salonu; Oturum Başkanları: Prof. Dr. Sinan Akbayram, Prof. Dr. Barış Malbora <i>Poster Bildiri Oturumları</i> 1. Plazma; Oturum Başkanları: Prof. Dr. Avni Atay, Uzm. Dr. Çetin Timur 2. Plazma; Oturum Başkanları: Prof. Dr. Zafer Bıçakçı, Doç. Dr. Tuba Hilkey Karapınar 3. Plazma; Oturum Başkanları: Prof. Dr. Can Acıpayam, Doç. Dr. Ayşen Türedi Yıldırım 4. Plazma; Oturum Başkanları: Prof. Dr. Yasemin Altuner Torun, Doç. Dr. Tekin Aksu
19:00	Akşam Yemeği
27 Mayıs 2022, Cuma	
08:00 - 08:45	UYDU SEMPOZYUMU Oturum Başkanı: Prof. Dr. Mehmet Akif Yeşilipek Vexperda ile Aşırı Demir Yüküne Yüksek Tedavi Uyumu Prof. Dr. İlgen Şaşmaz, Prof. Dr. Vedat Uygun
08:45 - 11:30	TPHD Lösemi Alt Çalışma Grubu Pediatrik ALL'de Güncel Tedavi Protokollerinin Sunumları
08:45 - 09:30	B Hücreli ALL Tedavi Protokolü Prof. Dr. Adalet Meral Güneş
09:30 - 10:10	T Hücreli ALL Tedavi Protokolü Prof. Dr. Hale Ören
10:10 - 10:50	Philadelphia Pozitif ALL Tedavi Protokolü Prof. Dr. Neşe Yaralı
10:50 - 11:30	İnfant ALL Tedavi Protokolü Doç. Dr. Ali Fettah
11:30 - 11:45	Kahve Arası
11:45 - 12:30	UYDU SEMPOZYUMU (PFİZER) Onun Gözünden Onun Dünyası ve Hemofili Prof. Dr. Canan Albayrak, Prof. Dr. Serap Karaman
12:30 - 13:30	Öğle Yemeği
13:30 - 14:15	UYDU SEMPOZYUMU (SANTA FARMA) Oturum Başkanı: Prof. Dr. Bülent Antmen Tedavi Demirden Ağır Olmasın Prof. Dr. Alphan Küpesiz

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

20:30	Akşam Yemeği
28 Mayıs 2022, Cumartesi	
08:00 - 08:45	UYDU SEMPOZYUMU (AMGEN) Oturum Başkanı: Prof. Dr. Gülyüz Öztürk Relaps / Refrakter B-ALL Tedavisinde Blinatumomab Etkinliği Prof. Dr. Bülent Antmen, Prof. Dr. Musa Karakükçü
08:45 - 09:30	OLGULARLA LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR Oturum Başkanları: Prof. Dr. Tiraje Celkan, Prof. Dr. Murat Söker
08:45 - 09:05	Olgu Sunumu ile ALPS Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç
09:05 - 09:25	Olgu Sunumu ile EBV İlişkili Lenfoproliferatif Hastalık Doç. Dr. Fatih Erbey
09:25 - 09:30	Tartışma
09:30 - 09:45	Kahve Arası
09:45 - 10:30	UYDU SEMPOZYUMU (GENVEON) Oturum Başkanı: Prof. Dr. Kaan Kavaklı Hemofili Tedavisinde Yeni Bir Ses, Yeni Bir Nefes Prof. Dr. Peyman Eshghi, Doç. Dr. Yılmaz Ay
10:30 - 11:20	OLGULAR İLE NADİR HEMATOLOJİK HASTALIKLAR Oturum Başkanları: Prof. Dr. Erol Erduran, Prof. Dr. M. Fatih Azık
10:30 - 10:50	Trombotik Mikroanjyopati Doç. Dr. Tekin Aksu
10:50 - 11:10	Gaucher Hastalığı Doç. Dr. Zeynep Canan Özdemir
11:10 - 11:20	Tartışma
11:20 - 11:50	PEDİATRİK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİDE MİKROBİYATA Oturum Başkanı: Prof. Dr. Davut Albayrak
11:20 - 11:50	Pediatrik Hematoloji ve Onkolojide Mikrobiyata Prof. Dr. Ener Çağrı Dinleyici
11:50 - 12:30	Kapanış ve Dilekler

KONUŞMA ÖZETLERİ

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

HEMATOLOJİDE YAPAY ZEKANIN KULLANIMI

ELİF HABİBE AKTEKİN¹, MERT BURKAY ÇÖTELİ²

¹BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BD, ADANA

²ODTÜ, ELEKTRİK ELEKTRONİK MÜHENDİSİ, PHD, ANKARA

Zeka, belirli bir kültür veya iş kolunda değeri olan ürünlerin üretimi, problemlerin çözümü ve tasarımlar arasında tutarlılık oluşturabilme yeteneğidir. Bunları yaparken ilişkilendirme, hatırlama, anlama, soyutlama, tasavvur etme, sebep, yaklaşım, sistemik ve mantıklı hale getirmeyi kullanır. Bu elementler bir araya gelince, aslında bilinen gerçeklerden yeni bir bilginin ortaya çıkması sağlanır.

Elektronik bir beyin yaratma hayali modern bilgisayar tarihindeki esas hedeflerdendir. Yapay zeka, bilgisayar temelli bir bilim olup insan beyin fonksiyonlarını simüle eder. Yapay zeka terimi, bu alanda ilk uluslararası konferansı Dartmouth'da 1956'da organize eden John McCarthy'e atfedilir. Bu toplantı sonrası ise yapay zeka terimi bilimsel terimler sözlüğüne resmi olarak alınmıştır. Aslında yapay zeka ile tüm verilerin doğru şekilde yorumlanması, öğrenilmesi ve ardından bunları kullanarak spesifik amaçlara erişilmesi amaçlanır. Buradan anlaşılacağı üzere, insan zekası taklit edilmeye çalışılmaktadır.

Günümüzde sağlık sistemindeki anormal miktardaki verinin faydalı ve anlamlı olarak kullanımı zordur. Bu duruma 'data rich/ information poor syndrome' denilmektedir. Analiz edebileceğimizden daha fazla veri topluyoruz ve bu verilerin çoğunu anlamlandıramıyoruz. Anlamlı veri karar destek sistemleri, hasta tanı ve takip sistemleri oluştururken çok faydalı olabilir. Veri analiz ve karar verme sistemlerindeki gelişmeler sayesinde veriyi anlamlandırmak ve bu verileri insanlık yararına teknolojiler geliştirmekte kullanmak temel amaç olmaktadır. Günümüzde kural temelli uzman sistemler mevcuttur. Bunlar deneyimleri insanlardan öğrenirler ve onları taklit ederler. Genellikle de 'nasıl' ile başlayan sorulardan ziyade 'ne' ile başlayan soruları cevaplayabilme yeteneğine sahiptirler. Eş zamanlı olarak hem kararlarını hem de ardındaki sebepleri açıklarlar. Diğer önemli bir durum ise, yeni deneyimler ile bilgi bankalarını zenginleştirebilmeleridir.

Dataların dijitalizasyonu sağlıkta birçok alanda kullanılmaktadır. Hastalar hakkındaki büyük miktardaki veriler (hastaların vital bulguları, laboratuvar sonuçları, patoloji sonuçları, görüntülemeler, vb.) insan zihninde tutulamayacak kadar çok olup makine öğrenme teknolojileri insan beyninin kapasitesini aşacak yoğunlukta bilgileri saklayabilmektedir.

Tıp literatüründe yapay zeka terimi sıklıkla makine öğrenmesi ile aynıymış gibi kullanılmaktadır. Yapay zeka, deneyimli insan bilgisini kullanarak öğrenen ve sonrasında insan zekasını simüle eden ve taklit eden (problem çözme, öğrenme..) bilgisayar programlarıdır. Makine öğrenmesi ise yapay zekanın bir alt grubu olup verideki çeşitliliklerin otomatik olarak saptanmasını sağlayabilmektedir. Makine öğrenmesi daha az veri bulunduğu takdirde başvurulacak yöntemleri içermektedir. Makine öğrenmeleri geleneksel istatistiksel metotlarla sıkı ilişkidir. Spektrumun başka bir tarafında ise derin öğrenme modelleri var. Bunlar verilerden, doğru modeller üretmek için tasarlanmış yapay nöronların oluşturduğu çok katmanlı ağlardır. Ticari derin öğrenme uygulamaları olan Facebook'un yüz tanınması ve "Google Translate" gibi uygulamalar artık günlük hayatımızın birer parçası haline gelmiş olup kendilerini sürekli geliştirmektedirler. Tıpta ise görüntülemelerden elde edilen veriler kullanılarak, örneklerin doğru tanı için etiketlenmeleri dışında herhangi bir insan katkısı olmaksızın derin öğrenme teknikleri ile modeller eğitilmektedir. Retinanın fotoğraflandırılması üzerine geliştirilen bir derin öğrenme modeli ile diyabetik retinopati uzman oftalmologlar ile eşit doğrulukta saptanabilmektedir. Benzer şekilde papilödem, malign deri lezyonları, meme lezyonları mevcut teknoloji ile tespit

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

edilmektedir. Daha önce de bahsedildiği üzere, derin öğrenme tekniklerinde veri etiketlerinin toplanması dışında insan katkısı çok azdır. Bu sistemlerin başarısı, büyük miktarlardaki verilerden bilgilendirici özellikler ortaya çıkarabilmelerinden gelir. Buradaki sorun, “bilgiye aç” olan bu algoritmaların eğitimi için çok miktarda veriye gereksinim olmasıdır. Öğretilmesi planlanan veriler eğitim ve test grupları olarak ikiye ayrılır. Bir model eğitim verileri ile oluşturulur, ardından test verileriyle modelin denemeleri yapılır. Bu işlem model performansını artırmak için aralıklarla tekrar edilebilir. Ayrıca bir modelin kullanışlı olması için, klinik değerinin olması ve popülasyonda genelleme yapabilmesi gereklidir.

Makine öğrenme yöntemlerini daha yakından inceleyecek olursak kabaca üçe ayrılırlar.

1. “Supervised” öğrenme: Bilgisayar programları bir süpervizör aracılığı ile (bu tipik olarak alanda uzman olan insandır) eğitim denilen süreç sırasında verileri analiz ederek aralarındaki ilişkileri öğrenir. Bu ilişkiler bir kere öğrenildikten sonra, test sürecinde diğer örnekleri tahmin etmede kullanılabilir. Kısaca amaç bir sonucu tahmin etmektir. Örneğin, amaç kök hücre nakli sonrası mortaliteyi tahmin etmek ise, her kişi için hastalık, transplantasyon karakteristikleri ve sonuçları (survival) içeren bir veri seti ile sistem eğitilecektir. Ardından daha önce analiz edilmemiş bir hasta sisteme sunulduğunda, model eğitim sürecindeki benzer özellikleri kullanarak survival tahmini yapacaktır. Genellikle, bu tip öğrenme modellerinin performansı doğruluk oranları ile değerlendirilir.

2. “Unsupervised” öğrenme: Spesifik bir sonucu tahmin etmeksizin veriler arasındaki ilişkileri öğrenen bilgisayar programlarıdır. Bu sistemler sıklıkla benzer özellikleri taşıyan veri alt grupları oluşturmak için giriş verilerindeki henüz keşfedilmemiş korelasyonları ortaya çıkararak kümeler oluşturmak için kullanılır. Örnek verecek olursak, B hücreli lenfoma patoloji örneklerinde, benzer gen ekspresyonlarının kümelenmesini tanımlar.

3. “Reinforcement” öğrenme: Daha yeni bir sınıf olup “supervised” ve “unsupervised” öğrenmeler için bir hibrittir. Doğruluk oranı saptamada en iyi yöntemdir. Sistem basamaklı ödül/ceza sinyallerine dayanarak nasıl davranılması gerektiğini öğrenir. Cezalandırma, negatif bir ödül sinyali olarak bir aksiyonun iletilmesinden kaçınılma şeklinde olabilir. Eğitim setindeki gerçek ve simüle edilmiş kararların sonuçlarından ortaya çıkan geribildirimler modeli şekillendirir. Bunlar da çok miktarda dataya ihtiyaç duyarlar ve hematolojiye uyarlanmaları bugün için kısıtlıdır. Örnek verecek olursak, daha önceki deneyimden geri bildirim alarak kritik derecede hasta bireye optimal vazopressör dozunu önermesi.

Bu öğrenme metotlarından en güçlü öğrenme yöntemi “reinforcement” öğrenmedir. Fakat bu süreç ödül/ceza şeklinde olduğundan deneyimli kişiye sürekli ihtiyaç duyacağından yıllarca sürebilmekte ve tercih edilmemektedir. Bunun yerine “supervised” veya “unsupervised” yöntemlerle geliştirilmiş olan makine öğrenmesini bir üst aşamaya taşımak için kullanmak şu an tercih edilen en iyi yöntemdir.

Makine öğrenmesinin özel bir alanı olan derin öğrenme, son 5 yıldır kullanılmaya başlanan, büyük miktardaki verilerin işlenmesinde sıklıkla kullanılan bir sistemdir. Nöral temelli bir bilgisayar sistemidir. Veriyi, iletişimde olan nodlar yani nöronların tabakalarında iletip bir sonuç verisinin oluşumu sağlar. Verileri giriş nodundaki katman yazı, görüntü veya sayısal data şeklinde alır. Bundan sonra, saklı katmanlar aracılığıyla yapılan değerlendirme sonrası bir sonuç ortaya çıkar. Ağdaki katman sayısı çok sayıda olabilir. Derin öğrenme deyimi de herhangi bir nöral ağın bir saklı katmandan daha fazla, hatta binlerce katmandan oluştuğunu tanımlamaktan ileri gelir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

“Convolutional” nöral ağlar (CNN) en sık kullanılan derin öğrenme yöntemlerinden olup görüntülerin tanımlanması ve bilgilerinin ayrıştırılmasında bilgisayar sistemlerini kullanırlar. CNN’ler kabaca insandaki fizyolojik olan görme fonksiyonu gibi modellenmişlerdir. Veri giriş katmanı retinal fotoreseptörlere analog olup piksel yoğunluğunda temel bilgileri nöral ağa verir. Saklı katmanlar bu datadan temel çizgilerinden keskin çizgilere, şekilden biçime kadar daha kompleks objelerin tanımlanmasını sağlarlar. CNN’ler birçok medikal disipline uygulanabilir. Örneğin patolojide tümörlerin sınıflandırılması, nodal metastazların tespiti, hatta tümörün PDL1 durumu gibi moleküler özelliklerinin tahmini gibi performanslar sergilemektedirler.

Makine öğrenme teknolojileri tanı koyma, risk sınıflaması ve prognoz tahmini, tedavi planlaması gibi aşamalarda potansiyel yararlar sağlayacaktır. Hematolojide tanı koyma aşamasında en önemli tekniklerden olan periferik yaymaların analizlerini yapan çeşitli çalışma grupları, birçok hücre serisinde CNN ile %95 oranında doğruluk elde etmiştir. AML ve MDS ile aplastik aneminin ayrımını yapan CNN temelli diagnostik araçlar geliştirilmiştir. Benzer şekilde kemik iliği aspirasyonu ve periferik yayma örneklerinden lösemilerin tanısı konulmaktadır. Flowsitometri ile hastalık tanısı konulup MRD analizleri yapılabilmektedir. Onkolojide ise lenfoma hastalarında makine öğrenme tekniklerinin asiste ettiği PET-CT temelli risk sınıflaması ilgi çekicidir. Hastaların etkin olarak tanımlanması, yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için de önemlidir. İlaçların geliştirilmesinde yapılan çalışmalar için en uygun hastaların seçilmesi sırasında, makine öğrenme yöntemleri elektronik sağlık kayıtlarını tarayarak hangi hastanın seçilmesi gerektiği kararında yardımcı olabilir. Böylece çalışmaya harcanan para miktarı azalır ve gereksiz tedaviler alıp vakti boşa harcanan hastalarla karşılaşmaz. Makine öğrenme modelleri, ilk tanıda ve tedavi başladıktan sonraki hastanın kan sayımlarına ait erken değişikliklere dayanarak, tedaviye cevap değerlendirmesinin hızla tanımlanması açısından da ümit vericidir. Bu sayede işe yaramayan tedaviler ve gereksiz yan etkilerden hastalar korunmuş olur. Ayrıca komplike ve birden fazla hastalığı olan hastalarda veri temelli yaklaşımlarla oluşturulan bireyselleştirilmiş ilaçların kullanılması sağlanabilir.

Hekim görüşünü makineye transfer etmek için bir klinik araştırma tasarlanması gerekmektedir. Bu araştırma kapsamında doğru ve anlamlandırılmış yüksek yoğunlukta veri toplamak en önemli kuraldır. Derin öğrenme yöntemleri standart olmayan problemlerin çözümünde kullanıldığı için öğrenme için kullanılan verinin kapsamı ne kadar geniş olursa o kadar anlamlı ve doğru sonuçlar elde edilebilir. Örneğin; klinik araştırma kapsamında tek merkezden toplanan verilerle eğitilmiş bir yapay zeka başka bir merkezde test edildiğinde bazı durumlarda anlamlı sonuçlar elde edilemeyebilir. Çünkü girdiler ilk merkezdeki girdilerle aynı olmayabilir. Periferik yayma hazırlama süreçlerinin standart olmaması buna örnek olabilir. Veri toplanan merkezlerin artmasıyla birlikte yapay zeka eğitimleri de güncellenirse sistemler belirli bir olgunluğa erişecektir. Hekim görüşünü nöral ağlara transfer ettiğimizi düşünürsek hekimlerin hasta ile ilgili transfer edilecek materyal haricinde de başka tetkiklerden elde edebileceği bilgileri olduğunu tahmin edebiliriz. Bu öğrenme transferi aşamasında önyargılar oluşturabilmektedir. Eğer önyargı oluşursa materyalde olmayan bir bilgi yanlış şekilde transfer edilebilmektedir. Bu sebeple hekimlerin veri transferi (etiketleme) sırasında hasta ile ilgili ön bilgiye sahip olmaması gerekmektedir. Hekimler başka hekimlerin görüşünden etkilenip bu durumda da kendi görüşlerini aktarmak yerine yanlış değerlendirmelerde bulunabilirler. Bu aşamada klinik araştırmaların çift körlü olarak tasarlanması önemlidir.

Gelecekte, yapay zeka temelli metotlarla moleküler verilerin kombinasyonu, hematolojideki fenotip temelli standart metotlara üstün olabilir, özellikle de yeni tedavi yaklaşımlarının tanımlanmasında. Gelecek 5 yıl içinde, insan zekasının hepsini saklamasının mümkün olmadığı multimodal hasta verileri ile tedavi seçeneklerinin entegre edilmesinde yapay zeka yaklaşımlarına olan ihtiyaç artacaktır. Son zamanlardaki tıptaki yapay zeka teknolojilerinin başarılarına rağmen, hiçbir sistemin yanılmaz

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

olmayacağı unutulmamalı ve kritik değerlendirmelerin dikkatle yapılması gereklidir. Amaçlanan, bilgisayar teknolojilerinin doktorların yerini alması değildir. Bunun yanında, hastalara en iyi bakımı vermek olan esas amacımıza ulaşmada bu teknolojilerin desteklenmesi gereklidir.

Sonuçta önemli olan soru şu; bizim profesyonel alanlarımıza bu teknolojilerin asistanlığını tamamen adapte etmeye hazır mıyız? Cevap ise, sağlık alanına tamamen koopere edilmeleri için hala birçok kısıtlama mevcut. Buna özellikle kritik vakaların değerlendirilmesi sırasında uyulması gereken etik ve legal rehberlerin gereksinimi de eklenmektedir. Peki bu sistemler güvenli olarak günlük hayata nasıl entegre edilebilir? Ayrıca bunun için en uygun altyapı sistemleri nasıl olmalıdır? Finansal durumlar da önemli bir sorun teşkil edebilir. Pozitif taraftan bakarsak, bu sistemler doktoru asiste ederek daha az efor ile zamandan kazanmasına yardımcıdır. Anormal derecede fazla veri ile eğitilen bu sistemler sayesinde, bir doktorun tüm kariyer hayatında karşılaşamayacağı kadar büyük deneyimleri kullanma avantajı olacaktır.

Kaynaklar:

1. Kratz A, Lee S, Zini G, Riedl JA, Hur M, et al. Digital morphology analyzers in hematology: ICSH review and recommendations. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2019;41:437-447.
2. Radakovich N, Nagy M, Nazha A. Artificial intelligence in hematology: Challenges and opportunities. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2020;15:203-210.
3. Shouval R, Fein JA, Savani B, Mohty M, Nagler A. Machine learning and artificial intelligence in haematology. *British Journal of Haematology* 2021;192:239-250.
4. Zini G. Artificial intelligence in hematology. 2005;10(5):393-400.
5. Bachar N, Benbassat D, Brailovsky D, Eshel Y, Glück D, et al. An artificial intelligence-assisted diagnostic platform for rapid near-patient hematology. *American Journal of Hematology* 2021;96:1264-1274.
6. Radakovich N, Nagy M, Nazha A. Machine learning in haematological malignancies. *Lancet Haematology* 2020;7:541-550.
7. Nanaa A, Akkus Z, Lee WY, Pantanowitz L, Salama ME. Machine learning and augmented human intelligence use in histomorphology for haematolymphoid disorders. *Pathology* 2021;53(3):400-407.
8. Jiang Z, Liu X, Yan Z, Gu W, Jiang J. Improved detection performance in blood cell count by an attention-guided deep learning method. *OSA Continuum* 2021;4:323-333.
9. Hedge RB, Prasad K, Hebbar H, Singh BMK. Comparison of traditional image processing and deep learning approaches for classification of white blood cells in peripheral blood smear images. *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 2019;39:382-392.
10. Elsalamony HA. Healthy and unhealthy red blood cell detection in human blood smears using neural networks. *Micron* 2016;83:32-41.
11. Masala GL, Golosio B, Cutzu R, Pola R. A two-layered classifier based on the radial basis function for the screening of thalassaemia. *Computers in Biology and Medicine* 2013;43:1724-1731.
12. AlAgha AS, Faris H, Hammo BH, Al-Zoubi AM. Identifying B-thalassemia carriers using a data mining approach: The case of the Gaza Strip, Palestine. *Artificial Intelligence In Medicine* 2018;88:70-83.
13. De Haan K, Koydemir HC, Rivenson Y, Tseng D, Van Dyne E, et al. Automated screening of sickle cells using a smartphone-based microscope and deep learning. *DigitalMedicine* 2020;76:1-9.
14. Chandradevan R, Aljudi AA, Drumheller BR, Kunananthaseelan N, Amgad M, et al. Machine-based detection and classification for bone marrow aspirate differential counts: initial development focusing on nonneoplastic cells. *Laboratory Investigation* 2020;100:98-109.
15. Mori J, Kaji S, Kawai H, Kida S, Tsubokura M, et al. Assessment of dysplasia in bone marrow smear with convolutional neural network. *Scientific Reports* 2020;10:14734.
16. Lhermitte L, Barreau S, Morf D, Fernandez P, Grigone G, et al. Automated identification of leukocyte subsets improves standardization of data base-guided expert-supervised diagnostic orientation in acute leukemia: a EuroFlow study. *Modern Pathology* 2021;34:59-69.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

HEMATOLOJİ GENETİĞİNDE YENİ GELİŞMELER

HÜSEYİN ONAY

*MULTİGEN GENETİK HASTALIKLAR DEĞERLENDİRME MERKEZİ GENE2INFO SAĞLIK BİLGİ İLETİŞİM HİZMETLERİ
GENEO TEKNOLOJİ*

Genetik alanındaki hızlı gelişmeler birçok hastalığın tanısında ve tedavisinde güncel pratiğimizin değişmesine neden olmaktadır. Fakat branş hekimleri, kendi alanlarında genetiğin öneminin farkında olsa da genetik testlerin sadece belirli merkezlerde yapılan butik testler olarak kalması, yaygın kullanımlarının önündeki en büyük engellerdir. Günümüzde genetik alanındaki gelişmelerin tamamı, bu testlerin daha yaygın, hızlı ve yoğun kullanımını sağlamaya yöneliktir. Hematoloji alanı, her türlü hastalığın tanısında genetiği en fazla kullanan branşlardan bir tanesidir. Genetik pratiğinde hematoloji alanına yansıyan gelişmeleri 3 başlık altında toplayabiliriz:

1. Yeni Nesil Dizi Analizi (Next Generation Sequencing-NGS) temelli yöntemler ile panel taraması, WES, WGS gibi yüksek içerikli genetik testlerin yapılması
2. Süper hızlı genetik uygulamalar ile günlük/saatlik genetik tanı
3. Kişiselleştirilmiş tedavi uygulamalar-

Yukarıda sayılan alanlar genetiğin hematoloji alanında hayatımıza kattığı uygulamaların ana başlıklarıdır. Tıbbi Genetik alanı ile ilgili en büyük problemlerden bir tanesi, genetikçi sayısının, hemen her toplumda yetersiz olmasıdır. O nedenle yukarıdaki başlıklardaki gelişmelerin sağlanmasında biyoinformatiğin çok önemli katkısı olacaktır. Yapay zekâ destekli biyoinformatik uygulamalar genetiğin hayatımıza daha da güçlü bir şekilde girebilmesi için en önemli altyapıyı oluşturacaktır. Gelecekte, genetik ve hematolojinin bulunduğu orta noktada, iki alanın da birbirlerinin uzmanlık alanları konusunda temel noktaları bilmeleri gerektiği açıktır.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

OLGULARLA KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TANISI VE TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ İLE TEDAVİSİ

MELİKE SEZGİN EVİM

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI

GİRİŞ-EPİDEMİYOLOJİ: Daha çok erişkinlerin hastalığı olarak bilinen Kronik myeloid lösemi (KML), 15 yaş altı çocuklarda lösemilerinin %2-3'ünü, 15 yaş üstünde ise %9'unu oluşturur. Sıklığı yıllık, 15 yaşından küçük çocuklar için milyonda 0.6-1.2 iken, 15-19 yaş arası ergenler için ise 2.1 olarak bildirilmiştir (1,2). Egan ve arkadaşlarının çalışmasında ortanca yaş 10.5 olup, erkek hakimiyeti görülür (%56; %44) (3). Çocukluk çağında görülen KML olgularının erişkinlere göre daha agresif seyirli olduğu, daha yüksek lökosit sayılarının saptandığı ve dalağı daha büyüttüğü bildirilmektedir. Erişkinlerden farklı olarak ASXL-1 mutasyonunun daha sık bildirildiği, bunun da daha agresif seyirle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (1,4). İleri faz yani akselere faz ve blastik faz oranı çocuklarda %10 oranında olup, bu oran erişkinlerde %2 civarındadır (5).

PATOGENEZİ: Philadelphia kromozomu (Ph); 22. kromozom üzerindeki BCR gen lokusunun majör kırılma noktasından kırılarak (major breakpoint cluster region, M-BCR), 9. kromozom üzerindeki ABL1 gen lokusu ile bir araya gelmesi ile oluşan bir translokasyondur. BCR-ABL1 füzyonu sonucu oluşan p210 mutasyonu KML gelişinden sorumlu olup, hücrede tirozin kinaz aktivasyonu yapar ve hücre içinde sinyal yolağını sürekli olarak aktive eder. Hem Ph kromozomu hem de eşlik eden kromozomal diğer anomaliler, konvansiyonel ya da moleküler genetik analiz yöntemleri ile saptanabilir. Tedavinin değerlendirilmesi için kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (quantitative real time polymerase chain reaction Q-RT-PCR) kullanılır ve uluslararası standardize edilmiş (IS), en az 4.5 log duyarlılıkta testler kullanılarak hastalığın moleküler takibi yapılmaktadır (1,5,6). KML tedavisinde kullanılan Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) kanserin hedef tedavisinin ilk başarılı örneğidir ve 2003 yılında ilk kullanılan İmatinibden sonra yeni kuşak TKİ'lar geliştirilmiş ve geliştirilmeye de devam etmektedir. KML üç fazda görülür; Kronik faz, akselere faz ve blastik faz.

KLİNİK BULGULAR: Hastalar asemptomatik olup tesadüfen anormal kan sayımıyla tanı alabileceği gibi ağır klinik bulgularla da gelebilir. Sık rastlanan klinik bulgular; karın ağrısı, karında şişlik, yorgunluk, halsizlik, kanama bulguları, ateş, kemik ağrısı, kilo kaybıdır. Hastaların bazılarında priapizm, papil ödemi, inme gibi hipervizikosite-staz bulguları görülebilir. En sık rastlanılan fizik muayene bulgusu splenomegalidir (3,4). Fizik muayenede splenomegali ve hepatomegalinin ne kadar olduğu, kosta yayını ne kadar geçtiği not edilmeli, her vizitte not edilmeye devam edilmelidir. Hematolojik yanıt denilmesi için dalak büyüklüğünün ve karaciğer büyüklüğünün olmaması gereklidir. Yine hastaların büyüme gelişme takibi için gelişte ve kontrollerde boy-kilo ve Tanner evreleri not edilmelidir (1).

TANISAL TETKİKLER: Tam kan sayımında genellikle lökositoz vardır. Millot ve arkadaşları (7) ve Egan ve arkadaşlarının serisinde ortanca lökosit sayısı 140.000 civarı olarak bildirilmiştir (3). Buna sıklıkla anemi ve trombositoz eşlik eder. Hastaların periferik yaymasında myeloid öncüllerinin arttığı, bazofili, monositoz olduğu görülür ve blastik hücreler saptanabilir (1,4).

Tanıda kemik iliği incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Kemik iliği yapılmasının nedeni; hastalığın fazının saptanması, sitogenetik incelemelerle ek anomalilerin taranmasıdır. En sık eşlik eden ek genetik anomaliler trizomi 8, izokrom 17q ya da trizomi 19 olup, bu hastalar genellikle daha ileri evrede başvururlar. Q-RT-PCR ile t(9;22) gen transkript tipi ve miktarı saptanmalıdır (1,4,8,9).

Özellikle ileri ve blastik evrelerde gelen hastalarda HLA doku grubu taranması önerilir. Karaciğer, böbrek fonksiyonları, elektrolitler ve koagülasyon testleri alınmalıdır. TKİ'ların kronik HCV ya da HBV'yi reaktifte edebilmesinden dolayı tanı da viral serolojiye ait değerlendirme de yapılmalıdır (4,8,9). Tanıda edinsel vWF eksikliği ve kanama bulguları bildirilmiştir (10).

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Klinik evrenin saptanmasında Avrupa Lösemi Ağı (European Leukemia-Net - ELN) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization-WHO) kriterleri Tablo 1'de verilmiştir. Pratikte ELN kriterleri kullanılmaktadır.

Tablo 1: KML Fazlarının Klinik ve Hematolojik Kriterleri (1)

	European Leukemia-Net	World Health Organization
Kronik Evre	-Blast sayısının <%15 olması ve ileri evredeki kriterlerin olmaması	-Blast sayısının <%10 olması ve ileri evredeki kriterlerin olmaması
İleri Evre	-Periferik kan veya kemik iliğinde blast sayısı %15-29 -Periferik kan veya kemik iliğinde blast+promyelosit >%30 ve blast sayısı <%39 -Kanda bazofil sayısı >%20 -Tedaviden bağımsız trombositopeni <100.000 /mm ³ -Herhangi bir klonal anomali olması	- Periferik kan veya kemik iliğinde blast sayısı %10-19 -Tedaviyle kontrol altına alınamayan Persistant rombositoz>1.000.000/mm ³ Ya da tedavi ilişkisiz persistant trombositopeni < 100.000 /mm ³ - Kanda bazofil sayısı >%20 - Persistant ya da ilerleyici splenomegali - Herhangi bir klonal anomali olması
Blastik Evre	-Periferik kan veya kemik iliğinde blast sayısı ≥ %30 olması -Ekstramedüller blastik infiltrasyon	-Periferik kan veya kemik iliğinde blast sayısı ≥ %20 olması -Ekstramedüller blastik infiltrasyon

TEDAVİ: Hastalar yüksek lökosit sayısı ile gelmelerine rağmen lökoferez endikasyonları oldukça sınırlıdır, sadece lökostazla ilişkili organ fonksiyon bozukluğu (solunum sıkıntısı priapizm, inmei retinopati/papil ödemi) olduğunda yapılması önerilir. Erken dönemde TKI ile Hidroksiüre başlanması lökosit sayısını daha hızlı düşürerek lökostaz riskini azaltmaya yardımcı olabilir (1).

İmatinib ilk bulunan ve 2003 yılından itibaren kullanımda olan birinci kuşak TKI'dır. Çocuklarda kullanılan ilk seçenektir. Dozu kronik fazda 260-300 mg/m² (maximum 400mg) dir. Yeterli yanıt alınamadığında ya da yan etki görüldüğünde ikinci kuşak TKI'lara geçilebilir. Dasatinib dozu 60 mg/m² (maximum 100mg), Nilotinib ise 230 mg/m²/doz, günde iki doz (maximum 2x400mg) (2,11). İkinci kuşak TKI'larla daha hızlı ve derin moleküler yanıt alınabilir, ancak bu hastalısız sağ kalım oranında etkili bulunmamıştır (Athale 37-38). Dasatinib 2017'de, Nilotinib ise 2018'de Amerikan ilaç ve gıda idaresinden çocukluk çağında hem birinci basamak tedavide hem de dirençli olgularda kullanım onayı almıştır.

TEDAVİYE CEVABIN İZLENMESİ: Tedaviye yanıtın izlenmesi için kullanılan tanımlamalar Tablo 2'de verilmiştir. Sitogenetik cevap alınana kadar 3 ayda bir kemik iliğinden değerlendirme yapılmalı. Moleküler yanıt elde edilene kadar 3 ayda bir periferik kandan Q-RT-PCR ölçümü önerilir. Yanıt yeterli değil ya da Q-RT-PCR'da 1 log artış varsa kemik iliği tekrarlanmalı ve TKI mutasyonu bakılmalıdır (1,8,9).

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 2: KML'de Tedavi Yanıtlarının Tanımlanması (1)

Tam Hematolojik Yanıt	-Hastalığa ait fizik muayene bulguları ve yakınmalarının olmaması, dalağın palpe edilmemesi, -Tam kan sayımında lökosit sayısının normale dönmesi -Periferik yaymada immatür hücrelerin kaybolması -Trombosit sayımının normal değerler arasında olması
Sitogenetik Cevap (en az 20 metafazda)	- Tam sitogenetik cevap → Ph+ saptanmaması - Kısmi cevap → %1-35 Ph+ - Majör sitogenetik cevap (Tam+Kısmi) → %0-35 Ph+ - Minör sitogenetik cevap → >%35-65 Ph+ metafaz olması
Moleküler Cevap	- Tam Moleküler cevap → 4.5 log duyarlılıkta Q-RT-PCR (IS) ile BCR-ABL1 saptanmaması - Majör Moleküler cevap → BCR-ABL1 <0.1 olması ya da IS kullanılmıyorsa standarde ölçümlerde bazal değerden 3 log azalma olması

Tablo 3'de ise BCR-ABL1 transkriptine göre tedavide yapılması gereken planlama görülmektedir.

Tablo 3: İlk seçenek TKI ile tedaviye yanıtının değerlendirilmesi (8).

BCR-ABL1 (IS)	3. ay	6.ay	12. ay	12. aydan sonra
>%10	DİKKAT İlacı değiştirmeyi düşün	BAŞARISIZ İlacı değiştir	BAŞARISIZ İlacı değiştir	BAŞARISIZ İlacı değiştir
%1-10	YETERLİ Aynı ilaç ile devam et	DİKKAT İlacı değiştirmeyi düşün	BAŞARISIZ İlacı değiştir	BAŞARISIZ İlacı değiştir
%0.1-1	YETERLİ Aynı ilaç ile devam et	YETERLİ Aynı ilaç ile devam et	DİKKAT İlacı değiştirmeyi düşün	DİKKAT İlacı değiştirmeyi düşün
<%0.1 (majör moleküler yanıt)	YETERLİ Aynı ilaç ile devam et	YETERLİ Aynı ilaç ile devam et	YETERLİ Aynı ilaç ile devam et	TKI değiştirmeyi düşün
<%0.01 (derin moleküler yanıt)	YETERLİ Aynı ilaç ile devam et	YETERLİ Aynı ilaç ile devam et	YETERLİ Aynı ilaç ile devam et	İlacı Kesmeyi değerlendir *

*çocuklarda yeterli kanıt henüz yok

YAN ETKİLERİN İZLEMİ: İmatinib, erişkinlere göre çocuklarda daha iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkiler hematolojik (%1-10), kemik ağrısı/kas krampları %2-5, döküntü (%2-3), bulantı/kusma %1-2'dir. Kullanılan TKI'lar özellikle birinci kuşak olan İmatinib diğer tirozin kinazları da inhibe ettiği için kemik mineral metabolizmasında bozulma, büyümede duraklama/yavaşlama, pubertede gecikme neden olabilir. Özellikle hastaların düzenli olarak boy uzaması, pubertal gelişim ve kemik yoğunluğun ve kemik metabolizmasının değerlendirilmesi önerilir (1,4,11,12,13). İmmün globulinlerde düşmeye neden olduğu ya da aşılar yanıt alınmasında azalma olduğunu bildiren yayınlar vardır. Sık enfeksiyon geçiren hastalar dışında immün globülin ölçümleri gerekmez (14). Çocukluk çağı aşılarının koruyuculukları ölçülmeli gerekirse aşılar tekrarlanmalı. İnaktif aşılar güvenle yapılabilir, ancak bağışıklık gelişip gelişmediği tekrar değerlendirilmeli. TKI kullanımı sırasında canlı aşılar ile deneyim sınırlıdır (15). KML'de HSCT Endikasyonları ve Çocuklarda TKI Sonlandırılması başka konuşmaların konuları olduğu için değinilmemiştir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

KAYNAKLAR:

1. Athale U, Hijiya N, Patterson BC, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group.. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27827.
2. Phillips LN, Hijiya N. Tyrosine Kinase Inhibitors and Beyond for Chronic Myeloid Leukemia in Children. *Paediatr Drugs*. 2021;23:241-251.
3. Egan G, Athale U, Johnston D, Pole JD, Silva M, Zorzi A, Alexander S. Outcomes of children with chronic myeloid leukemia: A population-based cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28491
4. Smith SM, Hijiya N, Sakamoto KM. Chronic Myelogenous Leukemia in Childhood. *Curr Oncol Rep*. 2021;23:40.
5. Meral Güneş A, Çocukluk Çağında Kronik Miyeloid Lösemi: Tanı - Tedavi ve İzlemi Akut Lösemiler Hematolog Özel sayısı. 2016:507-519.
6. Moschovi M, Kelaidi C. Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents: The Achilles Heel of Oncogenesis and Tyrosine Kinase Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021;22:7806.
7. Millot F, Suttorp M, Guilhot J, et al. The International Registry for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Children and Adolescents (I-CML-Ped-Study): Objectives and Preliminary Results. *Blood* 2012;120:3741.
8. Smith G, Apperley J, Milojkovic D, et al. British Society for Haematology. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;191:171-193.
9. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18:1385-1415.
10. Knöfler R, Lange BS, Paul F, Tiebel O, Suttorp M. Bleeding signs due to acquired von Willebrand syndrome at diagnosis of chronic myeloid leukaemia in children. *Br J Haematol*. 2020;188:701-706.
11. Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2019;133:2374-2384.
12. Boddu D, Thankamony P, Guruprasad CS, Nair M, Rajeswari B, Seetharam S. Effect of imatinib on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019;36:189-197.
13. Suttorp M, Schulze P, Glauche I, et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia*. 2018;32:1657-1669.
14. Suttorp M, Webster Carrion A, Hijiya N. Chronic Myeloid Leukemia in Children: Immune Function and Vaccinations. *J Clin Med*. 2021;10:4056.
15. Bettoni da Cunha-Riehm C, Hildebrand V, Nathrath M, Metzler M, Suttorp M. Vaccination With Live Attenuated Vaccines in Four Children With Chronic Myeloid Leukemia While on Imatinib Treatment. *Front Immunol*. 2020;11:628.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİ NE ZAMAN SONLANDIRILABİLİR?

DENİZ KARAPINAR

EĞE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Kronik Miyeloid Lösemi (KML) çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olup tüm çocukluk çağı lösemilerinin %2-3' ünü oluşturur. Splenomegali, trombositoz, yüksek beyaz kan hücresi başlangıç klinik ve laboratuvar bulgularının en tipik olanlardır. Miyeloproliferatif bir hastalık olup translokasyon t(9;22) (Philadelphia kromozomu-Ph) ile BCR ABL1 füzyon proteininin oluşumu ile karakterlidir. Bu durumda düzensiz bir Tirozin kinaz aktivasyonu olur ve bu da KML patogenezinde esas rolü oynar.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKI)' nin tedavide kullanılmasından önce IFN α ile yapılan tedavi sonrası kök hücre nakli standart tedaviyi oluşturmaktaydı. Bu şekilde hastaların sağ kalımları %10-20 olabilmekteydi. Ancak son 20 yıldır TKI kullanımı ile erişkin KML hastalarında yaşam süresi artık benzer yaş grubundaki sağlıklı popülasyondan anlamlı fark göstermemektedir. TKI kullanımı kronik, akselere ve blastik fazdaki tüm hastalarda sırasıyla 340 mg/m²/g (maksimum 400 mg/g); 400 mg/m²/g (maksimum 600 mg/g) ve 500 mg/m²/g (maksimum 800 mg/g) olacak şekilde önerilir. Blastik fazdaki KML hastalarının Akut Lenfoblastik veya Akut myeloblastik lösemi tedavileri indüksiyon fazlarını alıp tedaviye imatinib ile devamı planlanmalıdır. Kronik, akselere ve blastik faz tanımları Tablo-1' de verilmiştir.

İmatinib ve ardından 2. kuşak TKI olan Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib ; ve daha sonra da 3. Kuşak TKI Ponatinib' in kullanıma sunulmasıyla günümüzde hastaların tedavisinde Kemik iliği nakli geri plana itilmiştir. İlk basamak TKI kullanımı ile hastalarda 3. ay sonunda tam hematolojik, 12. ay sonunda tam sitogenetik ve 18. ay sonunda da major moleküler yanıt (MMR) düzeyine ulaşılmayı gerekir. Bu aşamalar istenen zamanlarda geçilemezse hastanın TKI tedavisine yanıtızsız olduğu kabul edilir. KML hastalarında yanıt tanımlamaları ve yanıtılık durumlarının değerlendirilmesi Tablo-2 ve Tablo-3' te gösterilmiştir.

KML hastaları için güncel tedavi yaklaşımında yaşamda kalma değil; yaşam kalitesini artırma hedef olarak görülmektedir. Arteriyel hipertansiyon, plevral effüzyon, vasküler olaylar ve çocuklarda görülen büyümenin olumsuz etkilenmesi ilaçlara uzun süre devam etmede sıkıntılar yaratmaktadır.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarla TKI kullanımıyla derin moleküler yanıtı ulaşan ve uzun süre bu yanıtı devam koruyabilen erişkin kronik faz KML hastalarının tedavilerinin güvenle sonlandırılabilceği anlaşılmış; hastaların TKI kullanmaksızın uzun dönem moleküler remisyonda kalabilmelerinin mümkün olduğu görülmüştür.

Çocuklarda KML erişkinden daha agresif seyretme özelliğindedir. Başlangıçta daha yüksek beyaz kan hücre sayısı, daha büyük dalak ve ileri faz hastalığın görülme olasılığı söz konusudur. Ancak TKI kullanımı çocukluk çağı KML' de de sağkalımı çok iyileştirmiştir. Çocuklarda henüz TKI sonlandırılmasını öneren, randomize kontrollü, tamamlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak bu konuda yürütülmekte olan çalışmalar bulunmaktadır.

ERİŞKİN ÇALIŞMALARINDAN ÖĞRENDİKLERİMİZ:

STIM 1(Stop Imatinib) çalışması TKI sonlandırılması üzerine yapılmış çok merkezli, nonrandomize, ilk prospektif çalışmadır. En az 2 yıldır tam moleküler yanıtı /saptanabilir kalıntı hastalığı olmayan (BCR ABL1' de 5 logaritmik düşüş sağlanan, qRT-PCR ile hiç transkript saptanmayan) imatinib alan 100 erişkin KML hastasında İmatinibin sonlandırılmasıyla yapılmıştır. 6. ayda tam moleküler yanıtı koruyan hasta oranı %43, 5 yılın sonundaysa %38 idi. Tam moleküler yanıt kaybı görülen hastalarda bu durum imatinib kesilmesinden sonraki ortalama 2.5 ayda (1-22 ay) gerçekleşmiş ve yeniden imatinib başlanan 57 hastanın 56'sında tam moleküler yanıt yeniden sağlanmıştı.

Bu çalışmadan sonra A-STIM (According to STIM1) çalışmasında tam moleküler yanıt değil majör moleküler yanıtın korunması esas alındı. MMR kaybı 12. ayda %35 ve 24. ayda %36 olarak bulundu.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

TWISTER: Kore imatinib kesilmesi çalışmasında tam moleküler yanıt kaybı yaşayan hastaların en büyük kısmı bunu ilk 4 ay gibi çok erken bir zamanda göstermiş ve 27 aydan sonra moleküler relaps görülmemiştir. Relaps olan hastaların imatinib duyarlılığı korunmuştur.

15 kohort çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde 509 hastanın %51' inde moleküler relaps olduğu ve bunların %80'inin ilk 6 ayda geliştiği görülmüştür. Sonuç olarak moleküler relaps olacaksa TKI kesilmesinden sonraki erken dönemde gelişmektedir.

Tedavi kesildikten sonra kalıcı moleküler remisyon olasılığını etkileyen önemli faktörler

1. TKI kullanım süresi
2. Tedavi kesiminden önce derin moleküler yanıt (DMR) süresi

Bu iki etken tüm çalışmalarda anlamlı oranda etkili olduğu gösterilen en kuvvetli belirleyicilerdir.

STIM1 (>54 ay), Euro-SKI (>5.8 yıl), TKI kullanım süresinin uzunluğunun moleküler relaps riskini azalttığını göstermiştir. KID ve DESTINY çalışmaları da TKI kullanım sürelerinin uzunluğu ile kalıcı moleküler remisyon arasındaki ilişkiyi desteklemiştir.

İmatinib veya 2. Kuşak TKI kullanılan hastalarda tedavi kesilmesinden sonra kalıcı moleküler yanıt görülme oranları benzerdir. Ancak ilk tedavi seçeneği olarak 2. Kuşak TKI başlanan hastalarda derin moleküler yanıt erişim süresi kısalmakta ve bu da hastaların daha erken sürede ilaç kesimine aday olmasını sağlamaktadır.

KID çalışması TKI kesilmesinden sonra çekilme semptomlarının olması durumunda kalıcı moleküler yanıt devamlılığının az da olsa daha yüksek oranda görüldüğünü bildirirse de bu daha sonraki çalışmalarla doğrulanmamıştır.

Birkaç çalışmada TKI kesilmesinden sonra kalıcı moleküler yanıtın ileri yaştaki hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiş daha sonra bunun ileri yaştaki hastaların toplam TKI kullanım süreleri ve DMR sürelerinin uzunluğu ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmış ve başka çalışmalarla desteklenmemiştir.

STIM1 ve TWISTER çalışmasında yüksek Sokal risk ile moleküler relaps arasında bir ilişki tanımlanmış ama daha sonraki çalışmalarda bu desteklenmemiştir.

TKI kullanım süresi ve tedavi kesilmesinden önceki DMR ardından kalıcı moleküler yanıt açısından en kuvvetli belirleyicilerden biri de tedavinin ilk 3 ayında BCR ABL1 transkriptin azalma hızıdır. BCR ABL1 azalma hızının yavaşlığı tedavi kesimine aday olmadan önce daha uzun süre ilaç kullanmayı gerektirir.

Erişkin hastalarda TKI kesimine ilişkin bazı çalışmaların özeti Tablo-4' te verilmiştir.

ADOLESAN VE ÇOCUKLARDA TEDAVİ UYUM SORUNLARI:

Her tür kronik hastalıkta adolesan dönemde hastaların tedavi uyumlarının bozulması sık rastlanan bir sorundur. Çocuklarda, ALL devam tedavisine bilinçli ve istemli olarak uyumsuzluk %8 olsa da unutulurak ilacın alınmaması %15 dolayında görülür. KML' de de benzer bir durum sözkonusudur ve erikinlerde bile %15-30 oranında uyumsuzluk olur. Aylık dozun %10'unun alınmaması yani ayda 3 gün tedavinin unutulması tedavi hedeflerine ulaşmada geri kalmaya neden olmaktadır.

Ancak adolesan döneme özgü riskli davranışlara yönelme, konfor kaybının hekim ve adolesan hasta için aynı şekilde tanımlanmaması, ilaç almaktan çok önemli işlerinin olması ve ilaç yan etkilerinin çok önemszenmesi uyumu bozmaktadır. İlacın özellikle boy üzerine olumsuz etkisi adolsean çocuklarda uyumsuzluk için bir neden oluşturmaktadır.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

ÇOCUK VE ADOLESANLARDA TKI SONLANDIRMA ÇALIŞMALARI

İlk olarak 2 KML tanılı çocuk hastada imatinibin sonlandırılmasından 19 ve 48 ay sonra tam moleküler yanıtın korunabildiği gösterildi. Daha sonra yan etkileri azaltıp etkinliği korumayı amaçlayan aralıklı İmatinib kullanımı ile ilişkili deneyim sunuldu. Derin moleküler yanıt (MR4.5-5) erişmiş 5 hastada yan etkilerden korunmak amacıyla (Grup1); uzun dönem yan etkileri gelişmiş derin moleküler yanıtı 4 hastada yan etkileri ortadan kaldırmak için (Grup 2) ve adolesan dönemde olup tedaviye uyum göstermeyen 6 hastada (Grup 3) daha iyi yanıtı ulaşmak için tedavi aralıklı hale geçildi. Her gün imatinib yerine ayda 3 hafta 340 mg/m² imatinib ve 1 hafta tedavisiz izlem uygulandı. En önemli beklenti kemik metabolizması, büyüme hızı üzerindeki yan etkileri ortadan kaldırmak, moleküler yanıtı korumak veya derinleştirmektir. İzlem sonrası 3 hastanın imatinib tedavisi sonlandırılabilir, 6 hastada aralıklı tedaviye devam edildi. Dört hastada moleküler yanıtta düzelme izlendi. Tedaviyi tamamen kesmeden önce güvenle aralıklı tedavinin denenebileceği adolesanlarda uyumu artırdığı ifade edildi.

STOP İMAPED çalışmasında toplam 14 çocuk hastada 2 yıl derin moleküler yanıt sağlanmış olması şartıyla tedavi sonlandırılmış, 10 hastada ortalama 3 ayda (dağılım 1-6 ay) moleküler relaps gelişmiştir. Bu çalışmada relaps ardışık iki ölçümde derin moleküler yanıt kaybı esas alınmıştır. İmatinib kesilmesinden sonra 6. Ayda derin moleküler yanıtın sürdürülebilme olasılığı %28,6 olmuştur. Moleküler relaps geliştiren tüm hastalarda ortalama 8.5 ay (dağılım 1-34 ay) sonrasında derin moleküler yanıtın sağlanması mümkün olmuş, hiçbir hastada ileri faza ilerleme görülmemiştir. Moleküler relapsın görülmesinde etkili olacak bir parametre belirlenememiştir. Bu çalışmada her ne kadar erişkinlere göre çok düşük bir derin moleküler remisyon korunabilirliği gösterilse de erişkinlerde pek çok çalışmada majör moleküler remisyon kaybının yeni tedavi başlamak için endikasyon oluşturduğunu belirtmek gerekir.

KML tanılı çocuklarda uluslararası kayıt sisteminde bildirilen imatinib tedavisi sonlandırılan 16 hasta bulunmaktadır. Toplam imatinib kullanım süresi ortalama 73.2 ay (dağılım 32-109 ay) ve MR4.0 sürdürme süresi ortalama 46.2 ay (23-99 ay) olan bu hastalardan 7 si ortalama 4.1 ay (1.9-6.4 ay) içinde MMR kaybına uğramış ve imatinib bu hastalarda tekrar başlanmıştır. Bu hastaların 6sında DMR ortalama 4.7 ay (2.5-18 ay) içinde yendiden sağlanmıştır. Çalışmadaki 9 hastada 6-100 ay arasındaki (ortalama 51 ay) izlem sürecinde moleküler yanıt kaybı izlenmemiştir. Yaş, cinsiyet, Sokal skoru, ELTS skoru, imatinib tedavisi ve DMR süresi tedavisiz remisyonun korunabildiği süre üzerine etkili olmamıştır. Sonuç olarak yazarlar 2 yıl ve üzerinde MR4.0 sağlanan hastalarda ilacın yakın takiple güvenli bir şekilde kesilebileceğini belirtmişlerdir.

Japonya verilerinde kronik fazda tanı almış 22 çocuk KML hastası 3 yıl ve daha fazla süreyle TKI kullanmış olmak ve en az 2 yıldır MR4.0 sağlamak şartıyla tedavileri kesilmiş, tek bir ölçümde MMR saptanması halinde yeniden TKI başlanmıştır. Tanıda ortalama 9 (1-14 yıl) ve TKI kesilirken 16 (5-26 yıl) yaşında olan hastalarda kesilmeden önce toplam TKI kullanım süresi 100 (42-178) ay ve MR4.0 devamlılık süresi 53.5 (25-148) aydı. 12. ayda tedavisiz remisyonunda kalabilme oranı %50 idi. On bir hastada MMR kaybı gelişmiş ve hepsi ilk 4 ayda görülmüştü. Hepsine yeniden TKI başlanmıştır ve DMR'a yeniden ulaşılmıştır. Hastaların hiçbirinde hastalıkta ileri fazlara geçiş ve imatinib çekilme sendromu görülmedi. Çocukluk çağında Kronik faz KML tedavisi alan hastalarda yapılan klinik çalışmaların kısa bir özeti Tablo-5' te verilmiştir.

Çocukluk çağında KML' nin nadir görülmesi ve daha agresif özelliklerle ortaya çıkması çalışmaya alınan hasta sayılarının çok düşük olmasına neden olmaktadır. Çocuklarda günümüzde COG tarafından yürütülmekte olan çok merkezli, prospektif bir TKI kesme çalışmasının bu açıdan önemi vardır. Hastanın KML kronik fazda tanı alması, hiçbir zaman daha ileri fazlara geçmiş olmaması, en az 3 yıldır TKI kullanıyor olması ve en az son 2 yıldır BCR-ABL1 transkript düzeyinin 10⁻⁴ ve altında sürdürülmüş olması halinde hastalar çalışmaya kabul edilebilmektedir. Ayrıca hastanın ilaç kesimi konusunda istekli olması, T315i mutasyonu taşınamaması, kompleks karyotip, ek klonal anomaliler bulundurmaması gerekmektedir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

ELN 2020/ NCCN 2022 ÖNERİLERİ DOĞRULTUSUNDA TKI KESİMİNDE SAĞLANACAK KOŞULLAR

ZORUNLU

Hasta KML ilk kronik fazda olmalı, hastanın izlendiği merkezin IS kullanılan yüksek kaliteli RT-qPCR ölçüm tekniği olmalı, PCR sonucu hızlıca, 2 hafta gibi bir sürede verilmeli, hasta için sık PCR izlemi yapılmalı

OPTİMAL

Toplam TKI kullanım süresi en az 5 yıl (NCCN 3 yıl öneriyor), hastanın derin moleküler remisyonda kalış süresi MR 4 için en az 3 yıldan, MR 4.5 için en az 2 yıldan uzun süreli olmalıdır.

SAĞLANMASI GEREKEN MİNİMUM KRİTERLER

Hasta ilk basamak TKI tedavisinde olmalı, eğer 2. basamak tedaviye geçilmişse bunun nedeni intolerans dışı bir neden olmamalı. BCR-ABL1 transkripti e13a2/ e14a2 olmalı, Toplam TKI kullanım süresi süresi 5 yılı, eğer 2. Kuşak TKI kullanıldıysa etkinliklerinin daha yüksek olması göz önünde bulundurularak 4 yılı doldurmuş olmalı (NCCN 3 yılı yeterli buluyor). MR 4 veya daha derin bir moleküler yanıtın en azından 2 yıldan uzun süredir devam ediyor olmalı ve TKI kesiminden önce hiçbir aşamada tedavi başarısızlığı olmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood* 2019; 133: 2374-2384.
2. Giona F, Saglio G, Moleti ML ve ark. Treatment free remission after imatinib discontinuation is possible in paediatric patients with chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2015;168: 305-308.
3. Shah NP. NCCN Guidelines Updates: Discontinuing TKI therapy in the treatment of chronic myeloid leukemia. *J Natl Compr Can Netw* 2019; 17:611-613
4. Shanmuganathan N, Pagani IS, Ross DM, ve ark. *Blood* 2021; 137: 1196-1207.
5. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, ve ark. Discontinuation of imatinib in atients with chronic myeloid leukemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicenter Stop Imainib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:1029-1035.
6. Ross DM, Branford S, Seymour JF, ve ark. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 2013;122:515-522.
7. Pagliardini T, Nicolini FE, Graudier S, ve ark. Second TKI discontinuation in CML patients that failed first discontinuation and subsequently regained deep molecular response after TKI rechallenge. *Blood* 2016; 128:788.
8. Shima H, Kado A, Tanizava A. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in children with CML. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Apr 11:e29699.
9. Millot F, Suttorp M, Ragot S ve ark. Discontinuation of imatinb in children with CML: A study from the International Registry of childhood CML. *Cancers* 2021;13:4102-4110.
10. Kim DDH, Novitzky-Basso I, Kim TS ve ark. Optimal duration of imatinib treatment/deep molecular response for treatment-free remission after imatinib discontinuation from a Canadian tyrosine kinase inhibitor discontinuation trial. *Br J Haematol*. 2021 May;193:779-791.
11. Triche L, Yarbrough A, Roth M ve ark. Sustained molecular response following a failed attempt of tyrosine kinase inhibitor discontinuation & the effects on growth in a child with chronic myeloid leukemia: not always a short story. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020;37:375-379.
12. Kim DDH, Kim TS, Atenafu EG ve ark. BCR-ABL1 transcript doubling time as a predictor for treatment-free remission failure after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia in chronic phase. *Br J Haematol*. 2022; 196:136-145.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

13. Millot F, Claviez A, Leverger G ve ark. Imatinib cessation in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:355-357.
14. DeBrujin CMA, Millot F, Suttorp M. Discontinuation of imatinib in children with chronic myeloid leukaemia in sustained deep molecular remission: results of the STOP IMAPED study. *Br J Haematol* 2019; 185:718-724.
15. Moser O, Krumbholz M, Thiede C. Sustained complete molecular remission after imatinib discontinuation in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:2080-2082.
16. Giona F, Malaspina F, Putti MC. Results and outcome of intermittent imatinib (on/off schedule) in children and adolescents with chronic myeloid leukemia. *BJH* 2020;188; e80-e112.

Tablo-1: WHO'a göre Kronik, Akselere ve Blastik KML tanımları:

CML-Kronik faz (Tüm kriterler karşılanmalı)	CML-akselerasyon fazı (En az bir kriter karşılanmalı)	CML-Blast fazı (En az bir kriter karşılanmalı)
Perifer ve Kİ'nde blast %10	Periferik ve Kİ'nde blast %10-19	Perifer ve Kİ'nde blast \geq %20
Akselerasyon ve blastik faz kriterlerinin hiçbirini karşılanmaz	Tedaviye rağmen ısrarlı veya artan BKH	Ekstrameduller blast artışı
	PLT $>1\ 000\ 000/mm^3$ (Tedavi ile kontrol altına alınamayan ısrarlı trombositoz) PLT $<100\ 000/mm^3$ (Tedaviyle ilişkili olmayan trombositopeni)	Kİ biyopsisinde geniş odaklar veya kümeler halinde blastlar
	Periferik kan bazofil $>$ %20	
	İsrarlı/ artan splenomegali	
	Yeni bir klonal abnormalite veya tanıdaki Ph(+) hücrelerde ek klonal anormallik (ikinci Ph klonu, trizomi 8 veya 19, isokromozom 17q) 3q26.2 veya Kompleks karyotip	Kırmızı bayrak: Kİ veya periferik kanda Bona fide lenfoblastlar, %10 altında bile olsalar hızlı bir lenfoblastik transformasyonu işaret edebilirler, daha ileri klinik ve genetik inceleme gerektirirler
	Kesin olmayan kriterler Yetersiz tedavi yanıtı (1. Basamak TKI ile yetersiz hematolojik yanıt veya 2 ardışık TKI ile moleküler direnç gösterilmesi) veya TKI tedavisiyle BCR ABL mutasyonu	

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo-2: KML' de yanıt değerlendirme

Yanıt tipi	
Tam Hematolojik Yanıt	Hastalık ilişkili semptom ve bulgu yoktur -Dalak palpe edilemez -Periferik kanda BKH yaş için normal sınırlara gelmiş ve tam kan sayımı yaş için normaldir, -Periferik yaymada miyelosit ve promiyelosit gibi öncül miyeloid hücreler veya blastlar yoktur -PLT 150-450 000/mm ³
Sitogenetik yanıt (en az 20 metafaz görülmeli)	
Tam	Ph (+) metafaz yok
Kısmi	Ph (+) metafaz oranı %1-35
Major	Ph (+) metafaz oranı %0-35
Minör	Ph (+) metafaz oranı %>35-65
Moleküler Yanıt	
Tam	Standart bazal değerden 4.5 log aşağısını değerlendirebilen hassasiyette Q RT PCR(IS) ile BCR ABL transkripti hiç saptanamaz
Major	BCR ABL %0.1 veya Standart bazal değer 3-log altı (IS yoksa)
Relaps	Yanıt kaybını gösteren her tür bulgu (hematolojik veya sitogenetik relaps olarak tanımlanır) BCR ABL transkript değerlerinde MMR kaybıyla beraber 1 log artış varlığında hızlıca kemik iliği aspirasyonu yapılır ve tam sitogenetik yanıt kaybı olup olmadığı değerlendirilir ama relaps olarak tanımlanmaz

Tablo-3: KML Hastalarında İlk Basamak TKI yanıt tanımlamaları

	Optimal	Uyarı	Başarısız
Bazal	-	Yüksek risk veya Klonal sitogenetik anomali/Ph+	-
3. ay	BCR- ABL1≤%10 ve/veya Ph+≤ %35	BCR- ABL1>%10 ve/veya Ph+ %36-95	Tam hematolojik yanıt yok ve/ veya Ph+>%95
6.ay	BCR- ABL1≤%1 ve/veya Ph+ 0	BCR- ABL1 %1-10 ve/veya Ph+ %1-35	BCR- ABL1 >%10 ve/veya Ph+ >%35
12. ay	BCR- ABL1≤%0.1	BCR- ABL1 >%0.1-1	BCR- ABL1 >%1 ve/veya Ph+ >%0
Daha sonra, herhangi bir değerlendirme	BCR- ABL1≤%0.1	Klonal sitogenetik anomali/Ph- (-7/7q-)	Tam hematolojik yanıt kaybı Tam sitogenetik yanıt kaybı MMR kaybı, doğrulanmış Mutasyonlar Klonal sitogenetik anomali/Ph+

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo-4: Erişkin KML Hastalarında TKI Sonlandırma Çalışmaları

Çalışma (n)	İlacı keserken BCR ABL1 (süre)	Tedavi	Yeniden tedavi başlama kriteri	Tedavisiz Moleküler Remisyonda Kalma
STIM1 (100)	0 (≥2 yıl)	İmatinib (≥3 yıl)	MMR kaybı 1 log artış	6. ay %43 60.ay %38
TWISTER (40)	0 (≥2 yıl)	İmatinib (≥3 yıl)	MMR/MR4.5 kaybı	24 ay %47.1
A-STIM (80)	0 (≥2 yıl)	İmatinib (≥3 yıl)	MMR kaybı	12.ay %64 24.ay %64 36.ay %61
ENEST (190)	MR4.5 (≥1 yıl)	İlk basamak Nilotinib (≥3 yıl)	MMR kaybı	12 ay %51.6
STOP2GTKI (60)	MR4.5 (≥2 yıl)	1/2.basamak Nilotinib veya dasatinib (≥3 yıl)	MMR kaybı	12.ay %63.3 48.ay %53.6
EURO SKI (755)	0/MR4 (≥1 yıl)	Herhangi bir TKI (≥3 yıl)	MMR kaybı	6.ay %61 24.ay%50

Çalışma (n)	İlacı keserken BCR ABL1 (süre)	Tedavi	Yeniden tedavi başlama kriteri	Tedavisiz Moleküler Remisyonda Kalma
STOP IMAPED(14)	MR4 (≥2 yıl)	İmatinib (≥3 yıl)	Ardışık 2 ölçümde saptanabilir sonuç	6. ay %28.6
On/off schedule (15)	MR4/4.5 MMR uyumsuz	İmatinib (≥3 yıl)	MMR kaybı	12 ay %51.6
Millot F (18)	MR4 (≥2 yıl)	İmatinib (ortanca 73 ay; 32-109 ay)	MMR kaybı	6.ay %61 12.ay %56 36.ay %56
JPLSG STKI14 (22)	MR4 (≥2 yıl)	Herhangi bir TKI (≥3 yıl)	MMR kaybı	12.ay %50
Ege Pediatri (7) (KP: 4, BP:3)	0 (≥5 yıl)	İmatinib Dasatinib (≥7 yıl)	Ardışık 2 ölçümde saptanabilir sonuç	KP: %75 (5.yıl) BP: %66 (5.yıl)

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİNDE TRANSPLANTASYONUN YERİ

TALİA İLERİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

Kronik myeloid lösemi (KML) hematopoetik kök hücrenin myeloproliferatif bir hastalığı olup bütün çocukluk çağı lösemilerinin %1-3'ünü oluşturur. Çocuklarda kronik miyeloid lösemisinin bu kadar nadir görülmesi, erişkin hastalar ile kıyaslandığında bilgi birikimini çok sınırlı kılmaktadır. KML tedavisi için tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) keşfedilmesinden önce özellikle genç yaş grubundaki hastalar için kök hücre transplantasyonu (HKHT) önerilen tek terapötik yaklaşım iken günümüzde artık sınırlı sayıda seçilmiş vakalara uygulanan bir yaklaşım haline gelmiştir.

Erişkin KML'de TKI'nin etkinliğinin gösterilmesinden sonra günümüzde pediatrik hastalarda da TKI birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. İmatinib günümüzde çocuklar için FDA onayı olan tek TKI'dir. Ancak çocuklar potansiyel olarak, yetişkinlerden çok daha uzun süre yani ömür boyu TKI'ne ihtiyaç duyacağından TKI'lerinin bilinen yan etkilerinin yanı sıra henüz bilinmeyen uzun vadeli yan etkileri tedirginlik yaratmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda tek küratif tedavi seçeneği olan allo HKHT, yaşam boyu TKI tedavisinden kaçınan pediatrik hastalarda halen seçenek olarak yerini korumaktadır. Genel olarak, çocuklarda allo-HKHT'nin sonuçları yetişkinlere göre daha olumludur ve çalışmalarda kronik faz KML tanılı çocuklarda HKHT sonrası genel sağkalım %90'a yakındır. Ancak allo-HKHT sonrasında da erken morbidite ve mortalite gelişimi TKI tedavisini daha avantajlı hale getirebilmekte ve karar vermeyi zorlaştırmaktadır. Özellikle, ilk TKI tedavisine yanıt veren kronik faz KML tanılı çocuk hastalarda HKHT'nin rolüyle ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Günümüzde KML hastalarında HKHT endikasyonları değerlendirildiğinde:

1) Akselere evre KML hastaları: Kronik myeloid lösemide kullanılan TKI ve HKHT tedavileri esas başarılarını kronik evrede göstermekte olup, akselere evreye geçiş sonrasında başarı oranı belirgin olarak düşmektedir. Remisyon elde edilmeye çalışılmasında iki yol izlenebilir. Birinci seçenek kullanılmakta olan imatinib mesilat dozunu artırmak veya ikinci seçenek olarak 2. jenerasyon TKI kullanımına geçmektir. Ancak her iki durumda da remisyon elde edilmesi yetersiz olup, remisyon sağlansa bile devamının getirilmesinde başarı sınırlı kalmaktadır. Akselere evre gelişmesi durumunda TKI kullanımı ile elde edilebilecek remisyon sonrasında etkinliğinin devamı hiçbir zaman kronik evrede uygulanması kadar başarı sağlamaz. Kronik evrede ideal olan doku tipi tam uyumlu aile içi verici iken akselere evrede yaşam beklentisi çok düşük olduğundan doku tipi tam uyumlu aile içi vericisi olmayanlarda alternatif vericilerden (doku tipi tam uyumlu aile dışı verici, mismatched vericiler) de transplantasyon uygulanır. Ancak başarı şansı oldukça düşüktür.

2) Blastik evre KML hastaları: Akut lösemi gelişmiş olduğundan hastalara mevcut lösemi tipine göre AML veya ALL için uygun tedavinin en kısa sürede başlanması gerekir. Burada önemli olan nokta tedaviye mutlaka "Tirozin kinaz inhibitörleri"nin eklenmesi gerekliliğidir. Amaç etkin bir tedavi ile remisyonun elde edilmesi ve sonrasında mevcut en uygun vericiden HKHT'nin en uygun zamanda uygulanmasıdır. Ancak bilinmelidir ki en iyi durumda bile başarı şansı en fazla %20 ile sınırlı kalmaktadır.

3) Kronik evre KML hastaları: Tirozin kinaz inhibitörlerinin etkinliğinin en iyi olduğu ve etkinlik devamının en başarılı olduğu gruptur. Bu evredeki hastalarda hastalık kontrollü sağlanması durumunda transplantasyon standart bir yaklaşım değildir. Sadece özel durumlarda transplantasyon gündeme gelebilir. Bu durumlar:

a. Birden fazla TKI'nin başarısız olması: İmatinib tedavisi bir hastada başarısız olursa, ikinci jenerasyon TKI inhibitörlerine geçiş yapılır. İmatinib'e dirençli olan ve dasatinib'e geçilen yetişkin hastaların %43'ünün majör moleküler remisyon (MMR) ulaştığı gösterilmiştir. Benzer şekilde yetersiz yanıt veya ilaç intoleransı nedeniyle imatinib'den 2G-TKI'ler dasatinib veya nilotinibe geçilen çocuk hastaların değerlendirildiği bir çalışmada da derin moleküler yanıt hastaların %63'ünde gözlenmiş ve %37'sinde etkinliğini devam ettirmiştir. Ancak bir hastada 2. jenerasyon TKI ile tedavide etkinlik sağlanamaması durumunda allo-HKHT en uygun tedavi seçeneği olmaktadır.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

b. TKI kullanımına bağlı yan etki veya toksisite gelişimi: Her yaş için olmakla birlikte özellikle çocukluk çağı yaş grubu için önemli bir transplantasyon endikasyonudur. Tirozin kinaz inhibitörlerine yaşam boyu devam edilmesi gerekliliği gelişen yan etki ve toksisiteleri daha dayanılmaz kılabilir ve transplantasyon gerekliliği doğar.

c. Tedaviye yetersiz uyum: Kronik faz-KML olgularında özellikle adolesan yaş grubunda tedaviye uyum sorunu ön plana geçebilir. Bu olgularda uyum sağlanmasının önemi anlatılmalı, transplantasyon seçeneği sunulmalı ama her iki tedavi modelinin artıları ve eksileri konusunda hasta ve aileye detaylı bilgi verilerek hangi tedavinin uygulanacağına beraber karar verilmelidir.

d. Hasta tercihi: Kronik faz KML'de tirozin kinaz inhibitörleri ile başarı şansının çok yüksek olduğu günümüzde medikal tedaviye yanıtı hastalarda HKHT kararı önemli bir adımdır. Bu nedenle mutlaka hasta ve ailesi ile artıları ve eksileri hakkında ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır.

Transplantasyon uygulanan olgularda 5 yılda kümülatif relaps insidansının %20 lere kadar artabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bun durumun ana nedeni potansiyel olarak uzun süreli TKI'lerden fayda görmeyen veya daha agresif seyirli daha zor bir gruba transplantasyon uygulanması olarak düşünülmektedir. Çocuklarda KML'nin nadir görülmesi nedeniyle, yetişkin hastaların tedavi kılavuzlarında yapılan öneriler benimsenmektedir. Genel yaklaşımlar pediatrik hastalara uygulanabilir görünmekle birlikte, pediatrik popülasyona özgü uzun vadeli morbiditeler, uyum ve HKHT kararı için farklı yaklaşımlar gerekmektedir. Ayrıca TKI tedavisinin uzun dönem sonuçları ve yaşam boyu TKI tedavisinin geç etkilerinin tanımlanması gerekmektedir. Son 20 yılda KML'li yetişkin hastaların tedavisindeki ilerleme ile iyi tanımlanmış kriterler varlığında TKI tedavisinin kesilebilirliği gündeme gelmiştir. Ancak bu yaklaşımın çocuklarda uygulanabilirliği halen araştırılmaktadır. Pediatrik KML'nin nadir olması, uluslararası iş birliği ile elde edilebilecek daha fazla pediatrik veri toplanmasını gerekli kılmaktadır.

REFERANSLAR

- 1) Hijjiya N,, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. Blood. 2019;133(22):2374-2384.
- 2) Chaudhury s, Sparapani r, Hu Z, Nishihori T, Abdel-Azim H, Malone A et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children (<18y) and Young adults (18–29y) with Chronic Myeloid Leukemia: A CIBMTR Cohort Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2016, 22(6): 1056–1064.
- 3) Hijjiya N, Millot F, Suttorp M. Chronic Myeloid Leukemia in Children Clinical Findings, Management, and Unanswered Questions. Pediatr Clin N Am 62 (2015) 107–119.
- 4) Fuente j, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttorp M et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML) Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. British Journal of Haematology, 2014, 167, 33–47.
- 5) Suttorp M, Claviez A, Bader P, et al. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-paed I. Klin Padiatr. 2009; 221(6):351–7.
- 6) Cwynarski K, Roberts IA, Iacobelli S, et al. Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. Blood. 2003; 102(4):1224–31.
- 7) Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? Blood. 2011; 117(3):755–763.
- 8) Pulsipher MA. Treatment of CML in pediatric patients: should imatinib mesylate (STI-571, Gleevec) or allogeneic hematopoietic cell transplant be front-line therapy? Pediatr Blood Cancer. 2004; 43(5):523–533.
- 9) Passweg JR, Baldomero H, Peters C, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014; 49:744–50.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

- 10)** Hamidieh AA, Ansari S, Darbandi B, et al. The treatment of children suffering from chronic myelogenous leukemia: a comparison of the result of treatment with Imatinib mesylate and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2013; 17(4):380–386.
- 11)** Lee SE, Choi SY, Kim SH. Prognostic factors for outcomes of allogeneic stem cell transplantation in chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Hematology*. 2014, 19(2):63–72.
- 12)** Muramatsu H, Kojima S, Yoshimi A, et al. Outcome of 125 children with chronic myelogenous leukemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(2):231–238.
- 13)** Athale U, Hijiya N, Patterson bc, Bergsagel J, Andolina JR, Bittencourt et al. Management of Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Children and Adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2019, 66(9): e27827.
- 14)** Suttorp M, Millot F. Treatment of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia in the Year2010: Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Stem-Cell Transplantation. *ASH Education Book*, 2010:368-376.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

AKILCI İLAÇ KULLANIMI

YUSUF ZİYA ARAL

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİSİ-ONKOLOJİSİ BİLİM DALI

Akılci ilaç kullanımı, ilk defa 1985'te Kenya'da gerçekleştirilen Dünya Sağlık rgt (DSÖ) toplantısında, "kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; uygun ilacı, uygun süre ve dozda, kendilerine ve topluma en düşük maliyetle, kolayca sağlayabilmeleri" olarak tanımlandı.

Bu tanımda yer alan maddelerden birinin veya birkaçının karşılanmaması durumu akılci olmayan ilaç kullanımı olarak kabul edilmektedir. DSÖ'nün tahminlerine göre, ilaçların %50'sinden fazlası uygun olmayan şekilde reetelenmekte, sağlanmakta veya satılmaktadır. Tüm hastaların yarısı da ilaçlarını doğru şekilde kullanmamaktadır.

Tüm dünyada yanlış, gereksiz, etkisiz ve yüksek maliyetli ilaç kullanımı çeşitli boyutlarda sorunlara neden olmaktadır. Bu etkiler arasında hastalık ve ölüm oranlarında artış olması, ilaçların yan etki riskinin artması, kaynakların yanlış tüketilmesiyle sonuçta temel ilaçlara bile ulaşılabirliğin azalması, acil ve temel ilaçlara karşı gelişebilecek dirence dayalı olarak, tedavinin ekonomik ve sosyal maliyetinin artması sayılabilir.

Dünya genelinde en çok satan 5 ilaç grubu sırasıyla kalp-damar hastalıkları, santral sinir sistemi hastalıkları, metabolik hastalıklar, antibiyotikler ve solunum sistemi hastalıkları iken ülkemizde antibiyotikler ilk sırada yer almakta bunu ağrı kesiciler, antiromatizmal ilaçlar, soğuk algınlığı ilaçları ve vitaminler takip etmektedir.

"Akılci İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014 yılında yürürlüğe girmiştir. Ulaşılması planlanan hedefler ihtiyaçlara ve önceliklere göre farklı zaman dilimlerinde gerçekleştirilmek üzere planlanmıştır. Plan çerçevesinde öncelikli faaliyet alanları **antibiyotikler**, psikiyatri ilaçları, geriatride kullanılan ilaçlar, solunum sistemi ilaçları ve **hemofili ilaçları** olarak belirlenmiştir. Bu nedenle bu yazıda febril ntropeni (pediatrik hematoloji-onkoloji pratiğinde antibiyotiklerin en sık kullanıldığı endikasyon) ve hemofiliden bahsedilecektir.

Febril Nötropeni

Febril ntropeni ataklarının tedavisinde sıklıkla rehberlerin nerileri doğrultusunda antimikrobiyal tedavi (ampirik, odağa yönelik) ve destek tedavisi verilmektedir. Rehberler febril ntropeni yönetiminde yararlı, ancak yeterli değildir. Merkez özelliği, mikrobiyal epidemiyoloji ve direnç durumu, kültür, antibiyogram sonuçlarının hızı, deneyim ve alışkanlıklar rehberlere uyumu etkileyen faktörlerdir.

Febril ntropeni ataklarının tedavisinde ampirik antibiyotik tedavisinin mümkün olan en kısa sürede (hastaneye gelişten en çok bir saat sonra) başlanması akılci ilaç kullanımında atılacak önemli bir adımdır.

Rehberler riske bağlı tedavi önermektedir. Risk sınıflaması tedavi yerini, şeklini, süresini belirlemede kullanılıyor. lkelere ve merkezlere göre değişen öneriler var. Beklenen ntropeni süresi, eşlik eden ciddi medikal durum, kanserin türü, remisyon durumu, başlangıçta gösterilmiş enfeksiyon varlığı, kemik iliği toparlanma bulguları gibi hastaya, hastalığa ve atağa özgü faktörler riski belirliyor.

Riske bağlı tedavide başlangıçta yüksek riskli hasta grubunda monoterapi ya da kombine antibiyotik tedavisi, düşük riskli hasta grubunda ise evde ya da hastanede tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Düşük riskli hasta grubunda oral tedavi verebilmek için hastanın ilacı iebilmesi, ilacı emilebilmesi, ailenin iletişime uygun olması, hastaneye bir saat içinde ulaşılabilmesi, günlük poliklinik izlemine gelebilmesi, hastanın florokinolon profleksisi almamış olması gerekir.

Yüksek riskli hasta grubunda klinik olarak stabil değilse, dirençli enfeksiyon şüphesi varsa, merkezde dirençli etkebn oranı ykseke kombinasyon tedavisi önerilmektedir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Hemodinamik bozulma/ağır sepsis bulguları, radyolojik olarak gösterilmiş pnömoni, gram(+) üreme, klinik olarak ciddi kateter ilişkili enfeksiyon şüphesi, deri/yumuşak doku enfeksiyonu, MRSA, VRE, penisilin dirençli streptokok kolonizasyonu, florokinolon profilaksisi/ampirik seftazidim verilen hastalarda ağır mukozit varlığında ampirik tedavide gram (+) etkili ilaç başlanması önerilmektedir.

Tedavi yanıtına göre ampirik tedavi yeniden düzenlenir. Değerlendirme için belirli saatler (24-48 saat, 4-7 gün gibi) önerilse de hastanın genel durumuna göre her saatte değişiklik yapılabilir.

İnvazif mantar enfeksiyonları için riskli hastaların erken belirlenmesi ve kanıtlı enfeksiyon gelişmeden ampirik antifungal tedavi başlanması önerilmektedir. Mantar enfeksiyonunun ilk olası klinik kanıtı genellikle antibiyotik sonrası >4 gün süren ateştir.

Tedaviyi kesme kararını etkileyen risk durumu, hastanın kliniği, enfeksiyon odağı, hematolojik bulgularda düzelme, hastanın izlenebilirliği durumu gibi birçok faktör vardır.

Hemofili

Hemofilide kanadıkça tedavi (epizodik tedavi, on demand tedavi) ve profilaksi olmak üzere 2 çeşit tedavi yaklaşımı vardır.

Profilaksi ağır hemofili hastalarda altın standart tedavidir.

Sekonder profilaksi yanı sıra uygun olan çocuklarda primer profilaksinin başlanması önerilmektedir (TPHD-Hemostaz-Tromboz-Hemofili Alt Komitesi "Hemofilide Profilaksi Çalıştayı" uzlaşma raporu, 2010). Ülkemizde hastaların büyük çoğunluğunda halen ampirik doz uygulaması yapılmaktadır. Bireyselleştirilmiş yaklaşım ise tedavi başarısını arttırmaktadır. Bu nedenle günümüzde bireyselleştirilmiş tedavi önerilmektedir.

Ağır hemofili tanısı alan yeni hastalarda profilaksiye haftada bir kez faktör uygulaması ile başlanması (50 IU/kg), hastanın klinik durumuna göre eğer kanamalar yine oluyorsa önce haftada 2 kez (30 IU/kg), daha sonra gerekirse haftada 3 kez (25 IU/kg) faktör uygulamasına geçilmesi önerilmektedir.

Faktör Seçimi

PUP dışındaki hastalarda herhangi bir tartışma yok. PTP grubu ve büyük çocuk veya erişkinlerde rekombinant ürünler önerilebilir.

Prospektif randomize kontrollü SIPPET çalışmasında inhibitör riski plazma kaynaklı ürünlerde %26.8; rekombinant ürünlerde %44.5 saptanmıştır.

THD hemofili alt komitesi Null mutasyon (inversiyon, delesyon, non sense) varlığı, ailede inhibitör öyküsü, erken dönemde cerrahi ya da yaşamsal kanama nedeniyle >5 uygulama günü faktör kullanımı gibi inhibitör gelişme riski yüksek görünen hastalarda 50 uygulama günü tamamlanana kadar plazma kaynaklı FVIII kullanılabileceğini ifade etmiştir.

İnhibitör Gelişmesi

İnhibitör gelişmesi günümüzde en sık rastlanan ve en ciddi tedavi komplikasyonu olduğundan tüm dünyada inhibitör gelişiminin daha başlamadan engellenmesi konusunda duyarlılık giderek artmaktadır. İnhibitörlü hastalarda tedavi masrafının yaklaşık 5 kat artması nedeniyle elden gelen tüm olanakların kullanılması gerekmektedir.

İnhibitörden Korunma Yolları

- Öncelikle erken bebeklik döneminde (<2 yaş) gereksiz FVIII tedavisinden sakınılmalıdır.
- Tek seferlik dozu hesaplarken yuvarlama yapılmamalı: >50 IU/kg verilmemeli
- Vital olmayan kanamalarda (akut hematoma ve hemartrozlarda, gros hematürilerde) 3 günden fazla FVIII verilmemeli.
- Sünnet gibi elektif ameliyatlar 50 uygulama günü tamamlanmadan yapılmamalı.
- Rutin bebeklik aşılamaları sırasında veya akut enfeksiyonlar sırasında rutin olarak FVIII kullanılması önerilmez. Aşılar IM değil, subkutan yapılmalıdır.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

İnhibitörlü Hastanın Tedavisi

- a. *Inhibitör titresinin bilinmediği olgular*
By-pass edici ilaçlardan biri kullanılmalıdır.
- b. *Düşük titreli (<5 BU/ml) hastalarda tedavi*

Bu hastalarda tedavide FVIII kullanılabilir. 8-12 saat aralarla inhibitörsüz dönemde kullanılan FVIII dozundan 2-3 kat yüksek dozlarda (genellikle 50-100 IU/kg) FVIII uygulanması gerekir. Tedavi sonrasında anamnestik reaksiyon gelişme (inhibitör titresinin kamçılanarak >5 BU/ml seyretmesi) riski %30 dolayındadır. Bu durum söz konusu olursa FVIII tedavisinin bırakılması gerekir. FVIII tedavisiyle kanamalar durdurulabiliyorsa ve inhibitör titresi <5 BU/ml'de seyrediyorsa kanamalarda FVIII kullanılmaya devam edilebilir.

- c. *Yüksek titreli (≥5 BU/ml) hastalarda tedavi*

Bu hasta grubunda kesinlikle by-pass edici ilaçlardan biri tercih edilmelidir

İnhibitörlü Hastalarda Profilaksi

Ülkemizdeki geri ödeme sistemi aktive protrombin kompleks konsantreleri (aPCC) için kullanıma izin vermektedir. Haftada 4.500 IU'lık dozun aşılması kaydıyla hastalarda haftada 2 veya 3 kez 50-75 IU/kg dozlarda kullanılabilir. Hastada yeni kanama olmasını beklemeden en az 6 ay süreyle kullanılması önerilir. Rekombinant Faktör VIIa (rFVIIa) için Avrupa ülkelerinde uygulanan doz 90-270 mcg/kg/gün'dür.

İmmun Tolerans Tedavisi (İTT)

İTT'nin temel mantığı belli aralarla ve düzenli olarak FVIII uygulayarak hastanın immün açıdan "tolere" hale getirilme çabasıdır. Yüksek yanıtı (HR) tipte inhibitörü olan hastalarda immün tolerans tedavisinin öncelikle denenmesi kuvvetle önerilir.

Düşük yanıtı (LR) tipte inhibitörlerin kendiliğinden veya FVIII tedavisine devam edilmesine karşın yok olması mümkündür. Altı aylık izlem süresi sonrası dikkatle değerlendirilmelidir. Uygulanan FVIII tedavisiyle hemostaz sağlanamıyorsa ve 6 aylık izlemde inhibitör kaybolmamışsa İTT uygulanması önerilir. İnhibitör geliştiğinde hastada kullanılan FVIII preparatının İTT uygulaması sırasında da kullanılması önerilir. İnhibitör titresi <10 BU olduğunda başarı oranı daha yüksek olduğundan İTT başlamak için titrenin <10 BU olana kadar beklenmesi önerilir. Bu dönemde kanama ataklarının tedavisi by-pass edici ilaçlarla yapılmalıdır. Başarı sağlanamayan olgularda vWF içeriği yüksek olan plazma kaynaklı FVIII uygulanması önerilir. Literatürde tanımlanan başlıca 2 farklı İTT yaklaşımı mevcuttur:

a. Bonn Protokolü: 100 IU/kg FVIII dozu 12 saat aralarla kullanılır. Maliyeti yüksek bir tedavi protokolüdür.

b. Düşük Doz Yaklaşımı: 20-50 IU/kg dozlarda haftada 2-3 gün FVIII kullanılır. Bir Randomize kontrollü bir çalışmada yüksek ve düşük dozda İTT arasında başarı oranı farklı olarak bulunmamıştır. Bu nedenle söz konusu İTT protokolünün ülkemizdeki hastalara uygulanması kuvvetle önerilir.

Cerrahi Girişimler

Cerrahi girişimler kanama risklerine göre majör ve minör olmak üzere 2 gruba ayrılır (Tablo 1).

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 1. Hemofilik hastada majör ve minör cerrahi girişimler.

Majör Cerrahi Girişimler	Minör Cerrahi Girişimler
Ortopedik işlemler	Santral venöz kateter takılması
Gastrointestinal girişimler	Yüzeysel dikiş işlemleri, dikiş alma
Kardiyovasküler girişimler	Lomber ponksiyon
Santral sinir sistemi girişimleri	Endoskopi
Göze yönelik işlemler	Bronkoskopi
Genitoüriner işlemler	Radyoaktif sinoviyektomi
Diş kökü kırıklarının geliştiği çekimler, çoklu diş çekimleri, molar diş çekimleri	Arteriyel kan gazı alma
Tonsillektomi	Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
Karaciğer biyopsisi	Litotripsi
Sünnet	Diş çekimi
	Artroskopi
	Trakeostomi

İnhibitörsüz Olgular

Operasyon öncesi faktör düzeyi, hemostaz için istenen düzeylere getirilmelidir. Faktörün operasyondan hemen önce yavaş intravenöz bolus şeklinde (en az 5 dakikada) uygulanması önerilir. Verilme hızı erişkinde 3 ml/dk, çocuklarda 100 ÜÜ/dk'yı aşmamalıdır. Majör operasyonlardan 10-14 gün sonrasına kadar hemostaz için yeterli faktör düzeyi sağlanmalıdır. Ancak, bazı ortopedik girişimlerde ve fizik tedavi rehabilitasyon egzersizlerinin eklendiği durumlarda bu süre 6 haftaya kadar uzayabilir. Minör cerrahi işlemlerde genellikle aralıklı faktör tedavisi ile faktör düzeyinin %50'ye çıkarılması hedeflenir (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. Hemofili A/B hastaları için majör cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve verilmiş sıklığı.

	Hemofili A			Hemofili B		
	Hedef Düzey (%)	Süre (Gün)	Veriliş sıklığı (saat)	Hedef Düzey (%)	Süre (Gün)	Veriliş sıklığı (saat)
Operasyondan Hemen Önce	80-100			60-80		
Operasyon Sonrası	60-80	1-3	8-12	40-60	1-3	12
	40-60	4-6	8-12	30-50	4-6	12
	30-50	7-14	12	20-40	7-14	24

Tablo 3. Hemofili A/B hastaları için minör cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve verilmiş sıklığı.

	Hemofili A			Hemofili B		
	Hedef Düzey (%)	Süre (Gün)	Veriliş sıklığı (saat)	Hedef Düzey (%)	Süre (Gün)	Veriliş sıklığı (saat)
Operasyondan Hemen Önce	50			50		
Operasyon Sonrası	40-50	1-3	12	40-50	1-3	24
	20-30	>4	12-24	20-30	4-6	24

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

İnhibitörlü Olgular

Düşük düzeyli inhibitörü olan hastaların küçük cerrahi girişimlerinde yüksek dozlarda faktör konsantreleri verilmesi ile hemostaz sağlanabilir. Bu grup hastadan verilen faktör konsantrisinin elde edilme kaynağı önem taşımamaktadır. Yüksek düzeyli inhibitörü olan hastalarda yapılacak olan cerrahi veya tıbbi girişimlerde by-pass edici ilaçlar: rFVIIa veya aPCC kullanılır. Genel olarak her iki ajan küçük cerrahide 1-5 gün ve büyük cerrahilerde 10-14 gün kullanılır.

-aPCC: 50-100 İÜ/kg 8-12 saatte bir infüzyon şeklinde verilir. Trombotik komplikasyon yan etkisi olduğundan günlük maksimum doz 200 İÜ/kg olarak önerilir.

-rFVIIa: 90 µg/kg verilmesi uygundur. Yüksek dozlarda verilmesini önerenler olmakla birlikte standart ve yüksek dozlar arasında farklılık bulunmamaktadır.

Desmopressin

Endotel hücrelerindeki Weibel-Palade cisimciğinden vWF ve FVIII'in kana salınımına neden olarak vWF ve FVIII düzeyini 3-5 kat artırır. Hafif ve orta hemofili olgularda desmopressin testi yapılarak etkili olup olmadığının belirlenmesi önerilmektedir.

Daha önceden desmopressinin etkin olduğu gösterilmiş hafif hemofilisi olan olgularda minör girişimler desmopressin ile yapılabilir. Girişimden bir saat önce 0,3 µg/kg (en fazla 20 µg) deri altı veya damar yolu ile desmopressin (damar yolu ile verilecekse 30-50 cc serum fizyolojik içinde >30 dakika yavaş infüzyon) uygulanır. On iki-24 saatte bir doz tekrar edilebilir. Tekrarlarda etkisi %30 dolayında azalır. Tedavi süresi ardışık 3 günden fazla olmamalıdır. Üçüncü dozdan sonra taşıflaksi riski çok yüksektir. Ayrıca hiponatremi riski nedeniyle su kısıtlaması yapılmalıdır. Desmopressin ile yanıt alınamıyor veya yara iyileşmesinin 3 günden uzun sürmesi bekleniyorsa faktör verilmelidir. İki yaşın altındaki çocuklarda Desmopressin kullanılmamalıdır. Desmopressin hemofili B'de etkili değildir.

Fibrin Yapıştırıcı

Lokal hemostaz sağlamanın yanında yara iyileşmesine de katkıda bulunur. Umulandan fazla kanama olasılığı olan (örn: inhibitörlü hastalar) ve sünnet, diş çekimi, psödötümör rezeksiyonu gibi ortopedik işlemlerde ve vasküler dokudan zengin alanlara (karaciğer, dalak) yapılan girişimlerde yararlı bir yardımcı tedavi metodudur

Ankaferd Kanama Durdurucu

"Anka" zümrüdü anka kuşundan, "ferd" osmanlıca'dan gelmektedir (tek, eşi benzeri olmayan demektir). Kekik, meyan, asma yaprağı, ısırgan otu ve havlıcan özütlerinden oluşmaktadır. Klasik koagülasyon kaskad sisteminden bağımsız olarak 'protein network' ortamında vital fizyolojik eritrosit agregasyonu yoluyla hemostatik etki göstermektedir.

İnhibitörü olan ve olmayan hastalarda faktör tedavisine yanıtız diş çekimi, sünnet ve diş kanamalarında etkinliği gösterilmiştir.

Transamin

Transaminin en etkili olduğu kanama tipi ağız içi, nazofarinks, uterus ve GIS kanamalarıdır. Oral kanamalarda ½ sulandırılmış %5 ampul ile 5 dakika gargara yapılır ve sistemik etkisinden yararlanılmak amacıyla yutulur. Diş çekiminden 6 saat öncesinden oral ya da çekimden hemen önce 10 mg/kg IV verilir. Yara iyileşmesi tamamlanıncaya kadar hem lokal hem oral olarak 5-6 gün devam edilir. Menstrüel kanamalarda 1. gün tek dozda 4 gr veya 4 gün süresince 25 mg/kg dozunda, günde 3 kez verilir. Cerrahi girişimlerde özellikle mukozal kanamalarda hafif/ orta/ağır hemofilide antifibrinolitik tedavi önerilir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

KAYNAKLAR

1. Conference of Experts on the Rational Use of Drugs, World Health Organization, Nairobi, Kenya, WHO/CONRAD/WP/RI, (25-29.12.1985).
2. World Health Organisation. Promoting Rational Use of Medicines: Core components. WHO Policy Perspectives on Medicines. Report WHO/EDM/2002.3. Geneva: WHO; 2002
3. WHO Policy Perspectives on Medicines; September 2002
4. Alkan A. In: "Akılcı İlaç Kullanımı ve Farkındalık" Sempozyumu Kitapçığı. İstanbul: Renk Matbaası Basım ve Amb. San. Tic. A.Ş., 2015, S.4-5
5. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-7771/akilci-ilac-kullanimi.html>
6. Shetty S, Ghosh K. Novel therapeutic approaches for haemophilia. Haemophilia 2015;21(2):152-61
7. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. Haemophilia 2014 May;20 Suppl 4:99-105.
8. Ragni MV. New and emerging agents for the treatment of hemophilia: Focus on extended half-life recombinant clotting proteins. Drugs 2015 Sep;75(14):1587-600.
9. THD Hemofilide Cerrahiye Hazırlık Tanı ve Tedavi Klavuzu 2011
10. Kavaklı K. Hemofili hastalarında Faktör VIII ve IX inhibitörleri. Hematolog 2012; 2:44-51.
11. Lehrnbecher T, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. J Clin Oncol. 2017; 20;35(18):2082-2094.
12. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6).

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PHILADELPHIA NEGATİF MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARIN TANIMI VE SINIFLAMASI

DENİZ TUĞCU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI

Myeloproliferatif neoplaziler (MPN), somatik mutasyonlar sonucu oluşan, bir veya daha fazla myeloeritroid hücrenin kemik iliğinde kontrolsüz proliferasyonu ve periferik kanda matür ve immatür hücrelerin sayılarının artmasıyla karakterize, sistemik inflamasyon ve immunregülasyon kaybı olan, tromboz, kanama, lösemiye dönüşüm, myelofibrosis gelişebilen, klonal hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Çocuklarda ve genç yetişkinlerde insidansı 0.8/100000 hasta/yıldır.

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMPH) ilk olarak, 1892 yılında polisiteminin tarifini izleyen dönemde, 1951'de William Damashek tarafından tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2008 yılı sınıflamasında KMPH'ın klonal yapısını vurgulamak için "hastalık" yerine "neoplazm" terimi kullanılmıştır. BCR- ABL mutasyonu Kronik Miyeloid Lösemi'nin (KML) karakteristik tanısız özelliği olup, bu mutasyonu barındırmayan BCR-ABL negatif klasik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) Polisitemia Vera (PV), Esansiyel Trombositoz (ET) ve Primer Miyelofibrosis'tir (PMF). BCR-ABL (-) MPN'ler temel olarak üç sürücü klonal mutasyondan (JAK2V617F, CALR ve MPL) birine sahip olup, bu mutasyonların varlığı WHO'nun 2016 revizyonunda majör tanı kriteri olarak tanımlanmıştır (Tablo 1). JAK2, CALR ve MPL'ye ek olarak, PV, ET ve PMF'nin tümü, LNK, CBL, TET2, ASXL1, IDH, IKZF1, EZH2, DNMT3A, TP53, NFE2, SF3B1, SRSF2, U2AF1 ve atipik MPL veya JAK2 mutasyonlarını içeren ek somatik mutasyonların varlığı ile karakterize edilir. Çocuklarda bu mutasyonların sıklığı erişkin hastalardan farklılık göstermektedir, daha az sıklıkta saptanmaktadır

Tablo 1: BCR-ABL negatif klasik miyeloproliferatif neoplaziler

Esansiyel trombositemi
Polisitemia vera
Primer miyelofibroz
Kronik nötrofilik lösemi
Kronik eozinofilik lösemi
Sınıflandırılmamış miyeloproliferatif hastalıklar

Polisitemia Vera

Polisitemia vera (PV), hematopoietik progenitör hücrelerin neoplastik proliferasyonu ile karakterize BCR-ABL negatif, klonal bir kronik miyeloproliferatif neoplazm (KMPN)'dir. Eritroid seri başta olmak üzere granülositer, monositer ve trombositler seride kontrolsüz olarak çoğalma görülür. Erişkin PV'lı hastaların %95'ten fazlasında Janus ilişkili tirozin kinaz-2 (JAK2) geninde somatik bir mutasyon bulunur. Arteriyel ve venöz trombozlar sık görülür ve en önemli mortalite ve morbidite nedenini oluşturur. Hastalarda zaman içinde sekonder myelofibrosis ve akut lösemiye dönüşüm görülebilir. PV tedavisi, yaşa ve önceki tromboz öyküsüne dayanan, riske uyarlanmış bir yaklaşımla yönetilir. Erişkinler çoğunlukla tanıda semptomatik iken, çocuklar genelde asemptomatiktir. Hiperviskoziteye bağlı baş ağrısı, kaşıntı, kemik ağrısı ve halsizlik görülebilir. Solunum sıkıntısı, baş dönmesi, görme değişiklikleri, kilo kaybı, epigastrik ağrı, aşırı terleme, erken doyma, parestezi, el ve ayakta eritromelalji, konsantrasyon bozukluğu, öğrenme güçlüğü görülebilmektedir. Hepatosplenomegali, pletore, kutanöz ülserler, pulmoner hipertansiyon çocuklarda nadirdir, splenomegali sık görülmektedir. Erişkinde tromboz %30 ve kanama %8 oranında görülebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından PV tanı kriterleri revize edilmiştir (Tablo 2).

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen Polisitemi Vera tanı kriterleri (2016).

Major Kriterler

1. Hemoglobinin erkek için >16,5 g/dL, kadın için >16 g/dL veya hematokrit erkek için >%49 kadın için >%48 veya artmış eritrosit kütlesi
2. Yaşa göre hipersellüleritenin kemik iliği biyopsisinde gösterilmesi, üç serinin proliferasyonu ile karakterize kemik iliği (Pleomorfik ve olgun megakaryositler ile birlikte megakaryositik, eritroid, granülositik)
3. JAK2V617F mutasyonu veya JAK2 ekson 12 mutasyonu varlığı

Minör kriter

1. Subnormal serum eritropoetin düzeyi

Tanı için 3 major kriterin tamamı veya ilk 2 major kriter ile minör kriter varlığı gereklidir. Çocukluk çağı tanı kriterleri için hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yaşa göre 97.5 persantil üzerinde olması önerilmektedir. Polisitemia veranın en önemli tanı basamaklarından biri, özellikle çocuklarda primer polisiteminin konjenital nedenleri ve sekonder polisiteminin nedenleriyle ayırıcı tanı yapılmasıdır (Tablo 3). Hidrasyon sonrası polisiteminin düzelmesi, relatif polisitemiyi düşündürür.

Tablo 3: Polisitemi Nedenleri

Relatif Polisitemi

Volüm azalması (Diüretikler, kusma, ishal, sigara)

Primer Polisitemi

Konjenital nedenler (germline mutasyonlar):
Primer familial ve konjenital polisitemi (EPOR mutasyonu)
Chuvash polisitemisi/VHL mutasyonu
Konjenital methemoglobinemi
Hemoglobinopatiler (yüksek oksijen affiniteli hemoglobin)
Konjenital eritrosit 2,3-bifosfogliserat (2,3-BPG) eksikliği
Diğer mutasyonlar (prolyl hidroksilaz 2/EGLN1-HIF 2alfa/EPAS 1)
Edinsel nedenler (somatik mutasyonlar)
Polisitemia Vera
Diğer myeloproliferatif hastalıklar (JAK2, MPL,CALR mutasyonları)

Sekonder Polisitemi (eritropoetin yüksektir)

Hipoksi ve kardiopulmoner ilişkili
Yüksek rakım
Kronik akciğer hastalıkları
Alveolar hipoventilasyon
Nörolojik santral respiratuvar disfonksiyonu
Uyku apne sendromu
Kardiyovasküler sağdan sola şantlar
Karboksihemoglobinemi
Böbrek ilişkili nedenler
Renal transplantasyon sonrası
Renal arter stenozu, kist, hidronefroz
Otonom EPO üretimi (hepatoselüler karsinom, renal hücreli karsinom, hemanjiyoblastom, feokromositoma, uterin leiomyomata)

Diğer nedenler

Atletik performansı arttırıcı ajanlar
Kobalt toksisitesi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Pediatrik başlangıçlı PV, erişkin başlangıçlı yaş grubuna göre farklılıklar göstermektedir. İanotto ve arkadaşlarının 75 hastadan oluşan çocukluk çağı başlangıçlı PV tanılı hasta grubu serisinde medyan yaş 12 (0.6-19), erkek/kız oranı %55, hemoglobin 15.7 g/L, trombosit 799000/mm³, lökosit 13200, JAK2V617F pozitiflik oranı %40, JAK2V617F alel yük %43.5, tanı sonrası tromboz oranı %9.3, tanı sonrası hemoraji oranı %4, AML ye transformasyon %0, myelofibroza transformasyon %2.7, ölüm %4 olarak bildirilmiştir.

Esansiyel Trombositoz

Başlıca megakaryositik diziyi etkileyen, belirgin trombositoz, tromboz ve/veya hemoraji epizotları ile karakterize Ph-kronik bir MPN'dir. ET insidansı 0.6/100000, kız/erkek 1.5-2.1dir, 10 milyon çocukta bir görülmektedir. Ortalama 6.5-17 yaş arasında görülmektedir.

ET'ye spesifik genetik ve biyolojik bir belirteç olmadığından trombositozu açan diğer MPN'ler, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar, hemoraji, hematopoietik ve non-hematopoietik neoplaziler gibi nedenler dışlanmalıdır. Kİ biyopsisi morfolojik tanı ve başta prefibrotik PMF olmak üzere diğer miyeloid neoplazilerden ayırıcı tanı için genellikle gereklidir, megakaryopoez artışı görülür. Lösemik transformasyon gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

Klinikbulgu olarak hastaların %70i asemptomatiktir, rutin testlerde tanı konulabilmektedir. Çocuklarda en sık klinik bulgu nonspesifik baş ağrısıdır. Uygunsuz vazomotor cevap, nörolojik problemler, halsizlik, senkop, geçici iskemik atak, akroparestezi ve görme değişikliği, kusma, bulantı, karın ağrısı, splenomegali (%19), nadiren hepatomegali görülür. Tromboembolik olaylar çocuklarda nadirdir. Kanama nadirdir, Pediatrik serilerde %4 olarak bildirilmektedir. Trombosit sayısı 1 milyon üzerinde olan hastalarda nadiren akiz Von Willebrand Hastalığı araştırılmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ET tanı kriterleri revize edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen esansiyel trombositoz tanı kriterleri (2016)

Majör kriterler

1. Trombosit sayısının $\geq 450.000/\mu\text{L}$ olması
2. Hiperlobüle nukleuslu, büyük ve olgun morfolojideki megakaryositlerin proliferasyonu ile karakterize kemik iliği. Nötrofilik granülopoezde sola kayma yok ve eritopoezde artış yok, çok ender olarak retikülin liflerinde minor artış (derece 1) olabilir.
3. BCR-ABL pozitif KML, PV, PMF, miyelodisplastik sendrom veya diğer miyeloid neoplazilerin DSÖ tanı kriterlerinin bulunmaması
4. JAK 2, CALR veya MPL mutasyonu varlığı

Minör Kriter

1. Klonal bir belirteç varlığı (örn. anormal karyotip) veya reaktif trombositoz bulgusu olmaması

Tanı için 4 majör kriterin olması veya 3 majör kriterle minör kriterin birlikteliği gerekir. ET ön tanısı olan bir hastada genetik araştırma yapılırken JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarından hangisi veya hangilerine sahip olduğu oldukça önemlidir. Çünkü bu mutasyonların her biri miyeloproliferatif neoplazinin klinik özelliklerini, komplikasyonlarını ve sağkalımını belirler. Yapılan klinik araştırmalar mutasyon tipinin ET fenotipini ve prognozunu belirlemeye yardımcı olacağını göstermektedir. CALR mutasyonuna sahip bir ET hastasında düşük tromboz riski ve daha iyi prognoz beklentisi ortaya konmuştur. Bunun yanında JAK2 mutasyonu daha sık trombotik komplikasyonlar ve daha düşük bir sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Tüm ET hastalarının %85-90'ında JAK2, CALR veya MPL mutasyonlarından biri bulunmak- tadır. Erişkin hastalarda yaklaşık %10-15 hastada üç mutasyon da negatif olup triple negatif olarak tanımlanır.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 5: Reaktif Trombositoz nedenleri

Bakteriyel ve viral infeksiyonlar
İnflamasyon Romatoid artrit Konnektif doku hastalığı Kawasaki Çölyak Yanıklar GVHH
Doku travmaları
Malinite
Aspleni-postsplenektomi
Nutrisyonel eksiklikler Demir eksikliği B12 eksikliği Vitamin E eksikliği
Hemolitik anemi
Allerjik reaksiyonlar
Nefrit/nefritik sendromlar

Pediatrik başlangıçlı ET, erişkin başlangıçlı yaş grubuna göre farklılıklar göstermektedir. Ianotto ve arkadaşlarının 396 hastadan oluşan çocukluk çağı başlangıçlı ET tanılı hasta grubu serisinde medyan yaş 9.3 ç (0.2-20), erkek/kız oranı %55/45, hemoglobin 13.1 g/L, trombosit 1192000/mm³, lökosit 10600, JAK2V617F pozitiflik oranı %33,5, JAK2V617F alel yük %24,1, medyan 4,5 yıllık izlemde tanı sonrası tromboz oranı %3.8, tanı sonrası hemoraji oranı %4.8, AML ye transformasyon %0, myelofibroza transformasyon %1.8, ölüm %0 olarak bildirilmiştir.

Esansiyel trombositemi (ET), artan kardiyovasküler olay riski, değişiklik gösteren klinik semptomlar ve düşük oranda miyelofibrozis ve lösemi dönüşüm riski ile karakterize edilen miyeloproliferatif bir neoplazidir. Yaşam beklentisi, iyi yönetilen vakalarda sağlıklı popülasyona benzerdir. Son birkaç yılda JAK2, MPL ve CALR sürücü mutasyonlarının tanımlanmasının ardından, ET için tanısal ve prognostik kriterlerde değişiklikler yaşanmıştır. Tedavi; tromboz riskinin azaltılması, miyeloproliferasyonun kontrolü ve hastalıkla ilişkili komplikasyonların yönetimine odaklanır.

Myelofibroz

Primer myelofibrozis, idyopatik myelofibrozis, myeloid metaplazi ve agnojenik myeloid metaplazi olarak ta bilinmekte, de novo olarak veya PV, ET, KML ye sekonder olarak oluşmaktadır. Sıklığı 0.53/100000 hasta olarak bildirilmektedir. Erkeklerde daha fazla görülüp, ortalama görülme yaşı 14 aydır. Periferik sitopeniler, lökoeritroblastosis, inefektif hematopoez, disfonksiyonel megakaryositler artar, kemik iliğinde kollajen fibrozis artar. PV yada ET hastalarının takibinde yaklaşık %15 hastada PMF'a benzer fenotipte post-ET yada post-PV miyelofibrozis gelişebilmektedir ve bu hasta gurubunda da tedavi ve prognoz PMF'a benzer. Primer miyelofibroz, kronik miyeloproliferasyon, atipik megakaryositik hiperplazi ve kemik iliği fibrozisi ile karakterize klonal bir kök hücre hastalığıdır. Hastalığın prognozunu belirlemek amacı ile çok sayıda skorlama yöntemi geliştirilmiş olup günümüzde en çok kabul edilenler IPSS ve ardından DIPSS/plus skorlama yöntemleri olmuştur. Tedaviyi belirlerken bu prognostik skorlama yöntemlerine göre karar verilmesi önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda konvansiyonel tedavi seçenekleri ve yeni geliştirilen JAK 2 inhibitörleri tercih edilmektedir. Günümüzde halen gösterilebilmiş tek şifa sağlayıcı tedavi seçeneği olan allojeneik kök hücre nakli ise yüksek riskli hastalara önerilmektedir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 6: Pre-fibrotik PMF için Dünya Sağlık Örgütü Tanı Kriterleri (2016 revizyonu)

Majör Kriterler

1. ≤ derece 1 retikülin/kollajen fibrozisin eşlik ettiği megakaryosit proliferasyonu ve atipisi. Bunlara yaşa göre artmış sellülerite, granülosit proliferasyonu ve sıklıkla azalmış ertiropoez eşlik eder
2. KML, PV, ET, MDS veya başka bir miyeloid neoplaziye ait DSÖ tanı kriterlerinin olmaması
3. JAK2, MPL veya CALR mutasyonlarının varlığı ya da diğer klonal belirteçlerin (ASXL1, EZH2, TET2, IDH, SRSF2, SF3B1) bulunması veya kemik iliği fibrozisinin reaktif nedenlerinin dışlanması.

Minör Kriterler

1. Anemi (başka nedenlerle açıklanamayan)
2. Lökositoz ($\geq 11 \times 10^9/L$)
3. Palpabl splenomegali
4. Artmış LDH
5. Periferik yaymada lökoeritroblastozis

Tanı: Majör kriterlerin üçü ve en az bir minör kriter

Tablo 7: Aşkar fibrotik PMF için Dünya Sağlık Örgütü Tanı Kriterleri (2016 revizyonu)

Majör Kriterler

1. Evre 2 ≤ retikülin/kollajen fibrozisin eşlik ettiği megakaryosit proliferasyonu ve atipisi**
2. KML, PV, ET, MDS veya başka bir miyeloid neoplaziye ait DSÖ tanı kriterlerinin uyumlu olmaması.
3. JAK2, MPL ve CALR gibi bir klonal marker bulunması.
Bunlara başka bir marker (ASXL1, EZH2, TET2, IDH, SRSF2, SF3B1) eşlik edebilir ya da etmeyebilir.
Ya da kemik iliği fibrozisinin reaktif nedenlerinin ekartasyonu

Minör Kriterler

1. Anemi (başka nedenlerle açıklanamayan)
2. Lökositoz ($\geq 11 \times 10^9/L$)
3. Palpabl splenomegali
4. Artmış LDH

Tanı: Majör kriterlerin üçü ve en az bir minör kriter

MPN'lerde JAK2V617F'in tanımlanması teşhis, prognoz tayini ve tedavi açısından yeni bir çağ başlatmıştır. Hidroksiüre, IFN- $\alpha 2$ gibi tedavilerin yanı sıra, JAK2 inhibitörlerinin MF'da kullanımları ile konstitüsyonel semptomların ve semptomatik splenomegalinin tedavisinde önemli gelişme sağlanmış olmakla birlikte halen tek küratif tedavi allojenik kök hücre naklidir. Son yıllarda yeni dizileme yöntemlerinin ve karyotip analizlerinin daha etkin kullanımı ile hastaların prognoz tayinleri daha net yapılabilmektedir. Yeni yöntemlerin daha etkin ve yaygın kullanımı morbidite ve mortalitesi yüksek, tek küratif tedavi olan allojenik kök hücre naklini hak eden grubu daha net tanımlayabilecek, mutasyon profiline göre hedefe yönelik tedavilerin kullanımı açısından da ek katkı sağlayabilecektir.

Kronik nötrofilik lösemi (KNL) ve Keonik eozinofilik lösemi (KEL)

Olgun nötrofilik lökositoz, kemik iliği granülosit hiperplazisi, hepatosplenomegali ve koloni stimülan faktör 3 reseptör (CSF3R) mutasyonu ile karakterizedir (Tablo 8). Hidroksiüre lökositoz kontrolünde

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

rutin kullanılırken, ruksolitinin allojeneik hematopoetik kök hücre nakline (HKHN) uygun olmayan hastalarda hem klinik hem moleküler yanıt sağlayabilmektedir. Bununla birlikte hastalığın agresif ve fatal seyri düşünüldüğünde allojeneik HKHN tek küratif tedavi seçeneğidir.

Tablo 8: Revize 2016 WHO Kronik Nötrofilik Lösemi Tanı Kriterleri

1. Periferik kan lökosit sayısı $\geq 25000 \times 10^6/L$
 - Segmente nötrofil ve band formlar tüm lökositlerin %80'inden fazla olmalı
 - Nötrofil öncülleri (promyelosit, myelosit ve metamyelositler) tüm lökositlerin %10'undan az olmalı
 - Myeloblast nadir
 - Monosit sayısı $<1000 \times 10^6/L$
 - Disgranülopoez izlenmemeli
2. Hipersellüler kemik iliği
 - Nötrofil granülositler sayı ve oran olarak artmış
 - Nötrofil maturasyonu normal
 - Myeloblast oranı tüm çekirdekli hücrelerin %5'inden az olmalı
3. BCR-ABL (+) kronik myeloid lösemi (KML), polisitemia vera (pV), esansiyel trombositoz (ET) veya primer myelofibrozis (pMF) WHO kriterlerini karşılamamalı
4. pdGFRA, pdGFRB veya FGFR1 veya pCM1-jAK2 yeniden düzenlemesi olmamalı
5. CSF3R T618I mutasyonu veya diğer aktive edici CSF3R mutasyonları veya CSF3R mutasyonu yokluğunda en az 3 ay süreyle persistan nötrofili, splenomegali ve reaktif nötrofiliye neden olabilecek plazma hücre diskrazisi dahil herhangi bir nedenin bulunmaması, eğer varsa myeloid hücrelerin klonalitesi sitogenetik veya moleküler çalışmalarla gösterilmesi

Kronik eozinofilik lösemi (KEL) eozinofil prekürsörlerin klonal proliferasyonu ve bunun sonucunda lösemik infiltrasyon ya da salgılanan sitokin, enzim, protein aracılı gelişen organ hasarı ile karakterizedir. Kronik eozinofilik lösemi agresif, akut lösemik transformasyon oranı yüksek ve konvansiyonel tedavilere dirençli bir hastalıktır. Hidroksiüre monoterapi, hirdoksiüre-imatinib kombinasyonu, hidroksiüreye dirençli vakalarda interferon tedavide kullanılabilir. Allojeneik HKHN ile bilgiler kısıtlı ve olgu bildirimleri ile sınırlıdır ancak KEL için tek küratif tedavi seçeneği olabilir.

Tablo 9: Revize 2016 WHO Kronik Eozinofilik Lösemi Tanı Kriterleri

1. Periferik kan eozinofil sayısı $> 1500 \times 10^6/L$
2. BCR-ABL (+) KML, pV, ET, pMF, KNL, KMMML veya aKML WHO kriterlerini karşılamamalı
3. pdGFRA, pdGFRB veya FGFR1 yeniden düzenlemesi veya pCM1-jAK2, ETV-jAK2 veya BCR-jAK2 füzyon geni olmamalı
4. Periferik kan ve kemik iliğinde blast oranı %20'nin altında olmalı ve inv(16)(p13.1q22), t(16;16)(p13;q22) ve akut myeloid lösemi için diğer tanı koydurucu özelliklerin olmaması
5. Klonal veya moleküler genetik anormallik varlığı veya, periferik kanda %2 ve üzerinde veya kemik iliğinde %5'in üzerine oranında blast olmalıdır.

Miyeloproliferatif neoplaziler, ayrıştırılmayan tip (MPN-A)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2016'da revize edilen MPN içinde, diğer hastalıkların tanı kriterlerini karşılamayan durumlar için belirlenmiş nadir bir alt grup hastalık olup gerek tanı gerek prognoz açısından net ölçütleri bulunmamaktadır. Lökositoz, trombositoz, splenomegali gibi bulgular ve kemik iliğinde displastik değişiklikler eşlik eder. Genellikle diğer MPN'lerin, miyelodisplastik

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

sendromun ve sekonder nedenlerin dışlanması ile tanı konur. Moleküler tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve artan klinik izlem neticesinde, oldukça heterojen bu grup içinden başka alt gruplar çıkabileceği gibi, hastalığın seyir ve tedavisi de daha iyi aydınlatılabilir.

Kaynaklar:

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018;8(2):15.
3. Tefferi A. Chronic myeloid disorders: Classification and treatment overview. *Semin Hematol.* 2001;38:1.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391.
5. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood.* 1951;6(4):372-5.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
7. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017;129(6):680-92. Epub 2016 Dec 27.
8. Tavares RS, Nonino A, Pagnano KBB, Nascimento ACKVD, Conchon M, Fogliatto LM, et al. Guideline on myeloproliferative neoplasms. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(Suppl 1):1-7.
9. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell.* 2005;7:387-97.
10. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005; 434:1144-8.
11. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005;352:1779-90.
12. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2007;356:459-68.
13. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013;369(25):2379-90.
14. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 2013; 369(25): 2391-405.
15. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med.* 2006;3:e270.
17. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science.* 1960;132: pp. 1497-504.
18. Percy MJ, McMullin MF. The V617F JAK2 mutation and the myeloproliferative disorders. *Hematol Oncol.* 2005;23(3-4):91-3.
19. Silvennoinen O, Hubbard SR. Molecular insights into regulation of JAK2 in myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2015;125(22): 3388-92. Epub 2015 Mar 30.
20. Pikman Y, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med.* 3, e270 (2006).
21. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Score J, Mannarelli C, Pancrazzi A, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia.* 2014;28:1804-10.
22. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia.* 2010; 24:1128-38.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

23. Cuthbert D, Stein BL. Polycythemia Vera-Associated Complications: Pathogenesis, Clinical Manifestations, And Effects On Outcomes. *J Blood Med*. 2019;10:359-71.
24. Steinman HK, Greaves MW. Aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(1):91-6.
25. Pearce JM, Chandrasekera CP, Ladusans EJ. Lacunar infarcts in polycythaemia with raised packed cell volumes. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6397):935-6.
26. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med*. 1995;123(9):656-64.
27. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019; 134(18):1498-509.
28. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol*. 2020;7(3):e196-e208.
29. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372:426.
30. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(1):94-108.
31. Gowin K, Thapaliya P, Samuelson J, et al. Experience with pegylated interferon alpha-2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients. *Haematologica*. 2012;97(10):1570-3.
32. Mangaonkar AA, Swoboda DM, Coltro G, et al. Clinicopathologic characteristics, prognostication and treatment outcomes for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable (MDS/MPn-U): Mayo Clinic-Moffitt Cancer Center study of 135 consecutive patients. *Leukemia* 2020;34:656-661
33. Bose P, Nazha A, Komrokji RS, et al. Mutational landscape of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm-unclassifiable. *Blood*. 2018; 132(19):2100-3.
34. Dinardo CD, Daver N, Jain N, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable (MDS/MPn, U): natural history and clinical outcome by treatment strategy. *Leukemia*. 2014;28(4):958-61.
35. Deschamps P, Moonim M, Radia D, et al. Clinicopathological characterisation of myeloproliferative neoplasm-unclassifiable (MPn-U): a retrospective analysis from a large UK tertiary referral centre. *Br J Haematol* 2021;193(4): 792-7.
36. McLornan DP, Malpassuti V, Lippinkhof-Kozijin A, et al. Outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in myeloproliferative neoplasm, unclassifiable: a retrospective study by the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Br J Haematol*. 2020;190:437-41.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

OLGULARLA MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR: POLİSİTEMİ

EKREM ÜNAL

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KANKA ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ HASTANESİ VE KİT MERKEZİ

"Polisitemi" terimi, yerine "eritrositoz" kullanımı yalnızca eritrositlerin sayısının arttığı koşullara atıfta bulunduğu için daha doğrudur.

Eritrositoz genellikle yetersiz oksijene neden olan herhangi bir bozukluktan kaynaklanan doku hipoksisine bir yanittir. Sıklıkla yüksek oksijen afiniteye sahip hemoglobin varyantları veya artan eritropoietin (EPO) üretimi veya dolaşımdaki diğer eritropoietik uyarıcı faktörler veya eritroid progenitör hücrelerde hiperproliferatif yapan mutasyonlar sonucu görülebilir. Eritrositoz birincil veya ikincil olabilir. Primer eritrositozda eritroid progenitörleri EPO üretiminden bağımsızdır veya EPO'ya aşırı duyarlıdır ve bu nedenle çok düşük EPO seviyelerine sahiptir.

Yüksek hematokrit ayrıca normal kırmızı hücre kütlesi dehidratasyon, stres veya bağıl "relative" yalancı eritrositoz olarak adlandırılan plazma hacminde azalma ile ilişkili olabilir. İleri araştırmalar yapılmadan önce bu durumun dışlanması önemlidir.

Eritrositoz birincil veya ikincil olabilir. Her ikisi de doğuştan veya edinilmiş olabilir. Primer eritrositoz, her ikisi de doğuştan ve kazanılmış, altta yatan genetik bozukluk nedeniyle normal den düşük serum EPO seviyelerine sahiptir. Primer eritrositoz da hematopoietik progenitörler onları EPO'ya aşırı duyarlıdır veya EPO'dan bağımsız çalışır. Primer ailesel ve konjenital eritrositoz/polisitemi (PFCP) gibi konjenital primer eritrositozda EPO reseptörleri nde (EPOR'lar) mutasyonlar vardır.ve poliklonal hematopoez ile ilişkilidir, Ancak kazanılmış primer eritrositoz olan Polistemia Vera'da (PV gibi, hematopoietik progenitörlerdeki EPO'da bağımsız eritropoezi sağlayan JAK2 mutasyonu mutasyonlar nedeniyle klonal hematopoez vardır.

İkincil eritrositoz ise normal yanıt veren eritroid hücrelere sahiptir. ancak EPO gibi eritropoietik uyarıcı faktörlerin aşırı üretimi. İşlevsel bir bakış açısıyla, sekonder eritrositozda artan kırmızı hücre kütlesi fizyolojik olarak uygun veya uygunsuz olabilir. Uygun yanıtlar, yeterli doku oksijeni sağlamak için kırmızı hücre kütlesini artıran doku hipoksisine bağlıdır. Konjenital nedenlerden (yüksek oksijen afiniteli hemoglobinler) veya kazanılmış nedenlerden kaynaklanabilen (Eisenmenger kompleksi, yüksek irtifa veya akciğer hastalığı gibi düşük oksijenli ortamlara maruz kalma). Uygunsuz tepkiler ayrıca doğuştan (normal hipoksi algılama yollarının mutasyonları) veya kazanılmış (EPO üreten tümörler, böbrek nakli sonrası eritrositoz ve EPO dopingi) olabilir.

Polisitemi Vera

PV, edinilmiş bir birincil eritrositozdur pluripotent bir hematopoietik kök hücreden kaynaklanan klonal bir bozukluktur. Düşük EPO seviyelerine sahip aşırı eritrosit üretimi ve değişken aşırı lökosit ve trombosit üretimi ile kendini gösteren Philadelphia kromozomu negatif miyeloproliferatif neoplazmalardan biridir ve eritrosit üretiminin baskın olduğundan diğer miyeloproliferatif bozukluklardan kolaylıkla ayırt edilen iyi karakterize edilmiş bir hastalıktır.

Orta ve ileri yaştaki yetişkinlerde görülür, ancak çocukluk ve ergenlik döneminde son derece nadirdir ve bu nedenle çocuklarda klinik prezentasyon, tedavi ve uzun dönem prognoz üzerine etkisi çok sınırlıdır.

Çuvaş Eritrositoz ve Diğer Von Hippel Lindau Mutasyonları

Çuvaş eritrositoz (çoğu yayında Çuvaş polisitemi olarak anılır) endemik bir eritrositozdur. Çuvaş Özerk Cumhuriyeti'ndeki Volga Nehri'nin batı kıyısında yüksek frekansta bulunur. Batı Rusya, İtalya'nın Ischia

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

adası ve ara sıra dünya çapında tüm etnik ve ırksal gruplarda görülen VHL geninin fonksiyon kaybı mutasyonu ile karakterize otozomal resesif bozukluk olup HIF'lerin alfa alt birimlerinin yetersiz degranülasyonu olup bu subunitin birikmesiyle sonuçlanır. Bu durum EPO ve vasküler-endotelial büyüme faktörü dahil olmak üzere bir dizi hedef genin transkripsiyonunun artması ile sonuçlanır. Chuvash eritrositoz da EPO yüksek, normal veya artmış olabilir. Chuvash eritrositoz ikincil eritrositoz ile gruplandırılabilir. Ancak eritroid progenitörleri EPO'ya aşırı duyarlı olduğundan, Chuvash eritrositoz da birincil özelliklere de sahiptir.

2,3-Bisfosfogliserat Eksikliği

2,3-difosfogliserat olarak da bilinen 2,3-BPG, yüksek oksijen afinitesinden hemoglobinin düşük oksijen afinitesi durumuna geçişini destekler. 2,3-BPG, hemoglobinin merkezi bölmesine bağlanır tetramer, konformasyonunu değiştirerek ve oksijen ayrışma eğrisini sağa kaydırarak etki eder. 1,3-BPG'yi 2,3-BPG'ye dönüştüren Bifosfogliseromutaz (BPGM) enzimin mutasyonları oldukça nadirdir ve otozomal resesif olup olmadığı net değildir. Teşhis için azalmış P50 ve hemoglobinin mutantlarını dışlanması, azalmış bir 2,3-BPG seviyesi ve azalmış BPGM enzim aktivitesi ölçülmesi gereklidir.

Methemoglobinemi

Bir hasta nabızdan ölçülen saturasyonda düşük oksijen saturasyonu saptanmasına rağmen kan gazında normal PaO₂ seviyesi saptanan siyanotik hastalarda methemoglobinemiden şüphelenilir. Bundan dolayı Methemoglobin seviyeleri genellikle kan gazı ölçümlerine dahil edilir.

Oksijen taşıyan demirli ferröz demir (Fe²⁺), ferrik demire (Fe³⁺) oksitlendiğinde methemoglobin üretilir. Methemoglobin de olan ferrik hemleri oksijeni bağlayamaz ve ek olarak, eğer bir ferrik demirli hem alt birimi, methemoglobinin bir parçasıysa

Bir hemoglobin tetrameri olduğunda, hemoglobin tetramerinde eşlik eden demirli ferrik hem'in oksijen afinitesi artar. Sonuç olarak, oksijen disosiyasyon eğrisi sola kayar ve oksijen doku iletimi bozulur. Konjenital methemoglobinemi formları genellikle eritrositoz ile ilişkilidir.

Normal fizyolojik koşullarda methemoglobin, sitokrom b5 redüktaz (methemoglobin redüktaz veya b5R olarak da bilinir) enzimi tarafından normal hemoglobine dönüştürülür.

Sitokrom b5R ile kalıtılan konjenital methemoglobinemi mutasyonlar otozomal çekinik bir hastalıktır. İki tip b5R eksikliği vardır, tip 1 enzim eksikliği eritrositlerle sınırlıdır ve mutasyonlar, eritrositlerde eksikliğe yol açan kararsız protein üretir protein sentez kapasitesinden yoksundur. Bu tip kronik methemoglobinemisi olan hastalar, asemptomatik ile minimal semptomatiktir ve sıklıkla eritrositoz vardır. Daha az yaygın tip 2 ise sitokrom b5R eksikliğinde enzim eksikliği tüm hücrelerde vardır gelişimsel ve nörolojik ile ilişkilidir

Anormallikler; çoğu bebek yaşamın ilk yılında ölür.

Methemoglobinemi, hemoglobin M olarak bilinen globin genlerinin çeşitli mutasyonlarından da kaynaklanabilir. Otozomal dominant fenotip olarak kalıtılır.

Edinilmiş methemoglobinemiye genellikle oksitleyici maddelere veya nitratlar ve sülfat- içeren antibiyotikler ilaçlara maruz kalma neden olur. Akut methemoglobinemi tıbbi bir acil durumdur ve erken teşhis hayati tehlike oluşturabileceği için kritiktir. Kronik olmadıkça genellikle eritrositoza neden olmaz.

Eritrositoz yönetiminde hastadaki durumun birincil veya ikincil olduğu tespit edildikten sonra patofizyolojiye uygun tedavi alternatifleri kullanılır. Semptomatik olgularda flebotomi yapılması önerilir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

OLGULARLA MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR: TROMBOSİTOZ

AYLİN CANBOLAT AYHAN

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI

Myeloprolifertaif neoplaziler (MPN) edinsel klonal hastalık grubu içinde yer alır. Esansiyel trombositoz (ET), polistemia vera (PV) ve myelofibrozis (MF) klasik MPN'ler içinde yer almakta olup Philadelphia-negatif myeloproliferatif neoplaziler olarak tanımlanırlar. JAK2, MPL ve CALR'de somatik mutasyonlar vardır. Anormal hematopoetik kök hücreden köken alan myeloid progenitor hücrelerin bir veya daha fazla myeloid hücre tipinde kontrolsüz artmış üretime yol açması ile karakterizedirler (1). ET'daki başlıca hematolojik özellik trombosit sayısının kemikiliğinin klonal bir hastalığı sonucu artması ile gelişen trombositozdur.

ET çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte çocukluk çağında en sık görülen MPN'dir (2). Çocukluk ve genç erişkin döneminde insidansı 0.6/100000/yıl olarak bildirilmiştir (3). Trombosit sayısının çocukluk döneminde yaşa göre değişiklik gösterebilmesi trombositoz tanımını da güçleştirmektedir. Yenidoğan ve infantlarda, özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde $600 \times 10^9/L$ 'ye kadar olan trombosit sayısı normal kabul edilirken daha büyük çocuklarda üst sınır 450×10^9 olarak kabul edilir (4,5).

Trombositozun ayırıcı tanısında primer ve sekonder reaktif trombositozlar ile birlikte üçüncü bir trombositoz nedeni olarak herediter veya familial trombositozlar da yer alır (6). Çocuklarda saptanan trombositozlarda sıklıkla haftalar ya da aylar içinde spontan bir regresyon beklenir bu nedenle pek çok kılavuzda ET tanısından önce 6 aylık bir izlem süresi önerilmektedir (7,8). Trombositoz, PV, MF ve kronik miyeloid lösemide de saptanabilir (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanı kriterlerine göre esansiyel trombositoz tanısı için dört major kriterin hepsi veya ilk üç major kriterle birlikte minor kriterin bulunması gereklidir (Tablo 1) (9).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü esansiyel trombositoz tanı kriterleri

Major Kriterler
1. Trombosit sayısı $\geq 450 \times 10^9/L$
2. Kemikiliği biyopsisinde başlıca megakaryositik seride olmak üzere artmış proliferasyon, hiperlobule çekirdekli matur megakaryosit sayısında artış. Granulopoezde veya sola kayma saptanmaması, eritropoezde artış olmaması ve retikulin fiberlerde nadiren minor (grade 1) artış olması.
3. BCR ABL1+KML, PV, PMF, MDS ve diğer myeloid neoplaziler için WHO kriterlerinin saptanmaması
4. JAK2, CALR veya MPL saptanması
Minor Kriter
Klonal bir belirteç saptanması veya reaktif trombositoz bulgusunun olmaması

Çocuklarda ET'da görülen semptom ve komplikasyonlar erişkinlere göre daha hafif seyirlidir. Hastaların bir kısmı uzun süre asemptomatik olurken bir kısmında baş ağrısı, parestezi, karın ağrısı gibi mikrovasküler semptomlar, burun kanaması veya diğer minor hemorajiler gelişebilir (2). Özellikle trombositlerin $>1500 \times 10^9/L$ olduğu durumlarda edinsel von Willebrand hastalığı gelişebilir. Çocukluk çağında %4 oranında major trombotik komplikasyon saptanmıştır (3). Lösemik transformasyon ve miyelofibrozis gelişimi nadirdir (3).

Tedavide gereksiz ilaç kullanımından kaçınılması, asemptomatik hastalarda beklenecek hastaların gözlenmesi önerilmektedir (2). Gelişebilecek major trombozların önlenmesinde anti-agregan veya

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

sitoreduktif tedavinin yeri henüz tam olarak bilinmemektedir (2). Başağrısı gibi mikrovasküler semptomların gelişmesi durumunda asetilsalisilik asit (ASA) önerilmektedir. Semptomların kontrol altına alınmasında 1 mg/kg gibi düşük-dozun etkili olduğu gösterilmiştir (2). Derin ven trombozu gelişmesi durumunda antikoagulan kullanımı önerilmektedir (10) Persiste eden vasküler semptom varlığında ve/ veya ASA tedavisi sırasında kanamaya eğilim gelişmesi halinde sitoreduktif tedavi önerilmekle birlikte süresi ve hangi ajanın önerileceği konusunda net bir veri henüz elde edilmemiştir (11). Hidroksiüre, interferon-alpha, anagrelide, JAK2-inhibitörleri çalışmalarda yer alan sitoreduktif ilaçlar arasındadır.

1. McMullin M F, Anderson L A. Aetiology of myeloproliferative neoplasms. *Cancers* 2020, 12, 1810;DOI:10.3390/cancers12071810
2. Putti M C, Bertozzi I, Randi M L. Essential thrombocythemia in children and adolescents. *Cancers* 2021, 13, 6147; DOI:10.3390/cancers13236147
3. Ionotto J C, Curto-Garcia N, Laueranova M, Radia D, Kiladjian JJ, Harrison C N. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: A systematic review: *Haematologica* 2019, 104, 1580-1588.
4. Dame C, Sutor A H. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br. J. Haematol.* 2005, 129, 165-177.
5. Matsubara K, Fukaya T, Nigami H, Harigaya H, Hirata T, Nozaki H, Baba K. Age-dependent changes in the incidence and etiology of childhood thrombocytosis. *Acta Haematol.* 2004, 111, 132-137.
6. Teofili L, Giona F, Martini M, Cenci T, Guidi F, Torti I, Palumbo G, Amendola A, Leone G, Foa R. The revised WHOdiagnostic criteria for Ph-negative myeloproliferative diseases are not appropriate for the diagnostic screening of childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2007, 110,3384-3386.
7. Stockklausner C, Duffert C M, Cario H, Knöfler H, Streif W, Kulozik A E. Thrombocytosis in children and adolescents- classification, diagnostic approach, and clinical management. *Ann. Hematol.* 2021, 100, 1647-1665.
8. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia:2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am. J. Hematol.* 2020, 95, 1599-1613.
9. Arber D A, Orazi A, Hesperian R, Thiele J, Borowitz M J, Le Beau M M, Bloomfield C D, Cazzola M; Vardiman J W. The 2016 revision to the World Health Organisation classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016, 127,2391-2405
10. Monagle P, Cuello C A, Augustine C, Bonduel M, Brandoa L R, Capman T, Chan A K C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018, 2, 3292-3316.
11. Kucine N. Myeloproliferative neoplasms in children, adolescents, and young adults. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2020, 15,141-148.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

JMML'Lİ BİR OLGUNUN TANI VE TEDAVİ YÖNETİMİ

ÖZLEM TÜFEKÇİ

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

GİRİŞ: Juvenil myelomonositik lösemi (JMML) erken çocukluk döneminin klonal hematopoetik bir bozukluğu olup tüm çocukluk çağı lösemilerinin %2-3'ünü oluşturur. Çocuklarda yıllık insidansı milyonda bir olan bu nadir lösemi türünde ortalama başvuru yaşı 1,8 yıl olup hastaların %35'i 1 yaş altındadır. JMML'de lökomogenezi başlatan temel olay RAS sinyal ileti yolağının aşırı aktivasyonudur. Hastaların yaklaşık %90'ında RAS efektör yolağın aktivasyonu ile sonuçlanan germline ya da somatik mutasyonlar (*PTPN11*, *NRAS*, *KRAS*, *CBL* ve *NF1*) saptanır.

Klinik ve Laboratuvar Özellikler ve Tanı

Ateş, solukluk, tekrarlayan enfeksiyonlar, kilo alamama ve kanamalar en sık rastlanan yakınmalardır. Bunun yanında hücrelerin çeşitli organları infiltre etmesinin sonucunda hepatosplenomegali, lenfadenopati, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, makülopapüler cilt döküntüsü ve (kanlı) ishal görülebilir. Tam kan sayımında anemi, trombositopeni ve monositozun belirgin olduğu lökositoz vardır. Periferik kan yayma incelemesi tanı için önemlidir; belirgin monositoz, immatür monositler, myeloid öncüller ve eritroid öncüller görülür. HbF yüksekliği özellikle normal karyotipe sahip olan hastalarda sık rastlanan bir durumdur; monozomi 7 pozitif olanlarda ise HbF genellikle normaldir. Kemik iliği incelemesi periferik kana göre daha az tanısız değer taşır. Kemik iliği hipersellüler ve matürasyonun tüm evrelerinde myeloid seri hakimiyeti mevcuttur. Karyotip analizinde %65 normal karyotip gözlenirken, %25 hastada monozomi 7, %10 hastada da 3. ve 8. kromozom anormallikleri görülebilir. Periferik kan ve kemik iliği blast sayısının %20 üstünde olmaması ve Philadelphia kromozom negatifliği tanı için gerekli şartlar arasındadır. JMML tanı ölçütleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tanıda genetik çalışmalar büyük önem taşımaktadır çünkü saptanan mutasyona göre tedavi yaklaşımı değişmektedir (Tablo 2, Şekil 1).

JMML küçük çocuklarda tekrarlayan enfeksiyonlar şeklinde görülebileceği için immün yetmezlikle karışabilir ve bu durum tanıda gecikmeye neden olabilir. Baz viral enfeksiyonlar (EBV, CMV, HHV-6 ve parvovirus), konjenital hastalıklar (lökosit adhezyon defekti, malign infantil osteopteroz, wiskott-Aldrich sendromu) ve bir kısım nadir görülen myeloproliferatif hastalıklar JMML benzeri bir klinik tabloya neden olabilir.

Tablo 1: JMML tanı ölçütleri; DSÖ 2016

<p>I- Klinik ve hematolojik özellikler (Tümü bulunmalıdır)</p> <ul style="list-style-type: none">• Periferik kan monosit sayısı $> 1 \times 10^9/L$• Periferik kan ve kemik iliği blast oranı $< \%20$• Splenomegali• Philadelphia kromozom yokluğu <p>II-Genetik çalışmalar (1 bulgu yeterli)</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>PTPN11</i>*, <i>KRAS</i>* ya da <i>NRAS</i>* somatik mutasyonu• <i>NF1</i> klinik tanısı ya da <i>NF1</i> mutasyonu• Germline <i>CBL</i> mutasyonu ya da heterozigosite kaybı <p>III-Genetik özellikler bulunmayan hastalarda Madde 1 yanında aşağıdaki kriterler</p> <ul style="list-style-type: none">• Monozomi 7 ya da başka bir kromozomal bir anormallik ya da aşağıdakilerden en az ikisi<ul style="list-style-type: none">• Yaşa göre HbF artışı• Periferik kanda myeloid ya eritroid öncüller• GM-CSF hipersensitivitesi• STAT5 hiperfosforilasyonu

* Germline mutasyonlar (Noonan Sendromu) dahil değildir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 2: JMML genetik alt tiplerinde ve Noonan Sendromu ilişkili TMH'de tedavi yaklaşımları

		<i>PTPN11</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>NF1</i>	<i>CBL</i>
GERMLINE mutasyonlar	Tanı	Noonan Sendromu (TMH)	Noonan Sendromu (TMH)	Noonan Sendromu (TMH)	Nörofibromatozis Tip 1 (Sendromik JMML)	CBL sendromu (Sendromik JMML)
	Tedavi	"Bekle ve gör" (Hafif kemoterapi verilebilir)	"Bekle ve gör" (Hafif kemoterapi verilebilir)	"Bekle ve gör" (Hafif kemoterapi verilebilir)	HKHN	"Bekle ve gör" (Hafif kemoterapi verilebilir)
SOMATİK mutasyonlar	Tanı	Sendromik olmayan JMML	Sendromik olmayan JMML	Sendromik olmayan JMML		
	Tedavi	HKHN	HKHN	HKHN (çoğu hasta) (Hb F normal ve trombosit sayısı yüksek olan hastalarda "Bekle ve gör" uygulanabilir.)		

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli; TMH: Transient myeloproliferatif hastalık

Epigenetik Değişiklikler

Son dönemde yapılan çalışmalarda DNA metilasyon profillerinin hastalık klinik ve genetik özellikleri ile korelasyon gösterdiği ve hastalık gidişatını belirlemede önemli olduğu gösterilmiştir. Metilasyon profilinin hastalık gidişatında önemli olduğunun gösterilmesi 5-azasitidin gibi DNA-hipometile edici ajanların kullanımını gündeme getirmiştir.

Prognostik Faktörler

Tanı yaşının 2 yıl üstünde olması, trombosit $\leq 40 \times 10^9/L$ olması ve yüksek HbF (> %10) bilinen kötü prognostik faktörlerdir. Sekonder genetik değişiklikler ve hipermetilasyon ise kötü prognoza neden olan moleküler risk faktörleridir.

Tedavi Yaklaşımları

HKHN

Birçok JMML hastası için allojeneik HKHN ilk tedavi yaklaşımıdır. CBL sendromunda ve normal HbF ve yüksek trombosit sayısı ile giden *NRAS* mutasyonlarında spontan remisyon görülebileceğinden bu hastalara dikkatli bir şekilde yakın bir izleme, "bekle ve gör" stratejisi uygulanabilir (Tablo 2, Şekil 1). Bazı durumlarda bu hastalara 6-MP ve düşük doz sitarabinden oluşan hafif kemoterapi verilebilir.

Allojeneik HKHN'de hastalısız yaşam oranı %52'dir. Aile içi uygun donör ya da akraba dışı uygun donör bulunamayanlarda umbilikal kord ya da haploidentik nakil de tedavi seçenekleri arasındadır. HKHN başarısızlığının en önemli nedeni relapstır; %35 oranında görülmektedir. Yapılan çalışmalar; tanı yaşının 4 yaş üstünde olması, K1 blast oranının %20 üstünde olması, *PTPN11* mutasyonu, AML tipinde gen ekspresyon profili, yüksek metilasyon gibi faktörlerin nakil sonrası relaps riskini artırdığını göstermektedir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Splenektominin Rolü

Masif splenomegali JMML'in önemli bir bulgusu olduğundan bazı hastalarda transplant öncesi tümör yükünü azaltmak ve donör engraftmanını hızlandırmak amacı ile splenektomi yapılmıştır ancak mevcut veriler bu amaçla yapılan splenektomiye desteklememektedir. Öte yandan hipersplenizm ya da trombosit refrakterliği olması durumunda ya da semptomatik rahatlama sağlamak amacı ile splenektomi yapılması göz önünde bulundurulabilir.

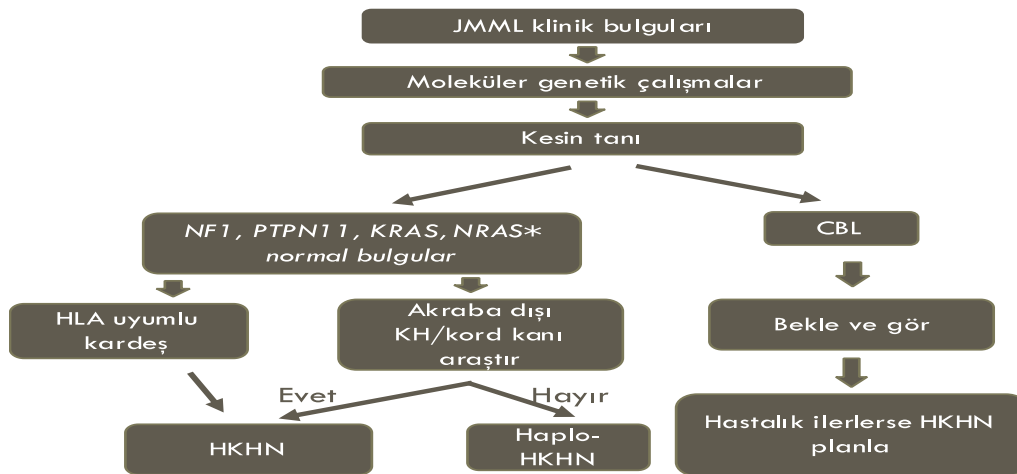
Konvansiyonel Kemoterapi

JMML tedavisinde transplant dışı tedavilerin rolü sınırlıdır. Nakil bekleyenlerde hastalığı kontrol etmek amacı ile ya da nakil sonrası relaps olanlarda palyatif tedavi amaçlı kemoterapi verilebilir. 6-merkaptopurin (50 mg/m²/gün) tek başına ya da beraberinde düşük doz sitarabin (40 mg/m²/gün, 5 gün süre ile) tedavisi ile geçici yanıt sağlanabilir. Bu hafif kemoterapi rejimi "bekle ve gör" stratejisi uygulananlarda da verilebilir. Akut myeloid lösemi benzeri yoğun kemoterapi rejimleri ile beklenen başarı sağlanamamış; morbidite ve erken ölüm riskini de beraberinde getirmiştir. Agresif hastalığı ya da masif pulmoner infiltrasyonu olanlarda fludarabin (30 mg/m²/gün, 5 gün) ve yüksek doz sitarabin (2 g/m²/gün, 5 gün) ile bazı hastalarda geçici yanıt sağlanmıştır.

Hedefe Yönelik Tedavi Yaklaşımları

Son yıllarda yapılan çalışmalarla JMML'e ait genomik ve epigenomik özelliklerin tanımlanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve bu da hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir. Bu hastalarda metilasyon profillerinin hastalık seyrinde önemli olduğunun gösterilmesi ile DNA hipometile edici ajan olan 5-azasitidin kullanımı önem kazanmıştır. EWOG-MDS grubunun transplant öncesi ve transplant sonrası relaps hastalarında yaptığı çalışmada 5-azasitidin ile azımsanmayacak oranda hematolojik, sitogenetik ve moleküler remisyona ya da stabil hastalık durumu sağlanmıştır. 5-azasitidin tek başına tedavi edici olmamakla beraber transplant öncesi pencere döneminde tümör yükünü azaltmak ve nakil başarısını arttırmak amacı ile kullanılmaktadır.

Bunun dışında RAS/MAPK yollarına ve onun da aşağısında yer alan Raf/MEK/ERK ve PI3K/AKT/mTOR yollarında aşırı aktivasyonu önlemeye yönelik hedefe yönelik tedavilerle ilgili *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar devam etmektedir. Son dönemde Children's Oncology Group oral MEK inhibitörü olan trametinib ile ilgili bir klinik çalışma başlatmıştır. Benzer şekilde GM-CSF reseptörü etkileyen JAK2/STAT5 yollarında ruksolitinib gibi JAK2 inhibitörlerin kullanılması ile ilgili çalışmalar da vardır.



Şekil 1: JMML tedavi algoritması

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

*Somatik NRAS mutasyonu saptanan bazı hastalarda (HbF düşük ve trombosit sayısı yüksek olan hastalar) spontan remisyon bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):598-604.
2. Chang TY, Dvorak CC, Loh ML. Bedside to bench in juvenile myelomonocytic leukemia: insights into leukemogenesis from a rare pediatric leukemia. *Blood*. 2014 ;124(16):2487-97.
3. Finana C, Molina N, Moreno S: Genomic and epigenomic landscape of Juvenile myelomonocytic leukemia. *Cancers* 2022;14:135.
4. Locatelli F, Algeri M, Merli P, Strocchio L. Novel approaches to diagnosis and treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(2):129-143.
5. Stieglitz E, Taylor-Weiner AN, Chang TY, et al. The genomic landscape of juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet*. 2015;47(11):1326-1333.
6. Niemeyer CM. JMML genomics and decisions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):307-312.
7. Niemeyer CM, Flotho C. Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel? *Blood*. 2019;133(10):1060-1070.
8. Meynier S, Rieux-Laucat F. After 95 years, it's time to eRAsE JMML. *Blood Rev*. 2020 Jan 16:100652.
9. Lasho T, Patnaik MM. Juvenile myelomonocytic leukemia - A bona fide RASopathy syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2020;33(2):101171
10. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2015 ;125(7):1083-90.
11. Flotho C, Sommer S, Lübbert M. DNA-hypomethylating agents as epigenetic therapy before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia.. *Semin Cancer Biol*. 2018;51:68-79.
12. Hashmi SK, Punia JN, Marcogliese AN, et al. Sustained remission with azacitidine monotherapy and an aberrant precursor B-lymphoblast population in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(10):e27905.
13. Mayerhofer C, Niemeyer CM, Flotho C. Current treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. *J Clin Med*. 2021;10:384.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

MDS TANISINDA ZORLUKLAR VE ÇÖZÜMLER

EMEL ÖZYÜREK

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ KLİNİĞİ

Myelodisplastik sendrom (MDS), inefektif hematopoez ve sitopeniler ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Daha çok yaşlılarda görülmekle birlikte, nadiren çocukluk çağında da tanı konulabilmektedir. MDS, heterojen alt gruplardan oluşan bir hastalık grubudur. MDS alt gruplarının belirlenmesinde, sitopeninin sayısı ve tipi, displazinin kaç hücre serisini ilgilendirdiği, periferik yayma ve kemik iliğindeki blast miktarı/sayısı, kemik iliğinde yüzük ("ring") sideroblast varlığı ve tabii ki karyotip ve moleküler genetik analizler yardımcı olmaktadır. Çocuklarda, hastaların yarısında çocukluk çağının refrakter sitopenisinin (RCC) bulunduğu bildirilmektedir. RCC olan çocuklarda sitopeniye eşlik eden blast sayısında artış olmamakta, hastaların %81'inde hiposellüler kemik iliği bulunması, ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. MDS alt gruplarından yüksek riskli olan refrakter anemi fazla blast (RAEB) grubunun tanımlanması, displazi dışında blast sayılarında artışında bulunması nedeniyle nispeten kolay olmakla birlikte, özellikle refrakter sitopenisi veya hipoplastik kemik iliği olan hasta gruplarında tanıdaki zorluklar devam etmektedir.

Sitopeni ile gelen çocuk hastada, MDS'den şüpheleniliyorsa, öncelikle displazinin varlığının belirlenmesi gerekmektedir. Displazi tanısı için; asgari kriterin herhangi bir hücre serisinde hücrelerin %10 ve daha fazlasında displazi görülmesinin displazi olarak kabul edilmesi konusunda görüş birliğine varılmıştır. Her hücre serisi için tanımlanmış displazi bulguları mevcuttur. Buna ek olarak displazinin doğru tanımlanmasında, değerlendirmeyi yapan kişinin deneyimi tanıyı koymada önemli bir etken olarak bilinmektedir. En az bir hücre serisinde displazinin varlığının gösterilmesi birinci aşamayı/basamağı oluşturmaktadır. Kemik iliği histopatolojisinde, RCC'de yama tarzında matürasyonu bozuk bir eritropoez ve/veya mikromegakaryositlerin bulunması ile ağır aplastik anemide eritropoez ve megakaryopoezin yokluğu ayırımı sağlayabilmektedir. Kan ve kemik iliği hücre morfolojisi halen altın standard olarak kabul edilse de, tek başına tanı için her zaman yeterli olamamaktadır.

Çocuklarda, pek çok enfeksiyon ve enflamasyonla giden hastalıkta da sekonder myelodisplazi bulguları görüldüğünden, nadir olarak görülen bu hastalığın tanısını koymak sanıldığı kadar da kolay değildir. Bu zorluklardan bir kısmı, çocuklarda altta yatan bir hastalığa sekonder displazi bulgularının zaman içinde düzelmesi, bu nedenle de ilgili hastanın uzun süre takibinin yapılması, tekrarlayan tetkikler ve kemik iliği aspirasyonlarının gerekliliğinden kaynaklanmaktadır. Buradan da anlaşılacağı gibi çocuklarda MDS tanısı koymak için, hastanın basamak basamak tetkik edilip izlenerek, hastada altta yatan bir enfeksiyon ve hastalığın olmadığı görülmesi gerekmektedir. Diğer hastalıkların dışlanması tanıyı koymak için tek başına yeterli olmayıp, ayrıca klonal bir hastalığın varlığının da gösterilmesi gerekmektedir. Klonal hastalığın tanımlanmasında genetik analizler ön plana çıkmaktadır. Ancak, MDS'li hastaların bir kısmında genetik anomaliler tanımlanamamıştır. RCC tanısı ile takip edilen hastaların, %6'sında monozomi 7, %6'sında diğer genetik anomaliler saptanırken, %76'sında karyotip analizinin normal bulunduğu bildirilmektedir. Hiçbir genetik anomali tanımlanamayan MDS'li çocuklarda tanıya ulaşmak için moleküler genetik analizlerle, ayrıntılı gen sekanslama tetkiklerinden faydalanılabilmektedir.

Sitogenetik analizlerle klonal bir hastalık olduğu gösterilemeyen hasta gruplarında akım sitometre değerlendirmelerinin bir çözüm olabileceği farklı çalışmalarla gösterilmiştir. Akimsitometre analizinde örnek alımı ve analizi aşamasında dikkat edilmesi önerilen bazı teknik konular vardır: 1. Kesinlikle kemik iliği örneği tercih edilmesi gerektiği, 2. Kemik iliği örneğinin, kan ile seyrelmemiş veya kan

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

bulaşmamış olması için, ilk çekilen 2-3 ml aspirasyon örneğinin kullanılması, 3. Antikoagülan olarak heparinin tercih edilmesi, 4. Analiz yapılırken ilk önce periferik kan bulaşı açısından örneğin test edilmesi (matür nötrofillerde CD10 pozitifliği ve yüksek sayıda T hücre varlığı gibi).

Akimsitometre ile kemik iliği, myeloid ve monositik progenitör hücreler ve olgunlaşma aşamaları, nötrofil olgunlaşması, monositik ile eritroid seri ve progenitör B hücreler değerlendirilmektedir. Akimsitometre ile tanımlanan tek bir belirteçten ziyade, çoklu akimsitometre anomalilerinin varlığı ile klonal bir hematopoez olduğu gösterilebilmektedir. Erişkin MDS'li hastalarda yapılan çalışmalarda, en az iki hücre serisini ilgilendiren, en az üç akimsitometre bozukluğunun bulunmasının MDS için yüksek tanısal değer taşıdığı bulunmuştur. Bazı araştırmacılar, periferik kan akimsitometresinde nötrofil değerlendirmesi ile MDS olan ve olmayanın ayrılabilirdiğini bildirmektedirler.

MDS'nin akimsitometre değerlendirmesinde tek bir optimal antijen paneli bulunmamakta, oluşturulan antijen panelinin ilgili hücre serisi ile ilgili maksimum bilgiyi vermesi, akimsitometre panel oluşturma ile ilgili kurallara dikkat edilerek, panel validasyonunun yapılması önerilmektedir. Akimsitometre ile MDS tanısı koyabilmek için, MDS akimsitometre skorlama sistemi-Ogata skoru da denilmektedir-, geliştirilmiştir. Bu değerlendirmede dört parametre bulunmakta, her anomali bir puan almakta, 2 ve üzerinde alınan puan MDS tanısı için değerli olmaktadır. Bu yolla, MDS'nin alt grupları ve sitomorfoloji ile tek hücre serisinde görülen displazinin aslında tüm hücre serilerinin displazisi olduğu saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalar ve tartışmalar sonucunda MDS'de de tanı sırasında, morfoloji ile birlikte akimsitometrenin yapılmasının gerekli olduğu görülmüştür. Morfolojik olarak MDS kriterlerini karşılamayan, akimsitometrisi MDS özellikleri taşıyan erişkin hastaların %50'sinin daha sonra MDS tanısı aldığı bulunmuştur.

Çocukluk çağı refraktör sitopenisi bulunan hastalarda yapılan bir çalışma da ise hastaların %60'ında iki veya daha fazla akimsitometre anomalisi bulunduğu gösterilmiştir. Ogata ve ark.'nın tanımladığı akimsitometre ile tanı koyma puanlamasının RCC'li çocuk hastalarda uygulanabilirliğine bakılmış, ancak her parametrenin değerlendirilmesi için gereken hasta sayısının sınırlılığı skorlamanın uygulanabildiği hastalarda da düşük sensitivitesi nedeniyle, çocuk RCC hastalarında Ogata Skorlamasının uygulanamayacağı bildirilmiştir. EWOG-MDS grubunun 2014'te yaptığı bir çalışmaya göre ise, morfoloji ve akimsitometre sonuçlarıyla, RCC ve ağır aplastik aneminin ayrımı %84 özgüllük ve %76 hassasiyetle mümkün olabilmektedir.

Çocuklarda MDS tanısını koymak için, sitopeninin devam ettiğinin ve hastada yeterli displazi bulgularının olduğunun belirlenmesi, çocuklarda sekonder displaziye neden olan enfeksiyon ve hastalıkların dışlanması, klonal bir hastalığın olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. Tanı konulması için yapılan tetkiklerle tam olarak MDS tanı kriterleri karşılanamıyorsa, hastanın takibinin ve tekrarlayan kan ve kemik iliği morfoloji, akimsitometre ve genetik analizlerinin yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Olcay L, Yetgin S, Aoshima H. Disorders mimicking myelodysplastic syndrome and difficulties in its diagnosis. *IntechOpen*; 2016 Sep 7.
2. Vardiman J. The classification of MDS: from FAB to WHO and beyond. *Leukemia Research* 2012;36:1453-1458.
3. Giagounidis A, Haase D. Morphology, cytogenetics and classification of MDS. *Best Practice and Research Clinicl Haematology* 2013;26:337-353.
4. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The updated WHO classification of hematological malignancies. The 2016 revision to the World Health Organisation classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.
6. Niemeyer CM, Baumann I. Classification of childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;84-89.
7. Baumann I, Fuhrer M, Behrendt S, et al. Morphological differentiation of severe aplastic anemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology* 2012;61:10-17.
7. Van der Velden VH, Preijers F, Johansson U, et al. Flow cytometric analysis of myelodysplasia: pre-analytical and technical issues-recommendations from the European LeukemiaNet. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. 2021 Dec 11.
8. Aires A, Teixeira MDA, Lau C, et al. A pilot study on the usefulness of peripheral blood flow cytometry for the diagnosis of lower risk myelodysplastic syndromes: the "MDS thermometer". *BMC Hematology* 2018;18: 1-20.
9. Aalbers AM, van den Heuvel-Eibrink, Baumann I, et al. Bone marrow immunophenotyping by flow cytometry in refractory cytopenia of childhood. *Blood* 2014;124(21): 1916.
10. Porwit A, Van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia* 2014;28:1793-1798.
11. Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia* 2012;26:1730-1741.
12. Van de Loosdrecht AA, Kern W, Porwit A, et al. Clinical application of flow cytometry in patients with unexplained cytopenia and suspected myelodysplastic syndrome: a report of the European LeukemiaNet International MDS-Flow Cytometry Working Group. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. 2021 Dec 13.
13. Cremers EMP, Westers TM, Alhan C, et al. Multiparameter flow cytometry is instrumental to distinguish myelodysplastic syndromes from non-neoplastic cytopenias. *European Journal of Cancer* 2016;54:49-56.
14. Ogata K, Della Porta MG, Malcovati L, et al. Diagnostic utility of flow cytometry in low-grade myelodysplastic syndromes: a prospective validation study. *Haematologica* 2009;94:1066-1074.
15. Della Porta MG, Picone C, Pascutto C, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNet study. *Haematologica* 2012;97:1209-1217.
16. Aalbers AA, Van den Heuvel-Eibrink MM, De Haas V, et al. Applicability of a reproducible flow cytometry scoring system in the diagnosis of refractory cytopenia of childhood. *Leukemia* 2013;27:1923-1925.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

MDS YÖNETİMİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

EMİNE ZENGİN

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

Myelodisplastik sendrom (MDS) yetişkinlerde en sık görülen hematolojik malignitelerden biri olmasına rağmen, pediatrik MDS nadirdir ve yıllık insidansı milyonda 1,8-4'tür (1). Pediatrik MDS, genetik bozukluklara ve kemoterapiye sekonder gelişebilir. Yetişkinlerden farklı olarak, pediatrik MDS'de kemik iliği genelde hiposelüler, anemili/anemisiz refrakter sitopeniler ve nadiren 5q delesyon ve/veya ring sideroblastlar görülür. Yetişkin MDS ile karşılaştırıldığında, pediatrik popülasyondaki somatik genetik değişikliklerle ilgili bilgiler hala sınırlıdır, ancak son kanıtlar, *TET2*, *DNMT3A* ve *TP53* gibi yetişkin MDS'lerinde sıklıkla mutasyona uğradığı bilinen genlerin ve spliceosome kompleksinin çocuklarda MDS'de olmadığını göstermektedir. *Buna karşılık*, *SETBP1*, *ASXL1*, *RUNX1* ve *RAS* onkogenlerindeki somatik mutasyonlar pediatrik MDS'nin genomik değişiklikleridir (2).

MDS'de prognoz: Tedavi edilmediğinde düşük dereceli MDS (çocukluk çağının refrakter sitopenisi) ilerlemiş MDS (MDS-RAEB), transformasyonlu ilerlemiş MDS (MDS-RAEB-t)ve AML'ye (MDS-AML) bazen de ALL'ye dönüşür. Erişkin MDS'ye göre bu dönüşüm çok hızlıdır. Primer MDS ile izlenen 426 çocuğun alındığı EWOG-MDS çalışmasında 5 yıllık sağkalım refrakter sitopenide %91, ilerlemiş MDS de %57 bulunmuş (3). Tedaviye sekonder gelişen MDS de ise prognoz en kötüdür. Normal karyotipli ya da MDS benzer bulgularla başvuran genetik anomalileri olan çocuklarda spontan remisyona ulaşabilmektedir (<%5). Bu nedenle takip ve tedaviden önce tekrar kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır (3).

MDS'de Tedavi Yaklaşımı: Kuzey Amerika Pediatrik Aplastik Anemi Konsorsiyumu (NAPAAC), aplastik anemi (AA) ve diğer kemik iliği yetmezliği olan çocuklar için daha iyi tedaviler geliştirmek için kurulmuş ortak bir araştırma grubudur. NAPAAC, pediatrik MDS konusunda uzmanlığa sahip, coğrafi olarak farklı Kuzey Amerika çocuk hastanelerinden 12 üyeden oluşan bir pediatrik MDS çalışma grubu geliştirdi. Bu grup, pediatrik MDS'nin değerlendirilmesi, teşhisi ve tedavisini içeren mevcut klinik uygulamaları araştırmak için bir anket hazırlamakla görevlendirilmiş. Anket, 35 Kuzey Amerika çocuk hastanesine dağıtılmış ve %80'i (28 merkez) cevap vermiş. Çalışma grubu, (1) klinik öykü ve sunum, (2) tanısal değerlendirme, (3) hastalık tanımı, (4) tedavi yaklaşımları ve (5) hematopoietik kök hücre naklinin (HKHN) rolü konularına içermekteymiş. NAPAAC çalışmasında (4) merkezler arasındaki en çok farklılık düşük, orta ve yüksek risk (ilerlemiş) MDS'de tedavi yaklaşımında görülmüş. WHO 2016 MDS-MLD sınıflandırması (multilinegaje displazi, MDS'ye ait sitogenetik anormallik, ancak %5'ten az kemik iliği blastı) kriterlerini karşılayan bilinen bir genetik yatkınlığı olmayan hastalar için terapötik yaklaşımlar büyük ölçüde değişkenmiş: Yanıt veren merkezlerin %50'si takip önermiş. Uygun donörü olan hastalar için acil HKHN kararı konusunda, merkezlerin %21'i yalnızca tam uyumlu bir donör mevcut olduğunda HKHN'yi yaptıklarını bildirmiş. Merkezlerin %25'i klonal progresyona kadar düzenli kemik iliği aspirasyonları ile izlediklerini belirtmiş.

Tanı konulduğunda tüm düşük riskli (refrakter sitopeni) ve ilerlemiş MDS'li tüm hastalar aile (MRD) ve aile dışı donör (MUD) açısından taranmalıdır. Ateş ve nötropeni için transfüzyonlar ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle standart destekleyici bakım gereklidir. Yaşlılarda destekleyici tedavi tek başına makul bir seçenek olsa da, pediatrik hastalar için tedavi küratif amaçlıdır ve çoğu için HKHN tercih edilen tedavidir. Pediatrik MDS'de HKHN sonuçları, erken ve hastalık progresyonundan önce düşünüldüğünde en iyisidir (5). Transfüzyon gereksinimi veya enfeksiyonu olmayan ve monozomi 7 veya kompleks sitogenetiği (<3 kromozom bozukluğu) olmayan hafif refrakter sitopenili hastalar rutin kemik iliği sürveyansı ve dikkatli gözlemlerle izlenebilir. Hastaların eritrosit veya trombosit transfüzyonu bağımlılığı

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

gelişirse veya nötrofil 1000/mm³ altına düşerse ilk seçenek MRD ile HKHN, MRD yoksa MUD ile nakil planlanmalıdır. Uygun vericisi olmayan hiposelüler kemik iliği olan hastalara IST yapılmalıdır.

İmmünespresif Tedavi (IST): Refrakter sitopenili monosomi 7 ve kompleks karyotipik anomalisi olmayan transfüzyon bağımlı hastalar tam uyumlu donörü yoksa ATG+siklosporin ile IST alırlar. T hücre ilişkili otoimmün mekanizmalar, sitopeni ve hiposelüler kemik iliği olan hastalarda MDS'de muhtemelen rol oynar. Bu durum, MDS'de IST uygulamasına yol açmıştır. SAA için kullanılan rejimlere benzer şekilde siklosporin ve/veya antitimosit globulinli IST, yetişkin MDS'nin küçük bir alt grubunda, özellikle düşük riskli, hiposelüler MDS, HLA-DR15 ile ilişkili MDS de (6) ve çocukluk çağının refrakter sitopenisinde de faydalı olabilir. Hematolojik yanıt oranları %63 ile %76 arasında değişmektedir. 3-5 yıllık genel (OS) ve olaysız sağkalım (EFS) oranları, yetişkinlerde görülenden daha az yan etki ile sırasıyla yaklaşık %88 ila %90 ve %57 ila %63'tür (7,8). Bir çalışmada tam ya da parsiyel tedavi yanıtı 6. ayda %75 dir. At ve tavşan kaynaklı ATG kullanıldığında 6.ayda yanıt %74'e %53 görülmüş. Yine bu hastaların 4 yıllık takiplerinde de nakilsiz yaşam oranları ve OS oranlarının tavşan kaynaklı ATG de daha düşük olduğu görülmüş (9). Ağır aplastik anemilerdeki gibi, IST'ye eltrombopag eklenmesinin refrakter sitopenili hastalar için yararlı olup olmayacağı tartışmalıdır. Ayrıca, IST alan refrakter sitopenili çocuklar, nüks ve klonal evrim açısından riski altındadır, Bu nedenle tanısız tetkiklerin iyi yapılması gerekir. Refrakter sitopenide minör PNH klonlarının olması da IST'ye yanıtı arttırabilir (10). Umut verici olmasına rağmen, uzun vadeli etkinlik belli değildir. IST'ye yanıtın etkinliği ve sürekliliği, doğal olarak otoimmünitenin hastalık patogenezeine katkıda bulunma derecesi ve klonal evrime izin veren mekanizmalarla ilişkilidir.

İlerlemiş MDS'de Tedavi: NAPAAC grubunun çalışmasında (4) MDS-EB1 (kemik iliğinde %5-9 veya periferik kanda %2-%4 blast) olan hastalar için, merkezlerin çoğu mevcut en iyi donörle (%54) acil HKHN yaptıklarını söylerken, merkezlerin %18'i tam uyumlu MRD ya da MUD olduğunda yaptıklarını belirtti. Nakilden önce merkezlerin %14'ü demetilasyon yapan ilaçlar/diğer düşük yoğunluklu kemoterapiler (%14) veya yoğun AML indüksiyonu (%7) kullandıklarını belirtmişler. En az fikir birliğine varılan konu, MDS-EB2'li hastalara yaklaşım (kemik iliğinde %10-19, periferik kanda %5-19 blast); merkezlerin %41'i doğrudan acil HKHN'ye giderken, %37'si HKHN'den önce 2-4 siklus boyunca demetilasyon ajanları (örn., azasitidin) veya düşük yoğunluklu kemoterapi kullandıklarını söylemiş. Merkezlerin %19'u HKHN'den önce yoğun AML indüksiyonunu önermekteymiş. MDS tanısı konan ancak takipde daha sonra kemik iliği veya periferik kan blast sayısı > %20'ye yükselen hastaların yoğun AML indüksiyonu ve ardından HKHN (yanıt veren merkezlerin %86'sı) alması gerektiğini söylemiş. Merkezlerin %39'u MDS-EB1 veya daha yüksek hastalığı olan hastalarda HKHN öncesi tedaviye yaklaşımın MDS klon(lar)ıyla ilişkili spesifik moleküler lezyonlara bağlı olacağını belirtirken, merkezlerin geri kalan %61'i tanısız moleküler sonuçların HKHN öncesi tedavi kararlarını etkilemediğini bildirmişler. HKHN öncesi yoğun kemoterapi verilmesinin OS ve EFS üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak HKHN öncesi yoğun kemoterapi alan MDR-AML hastalarında relaps riski azalmaktadır (11). Bu hastalarda blast sayısını azaltmak için 1 kür kemoterapi verilmelidir.

NAPAAC çalışmasında (4) ilerlemiş MDS (MDS-EB) için HKHN öncesi kemoterapi alan hastalarda, HKHN'ye geçmek için gereken hastalık yanıtının derecesi konusunda da fikir birliği yokmuş. Bu konuda çok az merkez MRD-negatif remisyona ihtiyaç duysa da, yanıt veren merkezler, HKHN'ye geçmek için morfolojik remisyon, kısmi yanıt veya sadece AML'ye ilerlemede azalma şeklinde yanıtlamışlar. Destek tedavi için, tüm merkezler MDS'li hastaların ışınlanmış kan ürünleri alması gerektiği konusunda hemfikir olmuş. Kesin tedaviyi beklerken (%21-%25) çok az kurum büyüme faktörlerini (G-CSF, eritropoietin, trombopoietin mimetik) kullanmaktaymış. Merkezlerin %57'si HKHN veya kemoterapi görmemiş MDS hastalarında nötropeni, santral venöz kateter veya immün yetmezlik olmasa da ateş olduğunda tıbbi yardım verdiklerini söylemiş. Pediatrikte, hipometile edici ajanlarla ilgili deneyim ve güvenliğin gösterilmesi, nöroblastom gibi solid tümörlerin tedavisinden ve JMML'de umut verici olsa

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

da sınırlıdır. Yüksek riskli MDS'li (RAEB veya RAEB-t) veya JMML'li pediatrik hastaların kötü prognozla ilişkili anormal metilasyon paternleri gösterdiğini öne süren küçük bir literatür vardır (12, 13). Ancak, bu ajanların yaşam boyu yanıt sağlama olasılığının, HKHN'nin iyileştirici etkisi ile karşılaştırılması gerekmektedir.

MDS ve Hematopoitik Kök Hücre Nakli

NAPAAC çalışmasında (4) donör seçimi için, tüm merkezler hasta-kardeşler-anne-baba-üvey kardeşlerin HLA tiplemesini yapmak konusunda farklı davranmışlar. Tanı sırasında merkezlerin %40'ı tüm aileyi tararken %50 si kardeş verici ve Donör Bankasında tam uyumlu akraba dışı donör yoksa ailenin diğer bireylerini taramışlar. Merkezlerin %89'u bir hastanın genetik bozukluğa sahip MDS ise aile içi donörlerinde de bu bozukluğu taradıklarını bildirmiş. Genetik bozukluğu olmayan MDS'li hastalarda ise, donör adaylarında MDS ilişkili genetik tarama yapılması merkezler arasında farklılık göstermiş. Tüm merkezler bu donörlerin köykü, fizik muayene, kan sayımı ve periferik yaymasını genetik bozukluk açısından değerlendirirken merkezlerin %29'u tek taraflı kemik iliği aspirasyonu ve kemik iliğinden sitogenetik inceleme istemekte, %25'i ek olarak tek taraflı kemik iliği biyopsisi yaptıklarını belirtmektedir. Merkezlerin ancak %7'si donörlere çift taraflı kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi yaptıklarını belirtmiş (4).

Miyeloablative rejim sonrası HKHN, %75'lik bir EFS ile sonuçlanmaktadır, nakille ilişkili mortalite (TRM), tedavi başarısızlığının başlıca nedenidir (14). Bu nedenle düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri, hiposelüler kemik iliği ve normal karyotipi olan hastalar için iyi bir yaklaşım olabilir (15). Avrupa Çocukluk Çağı MDS Çalışma Grubuna (EWOG-MDS) bağlı merkezlerde tedavi edilen 19 çocukta yürütülen bir pilot çalışmada, tiotepa ve fludarabin içeren bir hazırlık rejiminden sonra HKHN, %84'lük OS ve %74 lük EFS bulunmuş (15). EWOG-MDS grubunun son güncellemesi, refrakter sitopenili 172 hastada %94'lük bir OS ve %88'lik bir EFS bildirdirmiş (16). Hastalık nüksü çok düşük olduğundan kök hücre kaynağı olarak kemik iliği seçilmeli ve yoğun GVHD profilaksisi yapılmalı. Refrakter sitopenili normal veya hiperselüler kemik iliği olan, monozomi 7 veya kompleks karyotipli hastalara miyeloablative hazırlık rejimi önerilmektedir. Refrakter sitopeni dahil MDS hastalarında akraba olmayan kordon kanı nakil başarısı kemik iliği ve periferik kaynaklı kök hücre nakillerinden düşük bulunmuş (17). Bu nedenle, MRD veya MUD ü olmayan hastalara uygulanmalıdır.

İlerlemiş MDS'li çocuklarda en büyük seride HKHN ile 5 yıllık OS %63 ve TRM ile hastalık nüksünün tedavi başarısızlığına eşit derecede katkıda olduğu görülmüş (18). Bu çalışmada, tüm hastalara busulfan, siklofosfamid ve melfalan kombinasyonundan oluşan miyeloablative rejim uygulanmış, 12 yaşından büyük yaş, tanıdan nakile kadar geçen süre 4 aydan uzun olma, akut veya kronik yaygın GVHD oluşumu, TRM artışına neden olurken, MDR-AML hastalık nüks riskini arttırmaktaymış (18). Bu nedenle MDS-RAEB veya MDS-RAEB-t hastalarında kemik iliği aspirasyonu, hastalığın ilerlemesini zamanında tespit etmek için tekrarlanmalıdır. Busulfan, siklofosfamid ve melfalan içeren miyeloablative hazırlık rejiminden sonra HKHN verilen ilerlemiş MDS'li hastalardaki EWOG-MDS verileri (19) özellikle adolesanlarda TRM'de düşüş olduğunu göstermektedir. Yüksek çözünürlüklü doku tiplemesi kullanılarak HLA-tam uygun kardeşten veya 9/10-10/10 HLA-uygun MUD'den nakil sonuçlarının benzer olduğunu göstermektedir. İlerlemiş MDS'li çocuklarda, yapısal karmaşık karyotip olması kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş (19).

İlerlemiş MDS'li çocukların tedavisinde HKHN öncesi yoğun kemoterapinin etkisi tartışmalıdır. Nakilden önce yoğun kemoterapi kullanımı nüks insidansı ve TRM yi etkilemediğinden OS veya EFS'yi iyileştirmemiş, Ancak MDR-AML'li çocuklarda yoğun kemoterapi grubunda, EFS açısından anlamlı olmasada nüks biraz azalmış (18). Bu nedenle MDS-EB'da yoğun kemoterapi rutin

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

değildir sadece MDR-AML'li çocuklar ve blast sayısı \geq 20 olan hastalarda 1 kür sitoredüktif kemoterapi blast sayısını azaltmak için düşünülmelidir.

NAPAAC çalışmasında (4) HKHN rejimleri için merkezlerin %96'sı primer MDS ve normoselüler kemik iliği olan hastalar için miyeloablative hazırlama rejimleri tercih etmekteymiş, busulfan/siklofosfamid (%59) ve busulfan/fludarabin (%28) uygun donörü olan hastalar için en yaygın rejimlerdi. İdiyopatik MDS'li hastalar ve uygun akraba dışı donörler için hazırlama rejimlerinde seroterapinin kullanımı, tam uygun donörleri olmayan hastalar için alternatif donör HKHN tercihi de merkezler arasında değişiklik göstermiştir. Ciddi hiposelüler kemik iliği (%10'dan az hücresellik) olan primer MDS'li hastalar için, merkezlerin %70'i miyeloablative hazırlama rejimi kullanırken %15'i azaltılmış yoğunluk, AA benzeri rejimler kullanacak ve %15'i rejim yoğunluğunu blast sayısına göre yaptıklarını belirtmiş.

EWOG-MDS, 600 üzerinde primer ve sekonder MDS'li çocuk ve ergende *GATA2* mutasyonlarını taradı; ilerlemiş MDS'li hastalarda (%15 [13/85]), düşük dereceli MDS'de (%4 [15/341]) olduğunu gösterdi ($P < .01$) (20). *GATA2* mutasyonları çocukluk çağı MDS'sinde kötü prognoza neden olmasa da, ilerlemiş hastalığa dönmek için yüksek risklidir. Bu hastalara IST yapılmamalı ve HKHN ne yönlendirilmelidir. *GATA2* ile ilişkili MDS'de ideal HKHN zamanı, hastalığın hiposelüler fazı sırasında, yani ciddi komplikasyonların (invaziv enfeksiyonlar) ortaya çıkmasından ve ileri MDS'ye ilerlemeden önce olmalıdır. *GATA2* eksikliği olan hastaların, önceden ailede MDS öyküsü veya *GATA2* ile ilişkili diğer semptomlar olmaksızın sporadiktir. Buna rağmen kök hücre bağışlamadan önce potansiyel aile bağışçılarının *GATA2* anormallikleri taranmalıdır. Relaps riski yüksek olduğundan myeloablative rejim kullanılmalıdır (11).

NAPAAC çalışmasında (4) altta yatan MDS yatkınlık sendromları olduğu bilinen hastalarda, merkezlerin çoğunluğunun MDS için kondisyon yoğunluğunu azaltacağı üç sendrom Fanconi anemisi (%96), diskeroz konjenita (%96) ve Shwachman-Diamond sendromu (%71) olmuş.

Tedaviye Sekonder MDS ve AML'de Tedavi:

t-MDS veya t-AML'li hastaların tedavisi zordur ve tek tedavi seçeneği allo-HKHN'dir. Allojenik HSCT almış t-MDS veya t-AML'li pediatrik ve yetişkin hastaları içeren geniş seriler, Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi (CIBMTR) ve Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği (EBMT) tarafından rapor edilmiştir (21, 22). OS iki grupta benzerdi (~%35). Kobos ve arkadaşları (23) HKHN yapılan 21 hastada OS'ı %61 buldular. Sitarabin bazlı indüksiyonun T-hücresi ile kombinasyonunun- tükenmiş greft, hastaların iyi sonuçlarına katkıda bulunmuş olabilir ve bu da nüks olmayan mortalite riskini azaltmış buldular (23). Çok değişkenli analizde daha iyi OS ile ilişkili tek faktör, t-MDS veya t-AML tanısından HSCT'ye daha kısa bir aralıktı.

NAPAAC çalışmasında (4) MDS'li pediatrik hastalarda nakil sonrası nüks sürveyansına yaklaşım konusunda bir fikir birliği yokmuş. Merkezlerin %56'sı ve %63'ü, erken ve ileri MDS öyküsü olan hastalarda nüks için rutin HKHN sonrası kemik iliği taraması yapsa da, geri kalan merkezler, HKHN kullandıklarını belirtmişler.

Nakil sonrası hastalığın nüks etmesi, tedavi başarısızlığının ana sonucudur ve nüks eden hastaların prognozu kötüdür. Erken nüksde immüno-supresif tedavinin ve donör lökosit infüzyonlarının başarılı olduğu bildirilmiştir (24). HKHN'den sonra kimerizm yakından izlenmesi, hematolojik nüks olmadan immünoterapi verilebilir (25). HKHN başarısı düşük olmasına rağmen tekrarlayan hastalarda kullanılabilir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

KAYNAKLAR

1. Hasle H, Wadsworth LD, Massing BG, McBride M, Schultz KR. A population-based study of childhood myelodysplastic syndrome in British Columbia. *Canada Br J Haematol.* 1999;106:1027-32.
2. Pastor V, Hirabayashi S, Karow A, et al. Mutational landscape in children with myelodysplastic syndromes is distinct from adults: specific somatic drivers and novel germline variants. *Leukemia.* 2017;31:759-62.
3. Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *Br J Haematol.* 2011;154:185-95.
4. Nakano TA, Lau BW, Dickerson ED et al. Diagnosis and treatment of pediatric myelodysplastic syndromes: A survey of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium *Pediatr Blood Cancer,* 2020;67:e28652
5. Smith AR, Christiansen EC, Wagner JE, et al. Early hematopoietic stem cell transplant is associated with favorable outcomes in children with MDS. *Pediatric Blood Cancer.* 2013;60:705–10.
6. Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26:2505–11.
7. Yoshimi A, Baumann I, Führer M, et al. Immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A in selected children with hypoplastic refractory cytopenia. *Haematologica.* 2007;92:397–400.
8. Hasegawa D, Manabe A, Yagasaki H, et al. Treatment of children with refractory anemia: the Japanese Childhood MDS Study Group trial (MDS99). *Pediatric Blood Cancer.* 2009;53:1011–5.
9. Yoshimi A, van den Heuvel-Eibrink MM, Baumann I, et al. Comparison of horse and rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood. *Haematologica* 2014;99:656-63.
10. Aalbers AM, van der Velden VHJ, Yoshimi A, et al..The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia.* 2013.
11. Lokatelli F, Strahm B. How I treat myelodysplastic syndrom of childhood. *Blood* 2018;131:1406-14.
12. Vidal DO, Paixao VA, Brait M, et al. Aberrant methylation in pediatric myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* 2007;31:175–81.
13. Olk-Batz C, Poetsch AR, Nollke P, et al. Aberrant DNA methylation characterizes juvenile myelomonocytic leukemia with poor outcome. *Blood.* 2011;117:4871–80.
14. Starý J, Locatelli F, Niemeyer CM. European Working Group on Myelodysplastic Syndrome (EWOG-MDS) and Pediatric Diseases Working Party of the EBMT Stem cell transplantation for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:13-6.
15. Strahm B, Locatelli F, Bader P, et al. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40:329-33.
16. Strahm B, Albert M, Bierings M, et al. EWOGMDS study SCT RC RIC 06: Reduced intensity conditioning for children and adolescents with refractory cytopenia of childhood. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:S103.
17. Madureira AB, Eapen M, Locatelli F, et al; European Working Group on childhood MDS. Analysis of risk factors influencing outcome in children with myelodysplastic syndrome after unrelated cord blood transplantation. *Leukemia.* 2011;25:449-54.
18. Strahm B, Nollke P, Zecca M, et al; EWOG- MDS study group. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOGMDS 98 study. *Leukemia.* 2011;25:455-62.
19. Gohring G, Michalova K, Beverloo HB, et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2010;116:3766-9.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

20. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al; EWOG-MDS. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood*. 2016;127:1387-97.
21. Kroger N, Brand R, van Biezen A, et al; Myelodysplastic Syndromes Subcommittee of The Chronic Leukaemia Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009;94:542-9.
22. Litzow MR, Tarima S, Perez WS, et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;115:1850-7.
23. Kobos R, Steinherz PG, Kernan NA, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with treatment-related myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:473-80.
24. Bader P, Niemeyer C, Willasch A, et al. Children with myelodysplastic syndrome (MDS) and increasing mixed chimaerism after allogeneic stem cell transplantation have a poor outcome which can be improved by preemptive immunotherapy. *Br J Haematol*. 2005;128(5):649-58.
25. Willasch AM, Kreyenberg H, Shayegi N, et al. Monitoring of hematopoietic chimerism after transplantation for pediatric myelodysplastic syndrome: real-time or conventional short tandem repeat PCR in peripheral blood or bone marrow? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1918-25.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

T HÜCRELİ ALL TEDAVİ PROTOKOLÜ

HALE ÖREN

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) B öncül hücreli ALL'ye göre daha agresif seyreden bir malignitedir. Ancak son yıllarda tedavide iyileştirmeler sonucunda sağkalım önemli oranda artmıştır. Risk sınıflaması, prednizon yanıtı 8. gün iyi olan hastalarda indüksiyonda dekzametazon kullanımı, santral sinir sistemi (SSS) tedavisinin nasıl yapılacağı, refrakter/relaps hastalardaki etkin tedaviler ve ilk remisyonda hangi hastaya kök hücre transplantasyonu (KİT) yapılacağı belirlenmesi tedavide ve izlemde önemli unsurlar olarak kabul edilmektedir. ABD ve Avrupa protokollerinden elde edilen deneyimlerle güncel uygulanan tedavi protokollerinin temeli oluşturulmuş, bu sayede T-ALL'de sağkalım oranları yükseltilmiştir. T-ALL tanısı konan bir hastada dikkat edilmesi gereken ana faktörler şu şekilde özetlenebilir:

- T-ALL'de tanıda beyaz kürenin $\geq 100.000/\text{mm}^3$ olması, SSS tutulumu olması tedavi yaklaşımını etkilemektedir. Tanıda mediastinal tutulum saptanması risk faktörleri arasında yer almaz, ancak indüksiyon tedavisi sonunda 2/3'ünden fazla gerileme beklenmektedir.

- Tanıda immunfenotipleme ile erken T-ALL (ETP ALL) ayrımı yapılmalıdır. ETP ALL, T-ALL'li hastaların %10-15'ini oluşturur, tedavi yaklaşımında farklılık gösterir. Hastalarda geç yanıt oranının fazla olduğu unutulmamalı, refrakter olgularda ise nelarabin tedavisinin yarar sağlamadığı akılda tutulmalıdır. Refrakter/relaps olgularda FLA+IDA, venatoclast, JAK inhibitörleri, ruxolitinib gibi ilaçlar verilebilir.

- Tanıda mutlaka Ph pozitif veya KMT2A rearanjmanı bulunan hastalar belirlenmeli, uygun protokollerle tedavi edilmelidirler. T-ALL'de sık rastlanan NOTCH1 (>%50 hastada), TLX1, TLX3, LYL1, TAL1 ve benzeri mutasyonlar isteğe bağlı çalışılabilir, sağkalım üzerine kesin etkileri belli olmadığından T-ALL'de risk faktörleri arasında yer almazlar.

- İndüksiyonda 4 ilaçlı tedavi sağkalımı arttırmaktadır. Standart risk tedavideki azaltılmış ilaç sayıları önerilmemektedir; hastalar risk faktörlerine göre orta veya yüksek risk olarak ayrılırlar.

- T-ALL'de 8. gün prednizon yanıtı, MRD sonucu ve morfolojik kemik iliği değerlendirmesi önemli prognostik faktörler arasında yer alır. 8. gün prednizon yanıtı T-ALL'de halen çok önemli bir prognostik belirteçtir. 8. gün prednizon yanıtı iyi olan hastalara dekzametazonlu indüksiyon bloğu, yanıtı kötü olanlara ise 8. gün siklofosamid eklenmiş prednizolonla devam eden indüksiyon bloğu verilmesi önerilmektedir. Tedavi eden merkezin indüksiyon tedavisi sırasında enfeksiyonla hasta ölümleri fazla ise B-öncül ALL tedavisinde kullanılan prednizolonlu standart indüksiyon bloğu uygulanabilir. Ancak prognozun belirgin farklılık gösterdiği unutulmamalıdır.

- 15. gün kemik iliği FCM MRD sonucu < 0.1 ise iyi prognoz göstergesidir. 33. ve 78. günlerde ileri düzey FCM MRD yapılabilirse bu sonucun < 0.01 olması beklenir. Ancak MRD değerlendirmesinde 33. ve 78. günlerde PCR MRD bakılmasının protokollerde daha çok kullanıldığı ve önerildiği unutulmamalıdır.

- T-ALL'de hastaların 33. gün kemik iliği morfolojik değerlendirmesinde M1 kemik iliği bulguları ile tam remisyon elde edilmesi prognozu olumlu etkiler; hastaların 33. gün kemik iliği morfolojisinin M2/M3 olması otomatik yüksek riski gösterir, ancak T-ALL'ye özgü bir durum olarak tedaviye geç yanıt alınan hastalar da vardır, T-ALL'de 33. gün PCR MRD $> 10^{-3}$ olan hastalarda konsolidasyon tedavisiyle 78. gün PCR MRD'nin $< 10^{-4}$ bulunması mümkündür ve bu hastalarda da 33. gün PCR MRD'leri negatifleşen hastalarla benzer sağkalım oranları bildirilmiştir. 78. gün PCR MRD hala $> 10^{-4}$ ise relaps riski belirgin artmaktadır (%45).

- T-ALL'de MTX dozu 5 g/m^2 olmalıdır. ABD'de T-ALL tedavisinde konsolidasyonda Capizzi usulü MTX (Leukoverin rescue olmaksızın 1 g MTX) ve nelarabin içeren tedaviler veriliyorsa o zaman yüksek doz

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

MTX verilmemektedir. Yine tedavide E. coli ASP yerine PEG-ASP kullanımı sağkalımı daha olumlu etkilemektedir.

- Tanıda SSS tutulumu 1 ve 2 olarak değerlendirilen T-ALL'li hastalarda tanı beyaz küre sayısı $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ise tedavide ek intratekal (İT) tedaviler ve yaşı ≥ 4 yaş olan hastalara ara (interim) idame tedavisinde 12 Gy profilaktik kraniyal radyoterapi (RT) verilmesi; tanıda SSS tutulumu 3 olarak değerlendirilen ve yaşı ≥ 4 yaş olan hastalara ek İT tedaviler yanısıra mutlaka 12 Gy kraniyal RT verilmesi önerilmektedir. Çeşitli çalışma sonuçlarında geç yan etkilerin fazla olması nedeniyle T-ALL'de RT dozu 18 Gy'den 12 Gy'e düşürülmüş, hasta yaşı ≥ 4 yaş olarak değiştirilmiştir. T-ALL'de SSS relapsları fazla olduğu için tanıda SSS tutulumu değerlendirmesinin çok iyi yapılması (BOS hücre sayımı, BOS sitosantrifuj yayması, göz dibi ve kraniyal MRI değerlendirmesi) gerekir. On ülkenin sonuçlarının değerlendirildiği bir metaanalizde 16.623 hasta değerlendirmeye alınmış ve tanıda SSS tutulumu 3 olan hastalarda kraniyal RT'nin SSS relapslarını azaltabileceği rapor edilmiştir. Tanıda SSS tutulumu 2 veya 3 olan T-ALL'li hastalarda özellikle hasta düzeyinde değerlendirme yapılmalı ve gerektiği düşünülüyorsa yaşı ≥ 2 yaş olan hastalarda da 12 Gy kraniyal RT verilebileceği bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır (geç yan etkiler göz önüne alınarak). Ara idame (interim idame) sırasında kraniyal RT verilen hastalarda idame sırasındaki ekstra İT tedaviler uygulanmamalıdır. Çalışma sonuçlarına göre RT endikasyonu olan hastalarda RT'nin idame yerine ara idamede verilmesinin sonuçları daha olumlu etkilediği bildirilmektedir. KİT planlanan SSS tutulumu 3 olan veya RT endikasyonu olan diğer hastalarda ise tedavi sırasında ekstra İT tedaviler verilmeli, total vücut ışınlanması sırasında kraniyal RT de uygulanmalıdır.

- Yüksek riskli, indüksiyon tedavisine kötü yanıt vermiş hastalarda konsolidasyon tedavisi öncesi (IB öncesi) nelarabin ($650 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$, 5 gün) eklenebilir ve protokol sırasında uygun şekilde birkaç kez tekrar nelarabin verilebilir (ETP ALL dışındaki hastalarda). Nelarabinin BOS'a geçişi iyi olduğu için SSS tutulumu 3 olan hastalarda SSS relaps riskini azaltabileceğini rapor eden çalışmalar vardır. İndüksiyonda tedavi yanıtı çok kötü olan hastalara indüksiyon sonunda IB tedavisi verilmeden nelarabin başlanabilir, IB fazı verilmeden HR bloklara geçilebilir, FLAG+IDA, bortezomibli bloklar verilebilir. Tedaviye refrakter/relaps yapmış T-ALL hastalarında CAR T-hücreleri (CD1a, CD5, CD7), nelarabin, FLA+IDA, venetoclax, bortezomib, ruxolitinib, mTOR inhibitörleri, daratumumab kullanılabilir. Önemli olan hastanın tam remisyona girmesi ve uygun donörden KİT yapılmasını sağlamaktır.

- T-ALL'de KİT endikasyonlarında hastanın PCR MRD sonucu önemlidir. PCR MRD geç (78. gün) iyi yanıtlı T-ALL hastalarında ilk remisyonda KİT yapılması önerilmemektedir. PCR MRD bakılmayan yüksek riskli hastalarda ise ilk remisyonda uygun donörden KİT endikasyonu vardır.

KAYNAKLAR

1. Teachey DT, O'Connor D. How I treat newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma in children. Blood. 2020 Jan 16;135(3):159-166.
2. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Med. 2021 Apr 29;10(9):1926.
3. Lato MW, Przysucha A, Grosman S, Zawitkowska J, Lejman M. The New Therapeutic Strategies in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Int J Mol Sci. 2021 Apr 26;22(9):4502.
4. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. Blood. 2011 Aug 25;118(8):2077-84.
5. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, et al. Improved Survival for Children and Young Adults With T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the Children's Oncology Group AALL0434 Methotrexate Randomization. J Clin Oncol. 2018 Oct 10;36(29):2926-2934.
6. Dunsmore KP, Winter SS, Devidas M, et al. Children's Oncology Group AALL0434: A Phase III Randomized Clinical Trial Testing Nelarabine in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2020 Oct 1;38(28):3282-3293.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

7. Kuhlen M, Bleckmann K, Möricke A, et al. Neurotoxic side effects in children with refractory or relapsed T-cell malignancies treated with nelarabine based therapy. *Br J Haematol.* 2017 Oct;179(2):272-283.
8. Horton TM, Whitlock JA, Lu X, et al. Bortezomib reinduction chemotherapy in high-risk ALL in first relapse: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol.* 2019 Jul;186(2):274-285.
9. Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Jan;18(1):81-112.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

OLGU SUNUMU İLE ALPS

SUAR ÇAKI KILIÇ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ KLİNİĞİ

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS); lenfosit hemostaz bozukluğu ile karakterize, malign olmayan lenfoproliferasyonun görüldüğü ve lenfoma riskinin arttığı bir hastalıktır. Her cinste, her yaşta görülmekte olup ilk bulgular genellikle 2 yaş civarında ortaya çıkar. Hastaların çoğunda otozomal dominant Fas (CD95, Apo-1) mutasyonu tespit edilir, ikinci sıklıkta somatik Fas mutasyonu görülür. Ayrıca Fas-ligand (FASLG), Caspase 10 (CASP10), Caspase 8 (CASP8), NRAS ve KRAS mutasyonları da görülebilir. Hastaların 1/3'ünde genetik defekt tanımlanamayabilir. Klinik bulgular Fas aracılıklı lenfosit apoptozunun bozulması sonrasında ortaya çıkar. ALPS hastalarında en önemli klinik bulgu nedeni açıklanamayan lenfadenopatidir ayrıca sitopeni ve hepatosplenomegali görülebilir. ALPS hastalığı görülen mutasyonlara göre alt gruplara ayrılır. (Tablo 1) Dianziani otoimmün lenfoproliferatif hastalık (DALD) ya da X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (XLP1) gibi ALPS ile ilişkili hastalıklar da görülebilir (Tablo 2)

KLİNİK BULGULAR:

1. LENFOPROLİFERASYON: En belirgin ve yaygın klinik bulgudur. Lenfadenomegali, hepatomegali veya splenomegali görülür. Tanıda en önemli özellik 6 aydan uzun süre devam eden lenfadenomegalidir. Eğer sadece lenfadenomegali varsa iki ayrı lenf nodunda tutulum olması gerekir. Neoplazi ve enfeksiyonlar dışlanmış olmalıdır. Bazen çok büyük lenfadenopatiler görülür. Sıklıkla servikal, aksiller ve inguinal zincirde tutulum olmakla birlikte preaurikular, submental, epitroklear lenf nodları tutulmuş olabilir. Görüntüleme tetkiklerinde sıklıkla mediastinal ya da retroperitoneal LAP görülebilir. Hastaların > %85'inde orta-ağır dalak büyüklüğü, hipersplenizme bağlı sitopeniler, travmatik dalak rüptürü görülebilir. Hafif-orta hepatomegali sıklıkla görülür.

2. OTOİMMÜNİTE: İkinci yaygın klinik bulgudur. Hipergamaglobulinemi siktir. Direkt coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi ve ITP görülebilir. Otoimmün nötropeni nadirdir. Evans sendromu tanısı konulan hastalarda tipik olarak lenfadenopati yoktur varlığında ALPS düşünülmelidir. Otoimmün sitopeniler aralıklı, kendiliğinden de iyileşebilen karakterde olabilir. Diğer organlarda da otoimmün hastalıklar (nefrit, siroz, artrit, uveit, Guillan Barre polinöroradikülit, gut, vaskülit gibi) görülebilir. Bazı hastalarda tekrarlayan döküntü, ürtiker ve spesifik olmayan deri vaskülitleri mevcuttur. Otoantikor varlığı da siktir. Antikardiyolipin antikorları, direkt coombs pozitifliği, antinötrofilik antikorlar, antinükleer antikorlar, romatoid faktör pozitifliği görülebilir.

3. MALİNİTE: ALPS hastalarında malinite eğilimi artmıştır. Sıklıkla lenfoma gelişir fakat lösemi ve solid tümörler de görülebilir. Aynı ailede ALPS kliniği göstermeyen kardeşlerde de genetik mutasyon varlığında malinite riski artar. Hodgkin lenfoma riski 150 kat, non Hodgkin lenfoma riski ise 14 kat artmıştır. Sıklıkla B hücreli lenfomaların alt tipleri olarak Burkitt lenfoma, foliküler B hücreli lenfoma, T hücreden zengin B hücreli lenfoma görülür. Hastaların %5-10'unda yaygın değişken immun yetmezlik tespit edilir.

TANI: Tanı için belirlenen kriterlerde iki mutlak, altı eşlik eden kriter tespit edilmiştir. Kesin tanı için iki mutlak kriter ve primer eşlik eden bir kriter gereklidir. Olası tanı için ise iki mutlak ve bir sekonder eşlik eden kriter olmalıdır. (Tablo 3) En önemli bulgular lenfadenopati ve/veya splenomegali ve CD3⁺ TCR α/β Double negatif T (CD4⁻ CD8⁻) (DNT) hücrelerinde artıştır. Laboratuvar bulgularında lenfositoz, Th2

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

sitokinlerinden IL-10, IL-18 de artış, B12 ve sFasL seviyesinde artış önemlidir. Dolaşımda çok miktarda otoantikör varlığı nedeniyle poliklonal hipergamaglobulinemi görülür. Hipersplenizm, otoimmün hemoliz ve demir eksikliği sonucu anemi oluşur. Granulositoz görülebilir. Hipersplenizm gelişmiş olgularda nötropeni görülür. Persistan eozinofili de sık görülen bulgulardandır. ALPS tanısı düşünülen olgularda ilk yapılması gereken tetkiklerden biri flow sitometri ile periferik kanda TCR α/β^+ DNT hücrelerinin değerlendirilmesidir. Bu tetkik özelleşmiş laboratuvarlarda bakılmalıdır. Laboratuvarın normal değerinin bilinmesi önemlidir. DNT hücrelerinin kanda ve lenfoid dokuda varlığı ALPS için önemli bir gösterge olup patognomonik değildir. SLE ve ITP tanısıyla izlenen hastalarda da DNT pozitifliği görülebilir. Fakat belirgin DNT pozitifliği $> \%5$ yalnızca ALPS'ye özgüdür. Tanı için DNT hücrelerinin toplam lenfositlerin $\geq \%1,5$ ya da T lenfositlerin $\geq \%2,5$ olması gereklidir. Bu hücreler CD45RA, CD57, CD27, CD28, perforin ve HLA DR taşıy fakat CD45RO ve CD56 negatiftir.

Lenfosit apoptoz değerlendirmesi de önemli bir laboratuvar yöntemidir. FAS aktivasyonu sağlanan hücrelerde apoptoz yüzdesi ölçülebilir. Bu test pahalı bir yöntemdir ve sadece araştırma amacıyla kullanılabilir.

Malign, otoimmün, enfeksiyöz, romatolojik durumlarda da benzer bulgular oluşabilir. Ayrıca benin lenfioroliferatif hastalıklar (Castleman, Rosai-Dorfman hastalığı, Kikuchi-Fujimoto hastalığı) da klinik olarak ALPS'ye benzer. Lenf nodu veya kemik iliği biyopsisi tanı için şarttır. Biyopsi de folikuler hiperplaziye eşlik eden DNT hücreleri ve poliklonal plazmositoz görülebilir. Kemik iliği ve dalakta belirgin DNT infiltrasyonu bazı olgularda yanlılıkla T hücreli lenfoma tanısı konulmasına neden olabilir. Kemik iliği tipik olarak normosellülerdir. Lenfositöz en sık bulgu olup olguların yarısında eozinofilik hiperplazi görülür. Displastik değişiklikler ve hemofagositoz yoktur. Sıklıkla bu hücrelerin yüksek proliferasyon indeksi vardır ve Ki67 elevasyonu yüksektir.

PROGNOZ VE TEDAVİ: Bu hastalarda lenfoma riski nedeniyle lenf nodu büyüklükleri düzenli takip edilmelidir. Periyodik olarak toraks, batin, abdomen ve pelvik BT çekilmelidir. Malign LAP ayrımı için PET BT istenebilir. Ateş, gece terlemesi, yorgunluk, kilo kaybı gibi belirtilerin varlığında lenfoma ile ayırıcı tanı yapmak gereklidir. Bu hastaların takibinde çoğu zaman bekle ve gör yaklaşımı uygulanır. Özellikle otoimmün sitopenilerin varlığında tedavi gerekir ve hastalar steroide cevap verir. Kısa süreli yüksek doz steroid tedavisine iyi yanıt verebilir. ALPS ilişkili trombositopenilerde IVIG cevabı olmayabilir. Splenektomi ağır hipersplenizm, refrakter sitopeni ve dalak rüptürü olan olgularda uygulanabilir. Aşılama yapılan ve proflaktik antibiyotik verilen hastalarda bile ölümcül sepsis bulguları görülebilir. Günümüzde splenektomi sadece ağır hipersplenizm bulguları olan hastalarda önerilmektedir. Rituximab refrakter immün sitopenilerde kullanılmakla birlikte cevap geçicidir ve ALPS hastalarında CVID gelişimi riskini artırır. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir. Mikofenolat mofetil (MMF) immünospresif olarak tedavide kullanılabilir. Splenektomi ve steroidlerin yan etkilerinden korumak için kullanılabilir. MMF kullanılan hastalarda sitopeni kontrol altına alınsa da lenfoproliferasyon ve DNT pozitifliği düzelmez. Bazı hastalarda tedavi sırasında ishal ve sitopeni (özellikle nötropeni) görülebilir. Tedavide kullanılabilen bir başka ajan da mTor inhibitörü olan sirolimustur. Lenfosit apoptozuna neden olup Treg hücrelerini artırır. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve mukozit görülebilir. Sirolimus kullanılan olgularda DNT hücreleri normale döner. Hematopetik kök hücre nakli (HKHN) nadir homozigot ve compound heterozigot olgularda yapılabilir. İmmünospresif tedavinin ilk seçenek olması nedeniyle HKHN sadece çok refrakter hastalarda önerilmektedir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 1: ALPS sınıflaması (yeniden düzenlenmiş) (1)

Eski adı	Yeni adı	Gen	Tanım
ALPS tip 0	ALPS-FAS	FAS	ALPS tanı kriterleri+germline homozigot FAS mutasyonu
ALPS tip Ia	ALPS-FAS	FAS	ALPS tanı kriterleri+germline heterozigot FAS mutasyonu
ALPS tip Im	ALPS-sFAS	FAS	ALPS tanı kriterleri+somatik FAS mutasyonu
ALPS tip Ib	ALPS-FASLG	FASLG	ALPS tanı kriterleri+germline FAS ligand mutasyonu
ALPS tip IIa	ALPS-CASP10	CASP10	ALPS tanı kriterleri+germline caspase 10 mutasyonu
ALPS tip III	ALPS-U	Bilinmeyen	ALPS tanı kriterleri, diğer mutasyonların gösterilememesi

Tablo 2: ALPS ilişkili hastalıklar (yeniden düzenlenmiş) (1)

Eski adı	Yeni adı	Gen	Tanım
ALPS tip IIb	CEDS	CASP8	Lenfadenopati ve/veya splenomegali, marjinal DNT yüksekliği, sık enfeksiyon geçirme, Caspase 8 germline mutasyon
ALPS tip IV	RALD	NRAS KRAS	Otoimmünite, lenfadenopati ve/veya splenomegali, DNTs yüksek ya da normal, somatik NRAS mutasyonu Otoimmünite, lenfadenopati ve/veya splenomegali, DNTs normal, somatik KRAS mutasyonu
DALD	DALD	Bilinmeyen	Otoimmünite, lenfadenopati ve/veya splenomegali, DNTs normal, invitro FAS aracılıklı apoptoz defekti
XLP1	XLP1	SH2D1A	Fulminan EBV enfeksiyonu, hipogamaglobulinemi veya lenfoma

CEDS: Caspase 8 eksikliği durumu, RALD: RAS ilişkili otoimmün lenfoproliferatif hastalık, DALD: Düzanli otoimmün lenfoproliferatif hastalık, XLP1: X-geçişli lenfoproliferatif sendrom, ALPS: Otoimmün lenfoproliferatif sendrom DNT: Double negatif T

Tablo 3: Tanı kriterleri (Yeniden düzenlenmiş) (1)

<p>Mutlak: Kronik (>6 ay), malignite ve enfeksiyon olmadan lenfadenopati ve/veya splenomegali CD3⁺ TCRab⁺ CD4⁻ CD8⁻ DNT hücrelere (toplam lenfositlerin \geq % 1.5 ya da CD3 lenfositlerin \geq %2,5) (Lenfosit sayısı N ya da yüksek)</p> <p>Eşlik eden: Primer Lenfosit apoptozunda defekt (iki ayrı değerlendirme)</p> <ul style="list-style-type: none">Somatik ya da germline patojen mutasyon (FAS, FASLG, CASP10) <p>Sekonder</p> <ul style="list-style-type: none">Plazma sFASL düzeyi (>200 pg/mL) ya da IL-10 (>20 pg/mL) ya da serum/ plazma vitamin B12 (>1500 ng/L) ya da plazma IL-18>500 pg/mLTipik immunhistolojik bulgularAutoimmünite sitopeni (hemolitik anemi, trombositopeni ya da nötropeni) ve IgG yüksekliği (poliklonal hipergamaglobulinemi)Aile hikayesi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

KAYNAKLAR

1. Oliveira JB, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome: report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 2010;116: e35–40.
2. Madkaikar M, et al. Advances in autoimmune lymphoproliferative syndromes. *European Journal of Hematology* 2011. 87(1-9)
3. Pu Li, et al. Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). *Clinic Rev Allerg Immunol*. Online Feb 2015.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

OLGU SUNUMU İLE EBV İLİŞKİLİ LENFOPROLİFERATİF HASTALIK

FATİH ERBEY

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ/ONKOLOJİ BİLİM DALI

GİRİŞ: Posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar (PTLH), solid organ (SOT) veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası immünsupresyona ikincil gelişen, benign poliklonal lenfoid proliferasyon ile malign monoklonal lenfoid proliferasyon arası spektruma sahip bir hastalık grubudur. HKHT sonrası PTLH sıklığı % 1-4, SOT sonrası % 1-30 arasında bildirilmektedir. Türkiye’den bildirilen çalışmalar gözden geçirildiğinde, PTLH insidansının % 0.8-4.6 arasında olduğu görülmektedir.

Çocukluk çağında PTLH çoğunlukla B hücrelerinden kaynaklanmakta olup (%80-85), immünsuprese konakta, sağlıklı T hücre aracılı immün yanıt olmadığından, EBV ile enfekte B hücreleri kontrolsüz olarak çoğalırlar. PTLH erken dönemde, enfeksiyöz mononukleoz benzeri bir tablo ile başlar. Ateş, tonsil, adenoid tutulum, lokalize veya yaygın lenfadenopati en sık bulgudur. Ayrıca, gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek, veya kemik iliği tutulabilir. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu nadir olup, kötü gidişlidir. Nadiren makrofaj aktivasyon sendromu tablosu gelişebilir. % 20 oranında nakledilen organ tutulabilir. Bu durum organ rejeksiyonu ile karışabilir. Geç PTLH daha çok klasik lenfoma şeklinde prezente olur. Ateş, hâlsizlik, kilo kaybı eşlik edebilir.

Taniyi koymada en önemli unsur PTLH’yi akılda tutmaktır. Serumda EBV viral yük tayini önemlidir. EBV-PCR için kesin bir cut-off değeri olmamakla beraber bir çok nakil merkezi EBV-PCR > 1000 kopya/mL sayısını klinik bulgular varlığında anlamlı olarak kabul etmektedir. Tanıda altın standart histopatolojidir. Hücre fenotipi ve kaynağı, klonalite, EBV varlığı ve tedavinin dayandırılacağı belirteçler (CD20 ekspresyonu, sitotoksik T-hücre epitopları) hakkında bilgi sağlar. Burada böbrek nakli sonrası EBV ilişkili diffüz büyük B hücreli lenfoma gelişen bir olgu sunulmuştur.

OLGU: iki aylık iken konjenital nefrotik sendrom tanısı alan, ayda iki kez albumin replasmanı ve sonrasında da hemodiyalize gereksinim duyan, 2 yaş, 5 aylık kız olgu, böbrek nakli için merkezimize başvurdu. Gerekli hazırlıklar tamamlanarak, 26.04.2021 tarihinde bilateral native nefrektomi sonrasında anneden böbrek nakli yapıldı. Hasta ve anne kan grubu; A Rh (+) idi. Hasta ve annenin EBV VCA/EA IgG (-/+), EBV VCA IgM (-/-) idi. Nakil sonrası immünsupressif olarak takrolimus, prednizolon mikofenolat mofetil (MMF) ve baziliksımab başlandı. Valgansiklovir profilaksisini 3 ay alması planlandı.

Nakil sonrası 3. ayda ilk defa EBV-PCR 1500 kopya/mL saptandı. Bir hafta sonraki kontrolü 3143 kopya/mL saptanınca immün supressif tedavi azaltıldı ve EBV-PCR negatifleşti. Takibinde nakil sonrası 5. ayda kriptomatik tonsillit tablosu gelişti. Döküntü, lenfadenopati ve organomegali yoktu. EBV-PCR 3357 kopya/mL pozitif idi. Boğaz kültüründe streptokok üremesi oldu. Amoksisilin klavunik asit ile tedavi edildi. EBV şüphesi nedeniyle takrolimus kesilerek everolimusa geçildi. Valgansiklovire devam edildi. Takibinde EBV-PCR negatifleşti. Bu tablodan bir ay sonra iştahsızlık, huzursuzluk, boğazda şişlik yakınmalarıyla geldi. Sol üst jugulerde yaklaşık 2x3 cm boyutlarında ağrısız lenfadenopatisi mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. EBV-PCR 121429 kopya/mL saptandı, MMF kesildi, deltakortril ve everolimusa devam edildi. Sol servikal bölgedeki ele gelen lenf nodundan eksizyonel biyopsi yapıldı. Patoloji, diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak raporlandı. Dokuda EBER ve CD20 pozitif idi. PET-BT’de servikal bölge dışında tutulum yoktu. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile beyin omurilik sıvısı değerlendirmelerinde tutulum saptanmadı. Hastaya Siklofosamid, metilprednizolon ve rituksımab’tan oluşan kemoterapi protokolü başlandı. Everolimus kesildi, kemoterapi aralarında immünsupressif amaçlı deltakortril tedavisine devam edildi. Antiviral tedaviye asiklovir olarak devam edildi. 2 kür kemoterapi sonrası değerlendirmede EBV-PCR negatifleşti. Tomografide, boyundaki lenf nodlarında

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

belirgin gerileme olduğu saptandı. Kemoterapiye siklofosfamid ve metilprednizolon ile devam edilerek toplam 6 küre tamamlandı. 6 kür kemoterapi sonrası yapılan PET-BT’de tam metabolik ve anatomik yanıt olduğu saptandı. Hasta son 3 aydır kemoterapisiz takipte olup, EBV-PCR takipleri negatif seyretmektedir. Transplante böbrek fonksiyonları normal sınırlardadır.

TARTIŞMA: PTLH tanısı konulduğunda yapılacak ilk iş hastanın baştan pelvise kadar radyolojik olarak taranmasıdır. Günümüzde bunu en iyi PET-BT ile yapabilmekteyiz, ancak BT ve MRG ilede radyolojik değerlendirmeler yapılabilir. Kemik iliği ve BOS tutulum açısından değerlendirilmelidir. İntestinal hemoraji, persistan diyare, açıklanamayan kilo kaybı varlığında gastrointestinal sistem endoskopisi önerilmektedir.

Tedavide sitotoksik T hücre fonksiyonunun düzelmesi için immüsupresyonun en az %50 oranında azaltılması, yüksek grade’li lenfoma olguları dahil, birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. İmmüsupresyonun azaltılmasıyla özellikle erken PTLH tedavisinde %20-80 oranında başarı sağlanabilmektedir. Azaltılmış immüsupresyon, artmış rejeksiyon/GVHH riski ile beraber olacağı için hastalar bu açıdan takip edilmelidir. Ancak SOT olgularıyla kıyaslandığında, HKHT olgularında tek başına immüsupresyonun azaltılması veya kesilmesinin sıklıkla etkili olmayacağı akılda tutulmalıdır.

mTOR sinyal yolağının PTLH dokusunda aktive olduğu bulunmuştur. Rapamisinin EBV transforme B hücre dizilerinde antiproliferatif etkisi in vitro gösterilmiştir. Bu konuda hâlen rasyonel bir yaklaşım yoktur ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Asemptomatik olup EBV-DNA pozitifliği saptanan nakil hastalarında antiviral tedavi (asiklovir, gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet veya sidofovir) verilmesi önerilmektedir. Ancak henüz etkili bir antiviral tedavi protokolü bulunmamaktadır.

Gerek çocuk gerekse erişkin çalışmalarında EBV reaktivasyonu saptanmış hasta gruplarında rituksimab uygulamasıyla tam yanıt alındığı, EBV-DNA’nın negatifleştiği ve PTLH’nin gelişmesinin önlendiği, ancak rituksimab alanlarda B hücre fonksiyonunun yeniden yapılanmasının geciktiği ve enfeksiyöz mortalitenin arttığı raporlanmıştır. Monomorfik / monoklonal PTLH’de, genellikle 375 mg/m²/hafta, toplam ardışık 4 hafta uygulanması önerilmektedir. Çocuklarda özellikle HKHT sonrası gelişen PTLH’de daha etkili olup, tam yanıt oranları %66-83 arasında bulunmuştur. EBV viral yük >1000 kopya/mL olan HKHT alıcılarında haftalık rituksimab uygulamasıyla PTLH gelişimi %49’dan %18’e gerilemiş, PTLH ilişkili mortalite pre-emptif rituksimab alan olgularda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle günümüzde, özellikle yüksek riskli HKHT olgularında pre-emptif rituksimab uygulaması önerilmektedir.

PTLH tedavisinde immüsupresyonun azaltılması ya da modifikasyonu son derece önemlidir. Ancak, bu uygulama başarısız olursa kemoterapi ve/veya immün tedaviler gündeme gelmektedir. Kullanılan tedaviler ve yanıtları ile ilişkili literatürlere bakıldığında, erişkinlerde yaygın olarak kullanılan radyoterapi ve daha yoğun kemoterapi rejimlerinin pediatrik PTLH tedavisinde ilk sırada yer almadığı görülmekte, yoğun kemoterapiler çocuk yaş grubunda daha çok refrakter ve kötü prognozlu formlarda kullanılmaktadır. Günümüzde, CD20 pozitif PTLH tanılı pediatrik hasta grubunda tek başına rituksimab ya da azaltılmış yoğunlukta kemoterapiler (siklofosfamid içeren) ile birlikte rituksimab önerilmektedir.

EBV spesifik sitotoksik T lenfositlerin tedavide kullanımına dair çalışmalar devam etmekte olup, gelecekte birinci sıra tedavinin güçlü bir adayı gibi görünmektedir.

Çocuklarda prognoz erişkinlere göre daha iyi olup, 2 yıllık tüm sağ kalım oranı %85, hastaliksız sağ kalım ise %70’tir. HKHT sonrası gelişen PTLH’de prognoz SOT’a göre daha kötüdür. EBV negatif olgularda prognoz pozitif olgulara göre daha kötüdür. Polimorfik ve poliklonal olgular daha iyi prognozludur. Tek

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

bir alan tutulumu, çoklu sistem tutulumuna göre daha iyi prognoza sahiptir. SSS tutulumu ve kemik iliği invazyonu kötü prognoza sahiptir.

KAYNAKLAR

1. İnce D, Demirağ B, Vergin C, Olgun N. Çocukluk çağında posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2015;24(3):95-106.
2. Hussein K, Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H. Posttransplant lympho proliferative disorder in pediatric patients. Pathobiology 2013;80:289-296.
3. Faye A, Vilmer E. Post-transplant lymphoproliferative disorder in children. Pediatr Drugs 2005;7(1):55-65.
4. Naik S, Zheng H, Rakszawski K, Sample C, Sample J, Bayerl M. Clinical and pathological review of post transplant lymphoproliferative disorders. In: Tsoulfas G (ed). Organ Donation and Transplantation - Current Status and Future Challenges. IntechOpen, 2018: 395-407.
5. Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. Blood 2015;126:2274-2283.
6. Thomas G. Gross, et al. Low-dose chemotherapy and rituximab for post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): A Children's Oncology Group report. Am J Transplant. 2012 Nov; 12(11): 3069–3075.

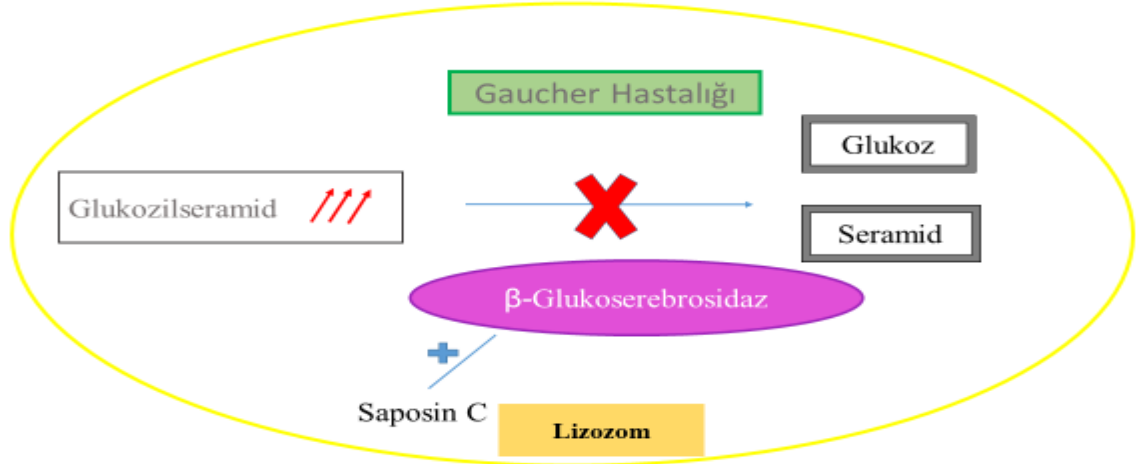
8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

GAUCHER HASTALIĞI

ZEYNEP CANAN ÖZDEMİR

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI

Gaucher hastalığı (GH) en sık görülen, otozomal resesif geçiş gösteren lizozomal depo hastalığıdır. Makrofajlarda glukoserebrositleri katabolize eden lizozomal β -glukoserebrosidaz enziminin eksikliğinden kaynaklanır (Şekil1) (1,2).



Şekil 1

Epidemiyoloji

Hastalığın insidansı genel popülasyonda 40-60.000 canlı doğumda birdir. Bu oran Askenazi Yahudi nüfusunda 1/800'e kadar çıkar (2).

Patofizyoloji

β - glukoserebrosidaz enzimi, kromozom 1q21'de lokalize glukozilseramidaz β 1 geni (GBA1) tarafından kodlanır ve bu gende meydana gelen mutasyonlar, enzim aktivitesinde azalmaya neden olur. Yetersiz enzimatik aktivite makrofajların lizozomlarında glukozilseramidin birikmesine neden olur. Mikroskopik görüntüleme "buruşmuş kağıt mendil"e benzeyen bu hücreler 'Gaucher hücresi' olarak adlandırılır. Gaucher hücrelerinin organ ve dokularda birikimi viseral, hematolojik, iskelet anormalliklerinin ve nörolojik bulguların oluşmasına neden olur.

Klinik Bulgular

Viseral Organlar	Hematolojik Sistem
<ul style="list-style-type: none">Splenomegali %85Hepatomegali %63Splenik infarktKarında şişlikKolelitiazis	<ul style="list-style-type: none">Trombositopeni %68 (spontan ve travma sonrası kanamalar)Anemi %34 (halsizlik, çabuk yorulma)Hemostatik bozukluklarLökopeni, lenfopeniGammopati
İskelet Sistemi	Santral Sinir Sistemi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

<ul style="list-style-type: none">• Osteopeni %55• Büyüme geriliği %36• Kemik ağrısı %33• Ağrılı kriz %7• Kemik fraktürü %7• Avasküler nekroz• Osteoskleroz• Erlen-Mayer deformitesi• Kifoz	<ul style="list-style-type: none">• Miyoklonus, konvülsiyon• Hipertoni• Ataksi, demans• Mental retardasyon• Şaşılık• Yukarı bakış felci• Sakkadik göz hareketleri
Kalp-Akciğer	Malinite
<ul style="list-style-type: none">• Dispne, öksürük, pulmoner hipertansiyon• Hepatopulmoner sendrom• Çomak parmak• Valvüler kalsifikasyon, konjestif kalp yetmezliği, aritmi	<ul style="list-style-type: none">• Lösemi, lenfoma• Multipl miyelom• Solid maliniteler
Göz	Cilt
<ul style="list-style-type: none">• Korneal opasite• Şaşılık, okulomotor apraksi	<ul style="list-style-type: none">• Peteşi, ekimoz• Sarı-kahverengi renk değişikliği

Tanı

Gaucher hastalığı tanısı, periferik kan lökositlerinde eksik β -glukoserebrosidaz enzim aktivitesinin gösterilmesine ve GBA1 geninde biallelik patojenik varyantların tanımlanmasına dayanır. Enzim aktivitesinin ölçümünde tarama testi olarak kuru kağıt metodu kullanılmaktadır. Hastalarda rezidüel enzim aktivitesi normal aktivitenin yaklaşık olarak %5-25'i kadardır (3). Tanıda yol gösterici olarak kullanılan önemli bir biyobelirteç glikozilsfingozin-1 (Lyso-G1)'dir. Tanı için kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi gerekli değildir.

Günümüzde GBA1 geninde yaklaşık 500 mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların çoğu nokta mutasyonlar şeklindedir (4). En sık görülen 4 mutasyon; p.Asn409Ser (eski adıyla p.N370S), p.Leu483Pro (eski adıyla p.L444P), c.84dupG (eski adıyla 84GG), c.115+1G>A (eski adıyla IVS2+1)'dir. Bu mutasyonlar Askenazi Yahudi kökenli hastaların mutasyonunun %90'ını, diğer etnik kökenli hastaların %60'ını oluşturur. Gaucher hastalarında genotip ve fenotip korele değildir. Aynı mutasyona sahip hastalarda farklı klinik bulgular görülebileceği gibi, aynı semptomlara sahip hastalarda farklı genetik mutasyonlar görülebilir. Dolayısı ile fenotipik ekspresyonu çevresel faktörler olduğu kadar genetik yeniden düzenlemeler de etkilemektedir. Modifiye edici genler arasında üzerinde en çok çalışılan ve klinik değişkenlikle en yüksek düzeyde ilişki kurulan genler PSAP (prosaposin) ve SCARB2 (lizozomal integral membran proteini 2, LIMP-2'yi kodlayan Scavenger reseptör sınıf B üye 2)'dir. PSAP geni Saposin C proteinini kodlar. Saposin C, β -glukoserebrosidaz enziminin aktivatörüdür. GH kliniği ile başvuran bazı hastalarda β -glukoserebrosidaz enzim aktivitesinin normal olduğu prosaposin geninin saposin C kodlayan bölgesinde gen mutasyonları olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların bazılarının tip 1, bazılarının tip 3 GH hastalarına özgü spesifik nörolojik semptomlarla başvurdukları belirlenmiştir. GBA1 genotipine sahip hastalarda, enzimin taşıyıcısı olan LIMP-2'yi kodlayan SCARB2 gen mutasyonlarının nörolojik bulgulara neden olduğu bildirilmiştir (5).

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Klinik Sınıflama

	Tip 1 (en sık)	Tip 2 (letal)	Tip 3a (nörolojik)	Tip 3b (viseral)	Tip 3c (kardiyak)
Başlangıç yaşı	Çocuk-erişkin	İlk aylar	Çocukluk	Çocukluk	Çocukluk
Hematolojik	Anemi, trombositopeni	Trombositopeni	Anemi	Anemi, trombositopeni	Minimal
İskelet	Ağır krizler, osteopeni, AVN	Minimal	Ağır krizler, osteopeni, AVN	Şiddetli kemik bulguları vertebral kırık, AVN	Minimal
Nörolojik	Periferik nöropati Parkinson Hastalığı	Strabismus, nöbet, Apne, hipertoni Yutma bozuklukları Stridor	Demans, ataksi Miyoklonus Horizontal nistagmus	Horizontal nistagmus	Horizontal nistagmus Hidrosefali
Diğer sistemler	HSM Pulmoner fibrozis Hematolojik malinite Büyüme-gelişme geriliği	HSM Konjenital iktiyozis	Değişken	HSM Torasik büyütmüş LN Pulmoner infiltrasyon Kemik kisti Kifoz-skolyoz	Kardiyak ve vasküler kalsifikasyon Spleneomegali Korneal opasite
Progresyon	Yavaş	Hızlı	Değişken	Değişken	Değişken
Genetik	N370S sıklıkla	Değişken	Değişken	Değişken	D490H
Etnik yakınlık	Askenazi yahudileri	Bütün ırklar	Bütün ırklar	Bütün ırklar	Bütün ırklar

Hematolojik Bulgular

Spleneomegali: Dalağın gaucher hücreleri ile infiltrasyonu nedeni ile spleneomegali oluşur. En sık görülen bulgudur. Olguların %90'ında görülür. Normal bir yetişkinde dalak hacmi 50-200 cc iken, bu hastalarda dalak hacmi 1500-3000 cc'ye kadar büyüyebilir. Spleneomegali derecesi ile hipersplenizm belirtileri arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Tedavi ile spleneomegali gerilediğinden splenektomi ihtiyacı ortadan kalkar. Enfeksiyöz riskler, daha ciddi iskelet komplikasyonları, şiddetli kemik hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gelişimi ile ilişkili riskler nedeni ile splenektomiden olabildiğince kaçınılmalıdır. GH'ye özgü tedaviye yanıt vermeyen spleneomegali ve hipersplenizm vakalarında, dalak bir semptom nedeni olmaya devam ediyor ise laparoskopik splenektomi uygulanabilir (6).

Sitopeni: Trombositopeni sıklıktır. Daha çok hafif-orta trombositopeni (50-150.000/mm³) görülür. Şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı <50.000/mm³) nadiren görülür ve GH'li hastalarda görüldüğünde immün aracılı trombositopeniye (İTP) neden olan anti-trombosit antikolları ile ilişkili olabilir. Trombositopeninin nedeni kemik iliği infiltrasyonuna bağlı megakaryoepozin azalması ve hipersplenizmdir.

Normositik anemi %30-40 oranında görülür. GH'de anemi nedenleri; hipersplenizm, hepsidin disregülasyonu, bozulmuş eritropez, hemoliz (membran anormallikleri, otoimmün), demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliğidir. GH hastalarında düşük B12 vitamini düzeylerinin görülme sıklığı artmıştır ve vitamin B12 düzeylerinin periyodik olarak değerlendirilmesi önerilir. Lökopeni hipersplenizm nedeni ile gelişebilir. Nötrofil fonksiyon bozukluğunun da geliştiği bildirilmiştir (6).

Hiperferritinemi: GH tanısında önemli bir ipucudur. Serum ferritini genellikle kronik inflamasyon nedeniyle yükselir. Spesifik olmasa da bir GH'de biyobelirteç olarak kabul edilir. Hastaların çoğunda serum ferritininde hafif ile orta seviyede (serum ferritin, 300-1000 µg/L) yükselme olur, ancak bazen şiddetli yükselmeler (serum ferritin >1000 µg/L) görülebilir. Tedavi ile ferritin seviyeleri azalır (6).

Kanama Yatkınlığı: GD'de artan kanama eğilimi genellikle trombositopeni, defektif platelet adezyon-agregasyonu, azalmış koagülasyon faktörlerinin sentezi (faktör II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII ve von Willebrand faktör), düşük dereceli DIC (artmış faktör tüketimi) ile ilişkilidir. Koagülasyon anormallikleri

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

genellikle GH'ye özgü tedavi ile düzelir, ancak trombosit fonksiyon kusurları yıllar sonra bile kalabilir (7). Lupus antikoagülanına bağlı uzamış aPTT, GH'nin inflamatuvar bileşenine ikincil olarak görülebilir. Askenazi popülasyonunda yaygın bir fenomen olan düşük faktör XI seviyeleri de aPTT'yi uzatabilir. Tedavi alan veya almayan hastalardan invaziv prosedürler öncesi ayrıntılı bir kanama eğilimi öyküsü, tam kan sayımı, pıhtılaşma testleri ve trombosit fonksiyon çalışmaları önerilmektedir.

İmmünolojik Anormallikler: GH sıklıkla immünolojik anormallikler ile ilişkilidir: Poliklonal hipergamaglobulinemi erişkinlerin %14-41'inde tanı anında ortaya çıkabilir. Önemi belirsiz monoklonal gammopati prevalansının %25'e kadar arttığı tanımlanmıştır (7).

Maliniteler: Gaucher hastalarında uzun vadeli komplikasyonlar arasında yüksek hematolojik malignite geliştirme riski bulunur. Uluslararası Gaucher grubunun verilerine göre hematolojik malinite riskinin 14,7 ile 51,1 kat, multipl miyelom riskinin 5,9-25 kat arttığı bildirilmiştir (8). Hematolojik maliniteler içinde B kökenli akut lenfoblastik lösemiler ve lenfomalar ağırlıkta olup, daha az sıklıkta akut miyeloid lösemi, kronik miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom görülebilmektedir. Hematolojik malinitelerin yanı sıra kemik, karaciğer, böbrek, beyin, testis, prostat, kolon ve melanom gibi çeşitli hematolojik olmayan kanserler de tanımlanmıştır.

GH ile kansere arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Kronik inflamasyon, lenfoproliferasyon, immün disregülasyon, biriken biyoaktif lipidlerin (seramid ve sfingozin gibi) potansiyel onkojenik rolü ve çoklu ilaç direnç gelişimi ile ilişkisi, aktive makrofajlardan sürekli sitokin salınımı, splenektominin potansiyel rolü ve genetik değiştiriciler dahil olmak üzere çeşitli potansiyel mekanizmalar önerilmiştir. Enzim replasman tedavisinin bazı kemoterapilere yanıtı artırabileceği ve böylece hastaların genel sonuçlarını iyileştirebileceği hipotezi göz önüne alındığında, kanserli hastalarda GH tedavisinin verilmesi önemlidir (5).

Tedavi:

Enzim Replasman Tedavisi (ERT)

Katabolik yoldaki bloğun aşmak için yeterli ekzojen enzimin sağlanması dayanır. Rekombinant glukoserebrosidaz enzim preparasyonları:

İmiglucerase (Cerezyme®) (FDA onayı 1995)

Velagluseraz alfa (VPRIV®) (FDA onayı 2010)

Taligluseraz alfa (Elelyso®) (FDA onayı 2012)

ERT'nin optimal dozu ve sıklığı, çoğunlukla doku yarı ömrü ve dağılımı ile ilgili sınırlı bilgi ve klinik hastalık seyrini değerlendirmek için kullanılan modalitelerle ilişkili sınırlamalar nedeniyle kesin değildir. İntravenöz olarak infüze edilen enzim bazı vücut bölgelerinde (örneğin beyin, kemikler ve akciğerler) yeterli konsantrasyonlara ulaşamayabilir. Bireylerin çoğunda tedaviye iki haftada bir intravenöz 15-60 ünite/kg dozunda başlanır. Enzim dozu, tedavinin başlatılmasından sonra ve idame fazı sırasında, yanıtı bağlı olarak artırılabilir veya azaltılabilir.

Tip 1 GH'de 24-48 aylık ERT'den sonra yaşam kalitesinin iyileştiği, doza bağlı şekilde kemik kaybı oranını azaldığı ağrı krizlerinin azaldığı bildirilmiştir. Düzenli kullanımda hematolojik ve viseral bulgular düzelir, nörolojik hastalığın nihai prognozunu değiştirmez. Tip 2 GH'de altta yatan nöropatolojinin lizozomal madde depolanmasından ziyade hücre ölümü olması nedeniyle ERT veya substrat redüksiyon tedavisine (SRT) yanıt alınmaz. Tip 2 hastaları, hidrops fetalisi olanlar kök hücre nakli, ERT veya SRT için uygun adaylar değildir. Tip 3 GH'li bireyler ERT'den bir miktar fayda görürler. Progresif nörolojik hastalığı olan tip 3 GH için ERT ile kombinasyon halinde kullanılan SRT, nihai prognozu değiştirmez (4).

Substrat Redüksiyon Tedavisi (SRT)

Substrat redüksiyon tedavisi, sentezlenen substrat öncüsü miktarını azalmış hidrolitik aktiviteye sahip enzim tarafından etkin bir şekilde temizlenebilecek bir seviyeye sınırlayarak metabolik homeostazisi eski haline getirmeyi amaçlar. Glukozilseramid sentaz inhibitörü olan ilaçlardır.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Miglustat

Miglustat, ERT'nin terapötik bir seçenek olmadığı (örn. alerji, aşırı duyarlılık veya zayıf venöz erişim gibi kısıtlamalar nedeniyle) hafif ila orta derecede GH olan bireylerin tedavisi için kullanılan ilk oral ajandır. Tip GH'li 30'dan fazla bireyi içeren en az üç çalışmada, 6-18 aylık tedavi sonrasında karaciğer ve dalak hacminde önemli bir azalma olduğu, kemik tutulumu ve hematolojik parametrelerinin sabit kaldığı veya orta derecede iyileştiği gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda kaydedilen en yaygın yan etkiler kilo kaybı (bireylerin %60'ı) ve ürünün daha uzun süre kullanılmasıyla düzelen veya azalan gastrointestinal yan etkiler (%80) olmuştur (4).

Eliglustat

Alternatif bir glukozilseramid sentetaz inhibitörü olan Eliglustat'ın, klinik çalışmalarda, tip1 GH olan ve daha önce ERT ile tedavi edilenlerin yanı sıra herhangi bir tedavi almayan bireyler için güvenli ve etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Bir P-glikoprotein ligandı olan eliglustat kan-beyin bariyerini geçmediği için GH'nin nöronopatik formları için endike değildir. Eliglustat'ın rapor edilen yan etkileri genellikle hafiftir (4).

Destek Tedaviler

ERT alamayan veya semptomatik tedavi gerektiren hastalarda,

- Total veya parsiyel splenektomi (hipersplenizm nedeni ile şiddetli trombositopenisi olan masif splenomegalisi olan hastalar)
- Kan ürünleri transfüzyonu
- Analjezik
- Eklem protezi ameliyatları
- Kalsiyum, D vitamini

Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Yerini büyük ölçüde enzim replasman tedavisi veya substrat azaltma tedavisi almıştır. ERT veya SRT'ye rağmen kronik nörolojik GH ve ilerleyici hastalığı olan bireyler, nakil veya multimodal bir yaklaşım (yani, kombine ERT ve kök hücre nakli veya SRT) için aday olabilir. Nakil ile defektif monositlerin yerine β glukoserebrosidaz üreten sağlıklı hematopoietik kök hücrelerin transfer edilmesi sağlanır. Klinik çalışmalarda yeterli veriler elde edilene kadar, trasnplantasyonun olası riskleri göz önüne alarak hastaların değerlendirmeleri gerekmektedir.

Devam Eden Çalışmalar

Primer santral sinir sistemi tutulumu için etkili olabilecek analogları içeren prelinik çalışmalar devam etmektedir.

Şaperon Aracılı Enzim Geliştirme Tedavisi: Farmakolojik şaperonlar, enzim için katlama şablonu görevi görür. Bu tür ajanlar, lizozom içindeki enzim aktivitesini eski haline getirebilir ve depolanmış substratı temizleyebilir. İn vitro kültürlenmiş fibroblast çalışmalarında bu özellikleri sergilediği gösterilen izofagaminin, tip 1 GH'li yetişkinlerde kullanımı ile ilgili klinik deneyler devam etmektedir.

Mukolitik bir ajan olan Ambroksol, aynı zamanda potansiyel bir farmakolojik glukoserebrosidaz şaperonudur (9). Beş Japon hastada ERT ile kombinasyon halinde yüksek doz oral ambroksolün açık etiketli bir pilot çalışması, ambroksolün iyi bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profiline sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca beyin omurilik sıvısında önemli ölçüde artan lenfosit glukoserebrosidaz aktivitesi ve azalmış glukozilsfingozin seviyeleri gösterilmiştir. Etkilenen tüm bireylerde miyoklonus, nöbetler ve

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

pupiller ışık refleksi disfonksiyonu belirgin şekilde düzeldiği, iki hastada kaba motor fonksiyonunda iyileşmeye yol açtığı ve bu hastaların tekrar yürümeye başladıkları bildirilmiştir.

Gen Tedavisi

GBA1 geninin hematopoietik kök hücrelere yerleştirilmesi tedavisidir. Sınırlı denemelerde, enzimin üretildiği ancak üretimin sürdürülmediği ve bu nedenle kalıcı bir iyileşme ile sonuçlanmadığı görülmektedir. Lentiviral tabanlı gen tedavisi çalışması devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, et al. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology*. 2016;83(1):13-23.
2. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):441.
3. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med*. 1998; 158:1754-1760.
4. Pastores, G, Hughes D. Gaucher Disease. In *GeneReviews*[®] [Internet]; Ardinger HH, Adam MP, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, Eds.; University of Washington: Seattle, WA, USA, 2000; (updated 2018 June 21). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>
5. Davidson BA, Hassan S, Garcia EJ, et al. Exploring genetic modifiers of Gaucher disease: The next horizon. *Hum Mutat*. 2018;39(12):1739-1751.
6. Revel-Vilk S, Szer J, Zimran A. Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(4):347-354.
7. Linari S, Castaman G. Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(1):51-58.
8. Giraldo P, Andrade-Campos M. Novel Management and Screening Approaches for Haematological Complications of Gaucher's Disease. *J Blood Med*. 2021; 12:1045-1056.
7. Zimran A, Altarescu G, Elstein D. Pilot study using ambroxol as a pharmacological chaperone in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2013; 50 :134–137.

SÖZEL BİLDİRİLER

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-01

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE KESKİN BİR VİRAJ; L-ASPARAGİNAZ HİPERSENSİTİVİTESİ

BURÇAK KURUCU, ALİ FETTAH, ŞULE YEŞİL, EMRE ÇAPKINOĞLU, AZİZE CEREN KILCI, ŞEYMA ÜNÜVAR GÖK, NERGİZ ÖNER, GÜRSES ŞAHİN

SBÜ ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ KLİNİĞİ, ANKARA

GİRİŞ: Asparaginaz, akut lenfoblastik lösemide (ALL) kemoterapinin temel bir bileşenidir ve hastalığın uzun süreli sağkalımında önemli rol oynamaktadır. ALL hastalarının tedavisi için üç farklı asparaginaz preparatı kullanılmaktadır. Escherichia coli (E.coli) bakterisinden elde edilen doğal E.coli asparaginaz (L-asparaginaz) ve polietilenglikolatlı (PEG) asparaginaz; Erwinia chrysanthemi bakterisinden elde edilen Erwinia asparaginaz. Doğal L-asparaginaz, ALL'de birinci basamak tedavide yaygın şekilde kullanılmaktadır. Hastalarda yoğun ve uzun süreli asparaginaz tedavisinin kullanımına bağlı bir dizi toksisite gelişebilmektedir. Hipersensitivite reaksiyonları, E.coli türevi asparaginaz alan hastaların %30'unda meydana gelen, en yaygın toksisitedir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm, dispne ve anafilaksiden ölüme kadar geniş bir yelpazede kendini gösterebilir. Çalışmamızda; ALL tanısı ile L-Asparaginaz tedavisi alan ve L-Asparaginaz ilişkili hipersensitivite reaksiyonları gelişen hastaları değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya Ocak 2000 ile Ocak 2021 yılları arasında, St. Jude (Total XIII, Total XV) ve Berlin-Frankfurt-Münster (BFM ALLIC 2009) kemoterapi protokolü uygulanan ve L-Asparaginaz hipersensitivite reaksiyonları gelişen 40 hasta alındı ve retrospektif olarak yaş, cinsiyet, lösemi sınıflaması, L-asparaginaz dozları, hipersensitivite reaksiyonunun derecesi ve remisyon durumları değerlendirildi.

BULGULAR: ALL tanısıyla St.Jude ve BFM tedavi protokolü alan 40 hastanın ortanca yaşı 5 (2-16)'di. 24'ü (%60) erkek olan hastalardan 27'si B hücreli ALL, 13'ü T hücreli ALL tanısı aldı. St. Jude tedavi protokolü alan 26 hastanın 8'i düşük, 18'i yüksek risk grubundayken; BFM tedavisi alan 14 hastanın 1'istandart, 4'ü orta, 9'u yüksek risk grubundaydı. Asparaginaz hipersensitivitesi 38 hastada ilk tanı, ikisinde relaps tedavisinde görüldü. Reaksiyon geliştiğinde hastaların dördü 5000 IU/m², 20'si 10.000 IU/m², 16'sı 25.000 IU/m² tedavi almaktaydı. Reaksiyonlar daha çok tedavinin reintensifikasyon fazında görüldü (reindüksiyonda 9 hastada, reintensifikasyonda 31 hastada). L-asparaginaz 8 (%20) hastaya intravenöz, 32 hastaya (%80) intramuskuler yoldan uygulandı. Ortanca 12. L-asparaginaz dozunda (2-19) hipersensitivite reaksiyonu görüldü. 20 hastada eş zamanlı vinkristin (20/40), 28 hastada kortikosteroid kullanımı (28/40) vardı. Hastaların 11'inde enjeksiyon yerinde şişlik, 23'ünde ürtiker ve anjiyoödem, üçünde hafif-orta anafilaksi, 3'ünde de ağır anafilaksi görüldü. Hastaların üçü ağır anafilaksi nedeniyle pediatrik yoğun bakım ünitesinde takip edildi. StJude protokolü alan ve Peg-asparaginaz ve Erwinia-asparaginaz temin edilemeyen dönemde 15 hastanın 10'unda desensitizasyon sonrası tedaviye devam edilirken, 5'inde tedavi kesilmek zorunda kalındı. Peg-Asparaginaz ve Erwinia-asparaginaz temin edilebilen dönemde 19 hastanın tedavisine erwinia asparaginaz ile altı hastanın tedavisine de PEG-asparaginaz ile kesintisiz olarak devam edildi. Peg-Asparaginaz ve Erwinia Asparaginaz alan hastalarda hipersensitivite reaksiyonu görülmedi.

L-Asparaginaz hipersensitivitesi görülen sekiz hastada diğer kemoterapi (Etoposid ve mesna) ve antibiyoterapi (amfoterisin-b, sefalosporin, piperasilin-tazobaktam, vankomisin) ilaçları ile de alerjik reaksiyonlar görüldü. Hipersensitivite gelişen hastaların ailesinde ilaç alerji öyküsü yoktu. Takipte 37 (%92,5) hasta remisyonunda iken, 1 (%2,5) hasta relaps, 2 (%5) hasta eksitus oldu.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SONUÇ: Asparaginaz ile ilişkili reaksiyonları hızlı bir şekilde tanıma ve yönetme, hastaların asparaginaz tedavisinden maksimum fayda sağlamasına yardımcı olacaktır. Bu hastalarda reaksiyonun niteliğine ve ciddiyetine bağlı olarak, asparaginaz tedavisi değiştirilebilir veya kesilebilir. Bu çalışma, asparaginaz kullanımıyla ilişkili yaygın görülen hipersensitivite reaksiyonlarına genel bir bakış ve tedavi yönetimi için öneriler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Hijiya N, Inge vander Sluis IM. Leukemia & Lymphoma. Vol.5, No:4, 748-75. 2016.
2. Asparaginase Toxicities: Identification and Management in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. Thu Huynh V, Bergeron S. Clin J Oncol Nurs. Oct1;21(5): E248-E259. 2017.

ANAHTAR KELİMELELER: Lösemi, asparaginaz, hipersensitivite, anafilaksi, çocuk

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-02

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ YÖNETİMİNDE YENİ NESİL SEKANSLAMANIN YERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

DİLEK KAÇAR¹, BÜŞRANUR ÇAVDARLI², AYÇA KOCA YOZGAT¹, MELEK İŞİK¹, FATMA BURÇIN KURTİPEK¹, FATMA TUBA YILDIRIM¹, TURAN BAYHAN¹, DİLEK GÜRLEK GÖKÇEBAY¹, NEŞE YARALI¹

¹ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ

²ANKARA ŞEHİR HASTANESİ TIBBİ GENETİK KLİNİĞİ

GİRİŞ: Çocukluk çağı lösemilerinin %20'sini oluşturan ve %30-40 mortaliteye sahip akut miyeloid lösemi (AML) yönetiminde yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni nesil sekanslama (NGS) ile hastaların genetik profillerini belirleyerek bu profile uygun hedefe yönelik tedaviler kullanmak, erişkin AML hastalarında artık standart olmaya başlamıştır. Ancak çocukluk çağı AML'inde NGS temelli yaklaşımlar için henüz yeterince veri ve tecrübe yoktur. Burada kliniğimizde 25 hedef gene yönelik AML NGS miyeloid panel çalışması yapılan AML'li olgularımız sunulmuştur.

BULGULAR: Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniğinde Kasım 2019-Kasım 2021 tarihleri arasında 23 yeni tanı ve 7 relaps-sekonder AML tanısı koyuldu. Bu hastalardan 12 yeni tanı ve 6 relaps-sekonder AML tanılı hastaya AML NGS miyeloid panel çalışması yapıldı. Yeni tanı 12 hastanın 7'sinde (%58), relaps-sekonder AML tanılı 6 hastanın 3'ünde (%50) NGS ile mutasyonlar saptandı. Saptanan mutasyonlar; NRAS (3 hasta), FLT3-ITD (2 hasta), KIT (2 hasta), RUNX-1 (1 hasta), KRAS (1 hasta), U2AF1 (1 hasta), CEBPA (1 hasta), ASXL1(1 hasta) ve TP53 (1 hasta) mutasyonlarıydı. İki yeni tanı AML hastasında iki mutasyon birden saptanmıştı. Bu hastalardan biri aynı zamanda MLL yeniden düzenlenmesi olan ve refrakter hastalık sebebi ile kaybedilen bir olgu idi. Diğer olgunun ise FISH ve PCR çalışmalarında özellik olmayıp indüksiyon tedavisine yanıtızsız ve venetoklaks/azasitidin ile remisyon sağlanıp kök hücre nakli yapılmıştı. Bunların dışında iki yeni tanılı t(8;21) pozitif olan hastada ise NGS panel sonucu kemik iliği nakli kararında etkili olmuştu.

Relaps AML'li üç hastanın ikisinde mutasyon saptanmışken, nakil sonrası ikinci relapsı olan olguda TP53 mutasyonu bulunmuştu ve bu olgunun da FISH ve PCR incelemelerinde özellik saptanamamıştı. Miyeloid panelde özellik saptanmayan bir relaps AML olgusunun ise karyotip analizinde hiperdiploidi bulunmuştu. Sekonder AML olup NGS panelinde mutasyon bulunmayan bir hastanın FISH analizlerinde MLL'de ve 16. kromozomda sinyal artışına rastlanmıştı. Dördü yeni tanı ikisi sekonder olmak üzere toplam altı akut promiyelositik lösemi (APL) olgusu vardı. Bu hastalardan üç yeni tanı ve bir sekonder APL olgusunda NGS panelde mutasyon bulunmamıştı. Bir yeni tanı APL'li olguda FLT3 ITD mutasyonu saptanmıştı. Sekonder APL olan diğer olguda ise NGS miyeloid panelde KIT mutasyonu varken FISH analizlerinde t(15;17)'ye ek olarak TP53 bölgesinde delesyon saptanmıştı. APL'li olguların tedavisinde NGS miyeloid panel sonuçlarına göre değişiklik yapılmamıştı. NGS panel sonuçlarına göre hastaların hiçbirinin tedavisine hedefe yönelik ilaç eklenmemişti.

SONUÇ: NGS panel bazlı yaklaşımlar AML gelişiminin genetik zeminini açığa çıkararak prognoz hakkında fikir vermenin yanı sıra hedefe yönelik ilaç seçiminde de yol gösterici olabilir. Kısıtlı sayıda vakayla oluşan klinik tecrübemizde NGS miyeloid panel kullanımının, karyotip analizi, FISH ve PCR çalışmaları ile elde edilemeyen sonuçları ortaya çıkararak klinik kararlarımızda etkili olabildiğini gördük. Ancak karyotip analizi, FISH ve PCR ile saptanabilen yapısal kromozomal değişiklikleri olan hastalarımızda ise NGS miyeloid panel sonuçlarının normal olabildiğini gördük. Sonuç olarak, AML miyeloid panel sonuçlarının rutin genetik tetkikler ile birlikte değerlendirildiğinde hasta bazlı tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Akut, miyeloid, lösemi, yeni, nesil, sekanslama

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-03

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA PHILADELPHIA-POZİTİF AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİ- TEK MERKEZ DENEYİMİ

MELEK İŞİK, ZELİHA GÜZELKÜÇÜK, DİLEK KAÇAR, AYÇA KOCA YOZGAT, DİLEK GÜRLEK GÖKÇEBAY, TURAN BAYHAN, ÖZLEM ARMAN BİLİR, İKBAL OK BOZKAYA, NAMIK YAŞAR ÖZBEK, NEŞE YARALI

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ANKARA

Philadelphia-pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph+ ALL), çocukluk çağı ALL hastalarının %3-5'ini oluşturmaktadır. Geçmişte yoğun kemoterapi rejimleri ile ancak %40 kür oranı bulunmakta iken imatinib ve diğer tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) yoğun kemoterapi rejimlerine eklenmesi ile üç yıllık hastalısız sağ kalım oranı %80'lere ulaşmaktadır. Bu retrospektif çalışmada kliniğimizde Ph+ ALL tanısı ile izlenen hastaların demografik ve hastalık ilişkili özellikleri ve tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir. Merkezimizde 2013-2022 yılları arasında tanı alan 368 ALL hastasından kromozom analizi, FISH ve RT-PCR ile BCR/ABL analizi sonucunda 14 hastaya (%3,8) Ph+ ALL tanısı konuldu. Santral sinir sistemi tutulumu üç hastada mevcuttu. Hastaların altısı kız, sekizi erkek olup, yaşları 2- 17 yıl arası idi. İlk tanı beyaz küre sayısı 15.000-438.000/mm³ arası dağılım göstermekteydi. Akım sitometrik incelemede 11 hasta Pre B-ALL, 3 hasta T hücreli ALL ile uyumluydu. RT-PCR analizi ile 12 hastanın p190 BCR-ABL transkripti, iki hastanın p210 BCR-ABL transkripti pozitif bulundu.

On üç hasta EsPhALL kemoterapi protokollerini aldı. Hastaların hepsine kemoterapi protokolüne uygun olarak imatinib eklendi. EsPhALL protokolü kriterlerine göre dokuz hasta kötü risk grubunda, dört hasta ise iyi risk grubunda yer aldı. 17 yaşındaki kronik myeloid lösemi (KML) blastik kriz sonrası PreB ALL tanısı alan bir hastaya Hyper-CVAD kemoterapi protokolü verildi. Üç hasta tedavisine dış merkezde devam etti. Merkezimizde tedavisine devam eden ve uygun vericisi olan 11 hastanın dördüne hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapıldı. HKHN sonrası hastaların +100.gününden sonra TKİ tedavisine devam edildi. Bir hasta HKHN sonrası, bir hasta da kemoterapi protokolü sonrasında geç relaps oldu. Takipte beş hastada imatinib tedavisi sırasında ilaç ilişkili yan etki veya moleküler yanıtızsızlık nedeniyle başka bir TKİ'ne geçildi. Kök hücre donörü olmayan bir hastada imatinib ve nilotinib sonrasında moleküler yanıt olmaması nedeni ile ponatinibe geçildi. Altı hastanın halen TKİ tedavisi devam etmektedir (min:2 ay, max:7 yıl). KML blastik kriz fazı ile tanı alan ve HKHN nakli yapılan hastanın TKİ tedavisi nakil sonrası +4.yılında kesildi. Tedavi sırasında dört hasta kaybedildi. Bu hastalardan ikisi kemoterapi sırasında gelişen enfeksiyon ilişkili, biri hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası relaps ve diğeri ağır GVHD nedeniyle kaybedildi. Ph+ ALL hastalarımızda mortalite oranı %28 olup, hastaların sağ kalım oranı %72 bulunmuştur.

Sonuç olarak TKİ ve kemoterapi kombinasyon tedavisi ile pediatrik Ph+ ALL hastalarımızda sağ kalım oranlarımız literatürle uyumlu olarak kabul edilebilir düzeydedir.

ANAHTAR KELİMELER: Lösemi, philadelphia pozitif akut lenfoblastik lösemi, tirozin kinaz inhibitörü

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-04

AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA HEMOVİSİON TRANSLOKASYON PANELİ SONUÇLARININ KROMOZOM ANALİZİ, FISH ve PCR SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

OZAN ANIL AKIN¹, MEDİHA AKCAN², ÖZGÜR CARTI², YUSUF ZİYA ARAL², DİLARA AKIN³, İBRAHİM HALİL ERDOĞDU³

¹AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, AYDIN

²AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI, AYDIN

³AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PATOLOJİ ANABİLİM DALI, AYDIN

AMAÇ: Bu çalışmada merkezimizde akut lösemi tanısı almış hastalardaki Hemovision translokasyon tarama paneli sonuçları ile kromozom analizi, FISH ve PCR sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ-YÖNTEM: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji bölümünde Ocak 2010-Ocak 2021 tarihleri arasında tanı alan 70 akut lösemi olgusu retrospektif olarak incelendi. Bilgileri yeterli olan ve takiplerine merkezimizde devam eden 62 olgu çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: Altmış iki olgunun 47'sine (%75,8) ALL, 12'sine (%19,4) AML, üçüne (%4,8) bifenotipik lösemi tanısı konuldu. En sık görülen alt gruplar ALL vakalarında pre-B hücreli lösemi, AML vakalarında ise AML-M2 idi. Hemovision® translokasyon tarama paneli hastaların %40,3'ünde (n=25) çalışıldı ve %44'ünde (n=11) pozitif sonuç saptandı. On bir olgunun dördünde t(12;21), birer olguda ise t(1;19), t(11;17), t(9-11),t(15;17)-t(10;11), t(8;21), t(9;22), ve t(10;11) saptandı. FISH ve RT-PCR tetkikleriyle karşılaştırıldığında pozitiflik oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 1).

SONUÇ: Hemovision® translokasyon tarama paneli genişliği nedeniyle rutinde çalışmadığımız translokasyonların çalışılabilmesini ve moleküler açıdan daha geniş ölçekte çalışma fırsatı vermiş oldu. Çok hızlı sonuç (en kısa süre üç gün) vermesi bazı hastalarda tedavide erken müdahale imkânı sağlaması açısından önemli olmuştur. Ülkemizde şu an için oldukça az merkezde çalışılan translokasyon tarama panelinin sonuçları hastaların klinik durumu, tedavi şemalarında yerini alabilmesi ve ilerleyen süreçte bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerini sunabilmede hasta sayısı arttıkça faydalı olacağını düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELER: Lösemi, Hemovision translokasyon paneli, FISH

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 1. Hemovision Translokasyon Tarama Paneli Sonuçlarına Göre Kromozom analizi, FISH ve PCR Sonuçlarının karşılaştırması (25 hasta)

	<u>Translokasyon Paneli</u>	<u>Kromozom Analizi</u>	<u>FISH</u>	<u>PCR</u>
1	-	Normal	-	-
2	-	Normal	-	-
3	-	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	-	-
4	-	<u>Hiperdiploidi</u>	-	-
5	-	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	-	-
6	-	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	-	-
7	-	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	21q22 tel bölgesinin <u>tetrazomisi</u>	-
8	-	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	<u>aml bölgesinin trizomisi</u>	-
9	-	Normal	-	-
10	-	<u>Hiperdiploidi</u>	<u>aml bölgesinin trizomisi</u>	-
11	-	<u>Kompleks karyotip</u>	-	-
12	-	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	<u>aml bölgesinin tetrazomisi</u>	-
13	-	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	<u>aml1 bölgesinin tetrazomisi</u>	-
14	-	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	-	-
15	<u>t(11;17)</u>	Normal	-	-
16	<u>t(9;22)</u>	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	-	-
17	<u>t(12;21)</u>	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	-	-
18	<u>t(12;21)</u>	Normal	-	<u>t(12;21)</u>
19	<u>t(12;21)</u>	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	-	-
20	<u>t(12;21)</u>	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	<u>t(12;21)</u>	-
21	<u>t(8;21)</u>	Normal	-	<u>t(8;21)</u>
22	<u>t(9;11)</u>	Normal	-	-
23	<u>t(15;17), t(10;11)</u>	<u>Metafaz elde edilemedi</u>	<u>eto bölgesinin trizomisi</u>	-
24	<u>t(1;19)</u>	Normal	-	-
25	<u>t(10;11)</u>	<u>Kompleks karyotip, t(4;5)</u>	-	-

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-05

ALL-IC 2009 PROTOKOLÜ İLE TEDAVİ EDİLEN AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARIN GENEL VE OLAYSIZ SAĞKALIM ORANLARI: 12 VE 17 YILLARI

ALİ AYÇİÇEK¹, EZGİ PASLI UYSALOL², SİBEL TEKGÜNDÜZ², ESRA ARSLANTAŞ², MÜGE GÖKÇE³, ÖZLEM TERZİ², HÜSEYİN AVNİ SOLGUN², ÖZGÜ HANÇERLİ², DUYGU YILDIRGAN², AYŞE KARAGENÇ², SAİDE ERTÜK², CENGİZ BAYRAM¹

¹SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ, İSTANBUL

²BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ, İSTANBUL

³MEMORIAL BAĞÇELİEVLER HASTANESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ, İSTANBUL

AMAÇ: Çalışmanın maksadı, aynı merkezde farklı zaman dilimlerinde akut lenfoblastik lösemi (ALL) nedeniyle ALL-IC 2009 protokolü ile tedavi edilen çocukların genel ve olaysız sağkalım oranlarını değerlendirmektir.

Hastalar ve YÖNTEMLER: Bu çalışma Kanuni Sultan Süleyman Araştırma ve Araştırma Hastanesi ve Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde 2012-2016 yılları arasında 136 vaka ile 2017-2021 yılları arasında 216 tedavi edilen 1-18 yaş arası toplam 352 çocuk akut lenfoblastik lösemili çocuk hastanın tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak karşılaştırması ile yapılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyeti, risk grubu, genel ve olaysız sağkalım durumları dönemlere göre değerlendirildi. İndüksiyonda remisyona girmeme, nüks, hastalıklı ve hastaliksız ölüm ve kalıcı sekel olay olarak kabul edildi. Hayatta kalma oranlarını hesaplamak için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. İki grubun sağ kalımı log rank testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Birinci ve ikinci 5 yıllık dönemde sırasıyla 87 (%64), 127 (%59) erkek; 119 (%83), 163 (82) pre B; indüksiyonda ölüm 3 (%2.2) ve 6 (2.8), hastaliksız ölüm 12 (%8), 11 (%5); hastalıklı ölüm 5 (%4), 7 (%3); standart risk vaka sayısı 18 (%13), 29 (%14); orta risk 82 (%60), 148 (%68); yüksek risk 36 (%27), 39 (%18) olup aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). Erkeklerde tanı yaşı ortanca (çeyrekler arası değer) sırasıyla 5.4 (6.3) ve 5.6 (6.7); kızlarda 3.8 (4.4), 4.2 (4.4) idi. Birer hasta indüksiyonda remisyona girmemiş, nüks 15'er vakada (%11 ve %7) gelişmişti. Ortalama takip süresi 50 ayda tahmini genel sağkalım %86 ve %85 ($p=0.901$) (Resim 1); olaysız sağkalım %79 ve %74 olarak hesaplandı ($p=0.679$) (Resim 2).

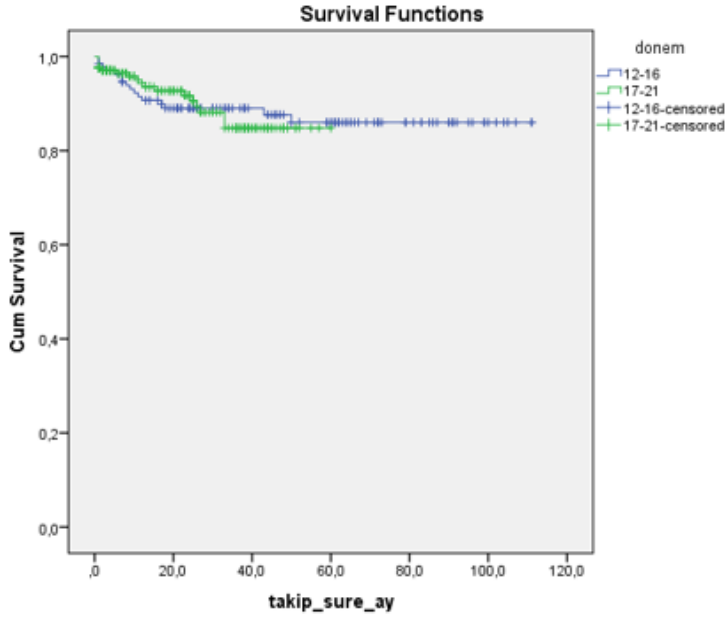
KAYNAKLAR:

1. Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol. 2013; 50:185-196.
2. Koc A, Aycicek A, Ozdemir ZC, Soker M, Varma M. Outcome of modified St Jude total therapy 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia in the southeast region of Turkey. J Pediatr Hematol Oncol. 2013; 35:36-41

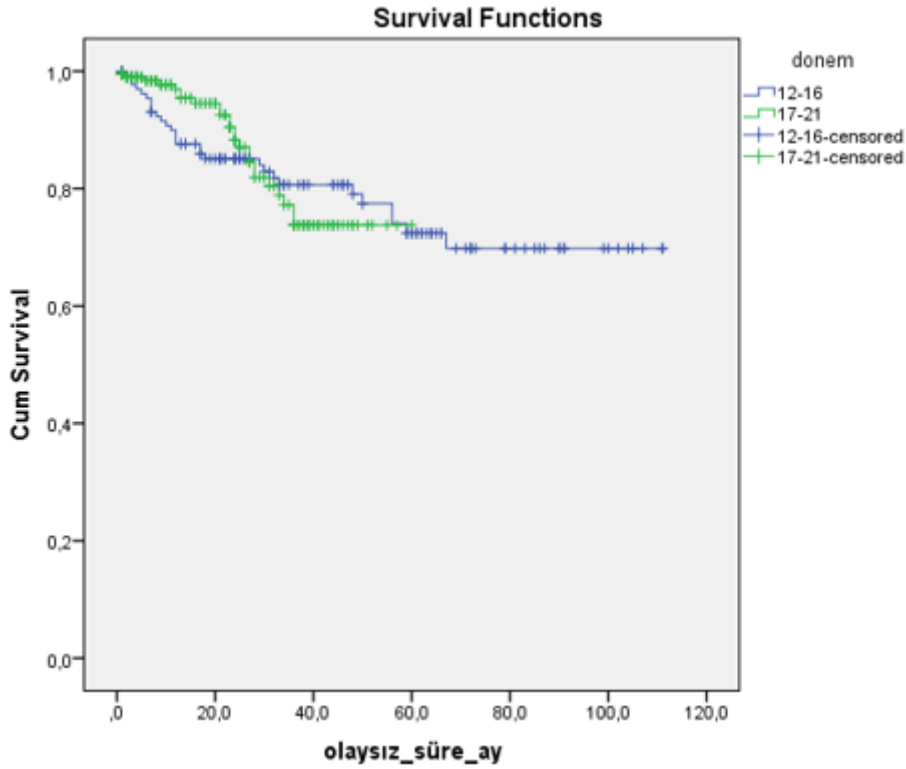
ANAHTAR KELİMELEER: çocuk, akut lenfoblastik lösemi, kemoterapi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Resim 1. Genel sağkalım Kaplan-Meier grafikleri (2012-2016 yıllarında n = 136, 2017-2021 yıllarında n = 216).



Resim 2. Olaysız sağkalım Kaplan-Meier grafikleri (2012-2016 yıllarında n = 136, 2017-2021 yıllarında n = 216).



8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-06

AKUT LENFOBlastİK LÖSEMİLİ ÇOCUK HASTALARDA TEDAVİ SIRASINDA GELİŞEN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TROMBOZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

ZELİHA GÜZELKÜÇÜK¹, SEMA AYLAN GELEN², HÜSEYİN TOKGÖZ³, ALPER ÖZCAN⁴, YILMAZ AY⁵, AYŞENUR BAHADIR⁶, AYŞE CEYDA ÖREN⁷, AYLİN CANBOLAT AYHAN⁸, ARZU AKYAY⁹, BURCU AKINCI¹⁰, AYŞEGÜL ÜNÜVAR¹¹, ALİ FETTAH¹², ZÜHRE KAYA¹³, BİLGEN IŞIK¹⁴, İBRAHİM EKER¹⁵, SERAP KARAMAN¹¹, AYŞEN TÜREDİ YILDIRIM¹⁶, MEHMET FATİH ORHAN¹⁷, YEŞİM OYMAK¹⁸, ÇETİN TİMUR¹⁹, HALE ÖREN²⁰, NALAN YAZICI²¹, NESLİHAN KARAKURT²², ERSİN TÖRET²³, MELİKE SEZGİN EVİM²⁴

¹ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BÖLÜMÜ, ANKARA

²KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, KOCAELİ

³NECMEETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, KONYA

⁴ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, KAYSERİ

⁵PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, DENİZLİ

⁶KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, TRABZON

⁷GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, GAZİANTEP

⁸MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ, İSTANBUL

⁹İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, MALATYA

¹⁰ACIBADEM ALTUNİZADE HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, İSTANBUL

¹¹İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, İSTANBUL

¹²SBÜ DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EAH, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, ANKARA

¹³GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, ANKARA

¹⁴SBÜ BURSA YÜKSEK İHTİSAS EAH, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BÖLÜMÜ, BURSA

¹⁵AFYONKARAHİSAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, AFYON

¹⁶CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, MANİSA

¹⁷SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, SAKARYA

¹⁸SBÜ DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE ÇOCUK CERRAHİSİ EAH, ÇOCUK HEMATOLOJİ BÖLÜMÜ, İZMİR

¹⁹YEDİTEPE TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, İSTANBUL

²⁰DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, İZMİR

²¹BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ADANA DR. TURGUT NOYAN UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BÖLÜMÜ, ADANA

²²SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK EAH, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BÖLÜMÜ, İSTANBUL

²³OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, ESKİŞEHİR

²⁴ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, BURSA

GİRİŞ: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), hemostatik sistemde ortaya çıkan değişiklikler, tedaviyle ilişkili faktörler, santral venöz kateter varlığı ve hastaya ait trombofilik özelliklere bağlı olarak tromboembolizm ile ilişkilendirilmektedir. Tromboz lokalizasyonuna göre sıklık ve klinik sonuçlar değişmektedir.

AMAÇ: Bu çalışma ile; ALL tanılı hastalarda tedavi sırasında gelişen santral sinir sistemi (SSS) trombozu sıklığını, risk faktörlerini, tedavi yöntemlerini, mortalite ve morbidite oranlarını belirleyebilmek amaçlanmıştır.

Materyal –METHOD: Çalışma Türk Pediatrik Hematoloji erken- geç yan etkiler ve destek tedaviler alt komitesi tarafından planlandı. Türkiye’deki Çocuk Hematoloji Onkoloji merkezlerinde 2010- 2021 tarihleri arasında; 0-18 yaş grubu ALL tedavisi alırken SSS trombozu tanısı olan hastaların, demografik özelliklerini, hastalıklarına ait özellikleri, tedavi protokollerini, semptomlarını, laboratuvar- radyolojik

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

bulgularını, tromboz tedavisi ve hastaların son durumlarını değerlendirebileceğimiz formlar elektronik olarak iletildi. Relaps protokolü sırasında SSS trombozu saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR: Türkiye’de 2010-2021 yılları arasında 3717 ALL tanılı çocuk hastanın izlendiği 23 merkezin katılımı ile SSS trombozu tanısı alan 63 hastanın verileri toplandı. Dört hastanın verileri relaps hastalar olması sebebi çalışmaya dahil edilmedi. 59 hastanın verileri analiz edildi. Santral sinir sistemi tromboz sıklığı %1,58 olarak hesaplandı. Erkek / kız oranı: 38/21 olup çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı: 9,9 yıl (minimum-maksimum: 3-18 yıl, SD:4.89) dı. On bir hasta (%18,6) T ALL, 48 hasta (%81,3) B ALL tanıları ile izlenmekteydi. ALLIC BFM 2009; 47, ALL BFM 2000;5, St Jude total 13;3, ALL BFM 95; 2, NHLBFM 2012, 1, EsphALL 1 hasta aldı. Klinik özellikler ve risk faktörleri Tablo 1’de, semptomlar Tablo 2’de, trombofili genetik risk faktörleri Tablo3’de özetlenmiştir. Tromboz; 39 hastada (%66,1) indüksiyon tedavisi sırasında görülmüştür. E. Coli Asparaginaz uygulama sayısı; ortalama 8 dozdu (min-max:1-12 doz). Bir hastada tedavi başlamadan tromboz tespit edildi. Kırk yedi hastada (%79,6) venöz, 11 hastada (%18,6) arterial, 1 hastada (%1,72) kombine tromboz görüldü (Tablo 4). Klinik bulguların başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama; 2 gün (min-max: 1 saat-17 gün), 38 hastada (%65,5) 24 saatten daha kısa, 46 hastada (%77,9) 48 saatten daha kısa olduğu belirlendi. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) en sık kullanılan tedavi ajanıydı. Ortalama DMAH kullanım süresi 5,6 aydır (min-max: 3-28 ay). Klinik iyileşme zamanı; ortalama 5,35 gün (min-max:1-30 gün), radyolojik iyileşme zamanı; ortalama 88 gün (min-max:15-217 gün) olarak hesaplandı. 4 hastada (%2.32) kronik tromboz bulguları saptandı. 24 hastada (%40) kemoterapi protokollerinin uygulanmasında tromboza bağlı gecikmenin yaşandığı tespit edildi. Ortalama gecikme süresi 10 gün (min – mak: 2-30 gün) olarak hesaplandı. Bir hastada (%1,69) SSS dışı tromboz rekürrensi gözlemlendi. Venöz trombozu olan 4 hastada (%6,7) nörolojik sekel saptandı. Mortalite oranı %1,69 (1 hasta) hesaplandı.

SONUÇ: Trombozlu hastalarda obezite, hiperlipidemi, TPN kullanımı, enfeksiyon gibi olası risk faktörlerinin sıklığı yüksek bulunmamıştır. Tromboz vakaları, kemoterapi protokollerinin indüksiyon fazında daha yoğun olarak görüldü. Semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süre vakaların neredeyse %80 inde 48 saatten kısadır. Klinik ve radyolojik olarak hastaların büyük çoğunluğu iyileşmiştir. Hızlı tanı ve uygun tedavi yaklaşımlarının mortalite ve morbidite oranları azaltılmış olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle özellikle indüksiyon kemoterapisi alan hastalar; SSS trombozu şüphesi oluşturacak klinik bulgular açısından dikkatle izlenmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: akut lenfoblastik lösemi, santral sinir sistemi, tromboz, çocuk

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 1: Hastaların Klinik Özellikleri

Tromboz Görülme Zamanı (Median/gün)	83,7	
Obezite		
Var	2	3,4
Yok	57	96,6
Ailede Tromboz Öyküsü		
Var	0	0,0
Yok	44	74,6
Bilinmiyor	15	25,4
İmmüfenotip		
B-ALL	48	81,3
T-ALL	11	18,6
Tanıda SSS Tutulumu		
Var	10	17,2
Yok	49	82,8
Tanı Risk Grubu		
SRG	3	5
MRG	40	67,7
HRG	16	27,1
Asparajinaz Tedavisi		
E.coli	59	100,0
Peg	1	1,69
Kombine	1	1,69
SSS Radyoterapi(Tromboz öncesi)		
Var	1	1,69
Yok	58	98,3
Hiperlipidemi		
Var	8	13,5
Yok	51	86,4
TPN kullanımı		
Var	1	1,69
Yok	58	98,3
Santral Venöz Kateter		
Var	36	61
Yok	23	38,9
Enfeksiyon (sistemik - intrakranial)		
Var	15	25,4
Yok	42	71,1
Kombine	1	1,69

ALL; akut lenfoblastik Lösemi, B-ALL; B lineage ALL, T-ALL; T lineage ALL, SSS; Santral Sinir Sistemi, SRG; Standart Risk Grubu, MRG; Orta Risk Grubu, HRG; Yüksek Risk Grubu, TPN; Total parenteral nutrisyon,

Tablo2: Santral sinir sistemi trombozu öncesinde görülen semptomlar

Bulgular	Hasta Sayısı	Yüzde
Baş Ağrısı	26	44,1
Konvüzyon	15	25,4
Bilinç Kaybı	13	22,0
Kusma	4	6,8
Fasial Paralizi	8	13,6
Görme Bozukluğu	4	6,7
Konuşma Bozukluğu	5	8,5
Diğer (hemiparezi, kuvvet kaybı, kişilik değişikliği, baş dönmesi, ekstremitelerde uyuşukluk)	16	27,1

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo3: Trombofili Risk Faktörleri

Trombofili Risk Faktörleri	Hasta Sayısı	Yüzde
Faktör 5 Leiden (heterozigot)	5	10,8
MTHFR C677T(homozigot/heterozigot)	3/11	6,5/30,4
MTHFR 1298 (homozigot/heterozigot)	3/13	6,5/28,2
PAİ (4G/5G)	5	10,8
Faktör13(heterozigot)	1	2,1
Faktör 2	1	2,1
Homositein yüksekliği	1	2,1
Aktive Protein Yüksekliği	1	2,1
Fibrinojen / vWf Yüksekliği	1	2,1

Tablo 4: Santral Sinir Sistemi Trombozlarının Lokalizasyonu

Tromboz Lokalizasyonu	Hasta Sayısı	Yüzde
Venöz Tromboz		
Süperior Sagittal Sinüs	24	51,1
Sağ Transvers Sinüs	13	27,7
Sol Transvers sinüs	9	19,1
Sağ -Sol Sigmoid Sinüs	14	29,8
Etmoid Sinüs	1	2,1
Galen Ven	1	2,1
Multifokal Venöz İnfarkt	1	2,1
Kortikal Ven Trombozu	1	2,1
Dural Ven Trombozu	1	2,1
Arterial Tromboz		
Sağ Orta Serebral Arter	3	27,3
Sol Orta Serebral Arter	3	27,3
Sağ Posterior Serebral Arter	1	9,1
Sol Posterior Serebral Arter	1	9,1
Sağ Anterior Serebral Arter	1	9,1
Sol Anterior Serebral Arter	1	9,1
Vertebrobaziller Arter	1	9,1
Arterial /Venöz Tromboz		
Süperior sagittal sinus /sol transvers sinus /sol posterior serebral arter	1	

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-07

PEDİATRİK AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİDE FETAL BÜYÜME GERİLİĞİNİN GEÇ KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ

BURÇAK KURUCU, ALİ FETTAH, ŞULE YEŞİL, NERGİZ ÖNER, MELDA BERBER HAMAMCI, EMRE ÇAPKINOĞLU, AZİZE CEREN KILCI, ŞEYMA ÜNÜVAR GÖK, GÜRSES ŞAHİN

SBÜ ANKARA DR SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ KLİNİĞİ, ANKARA

AMAÇ: Çocukluk çağında sık görülen kanserlerden biri olan akut lenfoblastik lösemi (ALL), pediatrik ve adolesan hastalarda kansere bağlı ölümlerin önemli nedenleri arasındadır. Tedavilerdeki gelişmeler sayesinde hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %90'a kadar yükselmiştir. Pediatrik ALL hastalarından sağ kalanların tedavi etkilerine bağlı ileriki dönemde geç komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Fetal büyüme geriliğinde (FGR) plasental perfüzyonun azalmasına bağlı plasental iskemi ile oksidatif stres oluşur. Artan serbest oksijen radikalleri, lipidlerin ve nükleik asitlerin oksidasyonuna ve transkripsiyon faktörlerinin ve sinyal yollarının aktivitesinin bozulmasına neden olur. İntrauterin gelişme geriliği ve erken doğumda FGR'ye bağlı olarak kısa ve uzun dönemde morbidite ve mortalite artmaktadır. Bu nedenle, ileriki yaşam için yeterli fetal büyüme esastır. Çalışmamızda pediatrik ALL'nin uzun süreli sağ kalanlarında FGR'nin geç komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirdik.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmamızda Ocak 2002-Aralık 2020 yıllarında retrospektif olarak, tedavilerini en az üç yıl önce tamamlayan pediatrik ALL'den uzun süreli sağ kalan 108 kişiyi inceledik. Hastalar fetal büyüme geriliğine göre, FGR'si olanlar (Grup 1, n=48) ve normal büyüme gösterenler (Grup 2, n=60) olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar tedavi durumu, demografik özellikler, annenin gebelik yaşı, babanın konsepsiyon yaşı, annenin gebelikteki kilo alımı, anne-babanın gebe kalmadan önce ve gebelik sırasında sigara ve alkol tüketimi ve bu faktörlerin geç komplikasyonlar açısından ilişkisi değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmada hastaların tedavi durumu, demografik özellikleri ve ailesel risk faktörleri arasında ilişki bulunmadı (Tablo 1,2). Grup 1'de kraniyal profilaktik radyoterapi alan bir hastada sekonder malignite olarak meningeom tespit edildi. Geç komplikasyonlar Grup 1'de (37/48, %77) Grup 2'den (18/60,%30) istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). En sık görülen geç yan etki endokrin komplikasyonlardı (47/108). Bunu sırasıyla kardiyolojik (21/108), kemik (18/108), metabolik (8/108) ve nörolojik (3/108) komplikasyonlar izledi (Tablo 3). Hastalarda en sık görülen endokrin komplikasyonlar obezite (32/108), boy kısalığı (16/108), hipotiroidizm (6/108), insülin direnci (3/108), tip 2 diabetes mellitus (2/108), puberte prekoks (2/108) ve hipogonadizm (1/108) idi. Kardiyak komplikasyonlar minimal triküspit yetersizliği (14/108), minimal mitral yetersizliği (3/108), aritmi (2/108), sol ventrikül yetmezliği (1/108), hipertansiyon (1/108) idi. 108 hastanın 18'inde kemik komplikasyonu olarak osteoporoz saptandı. Metabolik komplikasyonlar sırasıyla hepatosteatoz (7/108) ve hiperlipidemi (4/108) iken, 108 hastanın 3'ünde nörolojik komplikasyon olarak epilepsi saptandı.

SONUÇ: Tedavi modalitelerindeki yeni gelişmeler ile pediatrik ALL'den hayatta kalma oranlarında önemli bir artış olmuştur. Ancak sağ kalanların takibinde geç yan etkilerin insidansı da artmıştır. Çocukluk çağı akut lösemi gelişimi üzerine çeşitli risk faktörlerinin etkisi belirlenmiş olmasına rağmen geç komplikasyonlarla bu faktörlerin ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır. Sekonder maligniteler, nörolojik/nörobilişsel bozukluklar, kardiyotoksikite, endokrin bozukluklar (tiroid/paratiroid disfonksiyonu, gonadal disfonksiyon, boy kısalığı, büyüme geriliği, obezite), kemik bozuklukları (osteopeni, osteoporoz) metabolik bozukluklar (hiperlipidemi, hepatosteatoz) sıklıkla tedaviye ikincil görülen geç komplikasyonlardır. Biz bu çalışma ile pediatrik ALL tedavisi ile ilişkili artan oksidatif stres

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

nedeniyle FGR'li hasta grubunda yan etki sıklığını daha yüksek gözlemledik. Ancak daha geniş popülasyonlu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız, FGR öyküsü olan ALL sağ kalanlarında geç komplikasyon riskini tahmin etmede ve erken korunmada klinisyenlere fayda sağlayacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Al-Mahayri ZN, AlAhmad MM, Ali BR. Long-Term Effects of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy: Can Recent Findings Inform Old Strategies? *Frontiers in Oncology*.2021;11:710163.
2. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*.2014;36(2):86-98.

ANAHTAR KELİMELER: Fetal büyüme geriliği, pediatrik ALL, geç komplikasyonlar

Tablo 1. Fetal büyüme geriliği olan (Grup 1) ve normal gelişimli olan (Grup 2) hastalardaki değişken sayısal verilerin ortalama değerleri ve dağılımı.

	FGR'si olan grup n:48 (44,4%) ortalama±SD	Normal gelişimli grup n:60 (55,6%) ortalama±SD	p
Yaş (yıl)	18,2±5,1	18,8±5,9	0,5
Tanı yaşı	6,5±3,8	7,1±4,5	0,4
Remisyon süresi (yıl)	11,0±5,1	10,8±5,8	0,8
Kilo (kg)	61,0±18,0	60,4±18,1	0,8
Boy (cm)	157,6±14,9	159,2±16,0	0,5
BMI	24,1±4,8	23,5±4,2	0,5
Annenin gebelik yaşı (yıl)	24,9±5,4	24,3±6,3	0,6
Babanın konsepsiyon yaşı (yıl)	29,5±5,0	30,7±6,0	0,2
Annenin gebelikte aldığı kilo (kg)	11,2±9,0	11,1±3,6	0,9

Tablo 2. Fetal büyüme geriliği olan (Grup 1) ve normal gelişimli olan (Grup 2) hastalardaki değişken kategorik verilerin dağılımı.

		FGR'si olan hastalar n:48	FGR'si olan hastalar (%44,4)	Normal gelişimli hastalar n:60	Normal gelişimli hastalar (%55,6)	p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	19	39,6	18	30	0,2
	Erkek	29	60,4	42	70	
Risk grubu	Düşük risk	32	66,7	38	63,3	0,7
	Yüksek risk	16	33,3	22	36,7	
Tedavi protokolü	St. Jude XIII	18	37,5	31	51,7	0,1
	St. Jude XV	30	62,5	29	48,3	
Radyoterapi	Var	10	20,8	9	15	0,4

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

	Yok	38	79,2	51	85	
Sekonder malignite	Var	1	2,1	0	0	0,2
	Yok	47	97,9	60	100	
Annenin içiciliği	sigara Var	8	16,7	15	25	0,2
	Yok	40	83,3	45	75	
Annenin tüketimi	alkol Var	0	0	1	1,7	0,3
	Yok	48	100	59	98,3	
Babanın içiciliği	sigara Var	31	64,6	42	70	0,5
	Yok	17	35,4	18	30	
Babanın tüketimi	alkol Var	3	6,3	7	11,7	0,3
	Yok	45	93,8	53	88,3	
Geç komplikasyonlar	Var	37	77,1	18	30	<0,001
	Yok	11	22,9	42	70	

Tablo 3. Fetal büyüme geriliği olan (Grup 1) ve normal gelişimli olan (Grup 2) hastalarda görülen geç komplikasyonlar

		FGR'si olan hastalar n:48	FGR'si olan hastalar (%44,4)	Normal gelişimli hastalar n:60	Normal gelişimli hastalar (%55,6)	
		n	%	n	%	p
Endokrin komplikasyon	Var	34	70,8	13	21,7	<0,001
	Yok	14	29,2	47	78,3	
Kemik komplikasyonu	Var	16	33,3	2	3,3	<0,001
	Yok	32	66,7	58	96,7	
Metabolik komplikasyon	Var	6	12,5	2	3,3	0,07
	Yok	42	87,5	58	96,7	
Kardiyak komplikasyon	Var	18	37,5	3	5	<0,001
	Yok	30	62,5	57	95	
Nörolojik komplikasyon	Var	1	2,1	2	3,3	0,69
	Yok	47	97,9	58	96,7	

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-08

PEDİATRİK AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİDE TANIDA KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ VARLIĞININ İNDÜKSİYON TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇİĞDEM ÖZDEMİR¹, NİLGÜN EROĞLU², YETER DÜZENLİ KAR², HİLAL SUSAM ŞEN², YİĞİT ŞENOL³, İBRAHİM EKER²

¹AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI, AFYONKARAHİSAR

²AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, AFYONKARAHİSAR

³AFYONKARAHİSAR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

GİRİŞ-AMAÇ: Hematolojik malignitelerde kemik iliği mikroçevresi önemlidir. Bazı hastalarda, lösemi tanısı sırasında kemik iliği fibrozisi saptanır. Pediatrik akut lenfoblastik lösemide (ALL) kemik iliği stromasının önemini araştıran çalışmalar nadirdir. Tanıda kemik iliği fibrozisiyle başvuran ALL'li çocukların çoğunda tedavi sırasında fibrozisin kaybolacağı bilinmektedir, ancak bu sürecin prognoza etkisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Pediatrik ALL hastalarında tanıda kemik iliği fibrozisi varlığının, indüksiyon tedavi yanıtı ile ilişkisinin araştırılarak konu ile ilgili literatüre katkı sağlanması amaçlandı.

MATERYAL-METOD: Ocak 2017 ve Ocak 2022 tarihleri arasında merkezimizde takip ve tedavi edilen, pediatrik ALL'li hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı sırasında kemik iliği aspirasyonu ile eş zamanlı uygulanan kemik iliği biyopsi incelemesinde fibrozis saptanan olgulardaki fibrozisin derecesi, Avrupa konsensusunun raporlama sistemine göre 0-3 arası puanlandı. Tanı kemik iliği biyopsi incelemesi fibrozis derecesiyle hastanın yaşı, tanı beyaz küre sayısı, tanı morfolojik blast yüzdesi, tanı akım sitometrik blast yüzdesi, sekizinci gün mutlak blast sayısı, 15.gün morfolojik blast yüzdesi, 15.gün akım sitometrik blast yüzdesi, 33.gün morfolojik blast yüzdesi, 33.gün akım sitometrik blast yüzdesi arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p=0.05 olarak alındı, verilerin değerlendirilmesinde SPSS 18.0 programı kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 32 pediatrik ALL hastası dahil edildi. Tanıda kemik iliği biyopsi incelemesi fibrozis derecelendirmesine göre hastaların 4'ünde 0 derece (%12,5), 11'inde 1. derece (%34,4), 13'ünde 2. derece (%40,6), 4'ünde de 3. derece (%12,5) fibrozisi vardı. Hastaların demografik bilgileri ve fibrozis dereceleri tablo 1'de, indüksiyon tedavi yanıtları tablo 2'de verilmiştir. Tanıda kemik iliği fibrozis derecesi 0 ve 1 olanlar anlamlı fibrozis yok, 2 ve 3 olanlar anlamlı fibrozis var olarak kabul edilerek iki gruba ayrıldı. Buna göre tanı kemik iliği biyopsi incelemesinde fibrozis olan grup ile olmayan grup arasında hastanın cinsiyeti, yaşı, tanı beyaz küre sayısı, tanı morfolojik blast yüzdesi, tanı akım sitometrik blast yüzdesi, sekizinci gün mutlak blast sayısı, 15.gün morfolojik blast yüzdesi, 15.gün akım sitometrik blast yüzdesi, 33.gün morfolojik blast yüzdesi, 33.gün akım sitometrik blast yüzdesi ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı. Lösemi tipine ve risk grubuna göre de, fibrozis derecesi açısından anlamlı fark saptanmadı. Tanı kemik iliği fibrozis derecesiyle hastanın yaşı, tanı beyaz küre sayısı, tanı morfolojik blast yüzdesi, tanı akım blast yüzdesi, sekizinci gün mutlak blast sayısı, 15.gün morfolojik blast yüzdesi, 15.gün akım sitometrik blast yüzdesi, 33.gün morfolojik blast yüzdesi, 33.gün akım sitometrik blast yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon da saptanmadı. Hastaların 29 tanesi sağdı ve tam remisyonda izlenmekteydi (ortanca tanıdan geçen süre 19 ay; minimum 2 ay, maksimum 53 ay) üç tanesi kaybedilmişti. Hayatını kaybeden bu üç hastanın kemik iliği fibrozisi değerlendirmesinde T- ALL olan ve yüksek risk (HR) olanda 1. derece, B-ALL ve HR olanda 0 derece, B ALL ve orta risk (IR) olanda 3. derece fibrozis vardı. Olgulardan sadece biri standart risk grubunda (SR) idi ve tanıda 2.derece fibrozisi vardı.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SONUÇ: Tanıda yüksek kemik iliği fibrozisi varlığının, kemoterapinin lösemik hücrelere ulaşma kabiliyetini etkileyerek tedavi yanıtını değiştirebileceği düşünülmektedir. Konu ile ilgili literatürde çok az sayıda çalışma vardır ve sonuçları da birbirlerinden farklıdır. Çalışmamızdaki bulgular, pediatrik ALL hastalarında, tanı sırasında kemik iliği fibrozisi varlığının indüksiyon tedavi yanıtı ile bir ilişkisinin bulunmadığını ortaya koymaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: ALL, Pediatrik, Fibrozis, Kemik iliği, İndüksiyon, Yanıt

Tablo 1: Hastaların demografik bilgileri ve fibrozis dereceleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	19	59,4
Kız	13	40,6
Tanı		
B-ALL	22	68,8
Bifenotipik ALL	3	9,4
T-ALL	7	21,9
Risk Grubu		
HR	9	28,1
IR	22	68,8
SR	1	3,1
Fibrozis Dercesi		
0	4	12,5
1	11	34,4
2	13	40,6
3	4	12,5

Tablo 2: Hastaların indüksiyon tedavi yanıtları

	Ort.±Ss.	Ortanca	min-maks
Tanı Yaşı	6,81±4,99	4,50	2,00-18,00
Tanıda Beyaz Küre Sayısı	74578±176638	15960	1000-860000
Tanıda Blast Oranı (Akım Sitometri)(%)	79,19±19,18	85,00	29,00-99,00
Tanıda Blast Oranı (Kemik İliği)(%)	92,28±6,79	95,00	70,00-99,00
8.Gün Beyaz Küre Sayısı	42678±158182	1930	900-750000
8.Günde mutlak blast sayısı	696±1424	300	0-7700
15.Gün Blast Oranı (Kemik İliği)(%)	10,41±17,16	2,00	0,00-60,00
15.Gün Blast Oranı (Akım Sitometri)(%)	10,63±18,11	2,54	0,00-68,00
33. Gün Blast Oranı (Kemik İliği)(%)	1,75±1,62	1,00	0,00-8,00
33. Gün Blast Oranı (Akım Sitometri)(%)	4,54±9,21	0,89	0,00-33,30

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-09

T HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OLGULARINDA ABERRAN EKSPRESYONLARIN İNCELENMESİ

ÇİĞDEM ÖZDEMİR¹, YETER DÜZENLİ KAR², NİLGÜN EROĞLU², MERVE ŞAHİN¹, İBRAHİM EKER²

¹AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI, AFYONKARAHİSAR

²AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, AFYONKARAHİSAR

GİRİŞ: T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL), T-hücrenin olgunlaşma basamaklarından bir aşamasında durması sonucu oluşan agresif bir malignensidir. Pediatrik ALL vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (1). T-ALL vakalarında immunofenotiplik olarak CD1a, CD2, CD3, sitoplazmik-CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 gibi T-hücreye spesifik markerlar yanında CD33, CD34, CD56, CD117 gibi myeloid, CD19 gibi B lenfoid aberran ekspresyonlar da görülebilmektedir (2). Çalışmamızda; T-ALL tanısı konulan hastalarımızın aberran immun marker ekspresyonları ve bu markerların prognozla ilişkisi araştırıldı.

MATERYAL-METOD: Ocak 2017-2022 tarihleri arasında merkezimizde T-ALL tanısıyla takip edilen 10 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanıdaki beyaz küre sayısı, sekizinci gün steroide yanıt durumu, 15. ve 33. gün kemik iliği morfolojik değerlendirmeleri ile tanı anı flowsitometrik ve kemik iliği biyopsisi ile saptanan immünofenotipik markerlar değerlendirildi. Hastaların risk sınıflaması ve tedavileri ALLIC-BFM-2009 protokolüne göre yapıldı (3). Flow sitometride T-ALL immunofenotiplendirme panelinde CD45, yüzey CD3, sitoplazmik-CD3, CD2, CD7, CD5, CD4, CD8, CD10, CD38, CD19, CD123, CD34, CD117, CD99, CD1A, TdT, CD33, CD14, CD20, CD22, CD56, TCR antikoları kullanıldı. Kemik iliği biyopsisinde MPO, CD3, CD19, CD14, TdT, CD34, CD117, CD22, CD10, CD20, CD79A, PAX5, CD56, CD33, CD4, CD8, CD1a, CD99, CD5,CD2, CD7 antikoları kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya on pediatrik T-ALL hastası dahil edildi, yaşları mean±std 8.6± 4.78 (3-17 yaş), hastaların ikisi (%20)'i kız, sekizi (%80) erkekti. Tanıdaki beyaz küre sayısı 30279/mm³±50312/mm³ (3000-548000/mm³) idi. Hastaların 6'sı (%60) sekizinci gün steroid yanıtı olmadığından HRG'e (high risk grubu) alındı. On beşinci gün kemik iliği değerlendirmesinde beş hastanın kemik iliği M1 (blast<%5), iki hastanın M2 (blast %5-25), üç hastanın M3 (blast>%25) idi. On beşinci günde M3 kemik iliği saptanan üç hasta sekizinci günde de steroid yanıtı olmadığından hastalardı. Otuz üçüncü gün yanıt değerlendirilmesinde bir hastada M2, sekiz hastada M1 kemik iliği saptandı (Tablo-1). Yedi hastanın tanı anında mediasten kitlesi mevcuttu, altısının indüksiyon sonunda mediasten kitlesi tama yakın regrese oldu. Tablo 1'de tanı anında CD117 aberran ekspresyonu olan hastanın, indüksiyon sonunda mediasten kitlesi regrese olmadı, damar invazyonu olduğundan tamamı çıkarılamadı, rezidü kitlesi kalan olguya Nelarabin ile köprü tedavi uygulanarak HSCT yapılması planlandı. CD19 aberran ekspresyonu saptanan beş yaş erkek olgumuzun tedavisi IRG (intermediate RG) kolunda devam etmektedir. CD56 aberran ekspresyonu saptanan 13 yaş kız hastamızın tedavisi IRG kolunda devam ederken reindüksiyon fazında sepsis nedeniyle kaybedildi (Tablo-2). HRG iki hastaya tam uyumlu kardeş donörden nakil yapıldı, her ikisi de nakil sonrası bir yıllarını doldurdu, kimerizmleri %100, tam remisyonda olarak izlenmektedirler. HRG olan hastalarımızdan birisi 33. günden sonra tedavisini başka bir merkezde devam etmek üzere ayrıldı, birisi konsolidasyon fazında sepsis ve abondan GİS kanama nedeniyle kaybedildi, iki T-ALL HRG hastamız da HSCT'ye alınmak üzere kemoterapileri devam etmektedir (Tablo-1).

TARTIŞMA: Lösemilerde, aberan ekspresyonlar genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilse de, nöks-refrakter hastalarda tedavide hedef marker olarak kullanılabilirler. Hastalarımızdan birinde CD56, birinde CD117, birinde CD19 aberran ekspresyon saptandı. CD56 ekspresyonunun kemoterapiye yanıtızlıkla ilişkili olduğu (2), CD117 ekspresyonunun FLT3 mutasyonuna sıklıkla eşlik ettiği bu nedenle

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

kötü prognostik faktör olduğu (4), CD19 ekspresyonunun refrakter ve relaps olgularında CAR-T-cell tedavisinde hedef hücre olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (5).

Biz çalışmamızda aberran ekspresyonlarla prognoz arasında bir ilişki tespit edemedik, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır

ANAHTAR KELİMELEER: aberran ekspresyon, çocuk, immunfenotip, lösemi, T-ALL

Tablo 1: Hastalarımızın yaş, cinsiyet, tanı anı beyaz küre, sekizinci, 15. Ve 33. gün tedavi yanıtları ile prognozları

Hasta	Cinsiyet	Tanı anı yaş (yıl)	Tanı anı beyaz küre (/mm ³)	Sekizinci gün steroid yanıtı (periferik yaymada blast <1000/mm ³ = tam yanıt)	15. gün kemik iliği morfolojik değerlendirme	33. gün kemik iliği morfolojik değerlendirme	Prognoz
1	erkek	17	3000	>1000	M3	M2	Konsolidasyon fazında sepsis ve abondan GIS kanma nedenli eksitus
2	erkek	10	44430	>1000	M1	M1	Nelarabin köprü tedavisi ile tam uyumlu kardeş donörden HSCT hazırlık aşamasında
3	erkek	12	22000	<1000	M1	M1	Tedavi sonrası 2 yılı tamamladı, remisyonda
4	erkek	3	58180	<1000	M1	M1	Konsoliasyon fazında tedavisi devam ediyor
5	kız	13	5120	<1000	M1	M1	Reindüksiyon fazında sepsis nedenli kaybedildi
6	erkek	4	260000	>1000	M3	M1	Başka bir merkezde tedavisine devam ediyor
7	erkek	3	548000	>1000	M3	M1	Nakil sonrası +13. Ayda, remisyonda kimeriz m, %100,
8	erkek	11	71850	>1000	M2	M1	Nakil sonrası +14. Ayda, remisyonda kimeriz m, %100,

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

9	kız	8	102000	<1000	M1	M1	Tedavi sonrası 10 ayı tamamladı, remisyonda
10	erkek	5	128000	>1000	M2	İndüksiyon fazı 20. günde devam ediyor.	

Tablo 2: Hastalarımızın kemik iliği aspirasyonu Flow Sitometrik ve kemik iliği biyopsisi antijen ekspresyonları

Hasta	Flow Sitometri, (+) Antijen ekspresyonu	Flow Sitometri aberran ekspresyon saptanan markerlar	Kemik iliği biyopsisi aberran ekspresyon saptanan markerlar
1	CD45,cCD3,CD3,CD7,CD38,CD5,CD1A,CD99,CD2,CD4,CD8,TdT	(-)	(-)
2	CD45,cCD3,CD3,CD7,CD38,CD5,CD1A,CD99,CD2,CD4,CD8,CD10,TdT	CD117	CD117
3	CD45,cCD3,CD3,CD7,CD38,CD5,CD1A,CD99,CD2,CD4,CD8,TdT	(-)	(-)
4	CD45,cCD3,CD7,CD38,CD5,CD1A,CD99,CD2,CD4,CD8,TdT	(-)	CD19
5	cCD3,CD7,CD38,CD5,CD10,CD1A,CD99,CD4,CD8,TdT	CD56	(-)
6	CD45,CD34,cCD3,CD3,CD7,CD38,CD5,CD1A,CD2,CD8,CD10,TdT	(-)	(-)
7	CD45,cCD3,CD7,CD38,CD5,CD1A,CD99,CD2,CD4,CD8,TdT	(-)	(-)
8	CD45,cCD3,CD7,CD38,CD5,CD2,CD4,CD8,TdT,TCRab	(-)	(-)
9	CD45,cCD3,CD7,CD38,CD5,CD2,CD4,CD8,CD10	(-)	(-)
10	CD45,cCD3,CD3,CD7,CD38,CD5,CD99,CD2,CD8	(-)	(-)

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-10

PEDİATRİK AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULARIN, AKIM SİTOMETRİK BULGULAR İLE KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇİĞDEM ÖZDEMİR¹, YETER DÜZENLİ KAR², NİLGÜN EROĞLU², YİĞİT ŞENOL³, İBRAHİM EKER²

¹AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI, AFYONKARAHİSAR

²AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, AFYONKARAHİSAR

³AFYONKARAHİSAR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

GİRİŞ-AMAÇ: Akım sitometri tetkiki pediatrik akut lenfoblastik lösemnin (ALL) immünofenotiplendirilmesinde tercih edilen yöntemdir. Bununla birlikte akım sitometri imkanlarının olmadığı ve/veya dry tap denilen kemik iliği aspirasyon işleminin başarılı bir şekilde yapılamadığı durumlarda, ALL tanısı ve immünofenotiplendirmesi için kemik iliği biyopsi örneklerinin immünohistokimyasal boyanması kullanılabilir. Ayrıca morfolojik özelliklerin tanımlanması, retrospektif analiz imkânı sağlaması ve maliyet etkinliği, immünohistokimyasal incelemelerin diğer avantajlarıdır. Merkezimizde pediatrik ALL olgularının immünofenotipleri, eş zamanlı uygulanan kemik iliği aspirasyonu ve kemik iliği biyopsi işlemlerinden elde edilen örneklerle yapılan, akım sitometrik ve immünohistokimyasal çalışmaların birlikte değerlendirilmesiyle ortaya konmaktadır. Literatürde pediatrik ALL hastalarında, akım sitometrik bulguların, immünohistokimyasal bulgularla korelasyonunu değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmayla pediatrik ALL hastalarında, eş zamanlı uygulanan kemik iliği aspirasyonu ve kemik iliği biyopsi işlemlerinden elde edilen örneklerle yapılan akım sitometrik ve immünohistokimyasal analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirilerek, antikor ekspresyon oranları arasındaki uyum araştırılmıştır.

MATERYAL-METOD: Ocak 2017 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen, ALL tanılı hastaların tanı sırasındaki verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ilk tanı sırasında eş zamanlı uygulanan kemik iliği aspirasyonu ve kemik iliği biyopsi işlemlerinden elde edilen örneklerle yapılan, akım sitometrik ve immünohistokimyasal çalışmalarda ortak çalışılan antikorların ekspresyon oranları arasında kappa uyum analizi yapıldı. Kappa değeri 1 tam uyum, 0,81-1 arası çok iyi düzeyde uyum, 0,61-0,80 arası iyi düzeyde uyum, 0,41-0,60 arası orta düzeyde uyum, 0,21-0,40 arası düşük düzeyde uyum, 0,00-0,20 arası zayıf uyum, <0,00 ise çok zayıf uyum olarak yorumlandı. p değeri < 0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya 23'ü prekürsör B-ALL (BCP-ALL), 5'i T-ALL tanılı toplam 28 hasta dahil edildi. BCP-ALL tanılı çocukların 16'sı erkek 7'si kızdı. T-ALL tanılı çocukların 4'ü erkek 1'i kızdı. BCP-ALL tanılı çocukların yaşlarının ortanca değeri 7 yıl idi (2-17 yıl). T-ALL tanılı çocukların yaşlarının ortanca değeri ise 8 yıl idi (3-14 yıl). BCP-ALL tanılı çocukların kemik iliği aspirasyon örnekleriyle yapılan akım sitometrik immünofenotiplendirmede ve kemik iliği biyopsi örnekleriyle yapılan immünohistokimyasal immünofenotiplendirmede MPO, CD79A, CD14, CD3 ekspresyonları aynıydı; CD19, CD7, CD117, CD33, CD 56, CD34 ekspresyonları açısından çok iyi uyum; CD20 ekspresyonları açısından iyi uyum, CD10 ekspresyonları açısından orta uyum saptandı (Tablo 1). T-ALL tanılı çocukların kemik iliği aspirasyon örnekleriyle yapılan akım sitometrik immünofenotiplendirmede ve kemik iliği biyopsi örnekleriyle yapılan immünohistokimyasal immünofenotiplendirmede CD20, CD19, CD14, CD79a, MPO, CD22 ekspresyonları aynıydı; CD2, CD10, CD34 ekspresyonları açısından çok iyi uyum saptandı (Tablo 2).

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SONUÇ: Vakaların hem akım sitometrik hem de immünohistokimyasal immünofenotiplendirme sonuçları, literatür bilgileriyle uyumluydu ve örtüşmekteydi. Çalışmamız literatürde konu ile ilgili hem pediatrik ALL'lerde yapılan ilk çalışma olması, hem de en çok antikor çeşidinin her iki yöntem ile de karşılaştırıldığı ilk çalışma olması açısından ayrı bir öneme sahiptir. Elde ettiğimiz sonuçlar akım sitometri imkânı olmadığı ve/veya kemik iliği aspirasyonu işleminin başarısız olduğu durumlarda, kemik iliği biyopsi örnekleriyle yapılan immünohistokimyasal immünofenotiplendirmenin pediatrik ALL vakalarının tanısında güvenle kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Pediatrik, ALL, İmmünohistokimya, Akım Sitometri, Korelasyon

Tablo 1: BCP-ALL'de akım sitometri ve immünohistokimya uyum düzeyi

ANTİKOR	KAPPA DEĞERİ	UYUM DÜZEYİ	P DEĞERİ
CD19	1,000	ÇOK İYİ	0,000
CD10	,465	ORTA	0,008
CD20	,796	İYİ	0,000
CD34	,862	ÇOK İYİ	0,000
CD7	1,000	ÇOK İYİ	0,002
CD117	,832	ÇOK İYİ	0,000
CD33	,893	ÇOK İYİ	0,000
CD56	1,000	ÇOK İYİ	0,000

Tablo 2: T-ALL'de akım sitometri ve immünohistokimya uyum düzeyi

ANTİKOR	KAPPA DEĞERİ	UYUM DÜZEYİ	P DEĞERİ
CD2	1,000	ÇOK İYİ	0,025
CD10	1,000	ÇOK İYİ	0,025
CD34	1,000	ÇOK İYİ	0,025

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-11

TÜRK PEDIATRİK HEMATOLOJİ DERNEĞİ AKUT MALİGNİTELER ALT ÇALIŞMA GRUBUNUN LÖSEMİ MERKEZLERİNİ VE HEKİM UYGULAMALARINI DEĞERLENDİRME ANKETİ

ALİ FETTAH¹, NEŞE YARALI², HALE ÖREN³, ADALET MERAL GÜNEŞ⁴

¹SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ KLİNİĞİ, ANKARA

²YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ KLİNİĞİ, ANKARA

³DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PEDIATRİK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, İZMİR

⁴ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PEDIATRİK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, BURSA

GİRİŞ: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) yönetiminde görülen gelişmelere bağlı olarak beş yıllık sağkalım oranları %80-%90'ı aşmıştır. Tedavi başarısının artmasındaki en önemli faktörler; riske uygun tedavi uygulamaları, standardize araştırma protokolleri, laboratuvar altyapısının gelişmiş olması ve minimal kalıntı hastalığının izlemi sayılabilir. Diğer taraftan lösemi tedavisi yapan merkezlerin laboratuvar alt yapısı ve yeni tedavi seçeneklerine ulaşımı sağkalım oranlarını direkt olarak etkilemektedir. Düşük ve orta ölçekli ekonomik altyapısı bulunan ülkelerde görülen yüksek tedavi ilişkili ölüm oranları ve relaps riski nedeniyle sağkalım oranları gelişmiş ülkelere göre daha düşük kalmaktadır. Bu anket çalışması ile ülkemizde ALL tedavi ve takibi yapan merkezlerin altyapı ve laboratuvar hizmetlerinin durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Ülkemizde akut lösemi tedavi ve takibi yapan çocuk hematoloji merkezlerinin altyapı ve laboratuvar hizmetlerinin durumunun belirlenmesi ve lösemi tedavisinin standartlarının geliştirilmesi amacıyla Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) Akut Maligniteler Alt Çalışma Grubu tarafından Google Forms kullanılarak anket formu hazırlandı ve TPHD üyelerine mail yoluyla gönderildi. Anket formunu yanıtlayan 67 katılımcının sonuçları değerlendirildi.

BULGULAR: Lösemi tedavisi yapan katılımcıların tümü periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon (KİA) yayma boyaması yaptığını ve %97'si değerlendirmeleri kendisi yorumladığını bildirdi. Katılımcıların hepsi kemik iliği aspirasyon biyopsisi (KİB) yapabiliyorken, %7,5'i KİB değerlendirmelerini başka patoloji merkezinde yaptırıyordu. Lösemi tanısı için katılımcıların %70'i KİA, %30'u hem KİA hem de KİB yöntemlerini kullanıyordu. KİA değerlendirmesinde, katılımcıların %41,8'i en az 100 hücre, %25,4'ü 200 hücre, %32,8'i ise 500-100 hücre saydığını belirtti. Katılımcıların %71,6'sı blast yüzdesi hesaplarken tüm çekirdekli hücreleri sayıma dahil ederken %28,4'ü eritroid seriyi sayım dışı bıraktığı görüldü. ALL'de lösemi tanısı için katılımcıların %67,1'si %25, %28,4'ü %20, %4,5'i %30 sınır değerini kullanıyorlardı. Katılımcıların %88'i ALLIC BFM 2009, %6'sı COG, %3'ü ALLIC BFM 2002, %3'ü AIEOP BFM 2017 protokolünü uyguluyorlardı. Ankete katılanların tümü ALL tanısında kemik iliği örneği kullanarak akım sitometri uygularken, %15'i hizmet satın alma yöntemi ile başka bir merkeze testlerini gönderiyordu. Akım sitometri tetkiki yapanların %58,2'sinin akreditasyon sertifikası vardı. Katılımcıların 53'ü (%79,1) minimal kalıntı hastalığı (MRD) için test yaparken, 50'si (%94,3) akım sitometri, üçü (%5,7) moleküler genetik yöntemini kullanıyordu. Ankete katılanların %82,2'i 15. gün, %64,2'si 33. gün, %50,7'si 78. gün veya 96. gün MRD takibi yapıyordu. Diğer taraftan katılımcıların %89,5'i santral sistemi tutulumunu değerlendirmek için BOS biokimya incelemesi, hücre sayımı ve sitosantrifüj ile hücre boyama olmak üzere üç yöntemi, %9'u sitosantrifüj ile hücre boyama, %1,5'i ise sadece hücre sayımını kullanıyordu. Kırk altı (%68,7) katılımcı BOS hücre sayımını kendisi yaparken, 21'i (%32,3) kendisi değerlendirmiyordu. Katılımcıların hepsi ALL tanısında sitogenetik ve moleküler genetik testlerini kullanıyordu ve %34,3'ü hizmet satın alma yöntemi ile testlere ulaşıyordu. Elli dokuz katılımcı (%89,4) metotreksat ilaç düzeyine bakabiliyorken, %18,8'i anlaşmalı laboratuvara testlerini gönderiyordu.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Ankete katılanların 36'sı (%53,7) ALL tedavisi için yetkin olduğunu, 29'u (%43,3) yetkin olduğunu ancak daha iyi koşulların geliştirmesi gerektiğini, ikisi (%3) ise yetkin olmadığını düşünüyordu.

TARTIşMA VE SONUÇ: Bu çalışmanın sonucunda akım sitometri ve genetik testlerin uygulandığı laboratuvarlar başta olmak üzere teknolojik altyapının güçlendirilmesi ve tüm merkezlerde standardize edilmesi veya bu konuda özelleştirilmiş merkezlerin kurulması için sağlık uygulamalarında yeni bir yapılanmaya ihtiyaç olduğunu ve lösemi konusunda hekimlerin eğitimlerinin devam etmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anketimize katılan tüm hekimlerimize teşekkür ederiz.

ANAHTAR KELİMELEER: akut lösemi, standardizasyon, akım sitometri, sitogenetik, moleküler genetik

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-12

AKUT LÖSEMİ TEDAVİSİ SIRASINDA HASTALARIMIZDA GELİŞEN COVID-19 ENFEKSİYONLARININ KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARI

HÜLYA KANGAL ŞİMŞEK¹, CANAN ALBAYRAK¹, ÜNSAL ÖZGEN¹, EMİNE HAFİZE ERDENİZ², OĞUZ SALİH DİNÇER¹

¹ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ BİLİM DALI, SAMSUN

²ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENFEKSİYON BİLİM DALI, SAMSUN

Koronavirüsler, zarflı RNA virüsleridir. SARS-CoV-2 ise yeni bir koronavirüstür. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu genellikle hafif seyretmekle birlikte, özellikle bağışıklığı zayıflamış lösemili çocuklarda hayatı tehdit edebilir. Hedef organ akciğerdir ve çoklu organ yetmezliğine neden olan ciddi bir inflamatuvar yanıtı neden olabilmektedir. COVID-19 salgını sırasında, lösemili çocuklarda, özellikle kemoterapi nedeniyle kemik iliğinin baskılandığı dönemde, COVID-19 enfeksiyonu kliniği daha ağır seyredebilir. Altta yatan kanser türü, kanserin remisyon durumu veya kök hücre nakli yapılmış olması gibi faktörler de enfeksiyona cevabı etkileyebilir. Nötropenik ateşli hastalarda, standart ve kanıtlanmış tedavilerin yanı sıra, COVID-19 için şüpheli hastalarda olduğu gibi tüm testler ve tedaviler çok hızlı ve uygun bir şekilde uygulanmalıdır.

Merkezimizde, Mart 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında yoğun kemoterapi dönemindeki lösemi tedavisi gören dokuz hastaya COVID-19 tanısı konuldu ve bu hastalar yatarak takip edildi. İki hastamız delta varyantı pozitif idi. Delta pozitif olan olgularımızda iki negatif PCR saptanmasına karşın verilen kemoterapi sonrasında PCR tekrar pozitif saptandı. Öksürük (%63), ateş (%54) en sık görülen semptomdu. Sadece bir olgu asemptomatikti (%11). Hastaların laboratuvar bulguları tablo 1 de özetlenmiştir. Yedi olguya (%77) altta yatan immunsuprese durumları ve klinikleri değerlendirilerek geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. İki olgu protokolleri gereği steroid tedavisi almakta idi. İki olguya multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS C) tanısı, iki olguya da septik şok nedeni ile steroid tedavisi uygulandı. Ateşi olan vakaların ortalama ateş süresi 3,8 gün idi. Eş zamanlı kültür üremelerine bakıldığında, kan kültürlerinde bir olguda enterococcus faecalis, bir olguda da trakeal aspirat kültüründe aspergillus fumigatus üremesi saptandı. Hastalarımızın beş tanesinde oksijen ve solunum desteği ihtiyacı oldu. İki hastamızda tiflit bulguları gelişti. Tiflitli hastalarımızın her ikisinde de invazif mantar enfeksiyonu saptandı. Mikrobiyolojik incelemeleri mukormikozis ile uyumlu idi. Bu vakalardan birisi AML M3, sepsis, MIS-C ve mukormikozis nedeni ile kaybedildi. Altı hastanın ciddi bir komplikasyon gelişmeden tedavileri tamamlandı. Covid PCR negatifleşme süresine bakıldığında, ortalama 26,3 gün idi. (Ortanca 15 gün) Bu dönemde tüm olgularımızın kemoterapisi aksadı. Ortalama gecikme süresi 18,7 gün idi. Olgularımızın hiçbirinde yakın dönemde hastalık progresyonu gelişmedi.

MIS-C; toksik şok sendromu ve Kawasaki sendromu gibi farklı bozukluklara benzeyen klinik bulguları olan ve çocuklarda giderek daha fazla tanımlanan bir inflamatuvar süreçtir. Mukormikoz, lokal veya sistemik invazyon olarak ortaya çıkabilen, yaşamı tehdit eden bir mantar enfeksiyonudur. COVID-19 döneminde, mukormikozis için yüksek doz steroid kullanımı ve diyabet gibi immünosupresyon durumları başlıca ilişkili risk faktörleridir. Literatüre de baktığımızda lösemili hastalarda kemoterapiye bağlı immünosupresyona rağmen MIS C gelişen vakalar ve enfeksiyon sonrasında mukormikozis bildirilen vakalar mevcuttu.

Lösemi hastalarında COVID-19 nedeni ile tedavi gecikmesini önlenmesi için izolasyon önlemlerinin uygulanması ve bulaş konusunda farkındalığın artırılması önemlidir. Kanserli olgularda COVID-19 enfeksiyonuna bağlı ciddi komplikasyon oranının düşük olduğu belirtilen yayınlara karşın bu hastalarda da MIS-C gelişebileceği akılda tutulmalı ve mukormikozis açısından COVID-19 geçirmiş her vaka titizlikle takip edilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: COVID-19, lösemi, MIS-C, mukormikozis

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Hastalarımızın Laboratuvar Bulguları

Vaka	BK	ANS	Hemoglobin	Trombosit	D-Dimer	Troponin	CRP
1A	3840	1140	11,5	230000	Normal	Normal	36
2	3360	2180	11,4	36000	Normal	Normal	18
3	2290	800	13,7	157000	Normal	Normal	35
4	980	550	8,5	55000	Normal	Normal	48
5A	6250	1220	10,9	37000	Normal	Normal	58
6	2330	1510	9,5	43000	Yüksek	Yüksek	149
7	200	10	10	64000	Normal	Normal	63
8	1500	1520	7,5	120000	Normal	Normal	77
9	850	350	8,2	55000	Normal	Normal	85
5B	650	330	7,2	42000	Yüksek	Yüksek	9
1B	1160	560	7,5	13000	Normal	Normal	18

(BK: beyaz küre sayısı / μ L, ANS: mutlak nötrofil sayısı / μ L, Hemoglobin g/dl, Trombosit: / μ L, CRP: c reaktif protein mg/L) * 1B ve 5B vakalardaki değerler 1. ve 5. vakaların ikinci kez tekrar pozitif saptandığı döneme aittir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-13

2010-2020 YILLARI ARASINDA TEDAVİSİ TAMAMLANMIŞ REMİSYONDAKİ PEDIATRİK AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİ TANILI 110 HASTANIN TEDAVİ İLİŞKİLİ KARDİYOLOJİK KOMPLİKASYONLARININ GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

KENAN TURGUTOĞLU, AYŞE CEYDA ÖREN, EMRE KIYMIK, ESRA PEKPAK ŞAHİNOĞLU, SİNAN AKBAYRAM

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI

Çocukluk çağında meydana gelen ölümlerin en sık nedenlerinden biri de çocukluk çağı kanserleridir. En sık görülen çocukluk çağı malign hastalığı ise akut lenfoblastik lösemi (ALL)' dir. Lösemi tedavisindeki gelişmeler sonucu 5 yıllık sağ kalım oranı %90' lara ulaştı. Sağ kalım oranlarındaki artış ile birlikte gerek hastalığın seyri gerekse daha yoğun ilaç tedavisi nedeniyle erken ve geç dönemde bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Çocukluk ALL hastalarından hayatta kalanlar, özellikle antrasiklin tedavisinden sonra, konjestif kalp yetmezliği, kalp kapakçığında anormallikler, miyokard infarktüsü (MI) ve endokardit dahil olmak üzere tedavilerinin geç kardiyotoksik etkilerinin gelişme riskiyle karşı karşıya kalmaktadır. Hastalık riski doza bağlı olup kümülatif antrasiklin dozları 500mg/m²' nin altında olan hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişme riski ≤ %10 ve kümülatif antrasiklin dozları 600mg/m²' nin üstünde olan dozlar için konjestif kalp yetmezliği gelişme riski %36 olmaktadır. Ayrıca, tedaviye bağlı konjestif kalp yetmezliği riskinin, tedavi sırasındaki yaş (<5 yaş), kadın olma, önceden var olan kalp hastalığı ve eş zamanlı mediastinal RT gibi klinik faktörlerle değiştiği bulunmaktadır. Antrasiklinin 300 mg/m²' lik kümülatif dozlarda uygulandığı durumlarda, 20 yılda kalp yetmezliği riskinin yaklaşık %10 olduğu, ancak 300 mg/m²' den daha az dozlarda uygulandığı durumlarda, riskin %0,5' e düştüğü var sayılmaktadır. Antrasiklinlere bağlı geç dönemde semptomatik aritmi, konjestif kalp yetersizliği ve ani ölüm gelişme riski mevcuttur. ALL tedavisi almış olan hastaların %75' inde, tedavi bitiminden itibaren 1-15 yıllık izlemleri süresince sol ventriküler ard yükünde ilerleyici artış veya kontraktilitede azalma tespit edilmekte olup bunun da en önemli belirleyicilerinin kümülatif antrasiklin dozu ve küçük yaş (<4 yaş) olduğu gösterilmektedir.

HASTALAR VE YÖNTEM: Bu araştırmada, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı 1 Ocak 2010-1 Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran ve ALL tanısı konulup tedavi kesimi yapılan 110 hastanın poliklinik dosyalarında kayıt altına alınan kardiyolojik tetkikleri (ön-arka akciğer grafisi elektrokardiyografi, ekokardiyografi, holter EKG, tansiyon holter ve kan tetkikleri (Troponin-I, NT-proBNP, kreatin kinaz, ferritin, CRP, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, homosistein) retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamız kapsamında incelenen remisyondaki 110 ALL hastasının yaş ortalaması 12,12±4,5 yıl (5- 24 yıl) iken, %55,5'i (n=61) erkek ve %47,1'i (n=49) kız, %19,1'i (n=21) SRG, %61,8'i (n=68) IRG ve %18,2'si (n=20) HRG idi. Hastaların %51,9' unun (n=57) kraniyal radyoterapi almış olduğu ve %48,1' inin (n=53) kraniyal radyoterapi almadığı, 5 hastada (%4,5) holter EKG bulgusu, 16 hastada tedavi sonrası (%14,5) anormal ekokardiyografi bulgusu, 3 hastada tedavi sonrası (%2,7) artmış kardiyotorasik oran (KTO) bulunduğu, serum pro-BNP düzeyi 9 hastada (%9,1) ve serum CK 10 hastada (%9,1) yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız kapsamında incelenen ALL hastalarının tedavi öncesi KTO ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Ancak KTO çekim sırasındaki kasete olan uzaklığa, inspiryum veya ekspiryum filmi olmasına ve ölçümü yapan kişinin öznelliğine bağlı etkilenebileceğinden nesnel bir veri olarak kabul etmek uygun

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

olmamaktadır. Diğer parametreler açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

SONUÇLAR: Tedavi esnasında yoğun kemoterapi alan ALL hastaları, tedavi altındayken ve tedavi süresi tamamlandıktan sonra kardiyotoksisite açısından yakından izlenmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: lösemi, yan etki, kardiyotoksisite

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-14

AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA VINKRİSTİN NÖROPATİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HİLAL BETÜL CAMIZCI¹, HÜSEYİN TOKGÖZ², AYŞE ŞİMŞEK², ÜMRAN ÇALIŞKAN³, HÜSEYİN ÇAKSEN⁴, FİGEN GÜNEY⁵

¹NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI AD, KONYA

²NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ BD; KONYA

³KTO ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI AD, KONYA

⁴NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK NÖROLOJİ BD, KONYA

⁵NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ AD, KONYA

AMAÇ: Vinkristin ilişkili nöropati (VİN), vinkristinin en sık görülen ve doz kısıtlamayı gerektiren yan etkisidir. VİN'in risk faktörleri, önleme ve tedavi seçenekleri, aydınlatılması gereken önemli noktardır. Bu çalışma ile, kliniğimizde tedavi gören akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı hastaların dosya kayıtları, VİN açısından değerlendirilerek literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

METOD: Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında takip edilen ALL tanılı hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Klinik ve/veya elektrofizyolojik olarak VİN tanısı alan hastalar ve VİN gelişmeyen hastalar olmak üzere iki grup oluşturuldu. Gruplar demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı. Nöropati şiddeti Ulusal Kanser Enstitüsünün yaygın görülen yan etkiler için ortak terminoloji ölçeğine (CTCAE) göre derecelendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS programı kullanıldı ve $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Hasta grupları arasında demografik özellikler, vücut kitle indeksi, immünolojik tanı, risk grubu açısından anlamlı fark saptanmadı. VİN gelişen grupta gelişmeyen gruba göre, ALL tanısı anında genetik mutasyon saptanma oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). VİN'de görülen en sık semptom yürüme güçlüğü; en sık gözlenen fizik muayene bulgusu alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinin azalmasıydı. En sık saptanan patolojik EMG bulgusu alt ekstremitelerde mikst tip polinöropatidydi (%14,06). VİN'in, ortalama $4,45 \pm 2,77$ doz vinkristin sonrası ve ortalama $6,68 \pm 4,15$ mg/m² vinkristin dozundan sonra geliştiği saptandı. Nöropati süreleri ve verilen nöropati tedavileri arasında anlamlı fark saptanmadı. VİN gelişen hastaların %9,4'ünde kranial sinir paralizisi görüldü. **SONUÇ:** Bu çalışmada, ALL mutasyonu varlığında VİN olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Ancak, bu ilişkiyi doğrulamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylelikle, tanımlanan risk faktörleri sayesinde VCR tedavisi kişiselleştirilip VİN'in önlenmesi sağlanacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: ALL, Pediatrik VİN, vinkristin, vincristin nöropatisi, VİN,

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-15

AKUT LÖSEMİDE YOĞUN KEMOTERAPİ UYGULAMALARININ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜLER ÜZERİNE ETKİSİ

SELİME AYDOĞDU

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Hematolojik maligniteli hastaların tedavisindeki gelişmelerle sağ kalım oranları son 50 yılda hızla artmıştır. Bununla birlikte hala hastalık ve tedavi ilişkili mortalite ve morbidite önemli sorun olmaya devam etmektedir. Beslenme durumu ve hastaların antropometrik parametrelerindeki değişikliklerin hastalık seyrine etkisi birçok araştırmada değerlendirilmiştir. Bu yazıda kliniğimizde akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloid lösemi (AML) tanılıları ile izlediğimiz 48 hastanın tanı anında alınan antropometrik ölçüleri ile yoğun kemoterapi sonrası idame veya kök hücre nakli öncesinde alınan ölçümlerini karşılaştırdık. Hastalarımızda kemoterapinin beslenme durumu üzerine etkisini değerlendirdik.

MATERYAL-METOD: Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji kliniğinde Şubat 2015-Kasım 2021 tarihleri arasında ALL ve AML tanısı almış 48 hastanın dosyası yasal velilerinden bilgilendirilmiş onam alınarak retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların tanı anında ve idame tedavisi veya kök hücre nakli öncesinde ölçülen boy, kilo, vücut yüzey alanı (VYA) ve vücut kitle indeksi (BMI) değerleri kaydedildi. Değerler standart persentil çizelgelerine göre sınıflandırıldı. Tüm parametreler birbiri ile karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi IBM-SPSS programı ile yapıldı.

BULGULAR: Yaşları 1-18 arasında değişen (ortalama 7.61 ± 5.36) 21'i kız (%43,8), 27'si erkek (%56,3) toplam 48 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların tanı anında kaydedilen kilo, boy, vücut yüzey alanı ve BMI değerleri ve bu değerlerin yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş persentil skalalarındaki karşılıkları ile idame tedavisi başlangıcı veya kök hücre nakli öncesinde kaydedilen aynı değerleri karşılaştırıldı (Tablo1). İzlem süresi 199 ± 28 gün olarak hesaplandı. Hastaların 40'ı ALL (%83,3), 8'i AML (%16,7) tanılı idi. On iki hastaya kök hücre nakli yapıldı, 2 hasta eks oldu. Çocukların normal büyüme gelişme ve kilo alma potansiyelleri değişiklik gösterdiğinden idame tedavisi/kök hücre nakli öncesi alınan değerler yeni yaşlarına uyan persentillere göre düzenlendi. Gelişim sürecine uygun olarak boy, kilo ve VYA'da artış saptandı ($p < 0.01$). Kilo artışı normal kabul edilse de persentilde artış saptanması çocukların obesiteye eğilimi oldukları şeklinde yorumlandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası boy ve boy persentil ortalamaları karşılaştırıldığında hastaların boy uzaması gerçekleştirdiği görüldü, ancak boy persentilinde düşüş saptandı (Tablo1). Hastalarda cinsiyetten bağımsız olarak kilo artışı ($p = 0,238$) ve boy uzaması ($p = 0,238$) görüldü. Standart ve orta riskli hastalarda boy ve kilo artışı olduğu görüldü, en az artışın HR grubunda olduğu saptandı. ALL ve AML gruplarında hastalıktan bağımsız olarak boy ve kilo artışı görüldü. Hastaların VYA zaman içinde boy ve kiloya bağlı olarak artış gösterdi, aralarındaki fark anlamlı bulundu. Vücut kitle indeksi ise tanı anında ve tedavi sonrasında değişmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Akut lösemi tanısı ile tedavi edilen hasta grubumuzda tanı anında bakılan antropometrik ölçümlerini yoğun kemoterapi programı sonrası ile karşılaştırdık. Yapılan çalışmalarda beslenme bozukluklarının kanserli hastalarda tedavi sonrası metabolik sorunlara yol açtığı gösterilmiştir. Tedavi sonrası obesite gelişen hastaların hiperlipidemi, diyabet ve diğer metabolik sorunlarının ortaya çıkma riskiyle karşı karşıya olduğunu göstermektedir. Lösemi tedavisinde obesitenin varlığının kötü prognostik özellik olduğunu belirten çalışmalar vardır. Çalışma grubumuzda tedavi sonrası obez hastamız az sayıda idi ($n = 8$, %18) Ancak çalışmamızda tedavi sonunda

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

hastalarımızda kilo artışının beklenenden fazla olduğunu gördük. Literatürde belirtildiği gibi kilo alım hızlarının artması uzun dönem metabolik komplikasyonların ortaya çıkmasında etkili olabilir. Başka bir çalışmada uzun dönemde izlemde hastaların %68'inin kemik yoğunluğunda düşüklük saptanmıştır. Çalışma grubumuzda boy uzmasının kilo ile paralellik göstermeyişi nihai boylarında beklenen altında olması ile sonuçlanabilir. Uzun dönemde hastalarımızda oluşabilecek metabolik endokrin komplikasyonları izlemekteyiz. Kısıtlı sayıdaki hasta grubumuzda antropometrik ölçümlerin karşılaştırmasını yaparak tedavi etkisini değerlendirmek istedik. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Akut lösemi, beslenme, çocuk

Tablo1. Hastaların tanı anında ve yoğun kemoterapi süreci sonrasında alınan antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Hastalar n=48	Ortalama	St. sapma	t	p
Tanı Kilo Ted.S Kilo	28,40 30.02	17.90 17.74	-4.557	0.000
Tanı Kilo Per. Ted.S Kilo Per.	45.60 55.58	31.23 32.05	-2.628	0.012
Tanı Boy Ted S Boy	122.02 124.47	29.51 29.09	-5.598	0.000
Tanı Boy Per. Ted. Boy Per.	55.33 50.16	28.98 26.45	1.73	0.090
Tanı BMI Ted.S BMI	17.25 17.90	4.09 3.81	-2.35	0.023
Tanı BMI Per. Ted.SBMI Per.	42.81 51.56	32.64 31.82	-2.65	0.110
Tanı VYA Ted S. VYA	0.95 0.99	0.40 0.40	-5.82	0.000

p<0.01

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-16

AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA İNDÜKSİYON TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

SALİH GÜLER¹, MELİKE SEZGİN EVİM¹, SOLMAZ ÇELEBİ², MUSTAFA HACIMUSTAFAOĞULLARI², BİROL BAYTAN¹, ADALET MERAL GÜNEŞ¹

¹BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ BD

²BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENFEKSİYON BD

GİRİŞ: Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinin induksiyon evresindeki enfeksiyon, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

MATERYAL-METOD: 01.01.2010 ile 31.12.2020 arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk hematoloji kliniğinde tedavi edilen lösemi hastaları alındı. Akut miyeloblastik lösemi, kronik lösemisi olanlar, infant lösemi, down lösemi, kemik iliği nakli olanlar, tedavisi başka bir merkezde başlanarak devralınan hastalar çalışmaya alınmadı.

SONUÇLAR: Toplam 287 hasta dosyası retrospektif değerlendirildi. E/K oranı 176/111 idi. Hastaların yaş ortancası 43 ay (min12-max213) idi. Tanıların dağılımı Pre B ALL %85 (n=244), T ALL %13 (n=37), Ph (+) ALL %2 (n=6) idi. Risk gruplarına göre dağılımı SRG+MRG %59 (n= 170), HRG %40 (n=116) idi. Bir hasta induksiyon tedavisinin 24. gününde öldüğü için risk sınıflandırması yapılamadı. Hastalarımızın %61 (174/287) inde santral venöz katater vardı. Tanıda WBC ortanca 14800 (800-748000) iken AGS ortanca 800 (0-38800) idi. Tanıda %23 (n=67) hastanın CRP si negatif iken %77 (n=220) hasta pozitif. Tanıda %56 (n=162) hastaya antibiyotik kullanırken %44 (n=125) hastada antibiyotik kullanılmadı. Tanıda başlanan antibiyotiğin kullanım süre ortanca 9 (4-65) gündü. Hastaların %20 (n=57/287)sinde hiç FEN atağı gelişmezken, %80 (n=230/287) hastada en az bir FEN atağı gelişti. Steroid başlangıcından 1.FEN atağına kadar geçen süre ortanca 20 (1-48) gündü. Hiç FEN atağı geçirmeyen hastalar ortanca 36.günde endoksan alırken, bir defa FEN atağı geçirenler ortanca 43. günde, 2 defa FEN atağı geçirenler ise ortanca 44.günde endoksan tedavisi aldılar. 1.FEN ataklarının %27 (n=66/230) tanesinde kültür üremesi tespit edildi. 1.FEN de antibiyotik kullanım süresi ortanca 15(4-99(antifungal tedavi nedeniyle)) gündü. 1. FEN atağı geçiren hastaların %6 (n=14/230) sında septik şok gelişti. Hastaların %17'sinde (n=48/287) 2.FEN atağı gelişti. 2.FEN de antibiyotik kullanım süresi ortanca 12(5-59) gündü. 2.FEN ataklarının %31 (n=15/48) inde kültür üremesi saptandı. Üreyen mikroorganizmaların dağılımı ve yerleri tabloda gösterildi. 2 FEN atağı geçiren hastaların %2 (n=1/48) sinde septik şok gelişti. Hastaların %4 (n=11/287) inde galaktomannan pozitifliği saptandı. %3 (n=9/287) hastada VRE pozitifliği vardı. İlk 36 gün içinde kan kültüründe bacillus cereus üremesi saptanan sadece bir hasta sepsisten kaybedilirken primer hastalıktan veya ilaca bağlı komplikasyon nedeniyle hasta kaybedilmedi.

TARTIŞMA: İndüksiyon dönemi lösemisinin kendisinin ve antilösemik kemoterapinin hastalarda immünosupresyona neden olduğu bir zaman dilimidir (1,2). Bu nedenle induksiyon dönemi literatürdeki %2-3'lük ölüm oranlarıyla potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ve hastaları enfeksiyonlara duyarlı hale getiren bir dönemdir [1]. Enfeksiyöz komplikasyonlar önemli morbidite ve mortaliteye neden olduğu kadar tedavi gecikmelerine, kemoterapide aksamalara ve doz yoğunluğunun azalmasına da yol açabilir (3). Erken tanı, uygun destek tedavileri ile bu dönem mortalite oranları azaltılabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Akut Lenfoblastik Lösemi, Febril Nötropeni, Çocuk

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-17

AKUT LÖSEMİLİ HASTALARIMIZDA ENFEKSİYON BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DİLARA ÜNAL¹, MEHMET CEYHAN², TEKİN AKSU¹, FATMA VİSAL OKUR¹, BARIŞ KUŞKONMAZ¹, SELİN AYTAÇ¹, DUYGU UCKAN CETİNKAYA¹, FATMA GÜMRÜK¹, ŞULE ÜNAL¹

¹HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

²HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK ENFEKSİYON BİLİM DALI

Akut lösemiler çocukluk çağıının en sık görülen malignitesi olup, günümüzde genel sağkalım oranları akut lenfoblastik lösemi (ALL) için %90'lara, akut miyeloblastik lösemi (AML) için ise %60'lara ulaşmıştır. Ancak enfeksiyonlar bu hasta grubundaki morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada merkezimizde 2008-2019 arasında akut lösemi tanısı alan, 1-18 yaş arasındaki 242'si ALL, 49'u AML tanılı 291 çocuk hasta (123 kız/168 erkek, ortalama tanı yaşı 6,11±4,79 yıl) retrospektif olarak incelenmiş, hastaların indüksiyon, konsolidasyon, reindüksiyon tedavileri sırasındaki enfeksiyon epizodları değerlendirilmiştir. Hastaların relaps ve hematopoetik kök hücre nakli dönemlerindeki enfeksiyonları ve altta yatan daha sık enfeksiyona neden olacak hastalığı bulunan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen ALL hastalarından 181'i St. Jude Total XV protokolü, 61'i BFM ALL-IC2009 protokolü ile tedavi edilmiş olup, bu iki hasta grubuna ait enfeksiyöz komplikasyonların karşılaştırılması yapılmıştır. ALL'li hastalarda St. Jude TotalXV grubunda 402, BFM ALL-IC2009 grubunda 173 olmak üzere toplam 575 enfeksiyon epizodu izlenmiş olup iki grup arasında toplam enfeksiyon epizodu sayıları benzerdir (p=0,261). St. Jude TotalXV grubundaki ALL hastalarının %53'ünde, BFM ALL-IC2009 grubundaki ALL hastalarının %62,3'ünde en az bir kez mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon epizodu izlenmiştir.

ALL'li hastalardaki enfeksiyonların %38,4'ünü mikrobiyolojik olarak tanımlanmış, %27,3'ünü klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar, %34,3'ünü ise odağı bilinmeyen ateş (OBA) atakları oluşturmaktadır. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon sayısı, BFM ALL-IC2009 grubunda St. Jude TotalXV grubuna göre daha yüksektir (p=0,004). Uzamış nütropeni saptanan epizod sayıları ortalaması BFM ALL-IC2009 grubunda, St. Jude TotalXV grubuna göre daha yüksektir (p<0,001). ALL hastalarının St. Jude Total XV grubunda enfeksiyon epizodlarının %76,9'unda, BFM ALL-IC2009'da %72,8'inde enfeksiyon tanısı sırasında nütropeni mevcuttur. ALL hastalarında enfeksiyon epizodu sırasında absölu nötrofil sayısı (ANS) $\leq 100 /\text{mm}^3$ olması (OR 41,53; %95 GA 4,51-382,02; p=0.001), enfeksiyon epizodu sırasında ANS'nin $100-500/\text{mm}^3$ olması (OR 74,03; %95 GA 6,87-797,78; p<0.001) ve hastada santral venöz kateter (SVK)/port varlığı (OR 176,46; %95 GA 16,79-1853,99; p<0.001) enfeksiyon sıklığında artışla ilişkilendirilmiştir.

ALL hastalarında enfeksiyon epizodlarının %77,4'ünü nütropenik ateş (NPA), %21,9'unu SVK/port ilişkili enfeksiyon, %12,9'unu viral enfeksiyonlar, %5,9'unu fungal enfeksiyonlar oluşturmaktadır. ALL hastalarında BFM ALL-IC 2009 protokolü alıyor olmak (OR 4,75; %95 GA 2,10-10,73; p <0.001), NPA atağı sırasında hastanede yatıyor olmak (OR 2,02; %95 GA 1,40-2,93; p <0.001) ve uzamış nütropeni (OR 3,95; %95 CI 2,45-6,38; p<0.001) NPA sıklığında artışla ilişkilendirilmiştir. ALL hastalarında fungal enfeksiyon sıklığı %5,9 olup, invazif fungal enfeksiyonların %23,5'i kanıtlanmış, %76,5'i muhtemel invazif fungal enfeksiyon atağıdır. ALL hastalarında 3,5 yaştan küçük olmak (OR 0,87; %95 GA 0,56-0,77; p=0.006; AUC 0,068; duyarlılık %72; özgüllük %62,2), uzamış nütropeni (OR 2,01; %95 GA 1,15-3,50; p=0.014); uzamış ateş (OR 2,12; %95 GA1,31-3,43; p=0.002) fungal enfeksiyon sıklığında artışla ilişkilendirilmiştir. Nütropenik ateş, SVK/port ile ilişkili enfeksiyon ve viral enfeksiyon sayısı ortalama değerleri BFM ALL-IC 2009 grubunda, fungal enfeksiyon sayısı ise St. Jude TotalXV grubunda daha yüksek olup, bu farklılık sadece viral enfeksiyon açısından anlamlı bulunmuştur (p<0,001). ALL hastalarında; nütropeni, SVK/port varlığı toplam enfeksiyon sıklığında; BFM ALL-IC2009 protokolü

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

alıyor olmak, NPA atağı sırasında hastanede yatıyor olmak, uzamış nütropeni NPA sıklığında; 3,5 yaştan küçük olmak, uzamış nütropeni, uzamış ateş ise fungal enfeksiyon sıklığında artışla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamız retrospektif olmakla beraber St. Jude ve BFM protokollerini kullanan ALL hastalarının enfeksiyon sıklıklarını karşılaştırması bakımından, özgün bir çalışmadır.

ANAHTAR KELİMELER: ALL, enfeksiyon, BFM, St Jude

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-18

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA PARENTERAL DEMİR TEDAVİSİNİN DEMOGRAFİK DAĞILIMI VE LABORATUVAR VERİLERİNİN İNCELENMESİ

ŞEYMA ÜNÜVAR GÖK¹, NERGİS ÖNER¹, ALİ FETTAH¹, EMRE ÇAPKINOĞLU¹, BURÇAK KURUCU¹, CEREN KILCI¹, MELDA BERBER¹, ŞULE YEŞİL¹, GÜRSES ŞAHİN¹

¹DR. SAMİ ULUS, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ KLİNİĞİ, ANKARA

Parenteral demir tedavisi (PDT), oral yolla alınan demirin emiliminin yetersiz olduğu, oral demir tedavisine rağmen aneminin düzelmediği veya oral demir tedavisini tolere edemeyen hastalarda tercih edilir. Özellikle inflamatuvar barsak hastalıkları ve IRIDA gibi oral demir ilaçlarına dirençli, demir eksikliği anemisi olan hastalarda tercih edilmektedir.

Biz bu çalışmada hastanemizde, son 3 sene içerisinde parenteral demir tedavisi verdiğimiz 19 hastanın demografik dağılımları ve laboratuvar verilerini sunmayı amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER: Ocak 2019 ile Şubat 2022 tarihleri arasında, hastanemizde PDT verilen 19 hastanın verileri incelendi. Hastaların 3'ü takiplere düzenli gelmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 16 hastanın yaş, cinsiyet, tanı yaşı, semptom süresi, altta yatan hastalık varlığı, tanısal demir parametreleri, tanısal vitamin B12 ve folik asit düzeyleri, daha önce aldığı oral tedavilere yanıtları, parenteral tedavi yanıtları ve demir parametreleri, parenteral tedavi sıklığı, komplikasyonları, transfüzyon ihtiyaçlarını değerlendirdik.

BULGULAR: Çalışmaya üçü kız (%18,7) ve 13'ü erkek (%81,3) toplam 16 kişi alındı. Hastaların tümü, Çocuk Gastroenteroloji bölümüne danışılarak emilim bozuklukları açısından endo-kolonoskopi tetkikleri yapıldı. Gastrointestinal sistem yakınması olan 8 hastaya, oral demir tedavisini tolere edemeyen 4 hastaya, oral demir tedavisine dirençli 3 hastaya ve sık rektal kanaması nedeniyle oral demir tedavisi ile transfüzyon ihtiyacı olan bir hastaya parenteral demir tedavisi uygulandı. Hastalarımızın hepsine, tedavi olarak demir karboksimaltoz formu (Ferinject) uygulandı. Gastrointestinal sistem yakınması olan hastaların etyolojik değerlendirilmesinde; dördü (%25) ülseratif kolit, üçü gastrit (%18,8), biri (%6,2) çölyak hastalığı nedeniyle izleme alındı. Oral demir tedavisini tolere edemeyen ve gastroenterolojik tetkiklerinde emilim bozukluğu saptanmayan üç hasta Demir Dirençli Demir Eksikliği (IRIDA) açısından tetkik edildi ve 1 hastamızın mutasyonu pozitif sonuçlandı. Hastalar tanı anında ve parenteral demir tedavisi sonrasında, Hemoglobin, MCV, MCH, MCHC, RBC, RDW, Ferritin, Serum Demir, Serum Demir Bağlama Kapasitesi, Transferrin Saturasyon İndeksi, Retikülosit verileri açısından değerlendirildi (Tablo 1). Hastalarımızın 8'i (%50), parenteral demir tedavisi öncesinde tekrarlayan transfüzyon öyküsüne sahip idi. Parenteral demir tedavisi sonrası hastalarda transfüzyon ihtiyacı olmadı. Ancak, bir hastamızda parenteral demir tedavisinden bir hafta sonra ortaya çıkan baş ağrısı ve bilinç değişikliği ile tetkik edildiğinde beyin manyetik rezonans bulguları ile Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES) olarak değerlendirildi ve takibe alındı (Resim 1).

SONUÇ: Oral demir ile düzeltilemeyen gastrointestinal hastalıklar ve IRIDA gibi demir dirençli demir eksikliği anemilerinde parenteral demir tedavisi iyi bir seçenektir. Parenteral demir tedavisi, hastaların hemoglobin ve demir parametrelerini kısa sürede düzeltmesi ve transfüzyon sıklığının azalmasını sağlayarak hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır. Ancak parenteral demir tedavisi sırasında gelişmesi öngörülen alerjik reaksiyonlar ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Biz, hastalarımızın tamamında parenteral demir tedavisi sonrasında, demir parametrelerinde iyileşme saptadık ve tedavi sonrası takiplerinde hastaların transfüzyon ihtiyacı olmadığını belirledik. Komplikasyon gözlem tecrübemizde, yalnızca bir hastamızda, tedavisi sonrası PRES tablosu gelişti. Literatürde, parenteral demir tedavisine bağlı PRES tablosu bulunmamakla

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

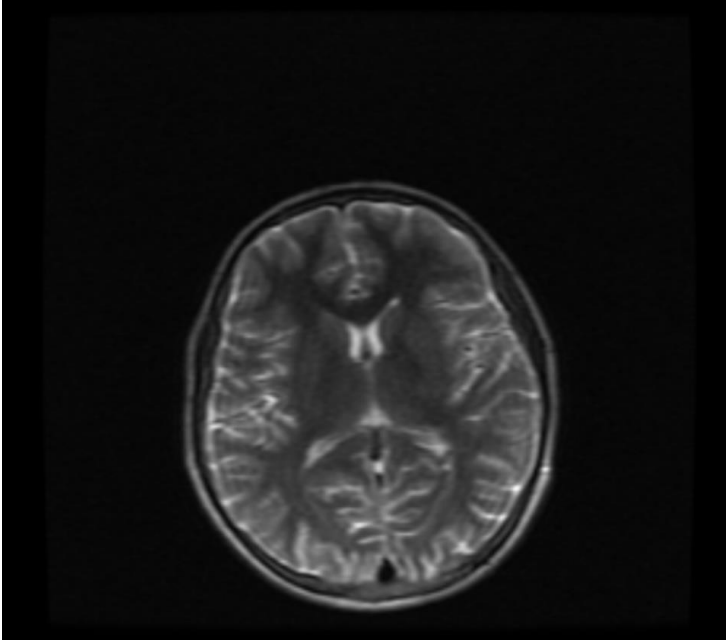
birlikte, bu vaka nedeni ile parenteral demir tedavisine bağlı PRES tablosunun oluşabileceğinin de akılda bulundurulması gerektiğini önemle vurgulamak istedik.

ANAHTAR KELİMELELER: anemi, demir eksikliği, parenteral demir, tedavi

Tablo-1 Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verileri

Tanı	Yaş	PDT Öncesi Veriler						PDT Sonrası Veriler					
		Hgb (g/dl)	MCV (fL)	RDW (fL)	Ferritin (ng/mL)	TSI	R1c	Hgb (g/dl)	MCV (fL)	RDW (fL)	Ferritin (ng/mL)	TSI	R1c
Ülseratif Kolit (n:4)	13,1±4,56 (8-16)	7,23±2,65 (5-11)	71,86±16,7 (56-93)	17,08±1,6 (15-19)	5,4±5,36 (1-7)	0,03±0,07 (0,02-0,03)	1,35±0,88 (0,5-2)	9,85 ±0,44 (9-10)	74,35±7,5 (71-73)	23,68±2,9 9 (19-25)	79,18±81, 6 (3-171)	0,05±0,13 (0,05-0,08)	4,2±1,24 (3,2-6)
Çölyak (n:1)	11	6,7±0	55,3±0	22,4±0	1,9±0	0,01±0	4,5±0	9,5±0	62,4±0	26,2±0	104±0	0,08±0	15±0
İRİDA (n:1)	1	5,5±0	50±0	19,3±0	18±0	0,18±0	0,8±0	9,2±0	56±0	19±0	320±0	0,06±0	9±0
Pangastrit (n:3)	11,5±4,8 (6-15)	7,83±1,5 (6-9)	62,2±6,5 (5-68)	19,3±3,8 (17-24)	4,1±3,3 (1-7)	0,02±0,07 (0,02-0,03)	1,16±0,76 (0,5-2)	11,8±0,75 (11-13)	72,1±0,81 (71-73)	18,5±6,5 (12-25)	24,2±22,3 (3-47)	0,16±0,52 (0,02-0,15)	4,7±3,4 (1,2-8)
Rektal Kanama (n:1)	1	8,6±0	72±0	22,3±0	7,8±0	0,02±0	1±0	9,5±0	63,7±0	16±0	2,2±0	0,02±0	4±0
Oral demir tedavisini tolere edemeyen	8,75±5,45 (2-16)	7±0,84 (6-8)	60,4±6,2 (51-69)	20,8±2,6 (18-24)	3,8±1,9 (2-7)	0,03-0,01 (0,02-0,04)	1,15±0,5 (0,5-2)	10±1,3 (8-12)	72±7,3 (62-79)	24,2±8,1 (16-39)	5,7±1,7 (4-9)	0,02±0,05 (0,03-0,15)	6,4±1,7 (4-9)

Resim 1- Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES) Komplikasyonu Gelişen Hastada Beyin Manyetik Rezonans Görüntüsü



8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-19

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN ÇOCUKLARDA TROMBİN JENERASYON TESTİ İLE TROMBİN ÜRETİMİNİN ÖLÇÜLMESİ

UMUR ÖZDÖL¹, ZEYNEP CANAN ÖZDEMİR², ERSİN TÖRET², HÜLYA ÖZEN³, ÖZCAN BÖR²

¹ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, ESKİŞEHİR

²ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI, ESKİŞEHİR

³GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ, SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, TIP BİLİŞİMİ ANA BİLİM DALI, ANKARA

AMAÇ: Demir eksikliği anemisi (DEA), çocukluk çağında en sık karşılaşılan anemi türüdür. DEA'da hiperkoagülobiliteye eğilimin arttığı bildirilmiş ve etken olarak daha çok trombosit sayı ve aktivitesindeki değişiklikler üzerinde durulmuştur. Bu çalışmada DEA'lı çocuk hastalarda trombositlerin etkisini dışlamak amacı ile trombositten fakir plazmada trombin jenerasyon testi ile trombin ölçümü yapılarak koagülasyon sistemdeki değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya Temmuz 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğine başvuran 2-18 yaş arası 72 DEA tanılı çocuk ile 60 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hasta grubundan tedavi öncesi ve oral demir tedavisinden 1 ay sonra, kontrol grubundan bir defa olacak şekilde kan örnekleri toplanmıştır. Kan örneklerinden kan sayımı, serum demir parametreleri, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen düzeyi ve trombositten fakir plazmada trombin jenerasyon testi (TGA) çalışıldı. TGA testinde duraklama zamanında kısalma, endojen trombin potansiyeli (ETP) ve pik yükseklikte artma hiperkoagülobilite ve artmış trombin jenerasyonu olarak kabul edildi.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grubunun grubundaki çocukların ortalama yaşı $8,98 \pm 5,59$ ve $9,24 \pm 4,96$ yıl, K/E oranı 39 (%54,2)/ 33 (%45,8) ve 33 (%55)/ 27 (%45) idi. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında farklılık yoktu ($P > 0,05$). Hasta grubunun Hb, MCV, MCH, ferritin değerlerinin kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olduğu ($P < 0,001$, hepsi için), duraklama zamanının kısa, ETP ve pik yüksekliğin ise anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu ($P = 0,007$, $P < 0,001$ ve $P < 0,001$) (Tablo 1). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında hemostaz parametreleri açısından farklılık yoktu ($P > 0,05$). Hasta grubunun tedavi sonrası 1. ay Hb, MCV, MCH ve ferritin değerlerinin tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yükseldiği ($P < 0,001$, hepsi için), fakat kontrol grubundan düşük kaldığı saptandı ($P < 0,001$, hepsi için). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay TGA testi parametrelerinde anlamlı değişiklik olduğu, tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. ay duraklama zamanının uzadığı, ETP ve pik yüksekliğin azaldığı gösterildi ($P < 0,001$, hepsi için). Tedavi sonrası 1. ay duraklama zamanı, ETP ve pik yükseklik değerleri kontrol grubu ile benzer bulundu ($P > 0,05$, hepsi için). Tedavi öncesi ve sonrası hemostaz parametreleri benzer bulundu ($P > 0,05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA: DEA'lı çocuk hastalarda TGA testinde hiperkoagülobiliteye yönünde değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişiklikler geri dönüşümlü olup tüm hastalarda 1 aylık oral demir tedavisinden sonra sağlıklı çocuklar ile benzer değerlere dönmektedir. Bu sonuçlar DEA'lı çocuklarda trombosit etkisi dışlandıktan sonra da hiperkoagülobiliteye eğilimin olduğunu ve hiperkoagülobilitenin multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. Hastalara erken dönemde tanı konulması ve en kısa sürede demir tedavisine başlanması önemli olup, TGA testi temelde doku faktörü ve koagülasyon faktörlerinin karşılıklı etkileşimi ile oluşan trombin ölçümüne dayandığından, etyolojinin aydınlatılması için koagülasyon faktör aktivitelerini de içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

ANAHTAR KELİMELELER: Demir eksikliği anemisi, demir, tedavi, trombin jenerasyon testi, hiperkoagülabilité

Tablo 1. Hasta grubunun tedavi öncesi, tedavi sonrası ile kontrol grubunun kan sayımı ve serum demir parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu Tedavi öncesi (n=72)	Hasta grubu Tedavi sonrası (n=72)	Kontrol grubu (n=60)	P1	P2
Kan sayımı parametreleri					
Hb (gr/dl)	9,6±0,99	11,47±0,98	13,11±0,95	<0,001	<0,001
MCV (fL)	72,4 (68,55-74,9)	72,4 (68,55-74,9)	81,8±4,07	<0,001	<0,001
MCH (pg)	22,4 (20,2-24,25)	25,7 (24,35-26,7)	28,1 (26,75-29,4)	<0,001	<0,001
MCHC (%)	30,1 (29,3-31,4)	32,7 (31,7-33,4)	33,7 (33,15-34,85)	<0,001	<0,001
Eritrosit (10 ⁶ /mm ³)	4,8 (4,33-5,02)	4,98 (4,9-5,29)	4,84 (4,53-5,1)	<0,001	0,001
RDW (%)	16,75 (15,3-18,4)	13,8 (13,4-15,25)	12,85 (12,4-13,3)	<0,001	<0,001
Platelet (10 ³ /mm ³)	369 (278,5-488,5)	331 (257-434,5)	307 (265-349,5)	<0,001	0,156
Serum demir parametreleri					
Serum serbest demir (µg/dL)	19 (13,5-23)	34 (25-41,5)	68,5 (47,5-94,5)	<0,001	<0,001
Demir bağlama kapasitesi (µg/dL)	472,5 (438-498,5)	396 (365-405)	344 (311-387,5)	<0,001	<0,001
Transferrin saturasyonu (%)	6,69 (4,14-10,55)	15,51 (9,64-22,1)	29,06 (23,1-41,95)	<0,001	<0,001
Ferritin (µg/mL)	8,79 (5,06-11,6)	14 (11,34-22,9)	33,25 (22,85-70,8)	<0,001	<0,001

P1: Tedavi öncesi-tedavi sonrası, P2: tedavi sonrası-kontrol grubu karşılaştırılması, Hb: hemoglobin, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: eritrosit dağılım genişliği

Tablo 2. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol gruplarının trombin jenerasyon testi ve hemostaz parametreleri karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta grubu Tedavi öncesi (n=72)	Hasta grubu Tedavi sonrası (n=72)	Kontrol grubu (n=60)	P1	P2
TGA parametreleri					
Duraklama zamanı (dk)	3,33 (3-3,62)	3,62 (3,28-4,2)	3,62 (3,28-3,95)	<0,001	0,352
ETP (nM ³ dakika)	2650,78±438,89	1811,31±204,76	1830,72±249,98	<0,001	0,504
Pik yükseklik (nM)	499,59±81,57	337,22±50,84	343,37±60,38	<0,001	0,241
Hemostaz parametreleri					
PT (sn)	12,4 (11,9-13)	12,5(12,1-13,2)	12,4 (11,9-13,2)	0,186	0,145
aPTT (sn)	30,6(29-31,95)	30,95 (29,65-33,6)	31,75 (28,75-33,15)	0,167	0,821
Fibrinojen (mg/dL)	253 (231,05-302)	296 (249,2-326)	275,9 (231,5-323)	0,183	0,201

P1: Tedavi öncesi-tedavi sonrası, P2: tedavi sonrası-kontrol grubu karşılaştırılması, ETP: endojen trombin potansiyeli, PT: protrombin zamanı, INR: uluslararası normalleştirme oranı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-20

KORONAVİRUS İLE İLİŞKİLİ MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR SENDROM TANILI ÇOCUKLARDA TROMBOSİT KİTLE İNDEKSİ PROGNOSTİK BİR BELİRTEÇ OLARAK KULLANILABİLİR Mİ?

İBRAHİM EKER¹, AYŞEGÜL BÜKÜLMEZ², AYHAN PEKTAŞ³, YETER DÜZENLİ KAR¹, NİLGÜN EROĞLU¹, MEHMET ÇELEĞEN², YİĞİT ŞENOL⁴, AYŞE ÇITAK⁵, BARAN GÜL⁵, BEGÜM SOYALAN⁵, DENİZ DURMUŞ⁵, MELİSSA KARATAŞ⁵

¹AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

²AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

³AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI

⁴AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

⁵AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ 3.SINIF ÖĞRENCİSİ

AMAÇ: COVID-19 ile ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendromu (MIS-C), COVID-19 enfeksiyonunun seyrinde geç dönemde ortaya çıkan ateş, hiperinflamasyon ve çoklu organ disfonksiyonu ile karakterize bir durumdur. MIS-C'li çocukların yaklaşık %60'ının yoğun bakıma kabul edilmelerinin gerektiği, %2'sinin ise mortalite ile sonuçlandığı bildirilmektedir. Bu nedenle MIS-C tanısı alan çocukların prognozunun öngörülmesine yardımcı olabilecek, basit ve kolay uygulanabilir belirteçlere ihtiyaç vardır. İnflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanların aşırı üretiminin, megakaryopoezi olumsuz etkileyerek, kemik iliğinden normale göre daha küçük boyutta ve daha az sayıda trombosit salınımına yol açtığı bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında MIS-C tanılı çocuklarda, trombosit hacmi ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanan trombosit kitle indeksinin (TKİ), bu amaçla kullanılabilecek prognostik bir belirteç olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM: Mart 2020 ve Kasım 2021 tarihleri arasında, AFSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tedavi edilen, MIS-C tanısı konulmuş 31 çocuk çalışmaya dahil edildi. Demografik verileri, hastaneye yatışlarındaki klinik bulguları ve laboratuvar değerleri, yoğun bakıma alınmalarına gereksinim olup olmadığı, entübasyon ihtiyacı ve hastane yatış süreleri retrospektif olarak değerlendirildi. Her hastanın hastaneye yatışındaki trombosit kitle indeksi (TKİ) = [Trombosit sayısı] × [OTH / 1000] fl/nl (örneğin trombosit sayısı: 200 x 109/L ve OTH: 9 fl olan bir hastanın trombosit kitle indeksi=1800 fl/nl) formülü ile hesaplanarak kaydedildi. Veriler SPSS 18.0 ile değerlendirildi.

BULGULAR: Çocukların %54,8'i (n=14) erkek, %45,2'i (n=17) kızdı. Yaş ortalaması 5,91±3,92 yılı. Hastane yatış süresi ortalaması 10,54±4,04 gündü. Çocukların %12,9'unun (n=4) yoğun bakım ihtiyaçları olup; yoğun bakımda kalma süre ortalaması 4,75±2,50 gündü. Hastaneye yatışlarındaki laboratuvar değerleri ortalamaları değerlendirildiğinde TKİ: 2417,80±1723,09 fl/nl, D-dimer:4,65±7,57 ng/ml, ferritin: 587,04±545,50 ng/ml, CRP:43,98±63,24 mg/l, prokalsitonin:7,45±15,32 ng/ml, lenfosit:8,24±33,41 x 103/mm³. TKİ ile ferritin (r=-0,635, p<0,001), CRP (r=-0,377, p=0,036) ve prokalsitonin (r=-0,481, p=0,006) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki vardı. TKİ ile lökosit sayısı (r=0,367, p=0,042) ve lenfosit sayısı (r=0,384, p=0,033) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki vardı. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların TKİ ortalamaları (1701,35 fl/nl), yoğun bakım ihtiyacı gerekmeyen hastaların TKİ ortalamalarına göre (2523,94 fl/nl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0,005). Ferritin düzeyi >400 ng/ml olan hastaların TKİ ortalamasının (1669,32 ± 844,18 fl/nl), ferritin düzeyi ≤400 ng/ml olan hastaların TKİ ortalamasından (3326,68 ± 2086,22 fl/nl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SONUÇ: Çalışmamızda saptanılan bulgular, MIS-C'li hastalarda inflamasyonun şiddeti ne kadar yüksek ise TKİ'nin de o kadar düşük olduğunu ve TKİ'si daha düşük olan hastaların yoğun bakım ihtiyacı gerektirme ihtimalinin de daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular MIS-C tanısı olan çocuklarda tanı esnasında TKİ'nin düşük saptanmasının hastalığın kliniğinin daha ağır seyredip yoğun bakım ihtiyacı olabileceğini ortaya koyması açısından çok değerlidir. Bu nedenle MIS-C tanısı alan hastaların klinik izleminde hastaların TKİ'sinin de dikkate alınarak tedavi planı yapılmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir. MIS-C düşünülen ve TKİ düşük olan hastalarda, erken dönemde intravenöz immün globülin ve steroid tedavisi başlanması, hastalığın daha ağır seyretmesini ve yoğun bakıma kabul edilme gereksinimini azaltabilir. Daha geniş vaka serilerinde hastaların yoğun bakım ihtiyacı olabileceğini öngörecektir. TKİ eşik değerlerinin araştırılması, bu konudaki literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Covid-19, MIS-C, Çocuk, Prognoz, Trombosit Kitle İndeksi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-21

TALASEMİ TAŞIYICI VE DEMİR EKSİKLİĞİ AYIRICI TANISINDA YENİ ERİTROSİT VE RETİKÜLOSİT PARAMETRELERİNİN ROLÜ

BÜŞRA TOPUZ TÜRKCAN, ZÜHRE KAYA, EMİNE SIRMA KARAMERCAN, ÜLKER KOÇAK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, ANKARA

AMAÇ: Çocukluk yaş grubunda mikrositer aneminin en sık 2 nedeni talasemi ve demir eksikliğidir. Hekimler talasemi ve demir eksikliği ayırıcı tanısında rutin tam kan sayımı dışında sıklıkla hemoglobin (Hb) elektroforezi ve demir parametreleri (serum ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu) istemektedirler. Bu parametrelerin enfeksiyon, enflamasyon, açlık, tokluk gibi klinik durumlardan etkilenmesi nedeniyle tanının netleşmesi için çoğu kez bu testlerin tekrar çalışılması gerekmekte, bu da hekim ve hastalar için vakit kaybına yol açmaktadır. Son yıllarda otomatik tam kan sayım cihazlarındaki ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler yeni parametrelerin tanımlanmasını sağlamıştır. Biz de bu çalışmada Sysmex XN-2000® cihazı ile talasemi taşıyıcı ve demir eksikliği ayırıcı tanısında yeni eritrosit ve retikülosit parametrelerinin rolünü araştırdık.

YÖNTEM: Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji kliniğinde talasemi taşıyıcı ve demir eksikliği tanısı alan 73 hastanın rutin tam kan sayımındaki parametreler (Hb: Hemoglobin, Hct:Hematokrit, MCV:Mean corpuskular volüm, MCH: Mean corpuscular hemoglobin, MCHC: Mean Corpuscular hemoglobin konsantrasyonu, RDW:Red cell distribution volüme) yanında yeni eritrosit ve retikülosit parametreleri (retikülosit sayısı ve yüzdesi, immatür retikülosit oranı (IRF), retikülosit hemoglobin içeriği (RET-He), mikrositik (MicroR) ve makrositik (MacroR) eritrosit oranları, hipokrom (HYPO-He) ve hiperkrom (HYPER-He) hemoglobin içeriği oranları ile retikülosit üretim indeksi (RPI) geriye dönük olarak Sysmex XN-2000® cihazında çalışılan sonuçları SPSS-15.0 programında analiz edildi. Çalışmaya anemisi olmayan ferritin<12mg/dl ve Hb elektroforezi normal olan çocuklar [Demir eksikliği-Grup 1, n=42] ile ferritin>12mg/dl ve Hb elektroforezinde A2 bandı>%3,5 üzeri beta talasemi taşıyıcı tanısı alan çocuklar [Talasemi taşıyıcı-Grup 2, n=31] dahil edildi.

BULGULAR: Demir eksikliği grubunda, talasemi taşıyıcı grubuna göre Hb, Hct, MCV, MCH, RDW-SD ve RET-He ortalama değerlerinde anlamlı yükseklik bulundu ($p<0.05$). Demir eksikliği grubunda, talasemi taşıyıcı grubuna göre retikülosit sayısı, IRF, MicroR ve HYPO-He değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı ($p<0.05$). Diğer parametrelerde her 2 grup arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Korelasyon analizinde MCV ($r=-0.86$) ile MicroR arasında MCH ($r=-0.68$) ve MCHC ($r=-0.60$) ile HYPO-He arasında negatif yönde orta-güçlü korelasyon tespit edildi ($p<0.05$).

SONUÇ: Talasemi taşıyıcılığı için rutin kan sayımında mikrositik eritrositleri olan hastalarda eritrosit sayısı ve RDW de artış Hb elektroforez istemi için önemli bulgular olmasına karşılık çalışmamızda demir eksikliği durumunda bu farklılığın kaybolduğu bulunmuştur. Yeni parametrelerden IRF, MicroR ve HYPO-He oranlarında yükseklik bulunması bu hastalarda talasemi taşıyıcılığından şüphelenilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Demir Eksikliği, Eritrosit Parametreleri, Talasemi Taşıyıcısı

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Demir Eksikliği ve Talasemi Taşıyıcı Çocuklarda Rutin ve Yeni Eritrosit ve Retikülosit Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Demir eksikliği-Grup 1 (Ortalama±Standart sapma) n=42	Talasemi Taşıyıcılığı-Grup 2 (Ortalama±Standard sapma) n=31	p değeri
Yaş	9.2±4,7	8.7±4,0	0.674
Eritrosit parametreleri			
Hb (g/dL)	12.3±1,6	11.3±1,3	0.001
Hct(%)	39.4±6,5	35.7±4,4	0.009
RBC(x106/uL)	5.3±1,0	5.8±1,0	0.146
MCV(fL)	73.6±6,2	63.9±12,9	0.001
MCH(pg)	23.2±3,1	19.7±3,8	0.001
MCHC(g/dL)	31.5±2,4	30.9±1,4	0.256
RDW(%)	15.5±3,6	17.1±3,7	0.096
RDW-SD	39.8±7,3	34.3±10,2	0.009
MicroR(%)	20.0±15,6	55.2±20,4	0.001
MacroR(%)	3.8±1,0	2.5±5,0	0.119
HYPO-He(%)	6.3±11,4	12.3±8,4	0.018
HYPHER-He(%)	0.4±0,1	0.2±0,1	0.06
Retikülosit parametreleri			
Retikülosit(sayı)	59.4±23,7	89.3±72,0	0.033
Retikülosit(%)	1.1±0,3	3.3±8,5	0.150
IRF	12.3±5,8	18.2±11,0	0.010
RET-He(pg)	27.1±5,0	22.9±4,1	0.001
RPI	0.7±0,4	1.6±4,0	0.255

Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, MCV: Mean corpuskular volüm, MCH: Mean corpuscular hemoglobin, MCHC: Mean Corpuscular hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Red cell distribution volüme, IRF: immatür retikülosit oranı, RET-He: retikülosit hemoglobin içeriği, MikroR: mikrositik eritrosit oranları, MacroR: makrositik eritrosit oranları, HYPO-He: hipokrom hemoglobin içeriği oranı, HYPHER-He: hiperkrom hemoglobin içeriği oranı, RPI: retikülosit üretim indeksi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-22

GESTASYON YAŞINA GÖRE YENİDOĞAN BEBEKLERDE YENİ ERİTROSİT, RETİKÜLOSİT, LÖKOSİT VE TROMBOSİT PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ASLIHAN ÇOMRUK¹, ZÜHRE KAYA¹, SERAP KIRKIZ¹, CANAN TÜRKYILMAZ², ESİN KOÇ², ÜLKER KOÇAK¹

¹GAZİ ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, ANKARA

²GAZİ ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, YENİDOĞAN BİLİM DALI, ANKARA

GİRİŞ: Gestasyon yaşına göre yenidoğan bebeklerde eritrosit, retikülosit, lökosit ve trombosit sayılarının normal aralıklarının belirlenmesi çok farklı komplikasyonların izlendiği bu bebeklerde hekime yol gösterici olmaktadır. Bu konuda yapılmış en kapsamlı çalışmada gestasyon yaşı 22 hafta ile 42 hafta arası bebeklerin rutin tam kan sayımı değerleri incelenmiştir. Buna göre gestasyon yaşı 22. hafta'da Hemogloblin (Hb), Hematokrit (Hct) düşük seyrederken MCV ve retikülosit sayısında artış izlenmiştir. Nötrofil sayılarının daha düşük olduğu, trombosit sayılarında ise çok az değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir.

AMAÇ: Biz de gestasyon yaşına göre yenidoğan bebeklerde yeni eritrosit, retikülosit, lökosit ve trombosit parametrelerinin değerlendirilmesini amaçladık.

YÖNTEM: Yenidoğan yoğun bakım servisine yatışı yapılmış toplam 606 yenidoğanın ilk 24 saat içerisindeki rutin kan sayım parametreleri ve yeni nesil kan sayım parametreleri (IRF (İmmatür Retikülosit Fraksiyonu), Ret-He (Retikülosit Hemogloblin İçeriği), Macro-R (Makrositik Eritrosit Oranı), Micro-R (Mikrositik Eritrosit Oranı), Hypo-He (Hypokrom Hemogloblin Oranı), Hyper-He (Hiperkrom Hemogloblin Oranı), RPI (Retikülosit Üretim İndeksi), IG (İmmatür Granülosit), MPV (Ortalama Trombosit Volümü), PDW (Trombosit Dağılım Genişliği) Sysmex XN-2000 cihazı ile değerlendirildi. Gestasyon yaşına göre yenidoğan bebekler 34 hafta altı (Grup 1), 34-37 haftalar arası (Grup 2) ve 37 hafta üzeri (Grup 3) olmak üzere üç grupta incelendi.

BULGULAR: Hastaların %50 (n: 305)'si 37 hafta üzeri, %26 (n: 154)'sı 34-37 haftalar arası, %24 (n: 147)'ü 34 hafta altı yenidoğanlar olarak sınıflandırıldı. Eritrosit ve retikülosit parametreleri Grup 1'deki yenidoğanlarda, Grup 2 ve 3 'deki yenidoğanlara göre Hb, Hct, Kırmızı küre değerlerinde anlamlı düşüklük bulunurken, %MacroR, %HypoHe, %HyperHe, MCV, RDW-SD, Retikülosit değerlerinde anlamlı yükseklik bulunmuştur. (p<0.05) Lökosit parametrelerinde Grup 1'deki yenidoğanlarda Grup 2 ve 3 'deki yenidoğanlara göre lökosit ve nötrofil sayıları anlamlı düşük bulunmuştur. (p<0,05) Trombosit parametrelerinde ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. (p>0.05)(Tablo 1)

SONUÇ: Gestasyon yaşına göre 34 haftadan küçük yenidoğanların 34 haftadan büyük yenidoğanlara göre eritrosit, lökosit, nötrofil sayılarının ve Hb içeriğinin daha düşük olması, makrositik vasıftaki eritrositlerin varlığı da henüz olgunlaşmamış kemik iliği aktivitesine işaret etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Yeni tam kan sayımı parametreleri, Yenidoğan, Gestasyonel yaş

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 1: Gestasyon Yaşına Göre Yeni Kan Sayım Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Gestasyon haftası 34 hafta altı yenidoğan bebekler n=147	Gestasyon haftası 34-37 hafta arası yenidoğan bebekler n=154	Gestasyon haftası 37 hafta üstü yenidoğan bebekler n=305	P1	P2	P3
Eritrosit parametreleri						
Hb (g/dL)	15,8±2,4	18,3±8,8	17,3±2,38	0,004	0,000	0,4
Hct(%)	48,7±7,1	53,1±6,8	51,9±6,97	0,000	0,000	0,219
RBC(x10 ⁶ /uL)	4,1±0,7	5,1±4	4,8±0,7	0,013	0,000	0,733
MCV(fL)	116,8±9,9	110,3±8,7	107,8±6,2	0,000	0,000	0,005
MCH(pg)	38±3,1	37,59±13	35,8±2,1	0,963	0,000	0,244
MCHC(g/dL)	32,6±1,4	33,4±4,8	33,2±1,1	0,157	0,000	0,954
RDW-SD	74,5±11,8	71,3±11	69,15±9,3	0,046	0,000	0,109
RDW (%)	17,3±2	17,7±1,9	17,9±1,9	0,182	0,007	0,686
MicroR(%)	1,5±1,6	1,4±0,8	1,4±1,4	0,907	0,985	0,974
MacroR(%)	32±12,4	24,3±9,1	19,4±8,3	0,000	0,000	0,000
HYPO-He(%)	1,46±2,3	0,9±1	0,6±0,6	0,024	0,000	0,210
HYPER-He(%)	9,1±6,3	6,2±4,5	5,2±3,5	0,000	0,000	0,051
Retikülosit parametreleri						
Retikülosit(sayı)	257,4±82,3	218,5±58,4	212,7±49	0,000	0,000	0,649
Retikülosit(%)	6,2±2,1	4,8±3,5	4,5±1,3	0,000	0,000	0,574
RET-He(pg)	35,8±3,8	36,8±4	37,3±2,5	0,108	0,000	0,341
IRF(%)	43,2±8,6	41,5±5,4	41,7±4,2	0,133	0,144	0,974
RPI	10±8,7	20,7±49,7	13,3±25,7	0,037	0,153	0,266
Lökosit parametreleri						
Lökosit sayısı(mm ³)	10600±8230	15410±5070	18500±6100	0,000	0,000	0,000
Nötrofil sayısı(mm ³)	4360±5870	9220±4370	12150±5120	0,000	0,000	0,000
Lenfosit sayısı(mm ³)	4620±2490	4100±1540	4200±1380	0,098	0,159	0,906
İmmatur granülosit(mm ³)	490±2010	460±500	600±620	0,997	0,890	0,290
Trombosit parametreleri						
Trombosit sayısı(mm ³)	237410±83430	250440±77220	260440±76230	0,410	0,150	0,468
MPV(fL)	9,9±1,6	9,6±1,7	9,7±1,6	0,631	0,546	0,99
PDW(%)	10,6±2,2	10,7±2,5	10,4±2,2	0,985	0,802	0,601

P1: Gestasyon haftası 34 hafta altı yenidoğan bebeklerle gestasyon haftası 34-37 hafta arası yenidoğan bebeklerin karşılaştırılması; P2: Gestasyon haftası 34 hafta altı yenidoğan bebeklerle 37 hafta üstü yenidoğan bebeklerin karşılaştırılması; P3: Gestasyon haftası 34-37 hafta arasında yenidoğan bebekler ile 37 hafta üstü yenidoğan bebeklerin karşılaştırılması

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-23

ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK İTP HASTALARINDA ELTROMBOPAG DENEYİMİ

FUNDA TEKKEŞİN

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, PEDIATRİK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BÖLÜMÜ, İSTANBUL

GİRİŞ: İmmün Trombositopeni (İTP), çocukluk çağında en sık görülen, altta yatan bir sebep olmaksızın izole trombositopeni ($<100.000/mm^3$) ve kanama riski ile karakterize otoimmün bir kanama hastalığıdır. Periferde artmış trombosit yıkımı ve megakaryositlerde azalmış trombosit yapımı ile karakterizedir. Hastaların büyük kısmında kanama semptomları olmadan, tanı anından sonraki ilk bir yıl içinde spontan rezolüsyon görülmekle birlikte; yaklaşık %25'inde 1 yıldan sonra kronik İTP gelişmekte ve bu hastaların bir kısmında tedavi gerektiren kanama semptomları görülebilmektedir. Kronik İTP'nin tedavisinde bir fikir birliği oluşturulabilmiş değildir ancak seçenekler arasında rituximab, oral immünsupresif ajanlar, trombopoetin reseptör agonistleri (TPO-RA) ve splenektomi bulunmaktadır. Oral TPO-RA'lerinden eltrombopag, FDA tarafından 2015'de onaylanmış ve o zamandan beri kronik İTP tedavisinde kullanılabilmektedir. Uzun dönem yan etkiler konusunda hala belirsizlikler bulunmasına rağmen, kullanım alanı aplastik anemi, kalitatif trombosit hastalıkları ve ciddi etkilenen akut İTP hastalıklarına doğru genişlemektedir. Ayrıca Eltrombopag tedavisinin kronik İTP'de hastalık-modifiye edici tedavi seçeneği olacağı da düşünülmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde takipli kronik İTP hastalarının tedavisinde Eltrombopag kullanım deneyimimizi paylaşmak istedik.

MATERYAL/METOD: Kliniğimizde 2017-2022 yılları arasında Eltrombopag tedavisi almakta olan 10 kronik İTP tanısı ile izlenen hastanın demografik ve klinik bulguları retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Kronik İTP tanısı ile izlenmekte olan hastaların 10'unda Eltrombopag tedavisi kullanıldı. 10 hastanın 6'sı kız, 4'ü erkek olup, ortanca yaşları 13yıl(min 8-max 17yıl) idi. Eltrombopag kullanım süresi minimum 4 ay, maksimum 51 ay olup halen 6 hastada tedaviye devam edilmektedir. Hastalara en erken, İTP tanısı almasından 12 ay sonra eltrombopag tedavisi başlanmış olup, ortalama süre kronik İTP tanısından 1,6 yıl olarak bulundu. Başlangıç dozu 6 hastada 25 mg, 4 hastada 50 mg olup, 4 hastada maksimum 75 mg'a kadar çıkıldı. Eltrombopag ile tedavi süresince üç hastada ilaç temini sorunu olması nedeni ile veya enfeksiyon sırasında ani trombosit düşüklüğü olması nedeni ile ek tedaviler uygulanması gerekti. İki hastada tedavi süresinde yetersiz cevap ve kanama nedenleri ile daha önceden cevap alınmış olan tedaviler uygulandı. Her iki hasta, eltrombopag dozu 75 mg'a kadar çıkılmasına rağmen yeterli cevap alınamaması nedeni ile tedaviye yanıtız kabul edildi. Bir hastada ise başağrısı ve bulantı nedeni ile tedaviye son verildi. 8 hastada ortalama 2,4ay(min 2 hafta-max7 ay) sonra trombosit sayısı >100.000 üzerine ulaştı. Kronik İTP nedeni ile yapılan tetkiklerde ANA pozitifliği(n:4), lupus antikoagülan pozitifliği(n:1), direk coombs pozitifliği(n:3) saptandı. Viral serolojiler sonucunda CMV IgM pozitifliği(n:1), rubella IgM pozitifliği(n:1) saptandı. Tüm hastalara eltrombopag tedavisi öncesinde kemik iliği incelemesi yapıldı. Beş hastaya kemik iliği aspirasyonu ile eş zamanlı kemik iliği biyopsisi de yapıldı. Dokuz hastanın kemik iliği aspirasyonunda normal bulgular saptanırken, bir hastada artmış megakaryosit izlendi. Kemik iliği biyopsilerinde ise dört hastada megakaryosit sayısında artış izlenirken bir hastada normal bulgular saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Sonuç olarak; Kronik İTP tedavisinde, çocuklarda Eltrombopag, tedavi başarısının yüksek ve yan etki oranının düşük olması, oral kullanım kolaylığı ve tedavinin aralıksız devam edildiğinde kanama riski yüksek hastalarda hastane yatışlarını azaltması nedeni ile tercih edilebilir. Ancak halen uzun süreli kullanımına dair araştırma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: kronik immün trombositopeni, Eltrombopag, pediatrik İTP

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-24

NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİNDE TEDAVİ VE PROFLAKSİ YÖNETİMİ

HÜSEYİN AVNİ SOLGUN, ÖZLEM TERZİ, SİBEL TEKGÜNDÜZ, SAİDE ERTÜRK, ALİ AYÇİÇEK

SAĞLIK BAKANLIĞI ÜNİVERSİTESİ BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA HASTANESİ

GİRİŞ: Nadir kanama bozuklukları (RBD'ler), fibrinojen, protrombin, faktör V, VII, X, XI veya XIII ve kombine faktör V ile karakterize heterojen bir pıhtılaşma bozuklukları grubudur. Tüm kanama bozukluklarının kabaca %5'ini temsil eder. Genellikle otozomal, resesif bozukluklar olarak bulaşılır ve şiddetli formların prevalansı, genel popülasyonda FVII için 500.000'de 1 vakadan FXIII için 2-3 milyonda 1'e kadar değişebilir.

MATERYAL VE METHOD: 2018-2020 yılları arası pediatrik hematoloji kliniğimiz takibinde olan Nadir faktör eksikliği (FV, FVII, FX, FXI veya FXIII) tanısı almış 6 hastanın demografik verileri, süreç boyunca yapılan takip sayıları, klinik semptomları, kanama sayı ve yerleri; gelişen komplikasyonlar, inhibitör var ise düzeyleri, komplikasyon ve geçirilmiş operasyonları, tedavi ve proflaksi yaklaşımları hasta föyüne kayıt edilerek; retrospektif değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 12 idi. 4 hasta erkek, 2 hasta kız idi. 2 hasta Faktör 5 eksikliği, 2 hasta Faktör 7,1'er hasta Faktör 10 ve Faktör 13 eksikliği idi. Hastaların hiç birisinde inhibitör gelişimi saptanmamıştır. Hastaların ortalama faktör düzeyi %1,62 olup; en düşük düzey Faktör 10 eksikliği olan hastada %0,2 düzeyi idi. Hastalar ortalama yılda 4 kez takip muayenesine gelmişlerdir. Faktör 7 eksikliği olan 14 yaş kız hasta son 1 yıldır proflaksi olarak Novoseven 15-30 mcg/kg dozdan haftada 2 gün koagülasyon faktör 7'a preparatı olarak kullanılmaktaydı. Düzenli proflaksisini alan ve her ay düzenli muayeneye gelen bu hastanın son 1 yılda hiç kanama atağı olmadı.

Faktör 10 eksikliği olan hasta 16 yaş erkek olup; son 2 yıl içerisinde her iki ayak bileğine ayrı zamanlarda toplam 10 kez eklem içi kanama atağı geçirdi. Takip süreci öncesinde 3 yaşta iken batın içi kanama nedeniyle 1 kez yoğunbakımda 2 hafta yatmış. Aktif kanama tedavisinde ve proflaksisinde insan protrombin komplksi preparatı (= Faktör II/VII/IX/ X) kullanılmıştır. Hastada 2 kez proflaksi almakta iken son 3 aydır kanama atağı olmaması üzerine haftada 1 doza geçilmiştir.

Faktör 5 eksikliği olan 2 hastadan ilk vaka; şu an 10 yaşında olup; 4 yaşında iken subdural hematoma nedeniyle opere edilerek yoğunbakımda 1 ay kadar yatmış. Hasta ayda 2 kez düzenli Taze donmuş plazma ile proflaksi alamakta olup son 1 yıldır aktif kanaması olmadı. 2. vaka 16 yaşında olup; 2 yıldır ayda 2 taze donmuş plazma ile proflaksi aldığı dönem boyunca hiç aktif kanaması olmadı. Faktör 13 eksikliği olan erkek hastanın öyküsünde ise yenidoğan döneminde 1 kez skalp hematoma, göbek bağında düşerken uzamış kanama ve kalça eklemine yine düşme sonrası kanama sonrası hematoma olmuş. Faktör düzeyi %1,25 ile F13 tip I eksikliği tanısı almış. Son 1 yılda; 1 kez uzayan diş eti kanaması nedeniyle kriyopresipitat ve transeksamik asit ile kanama kontrolü yapılmıştır. Aktif kanama döneminde F13 geninde missens mutasyonu saptanmıştır. Hastaların demografik ve tedavi özellikleri Tablo 1 de gösterilmektedir.

SONUÇ: Hastalarımızın %80'i bir yaşın üzerinde tanı almıştır. Olgularımızda; cilt ve yumuşak doku kanamaları %50, ağız içi kanamaları %40 burun kanamaları %60, eklem kanamaları %50 ve MSS kanamaları %20 olarak sıralanmaktadır. Tedavi için TDP ve varolan faktör preparatları kullanılmıştır. Ülkemizde halen bulunmayan FX ve FXIII preparatlarının temini mutlaka sağlanmalıdır. Hastalarımızda kişileştirelmiş proflaksi, erken tanı, aile taraması ve genetik danışma ile yaşam kaliteleri arttırılabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Nadir Faktör Eksiklikleri, Tedavi, Proflaksi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 1

Hasta	cins	yaş	Faktör eksikliği	Takip Sayısı(Son 1 yıl)	Kanama yer/Sayı(Son 1 yıl)	Tedavi ve Profalkside kullanılan Ürün
1	K	14	7	12	yok	rF7a
2	E	16	10	4	Ayak Bileği/10	Taze donmuş plazma
3	K	11	7	4	Mene uzaması>10 Gün/3	rF7a
4	E	10	5	3	yok	Taze donmuş plazma
5	E	16	5	6	yok	Taze donmuş plazma
6	E	5	13	3	Diş eti ve oral kanama/2	Taze donmuş plazma/Kriyopresipitat

Hastaların demografik ve tedavi özellikleri

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-25

ÇOCUK KANSER HASTALARINDA COVID-19 ANTİKOR DÜZEY TAYİNİ İLE ASEMPTOMATİK COVID-19 ENFEKSİYON GEÇİRME ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

AYŞENUR BAHADIR¹, ESRA ÖZKAYA², EROL ERDURAN¹, İLKUNUR TOSUN², GÖKÇE PINAR REİS¹, GÜLAY KAYA³

¹KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI, TRABZON

²KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ, KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI, TRABZON

³KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, TRABZON

GİRİŞ: Dünya sağlık örgütü tarafından COVID-19 enfeksiyonu Mart 2020 yılında pandemi olarak ilan edilmiş olup, ülkemizde ilk olgu 13 Mart 2020'de bildirilmiştir. Koronavirüsler Coronaviridae ailesinden olup, RNA virüsüdür. Damlacık yolu ile ve kontamine olmuş materyal teması ile bulaşabilir. Toplum içinde insandan insana ve sonrasında aile içi bulaş ile yaşlılara ve çocuklara bulaşmaya başlamıştır. Kanser geçirmiş ya da tedavi alan hasta grubu COVID-19 pandemisinde riskli grubu oluşturmaktadır. Kanser tedavisi almakta olan hastalar bağışıklık sistemi baskılanmış olmalarından dolayı enfeksiyonlara daha duyarlıdırlar. Biz çalışmamızda kanser tanısı ile takip edilen hastalarımızda antikor tayini yaparak asemptomatik COVID-19 sıklığını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METHOD: Çalışmaya pediatrik hematoloji-onkoloji bölümünde 01.02.2021-01.06.2021 tarihleri arasında kanser tanısı ile takip edilen hastalar alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, tanısı, hastalık durumu kaydedildi. Aile içi COVID temas öyküsü, PCR sonucu, COVID geçirme durumu, ailede yaşayan kişi sayısı sorgulandı. SARS-CoV-2 total antikor düzeyleri belirlendi. Total antikor düzeyi <0.8 negatif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan toplam 107 hastanın 43'ü kız, 64'ü erkekti. Hastaların yaş ortalaması 9.69 ± 4.91 idi. Hastaların %58,9 (58 ALL, 5 AML) lösemi, %18,7 (12 NHL, 8 HL) lenfoma, %11,2 (5 Wilms, 1 germ hücreli tümör, 1 nöroblastom, 3 rabdomyosarkom, 1 kemik tümörü, 1 nazofarenks karsinomu) Solit tümör, %9,3 (10 hasta) beyin tümörü, %1,9 (2 hasta) aplastik anemi idi. Hastalar covid antikor sonucuna göre pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan 107 hastanın 24'ünün (%22,4) SARS-CoV-2 total antikoru pozitif. Antikoru pozitif olanların 15'i (%62) erkekti. COVID PCR negatif olanların 20'sinde (%19,4), aile içi covid geçirmeyenlerin 16'sında (%16,7), evde 5 ve üzeri yaşayan kişi varlığında 16 hastada (%28,6) SARS-CoV-2 total antikoru pozitif saptandı. Lösemili hastaların 14'de (%22), lenfomalı hastaların 3'de (%15), solit tümörlü hastaların 3'de (%25), beyin tümörlü hastaların 2'sinde (%20), aplastik anemili iki hastanın da SARS-CoV-2 total antikoru pozitif.

TARTIŞMA: Çocuk kanserli hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun seyri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak COVID-19 tanısı almayan kanserli hastalardaki asemptomatik COVID-19 geçirme oranı ile ilgili çalışma sayısı azdır. COVID-19 geçiren 226 kanserli çocuk hastanın değerlendirildiği meta analizde en fazla vakanın görüldüğü kanser tipi hematolojik kansermiş. Erkek ve yoğun tedavi alan hastalar daha fazla etkilenmiş. Hastaların %48 asemptomatik ya da hafif semptomlar gösterirken, %9,6'sı ciddi seyretmiş. Hastaların tanısı %80,2 oranında PCR, %13 antikor tayini ile koyulmuş. Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer olarak en yaygın anti SARS-CoV-2 total antikor saptanan kanser lösemi olup bu hastaların %22'de tespit edildi. Erkek vakalarda daha fazla olarak %62 oranında anti SARS-CoV-2 total antikor pozitifliği vardı. Çocuk kanserlerinde COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik tanı almamış geçirme oranının %19,4 olup, çok düşük olmadığını gözlemledik. Asemptomatik COVID-19 enfeksiyonu geçiren kanserli hastaların yakın takip edilmesinin COVID-19'a bağlı gelişebilecek uzun dönemdeki etkilerin saptanması açısından önemli olabileceğini düşünmekteyiz. **ANAHTAR KELİMELER:** Çocuk, Kanser, SARS-CoV-2 total antikor

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-26

YAPAY ZEKÂ, PERİFERİK KAN YAYMASIYLA FORMÜL LÖKOSİT İNCELEMESİNDE KLİNİSYENİN YERİNİ ALMAYA HAZIR MI?

NİLGÜN EROĞLU¹, YETER DÜZENLİ KAR¹, YİĞİT ŞENOL², İBRAHİM EKER¹

¹AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI

²AFYONKARAHİSAR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

GİRİŞ: Periferik kan yayması (PKY) analizinin güvenilir bir şekilde otomasyonu hastaların tanı, takip ve tedavilerinde zaman ve maddiyattan tasarruf sağlaması yanında, özellik birinci basamak hekimlerin, hematolog değerlendirmesi için sevki gereken hastaları, daha seçici olarak saptayabilmelerine olanak sağlayacaktır. Çalışmanın amacı, bir PKY tarayıcı sistemi olan Mantiscope'a; lökosit alt tiplerini PKY numunelerinde arayan bir yapay zekâ algoritmasının entegre edilmesiyle saptanan formül lökosit oranlarıyla, üç farklı çocuk hematoloji uzmanının ışık mikroskopunda saptadığı oranların güvenilirlik açısından karşılaştırılması ve birinci basamak hekimlerinin hastaları değerlendirmelerinde yol gösterici olup olmadığının araştırılmasıdır.

YÖNTEM: Mantiscope, bulut tabanlı çalışan, PKY'lerden otomatik odaklama ile görüntü toplayabilen bir lam tarayıcı cihazdır. Numuneler üzerinden istenilen adette görüntü toplayıp bunları yapay zekâ yardımıyla analiz eden bir platforma entegredir. Çalışma hipotezine yönelik yapılan istatistiksel güç analiziyle %80 güç ve 0,05 hatayla, hipotezi test etmek için çalışmaya en az 102 periferik kan yaymasının dahil edilmesi gerektiği saptandı. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne, 01.12.2021 ile 01.03.2022 tarihleri arasında başvuran hastaların PKY arşivlerinden randomize olarak seçilen 103 PKY değerlendirildi. Seçilen PKY'ler, üç farklı çocuk hematoloji uzmanı ve Mantiscope tarafından çift kör olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Analiz sonuçları sınıf içi korelasyon katsayısı kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. 0,5'ten küçük değerler zayıf; 0,5 ile 0,75 arasındaki değerler orta; 0,75 ile 0,9 arasındaki değerler iyi ve 0,90'dan büyük değerler mükemmel düzeyde güvenilirlik olarak alındı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi, p=0,05 olarak kabul edildi, verilerin değerlendirilmesinde SPSS 18.0 kullanıldı.

BULGULAR: Her üç çocuk hematoloji uzmanının yaptığı formül lökosit analizi sonuçlarının, kendi aralarında yapılan değerlendirmesinde nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil ve blast oranları için korelasyon katsayıları sırasıyla 0.779, 0.747, 0.178, 0.453, -0.016, 0.934 olarak saptandı (Tablo 1). Bu sonuçlara göre her üç değerlendirmecinin yaptığı formül lökosit analizi sonuçlarının, nötrofil, lenfosit oranları açısından korelasyon katsayısı iyi güvenilirlikte, blast oranları açısından mükemmel güvenilirlikte saptandı (Şekil 1). Her üç değerlendirmecinin formül lökosit analizi sonuçlarının ortalaması ile Mantiscope formül lökosit analizi karşılaştırıldığında; nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil oranları için korelasyon katsayıları sırasıyla; 0.885, 0.815, 0.042, 0.599 olarak saptandı (Tablo 2). Mantiscope PKY analizlerinde, hiçbir periferik kan yaymasında blast saptanmadığı için karşılaştırma yapılamadı. Nötrofil ve lenfosit oranları açısından, Mantiscope ile çocuk hematoloji uzmanları analizleri arasında mükemmel güvenilirlik saptandı (Şekil 2).

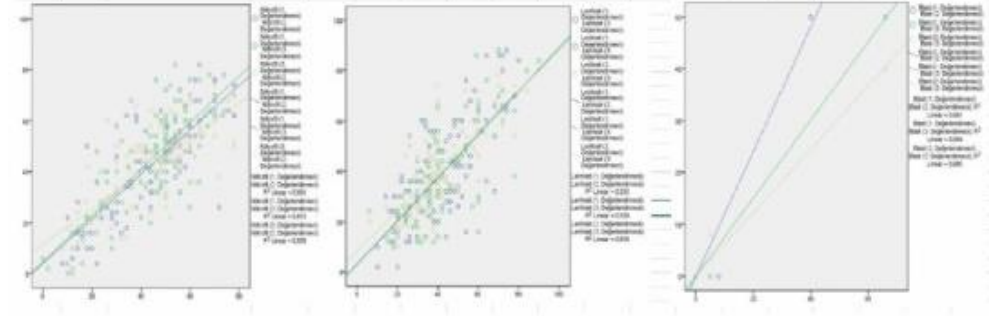
SONUÇ: Bulgularımız PKY'lerin Mantiscope tarafından yapılan formül lökosit analizi sonuçlarının, nötrofil ve lenfosit oranları açısından, çocuk hematoloji uzmanlarının yaptıkları analizler ile mükemmel güvenilirlikte uyum göstermektedir. Bu doğrultuda Mantiscope, enfeksiyon düşünülen hastaların tanı, takip ve tedavisinde birinci basamakta hizmet veren hekimlere yardımcı olabilir. Mantiscope tarafından yapılan formül lökosit analizi sonuçlarının monosit, eozinofil ve bazofil oranları açısından yeterli güvenilirliğinin saptanmaması, bu hücrelerin formül lökosit analizindeki oranlarının düşük olması ile veya PKY kalitesi ile ilişkili olabilir. Bu hücre türlerine yönelik, çok çeşitli PKY preparatları üzerinde, çok daha fazla sayıda monosit, eozinofil ve bazofil hücresi üzerinde dijital veri seti oluşturma ve etiketleme

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

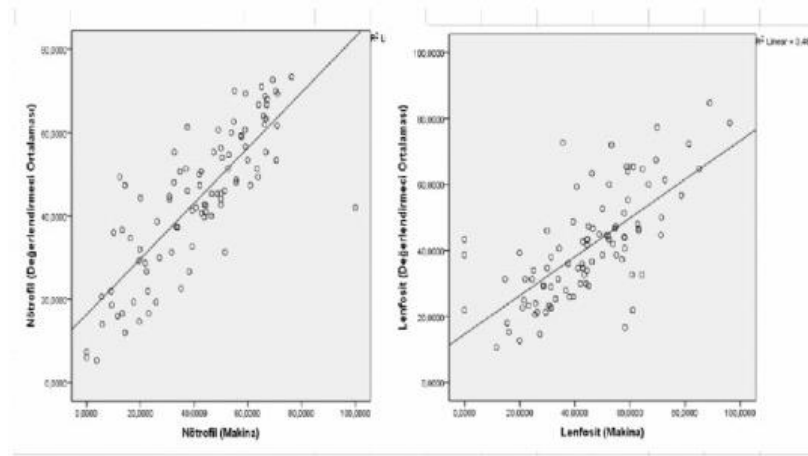
çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Çocuk hematoloji uzmanları analizleri arasında, blast oranları açısından mükemmel güvenilirlik saptanmasına rağmen, Mantiscope analizlerinde periferik kan yaymalarında hiç blast saptanmaması, birinci basamak sağlık hizmetlerinde Mantiscope kullanımının blast varlığının saptanması açısından ve buna yönelik hasta sevkine karar verilmesinde henüz uygun olmadığını ortaya koymaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Yapay Zekâ, Periferik Kan Yayması, Formül Lökosit

Şekil 1. Değerlendirmeciler arası nötrofil (A),lenfosit (B) ve blast (C) serilerinin korelasyon grafikleri



Şekil 2. Değerlendirmeciler ile yapay zeka algoritması arası nötrofil(A) ve lenfosit(B) serilerinin korelasyon grafikleri



Tablo 1. Değerlendirmeciler arası formül lökosit verilerinin karşılaştırılması

	Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı	%95 Güven Aralığı (GA)	p
Nötrofil	0.779	0,709-0,838	<0,001
Lenfosit	0.747	0,670-0,813	<0,001
Monosit	0.178	0,058-0,310	0.002
Eozinofil	0.453	0,334-0,569	<0,001
Bazofil	-0.016	-0,118-0,106	0,599
Blast	0.934	0,909-0,953	<0,001

Tablo 2. Değerlendirmeciler ile yapay zeka algoritma arası formül lökosit verilerinin karşılaştırılması

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

	Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı	%95 Güven Aralığı (GA)	p
Nötrofil	0.885	0,828-0,924	<0,001
Lenfosit	0.815	0,722-0,877	<0,001
Monosit	0.042	-0,444-0,364	0.418
Eozinofil	0.599	0,397-0,733	<0,001
Bazofil	0.000	-0,461-0,322	0,5

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-27

ÇOCUK HEMATOLOJİDE ZOR VE NADİR OLGULAR: HEMATOGENETİK KONSEYLERİ

YETER DÜZENLİ KAR¹, NILGÜN EROĞLU¹, BAŞAK GÖĞÜŞ², MUHSİN ELMAS², İBRAHİM EKER¹

¹AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, AFYONKARAHİSAR

²AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, AFYONKARAHİSAR

AMAÇ: Hematoloji Bilim Dalı (BD) lökosit, trombosit, eritrosit, kanama-pıhtılaşma sistemlerinin hastalıkları ve sistemik hastalıkların hematolojik tutulumunu inceleyen geniş bir tanı yelpazesine sahiptir. Klasik tanı metodları tanı koymakta her zaman yeterli olmamaktadır. Son yıllarda gelişen teknoloji sayesinde, klasik metodlarla tanı konulamayan olgularda genetik tanı yöntemlerine başvurulmaktadır. Çalışmamızda; tanı koymada zorluk yaşanan ve nadir görülen, WES (Tüm Ekzon Analizi) ile tanı konulan hastalarımız incelendi.

MATERYAL-METOD: Şubat 2018-Mart 2022 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji BD ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından hematogenetik konseyinde değerlendirilerek WES yapılan 0-18 yaş aralığındaki çocuklar alındı.

BULGULAR: WES yapılan 21 hasta değerlendirildi.

Lökosit hastalıkları: Mikrosefali, dismorfik yüz, sık enfeksiyon ve tekrarlayan nötropeni atakları nedeni değerlendirilen iki yaşında kızda Class-III MCM4 mutasyonu-İmmün Yetmezlik Tip-54; lökositoz ve sık enfeksiyon nedeni değerlendirilen 6 yaş kızda, Class-II AICDA mutasyonu- Hiper-IgM'le seyreden İmmün Yetmezlik/Tip-2; ishal, ateş, ileit, hipereozinofili ve trombositoz nedeni değerlendirilen 2 yaş erkekte, WES'te patoloji saptanmamasına rağmen, myelofibrozis panelinde Class-II, CALR mutasyonu-Esansiyel Trombositozis ve İdiyopatik Hipereozinofilik Sendrom tanısı, ateş, peteşi, ekimoz, lökositoz, monositoz, makrosefali ve hepatosplenomegali nedeni değerlendirilen 2 yaş kızda, Class-I NRAS mutasyonu- Noonan sendromu ve JMML tanısı konuldu (Tablo-1).

Trombosit Hastalıkları: Annesinde mental retardasyon, epilepsi, babasında işitme engeli olan, intrakraniyal kanama nedeni değerlendirilen 10 aylık erkekte, Class-III PLAU mutasyonu- Quebec Trombosit Bozukluğu ve Class-III RORB mutasyonu-İdiyopatik Jeneralize Epilepsiye Yatkinlik sendromu saptandı. Makrotrombositopeni nedeni değerlendirilen 4 yaş erkekte, Class-II TUBB1 mutasyonu-TUBB1 ilişkili Makrotrombositopeni tanısı konuldu. Trombositopeni ve parmak ucu yaymada küme yapmış makrotrombositler nedeni değerlendirilen 2 yaş erkekte Class-I ITGA2B mutasyonu-Makrotrombositopeni Tip-16 saptandı. Tekrarlayan trombositopeni ve anti-dsDNA pozitifliği nedeni değerlendirilen 12 yaş kızda, Class-III FAS mutasyonu- ALPS ve FCGR2A mutasyonu-Lupus nefritine yatkinlik saptandı. Trombositopeni, EDTA fenomeni, uzun boy, kulaç boyu uzunluğu, eklem elastikiyeti nedeni değerlendirilen 15 yaş erkekte, Class-I FBN1 mutasyonu- Marfan sendromu tanısı konuldu(Tablo-2).

Eritrosit Hastalıkları: Splenomegali, bilirubin yüksekliği nedeni değerlendirilen 17 yaş erkekte Class-II HFE mutasyonu- Variegate Porfiri; 9 yaş erkekte Class-II SEC23B mutasyonu- Konjenital Diseritropoetik Anemi/Tip-2; halsizlik ve bacak ağrısı nedeni değerlendirilen 9 yaş kızda Class-III SPTA1 mutasyonu-Eliptositoz7Tip-2; halsizlik, sarılık, splenomegali nedeni değerlendirilen 16 yaş erkekte Class-III SPTB mutasyonu- Sferositozis-Tip 2; 18 yaş erkekte Class-III SLC4A1 mutasyonu- Herediter Sferositoz/Tip-4; tekrarlayan otoimmün hemolitik anemi, sık enfeksiyon öyküsü olan 2 yaş erkekte, Class-II TREX1 mutasyon-İnterferonopati; spontan ekimoz, menometroraji, tekrarlayan demir eksikliği anemisi nedeni değerlendirilen 13 yaş kızda, Class-III HPS5 mutasyonu- Hermansky-Pudlak/Tip-5 tanısı

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

konuldu. Demir tedavisine dirençli anemi nedenli değerlendirilen 5 yaş erkekte, Class-III TMRSS6 mutasyonu- Demir Tedavisine Dirençli Demir Eksikliği Anemisi, menometroraji ve tekrarlayan demir eksikliği anemisi olan 14 yaş kızda Class-II THBD mutasyonu- Trombomodülün gen defekti tanısı konuldu (Tablo-3).

Tromboz hastalıkları: Tekrarlayan enfarkt ve tromboz nedenli değerlendirilen 4 yaş erkekte, Class-III ENG mutasyonu- Kalıtsal Hemorajik Telenjektazi/Tip-1; 10 yaş erkekte, Class-III GAS6 mutasyonu ile ilişkili Tromboz saptandı (Tablo-4).

Metabolik hastalık: Hepatosteatoz ve ferritin yüksekliği nedenli değerlendirilen 12 yaş erkekte, Class-II HAMP mutasyonu- Hemokromatozis/Tip-2b tanısı konuldu (Tablo-4).

TARTIŞMA: Klasik metodlarla tanı konulamayan olgularda WES; diagnostik gücü yüksek bir tanı yöntemidir. Ancak bulunan sonuçların yorumlanarak, tanı konulabilmesi için; klinisyenler ve genetik uzmanlarınca klinik bulgular ile genetik bulguların örtüşüp örtüşmediğinin hematogenetik konseylerinde değerlendirilmesi, gerektiğinde reanalizler yapılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Çocuk, Hematogenetik, WES (Tüm Ekzon Analizi)

Tablo 1: Lökositler seri anormallikleri ile seyreden hastalarımız

Hasta	Yaş cinsiyet	Şikayet-öykü	Fizik muayene	Laboratuvar	WES (Tüm Ekzon Analizi)
1	1,5 yaş kız	Sık enfeksiyon geçirme, tekrarlayan nötropeni, 11 kez gastroenterit, pnömoni, bronşiolit tanıları ile hastanede yatış öyküsü	Vücut ağırlığı ve boy <3p Mikrosefali, hipotonik, hipertelorizm, filtrum uzun, kulak düşük ve antevort yerleşimli, burun kökü basık, sol el 5. parmakta klinodaktili	*Hb: 10,5 g/dl RBC:3.8 X 10 ⁶ MCV:85 Fl Beyaz küre: 5480/mm ³ Absollü nötrofil:60/mm ³ Absollü monosit:1770/mm ³ Trombosit: 303 000/mm ³ *Periferik yaymada %3 nötrofil, %2 bant, %10 monosit, %2 eozinofil, %83 lenfosit blast izlenmedi, her alanda 15-20 adet normal boyutta ve şekilde trombosit, Eritrositler normokrom normositer, Hemoliz bulgusu izlenmedi. *İg A: 106 mg/dl, İg M: 92 mg/dl, İg G:1020mg/dl, İg G1:6,77G/L, İg G4: 0,284 G/L *Hastanın Lenfosit Alt Grup İncelemesi; T Hücre, Helper ve Supresor T hücre Alt Grupları Düşük, B Hücre Rölatif Olarak Artmış Nk Hücreleri İse Normal Oranda *Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi: Kemik iliği sellüritiesi %75, Her seriden yeterli sayıda ve evrede hücre mevcut, Blast izlenmedi. *Genetik: karyotip incelemesi ve mikroarray incelemesi yapıldı normal saptandı.	MCM4 geninde homozigot c.848T>C/ p.Ile283Thr class 3; İmmün Yetmezlik 54 OMIM: 609981 Otozomal Resesif
2	6 yaş kız	Sık enfeksiyon geçirme ve lökositoz	Sarışın Vücut ağırlığı ve boy <3p Organomegali yok	*Hb:10,1 g/dl RBC:4 X 10 ⁶ MCV: 83 Fl Beyaz küre: 74660/mm ³ Absollü nötrofil:57790 /mm ³ Absollü monosit:3580 /mm ³ Trombosit:508 000/mm ³ *Periferik yaymada % 70 nötrofil, %5 bant, % 5 monosit, %2 eozinofil, % 18 lenfosit blast izlenmedi, her alanda 20-25 adet normal boyutta ve şekilde trombosit, eritrositler	AICDA geninde homozigot c.169G>A/p.Val57Met class 2; İmmün Yetmezlik Tip 2, Hiper-IgM ile OMIM: 605258 Otozomal Resesif

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

				normokrom normositer, Hemoliz bulgusu izlenmedi. *Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi: Kemik iliği sellülatiesi %85, Her seriden yeterli sayıda ve evrede hücre mevcut, Blast izlenmedi. * İg A: 1,1 mg/dl, İg M: 792 mg/dl, İg G:0mg/dl	
3	2 yaş erkek	14 gün ishal, ateş ileit bulguları nedenli izlenirken hipereozinofili ve trombositoz	Normal	*Hb:11 g/dl RBC: 5.4X 106 MCV: Fl Beyaz küre:34000 /mm ³ nötrofil:8070 /mm ³ , Eozinofil: 11500/mm ³ Trombosit:802000/mm ³ *Periferik yaymada % 25 nötrofil, % 2 bant, %4 monosit, % 35 eozinofil, % 34lenfosit blast izlenmedi, her alanda 40-50 adet normal boyutta ve şekilde trombosit, Eritrositler normokrom normositer, Hemoliz bulgusu izlenmedi. *WES'te patoloji saptanmamasına rağmen primer myelofibrozis gen panelinde CALR mutasyonu tespit edildi, Esansiyel Trombositoz ve İdiyopatik Hipereozinofilik Sendrom tanısı konuldu. *JAK 2 mutasyonu, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 mutasyonları, detaylı kanser genetik tarama paketi, AML-ALL FISH paneli, monozomi 7, t(9:22) minör ve majör PCR, MDS FISH paneli, 4q12, inv 16, 8 p12,t (4:11) PCR negatif geldi. *Kromozom analizi 46 XY. *Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde fibrozis izlenmedi, eozinofilik seride artış izlendi.	CALR geninde mutasyon, c.1543, Class 2; Esansiyel Trombositozis
4	2 yaş kız	İshal, halsizlik, öksürük, solunum sıkıntısı. Başvurusunda lökositoz, anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali	Baş çevresi: >95p Vücut ağırlığı ve boy <3p Hepatosplenomegali 3 adet 2 cm cafe au lait	Hb: 7.5 gr/dl, Beyaz küre: 43000/mm ³ , monosit.10320/mm ³ , trombosit: 24000/mm ³ , Kemik iliği aspirasyonunda ve akım sitometri sonucunda anormal klon tespit edilmedi. Kemik iliği biyopsisinde selülerite %100, myeloid/eritroid oranı 10/1, %2 blast saptandı. BCR-ABL negatif	Hem kemik iliği örneğinde, hem de bukkal bölgeden alınan saliva örneğinde NRAS Heterozigot c.38G>A (p.Gly13Asp) class 1 mutasyonu; Juvenil Myelomonositik Lösemi ile tanısı konuldu. WES'te NRAS geninde heterozigot c.38G>A/ p.Gly13Asp Class 1 mutasyonu; NRAS ilişkili Hastalık OMIM: 164790 Otozomal Dominant/Germ Line

Tablo 2: Trombosit Hastalıkları Saptanan Hastalarımız

Hasta	Yaş, cinsiyet	Şikayet, Öykü	Fizik Muayene	Laboratuvar	WES (Tüm Ekzon Analizi)
1	10 aylık erkek	2 aylıkken intrakraniyal kanama sonrası nöbet geçirme Annesi mental retarde, epilepsi, babasında işitme engeli mevcut.	Sarışın, göz teması zayıf, işitme testinden geçti	Trombosit sayısı: 150000/mm ³ a-PTT-PTZ-INR, Faktör düzeyleri, RİCOF, VWF ag düzeyi normal Tromboelastogram normal Kanama zamanı uzamış.	PLAU geninde heterozigot c.272G>A /p.Cys91Tyr class 3; Quebec Trombosit Bozukluğu OMIM: 601709 Otozomal Dominant RORB geninde heterozigot

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

				Trombosit fonksiyon testi: kollajen, ADP, Epinefrin ile agregasyon artmış, test tekrarı önerilir.	c.1369G>A/p.Gly457Ser class 3, Epilepsi, İdiyopatik Jeneralize Epilepsi, Yatıklılık, 15 OMIM: 618357 Otozomal Dominant
2	4 yaş erkek	Asemptomatik makrotrombositopeni, annede de makrotrombositopeni	Normal	Trombosit sayısı: 150000/mm ³ a-PTT-PTZ-INR, Faktör düzeyleri, RİCOF, VWF ag düzeyi normal Tromboelastogram normal Kanama zamanı uzamış. Trombosit fonksiyon testi: kollajen, ADP, Epinefrin ile agregasyon artmış, test tekrarı önerilir. Makrotrombositopeni: 54000-110000/mm ³ , MPV:13 fL Periferik yaymada her alanda 5-9 adet makrotrombosit	TUBB1 geninde heterozigot c.277+1G>C class 2 ve c.286G>C/p.Gly96Arg class 3; TUBB1 ilişkili Makrotrombositopeni OMIM:613112 Otozomal Dominant
3	2yaş erkek	Alt ekstremitede ekimoz	Normal	Trombositopeni: 50000-80000/mm ³ , MPV:13.4 fL Parmak ucu yaymada küme yapmış trombositler, trombositlerin boyutu artmış CD41+61:%99 Kanama zamanı uzamış.	ITGA2B geninde heterozigot c.3076C>T/p.Arg1026Trp class 1; Kanama bozukluğu Tip-16 OMIM:187800 Otozomal Dominant
4	12 yaş kız	Peteşi, ekimoz	Normal	Tekrarlayan trombositopeni atakları ve anti-dsDNA pozitif Direkt coombs negatif Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi: Her seriden yeterli hücre izlendi, megakaryositler yeterli, blast izlenmedi.	FAS geninde heterozigot c.956C>T/p.Thr319Ile class 3 mutasyonu; ALPS OMIM:601859,Otozomal Dominant, FCGR2A geninde heterozigot c.865A>G/ p.Met289Val class 3 mutasyonu; Lupusa yatıklılık OMIM:146790, Otozomal Dominant. ALPS için tanı kriterlerini karşılamadığından takibe alındı, çocuk romatolojiye ve çocuk nefrolojiye yönlendirildi.
5	15 yaş erkek	Asemptomatik trombositopeni	Uzun boy, kulaç boyu uzunluğu, eklem elastikiyeti	Hemogram tüpünden yayılan periferik yaymada her alanda 20-25 adet küme yapmış trombositler izlendi, EDTA Fenomeni tanısı aldı.	FBN1 geni homozigot c.442+1G>A mutasyonu Class 1; Marfan sendromu tanısı konuldu.

Tablo 3: Eritrositer seri Hastalıkları Saptanan Hastalarımız

Hasta	Yaş, cinsiyet	Şikayet, öykü	Fizik muayene	Laboratuvar	WES (Tüm Ekzon Analizi)
1	17 yaş erkek	Splenomegali, çabuk yorulma, bilirubin yüksekliği	Dalak kot altı 2 cm palpabl	*Hb: 16.9 g/dl RBC:5.7 X 10 ⁶ MCV:85 fL MCH:29 pg, MCHC:34g/dL, Retikülosit:%2, *Total Bilurubin:1,3 mg/dl, Direk Bilurubin:0,25 mg/dl, haptoglobulin:1mg/dl, G6PD Düzeyi:10 U/gr *Osmotik frajilite testi: normal, Hemoglobin elektroforezi: Hb A:%95,9 Hb A2:%4.1 *Periferik yaymada polikromazi ve şistosit izlenmedi. Bazı alanlarda target hücre izlendi. *24 saatlik idrarda Porfobilinojen:0,94 (yüksek)	HFE geninde heterozigot c.845G>A/ p.Cys282Tyr Class 1 mutasyonu;Variegate Porfiri, OMIM:176200,Otozomal Dominant HBB geninde heterozigot c.-136C>T rs33994806 class 2 mutasyonu; Beta Talasemi Taşıyıcılığı OMIM: 141900, Otozomal Resesif

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

2	9 yaş erkek	Splenomegali, bilirubin yüksekliği	Boy >97 p, ağırlık normal Kubitus valgus, Dalak kot altı 2 cm palpabl	*Hb: 13g/dl RBC:4.1 X 10 ⁶ MCV:88 Fl MCH:32 pg, MCHC:35 g/dL, Retikülosit:%2 *Total Bilirubin:2 mg/dl Direk Bilurubin:0,3 mg/dl, haptoglobulin:11 mg/dl, G6PD Düzeyi: 10.4 U/gr *Osmotik frajilite testi: normal, Hemoglobin elektroforezi: Hb A:%87.1 Hb A2:%2.1 Hb F:%10.8 *Periferik yaymada nadir polikromazi, şistosit ve her alanda 10-15 adet sferosit, izlendi.	SEC23B geninde olası birleşik heterozigot c.40C>T /p.Arg14Trp class 1 ve c.2101C>T /p.Arg701Cys class 2; Konjenital Diseritropoetik Anemi Tip-2 OMIM: 224100 Otozomal Resesif
3	9 yaş kız	Halsizlik, bacak ağrısı	Trabe kapalı, dalak ele gelmiyor	*Hb:12.6 g/dl RBC:4.9X 10 ⁶ MCV:88 Fl, MCH:26 pg, MCHC:32 g/dL, Retikülosit:%1.09, *Total Bilirubin:0.5mg/dl Direk Bilurubin:0,2 mg/dl, haptoglobulin:102 mg/dl, G6PD Düzeyi: 12 U/gr *Osmotik frajilite testi: normal, Hemoglobin elektroforezi: Hb A:%96,3 Hb A2:%3.69 *Periferik yaymada %5 hücrede eliptosid izlendi. Şistosit ve polikromazi izlenmedi.	SPTA1 geninde heterozigot c.452G>A/p.Gly151Asp class 3; Eliptositoz-2 OMIM:130600 Otozomal Dominant
4	16 yaş erkek	Halsizlik, sarılık	Traube kapalı, dalak ele gelmiyor.	*Hb:15 g/dl RBC:5.4X 10 ⁶ MCV:83 Fl, MCH:29 pg, MCHC:35 g/dL, Retikülosit:%2.3, *haptoglobulin:10 mg/dl, G6PD Düzeyi: 14 U/gr, Total Bilurubin:3.3mg/dl, Direk Bilurubin:0,6 mg/dl, Osmotik frajilite testi: normal, Hemoglobin elektroforezi: Hb A:%98.75Hb A2:%1.25 *Periferik yaymada %10-15 oranında sferosit izlendi, nadir polikromazi izlendi.	SPTB geninde birleşik heterozigot c.6011G>A/ p.Arg2004Gln Class 3 ve c.4752C>G /p.Asn1584Lys Class 3; Sferositozis Tip 2 OMIM: 616649 Otozomal Dominant
5	18 yaş erkek	Halsizlik, sarılık	Traube kapalı, dalakele gelmiyor.	*Hb:15 g/dl RBC:4.9X 10 ⁶ MCV:91 Fl, MCH:32 pg, MCHC:35 g/dL, Retikülosit:%2, *Haptoglobulin:15 mg/dl, G6PD Düzeyi: 8.6 U/gr, Total Bilurubin:2.9mg/dl, Direk Bilurubin:0,4 mg/dl, Osmotik frajilite testi: normal, Hemoglobin elektroforezi: Hb A:%98 Hb A2:%2 *Periferik yaymada %15-20 oranında sferosit izlendi, nadir polikromazi izlendi.	SLC4A1 geninde heterozigot c.1057A>C / p.Lys353Gln Class 3 mutasyonu; Sferositoz Tip 4 OMIM: 612653 Otozomal Dominant
6	2yaş erkek	Tekrarlayan otoimmün hemolitik anemi, sık enfeksiyon öyküsü	Subkostal dalak kot altı 2-2,5 cm, karaciğer 2-3 cm palpabl.	*Direk coombs, indirekt coombs, ANA, antids DNA, Lupus antikoagülfen negatif. Double negatif T hücre popülasyonu:<%1	TREX1 geninde heterozigot c.340C>T/ p.Arg114Cys Class 2; İnterferonopati, Sistemik Lupus Eritematozus, İnterferonopati. OMIM: 152700 Otozomal Dominant
7	13 yaş kız	Spontan ekimoz, menometroraji, tekrarlayan demir eksikliği anemisi	Soluk, halsiz görünümde	*a-PTT-PTZ-INR, Faktör düzeyleri, RiCOF, VWF ag düzeyi normal *Tromboelastogram normal *Kanama zamanı uzamış. *CD41+CD61:%99 *Göz muayenesi ve görme alanı muayenesi normal.	HPS5 geninde birleşik heterozigot c.1652_1667delGTAAACTACTGAGAA /p.Lys552fs class 2 ve c.1685C>T/p.Thr562Met class 3 varyantları; Hermansky-Pudlak Sendromu 5, OMIM: 614074, Otozomal Resesif

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

8	5 yaş erkek	Demir tedavisine dirençli anemi	Soluk, halsiz görünümde	<p>*Hb:8.6 g/dl RBC:4.75X 10⁶ MCV:63 Fl, MCH:18 pg, MCHC:28 g/dL, Retikülosit:%0.9, *Total Bilurubin:0.5mg/dl Direk Bilurubin:0,2 mg/dl, haptoglobulin:102 mg/dl, G6PD Düzeyi: 12 U/gr, Osmotik frajilite testi: normal, Hemogloblin elektroforezi: Hb A:%96.8 Hb A2:%3.2 *Ferritin:42ng/ml, B12:337 pg/ml *Antiendomisyum, antiigliadin antikor: negatif *Periferik yaymada anizositoz, hipokromik ve mikrositer eritrositler mevcut. Şistosit ve polikromazi izlenmedi.</p>	<p>TMPRSS6 geninde homozigot c.2002G>C /p.Asp668His Class 3; Demir Tedavisine Dirençli Demir Eksikliği Anemisi OMIM: 206200 Otozomal Resesif</p>
9	14 yaş kız	Menometroraji, tekrarlayan demir eksikliği anemisi	Soluk, halsiz görünümde	<p>*Antiendomisyum, antiigliadin antikor: negatif *Hemogloblin elektroforezi:Hb A:%97.9, Hb A2:%2.1 *a-PTT-PTZ-INR, Faktör düzeyleri, RICOV, VWF ag düzeyi normal *Tromboelastogram normal *CD41+CD61:%98 *Trombosit fonksiyon testi normal</p>	<p>THBD geninde heterozigot c.677dupC /p.Pro227fs class 2;THBD ilişkili Hastalık OMIM:188040 Otozomal Dominant</p>

Tablo 4: Tromboz Hastalıkları Ve Metabolik Hastalık Saptanan Hastalarımız

Hasta	Yaş, cinsiyet	Şikayet, öykü	Fizik Muayene	Laboratuvar	WES (Tüm Ekzon Analizi)
1	4 yaş erkek	Tekrarlayan enfarkt ve tromboz öyküsü	Sağ hemiplejik	<p>Trombosit, a-PTT-PTZ-INR normal MTHFR heterozigot: mutasyon+ homosistein: normal Faktör 5 Leiden mutasyonu, PAI negatif Antitrombin 3, Portein C/S düzeyi normal</p>	<p>ENG geninde heterozigot c.1687G>A/p.Glu563Lys class 3; Kalıtsal Hemorajik Telenjektazi Tip-1 OMIM:137300 Otozomal Dominant MTHFR geninde heterozigot c.203G>A/p.Glu563Lys class 3; Trombin Defekti Nedeniyle Trombofili OMIM:607093 Otozomal Dominant</p>
2	10 yaş erkek	Tekrarlayan enfarkt ve tromboz öyküsü	Tetraplejik, mekanik ventilatörde takipli	<p>Trombosit, a-PTT-PTZ-INR normal homosistein: normal MTHFR, Faktör 5 Leiden mutasyonu, PAI negatif Antitrombin 3, Portein C/S düzeyi normal</p>	<p>GAS6 geninde homozigot c.1115C>T/p.Pro372Leu class 3, GAS6 geni ilişkili Tromboz saptandı. OMIM:600441</p>
3	12 yaş erkek	Obezite, hepatosteatoz	Vucut ağırlığı>95p, karaciğer midkalvikular hatta 1-1,5 cm palpabl	<p>Hb:16 g/dl, Ferritin:1625 ng/dl T2*MR: karaciğerde T2* değeri 4,3 msn</p>	<p>HAMP geninde homozigot c.88C>T / p.Gln30* değişimi; Class 2 Hemokromatozis Tip-2b tanısı</p>

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-28

HATAY EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ ALANINDA MECBURİ HİZMET GÖREV SÜRESİ BOYUNCA KARŞILAŞILAN SORUNLAR, ÇALIŞMA KOŞULLARININ İSTATİSTİKSEL VERİLERLE YORUMLANMASI VE HASTANEMİZDEKİ GELİŞMELER

MUSTAFA CEMALOĞLU, SEVDE SENA KARATAŞLIOĞLU, YUNUS DOĞRAMACI

HATAY EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ

AMAÇ: Bu sunumumuzda; Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Nisan 2021 ile 1 Şubat 2022 tarihleri arasında değerlendirilen hastaların demografik özellikleri, tanı ve tedavi sürecindeki zorlukların yanısıra; hastanemizde çocuk hematoloji onkoloji alanında hizmet veren poliklinik ve yataklı servis verilerinin paylaşılması amaçlanmıştır.

BULGULAR: Çocuk hematoloji ve onkoloji polikliğimize on aylık sürede 8962 başvuru olmuştur. Mükerrer başvurular ayrıştırıldığında 2405 hasta; 692'si Suriye, 1713'ü Türk kökenlidir. Erkek/kadın oranı, 1283/1122= 1,12'dir. Median yaş: 5,7 (2 günlük-47 yıl) yıldır. Yataklı servisimize 733 hasta yatırılmıştır. Hastanemizde, 48 hastanın onkolojik takibi yapılmaktadır. Bu hastaların 33'ü kemoterapi almaktadır. Kemoterapi alan 10 (%30,3) hasta akut lösemi, 8 (%24,2) hasta lenfoma, 4 (%12,1) hasta böbrek malign tümörü, 3 (%9,1) hasta langerhans hücreli histiositoz, 2 (%6,1) hasta beyin tümörü, 2 (%6,1) hasta da nöroblastom tanısı almıştır. Hastanemizde hastalarımıza port takılması sağlanabilmiştir. Lösemi hastaları için akım sitometrik inceleme, merkezimizde yapılamamaktadır. Kemik iliği örnekleri dış merkeze yönlendirilmektedir. Kemik iliği aspirasyonu 134, kemik iliği biyopsisi 29, lomber ponksiyon ve intratekal tedavi 33 kez uygulanmıştır. Kemik iliği aspirasyon biyopsi örneklerinin yorumlanmasının mümkün olmadığı durumlarda yakın büyük merkezlerde rapor edilmektedir. Çocuk hematoloji ve onkoloji bölümüne 433 hasta konsülte edilmiştir. Bunların; %54,9'u pediatri hekimleri, %15,4 çocuk yoğun bakım ünitesi, %15,0 çocuk acil hekimleri tarafından istenmiştir. Ayaktan veya yatarak sevk işlemi yapılan hasta sayısı 204'dür ancak dış merkezde takip edilen hastalar da hastanemizden sevk almaktadır. Sevk edilen hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan akut lösemi ön tanılı 32 hastamız 112 acil servis hizmetleri ile primer tanı ve tedavi için dış merkezlere yönlendirilmiştir. 204 hastanın 106'sı (%51,9) Çukurova Tıp Fakültesi Hastanesi'ne, 53'ü (25,9'u) ise Adana Şehir Hastanesi'ne sevk edilmiştir.

SONUÇ: Son yıllarda; pediatri hekimlerinin, çocuk hematoloji ve onkoloji yan dal uzmanlığının tercih etmemelerinin altında birçok neden yatmaktadır. Bunlar arasında; mecburi hizmet yasasındaki değişiklikler, hematoloji ve onkoloji bölümü birlikteliği, azalan yan dal hekim sayısı ile beraber katlanarak artan iş yükü, bu iş yükü altında zorunlu olarak ihmal edilen akademik olgunlaşma, sosyo-ekonomik kaygılar, mecburi hizmet yapılan kurumların koşullarının farklılığı, görev süresince yoğun hasta popülasyonu ile tek başına kalma tedirginliği, tanı-tedavi ve takip süreçlerinde karşılaşılan tıbbi zorluklar, bu zorlukların çözümünde yetersiz kalınması gibi nedenler sayılabilir. Bu nedenle, çocuk hematoloji ve onkoloji yan dal uzmanlarının aldığı insiyatifler ve riskler de göz önünde bulundurulduğunda bu konuların irdelenmesi, tespiti ve çözümü önem arz etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: mecburi, hizmet, sorunlar, yandal

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-29

ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ SERVİSİNDE REKOMBİNAN İNSAN DOKU TİPİ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRÜ (RT-PA) İLE TIKALI KATETERLERİN AÇILMASI

ERSİN TÖRET, ZEYNEP CANAN ÖZDEMİR, AYSE KAYMAZ, ÖZCAN BÖR

OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİM DALI, ESKİŞEHİR

AMAÇ: Uzun süreli santral venöz kateterler (SVK), kanser veya hematopoetik kök hücre nakil hastalarının tedavilerini kolaylaştırır, ancak kateter tıkanıklıkları ve kateterle ilişkili tromboz sık görülen komplikasyonlardır. Kateter ilişkili tromboz gelişmesi için risk faktörleri; kateter enfeksiyonu, kateter ucunun yanlış pozisyonu ve protrombotik faktörler sayılabilir. Kateter trombotik süreçlerde dört farklı yolla tıkanıklık (fibrin kılıf, kateter lümen içi tromboz, kateter içinde bulunduğu vende mural veya ve lümenini tam kapatan tromboz) gelişebilir.

GEREÇ-YÖNTEM: Ocak 2020 ile Mart 2022 arasında santral venöz kateter kullanım sırasında trombotik tıkanıklık düşünülen olgularda lümen içini dolduracak miktarlarda rekombinan insan doku tipi plazminojen aktivatörü (rt-pa) ile kapatılarak dört saat sonrası enjektörle aspirasyon uygulanarak kateter kontrol edildi.

BULGULAR: Ondokuz (7 akut lenfoblastik lösemi, 5 nöroblastom, 4 lenfoma ve 3 nakil hastası) hastada toplam 31 kez (24 port kateter, 4 geçici santral ve 3 Hickman kateter) rt-PA ile kapama tedavisi uygulandı. Port kateterler için 10 kg altı çocuklarda 0,5 mg rt-PA 3 ml'ye kadar serum fizyolojik ile sulandırılarak, 10 kg üstü çocuklar için 2 mg rt-PA 3 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak kullanıldı. Tek veya çok lümenli kateterlerde ise 10 kg altı için 0,5 mg, 10 kg üstü çocuklarda 2 mg/lümen olacak şekilde uygulandı. İşlem sonrasında tüm kateterlerde aspirasyon ile kan örneği geldi ve izleyen günlerde komplikasyonsuz kullanıldı.

SONUÇ: Kateterin tromboz ilişkili mekanik tıkanıklık olduğu durumlarda rt-PA kapama uygulaması komplikasyonsuz ve kateterin tekrar kullanımına olanak veren etkin ve güvenli bir yöntemdir.

KAYNAKLAR:

1. Baskin JL, Pui CH, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, Howard SC. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. Lancet. 2009 Jul 11;374(9684):159-69.
2. Da Costa ACC, Vieira NNP, Vasques CI, Ferreira EB, Guerra ENS, Dos Reis PED. Interventions for Occluded Central Venous Catheters: A Meta-analysis. Pediatrics. 2019 Dec;144(6):e20183789.

ANAHTAR KELİMELEER: çocukluk çağı, kateter, doku plazminojen aktivatörü, tromboz

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-30

COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE PEDIATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ HASTALARINDA VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

LEYLA VALİYEVA¹, DENİZ TUĞCU², MUSTAFA BİLİCİ², ŞİFA ŞAHİN², RUMEYSA TUNA², AYŞEGÜL ÜNÜVAR², SERAP KARAMAN², GÜLŞAH TANYILDIZ², SELDA HANÇERLİ³, SEVİM MEŞE⁴, ALİ AĞAÇFİDAN⁴, ZEYNEP KARAKAŞ²

¹İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, İSTANBUL

²İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI, İSTANBUL

³İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK ENFEKSİYON BİLİM DALI

⁴İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GİRİŞ: Pediatrik yaş grubu çocuk hematoloji-onkoloji takipli çocuklarda respiratuar virüsler önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

AMAÇ: Çocuk hematoloji-onkoloji hastalarında solunum yolu virüsleri enfeksiyon oranının, klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi, bu viruslerin primer hastalık seyrini, tedavisini ne şekilde etkilediği göstermeyi amaçladık.

YÖNTEM: Bu çalışmada Ağustos 2015 -Aralık 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji- Onkoloji Bilim Dalına akut solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran Hemato- Onkolojik Malignite, Konjenital Nötropeni, Aplastik Anemi tanılı, viral solunum paneli alınan yaşı 5 ay ile 215 ay arasında değişen 97 hasta retrospektif olarak incelendi. Viral solunum paneli testinde, hastalara ait burun sürüntü örnekleri RT-multipleks PCR yöntemi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programı kullanıldı. **BULGULAR:** Çalışmaya 52 erkek (%53,6), 45 kız (%46,4) olmak üzere yaşları 5 ay- 215 ay (78.81±60,17 ay, medyan 60 ay) arasında değişen toplam 97 hasta alındı. En sık VSP pozitifliği 5 ay ile 208 ay arasında görülmekte olup, ortalaması 85,49±61,73 ay (median=81 ay) olarak değerlendirildi. Hastaların %44,3 (n=43) kış ve %23,7 (n=23) sonbahar mevsiminde olmakla daha sık başvurmasına rağmen, VSP pozitifliği ilkbahar (n=43, %70) ve kış (n=22, %51,2) mevsiminde başvuran hastalarda daha çok görüldü. Viral solunum enfeksiyonu pozitifliği en sık ALL (n=16 %33,3), 2.sıklıkta ise aynı oranla Hodgkin Lenfoma (n=5 %10,5) ve Nöroblastomda (n=5 %10,5) görüldü. Hastaların VSP sonuçları incelendiğinde; %50,5'inin (n=49) pozitif (%39,2'inde (n=38) monoenfeksiyon, %11,3'ünde (n=11) ise ko- enfeksiyon) ve %49,5'i (n=48) negatif olduğu görüldü. VSP sonuçlarına baktığımızda, hRV %22,4 (n=11) oranı ile en sık rastlanan virüs idi. Diğer virüslerin sıklık oranı RSV A/B (%14,2 n=7), Parainfluenza (%14,2 n=7), İnfluenza (%8,2 n=4), Koronavirüs (%8,2 n=4), Metapneumovirüs (%2,1 n=1), Mycoplasma pneumonia (%6,1 n=3) olarak sonuçlandı. Toplam 11 hastada görülen koinfeksiyonlar arasında hRV ve RSV A/B %63.6 (n=7) oranda diğer virüslere en sık eşlik eden virüsler idi. KT'nin çeşitli evrelerinde olan ve tedavisi bitmiş toplam 67 hastadan en sık VSP pozitifliği %28,3 (n=19) oranında indüksiyon evresinde olan hastalarda görüldü. Koinfeksiyonun görüldüğü 12 hastanın 5'i (%41,6) indüksiyon evresinde olan hastalardı. Öksürük (n=59 %60,8) ve ateş (n=47 %48,5) hastaların en sık başvuru şikayeleri olmakla beraber hırıltı (n=17 %17,5), solunum sıkıntısı (n=11 %11,3), ishal/ kusma (n=9 %9,3) ve kas ağrısı (n=9 %9,3) eşlik etmekteydi. Ateşle başvuran hastaların %43,9'unda VSP pozitif sonuçlandı. Hemogram ve biyokimya sonuçları incelendiğinde VRİ pozitif saptanan hastalarda nötropeni (%50,5) ve lenfopeni (%50,5) yüksek oranda görülmesine rağmen, VSP pozitifliği ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi. VSP pozitifliği olan hastaların (%50,5 n=49) %34,6'sı (n=17) viral solunum

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

enfeksiyonu nedeniyle hastane yatışı gerekmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %2'sinin (n=2) bakteriyel pnömoni (*Mycoplasma pneumoniae* ve *Pneumocystis jirovecii*), 5 yaşında Hepatoblastom tanısıyla takipli kız hasta kitle içine kanama ve 11 yaşında Periferik T hücreli lenfoma tanısıyla takipli kız hasta perikardiyal effüzyon, hemodiyofiltrasyon nedeniyle YBÜ ihtiyacı oldu. Kemoterapi süresi uzayan 7 olgunun tedavi uzama süreleri 4 ila 60 gün arasında değişmiştir (ortalama 19.29 ± 20.69 ve medyan süresi 10 gündür). İzlem süresi boyunca hastalar arasında VRI bağlı mortalite görülmedi. SONUÇ: Pediatrik hematoloji onkoloji solunum yolu virüslerinin tanımlaması primer hastalıklarının tedavilerinin yönetimine katkıda bulunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Akut solunum yolu enfeksiyonu, pediatrik hastalar, Hematoloji ve onkoloji, Malignite, Konjenital Nötropeni, Aplastik anemi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-31

ÇOCUK HASTALARDA KAN VE / VEYA KAN ÜRÜNÜ İLİŞKİLİ AKUT TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

ZELİHA GÜZELKÜÇÜK, DİLEK GÜRLEK GÖKÇEBAY, AYÇA KOCA YOZGAT, DİLEK KAÇAR, İKBAL OK BOZKAYA, NEŞE YARALI, NAMIK YAŞAR ÖZBEK

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ, ANKARA

GİRİŞ: Kan transfüzyonu uygun şartlarda yapıldığında hayat kurtarıcıdır. Bununla birlikte alıcılar için çeşitli riskler barındırmaktadır.

AMAÇ: Bu çalışma ile çocuk hastalarda, kan ve / veya kan ürünü ilişkili akut transfüzyon reaksiyonlarının (ATR) sıklığını ve tiplerini analiz etmek ve sonuçlarını belirlemek amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD: Ocak 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesinde tam kan ve kan komponenti transfüzyonu yapılan ve transfüzyon sırasında ve/veya ilk 24 saatte transfüzyona bağlı reaksiyon gelişen 0-18 yaş grubu çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: Çalışma süresi boyunca; 1298 aferez trombosit (AT); 6853 havuzlanmış trombosit (HT), 6812 taze donmuş plazma (TDP), 13.806 eritrosit süspansiyonu (ES) ve 1766 kriyopresipitat, 279 granülosit, 6 immün plazma olmak üzere toplam 30.811 transfüzyon gerçekleştirilmiştir. Yüz üç (%0.33) ATR kaydedilmiştir. Akut transfüzyon reaksiyonu gelişen hastaların yaş ortalaması 8,3 yıldır (min-max: 1 ay -18 yaş). K/E: 38/65. Eritrosit süspansiyonu; 35 (%33,9), havuzlanmış trombosit; 26 (%25,2), aferez trombosit; 15 (%14,5), taze donmuş plazma; 20 (%19,4), kriyopresipitat; 1(%0,97), granülosit süspansiyonu; 6 (%5,8) ilişkili reaksiyon gözlenmiştir. Hafif alerjik reaksiyon; 63 (%61,1), febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR); 12 (%11,6), anafilaktik reaksiyon; 16 (%15,5), hipotansif transfüzyon reaksiyonu; 1 (%0,97), TRALI (transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı); 1 (%0,97), tanımlanmayan transfüzyon reaksiyon; 10 (%9,7) oranında gözlenmiştir. Transfüzyon reaksiyonlarının kan ürünlerine göre dağılımı Tablo'1 de özetlenmiştir. Reaksiyon gözlenen hastaların izlendiği bölümler Tablo 2' de, transfüzyon reaksiyonu sırasında görülen bulgular Tablo 3' de görülmektedir. Mortalite ile sonuçlanan reaksiyon olmamıştır.

SONUÇ: En sık transfüzyon reaksiyonu görülen kan ürünü eritrosit süspansiyonu olduğu görüldü. Transfüzyon reaksiyonları sırasında; ilk sırada döküntü, ikinci sırada solunum sistemi belirtileri vardı. Bu durum ateş gibi direkt olarak transfüzyonla ilişkilendirilmeyen bulguların bildirilmemesine bağlı olabilir. Transfüzyon reaksiyonlarının en sık gözleendiği bölümler transfüzyon sıklığının görece daha fazla olduğu çocuk hematoloji onkoloji ve çocuk kök hücre nakli ünitesidir. Reaksiyon bulgularına farkındalığın artması ile bildirilen reaksiyon sayıları artacağı düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: çocuk, transfüzyon, reaksiyon,

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 1: Transfüzyon reaksiyonlarının kan ürünlerine göre dağılımı

	Anafilaksi	Hafif allerjik R.	TRALI	FNHRT	Hipotansiyon	Tanımlanamayan R.
Havuzlanmış Trombosit	5	16		1	1	3
(%)	(19,2)	(61,5)		(3,85)	(3,85)	(11,5)
Eritrosit Süspansiyonu	1	19	1	10		4
(%)	(2,8)	(54,2)	(2,8)	(28,5)		(11,4)
TDP	2	16				2
(%)	(10)	80				(10)
Aferez Trombosit	6	8				1
(%)	(40)	(53,3)				(6,6)
Kriyopresipitat		1				
(%)		(100)				
Granülosit Süspansiyonu	2	3		1		
(%)	(33,3)	(50)		(16,67)		

- Satır yüzdesi alınmıştır

Tablo 2: Reaksiyon gözlenen hastaların izlendiği bölümler

Bölüm	Reaksiyon Sayısı	%
Hematoloji onkoloji servisi	57	55,3
Kök Hücre Nakli Ünitesi	14	13,5
Çocuk Yoğun Bakım	12	11,6
Genel Çocuk Servisi	9	8,7
Ayaktan Kemoterapi Ünitesi	3	2,9
Yanık Yoğun Bakım Ünitesi	2	1,9
Çocuk Enfeksiyon Servisi	2	1,9
Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi	1	0,9

Tablo 3: Transfüzyon reaksiyonları sırasında gözlenen bulgular

Belirtiler	Sayı	%
Döküntü	80	78,2
Solunum Sıkıntısı	17	16,5
Ateş	12	11,6
Baş Dönmesi	10	9,7
Titreme	5	4,8
Karın Ağrısı	4	3,8
Kusma	4	3,8

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-32

BETA TALASEMİ TANILI HASTALARDA HLA ALLEL SIKLIĞI VE DAĞILIMI

YASİN YILMAZ¹, ZEYNEP KARAKAŞ¹, AYŞE EROL², DEMET KIVANÇ², MEDİHA SÜLEYMANOĞLU², HAYRİYE ŞENTÜRK ÇİFTÇİ², ÇİĞDEM ÇINAR², SERAP KARAMAN¹, MUSTAFA BİLİCİ¹, AYŞEGÜL ÜNÜVAR¹, DENİZ TUĞCU¹, GÜLŞAH TANYILDIZ¹, FATMA SAVRAN OĞUZ²

¹İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI

²İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AMAÇ: HLA Sınıf I ve Sınıf II allelleri çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bazı HLA allelleri talasemi hastalarında alloimmunizasyon ile ilişkili bulunmuştur. Talasemi hastalarında hematopoetik kök hücre naklinin yaygınlaşması ile HLA allel dağılımı önem kazanmıştır. Bu çalışmada, talasemi hastalarında kontrol gruba kıyasla HLA allel sıklığı ve dağılımı incelenmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM: İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası havuzunda kayıtlı 100 talasemi hastası ile 100 kontrol grubu çalışmaya katılmıştır. HLA-A, -B ve -DRB1 allelleri düşük çözünürlük olarak tiplendirme laboratuvarında çalışılmıştır. Veriler, SPSS (v22) istatistik programı ile analiz edilmiştir.

BULGULAR: Talasemi hastalarında HLA-B*14 (%8 vs. %2) ve HLA-B*52 (%17 vs. %2) allel sıklığı kontrol gruba kıyasla daha fazla bulunmuştur ($p=0.05$, $OR=4.26$; $p<0.01$, $OR=10.03$; sırasıyla). Diğer taraftan HLA-B*13 allel sıklığı talasemi hastalarında daha düşük oranda (%5 vs. %13) saptanmıştır ($p=0.04$, $OR=0.35$). Diğer Sınıf I ve Sınıf II HLA allel sıklığında kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark bulunmamıştır.

SONUÇ: Çalışmamızda, HLA-B*14 ve -B*52 allelleri toplumumuzda beta talasemi ile ilişkili bulunmuştur. Başka çalışmalarda HLA-DRB1*15 ve DRB1*11 allellerinin talasemi hastalarında alloimmunizasyon ile ilişkili bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışma, bazı HLA allellerinin talasemi hastalarında fazla veya az bulunmasının, olası hematopoetik kök hücre nakli durumunda donör bulmada zorluklar çıkarabileceği ön görüşünü vurgulaması yönünden önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Beta talasemi, HLA Sınıf I, HLA Sınıf II, alloimmunizasyon

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-33

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİNDE İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA (İTP) TANISI İLE TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

**BÜŞRA SOYSAL, SERAP KARAMAN, AYŞEGÜL ÜNÜVAR, MUSTAFA BİLİCİ, ŞİFA ŞAHİN, SEMA ANAK,
ÖMER DEVECİOĞLU, DENİZ TUĞCU, GÜLŞAH TANYILDIZ, ZEYNEP KARAKAŞ**

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ; ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, İSTANBUL

GİRİŞ-AMAÇ: İmmün trombositopenik purpura (İTP), trombositopeni ve artmış kanama riskiyle karakterize, çocuklardaki en sık edinsel trombositopeni nedenidir. Çalışmamızda, kliniğimizde İTP tanısıyla takip edilen çocukların demografik, klinik, laboratuvar özelliklerini ve tedavi yanıtları ile bunların kronikleşme üzerine etkilerini değerlendirdik.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2002-Aralık 2020 tarihleri arasında İTP tanısı alan (1 ay-18 yaş) hastaların dosyaları retrospektif incelendi. Klinik ve laboratuvar özellikleri, enfeksiyon ve aşılama öyküleri, tedavi ve yanıtları kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya 409 İTP tanılı hasta (202 kız, 207 erkek) alındı. Ortalama tanı yaşı 72.6 ± 57.1 (2-213) ay olup, %59'u akut, %41'i kronik İTP idi. Kronik grupta tanı yaşı, akut gruptan anlamlı olarak daha yüksekken, cinsiyet dağılımı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. En sık başvuru semptomu, morarma ve döküntüydü. Enfeksiyon öyküsü, kronik grupta daha az olup, en sık ÜSYE mevcuttu. Trombosit, hemoglobinin, ortalama eritrosit ve trombosit hacmi, kronik grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Hastaların 41'inde kanama görülmezken, 247'sinde minör, 5'inde hafif, 110'unda orta, 6'sında ağır derecede kanama görülmüştü. Altı hastada intrakraniyal kanama gelişmiş olup hiçbir hasta kaybedilmemişti. Hastaların 81'ine tedavi uygulanmamıştı. Bunlardan %58'i kendiliğinden düzelmiş, %42'si kronikleşmişti. Birinci basamak tedavide yüksek doz metilprednizolon (YDMP), İVİG ve anti Dİg; ikinci basamak tedavide bunlara ilave deksametazon, eltrombopag, rituksimab ve diğer immünsüpresif tedaviler uygulanmıştı. Yeni tanı hastalarda; hiç tedavi almayanlar, steroid, İVİG ve anti Dİg tedavisi alanların kronikleşme oranları karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştı. Ortalama remisyon süresi 49,4 gün, başlangıç tedavisinde İVİG alanların 53,4 gün, steroid alanların ise 32.1 gündü. Onüç hastaya splenektomi uygulanmış, 11'inde remisyon sağlanabilmişti. Eltrombopag alanların %95'inde, rituksimab alanların %4,4'ünde tam remisyon sağlanmışken, siklosporin ve vinkristin alan az sayıdaki hastada tam remisyon sağlanamamıştı.

SONUÇ: Çalışmamızda kronik grupta akuta göre yaşın daha büyük olduğu, başlangıçtaki trombosit ve MPV değerinin daha yüksek olduğu, viral enfeksiyon geçirme öyküsünün daha az olduğu ve seçilen birinci basamak tedavinin kronikleşme üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: çocuk, immün, trombositopeni

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-34

ÇOCUKLARDA OTOİMMÜN VE OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLARIN SEYRİNDE TROMBOZ

YUNUS MURAT AKCABELEN¹, VOLKAN KÖSE¹, ZELİHA GÜZELKÜÇÜK¹, DİLEK KAÇAR¹, DİLEK GÜRLEK GÖKÇEBAY¹, BANU ACAR², NEŞE YARALI¹, NAMIK YAŞAR ÖZBEK¹

¹ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİSİ

²ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK ROMATOLOJİSİ

AMAÇ: Otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklar, tromboz gelişimi için predispozisyon oluşturmaktadır. Bu hastalıklarda primer patolojinin tedavisine ek olarak, tromboz yönetimi de önemlidir. Bu çalışmada, romatolojik hastalık seyrinde tromboz görülen çocuk hastaları araştırdık.

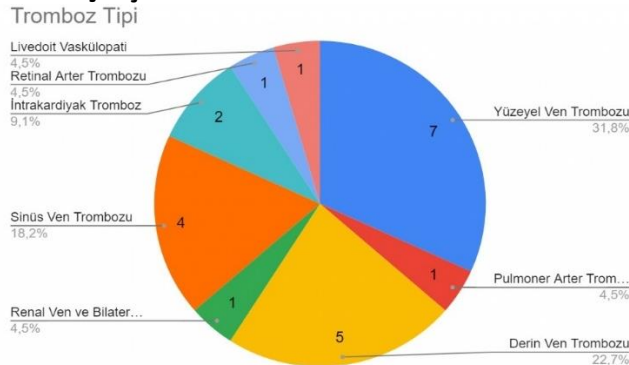
GEREÇ VE YÖNTEM: Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi'nde, Aralık 2018 ve Şubat 2022 tarihleri arasında romatolojik hastalıklar nedeniyle izlenen ve tromboz görülen çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. Klinik seyirleri 6-12 ay aralıklar ile prospektif olarak izlendi.

BULGULAR: Çalışmamızda 23 hastanın verileri değerlendirildi. Ortanca yaş 15,5 yıl (aralık: 3,7-18,4) idi. Erkek/kız oranı 1/2 şeklindeydi. On iki hasta (%52,2) Behçet Hastalığı, 4 hasta (%17,4) Henoch-Schlöein Purpurası, 3 hasta (%13) sistemik lupus eritematozus, 2 hasta (%8,7) Ailesel Akdeniz Ateşi, 1 hasta (%4,3) entezitle ilişkili artrit/juvenil spondiloartrit, 1 hasta (%4,3) ise livedoit vaskülopati tanıları ile izlenmekteydi. Kataterle ilişkili tromboz 8 (%34,8), provake edilmemiş tromboz 15 (%65,2) hastada görüldü. Kataterle ilişkili trombozların biri hariç tamamı yüzeysel venöz trombozlardı. Provake edilmemiş trombozu olan çocukların klinik özellikleri Tablo-1'de verilmiştir. Tüm hastaların tromboz lokalizasyonları Şekil-1'de ifade edilmektedir. Hastaların 20 (%86,9)'sinde enoksaparin, 8 (%34,7)'inde asetilsalisilik asit, 5 (%21,7)'inde warfarin, bir hastada klopitogrel, bir hastada riveroksaban ve bir hastada TPA kullanıldı. Yüzeysel ve kısa segment trombozu olan iki hastaya ise tedavi verilmedi. Romatolojik hastalığın etkili tedavisi sonrası bütün hastalarda tromboz kontrol altına alındı. Çalışmamızda ortalama 11,4 aylık (3,7-41,5 ay) takipte ikisi Behçet Hastalığı, biri de Ailesel Akdeniz Ateşi olan toplam 3 (%13) hastada tekrarlayıcı tromboz atakları izlendi. Tedavi ile ilişkili ciddi bir komplikasyon yaşanmadı ve hiçbir hasta takip sırasında ölmedi.

SONUÇ: Otoimmün-otoinflamatuar hastalıkların seyri sırasında farklı lokalizasyonlarda tromboz görülebilmektedir. Bu hastalıklarda, primer hastalığın tedavisi kadar, trombozun yönetimi de önem arz etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Romatolojik hastalıklar, tromboz, çocuk

Şekil 1: Çalışmadaki tüm hastaların tromboz lokalizasyonu



8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 1: Provoke olmamış trombozlu hastaların klinik özellikleri.

Yaş (yıl)	Cinsiyet	Tanı	Tromboz Yeri	Tedavi	Ek Risk Faktörü
7	Erkek	Ailesel Akdeniz Ateşi	Serebral Emboli	Enoksaparin, ASA	Kardiyomyopati
16	Kız	Ailesel Akdeniz Ateşi	Pulmoner Arter Trombozu	Enoksaparin	MTHFR c677t, MTHFR A1298c heterozigot, PAI-1 4G/5G
18	Erkek	Behçet Hastalığı	Derin Ven Trombozu	Enoksaparin	MTHFR c677t, MTHFR a1298c ve Faktör 5 Leiden heterozigot
18	Erkek	Behçet Hastalığı	Derin Ven Trombozu	Enoksaparin	MTHFR a1289c heterozigot, PAI-1 4G/5G
5	Erkek	Behçet Hastalığı	Renal Ven ve Bilateral Femoral Ven Trombozu	Enoksaparin, TPA	MTHFR a1298c, Faktör 5 Leiden heterozigot, PAI-1 4G/5G
18	Erkek	Behçet Hastalığı	Sinüs Ven Trombozu	Enoksaparin, ASA, Warfarin, Klopitogrel	MTHFR a1289c homozigot, PAI-1 4G/5G
7	Erkek	Behçet Hastalığı	Sinüs Ven Trombozu	Enoksaparin	Lemierre Sendromu, MTHFR c677t ve MTHFR A1298c heterozigot, PAI-1 4G/5G
16	Erkek	Behçet Hastalığı	Derin Ven Trombozu	Enoksaparin, ASA	
18	Erkek	Behçet Hastalığı	İntrakardiyak Tromboz	Enoksaparin, ASA, Warfarin	MTHFR c677t homozigot, Faktör 5 Leiden ve Faktör 13 heterozigot, PAI-1 4G/4G
15	Erkek	Behçet Hastalığı	Sinüs Ven Trombozu	Enoksaparin	MTHFR A1298c ve Protrombin gen mutasyonu heterozigot, PAI-1 4G/5G
17	Kız	Behçet Hastalığı	Sinüs Ven Trombozu	Enoksaparin, Warfarin	PAI-1 4G/4G
18	Kız	Behçet Hastalığı	Retinal Arter Trombozu	Enoksaparin, ASA	Covid-19 mRNA aşısı
12	Kız	Livedoit Vaskülopati	Livedoit Vaskülopati	Enoksaparin, Warfarin, Riveroksaban	PAI-1 4G/5G
13	Kız	Sistemik Lupus Eritematozus	İntrakardiyak Tromboz	Enoksaparin	İnfektif Endokardit
15	Kız	Sistemik Lupus Eritematozus	Derin Ven Trombozu	Enoksaparin, ASA, Warfarin	Antifosfolipit antikor sendromu, MTHFR c677t homozigot, PAI-1 4G/4G, Faktör 13 heterozigot

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-35

BETA TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA KAN TRANSFÜZYONU SIRASINDA İNFÜZYON POMPASI KULLANIMI HEMOLİZİ ARTTIRIR MI?

ASLI TURGUTOĞLU YILMAZ¹, DİLEK GÜRLEK GÖKÇEBAY¹, NACİ YILMAZ², SALİM NEŞELİOĞLU³, ÖZCAN EREL³, NAMIK YAŞAR ÖZBEK¹

¹SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK HASTANESİ

²SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK HASTANESİ

³ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ, TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

GİRİŞ: Talasemi, kronik hemolizle seyreden beta globin defektidir. Talasemi tedavisinde aylık eritrosit süspansiyonu verilmektedir. Çocukluk çağı eritrosit transfüzyonlarında klinik pratikte volümetrik infüzyon pompası veya serbest akış kan transfüzyonu metodları uygulanmaktadır. Talasemi hastalarında eritrosit transfüzyonunda kullanılan infüzyon pompasının hemolizle ilişkisinin araştırılması çalışmanın temel amacıdır.

MATERYAL & METOD: Talasemi polikliniğinde izlenen, 0-24 yaşlarındaki talasemi major hastaları ele alınmıştır. Hastalara rutin aralıklarla subgrup uygun eritrosit süspansiyonu verilmektedir. Hastalardan transfüzyon öncesinde ve sonrasında hemoglobin, plazma serbest hemoglobini, diğer biyokimyasal parametreler alınmıştır. Kliniğimizde infüzyon pompası olarak KLF HK-100 II marka cihaz kullanılmaktadır. Klinisyen, hastaların klinik durumlarına uygun transfüzyon metoduna ve 22G veya 24G intraket ile damar yolu açılmasına karar vermektedir. Kontrol grubu olarak sağlam çocuk polikliniğinde izlenen, kronik hastalığı olmayan hastalar seçilmiştir.

SONUÇLAR: Transfüzyon grubunda 81 talasemi major hastası (40(%49,38)'i kız, 41(%50,61)'i erkek), kontrol grubunda 42 çocuk (22(%52,3)'si kız, 20(47.6)'si erkek) çalışmaya dahil edildi. Talasemi grubunda yaş ortalaması 13.8±7.1, kontrol grubunda yaş ortalaması 7.7±5.2'ydi. Talasemi hastalarında transfüzyon öncesi hemoglobin ortalaması 9.5 gr/dl, sonrası ise 12.5gr/dl'ydi.

Transfüzyon grubunda toplam 11(%14) kişiye 24G (sarı), 70 kişiye (%86) 22G (mavi) intraket ile damar yolu açılmıştır. Hastaların 24(%30)'ü infüzyon pompası ile, 57(%70)'si serbest akış yöntemi ile eritrosit süspansiyonu almıştır.

Talasemi hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında transfüzyon öncesi bakılan hemoglobin değeri düşük, total bilirubini istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (Tablo1). Talasemi grubunda transfüzyon öncesi ve sonrası plazma serbest hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artış görülmüştür (sırasıyla 4.76±7,92 mg/dl, 9±7,66 mg/dl, p<0.001). İnfüzyon pompası ile serbest akış transfüzyon yöntemleri arasında plazma serbest hemoglobin artışı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.14). 24 G intraket ve 22G intraket arasında plazma serbest hemoglobini artışı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. (Sırasıyla 15,36 mg/dl iken, 7,92 mg/dl p=0.009) Talasemi grubunun transfüzyon öncesi plazma serbest hemoglobini ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla 4.7±7,9 mg/dl, 4.28±6,27 mg/dl p=0.39). Talasemi grubunda, transfüzyon sonrası değerlendirmede laktat dehidrogenaz (LDH) değeri için, infüzyon pompası ve serbest akış infüzyon yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek şekilde artış göstermiştir. (Sırasıyla 352.9±107.2, 283.4±258, p=0.001)

24G ve 22G intraket için transfüzyon alan talasemi grubu incelendiğinde transfüzyon sonrası serbest hemoglobini anlamlı şekilde 24G intraket grubunda artmıştır(p=0.009) 24G ve 22G intraket kullanımı

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

ile transfüzyon sonrası LDH değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde sarı intraket lehine yükseklik bulunmuştur. (Sırasıyla 388.3±91.4, 290.9±262 p<0.001)

TARTIŞMA: İnfüzyon pompaları (İP), hastaya pozitif basınç altında verilen sıvının akışını düzenleyen cihazlardır. İlaç uygulamalarında sıklıkla tercih edilen pompa çeşitleri damla sayıcı, volümetrik, şırıngalı İP'ler olarak üçe ayrılır. Kan ürünlerinin verilmesinde hemoliz riski nedeniyle volümetrik İP'ler tercih edilmektedir. Frey ve arkadaşlarının çalışmasında, yenidoğan hastalarda kullanılan transfüzyon metotları hemoliz açısından kıyaslanmış ve volümetrik İP'sinin daha az hemolize yol açtığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da plazma serbest hemoglobini açısından anlamlı fark bulunamasa da literatür ile uyumlu olarak laktat dehidrogenaz değeri pompa ile daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda seçilen intraketin çapı küçüldükçe hemolizin arttığı ortaya konmuştur.

SONUÇ: Çalışmamız talasemi major hastalarında yapılması ve in vivo şartların ortaya konması açısından değerli olup literatürde bu anlamla yapılmış ilk çalışmadır. Kronik hemolizle giden bir hastalık olan talasemi majorün tedavisinde düzenli transfüzyon verilirken gelişebilecek ek hemolizin önlenmesi için büyük çaplı intraket tercih edilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: Talasemi major, plazma serbest hemoglobini, volümetrik infüzyon pompası

Tablo 1: Talasemi majör ve kontrol grubunda hemoglobin ve total bilirubin karşılaştırması

	Talasemi grubu	Kontrol grubu	P value
Hemoglobin (gr/dl)	9.5±0.9	13.1±1.2	<0.001
Total bilirubin	2.2±2.2	0.4±0.1	<0.001

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-36

KAN MERKEZİ DONÖRLERİNDE İZOHEMAGLUTİNİN TİTRELERİ

DİDEM SOYDEMİR¹, YASİN YILMAZ¹, MELEK YANAŞIK², ARZU AKÇAY³, GÜLYÜZ ÖZTÜRK³, ZEYNEP KARAKAŞ¹

¹İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI

²İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

³ACIBADEM HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI

AMAÇ: Eritrosit membranında bulunan ve kan grubunu belirleyen antijenik bölgelerine karşı oluşan antikorlar izohemaglutinin olarak ifade edilmektedir. ABO kan grubu antijenlerine karşı gelişen izohemaglutininler transfüzyon ve transplantasyonda büyük rol oynamaktadır. Bu çalışmada hastanemiz kan merkezi havuzunda bulunan A, B ve O kan grubuna sahip bireylerin izohemaglutinin titre değerleri değerlendirilmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kan Merkezi havuzunda bulunan 3.700 gönüllü kan bağışçısından A, B ve O kan grubuna sahip rastgele seçilen 1005 birey çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 335 A, 335 B ve 335 O kan grubuna sahip bireylerin sırası ile A kan grubu için Anti-B Ig M ve Ig G; B kan grubu için Anti-A Ig M ve Ig G; O kan grubu için ise hem Anti-A Ig M ile Ig G hem de Anti-B Ig M ve Ig G izohemaglutinin titreleri tespit edildi ve dağılımı incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya katılan bireylerin %95'i erkek, %5'i kadın donörden oluşmaktaydı. Donörlerin yaşları 18 ile 59 yıl arasında değişmekte ve ortalama yaşı $33,96 \pm 8,86$ yıl bulundu. Çalışmaya eşit sayıda alınan A, B ve O kan grubuna sahip bireylerin en sık (%40) kan bağışçısı olduğu yaş aralığı 26-35 yaş olarak saptandı. A kan grubu olguların %27'sinde 1:8 titrede Anti-B IgM, %24'ünde 1:32 titrede Anti-B IgG; B kan grubu olguların %27'sinde 1:8 titre Anti-A IgM, %25'inde 1:128 titrede Anti-A IgG bulundu. O kan grubu olguların %28'inde 1:32 titrede Anti-A IgM, %36'sında 1:512 titrede Anti-A IgG, %36'sında 1:32 titrede Anti-B IgM, %28'inde 1:256 titrede Anti-B IgG bulundu. O kan grubuna sahip kadınlarda Anti-B Ig M medyan titresi 1:128 iken erkeklerde 1:32 titre saptandı ($p < 0.01$).

SONUÇ: Çalışmamıza alınan kan bankası donörlerinden kadın bireylerde erkek bireylere göre daha yüksek izohemaglutinin titreleri tespit edilmiştir. Tekrarlayan kan grubu uyumsuzluğu bulunan gebelikler, gebelik dönemi boyunca fetal değerlendirme ve risk analizleri için yapılan invazif tanısal ve terapötik yaklaşımlar, doğum ve gebelik sonrası fetomaternal hemorajiye yol açacak perinatal komplikasyonların otoimmün hastalıkların kadın bireylerdeki izohemaglutinin titrelerinin artmasına yol açtığı bilinmektedir. Her topluma özgü izohemaglutinin titrelerinin araştırılmasının, hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastaların transfüzyon politikalarının geliştirilmesinde anahtar rol oynadığı ön görülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: İzohemaglutinin titre, Anti-A, Anti-B, transfüzyon

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-37

AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI RELAPS TEDAVİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

UTKU AYGÜNEŞ, BARBAROS ŞAHİN KARAGÜN, İLGEN ŞAŞMAZ, BÜLENT ANTMEN

ACIBADEM ADANA HASTANESİ, PEDIATRİK HEMATOLOJİ/ONKOLOJİ VE KEMİK İLİĞİ NAKLİ BİRİMİ, ADANA

AMAÇ: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) uygulanan akut lösemili çocuklarda nakil sonrası nüks kötü prognoza sahiptir. Risk faktörleri, tedavi seçenekleri ve sonuçları hakkındaki veriler sınırlıdır. Bu çalışmada çocukluk çağında akut lösemi tanılı kök hücre nakli yapılmış hastalarda, nakil sonrası relaps tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Türkiye'de üçüncü basamak bir sağlık merkezinde 2010-2022 yılları arasında allo-HKHN uygulanan ve nakil sonrası relaps gelişen toplam 43 çocuğun (36 Akut lenfoblastik lösemi ve 7 akut myeloblastik lösemi) tıbbi dosya kayıtları hastane veri tabanından geriye dönük olarak incelendi. ALL-SCT-BFM 2003 protokol önerileri, donör seçimi, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi, graft-versus-host hastalığı (GvHD) profilaksisi, nüks bölgesi, kurtarma tedavisi, mükerrer allo-HKHN özellikleri ve tedavi sonuçlarına ait bilgiler değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların 40'ı (%93) sistemik kurtarma tedavisi alırken, üç hastaya lokal tedavi verildi. Kurtarma tedavisi alan 40 hastanın 27'sinde (%67,5) tam remisyona görüldü, 6 hasta remisyona girmedi ve 7 hasta ise değerlendirme yapılmadan kaybedildi. Ana ölüm nedenleri, hastalığın ilerlemesi hastalık ilerlemesi (n:19, %59,3) ve enfeksiyon (n:7, %19,4) idi. Çocukların çoğu kür amaçlı kurtarma tedavisi gördü. Tam remisyona 27 çocuğun 12'sine (%44,4) 2. allo-HKHN uygulandı. 2.allo-HKHN uygulanan 12 hastanın 8'i (%66,6) hayatta kaldı. Sağ kalım süresine etki eden risk faktörleri univariate ve multivariate model olarak Cox regresyon analizi ile incelendi. Univariate analizi sonucunda ikinci nakil durumu risk faktörü olarak belirlendi. İkinci nakil olanlarda mortalitenin, olmayanlara göre 0,356 kat daha az olduğu görüldü (p=0,025). Relapsta kurtarma tedavisinin tipi, olaysız sağkalım için önemli bir prognostik faktör olarak düşünülebilir.

SONUÇ: Allo-HKHN sonrası nüks gelişen akut lösemili çocuklarda, reindüksiyon tedavisinden sonra tam remisyona ulaşan hastalara ikinci bir allo-HKHN küratif amaçlı bir kurtarma yaklaşımı olarak önerilebilir.

ANAHTAR KELİMELER: hematopoietik kök hücre nakli, lösemi, relaps

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-38

DOĞUMSAL TROMBOSİTOPENİYE NEDEN OLAN GNE MUTASYONUNA SAHİP İNFANTTA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ DENEYİMİ

ENES MEHMET TÜRKÖĞLU¹, EBRU YILMAZ², LİAM CATO³, MARİEL WİSSMANN⁴, ALPER ÖZCAN⁶, MUSA KARAKÜKÇÜ², VİJAY SANKARAN⁵, EKREM ÜNAL⁷

¹ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, KAYSERİ

²ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİM DALI, KAYSERİ, TÜRKİYE

³HARVARD TIP FAKÜLTESİ, HEMATOLOJİ/ONKOLOJİ BÖLÜMÜ, BOSTON ÇOCUK HASTANESİ, BOSTON, MA, AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ

⁴HARVARD TIP FAKÜLTESİ, DANA-FARBER KANSER ENSTİTÜSÜ, PEDIATRİK ONKOLOJİ BÖLÜMÜ, BOSTON, MA, AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ

⁵MIT VE HARVARD ENSTİTÜSÜ, CAMBRIDGE, MA, ABD

⁶ERCİYES ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, KAN BANKACILIĞI VE TRANSFÜZYON TIBBİ ANABİLİM DALI, KAYSERİ, TÜRKİYE

⁷MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI, GEVHER NESİBE ENSTİTÜSÜ, GENKOK, ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, KAYSERİ, TÜRKİYE

GİRİŞ: Trombositopeni neonatal dönemde yaygın karşılaşılan hematolojik anomaliler arasındadır. Megakaryositik farklılaşmayı ve/veya trombosit üretimini etkileyen genlerde olan mutasyonlar kalıtsal trombositopeni neden olurlar. GNE, sialik asit biyosentezinin anahtar enzimi olan UDP-N-asetilglukozamin 2-epimeraz / N asetilmannosamin kinazı (GNE / MNK) kodlar. Bu enzim, sialilasyon için bir substrat olan N-asetilnöraminik asidin biyosentezini başlatır ve düzenler. GNE mutasyonunun en yaygın fenotipi, bir tür nöromusküler hastalık olan distal miyopatidir. 2014 yılında 3 farklı yazar tarafından miyopati ve trombositopeni beraber raporlanmıştır. Ancak son zamanlarda distal miyopatisi olmayan GNE mutasyonlu hastalarda trombositopeni gözlenmiştir. 2018 yılında yayınlanan iki farklı raporda GNE mutasyonu olan 9 hastanın sekizinde miyopati bulgusu saptanamadı farklı bir raporda ise 2 hastada yine miyopati olmaksızın konjenital trombositopeni tablosu hakimdi.

OLGU SUNUMU: İkinci derece akraba evliliğinden 39 hafta gebelik sonrası 3700 gram doğan erkek hasta peteşial rash ve ekimoz yakınmaları ile başvurdu. Daha önce dış merkezde bu yakınmaları için trombosit suspansiyonu ve IVIG tedavisi uygulanan hastanın 22 gün hastanede kalış öyküsü mevcuttu. Bize başvurduğu sırada vücut ağırlığı 9 kilogram (75-90p), boyu 66 cm (25-50p)'dir. Fizik muayenesinde peteşial döküntülerden başka yakınması olmayan hastanın tam kan sayımında lökosit sayısı: 7830/mm³, hemogloblin: 10 gr/dl, mutlak nötrofil sayısı: 620/mm³, trombosit sayısı: 9.000/mm³ idi. Batın USG, orbita ve beyin MRG'de patoloji saptanmadı. Kan yaymasında literatürdeki bulgularla uyumlu dev trombositler görüldü. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi normaldi. Konjenital kemik iliği yetmezliği için yapılan tüm exon analizinde herhangi bir mutasyon saptanmadı. Hastanın trombositopenisi için metilprednisolon, IVIG, platelet transfüzyonu, eltrombopag gibi birçok farklı tedavi yöntemleri denendi. Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakil Kurulu kararı ile hastamıza hematopoetik kök hücre nakli yapılmasına karar verildi. Hastaya 2 kez HLA uyumlu kardeşinden ve bir kezde 6/10 HLA uyumlu babadan T-hücre reseptörü (TCR) αβ depleted haploidentik kök hücre nakli yapıldı ancak engraftmant elde edilemedi. Hasta naklinin 113. günü multi organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi. İkinci nakil sırasında literatürdeki yayınlanan olguların ardından Harvard üniversitesinde yapılan tüm exon sekanslamasının yeniden yapılan analizinde GNE geninin ekson 11'inde homozigot patojenik varyant (c.1768G>A; p. Gly590Arg) saptandı. Bu varyant, GNE tarafından kodlanan UDP-GlcNAc 2-epimeraz/ManNAc kinaz enziminin ManNAc bölümünü etkileyen hatalı bir varyanttır. Rapor edilen bu varyant daha önce yazarlar tarafından birkaç kez bildirilmiştir. Bununla birlikte, bildirilen raporların hiçbirinde mutasyonlar, periferik kan yaymasında megakaryositlerle karakterize bir

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

trombositopeni ile ilişkilendirilmemiştir. Mutasyonun tahmine dayalı analizlerinde patojenik olduğunu, muhtemelen zarar verdiğini ve olası ciddi bir miyopati ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Aksine bizim hastamızda da literatürdeki yaklaşık on iki hasta gibi distal miyopati olmaksızın trombositopeni tablosu mevcuttu.

SONUÇ: Son olarak, miyopatisi ve trombositopenisi olan vakalarda GNE varyantının göz önünde bulundurulması gerekeceği ve bu olgularda sadece doğumsal trombositopeni ile başvurabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Olgu mortal seyredilebileceği trombositopeni nedeniyle kök hücre nakline ihtiyaç duyulabileceği bazı şartlarda sialidaz inhibitörlerinin hipotetik olarak kullanabileceği akılda tutulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Trombositopeni, {GNE} mutasyonu, Hematopoetik kök hücre nakli, Miyopati

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-39

AİLEVİ HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZUN KLİNİK SPEKTRUMU: ORTA VE GÜNEY DOĞU ANADOLU'DAKİ REFERANS MERKEZLERİN DENEYİMİ

ŞEFİKA AKYOL¹, EBRU YILMAZ¹, HÜSEYİN TOKGÖZ², ESRA PEKPAK³, ALPER ÖZCAN¹, DEMET KUŞÇU², AYŞE CEYDA ÖREN³, HABİBE SELVER GÖKÇELİ¹, DURMUŞ ARMAĞAN¹, CAN ACIPAYAM⁴, TURAN GÜZEL¹, DEFNE AY TUNCEL⁵, KÜBRA ASLAN⁶, SİNAN AKBAYRAM³, MUSA KARAKÜKÇÜ¹, ÜMRAN ÇALIŞKAN², TÜRKAN PATIROĞLU¹, MEHMET AKİF ÖZDEMİR¹, EKREM ÜNAL¹

¹ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİM DALI, KAYSERİ

²NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİM DALI, KONYA

³GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİM DALI, GAZİANTEP

⁴SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİM DALI, KAHRAMANMARAŞ

⁵SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ADANA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ, ADANA

⁶ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI, KAYSERİ

GİRİŞ: Hemofagositik lenfositiyositoz (HLH) makrofaj, doğal öldürücü hücre ve T helper hücrelerinde kontrolsüz aktivasyon ve çoğalma ile yoğun sitokin salınımı ve hiperinflamasyon ile karakterize, fagositik aktivitenin arttığı ve doku hasarının olduğu bir hastalık tablosudur. HLH tek bir hastalık değildir, farklı durumların aynı şekilde inflamatuvar yanıtı sebep olduğu bir klinik sendromdur. Familial veya sporadik olabilir. Familial HLH; otozomal resesif genetik geçiş göstermekte olan mutasyonların neden olduğu ve primer HLH olarak da adlandırılabilen durumdur. Sporadik HLH ise enfeksiyonlar, maligniteler, otoimmün hastalıklar ve metabolik hastalıkların seyrinde ortaya çıkar ve sekonder HLH olarak sınıflandırılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza, Temmuz 2002 ile Kasım 2021 tarihleri arasında, çalışmaya katılan merkezlere HLH kliniğiyle başvuran 64 hasta dahil edildi. Demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, genetik sonuçları, tedavi modaliteleri ve yanıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 64 hastanın %57,8'si (n:37) kız ve %42,2'si (n:27) erkekti. Tanı yaşı ortalama 2 yaş (± 3 yaş) ve ortalama 8,5 ay (1 hafta-12,6 yaş) saptandı. Literatüre uygun olarak hastaların %71,9'u (n:46) 2 yaş altında idi. Akraba evliliği %75 (n:48) ailede mevcuttu. Hastaların %39,1'inde (n:25) kardeş ölümü vardı. Ayrıca %42,2'sinde (n:27) ailede benzer hastalık öyküsü alındı. Başvuruda en sık görülen bulgu, hastaların %90,6'sında (n:58) görülen dirençli seyreden ateş idi. Ardından sırasıyla %73,4 (n:47) hastada karın şişliği ve %15,6 (n:10) hastada peteşi-ekimotik lezyonlar izlendi. Fizik bakıda, hastaların %87,5'inde (n:56) hepatosplenomegali mevcuttu. Başvurudaki tam kan sayımında hastaların %57,8'inde (n:37) en az iki seride sitopeni izlendi. Karaciğer fonksiyon testleri %29,7 (n:19) hastada yüksek saptandı. Hipoalbuminemi %43,8 (n:28) hastada mevcuttu. Laktat dehidrogenaz ortalama 506 U/L (± 330 U/L) ve ortalama 420 U/L (223- 2333 U/L) saptandı. Hipertrigliseridemi hastaların %62,5 (n:40)'ında izlendi ve ortalama trigliserid 462 mg/dL (± 242 mg/dL), ortalama ise 400 mg/dL (58- 1306 mg/dL) saptandı. Hiperferritinemi %67,2 (n:43) hastada izlendi ve ortalama ferritin değeri 5901 ng/ ml (± 9122 ng/ml) idi. Kemik iliği aspirasyonunda %79,7 (n:51) hastada hemofagositoz izlendi. Lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısı incelemesi yapılan 21 hastadan 18'inde (%85,7) pleositoz mevcuttu. Hastaların %53'ünde (n:34) familial HLH genetik nedenleri saptandı. Hastalara HLH-2004 protokolü uygulandı ve %35,9 (n:23) hastaya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapıldı. HKHN yapılan hastalardan %39,1'i (n:9) aile içi tam uyumlu vericiden, %30,4 (n:7) akraba dışı tam uyumlu vericiden ve %21,7'sine ise (n:5) haploidentik vericiden nakil yapılmıştı. Ortalama takip süresi 28,6 ay ($\pm 32,6$ ay) olan retrospektif çalışmamızda, 32 hasta exitus oldu. Bu hastalardan 12'si (%37,5) relaps ve 19'ü (%59,3) refrakter hastalık nedeniyle kaybedildi. Ayrıca bu hastaların %50'sinin (n:16) genetik familial HLH mutasyonları mevcuttu. Yalnızca 5 hasta kök hücre nakli yapılmış olan gruptan idi. Bu hastalardan

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

biri CMV sepsisi nedeniyle, diğeri ise primer hastalık relapsı nedeniyle exitus oldu. Çalışmamızda, genel sağkalım %54,4, olaysız sağkalım ise %40,4 saptanmıştır.

SONUÇ: Hemofagositik lenfositosis, farklı nedenlerle ortaya çıkabilen, aşırı immün aktivasyon ile seyreden, multisistemik bir sendromdur. Mortalitesi yüksektir. Bu nedenle, primer ve sekonder durumların her ikisinde de hızlı bir tanı ile etkin tedavi ve hastanın gerektiğinde hızlı nakil hazırlığının yapılması önemlidir.

Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde HLH'nin tanınmasının ve uygun klinik yaklaşımın sağlanmasının önemi büyüktür.

ANAHTAR KELİMELER: Hemofagositik lenfositosis, Makrofaj Aktivasyonu, Sitokin Fırtınası, Hiperinflamasyon

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SS-40

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HAZIRLAMA REJİMİNDE TREOSÜLFAN KULLANIMI, TEK MERKEZ DENEYİMİ

NIHAN BAYRAM, YÖNTEM YAMAN, KÜRŞAT ÖZDİLLİ, IŞIK ODAMAN AL, SERDAR NEPESOV, MURAT ELLİ, SEMA ANAK

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTE HASTANESİ PEDIATRİK KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU ÜNİTESİ

AMAÇ: Pediatrik hematopoietik kök hücre naklinde, hazırlama rejiminde treosülfan kullanımının etkinlik ve güvenilirliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

METOD: İstanbul Medipol Üniversitesi Pediatrik Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi'nde Eylül 2017-Aralık 2021 arasında kök hücre nakli uygulanan ve hazırlama rejiminde treosülfan kullanılan 47 hasta çalışmaya dahil edil ve verileri retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: 47 hastanın median yaşı 5 yıl 8 ay'dı. Hastaların en küçüğü 5 aylıktı ve 1 yaşın altında 5 olgu, 2 yaşın altında 13 olgu vardı. Hastaların en büyüğü 19 yaşındaydı. 10 hasta ALL, 7 hasta MDS/AML, 11 hasta talasemi majör, 13 hasta immün yetmezlik, 1 hasta kemik iliği yetmezliği, 2 hasta HLH, 1 hasta orak hücreli anemi, 1 hasta ewing sarkom, 1 hasta Hunter sendromu tanıları ile nakil olmuştu. Nakillerin 31'i MUD, 11'i MSD, 4'ü haploidentik donörden allojenik; 1'i ise otolog nakildi. 39 hastada hazırlama rejimi olarak fludarabin-treosulfan-tiotepa; 6 hastada fludarabin-treosulfan, 1 hastada fludarabin-treosulfan-tiotepa-siklofosfamid; otolog nakil uygulanan 1 hastada ise treosulfan-melphalan kullanılmıştı. 47 hastanın 16'sında (%34) GVHD gelişti. 6 hastada cilt, 1 hastada GIS, 5 hastada cilt + GIS, 1 hastada karaciğer, 1 hastada cilt + karaciğer, 2 hastada bronşiolitis obliterans gelişti. Talasemi majör tanısı ile nakil yapılan 11 hastanın 2'sinde (%18) GVHD gelişmişti. Bunların biri bronşiolitis obliterans, diğeri cilt+ GIS GVHD idi. Erken dönemde klinik olarak GVHD düşünülerek cilt biyopsisi alınan 4 hastada GVHD saptanmadı ve ilaç erupsiyonu olarak değerlendirildi. 2 hastada VOD gelişti. Bu hastaların 1'ine LAD tip 3 tanısı ile MUD donörden nakil uygulanmış ve defibrotid kullanılmamıştı. Diğer hastaya HLH tanısı ile haploidentik nakil uygulanmış ve defibrotid kullanılmıştı. 2 hastada sekonder engrafman yetmezliği gelişti. Bu hastaların 1'i talasemi major, diğeri Chediak-Higashi sendromu tanısı ile nakil olmuştu. Lösemi tanılı 10 hastanın 3'ü (%30) nakilin ardından relaps etti ve ikinci nakilleri yapıldı. 1 hastanın ise ilk nakili busulfanlı rejimle uygulanmışken ikinci nakili treosulfanlı rejim ile yapıldı. Bu 4 hasta da sağ ve hastalısız olarak takip süresindedir. 47 hastanın 1'i (%2,1) GVHD-sepsis ile kaybedildi, tanısı ALL idi. AML tanılı 1 hasta bronşiolitis obliterans ile takip edilirken nakilin 3. senesinde kaybedildi. 2 hasta relaps nedeni ile kaybedildi. Bu hastaların 1'i ewing sarkom ve diğeri ALL idi. SCID tanılı bir hasta antitüberküloz ajanlara bağlı karaciğer yetmezliği ile kaybedildi. İlk 100 gün mortalitesi 0 olup, total mortalite %10,6'dır.

SONUÇ: Treosulfan pediatrik hastaların hazırlama rejiminde düşük toksisite profili nedeni ile tercih edilebilir olup, etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi için karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: Kemik iliği transplantasyonu, treosülfan, hazırlama rejimleri

POSTER BİLDİRİLER

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-01

NÖTROPENİK HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

ŞEFİKA AKYOL, ÖZLEM TÜFEKÇİ, ŞEBNEM YILMAZ, HALE ÖREN

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, İZMİR

GİRİŞ VE AMAÇ: Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (MNS) hayatın ilk bir yılında $<1000/\text{mm}^3$ ve >1 yaş için $<1500/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlanır (1). Klinik değerlendirmede, altta yatan ciddi bir kemik iliği ilişkili hastalık varlığı ve hastanın nötropeni nedeniyle artmış ve hayatı tehdit eden enfeksiyon riskine sahip olup olmadığı önemli noktalar. Bu nedenle uygun klinik yaklaşım oluşturulmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'na Ocak 2011 ile Aralık 2021 arasında nötropeni nedeniyle başvurmuş ve yönlendirilmiş olan hastaların tıbbi kayıtları incelenmiştir. Hastaların başvuru yakınmaları ve fizik bulguları, öz-soygeçmiş özellikleri, başvuru ve klinik izlemdeki laboratuvar bulguları, klinik izlemleri süresince geçirdikleri enfeksiyonlar, hastane yatışları ve ilaç kullanımları, tanısal testleri, tanıları ve klinik izlem sonuçları değerlendirilmiştir.

Mutlak nötrofil sayıları, dört kategoride değerlendirildi. Hafif nötropeni; $\text{MNS } 1000-1499/\text{mm}^3$, orta düzeyde nötropeni; $\text{MNS } 500-999/\text{mm}^3$, ağır nötropeni; $\text{MNS } 200-499/\text{mm}^3$ ve çok ağır nötropeni; $\text{MNS } <200/\text{mm}^3$ olarak gruplandırıldı.

Bulgular: Hastalardan 87'si kız (%48,3) ve 93'ü (%51,7) erkekti. Başvuru yaşı ortalaması $4,8 \pm 4,87$ yaş, ortancası 2,8 yaş (minimum 1 hafta-maksimum 17 yaş) idi. Başvuru anında 116 hastanın (%64,4) bilinen hastalığı yoktu.

Hastaların %43,9'u (n:79) başvuru anında aktif yakınmaya sahip değildi ve %33,9'u (n:60) ateş, %16,7'si ise (n:30) burun akıntısı gibi viral üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları ile başvurmuştu. Hastaları pediatrik hematoloji polikliniğine yönlendiren hekimlerin %87,8'i (n:158) çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı idi. Başvuruda %83,9 (n:151) hastada fizik bakıda patolojik özellik saptanmadı. Başvuruda MNS ortalama $732/\text{mm}^3 \pm 372/\text{mm}^3$, ortanca $700/\text{mm}^3$ ($100-1400/\text{mm}^3$) saptandı. MNS kategorileri değerlendirildiğinde 47 hasta (%26,1) hafif, 85 hasta (%47,2) orta, 35 hasta (%19,4) ağır ve 13 hasta (%7,2) çok ağır nötropeni gruplarında izlendi. Başvurudaki tam kan sayımı bulguları Tablo 1'de sunulmuştur. Başvuruda periferik yaymada %40 (n:72) hastada lenfositoz izlendi. Hastaların %30'ünde (n:54) viral seroloji alınmış ve %96,3'ünde (n:52) negatif sonuçlanmıştır.

Etyoloji değerlendirildiğinde; hastaların %53,9'unun (n:97) post-enfeksiyöz, %25,6'sının (n:46) idiopatik/immün ve yalnızca %6,7'sinin (n:12) konjenital nötropeni tanısı aldığı saptandı. Ayrıca 12 hastada (%6,7) ilaç ilişkili nötropeni, 5 hastada (%2,7) B12 eksikliği ilişkili nötropeni izlendi. Hastaların %4,4 (n:8)'ünde Çölyak, Tay-sachs, Glikojen depo hastalığı tip 1b ve Henoch-Shöenlein purpurası gibi altta yatan romatolojik, genetik ve metabolik hastalıklar tespit edildi.

Etyolojiye göre başvuru nötrofil sayıları karşılaştırıldığında; konjenital nötropeni tanısı alan hastaların ortalama MNS post-enfeksiyöz ve immün nötropeni tanısı olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Hastaların etyolojilerine göre enfeksiyon geçirme sıklığı değerlendirildiğinde; konjenital nötropeni tanısı alan hastaların enfeksiyon sayısı (Median: 4), diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Otalama izlem süresi, 10 ay (± 14 ay) idi. Doksan üç hastanın (%51,7) değerlendirmeler sonucunda hematolojik olarak izleminin gerekmediğine karar verildi ve takipten çıkarıldı. Yirmi iki hastanın (%12,2) hala izlemi devam etmektedir. Son izlemde hastaların %69,4'ünde (n:125) MNS normal sınırlarda

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

izlendi. Bu hastaların %63,2 (n:79)'si post-enfeksiyöz ve %20,8'i (n:26) immün nötropeni tanılı idi.

SONUÇ: Nötropeni, pediatrik hematoloji poliklinik başvurularının oldukça önemli bir kısmını oluşturur. Çalışmamızda saptandığı gibi, nötropeni nedeniyle değerlendirilen hastaların çoğunda benign nedenler söz konusudur ve hayatı tehdit edecek enfeksiyöz süreçler ile hastane yatışları izlenmemektedir (2,3).

ANAHTAR KELİMELEER: Nötropeni, immün nötropeni, konjenital nötropeni

Başvurudaki Tam Kan Sayımı Bulguları

Tam kan sayımı bulguları	Tüm hastalar (n:180)	Konjenital nötropeni (n:12)	İmmün nötropeni (n:46)	Post-enfeksiyöz nötropeni (n:97)
Tanı toplam beyaz küre sayısı (/mm ³) Ortalama ± SD Ortanca (Min-Maks)	4.971 ± 2.466 4.200 (1.100-14.100)	5.641 ± 3.244 5.850 (1.500-11.600)	5.439 ± 2.032 5.000 (2.200-10.400)	4.808 ± 2.555 3.800 (1.500-14.100)
Tanı mutlak nötrofil sayısı (/mm ³) Ortalama ± SD Ortanca (Min-Maks)	732 ± 372 700 (100-1.400)	275± 241 200 (100-800)	736± 380 750 (100- 1.400)	779± 344 800 (100- 1.400)
Tanı mutlak lenfosit sayısı (/mm ³) Ortalama ± SD Ortanca (Min-Maks)	3.466 ± 2.261 2.800(600-11.800)	3.933± 2.391 4.200 (700-8.200)	3.940± 1.937 3.500 (1.000-8.170)	3.300±2.414 2.300 (700-11.800)
Tanı mutlak monosit sayısı (/mm ³) Ortalama ± SD Ortanca (Min-Maks)	583 ± 473 500 (100-4.000)	1.266 ± 1.174 800 (200-4.000)	536± 275 500(100-1.400)	546± 365 400 (100-2.100)
Tanı hemoglobin (g/dl) Ortalama ± SD Ortanca (Min-Maks)	11,5± 1,4 11,5 (7,8- 15,6)	10,4± 1,2 10,4 (7,8-12,9)	11,2 ± 1,4 11,2 (8,1-15,6)	11,8 ± 1,2 11,9 (8,2-15,2)
Tanı trombosit sayısı (/mm ³) Ortalama ± SD Ortanca (Min-Maks)	285.000± 139.000 267.000 (14.000-95.9000)	357.000± 243.000 305.000 (119.000-959.000)	322.000± 145.000 287.000(35.000-779.000)	258.000± 114.000 246.000 (57.000-687.000)

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-02

HEREDİTER HİPERFERRİNETİMİ- KATARAKT SENDROMU: İKİ OLGU SUNUMU

DUYGU AYDIN, SEMA AYLAN GELEN, EMİNE ZENGİN, NAZAN SARPER

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, KOCAELİ

GİRİŞ: Herediter hiperferritinemi-katarakt sendromu (HHKS), oldukça nadir görülür ve otozomal dominant geçiş gösterir. 19q13.1 bölgesinde yer alan gen mutasyonu kontrolsüz bir şekilde ferritin hafif zincirinin sentezinin artışına neden olur. Demir bağlama, 5.kromozomda sentezlenen ferritin ağır zinciri ile ilişkili olduğundan, HHKS da serumda ferritin artar ancak sadece gözde demir birikir ve kataraktan başka klinik bulgu yoktur. Genellikle hiperferritinemi gözden kaçır ve toplumdaki gerçek sıklığı bilinmez. Ülkemizdeki çalışmada prevalans yaklaşık 1/100.000 olarak bildirilmiştir. Burada HHKS tanısı alan farklı ailelerden iki olgu sunulacaktır.

OLGU: Olgu-1: Okul taraması sırasında 6 yaş 4 aylık kız hastanın serum ferritin değeri yüksek (>2000 ng/ml) bulunmuş ve hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Öyküsünden akraba evliliğinin yanı sıra, annesinde, teyzesinde, anneannesinde de ferritin yüksekliği ve katarakt olduğu öğrenildi. Ailedeki kataraktlı olgular operasyon geçirmişti. Hastada da katarakt saptandı.

OLGU-2: Diz ağrısı nedeniyle çocuk romatoloji polikliniğine başvuran 16 yaşında kız hastada ferritin yüksekliği (1123 ng/ml) saptanması nedeniyle hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Öyküsünden 14 yaşındayken katarakt nedeniyle her iki gözünün opere edildiği; benzer şekilde annesinin ve 22 yaşındaki erkek kardeşinin de iki taraflı katarakt nedeniyle opere edildiği ve ferritinlerinin yüksek olduğu; ancak HHKS tanısı almadıkları öğrenildi. Hastanın aile ağacı şekil 1 de gösterilmişti. Her iki hastanın fizik muayenelerinde özellik yoktu ve laboratuvar incelemelerinde sadece ferritin yüksekliği saptandı.

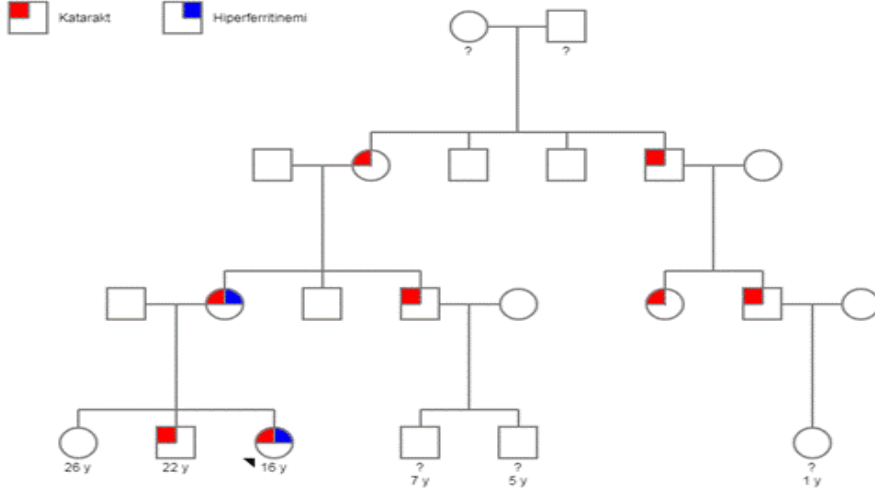
TARTIŞMA: HHKS 1. Normal kan sayımı ve normal transaminaz seviyeleri 2. Normal serum demiri, yüksek ferritin düzeyi 3. Küçük yaşta başlayan ailesel katarakt 4. Otozomal dominant kalıtım olarak özetlenebilir. L-ferritin demire cevap veren birimindeki mutasyonlar fazla ferritin sentezine neden olmaktadır. L-ferritin demir hemostazını bozarak serbest demirin lenste reaktif oksijen ürünleri ile oksidatif hasara yol açması veya artan ferritin lenste birikerek opasiteye yol açmasının kataraktın nedeni olduğu düşünülmektedir. Ferritin yüksekliği enflamatuar süreçlerde, hemofagositik lenfositosis, makrofaj aktivasyon sendromu, akut enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar, karaciğer hastalıkları, maligniteler ve herediter hemokromatozda görülmektedir. Ancak bu olgularda eşlik eden farklı bulgular mevcuttur. Hastalara yanlışlıkla 'herediter hemakromatoz' tanısı konulabilmekte, flebotomiler yapılmakta ve demir eksikliği anemisi gelişebilmektedir. Olgularda genetik inceleme yapma şansımız henüz olmamıştır. Avrupa, Avusturalya ve Kuzey Amerika toplumlarında hastalıkla ilgili 25 ten fazla nükleotid değişimi veya delesyon tanımlanmıştır. Hiperferritinemi-katarakt sendromunun özgün bir tedavisi yoktur. Katarakt, bilinen tek komplikasyondur ve cerrahi tedavi gerektirir.

SONUÇ: Erken yaşta katarakt saptanan hastalarda, ailede benzer öykü ve serum ferritin düzeyi araştırılmalıdır. Hiperferritinemi saptanan hastaların göz muayenesi yapılarak katarakt açısından değerlendirilmelidir. Genetik danışmanlık, etkilenen bireyler ve aileleri için faydalı olabilir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

ANAHTAR KELİMELEER: hiperferritinemi, katarakt, tedavi

Şekil 1. Olgu 2'nin aile ağacı



8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-03

WOLMAN HASTALIĞI İLE İZLENEN ÇOCUK HASTANIN İLERLEYİCİ YAYGIN TROMBOZUNUN KATETERDEN DİREKT UYGULANAN TROMBOLİTİK İLE TEDAVİSİ

ALPEREN KAHRAMAN, ZÜHRE KAYA, EMİNE AKKUZU, FATİH SÜHEYL EZGÜ, SIRMA KARAMERCAN, LEYLA TÜMER, ÜLKER KOÇAK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

GİRİŞ: Wolman hastalığı lizozomal asit lipaz eksikliği ile seyreden nadir görülen kalıtsal metabolik hastalıktır. Erken başlangıçlı olguların prognozu kötüdür. Biz de erken başlangıçlı Wolman hastalığı ile izlenen 1,5 yaşındaki bebekte kateter sonrası gelişen yaygın derin ven trombozunun tedavisinde kateterden direkt trombolitik uygulaması sonucunu sunduk.

OLGU: Erken başlangıçlı Wolman tanısıyla izlenen hastanın sepsis nedeniyle yoğun bakım izlemi sırasında damar yolu sorunu nedeni ile sağ femoral venden kateter takıldığı öğrenildi. Kateter sonrası sağ bacakta şişlik şikâyeti başladı. Yapılan doppler ultrasonda sağ ana femoral ven başlangıcından itibaren uyluk 1/3 proksimal kesimi boyunca lümeni tam oblitere eden trombüs saptandı. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) antifaktör Xa monitorizasyonu ile 2x100IU/kg dozda başlandı. Antifaktör Xa düzeyi 0.5-1 tedavi dozu aralığında olmasına karşılık DMAH'ın üçüncü gününde bacakta şişlikte azalma olmaması ve yapılan kontrol doppler ultrasonda Vena cava inferior'a uzanım gösteren ilerleyici ve yaygın trombüs saptanması üzerine kateter yoluyla önce 0.1mg/kg/saat doku plazminojen aktivatörü (t-PA) başlandı. Trombolitik tedavinin 6. saatinde trombuste açılma izlenmemesi üzerine basamaklı olarak 0.2mg/kg/saat'den başlayarak 0.5mg/kg/saat doze kadar çıkılarak toplam 5 gün boyunca DMAH ile birlikte kateter yoluyla t-PA tedavisi uygulandı. Trombolitik tedavinin 2. gününde doppler ultrason da trombüste açılma olmamakla birlikte sağ bacakta şişlikte ve çap farkında azalma izlendi. Trombolitik tedavinin 5. gününde sağ baktaki şişlikte belirgin azalma ve doppler ultrason'da kompresyona yanıt alınmaya başlandı. Halen DMAH tedavisi devam eden hastanın kontrol doppler ultrasonlarında minimal rekanalize akım ve heterojen ekojeniteler izlendiği görüldü. Kanama komplikasyonu izlenmedi.

SONUÇ: Sunulan olgu Wolman hastalığı gibi prognozu kötü klinik durumlarda gelişen yaygın komplike trombüslerin tedavisinde, kanama komplikasyonu izlenmeyen kateter yolu ile trombolitik tedavinin sistemik trombolitik tedaviye alternatif olabileceğini düşündürmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: Kateter, Trombolitik, Tromboz, t-PA, Wolman

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-04

TOPIKAL LİDOKAİN UYGULANMASI SONRASI GELİŞEN METHEMOGLOBİNEMİ VE SEKONDER HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ

YURDAY ÖNCÜL¹, NAGEHAN ASLAN², ARZU AKYAY¹

¹İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI, MALATYA

²MALATYA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ, MALATYA

Methemoglobinemi, hemoglobin yapısındaki demirin çeşitli oksidatif streslerle oksitlenmesi sonucu ferröz (Fe+2) formdan, ferrik (Fe+3) forma dönüştüğü hemoglobinin anormal bir formudur. Eritrosit enzim sistemleri fizyolojik durumda methemoglobin değerini hemoglobinin %1'den daha az olacak şekilde tutar. Methemoglobinemi konjenital ve edinsel nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Edinsel methemoglobinemi yapan birçok kimyasal madde ve ilaç tanımlanmıştır. Çocukluk yaş grubunda özellikle lokal anestezipler methemoglobinemi gelişiminde en çok suçlanan ilaçlardır. Sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), aile öyküsü veya altta yatan genetik bir kusuru olmayan bireylerde ortaya çıkan nadir bir hiperinflamatuvar sendromdur. Sekonder HLH, enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, malignite, kazanılmış immün yetmezlik durumları ve ilaçlar tarafından tetiklenebilir.

Bu yazıda ev ortamında yapılan sünnet sonrası aşırı doz topikal lidokain uygulanan, sonrasında methemoglobinemi gelişen ve sekonder HLH ile takip edilen 2 aylık erkek hasta literatüre katkı için sunulmaktadır.

OLGU: 2 aylık erkek hasta, ev ortamında sünnet yapıldıktan sonra huzursuzluk, beslenmede azalma, solunum sıkıntısı ve morarma şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünde lidokain içerikli sprey aldığı ve 2 saatte bir sünnet yerine uygulandığı öğrenildi. Soy geçmişinde akrabalık ve kardeş ölümü öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde takipnesi, kutis marmoratusu, mavimsi cilt rengi vardı. Hasta entübe edilerek yoğun bakım servisinde takibe alındı. Laboratuvar tetkikleri; kan gazında PH 7.21, PO₂ 40 mmHg, PCO₂ 54.4 mmHg, bikarbonat 21.2 mmol/L, methemoglobin %2,3 (0-1.5) idi. Tam kan sayımında beyaz küre 34370/mm³, hemoglobin 7 g/dL, hematokrit %20,1, ortalama eritrosit hacmi 88.9 fL, eritrosit dağılım aralığı %13,4, trombosit 254000/mm³, direkt coombs negatif, ferritin düzeyi 644 ng/ml, fibrinojen düzeyi 137 mg/dl, trigliserit 32 (normal) idi. Periferik yaymasında %20 normoblast, %50 nötrofil, %26 lenfosit, %1 eozinofil, %3 monosit tespit edildi. Tedavide metilen mavisi (1mg/kg), C vitamini (300 mg/doz), eritrosit transfüzyonu ve destek tedavileri verildi. Siyanozunun uzun sürmesi nedeni ile metilen mavisi tekrarlayan dozlarda verildi. Takibinde nötropenisi (Nötrofil sayısı 790/mm³) gelişti. Viral tetkikleri negatifti. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Hastanın fibrinojen düşüklüğü, ferritin yüksekliği, bisitopeni (anemi ve nötropeni) olması nedeniyle olası bir HLH açısından da, kemik iliği aspirasyonu yapıldı, 2 tane hemofagositoz yapmış histiyositoz görüldü. Hasta HLH kriterlerini tam olarak taşımadığı, ateş, hepatosplenomegali olmaması ve genel durumunun iyi olması nedeniyle ilaçsız takibe alındı. Takibinde nötropenisi düzeldi. Fibrinojen düzeyi (201 mg/dl) iki haftada, ferritin düzeyi (1607 ng/ml düzeyine kadar yükseldi) altı hafta sonra (357 ng/ml) düştü. Primer HLH açısından genetik panelinde (STX11, PRF1, UNC13D) mutasyon saptanmadı. Hastamız şu anda sorunsuz bir şekilde takip edilmektedir.

SONUÇ: Literatürde lidokain kullanımı sonrası methemoglobinemi gelişen hastalarda sekonder HLH bulguları olan hasta tanımlanmaması nedeni ile bizim vakamız ilk olma niteliğindedir. Farkındalığın artması nedeni ile sekonder HLH olan hastaların sayısında son yıllarda artış olmaktadır. Bu nedenle tanıdaki bazı belirsizliklerin giderilmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: İlaç, Methemoglobinemi, Sekonder Hemofagositik Lenfohistiyositoz

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-05

BLUE BLEB RUBBER NEVUS SENDROMU

YURDAY ÖNCÜL, ARZU AKYAY

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI, MALATYA

GİRİŞ: Blue bleb rubber nevus sendromu, deride ve gastrointestinal sistemde ortaya çıkan venöz malformasyonların nadir görülen bir sendromudur. Hastalar karaciğer, dalak, kalp, göz ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere çeşitli organ sistemlerinde çoklu venöz malformasyonlarla başvururlar. Blue bleb rubber nevus sendromu TEK genindeki (TIE2 olarak da bilinir) çift (cis) mutasyonlar nedeniyle olur. TEK geni, TEK reseptörü tirozin kinaz adı verilen bir proteini kodlar. TEK reseptörü tirozin kinaz, anjiyogenezin çoklu adımlarında yer alan bir transmembran reseptörüdür. Hastalar, gastrointestinal kanama ve şiddetli demir eksikliği anemisi açısından yüksek risk altındadır. Hematoloji, dermatoloji, gastroenteroloji, radyoloji gibi bölümler ile multidisipliner bir tıbbi yaklaşım gerektirirler. Tedavi büyük ölçüde destekleyicidir. Endoskopik skleroterapi, bant ligasyonu veya lazer fotokoagülasyon lokal tedavi seçenekleridir. Medikal tedavide de kortikosteroidler, interferon-alfa, IVIG ve vinkristin bulunur, son yıllarda da sıklıkla eritrosit ihtiyacı olan hastalarda transfüzyondan kaçınmak için kullanılan bir anjiyogenez inhibitörü olan sirolimus da kullanılmaktadır.

Bu çalışmada blue bleb rubber nevus sendromu ile takip ettiğimiz 17 yaşında kız hastamızın klinik görünümünü, teşhis ve tedavileri hakkında farkındalığı artırmak için sunmayı amaçladık.

OLGU: 17 yaşında kız hasta, daha önce hemanjiyom nedeni ile propranolol, prednisolon, interferon alfa-2'a ve sirolimus tedavileri almış ancak lezyonlarda anlamlı bir küçülme gözlemlenmemiştir. Sirolimus tedavisi de karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma nedeni ile kesilmiştir. Fizik muayenesinde genel durum iyi, saçlı deride sağ temporalde kulak kepçesi üstü hizasında 5x6 cm, sol ayak bileğinde ve karın cildinde 0.5x0.5 cm, gluteal bölgede iç kısmında sağda 1x1 cm koyu mor renkli hemanjiom mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde demir tedavisi kullanmasına rağmen eritrosit transfüzyon ihtiyacı gerektiren demir eksikliği anemisi geliyordu. Ara ara karın ağrısı şikayetine olması ve tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi olması nedeni ile gastrointestinal sistemde de hemanjiom olabileceği düşünüldü ve endoskopi yapıldı. Özefagus 1/3 alt kısmında yaklaşık 1x2 cm, mide korpusunda yaklaşık 1x1 cm, duodenumda 2 adet yaklaşık 1x1 cm hemanjiom görünümünde lezyon izlendi. Hastanın ciltte, gastrointestinal sistemde çok sayıda hemanjiom olması nedeni ile blue bleb rubber nevus sendromu tanısı konuldu. Genetik inceleme (TEK-TIE2 mutasyonu) yapılamadı. Kontrollerinde hastada karaciğerde de yaklaşık 12 mm çapında yeni hemanjiom gelişti. Hastaya saçlı derideki 5x6 cm boyutundaki hemanjiomu için girişimsel radyoloji tarafından lezyon içine lokal sklerozan madde (Lauromacrogol) enjeksiyonu verildi ve belirgin küçülme gözlemlendi (Resim1) Ciltteki diğer lezyonlar da cerrahi olarak başarılı bir şekilde eksize edildi.

SONUÇ: Vücudunda ciltte çok sayıda hemanjiomu ve eritrosit transfüzyon ihtiyacı gerektirecek kadar demir eksikliği anemisi ile başvuran hastalarda blue bleb rubber nevus sendromu düşünülmelidir. Erken teşhis hastanın yaşam kalitesinde iyileşme sağlayabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Blue rubber bleb nevus sendromu, anemi, hemanjiom

Resim 1.



Lezyon içine sklerozan madde enjeksiyonu öncesi ve sonraki görüntüsü

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-07

NAFTALİN İNTOKSİKASYONU SONUCU HEMOLİTİK ANEMİ VE METHEMOGLOBİNEMİ GELİŞEN, G6PDH ENZİM EKSİKLİĞİ TANISI ALAN BİR OLGU

İLKNUR FİDANCI¹, ZEYNELABİDİN ÖZTÜRK², HAZAL ERYILMAZ³, ALİ FETTAH⁴, EMEL ÖZYÜREK⁵,
MEDİNE AYŞİN TAŞAR¹

¹SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK ACIL KLİNİĞİ

²SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, SAMİ ULUS KADIN DOĞUM VE ÇOCUK HASTANESİ, ÇOCUK YOĞUN BAKIM

³SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

⁴SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM VE ÇOCUK HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ KLİNİĞİ

⁵SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ KLİNİĞİ

GİRİŞ: Naftalin, güve kovucu, sinek öldürücü ve lavabolarda koku giderici olarak evlerde çok yaygın kullanılan aromatik karbon grubu bir kimyasaldır (1). Naftalin içeren ürünlerin oral alımı sonrası özellikle de Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PDH) enzim eksikliği tanısı olan kişilerde ciddi hemoliz ve methemoglobinemi görülebilmektedir (2). Bu yazıda 15 yaşında mental retardasyonu olan ve lavaboda bulunan naftalin toplarından yutma sonrası sarılık ve nefes almada zorluk şikâyeti ile Çocuk Acil Servisine başvuran, hemoliz ve methemoglobinemi saptanarak izleminde G6PDH enzim eksikliği tanısı da alan bir olgu sunulacaktır.

OLGU: On beş yaşında erkek hasta başvurudan iki gün önce lavaboda bulunan naftalin toplarından iki adet yutma sonrası, kusma, sarılık, solunum sıkıntısı ve halsizlik şikayetleri ile Çocuk Acil Servisine başvurdu. Hastanın başvuru anında genel durumu iyi, bilinci açıktı. Geliş vital bulgularında SPO2: %85 olup diğer vital bulguları ve fizik muayene bulgularında cilt ikterik, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar değerlerinde kan gazında methemoglobin düzeyi (%12,3) yüksek, diğer kan tetkiklerinden retikülosit %6,4, indirekt bilirubin (9,1mg/dl), kan üre azotu(43mg/dl) yüksek, hemoglobin değeri (9,2gr/dl) düşük saptandı. Periferik yayması hemolizle uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanı mevcut hemolitik anemisinin naftalin alımına bağlı olabileceği, bunda ancak G6PD enzim eksikliğinde mümkün olacağı düşünülerek, G6PD enzimi eksik hastalarda metilen mavisi de hemoliz yaptığından, metilen mavisi tedavisinden kaçınılarak askorbik asit tedavisi intravenöz başlanıp, takiplerinde SPO2 si %74 lere gerileyen hasta yakın takip için çocuk yoğun bakıma yatırıldı. Takibinde anemi nedeniyle bir defa da eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hastanın, tedavi öncesi G6PDH eksikliği açısından gönderilen tetkiklerinde G6PDH enzimi düşük (0,57 U/g HB) olarak geldi. Takibinin 4. gününde tam düzelme ile taburcu edildi.

SONUÇ: Evlerde yaygın kullanılan naftalinin hemoliz, methemoglobinemi ve organ disfonksiyonlarına yol açacağı göz önünde bulundurularak ailelerin farkındalıklarının artırılması gerekmektedir. Çocuk Acil Serviste çalışan hekimlerin de naftalin intoksikasyonu ile başvuran çocuklarda, hemolitik anemi düşündürülen bulguların varlığında, G6PDH enzim eksikliğini düşünerek antidot olan metilen mavisini yerine askorbik asit kullanımı ve uygun takibin gerekliliğini göstermesi açısından bu olguyu sunmak istedik.

KAYNAKLAR:

1. Kuwada G, Murakami A, Glaser DW, Ingraham SE, Purohit PJ. Mothball Ingestion in the Setting of G6PD Deficiency Causing Severe Hemolytic Anemia, Methemoglobinemia, and Multiple Organ Failure in a Toddler. Hawaii J Health Soc Welf. 2022 Jan;81(1):3-5.
2. Dela Cruz M, Khalid MM, Mostafa A, Ershad M, Vearrier D, McKeever R. Hemolytic Crisis following Naphthalene Mothball Ingestion in a 21-Month-Old Patient with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency. Case Rep Pediatr. 2019 Jun 19; 2019:1092575.

ANAHTAR KELİMELELER: Naftalin intoksikasyonu, G6PDH enzim eksikliği, Çocuk

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-08

HEMATOLOJİK BULGULARLA BAŞVURAN VE Dİ GEORGE SENDROMU TANISI ALAN OLGULAR

NİLGÜN EROĞLU¹, MUHSİN ELMAS², BAŞAK GÖĞÜS², YETER DÜZENLİ KAR¹, İBRAHİM EKER¹

¹AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI

²AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENETİK BİLİM DALI

GİRİŞ-AMAÇ: Di George sendromu (DGS); 1/4000 ile 1/6000 sıklıkta görülen, 22q11 kromozomunda mikrodelyasyon ile karakterize konjenital bir hastalıktır. Velofaringeal yetmezlik, yüz anomalileri, kardiyak defektler, immün yetmezlik, mental retardasyon, hipokalsemi ve genitoüriner anomaliler gibi çeşitli fenotipik bulgular tanımlanmakla birlikte, hastaların %35'inde; trombositopeni, hemolitik anemi, nötropeni gibi hematolojik bulgular saptanabilmektedir (1). Bu çalışmada, kliniğimize çeşitli hematolojik bulgularla yönlendirilen ve DGS tanısı alan olguları değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM: Çocuk hematoloji polikliniğimize 2020-2022 yılları arasında başvuran ve DGS tanısı alan hastalar çalışmaya alındı ve verileri retrospektif olarak dosyalarından toplandı.

BULGULAR: Hematolojik bulguları olan ve genetik olarak tanıları doğrulanmış 12 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %58,3'ü erkek olup, ortalama yaş 25 ay (3-132) idi. Hiçbir hastanın ailesinde akrabalık öyküsü yoktu. Hastalarda en sık görülen hematolojik anormallik nötropeni (%41,7), ortalama mutlak nötrofil sayısı 2565 /uL (min-maks:540-8140), ikinci en sık görülen anormallik ise trombositopeni (%33,3) ortalama 132000 /uL (min-maks:6000-335000) idi. Bir hastada pansitopeni saptanırken anemi saptanan iki hastada normositer anemi mevcut idi. Kardiyak anomali saptanan 10 hastada en sık görülen anomali, %25 sıklık ile fallot tetralojisi idi. Hastaların %75'de birden fazla anomali eşlik edip, fizik muayenede mikrosefali, umbilikal herni, pes planus, kulak kepçesi anomalisi, genital anomali, hipotoni, splenomegali saptandı. Üç hastada hipokalsemi eşlik ederken, 9 hastada kalsiyum değerleri normal aralıkta ortalama 8,6 mg/dl (min-maks 4.3-10.3) saptandı.

SONUÇ: Di George Sendromu'na çeşitli fenotipik anomaliler eşlik etmesine rağmen, çalışmamızda olduğu gibi hastaların çoğunluğunda hipokalsemi olmaması nedeni ile tanı alma yaşı gecikebilir. Tanı gecikmeleri mental gerilikte artış, kardiyak anomali nedeni ile cerrahi girişimde gecikmeye neden olabilir. Literatürde trombositopenisi olan hastalar yanı sıra immün trombositopenik purpura tanısı almış olup gereksiz tedavilere maruz kalmıştır (2). Bu nedenle; DGS'lu hastalara %35 oranda hematolojik bulgular eşlik edebileceğinden, çocuk hematoloji polikliniğine başvuran hastalarda DGS tanısı akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Huiping Shi, BA, Zhaoyue Wang. Atypical microdeletion in 22q11 deletion syndrome reveals new candidate causative genes. A case report and literature review. *Medicine* (2018) 97:8.
2. Hsiu-Chien Yang, Shih-Hua Lin, Yi-Ying Wu & Chih-Chien Sung. Hypoparathyroidism concomitant with macrothrombocytopenia in an elderly woman with 22q11.2 deletion syndrome. *Platelets* 2018 Nov;29(7):733-736.

ANAHTAR KELİMELER: Hematolojik Bulgular, Di George Sendromu, Genetik

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-09

SERULOPLAZMİN GENİNDE YENİ BİR VARYANT SAPTANAN EN GENÇ ASERULOPLAZMİNEMİ OLGUSU

VEYSEL GÖK¹, ALPER ÖZCAN¹, SİNEM ÖZER², FİLİZ KARAMAN³, ESRA AYKUTLU⁴, EBRU YILMAZ¹, MUSA KARAKÜKÇÜ¹, ÂTIL BIŞGIN², EKREM ÜNAL¹

¹ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI, PEDIATRİ ANABİLİM DALI, KAYSERİ

²ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, ADANA

³ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK RADYOLOJİ BİLİM DALI, RADYOLOJİ ANABİLİM DALI, KAYSERİ

⁴ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, PEDIATRİ ANABİLİM DALI, KAYSERİ

GİRİŞ-AMAÇ: Aseruloplazminemi, beyin, karaciğer, pankreas ve retina gibi çeşitli organlarda demir birikimi ile seyreden ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık, seruloplazmin geninde otozomal resesif olarak kalıtılır. Bu gen, ferrokسيداز aktivitesine sahip bakır ve demir metabolizmasında yer alan seruloplazmini kodlar. Seruloplazmin eksikliğinde dokularda demir birikimi ve toksisiteye bağlı ilerleyici nörotoksosite, retinopati ve diyabet gelişebilir. Toksikiteyi azaltmak için tedavide genellikle demir şelasyonu tercih edilmektedir. Bu klasik klinik bulgulara ek olarak, erken yaşlarda gelişen yüksek ferritin ve düşük seruloplazmin düzeylerinin eşlik ettiği mikrositer anemi ilk bulgu olabilir. Bu bildiride 8 yaşında mikrositer anemi bulguları ile başvuran literatürdeki en genç aseruloplazminemi olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

HASTA VE YÖNTEM: Sekiz yaşında erkek hasta mikrositer anemi ile çocuk hematoloji polikliniğine başvurdu. Mentzer indeksi (MCV/RBC: 11.39) düşük olduğu için hemoglobin elektroforezi ile talasemi ekarte edildi ve demir tedavisi verildi. Bir süre demir tedavisine rağmen mikrositer anemi devam ettiğinden ileri tetkikler yapıldı (tablo 1). Bakır ve seruloplazmin düşüklüğü ile ferritin yüksekliği eşlik ediyordu. Bakır eksikliği anemisi düşünülerek 2mg/gün dozunda oral bakır reçete edildi. Tedavinin 3. ve 6. aylarında bakır düzeyinin yeterince yükselmediği ve hemoglobin düzeyi ancak 8.3 gr/dl'den 8.7 gr/dl'ye yükselebildiği için yanıtız kabul edildi. Etiyoloji tam açıklanamadığından hastaya tüm ekzom dizilimi yapıldı.

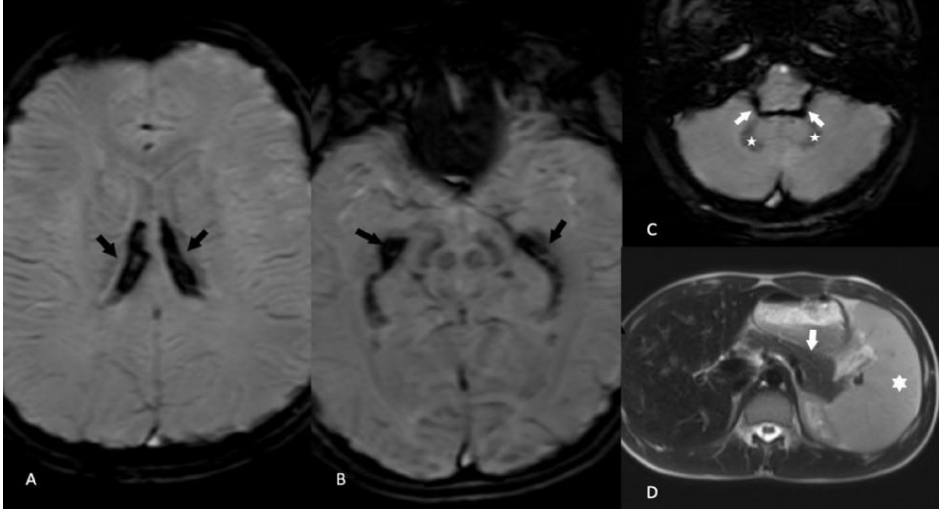
BULGULAR: Genetik çalışmasında seruloplazmin geninde literatürde daha önce bildirilmemiş yeni bir homozigot c.690delG varyant tespit edildi. Seruloplazmin düzeyi 1.9 mg/dl (20-40 mg/dl) bulundu. Hastanın beyin, karaciğer ve pankreas manyetik rezonans görüntülerinde demir birikimi görüldü (resim 1). Hastanın klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları aseruloplazminemi hastalığını destekledi. Demir şelatör tedavisi olarak oral deferasiroks (25mg/kg/gün) başlandı, seruloplazmin replasmanı amacı ile taze donmuş plazma transfüzyonu uygulandı. Tedavinin 3. ayında ferritin düzeyinde düşme olmamasına rağmen hemoglobinde anlamlı artış oldu (tablo 1). Hastada anemi dışında diğer bulgular olmadığından ilerleyici nörolojik bulgular, diyabet ve karaciğer yetmezliği açısından yakın takip edilmektedir.

SONUÇ: Klasik bulguları yaklaşık 40-60 yaşlarda görülen aseruloplazminemi, bilinen bir küratif tedavisi olmayan ilerleyici bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi semptomların başlamasını geciktirebilir. Bu nedenle çocukluk çağında nedeni bulunamayan mikrositer aneminin etiyolojisinde aseruloplazminemi akılda tutulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: anemi, aseruloplazminemi, demir, seruloplazmin

Resim 1

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu



(A, B, C) Koroid pleksus demir birikiminin MR görüntüleri. Lateral ventriküllerin (siyah oklar), 4. ventrikülün ve Luschka foramenlerinin (beyaz oklar) koroid pleksusunda hipotens demir birikintileri. Ayrıca, dentat çekirdekte demir birikimi (yıldız). (D) Karaciğer ve pankreasta aşırı demir yüklenmesini gösteren aksiyal T1W MRG. Karaciğer (siyah ok) ve pankreas (beyaz ok) sinyal yoğunluğunun kaybı, dalaktaki sinyal yoğunluğu korunur (yıldız).

Resim 2

Tablo 1: Hastanın laboratuvar sonuçlarının özeti ve tedavi yanıtları

Olgu	Hemogram				Biyokimyasal testler						Diğer test sonuçları
	Hb (gr/dl)	MCV (fl)	RDW (%)	Ret. (%)	Demir (mcg/dl)	Ferritin (ng/ml)	TDBK (mcg/dl)	Ser. (mg/dl)	Cu (mcg/dl)	AST/ALT (U/L)	
İlk başvuruda (8 yaşında)	8.3	58	20	1.3	12	530	242	1.9	27	71/98	Hb elektroforez: HbA1: %98, HbA2: %2
Bakır tedavisinin 3. ayında	8.6	57	21	0,9	23	727	241	1.8	46	92/105	
Bakır tedavisinin 6. ayında	8.7	57.3	20	1.33	24	622	288	1.6	33	30/23	Çinko: 92mcg/dl (55-150)
İlk tanıda (15 yaşında)	10.4	61	23.6	1.1	20	915	302	9.33	28	25/23	Vitamin E: 12,8 mg/l (5-20)
Demir şelatör tedavinin 3. ayında	12.9	67.9	20.7	0.6	32	781	265	8.55	23	23/19	Folat ve vitamin B12: normal

Hb; hemoglobin, MCV; ortalama eritrosit hacmi, RDW; eritrosit dağılım genişliği, Ret; retikülosit, TDBK; total demir bağlama kapasitesi, Ser; seruloplazmin, Cu; bakır, AST; aspartat aminotransferaz, ALT; alanin aminotransferaz.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-10

REFRAKTER HODGKİN LENFOMA TANILI HASTADA SAPTANAN UBE2A GENİNDEKİ MUTASYONUN T HÜCRE YANITINA ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

EBRU YILMAZ¹, YEŞİM HALİLOĞLU², SİNEM ÖZER³, GÖRKEM ARICI¹, ALPER ÖZCAN¹, MUSA KARAKÜKCÜ¹, ÂTIL BIŞGIN³, AHMET EKEN², EKREM ÜNAL¹

¹ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİM DALI, KAYSERİ, TÜRKİYE

²ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI, KAYSERİ, TÜRKİYE

³ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, ADANA, TÜRKİYE

AMAÇ: Ubiquitin-conjugating enzyme E2A (UBE2A) proteozomal yolağa proteinlerin ubiquitinlenip gönderilmesinde işlevi olan X kromozomundaki genden sentezlenen bir protein olup, bu gendeki fonksiyon kaybı mutasyonları Nascimento Tipi X'e Bağlı Sendromik Mental Retardasyonla ilişkilendirilmiştir. Bu yazıda refrakter Hodgkin lenfoma tanısı ile takip ettiğimiz ve UBE2A geninde yeni tanımladığımız hemizigot c.107G>A Hemizigot p.W36* varyantı bulunan bir hastanın periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMCs) CD3+CD4+ naive efektör T hücre fenotipi ve mitojenlere karşı T hücre proliferasyonu karakterize edilerek UBE2A geninin T hücre popülasyonu aktivasyonu üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

OLGU VE YÖNTEM: Onüç yaşında erkek hastada mental motor retardasyon (MMR) ve epilepsi nedeni ile dış merkezde takipte iken servikal bölgede sebat eden en büyüğü 4x5 cm olan multipl lenadenopati saptandı. Eksizyonel biyopsi sonucu ile noduler sklerozan tip Hodgkin lenfoma tanısı aldı. Evre IVA Hodgkin lenfoma tanısı ile 3 kür siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizolon (COPP) ve 4 kür adriamisin, vinblastin, bleomisin, dakarbazin (ABVD) verilen hastanın kontrol pozitron emisyon tomografisinde progresyon belirlendi. Refrakter hastalık nedeni ile ifosfamid, gemicitabin, vinorelbin (IGEY) ve brentuximabtan oluşan kür verildi. MMR, epilepsi, mikrosefali, balık ağzı görünümü, düşük Ig G seviyesi ve refrakter lenfoması olan hastanın tüm ekzon dizilemesinde UBE2A geninde hemizigot c.107G>A Hemizigot p.W36* varyantı tespit edildi. Mutasyonu tanımlamak için tüm ekzon sekanslama yapıldı ve hastadan elde edilen periferik kan mononükleer hücreler (PBMCs) %10 FBS içeren medium içinde çözülerek sayıldı, CD3+/CD4+/CD45RA+/CD45RO+ ve CD3+/CD4+/CD25+ Treg hücre popülasyonu ve T hücre proliferasyonu flow sitometrik deneyler ile incelendi.

BULGULAR: Kontrole kıyasla hastanın CD3+CD4+CD45RO+CD45RA- (memory) popülasyonunda artış ve CD3+CD4+CD45RO-CD45RA+ (naive) oranında azalma gözlemlendi. Treg hücreleri karakterizasyonu amacıyla CD3+CD4+CD25+ hücre grubuna bakıldığında ise önemli bir fark bulundu. T hücrelerinin CD3, CD3/28, PHA mitojenlerine karşı proliferasyonunda kontrole kıyasla anlamlı azalma görülmedi, ancak PMA/Ionomycin stimülasyonu yapılan hasta hücrelerinde kontrol gruba kıyasla hücre çoğalmasında azalma gözlemlendi.

SONUÇ: Yapılan çalışma ile literatürde ilk defa UBE2A geninde hemizigot p.W36* varyantı bulunan hastanın CD4+ T hücrelerinin daha fazla memory tipinde olduğu, Treg frekansının normal ve mitojenlere karşı normal düzeyde cevap verebildiği görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: Çocuk, UBE2A geni, Hodgkin lenfoma, T hücre

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-11

LİZİNÜRİK PROTEİN İNTOLERANSININ BİR KOMPLİKASYONU: İNTERMİTTAN HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ

ŞEFİKA AKYOL¹, ŞEBNEM YILMAZ¹, ÖZLEM TÜFEKÇİ¹, NUR ARSLAN², HALE ÖREN¹

¹DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, İZMİR

²DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI VE BESLENME BİLİM DALI, İZMİR

GİRİŞ VE AMAÇ: Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), aşırı immün aktivasyon ile karakterize, yaşamı tehdit eden bir durumdur. Lizinürik protein intoleransı (LPI), katyonik amino asit (AA) taşınmasında kalıtsal bir kusurdur ve LPI seyrinde intermittan HLH gelişebilir. Ayrıca, LPI tanısını henüz almamış bir hasta, başvuru yaşı, klinik belirtileri ve bulguları benzer olduğu için yanlışlıkla ailesel HLH tanısı alabilir. Bu nedenle dikkatli ayırıcı tanı, etkin ve hızlı tedavi önemlidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Burada LPI tanılı iki kardeşi sunuyoruz. Büyük kız kardeş HLH bulguları ile yatırıldı ve ardından LPI tanısı aldı. Küçük erkek kardeş ise LPI tanısı ile takipte iken, HLH'nin klinik ve laboratuvar belirti ve bulguları ile başvurdu. Her iki hasta da intermittan HLH nedeniyle bölümümüzde halen takip edilmekte ve gerektiğinde HLH aktivasyonu ile tedavi edilmektedirler.

OLGU SUNUMU: Birinci olgu, 18 aylık kız, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği nedeniyle yönlendirildi. Başvuruda yakınması yoktu. Bilinen hastalığı ve anne baba arasında akraba evliliği yoktu. Fizik bakısında hepatosplenomegali dışında patolojik bulgu saptanmadı. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein (CRP) ve tüm biyokimyasal testleri normaldi. LDH 1584 U/L saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda, birçok alanda ağırlıklı eritroid ve piknotik nötrofil çekirdeği fagosite etmiş histiyosit görüldü ve apoptotik, piknotik çekirdekli nötrofiller izlendi (Resim 1). Plazma AA'de düşük arjinin ve lizin; idrar AA'da yüksek arjinin, lizin ve ornitin düzeyleri saptandı ve bu nedenle tanıda LPI düşünüldü. Proteinden kısıtlı, karbonhidrat ve yağdan zengin diyet düzenlendi. Oral sitrülün ve arjinin başlandı. İzlemede LDH geriledi ve spesifik HLH tedavisine ihtiyaç duyulmadı. SLC7A9 geninde homozigot p.G86E (c.257G>A) mutasyonu tespit edildi.

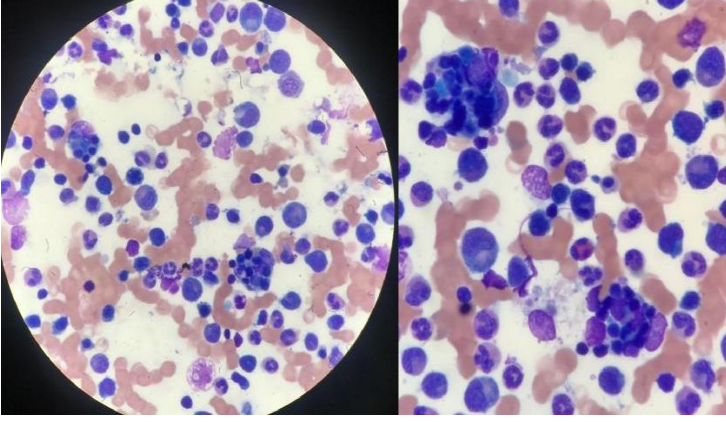
İkinci olgu, LPI tanısı ile izlenmekte olan 7 aylık erkek hasta idi. Ablasına benzer olarak, SLC7A9 geninde homozigot p.G86E (c.257G>A) mutasyonu mevcuttu. Ferritin, LDH, amonyak ve trigliserit yüksekliği nedeniyle yönlendirildi. Total beyaz küre sayısı 1.600/µL, mutlak nötrofil sayısı 500/µL, hemoglobin 8.8 gr/dL, MCV 66.8 fL, trombosit sayısı 208.000/µL ve retikülosit %2 idi. LDH 3248 U/L, ferritin 354 ng/mL, fibrinojen 0.9 g/L ve trigliserit 1494 mg/dL saptandı. Fizik bakıda masif hepatosplenomegali mevcuttu. Ayrıca motor ve mental gelişim geriliği vardı. Kemik iliği aspirasyonunda eritroid seri aktivitesi artmıştı ve nükleer displazi mevcuttu. Ayrıca artmış hemofagositoz izlendi ve hastaya LPI ile ilişkili HLH tanısı kondu. İzleminde ateş eklendi ve anemide derinleşme (Hb: 6.2 g/dL) gözlemlendi. İntravenöz immünglobulin 1 gr/kg dozunda verildi ve 10 mg/m²/gün deksametazon başlandı. Hastanın spesifik metabolik tedavisi ile uyumsuz idi. Tedavi planı Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Bilim Dalı tarafından yeniden düzenlendi. Dokuzuncu günde klinik ve laboratuvar remisyona sağlanarak deksametazon azaltma şeması ve metabolik tedavi programı ile taburcu edildi.

SONUÇ: LPI proteinden zengin gıdalara intoleransın olduğu ve sekonder üre siklus defektinin geliştiği, SLC7A7 gen mutasyonları izlenen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Özellikle metabolik kontrolü kötü olan hastalarda LPI seyrinde büyüme geriliği, akciğer/böbrek tutulumu, ensefalopati ve aralıklı HLH atakları görülebilir. Sonuç olarak kliniğe HLH bulguları ile gelen hastalarda LPI gibi metabolik bozukluklar düşünülmelidir. LPI tanısı alan hastalarda dikkatli ayırıcı tanı, hızlı tedavi ve metabolik kontrolün sağlanması gereklidir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

ANAHTAR KELİMELEER: hemofagositik lenfohistiyositoz, lizinürük protein intoleransı, intermittan HLH

Resim 1



Eritroid ve piknotik nötrofil çekirdeği fagosite etmiş histiyositler ve apoptotik, piknotik çekirdekli nötrofiller

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-12

BÖLÜMÜMÜZDE SON 10 YILDA, "ERİTROSİTOZ" NEDENİ İLE İNCELENEN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ: YENİ BİR ALGORİTMA İHTİYACI

DEFNE İDE¹, LALE OLCAY², FATMA BURCU BELEN APAK², YUNUS KASIM TERZİ³, NAMIK YAŞAR ÖZBEK²

¹ANKARA BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

²BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİSİ BİLİM DALI

³BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

AMAÇ: Eritrositoz ayırıcı tanısı yapılırken bakılması gereken parametreleri vurgulamak ve son 10 yıl içerisinde hastanemizin Pediatrik Hematoloji Bölümüne "eritrositoz" nedeniyle başvuran/yönlendirilen hastaların kayıtlarını geriye dönük olarak inceleyerek özelliklerini belirlemektir. Bölümümüzde etiyojisi, belirli bir algoritma izlenerek incelenen bu hastalarda yapılan tetkikler çok yönlü olup, oldukça maliyetlidir; aile ve hasta için ayrıca manevi yük oluşturmaktadır. Diğer amacımız, bu çalışmanın sonuçlarına göre, tetkik ve izlem algoritmalarımızı yeniden gözden geçirmektir.

GEREÇ-YÖNTEM: Hastanemizin Pediatrik Hematoloji Bölümünde, son 10 yıl içerisinde "eritrositoz" ön tanısı ile tetkik ve tedavi edilmiş olan hastaların öykü, öz ve soy geçmişi, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları; uygulanan tedaviler, hastane otomasyon sistemi aracılığı ile geriye dönük olarak incelenmiştir.

BULGULAR-SONUÇ: Toplam 87 hastaya ait olan 226 adet kayıt taranmış, hastalardan 19 tanesi eritrositoz ön tanısı içermemesi nedeniyle dışlanmıştır. Kalan 68 hastadan 10'u kız, 58'i erkek olup ortalama başvuru yaşı 12,66 ($\pm 9,94$) yıldır. Ortalama başvuru yaşı kız çocuklarında 9,60 ($\pm 4,99$) yıl, erkek çocuklarında 13,18 ($\pm 4,78$) yıl olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Hastaların 49'u, hemoglobin (Hb) yüksekliği, 11'i eritrosit yüksekliği, 1'i hematokrit (Hct) yüksekliği nedeniyle yönlendirilmiştir. Bu 61 hastanın 54'ü erkek, 7'si kızdır. Başvuru nedenleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Hb, Hct ve eritrosit yüksekliği nedeniyle başvuran 54 erkek hastanın 7'sinde aile öyküsü olduğu ve bu hastaların tümünün erkek olduğu dikkat çekmiştir.

Hastaların Hb ve Hct değerlerinin ortalaması sırasıyla 17,05 g/dL ($\pm 1,33$) ve %50,30 ($\pm 3,88$)'dir. Bu değerler kız çocuklarında 16,08 ($\pm 1,88$) g/dL ve %47,73 ($\pm 5,99$); erkek çocuklarında ise 17,22 ($\pm 1,15$) g/dL ve %50,52 ($\pm 3,29$)'dir. Altmış sekiz hastadan 47'sinde EPO bakılmış, 12 hastadan bakılmamış, 9 hastadan bakılması önerilmiş ancak sonuca ulaşamamıştır. Bakılan değerlerin ortalaması 9,15 ($\pm 9,90$) mU/mL olup kız çocuklarında ortalama 6,40 ($\pm 1,71$) mU/mL, erkek çocuklarında ortalama 9,57 ($\pm 10,5$) mU/mL'dir (Tablo 1). Eritropoietin bakılan 47 hastadan 5'sinde sonuç düşük, 2'sinde yüksek; diğerlerinde normal bulunmuştur (Şekil 3).

Hastaların sadece 23'ünde semptom varlığı saptanmış ve en sık semptom olarak baş ağrısına rastlanmıştır. Saptanan semptom ve bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir. Hipoksi durumunun anlaşılması açısından sigara kullanımı, horlama ve uyku apnesi sorgulandığı görülmüştür (Tablo 4). Bu çocuklarda horlamanın apne ve hipoksi ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. İlaç kullanımı sonuçları Şekil 1'de gösterilmiştir. Yaşam alışkanlıkları sorgulandığında 10 hastanın su tüketiminin az olduğu, 6 hastanın ise hayvansal protein tüketiminin fazla olduğu görülmüştür. Altmış sekiz hastadan 14'ünün aktif olarak spor yaptığı görülmüştür. Bu 14 hastanın tümü erkek olup yaş ortalaması 14,71 ($\pm 1,63$) yıldır. Bu 14 hastanın 4'ü takipten çıkmıştır, 4'ünde takipte bakılan kan sonuçlarına göre düzelme olduğu saptanmıştır, 6'sı ise halen takiptedir. Takipte en çok önerilen tedavi 28 hasta ile hidrasyon olmuştur. Bununla birlikte sunulan diğer yaşam tarzı değişikliği önerileri Şekil 2'de gösterilmiştir. Yapılan tetkiklere rağmen hiçbir hastada genetik mutasyon saptanmamıştır. Kan Gazı bakılan hastaların hiçbirinde methemoglobin veya karboksihemoglobin saptanmamış, p50, solunum fonksiyon testi, ekokardiyografi ve akciğer grafileri normal bulunmuştur. Saptanan çoğu eritrositoz vakasının ergenlik çağındaki erkek hastalar oluşu ve hastaların çoğunun hiçbir yakınmasının olmaması, olguların hepsinde aynı ileri incelemelerin yapılmasının gereksizliğini, olguların öncelikle "basit" ve "komplike" olarak

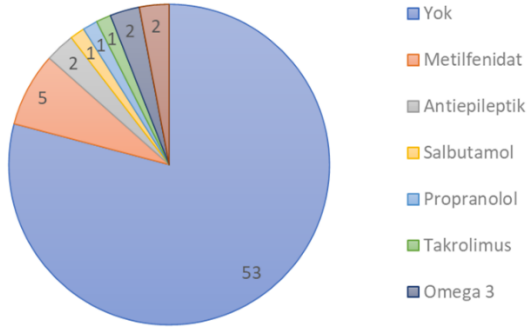
8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

ayrımının yapılarak, birkaç basamakta incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Elde edilen sonuçlara göre gözden geçirilen "Polisitemili Hastaya Yaklaşım Algoritması" Şekil 4 ile özetlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: ailesel eritrositoz, idiyopatik eritrositoz, polisitemi

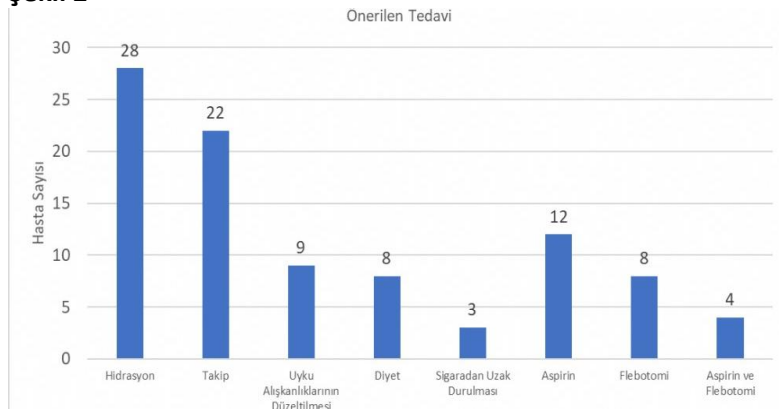
Şekil 1

İlaç ve Takviye Kullanımı



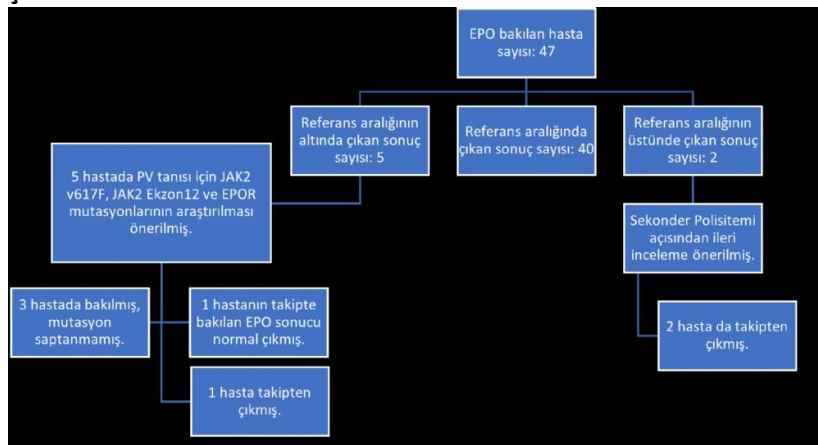
İlaç ve takviye kullanımı ve sayıları

Şekil 2



Önerilen tedaviler ve önerilme sayıları

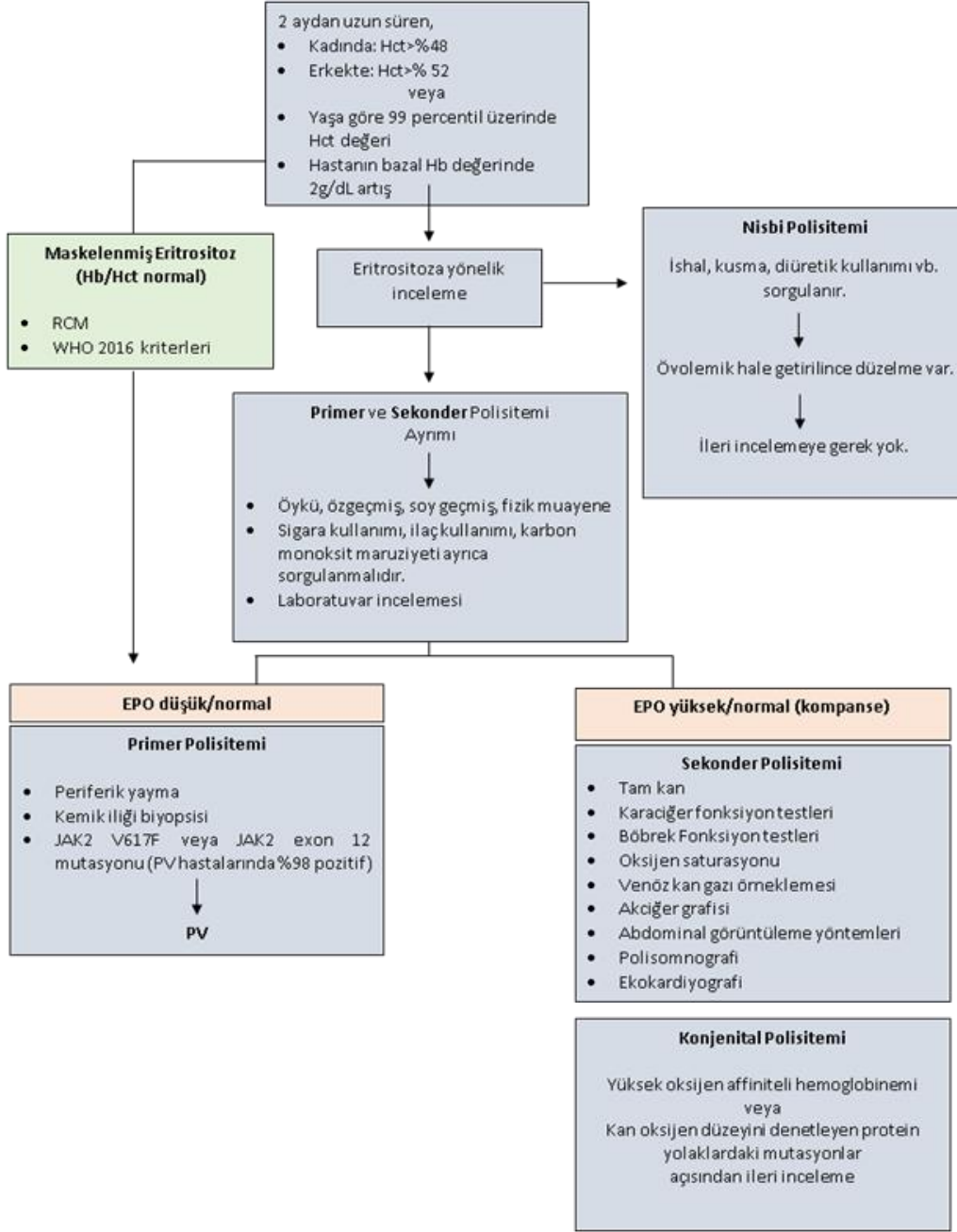
Şekil 3



Referans aralığı dışında EPO değerine sahip olan hastaların primer ve sekonder polisitemi etiyojisi yönünden izlemi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Şekil 4



Polisitemili hastaya yaklaşım algoritması

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 1

	Ortalama Tanı Yaşı (yıl)	Ortalama Hb (g/dL)	Ortalama Hct (%)	Ortalama EPO* (mU/mL)
Erkek	13,18 (±4,78) (0-18)	17,22 (±1,15) (14,7-20,86)	50,55 (±3,29) (44,2-61,2)	9,57 (±10,5) (2,33-73,5)
Kız	9,60 (±4,99) (0-17)	16,08 (±1,88) (14,2-21)	47,73 (±5,99) (42,7-63,7)	6,40 (±1,71) (4,41-8,84)
Tüm Hastalar	12,66 (±9,94) (0-18)	17,05 (±1,33) (14,2-21)	50,13 (±3,88) (42,7-63,7)	9,15 (±9,90) (2,33-73,5)

Tanı yaşı, Hb, Hct ve EPO değerlerinin cinsiyetlere göre ortalamaları *Normal referans aralığı 4-26 mU/mL'dir.

Tablo 2

Başvuru Nedeni	Toplam Başvuru Sayısı*
Hb yüksekliği	49
Eritrosit yüksekliği	11
Göz Kararması, Bayılma	7
Baş dönmesi	4
Hct yüksekliği	1
Hereditör Sferositoz	1
Kolelitiasis	1
Ferritin Düşüklüğü	1
PV için İleri İnceleme	1
Ürik Asit Yüksekliği	1

Başvuru nedenleri ve sayıları *Aynı hastanın birden fazla başvuru nedeni bulunmaktadır.

Tablo 3

Semptom ve Bulgular	Toplam Başvuru Sayısı*
Yok	45
Baş Ağrısı	10
Göz Kararması, Bayılma, Gözlerde Karınlanma	8
Çabuk Yorulma, Halsizlik	6
El veya Ayak Tabanında Kızarıklık, Eritromelalji	5
Baş Dönmesi	4
Kulak Çınlaması	3
Kaşıntı	2
Göğüs Ağrısı	2
Efor Dispnesi	1
Karın Ağrısı	1
Bacakta Yürüme ile Ağrı	1

Saptanan semptom ve bulgular, saptanma sayıları *Aynı hastanın birden fazla semptom ve bulgusu bulunmaktadır.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Tablo 4

Hipoksi Durumu	Toplam Başvuru Sayısı*
Pasif Sigara Maruziyeti	22
Horlama	11
Az Uyku veya Gece Sık Uyanma	6
Geniz Eti Operasyonu Öyküsü	5
Aktif Sigara Kullanımı	3
Füzyon Böbrek	1
Ektopik Böbrek	1
Renal Nutcracker	1
Siyanotik Kalp Hastalığı	1
Biküspit Aort	1
Pulmoner Darlık	1
Adenoidektomi Öyküsü	1

*Hipoksi durumu ve sayıları *Aynı hastanın birden fazla hipoksi durumu bulunmaktadır.*

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-13

LENFOSİT ADOPTÖR PROTENİ (LNK) GENİNDE YENİ TANIMLANAN PATOJENİK VARYANT İLE İLİŞKİLİ PRİMER MYELOFİBROSİS TANISI ALAN ÇOCUK HASTANIN KLİNİK VE İMMÜNÖLOJİK ÖZELLİKLERİNİN KARAKTERİZE EDİLMESİ

ALPER ÖZCAN¹, TURAN GÜZEL¹, KÜBRA ATEŞ², KÜBRA ASLAN⁴, EBRU YILMAZ¹, MUSA KARAKÜKÇÜ¹, HALİT CANATAN³, AHMET EKEN³, İBRAHİM TEKEDERELİ², EKREM ÜNAL⁵

¹ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİM DALI, KAYSERİ

²İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, MALATYA

³ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI, KAYSERİ

⁴ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, GENKÖK GENOM VE KÖK HÜCRE ARAŞTIRMA MERKEZİ, KAYSERİ

⁵ERCİYES ÜNİVERSİTESİ, SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, KAN BANKACILIĞI VE TRANSFÜZYON TIBBİ ANABİLİM DALI, KAYSERİ

GİRİŞ: Primer miyelofibroz (PMF), çocukluk çağında nadir görülen, ekstramedüller hematopoez, dolaşımdaki CD34+ progenitör hücreler, kemik iliği fibrozu, proinflamatuvar sitokinlerin yükselmesi ile karakterize kronik BCR/ABL-negatif miyeloproliferatif hastalıklardan olup genellikle ilerleyicidir. PMF nadir bir sebebi olarak Lenfosit Adaptör Proteini kodlayan LNK (SH2B3) geninde mutasyon saptandığı zaman JAK/STAT yoluyla normalden daha aktif çalışmaktadır. JAK inhibitörü olan ruxsolitinib kullanımı sonrası allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN), PMF'de tam şifa potansiyeli olan tek tedavi seçeneğidir. PMF olan hastalarda myeloid öncül hücrelerde bozukluklar rapor edilmiştir.

AMAÇ: Bu çalışmada, LNK geninde yeni tanımladığımız homozigot c.1244G>A, p.R415H varyantı saptanıp PMF tanısı alan çocuk hastanın klinik ve immünolojik özelliklerinin karakterize edilmesi amaçlandı.

YÖNTEM: Siroza bağlı kardeş ölüm öyküsü olan 2 aylık kız hasta hiperlökositoz ve hepatosplenomegalisi olması nedeniyle bölümümüze danışıldı. Beyaz küre sayısı $157 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin 8.7 g/dL, trombosit sayısı $20 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ idi. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde blastik hücre görülmedi, myeloid öncül hücrelerde artış görüldü. Etyolojiye yönelik yapılan karaciğer biyopsi sonucu kolestatik hepatit ile uyumlu idi. Beyaz Küre yüksekliği olan hastaya hidroksiüre başlandı.

Etyolojiyi aydınlatmak amacı ile tüm ekzon sekanslama yapılmış olup hastadan elde edilen periferik kan mononükleer hücreler (PBMCs) %10 FBS içeren medyum içinde çözülüp sayılmış ve CD3+CD4+ naive efektör T hücre fenotipi ve ruxsolitinib uygulandığı ex vivo ortamlarda lenfoid ve myeloid, monositik hücrelerde ayrı ayrı karakterize edilerek yapısal ve indüklenmiş aktivasyonu üzerine etkisi belirlendi. Ruxolitinib tedavisiyle birlikte beyaz küre sayısı düştü, transfüzyon ihtiyacı kalmadı ve karaciğer dalağı küçüldü. Aile içi vericisi bulunmayan hastanın MUD taraması devam etmektedir.

BULGULAR: STAT5 fosforilasyonunu stimülasyon olmadan ve GCSF veya GM-CSF ile 20 dakikalık stimülasyondan sonra bazal seviyelerde kıyas ederek analiz edildi. Granülositik, monositik ve lenfositik popülasyonları ayrı ayrı kontrol edildi ve hem CD34+ hem de CD34- fraksiyonlarında pSTAT5 seviyeleri ölçüldü... Monositik ve lenfositik kapılarda kontrole göre daha fazla hücre vardı. Ve CD34+ hücre fraksiyonunda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hastada her zaman çok yüksek pSTAT5 boyanması gözlemlendi.

SONUÇ: Yapılan bu çalışma ile LNK geninde homozigot c.1244G>A, p.R415H varyantı bulunan hastanın myeloid hücrelerinin yapısal olarak pSTAT5 düzeyine sahip olduğu görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELELER: Primer Myelofibrosis, Lenfosit Adaptör Proteini, SH2B3, Miyeloproliferatif Hastalık

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-14

POLİSİTEMİ İLE BAŞVURAN HASTADA HEMOGLOBİN ANDREW MİNNEAPOLİS TANISI VE YÖNETİMİ

MUSTAFA BİLİCİ¹, SERAP KARAMAN¹, AYŞEGÜL ÜNÜVAR¹, DENİZ TUĞCU¹, GÜLŞAH TANYILDIZ¹, AYÇA DİLİRUBA ASLANGER², OYA UYGUNER², RUMEYSYA TUNA DEVECİ¹, ŞİFA ŞAHİN¹, ZEYNEP KARAKAŞ¹

¹İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİM DALI, İSTANBUL

²İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, TIBBİ GENETİK ANA BİLİM DALI

AMAÇ: Polistemi eritrosit kitlesinde artışın görüldüğü, nadir gözlenen bir durumdur. Primer ya da sekonder olabilir. Primer polisitemi, eritroid gelişimi düzenleyen konjenital ya da edinsel mutasyonlar sonucu oluşur, eritropoetin (EPO) düzeyi düşüktür. Sekonder polistemi ise çoğunlukla kardiyak/pulmoner nedenlerle hipoksiye sekonder görülsede konjenital mutasyonlar sonucu da gelişmektedir. Hemoglobinin oksijene afinitesinin arttığı globin gen mutasyonları bu nadir nedenlerden bir tanesidir.

GEREÇ-YÖNTEM: Polistemi saptanarak tarafımıza yönlendirilen bir erkek olgu sunuldu.

SONUÇ: Bilinen hastalığı olmayan 15 yaş erkek hasta, okul taramasında hemoglobin (18 gr/dL) yüksekliği saptanarak tarafımıza yönlendirildi. Tam kan sayımında diğer seriler normal (wbc 5.8 x103/µL neu 3.3 x103/µL plt 174 x103/µL), bilirubinler ve karaciğer fonksiyonları normal sınırlardaydı. Fizik muayenede konjonktiva ve ellerde pletorik görünüm mevcuttu, hepatosplenomegalisi yoktu, aralıklı baş ağrıları mevcuttu, nörolojik muayenesi normaldi. Hasta polistemi etyoloji açısından tetkik edildi. Periferik yaymada hiperkrom eritrositler mevcuttu, hemoliz bulgusu görülmedi. EPO düzeyi (8 mIU/ml) normal aralıkta ve JAK2 (V617F) mutasyonu negatif saptandı. Hastanın kardiyak ve pulmoner fonksiyonları normal sınırlarda idi. Hastadan hemoglobin elektroforezi gönderildi. HbA 59.2 HbA2 2.8 Varyant Hb 38 olarak saptandı. HBB genetik analiz incelemesinde c.435G>T mutasyonu saptandı, hemoglobin Andrew-Minneapolis ile uyumlu olduğu değerlendirildi. Bartın kökenli ailede hastanın annesi ve annesinin kuzenlerinde de benzer bulguların olduğu, bazılarında flebotomi uygulandığı öğrenildi. Hastanın hemoglobin değeri > 18 gr/dL ve klinik bulgu varlığında flebotomi uygulanması planlandı, 3 kez flebotomi yapıldı, tromboemboli öyküsü olmaması nedeni ile aspirin başlanmadı. 1 yıllık izlemimizde hemoglobin değeri 17-18.5 gr/dL seyretti.

TARTIŞMA: Eritrositoz ile seyreden yüzden fazla globin gen mutasyonu tanımlanmıştır. Hemoglobin Andrew-Minneapolis mutasyonu bunlardan bir tanesidir. Hemoglobinin oksijene ilgisi artmıştır ve EPO düzeyi normal/artmış bulunur. Vaka sayısı az olması nedeni ile tedavi önerileri polistemia vera rehberleri baz alınarak hazırlanmıştır. Hipervizkozite ve tromboemboli açısından hastalar yakın izlenmeli, semptomlara göre aspirin profilaksisi ve flebotomi önerilmektedir. Polisitemi etyolojisi araştırılırken, çok nadir görülsede de hemoglobin elektroforezi bakmak gereklidir.

ANAHTAR KELİMELER: Eritrositoz, Hemoglobin Andrew Minneapolis, Polisitemi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-15

ÇOCUK AFEREZ ÜNİTESİNDE YAPILAN AFEREZ İŞLEMLERİNİN ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

ZELİHA GÜZELKÜÇÜK¹, İKBAL OK BOZKAYA¹, FİGEN SERT², ABDURRAHMAN KARA¹, NAMIK YAŞAR ÖZBEK¹

¹ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BÖLÜMÜ, ANKARA

²ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK AFEREZ BÖLÜMÜ, ANKARA

GİRİŞ: Aferez işlemi; kanın tıbbi bir cihazdan geçirilerek bileşenlerine ayrıldığı ve kalanın ekstrakorporel bir tedavi ile veya tedavisiz geriye döndürüldüğü veya ayrıştırılan bileşenin değiştirildiği bir işlem olarak tanımlanabilir. Çeşitli endikasyonlarda donör aferezi, terapatik aferez ve kök hücre aferezi amacı ile yapılabilmektedir.

AMAÇ: Bu çalışma ile; çocuk aferez ünitesinde yapılan aferez işlemlerinin özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal – METOD: Hastanemizin çocuk aferez ünitesinde Mayıs 2010 – Şubat 2022 aferez işlemi uygulanan vakaların, tanısı, aferez işleminin ne amaçla gerçekleştirildiği, işlem sonrası gelişen komplikasyonlar aferez ünitesinin kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Toplam 1083 kişiye 3012 işlem gerçekleştirildi. İşlem sayısı kişi başına; ortalama: 2,78 (minimum 1- maksimum 43) işlem yapıldığı görüldü.

Plazmaferez; 1301 (%43,1), fotoferez; 825(%27,3), granülosit aferezi; 520 (%17,2), otolog kök hücre toplanması; 103 (%3,4), allojenik kök hücre toplanması; 93(%3), lökoferez; 43(%1,42), donör lenfosit toplanması; 39 (%1,29), tam kan exchange; 37 (%1,22), terapatik flebotomi; 32(%1,06), eritrosit exchange; 19(%0,63) oranında yapılmıştır.

Graft versus host hastalığı, otoimmün hastalıklar/ makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), multisistem inflamatuvar sendrom (MİS-C) hematolojik maligniteler- febril nötropeni atağı, dissemine intravasküler koagülasyon, multi organ yetmezliği, endokardit, ensefalit, trombotik trombositopenik purpura, karaciğer yetmezliği (akut alevlenme), ilaç intoksikasyonu en sık aferez işlemi endikasyonlarını oluşturmaktaydı. En sık karşılaşılan komplikasyon kateter ilişkili problemlerdi.

SONUÇ: En sık olarak plazmaferez, fotoferez ve granülosit toplama işlemi yapıldığı görülmektedir. Çok çeşitli endikasyonlarda yapılan aferez işlemleri özellikle; MAS, MİS-C ve hematolojik maligniteli hastalar gibi kritik hastaların tedavisinde kullanılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: aferez, çocuk, lösemi, otoimmün hastalıklar

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-16

HEPATİT İLİŞKİLİ APLASTİK ANEMİ TANISI İLE İZLENEN BİR ÇOCUKTA PHIALEMONIUM CURVATUMA BAĞLI İNVAZİF MANTAR ENFEKSİYONU

HÜLYA KANGAL ŞİMŞEK¹, CANAN ALBAYRAK¹, ÜNSAL ÖZGEN¹, EMİNE HAFİZE ERDENİZ², OĞUZ SALİH DİNÇER¹, ASUMAN BİRİNCİ³

¹ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI

²ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENFEKSİYON BİLİM DALI, SAMSUN

³ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI, SAMSUN

Hepatit ile ilişkili aplastik anemi, hepatit gelişiminin ardından altı ay içinde gelişen kemik iliği hipoplazisi ve pansitopeni tablosudur. Enfeksiyonlar, aplastik anemili hastalarda önemli bir ölüm nedenidir. Son yıllarda nadir mantar türleri ile olan enfeksiyon sıklığında artış saptanmıştır. Phialemonium türleri, insanlar için fırsatçı mantar patojenleri arasındadır.

Onaltı yaşında erkek olgu, karın ağrısı ve kusma nedeni ile başvurduğu dış merkezden merkezimize karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik nedeni ile yönlendirildi. Gastroenteroloji kliniğinde takibe alındı. Tetkiklerinde etiyojiye yönelik sebep bulunamadı. Karaciğer biyopsisi uygulandı. Hepatitik tipte zedelenme olarak değerlendirildi. Azatiopirin, steroid tedavisi başlandı. Tedavinin üçüncü ayında pansitopeni saptanması nedeni ile hematoloji polikliniğimize yönlendirildi. Hastada azatiopirin ve steroide bağlı kemik iliği supresyonu düşünülerek öncelikle kullandığı ilaçlar kesildi. İzleminde pansitopenisinde düzelme olmadı. Kemik iliği biyopsisi ilik /yağ dokusu oranı 5/95 saptanan, kemik iliği hiposelüler olan olguya hepatit ilişkili aplastik anemi tanısı konuldu. Destek tedavilerini başlandı. Ağır nötropenik olan olguya mantar enfeksiyonu profilaksisi için posakonazol başlandı. İzleminde baş ağrısı, burun akıntısı nedeni ile çekilen paranasal tomografisinde invazif mantar sinüziti ile uyumlu görünüm saptandı. Lipozomal amfotersin B tedavisi başlandı. Sinüs cerrahisi ve debritleme uygulandı. Biyopsi kültürlerinde phialemonium curvatum üredi. Tedavisine mikofungin ve vorikonazol eklendi. Granülosit süspansiyonu verildi. Septal perforasyon riski nedeni ile nasal septostomi yapıldı. Kontrol kültürlerinde üreme saptanmadı. Mantar enfeksiyonu kontrol altına alınan olguya immünsüpresif tedavi (anti-timositglobülin, metilprednizolon, siklosporin) protokolü uygulandı. Yeni lezyon saptanmayan olgu tekli vorikonazol tedavisi ile taburcu edildi. Poliklinik takiplerinde tekli antifungal tedavisi altında iken cildinde maküler ve nodüler lezyonları gelişti. Tekrar üçlü anti fungal ve granülosit süspansiyonu tedavisi başlandı. Cilt biyopsi kültüründe Phialemonium curvatum üremesi saptandı. Tedavi ile cilt lezyonlarında düzelme gözlemlendi. Aktif lezyon saptanmadı. Amfoterisin B tedavisi kesildi. Granülosit süspansiyon tedavisine ara verildi. İkili antifungal tedavisi devam eden olgunun mevcut lezyonlarında aktifleşme ve yeni lezyonları gözlemlendi. Granülosit süspansiyonu desteğine ve amfoterisin B tedavisine tekrar başlandı. Hastanın takip ve tedavisi hala servisimizde devam etmektedir. Sonuçta aplastik anemi gibi ciddi immünsüprese hastalarda mantar enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi oldukça zordur. Hastalar multidisipliner olarak takip edilmeli, etken olarak aspergillus, mukormikozis gibi etkenlerin yanında nadir etkenlerde mutlaka düşünülmelidir. Özellikle profilaktik antifungal kullanan olgularda mantar enfeksiyonundan şüphelenildiğinde yaygın görülen etkenler gösterilemezse nadir etkenlere yönelik ileri incelemeler yapılmalıdır. Aplastik anemili olgularda enfeksiyonunun tedavisi için gerekirse immünsüpresif tedavi ertelenmelidir. Ağır nötropenik vakalarda mantarların elimine edilebilmesi için granülosit desteği verilmesi ve çoklu antifungal tedavi uygulanması hastanın tedavi şansını artırmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: aplastik anemi, hepatit, granülosit, phialemonium curvatum



Cilt lezyonları

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-17

BRUSELLOZUN HEMATOLOJİK ETKİLERİ

ABDULLAH ASLAN¹, ARZU AKYAY², YURDAY ÖNCÜL²

¹İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, MALATYA

²İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI, MALATYA

AMAÇ: Bruselloz, koyun, sığır, keçi gibi enfekte hayvanlardan insanlara pastörize edilmemiş gıda ürünlerinin yenmesi veya enfekte doku ve sıvılarla temas yoluyla bulaşan zoonotik bir enfeksiyondur. Önemli bir halk sağlığı sorunudur. Birçok sistemi tutabilir ve fiziksel bulguları değişkendir. Çeşitli spesifik olmayan hematolojik anormalliklere sebep olur. Anemi ve lökopeni ile kendini gösterir. Ancak trombositopeni ve pansitopeni daha nadir görülen hematolojik anormalliklerdir. Bu çalışma pansitopeni nedeniyle takip edilen ve brusella tanısı koyulan 15 yaşındaki bir kız hastada tedavi sonrası pansitopenisinin tamamen düzeldiğinin görülmesi nedeniyle literatüre katkı için sunulmuştur.

OLGU: On beş yaşında kız hasta, karın ağrısı, halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, ellerde titreme şikâyeti ile dış merkezde anemi tanısı ile tedavi verilmiş. Takiplerinde sitopenisi geliştiği için kliniğimize başvurdu. Hastanın yüksek ateşi olmamış. Öz geçmişinde özellik yoktu. Soy geçmişinde; ikince derece kuzen evliliği vardı, annenin tiroid nodülünden opere olduğu, dedede lösemi öyküsü vardı. Fizik muayenesinde genel durumu orta, halsiz, cilt ve mukozalar soluk görünümde idi. Vücut ağırlığı 48 kg (3-10p), boy 155 cm (10-25p), ateş 36,7, nabız:115/dk, tansiyonu 110/60 mmHg idi. Organomegali yoktu. Tam kan sayımında hemoglobin: 5.2 g/dl, beyaz küre 3240/mm³, hematokrit %21,6, MCV 59,8 fL, mutlak nötrofil sayısı 860/mm³, trombosit 125.000/mm³ idi. Retikülosit %1, demir 390 ug/dl (25-156), total demir bağlama kapasitesi 595 ug/dL (127-450), ferritin 2,3 ng/mL (11-306), B12 vitamin düzeyi 235 pg/ml (105-605), folik asit 6,5 ng/mL (5.9-24,8) tespit edildi. Viral tetkikleri normaldi. İdrar kültüründe üreme yoktu. Periferik yaymada atipik hücre görülmedi, eritrositlerde hipokromi, anizositoz ve poiklositoz görüldü. Hemoglobin elektroforezi normaldi. Direk coombs testi negatifti. Kemik iliği yaymasında %60 oranında matur lenfositler mevcuttu, atipik hücre, hemofagositoz veya displazi görülmedi. PNH klonu saptanmadı. Hikayesinden hayvancılıkla uğraştığı, kendi hayvanlarının eti ve sütü ile ilgili işlerde çalıştığı öğrenilen olgudan brusella coombs jel testi (BCGT):1/80 pozitif saptandı. Hasta sekiz yaşından büyük olduğu için rifampisin 15-20 mg/kg/dozx2 ve doksisisiklin 4mg/kg/dozx2 başlandı. Bruselloz tedavisi başlanan olgunun pansitopeni tablosu geriledi. Hemoglobin 9.8 g/dl, beyaz küre 5,69/mm³, nötrofil sayısı 2,65/mm³, trombosit 61.000/mm³ tespit edildi. Tedavisi rifampisin ve doksisisiklin 6 hafta olacak şekilde düzenlendi.

SONUÇ: Bruselloz pansitopeninin de içinde olduğu hematolojik anormalliklere sebep olmaktadır. Pansitopeni nedenini brusella enfeksiyonuna bağladığımız 15 yaşındaki kız hastanın tedavisi başladıktan sonra pansitopeni tablosu düzeldi. Ülkemizde olduğu gibi hastalığın halen endemik olduğu yerlerde anemi, lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni gibi hematolojik anormallikleri olan bir hastada ayırıcı tanıda brusella enfeksiyonunun düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

ANAHTAR KELİMELER: Aplastik Anemi, Brusella, Çocuk

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-18

POLİSİTEMİNİN NADİR BİR NEDENİ OLARAK; HbD LOS ANGELES

GELİNCİK RANA ARAS¹, VOLKAN KÖSE², TURAN BAYHAN², NAMIK YAŞAR ÖZBEK²

¹ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

²ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ KLİNİĞİ, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

GİRİŞ: Hemoglobopatiler, her iki globin zincirindeki amino asit sekanslarındaki değişimlerle oluşan ve globin zincir üretiminin azalmasına sebep olan hemoglobin sentez anormallikleridir. HbD Los Angeles beta zincirde nokta mutasyonu; $\beta 121$ Glu->Gln sonucu oluşan β zincir varyantıdır. Olgumuzda nadir görülen Hb D Los Angeles heterozigot mutasyonu ve polisitemi birlikteliği sunulmuştur.

OLGU: Beş yaş erkek hasta, 34 haftalık doğum sonrasında yenidoğan yoğunbakım ünitesi yatışının 15. gününde portal ven trombozu tanısı aldı. Takip sırasında görülen abdomen usg'de patolojik olmayan boyutta mezenterik lap saptanması sebebiyle hematoloji bölümüne yönlendirildi. Hastanın bir şikâyeti olmayıp, fizik muayenesi normaldi. Hastanın tam kan sayımında beyaz küre $6,65 \times 10^9/L$, kırmızı küre sayısı $5,49 \times 10^{12}/L$, hemoglobin $15,4$ g/dL, hematokrit $42,4$ %, MCV $77,1$ fL, MCH $28,1$ pg/hücre, MCHC $36,4$ g/dL, RDW $13,8$ %, trombosit sayısı $391 \times 10^9/L$ geldi. Periferik yaymasında eritrosit morfolojisi normal olarak değerlendirildi. Hemoglobin yüksekliği sebebiyle görülen hemoglobin elektroforezinin HbA; $56,9$, HbA₂; 3 , HbD; $40,1$ şeklinde sonuçlanması üzerine gönderilen genetik analiz; HBB, C.364G>C heterozigot; Hb D Los Angeles olarak tespit edildi. Hastanın polisitemisi olması nedeniyle yapılan tetkiklerinde; eritropoetin $6,68$ U/L (referans aralığı $3,5- 17,6$), ferritin 22 $\mu g/L$ ve retikülosit $\%1,85$ geldi. Aile taraması için anne ve babadan hemoglobin elektroforezi gönderildi. Annenin; Hb A, $97,3$, Hb A₂; $2,7$, periferik yaymada eritrosit morfolojisi normaldi. Babanın; HbA, $\%98,3$, HbA₂; $\%2,57$, HbF; $\%1,4$, periferik yaymada eritrosit morfolojisi normaldi. Tam kan sayımında anne ve babanın hemoglobin, beyaz küre ve trombosit değerleri normaldi.

TARTIŞMA: Hb D varyantları heterozigot ve homozigot olarak asemptomatik izlense de bileşik heterozigot mutasyonlar semptomatik olabilmektedir. Literatür incelendiğinde HbD Los Angeles trait ve polisitemi birlikteliği birkaç vakada saptanmış olup, nedene yönelik yapılan araştırma bulunamamıştır bu nedenle ileride yapılabilecek çalışmalara yarar sağlaması ve örnek olması amacıyla olgunun sunulması amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: hb d-los angeles, hemoglobinopati, polisitemi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-19

KONJENİTAL SFEROSİTİK OLMAYAN HEMOLİTİK ANEMİ OLGUSU: HEKZOKİNAZ ENZİM EKSİKLİĞİ

SEMA AYLAN GELEN¹, EMİNE ZENGİN¹, ESRA IŞIK², DUYGU AYDIN¹, HÜSEYİN ONAY², FERDA ÖZKINAY², NAZAN SARPER¹

¹KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, KOCAELİ

²EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI BİLİM DALI, İZMİR

GİRİŞ: Hekzokinaz (HK) enzim eksikliği HK1 genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar ve hemolitik anemiye neden olur. Mutasyonun saptanması ile tanı alan ve yenidoğan döneminden itibaren eritrosit transfüzyonu gereken bir olgu sunuldu.

OLGU: Zamanında 3400 gr olarak doğmuş erkek hastaya 24. saatte sarılığı (Total bilirubin 13,8 g/dl, direk bilirubin 2,4 g/dl) nedeniyle fototerapi başlanmış, beş günlükken Hb 12 g/dl, MCV 129 fl bulunmuş. Anne ve bebek kan grubu ORh (+) saptanmış, alt grup uygunsuzluğu yokmuş. Akraba evliliği olması da dikkate alınarak idrarda organik asitler ve plazmada kantitatif amino asitler normal bulunmuş. Ailenin ikinci çocuğu olup, 6 yaşında sağlıklı bir kız kardeşi varmış. İzlendiği merkezde kırk günlükken Hb 6,35 g/dl, MCV 95.3 fl, MCHC 36,1 g/dl, total bilirubin 1,3 mg/dl, retikülosit 189.000/mm³, haptoglobulin 8 mg/dl saptanmış. İlk dokuz ayda dört kez transfüzyon aldığı belirtilen hasta dokuz aylıkken hematoloji polikliniğimize yönlendirilmişti. Bu sırada Hb 7,9 g/dl, MCV 90 fl, LDH 627 U/l, periferik yaymasında polikromazi ve parçalanmış eritrositler görüldü, 5' nükleotidaz eksikliği düşündürülecek bazofil noktalanma yoktu. İndirekt bilirubin yüksekliği (2,3 g/dl) devam eden olguda direkt Coombs negatifti. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (12,29 U/g HGB), pirüvat kinaz (219 mU/milyar eritrosit) ve 5' nükleotidaz (4,9 U/l) enzim düzeyleri normal bulundu. Hb elektroforezinde HbA%86,7, HbF%1,1, HbA2%2,3 bulundu. İnkubasyonlu ozmotik frajilite normal bulundu (%0,45 NaCl ile %64 hemoliz). PNH paneli normal bulundu (CD55/59%88, CD59 %11). Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde eritroid öncülleri artmıştı, hemolitik anemi ile uyumluydu. İzlemede Hb düzeyinin nadiren 6-7 g/dl'ye düştüğü, 4-6 hafta ara ile 15 ml/kg eritrosit transfüzyonu yapıldığında pretransfüzyon Hb değerlerinin genellikle 8,5-9,0 g/dl arasında seyrettiği izlendi. Folik asit desteği almaktaydı. İki yaşındayken ferritin 1560ng/ml saptanması üzerine deferasiroks ile şelasyon tedavisi başlandı. Mikrositer anemisi yoktu ve alfa talasemi mutasyon analizi ve yedi yaşındayken yapılabilen PKLR gen analizinde (tüm gen dizi analizi) patojenik değişiklik izlenmedi. Sekiz yaşında DNA dizi analizi yöntemiyle HK1 geninde ACMG2015 kriterlerine göre olası patojenik olarak değerlendirilen, oldukça nadir görülen homozigot c.34C>T (p.R12X) mutasyonu saptanarak HK eksikliği tanısı konuldu. Bu mutasyonu taşıyan homozigot olgu bildirilmemiştir. Halen 10 yaşında, büyüme gelişmesi normal olan hastanın karın ultrasonografik değerlendirmesinde safra kesesi taşı saptandı ve kolesistektomi planlandı.

TARTIŞMA: Eritrositlerin, mitokondrisi bulunmadığından, gerekli enerjiyi Embden Meyerhof yolu denilen anaerobik glikolizden elde ederler. Hekzokinaz, glikozun, glikoz 6 fosfata dönüşümünü katalize eder ve glikolizdeki ilk enzim olduğundan eksikliğinde 2,3 DPG substratları, dolayısıyla 2,3 DPG düzeyi azalır. Bu azalma, hemoglobin-oksijen ayrışma eğrisinde sola kaymaya neden olur ve hemolizin yanı sıra doku hipoksisi belirgindir. HK'nın dört izoenzimi vardır. HK-R, genç eritrositler, eritroblastlar ve retikülositlerde bulunur. Olgun eritrositlerde ise yarı ömrü uzun olduğundan baskın izoenzim HK-1 dir ve 10q22 kromozomunda kodlanmıştır. HK enzim eksikliği ilk kez 1965'de tanımlanmıştır. Otozomal resesif geçişlidir; 2016'ya kadar 24 vaka bildirilmiştir. Hidrops fetalis de bildirilmiştir. Normokrom normositer non-sferositer hemolitik anemi, retikülositoz ve takipte safra kesesinde taş ve splenomegali ile kendini gösterir. Düzenli kan transfüzyonu gerektirir. Splenektomiden sonra transfüzyon sıklığı kısmen azalabilir. Folik asit desteği ve demir şelasyonu gerekir.

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

SONUÇ: Konjenital non-sferositik anemilerin tanısı güçtür. Enzim düzeylerinin belirlenmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Genetik analizler özgün tanının konmasına yardımcıdır. Saptanan mutasyon daha önce veritabanlarında rs756166032 numarası ile tanımlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Hekzokinaz eksikliği, herediter, non-sfreositik hemolitik anemi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-20

PİRÜVAT KINAZ EKSİKLİĞİ İÇİN ENZİM DÜZEYİ BAKMAK YETERLİ Mİ?

TALHA ÜSTÜNTAŞ¹, HÜSEYİN TOKGÖZ², AYŞE ŞİMŞEK², ÜMRAN ÇALIŞKAN³

¹NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

²NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ BD

³KTO TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

GİRİŞ-AMAÇ: Pirüvat kinaz eksikliği (PKD), eritrositlerin hemoliziyle sonuçlanan enzimle ilişkili en yaygın glikolitik defektir. Bu bozukluk klinik heterojenite ile karakterizedir. Belirtiler yenidoğan döneminden yetişkinliğe kadar ortaya çıkar. PK fosfoenolpiruvatı piruvata dönüştürür. Bu adım, eritrositlere ATP'nin %50'sini verir. PKD'de hücrel enerji verimliliği ve uzun ömür azalır. Genç eritrositler en çok etkilenir. PK ekspresyonu PK-LR geni tarafından kontrol edilir. Gen, 1q21 kromozomunda bulunur. PKD otozomal resesif kalıtım modelini izler. Homozigotlar ve bileşik heterozigotlar etkilenir.

BULGULAR: 9 yaşında kız hasta yenidoğan döneminden bu yana anemi nedeniyle takip edilen hasta. Dış merkezde 3 günlükken Hb:5.6 g/dl'ye kadar düşmüş olup, retikülosit sayısı yüksek ve indirekt hiperbilirubinemi (20mg/dl) mevcut olan hastanın periferik yayması hemolitik anemi ile uyumlu bulunmuş. Hastaya transfüzyon yapılmış ve transfüzyon öncesinde bakılan tetkiklerden; direkt coombs testi negatif, G6PD, Pirüvat kinaz düzeyi ve Hb elektroforezi normal, EBV ve parvo serolojisi negatif gelmiş.

Fizik muayenesinde; dismorfik bulgusu yok, cilt ve mukozalar soluk, skleralar hafif ikterik, organomegalisi yok, kalpte MCO'da 1-2/6 sistolik üfürümü mevcuttu. Tam kan sayımında BK:11000, ANS:2400, Hb:4.57, RBC:2.2, MCV:78.9, MCHC:31.9 PLT:356000 idi.

Düzeltilmiş retikülosit sayısı %2,1 ve direkt coombs testi negatif idi. Periferik yaymasında eritrositler normokrom normositer, hafif anizositoz ve seyrek sferositler mevcut, %16 parçalı, %36 lenfosit, %20 monosit, %20 normoblast, %4 eozinofil mevcut, trombositler bol ve kümeli idi.

Anne ve babanın tamkan tetkiki ve hemoglobin elektroforezinde özellik yoktu. Annenin ve babanın dalak muayenesinde dalak ele gelmiyor ve anne babanın osmotik frajilite testi artmış geldi. Hastadan yeniden gönderilen osmotik frajilite testi normaldi (ancak transfüzyon sonrasında 1 ay geçmişti.). Hastada defaten bakılan osmotik frajilite testi normal gelmekle beraber 3 aylık bir transfüzyonsuz dönem elde edilemedi.

Kemik iliği aspirasyonunda; Belirgin eritroid hiperplazi mevcut. Normoblastik eritropoez mevcut olup normoblastik seride maturasyon duraklaması mevcut değil. Çok seyrek bazı normoblastlarda binükleerite ve segmentasyon artışı görüldü. Kemik iliğinin klasik sitogenetik bakışı normal geldi. Perifer kandan PNH açısından lökositlerde bakılan CD55-59 ekspresyonu normal geldi. Hastanın takibinde periferik yaymadaki normoblastemi kayboldu ancak Hb değerleri 4-5 g/dl civarına düştüğü için 2-4 haftada bir transfüzyon ihtiyacı olmaya devam etti.

Hastanın aralıklı olarak transfüzyon gerektiren anemisi devam etti, retikülosit sayısı %1-2 civarında seyretti, organomegalisi olmadı. Periferik yaymasında eritrositler normokrom normositer olup seyrek sferosit bulunan ve normoblastemisi olmayan hasta, hemolitik anemi ön tanısı ile defalarca kez birden fazla merkezde tetkik edilmişti.

Defaten bakılan Pirüvat Kinaz Düzeyi normal sınırlarda gelen hastanın. Şubat 2022 de sonuçlanan WES tetkiki, PKLR geninde tespit edilen homozigot c.1178A>G (p.N393S) mutasyonu gösterildi ve hastaya PKD tanısı koyduk.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Hemolitik anemi nedeniyle tetkik edilen hastalarda pirüvat kinaz düzeyi normal sınırlarda olabilir. Genetik tetkikler tanı koyulması konusunda bize yol gösterici olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: hemolitik anemi, pirüvat kinaz eksikliği, genetik mutasyon

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-21

KALITSAL HEMOLİTİK ANEMİLİ OLGULARDA COVID 19 ENFEKSİYONU KLİNİĞİ VE AŞILAMA TUTUMLARI

GÜLNARA KİBAR, GÖKÇE MERDANÇETİNER, SEVDE NUR VURAL, ŞEYMA GÜNEY, ÜMRAN KORAL, MERYEM ALBAYRAK

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BD

GİRİŞ-AMAÇ: 2019 yılının aralık ayında nedeni belirlenememiş bir pnömoni vakası Çin’de Wuhan şehrinde bildirilmiştir ve ardından bu hastalık COVID-19 olarak isimlendirilmiştir. Mart 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19 hastalığı pandemi olarak ilan edilmiştir.

COVID-19, üst solunum yolu enfeksiyonu veya pnömoni gibi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bir hastalıktır. İleri yaş grubunda ve kronik hastalıklarda risk oluşturmaktadır. Kronik seyirli kalıtsal hemolitik anemili hastalarda demir birikimine bağlı karaciğer, kalp gibi organlardaki hasar enfeksiyonun seyrini belirsiz hale getirmektedir. Bu bildiri ile kalıtsal hemolitik anemi ile izlenen olgularda COVID19 enfeksiyonu kliniği ve COVID-19 aşılama tutumları değerlendirildi.

METOD: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümünde izlenen kalıtsal hemolitik anemili 1-18 yaş arası 42 çocuk, Mart 2020-Mart 2022 tarihleri arasında COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların klinik durumları ve COVID-19 aşılama tutumları değerlendirildi.

BULGULAR: Kalıtsal hemolitik anemi tanısıyla izlenen 42 olgunun yaş ortalaması 6±3 yıl, 27’si erkek, 15’i kız idi. Herediter sferositozlu 18 olgu, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği 15 olgu, pirüvat kinaz aktivite bozukluğu 3 olgu, hemoglobinopatili (Talasemi major, orak hücreli anemi, hemoglobin D...) 6 olgu değerlendirildi. Onbir olgu COVID-19 enfeksiyonu geçirdi. Enfeksiyon sırasında transfüzyon bağımlı olgularda eritrosit transfüzyonu ihtiyacı arttı. Pirüvat kinaz aktivite bozukluğu olan olgularda COVID-19 enfeksiyonu ateş, öksürük şikayetleri ile hafif semptomatik seyrederken, Hemoglobin Sβ’lı olguda akut göğüs krizi izlendi.

Oniki yaş üzerindeki olguların tümü, hematoloji uzmanına danışarak aşılandılar. COVID-19 enfeksiyonu geçiren on olgu 12 yaş üzerinde ve tam aşıllı idi. Aşı yan etkisi görülmedi. Aşılarla ilgili düşünceleri sorulduğunda %87 olgu ve ailesi, inaktif aşının yan etkisinin az, mRNA aşısının daha etkin olduğunu düşündüklerini belirttiler. Olguların aşılama konusunda tedirgin olmakla birlikte uyumlu oldukları, hastalığı üst solunum yolu enfeksiyonu kliniğinde geçirdikleri gözlemlendi.

SONUÇ: Kalıtsal hemolitik anemi kronik bir hastalık olmakla birlikte COVID-19 enfeksiyonu bu olgularda üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile seyretti. Pirüvat kinaz aktivite bozukluğu olanlarda derin anemilere neden olurken hemoglobinopatilerde transfüzyon sıklığını artırdı. Herediter sferositoz ve Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hafif solunum yolu enfeksiyonu kliniğinde seyretti. Olguların aşıllı olmalarının hafif klinik tablolarına neden olduğu düşünüldü. Kalıtsal hemolitik anemili olguların COVID-19 pandemi sürecinde aşılama tutumlarının tam olması gerektiği, aşıllı olguların COVID-19 enfeksiyonunu hafif geçirdikleri, en belirgin bulgunun transfüzyon ihtiyacının artışı olduğu gözlemlendi. Kalıtsal hemolitik anemili olguların kronik bir sürece maruz kaldıkları, sık transfüzyon, demir birikimi ve splenektomi nedeniyle bağışıklıklarının zayıfladığı göz önüne alınırsa olguların aşılama tutumlarının klinisyenler tarafından desteklenmesi gerektiğinin altını çizmek istedik.

ANAHTAR KELİMELER: Hemolitik Anemi, Kalıtsal, Covid 19, Aşı

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-22

HEREDİTER SFEROSİTOZ İLE KARIŞAN GLUKOZ FOSFAT İZOMERAZ EKSİKLİĞİ OLGUSU

AYŞEN TÜREDİ YILDIRIM¹, HÜLYA TÜRKMEN¹, SELCAN ZEYBEK², HÜSEYİN GÜLEN¹

¹MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, MANİSA

²TINAZTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ, GENETİK TANI MERKEZİ, İZMİR

GİRİŞ-AMAÇ: Glukoz fosfat izomeraz (GPI) eksikliği, GPI gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan kronik nonsferositik hemolitik anemi yanısıra spontan hemolitik krizler ile de karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Burada herediter sferositoz kliniği(?) ile izlenirken genetik analizler sonucunda GPI geninde daha önce literatürde bildirilmemiş birleşik heterozigot mutasyon saptanan ve glukoz fosfat izomeraz eksikliği tanısı alan bir hasta sunulmuştur.

OLGU: Bir yaşında iken hasta halsizlik ve ateş yüksekliği şikâyeti ile gittiği dış merkezde hemoglobin 4,5 gr/dl saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilen bir kız olgu sunulmaktadır. Öyküsünden yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi nedeni ile exchange transfüzyon yapıldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde karaciğer 2 cm, dalak 3 cm kot altında ele geliyordu. Anne baba akraba değildi. Laboratuvarında; Hb: 4.5 gr/dl, RBC: 1.79x10⁶/mm³, MCV:100.7 fl, WBC:15710/mm³, trombosit: 522000/mm³, D. Coombs: (-), retikülosit: %9,5, T. Biluribin:2,5 mg/dl, indirekt biluribin: 2,15 mg/dl, B12 ve folik asit normal saptandı. Periferik yaymada: polikromazi, bazofilik noktalanma ve %20 sferosit gözlemlendi. Eritrosit süspansiyonu verilen hasta herediter sferositoz ön tanısı ile izleme alındı. Osmotik fragilite testi ve Hb elektroforezinin normal gelmesi üzerine bakılan; G6PD, pürivat kinaz ve 5'nükleotidaz enzim düzeyleri de normal aralıkta saptandı. Hastanın hemoglobinleri 9-10 gr/dl aralığında seyretti, özellikle enfeksiyon geçirdiği dönemlerde hemoglobin seviyeleri 6-7 g/dl düzeylerine kadar indi, bu dönemlerde eritrosit süspansiyonu aldı. Aralıklı olarak eritrosit ihtiyacının olması ve dalak boyutlarının artması üzerine oniki yaşında iken splenektomi yapıldı. Splenektomi sonrası hemoglobin ve retikülosit düzeyleri normal sınırlara gelmese de (hb: 9-11 gr/dl) transfüzyon ihtiyacı olmadı. Takiplerinde periferik yaymalarda sferosit, bazofilik noktalanma ve polikromazinin olması (Şekil 1), fakat her yaymada sferositlerin görülmemesi (Şekil 2), splenektomiye rağmen hemoglobin düzeyinde yeterli artışın olmaması, hemolizin devam etmesi ve de hemolitik anemi genetik panelinin artık ulaşılabilir olması üzerine tıbbi genetik bölümüne yönlendirildi. Hemolitik anemi kliniği ile ilişkili 23 OMIM genini kapsayan hedefli gen panel kullanılarak, Illumina MiSeq dizileme sisteminde 23 genin dizi analizi yapıldı ve SEQ analiz platformunda (Genomize) analiz edildi. Yapılan analizde glukoz fosfat izomeraz eksikliğine bağlı hemolitik anemi fenotipine neden olan GPI geninde, daha önce literatürde bildirilmemiş birleşik heterozigot mutasyon saptandı (c.1042G>A p. Ala348Thr ve c.1070A>G p. His357Pro). Aynı zamanda herediter sferositoz ile ilişkili SPTB geninde de heterozigot (c.4842+8C>T) mutasyon bulundu.

TARTIŞMA VE SONUÇ: GPI enzimi glikolizde görevlidir ve glukoz-6 fosfat'ın fruktoz-6 fosfat'a çevrilmesini sağlar. Enzimin homodimer formu bu reaksiyonda görevli iken, monomer formu aynı zamanda sinir hücrelerinin yapısal bütünlüğünün korunmasında görev alır. Mutasyonlar enzimin dimer yapısının bozulmasına yol açmış ise hemolitik anemiye, monomer yapısının bozulmasına yol açmış ise hemolitik aneminin yanında nörolojik problemlere de neden olur. GPI eksikliğinde hemoliz, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarla daha da artabilir. Hastamızın nörolojik problemleri yoktu, kronik hemolitik anemi yanısıra enfeksiyonlarla daha da ağırlaşan hemolitik anemisi vardı. Periferik yaymada sferositozun her zaman görülmemesi ve bazofilik noktalanmanın zaman zaman ön plana çıkması eritrosit enzim eksikliklerini düşündürdü. Hemolitik anemili hastalarda, özellikle nadir enzim eksikliklerinden kaynaklananların tanısında zorluklar yaşanmaktadır. Son zamanlarda genetik tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve geniş hemolitik anemi panelleri sayesinde bu hastalar daha kolay tanı almaktadır. SPTB geninde saptanan heterozigot (c.4842+8C>T) mutasyon patojenik olarak yorumlanmamış olsa da bu kombine defekt neticesinde hastada zaman zaman periferik kanda görülen sferositlerin belirmesine katkısı olabileceğini de düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Hemolitik anemi, Glukoz Fosfat İzomeraz Eksikliği, Sferositoz

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-23

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI DİRENÇLİ GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI YÖNETİMİNDE DİRENÇLİ SARS-COV-2 RNA POZİTİFLİĞİNİN AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUK HASTADA SEYRİ

SEVGİ DAŞDEMİR¹, ZÜHRE KAYA², SIRMA KARAMERCAN², ÜLKER KOÇAK²

¹GAZİ ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ANKARA

²GAZİ ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ANABİLİM DALI, ANKARA

GİRİŞ: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda tekrarlayan veya uzun süreli SARS-CoV-2 RNA pozitifliği bildirilmekte ve bu pozitiflik hastaların uzun süreli COVID-19 izolasyon servisinde kalmasına ve kemoterapi rejimlerinin aksamasına yol açmaktadır. Benzer şekilde biz de yüksek riskli akut lösemi tanısıyla allojenik kök hücre nakli (allo-KHN) yapılan 16 yaş bir erkek olguda, nakil sonrası gelişen dirençli graft versus host hastalığı (GVHD) yanında uzun süreli dirençli SARS-CoV-2 RNA pozitifliğinin hastanın klinik seyri üzerindeki etkisini sunduk.

OLGU: Yüksek riskli akut myeloid lösemi (AML) tanısıyla AML-MRC-12 kemoterapi protokolü başlanan 16 yaşındaki erkek hastaya protokol gereği 3. kemoterapi sonrası HLA doku tipi uygun kardeşinden allo-KHN yapıldı. Nötrofil engraftmanı +33. gün izlendi. Kimerizmi %100 sonuçlanan hastanın nakil sonrası +11. gününde ateşlenmesi üzerine bakılan SARS-CoV-2 qRT-PCR testi pozitif geldiği için COVID-19 izolasyon servisine alındı. Hastanın nötrofil engraftmanı sonrası tüm vücudunda yaygın grade 2-3 cilt GVHD gelişti. Siklosporin alan hastanın tedavisine 2 mg/kg steroid eklendi. Kontrol SARS-CoV-2 qRT-PCR negatifleşen hastanın steroid tedavisi alırken ishalleri başladı. Haftalık moniterize edilen CMV PCR:19X10³ copy/ml saptandı. Gansiklovir tedavisi başlanan hastanın eş zamanlı ateşleri tekrarladı. Başlanan geniş spektrumlu antibiyotiklere ilave olarak SARS-CoV-2 qRT-PCR testi tekrarlandı ve pozitif bulundu. Hasta tekrar COVID-19 izolasyon servisine gönderildi. İzleminde siklosporin ve steroid tedavisi altında grade 2-3 intestinal GVHD geliştiğinden siklosporin tedavisi kesilerek takrolimus başlandı. Ekstrakorpüskuler fotoferez ile birlikte yüksek doz steroid uygulandı. Eş zamanlı makroskopik hematürisi gelişen hastanın idrarda bakılan BK virus PCR:4.6X10⁹copy/ml saptandı. Kinolon ile hemorajik sistit klinik olarak düzeldi. CMV PCR titresi giderek azaldı ve sonrasında negatifleşti. Hastanın nakil sonrası +99. gününde cilt GVHD sinde gerileme izlenirken intestinal GVHD sinin devam ettiği görüldü. Hastanın hematoloji kliniğine alınması için haftalık bakılan SARS-CoV-2 qRT-PCR 2 ay boyunca pozitif seyretti. Bu süreçte hasta transplant deneyimi olmayan hemşireler tarafından izlendi.

SONUÇ: Allojenik nakil sonrası çoklu komplikasyon gelişen hastanın dirençli SARS-CoV-2 RNA pozitifliği nedeniyle erken dönemde hematoloji dışında izolasyon servisine alınması tanı ve tedavi yönetiminin uzamasına yol açmıştır. Sunulan olgu nakil hastalarının komplikasyonlarının deneyimli transplant hemşireler tarafından tedavi edilmesinin yararına işaret etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: allojenik kök hücre nakli, COVID-19, GVHD, SARS-CoV-2, aml

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-24

KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA NADİR GÖRÜLEN BİR BULGU: HİPERKOLESTEROLEMİYE BAĞLI PSÖDOHİPONATREMİ

ARZU AKYAY¹, YURDAY ÖNCÜL¹, EMİNE ÇAMTOSUN², EMİNE SALİHA CEYLAN³

¹İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI, MALATYA

²İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI, MALATYA

³İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, MALATYA

GİRİŞ: Psödohiponatremi, serum osmolaritesinin normal olduğu bir durumda sodyum düzeyinde düşüklük olarak tanımlanmaktadır. Hiperkolesterolemiye bağlı psödohiponatremi son derece nadirdir. Kemik iliği nakli sonrası veya kemik iliği nakli sonrası gelişen graft versus host hastalığı (GVHH), primer biliyer siroz, obstrüktif karaciğer hastalığı sonrası gelişen hiperkolesterolemiye bağlı olarak gelişebilir. Klasik hiperlipidemi (hipertrigliseridemi) kaynaklı hiponatremide, serum potasyum, klor ve sodyum ölçümlerindeki hataları düzeltmek için bazı denklemler yayınlanmıştır. Düzeltilmiş sodyum hesaplanması için aşağıda örnek bir denklem verilmiştir.

Düzeltilmiş Na + = Ölçülen Na + + $[0.21 \times \text{trigliseritler (g/L)}] - 0.6 \times (\text{Na} + /100)]^3$ Rütin laboratuvar ölçüm teknikleri kullanılarak ölçülen sodyum değeri, hiperkolesterolemi gibi bir durumda düşük saptanabilmektedir. Bu çalışmada, allojenik kemik iliği nakli sonrası kronik GVHH ve hiponatremi ile takip ettiğimiz bir hastada, hiperkolesterolemiye bağlı psödohiponatremi saptadığımız bir vakayı literatüre katkı için sunmayı amaçladık.

OLGU: On yedi yaşında, erkek hastaya myelodisplastik sendrom tanısı ile tam uyumlu 12 yaşındaki erkek kardeşinden allojenik kemik iliği nakli yapıldı. Nakil sonrası ciltte akut GVHH gelişti. Prednison tedavisi başlandı. +48.günde CMV enfeksiyonu nedeni ile (CMV PCR: 3778 copy/ml) valgansiklovir verildi. Bir ay sonra PCR düzeyi negatifleştikten sonra tekrar CMV PCR düzeyinde reaktivasyon gözlemlendi. Hastanın total bilirubin 5.1 mg/dl, direkt bilirubin 4, ALT 168 U/L, AST 112 U/L ölçüldü. Böbrek fonksiyonları normaldi. Olası bir karaciğer GVHH'nı dışlamak için karaciğer biyopsisi yapıldı; CMV enfeksiyonuna bağlı viral hepatit tespit edildi, patolojisinde karaciğerde GVHH bulgusu yoktu. Valgansiklovir tedavisi ile CMV tedavi edildi. Nakilden 5 ay sonra hastada ishal, kilo kaybı, cilt renginde belirgin koyulaşma, skleralarda sarılık, vücutta aşırı kuruluk ve soyulma, ağız içinde yara şikayetleri ile tekrar başvurdu. Laboratuvar değerleri; AST 214 U/L, ALT 207 U/L, total bilirubin 12.4 mg/dl, direkt bilirubin 6 mg/dl, kolesterol 1118 mg/dl, HDL kolesterol: 56 mg/dl, LDL kolesterol 954 mg/dl, trigliserit 1089 mg/dl, sodyum 125 mmol/L, serum osmolaritesi 264 mOsm/L (275-300) ölçüldü. Sodyum düzeyi 118 mmol/L düzeyine kadar düşüklük gösterdi. Bu süre içinde hasta siklosporin, prednison kullanmaktaydı. Karaciğer biyopsisi ile teşhis edilen kronik graft versus host hastalığı (GVHH) tanısı konuldu. Hastanın asemptomatik olması ve hiponatremi nedenlerinin dışlanması nedeni ile hiponatremisinin hiperkolesterolemiye bağlı psödohiponatremi olabileceği düşünüldü. Sodyum düzeyi direkt yöntem ile ölçüldü ve 136 mmol/L olduğu görüldü. Hasta şu anda şiddetli kronik GVHD (cilt, karaciğer, gastrointestinal tutulum) ile takip edilmektedir.

SONUÇ: Karaciğer GVHH'si sıklıkla kolestatik bir tablo şeklinde karşımıza çıkar. Kemik iliği nakli hastalarında şiddetli hiperkolesterolemi vakası nadirdir. Son yıllarda, laboratuvar ekipmanındaki değişiklikler nedeniyle psödohiponatremi yok denecek kadar azalsa da hasta için gereksiz tetkik ve tedaviler açısından mutlaka akılda tutulmalıdır. Kronik GVHH olup asemptomatik hiponatremi ile takip edilen hastalarda özellikle psödohiponatremi açısından kolesterol ve trigliserit düzeylerinin bakılması gereksiz tetkik ve tedavi yapılmasını önleyebilir.

ANAHTAR KELİMELER: Graft Versus Host Hastalığı, Hiperkolesterolemi, Psödohiponatremi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-25

HİPONATREMİ VE HİPERKALEMİNİN NADİR BİR NEDENİ: TAKROLİMUS İLİŞKİLİ TUBÜLOPATİ

ASLI TURGUTOĞLU YILMAZ¹, ÖZLEM ARMAN BİLİR¹, NERGİZ ÖNER², SARE GÜLFEM ÖZLÜ³, DİLEK GÜRLEK GÖKÇEBAY¹, NAMIK YAŞAR ÖZBEK¹

¹SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI

²SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI

³ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

GİRİŞ: Kalsinörin inhibitörleri (KNI), nakledilen organların reddini önlemek için kullanılan immünosupresif ilaçlardır. Kemik iliği transplantasyonunda, graft versus host hastalığına karşı koruma sağlamak için de kullanılır. Hiperkalemi, hiperkalsiüri, asidoz, hipertansiyon ve renal tübül disfonksiyonu sıklıkla kullanımlarını zorlaştırır. Literatürde takrolimus kullanımı ile ilişkili solid organ transplantasyonu vakalarında hiponatremi ve hiperkalemi birlikteliği olan vakalar mevcuttur. Kemik iliği nakli yapılan 15 yaşındaki kız hastamızda hiponatremi ve hiperkalemi yönetimini sunacağız.

OLGU: Bilinen bir hastalığı olmayan 15 yaşında kız hasta mide bulantısı ve baş dönmesi şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Alınan tetkiklerinde hemoglobin düzeyi 9.0 g/dL, beyaz küre (WBC) ve nötrofil sayıları sırasıyla $29.17 \times 10^9/L$ ve $2.38 \times 10^9/L$ idi. Periferik yayma incelemesinde %36 blast saptandı. Kemik iliği aspirasyonu ve akım sitometrik incelemesi sonucunda akut miyeloid lösemi M0 tanısı konuldu. Tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumu yoktu. Genetik analizlerde WT1'de 250 kat artış gözlemlendi. 7q31 değerlendirmede hücrelerin %74'ünde 7. kromozoma ait 1 sinyal görüldü. Hastaya AML BFM 2019 tedavi protokolü başlandı. Hastanın 28. gün yapılan kemik iliği değerlendirmesinde %14 blast izlendi. Ölçülebilir rezidüel hastalık oranı %12 idi. Hasta, birinci ve ikinci indüksiyon tedavisine yanıtızsıdı. Kemik iliği nakil endikasyonu olan hastanın aile taramasında tam uyumlu kardeşi olduğu görüldü. Hastanın tedaviye yanıtızsızlığı düşünülerek önce FLAG-IDA tedavisi verildi. Ancak blast sayısında gerileme olmadığı ve CD33 pozitifliği de mevcut olduğu için gemtuzumab ozogamycin ve sitarabin kombinasyonunu içeren 2 kür aldı. Yanıt değerlendirmesinde kemik iliğinde halen %28 oranında blast görülünce venetoklaks azasitidin tedavisi verildi. Kemik iliği remisyona girdikten sonra hasta kemik iliği nakil ünitesine alındı. Hazırlık rejimi olarak yüksek doz sitarabin ve klofarabin verildi. Tüm vücut ışınlaması toplam 1200 cGy olarak verildi. Uyum oranı 9/10 olan kardeşinden kemik iliği nakli yapıldı. (CD34 + hücre 4.53×10^6 , T hücre sayısı 17×10^7) Kemik iliği naklinden bir gün önce takrolimus, bir gün sonra mikofenolat mofetil immünosupresan olarak başlandı. Transplantasyonun 7. gününde granülosit koloni uyarıcı faktör başlandı. Nakilin dokuzuncu gününde engraftman sendromu düşünülerek hastaya aldakton tedavisi başlandı. Transplantasyonun 15. gününde hastada hiponatremi ve hiperkalemi başladı. Takrolimusa bağlı nefropatinin elektrolit dengesizliğine neden olduğu düşünülerek tacrolimus kesildi. Everolimus tedavisi başlandı. Everolimus tedavisi ile hiponatremi ve hiperkalemi semptomları giderek düzeldi. Kemik iliği transplantasyonunun onuncu gününde miyeloid engraftman; on üçüncü günde trombosit engraftmanı meydana geldi. Hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA: Kemik iliği nakli sonrası hiponatremi birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Bunlardan biri de kalsinörinin inhibitörlerinin yan etkisine bağlı olarak gelişen tübülopatidir. Kalsinörin inhibitörleri distal renal tübüllere zarar vererek tip IV renal tübüler asidoza (RTA) neden olabilir. Tip IV RTA, sodyumun geri emilimini ve potasyum ve hidrojenin salınımını bozarak aldosteron direnci oluşturur. İkinci görüş ise KNI afferent arteriyolları daraltarak renal hipoperfüzyona neden olabilir. Ayrıca Na-K-2Cl taşıyıcısının ve Na-Cl taşıyıcısının aktivitesini de arttırarak sodyum ve potasyum reabsorbsiyonunda artışa neden olabilir. Bu artan sodyum emilimi, aldosteron direncine ve bunun sonucunda hiperkalemik hiponatremiye yol açabilir. Hastamızda diğer etiyolojik nedenler dışlandıktan sonra elektrolit

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

bozukluğunun nedeni olan tacrolimus kesilerek everolimusa geçilmiştir. Everolimus ile beraber bulguların gerilediği görülmüştür.

SONUÇ: Kemik ili naklinde, etiyolojisi belirlenemeyen hiponatremi ve hiperkalemi durumunda immünsüpresan olarak tercih edilen takrolimusun tübülopati etkisi akılda tutulmalı ve farklı immünsüpresif seçenekleri düşünölmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Takrolimus, nefrotoksisite, hiponatremi, hiperpotasemi, kemik iliği nakli, lösemi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-26

ERCC6L2 İLE İLİŞKİLİ KALITSAL KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ SENDROMU: VAKA SUNUMU

ŞİFA ŞAHİN¹, DENİZ TUĞCU¹, MUSTAFA BİLİCİ¹, GÖZDE YEŞİL², AYŞEGÜL ÜNÜVAR¹, SERAP KARAMAN¹, GÜLŞAH TANYILDIZ¹, ŞULE ÜNAL³, HASİBE NESLİGÜL GÖNEN⁴, ARDA ÇETİNKAYA⁴, GÜLÇİN YEĞEN⁵, ZEYNEP KARAKAŞ¹

¹İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI, İSTANBUL

²İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, İSTANBUL

³HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI, ANKARA

⁴HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, ANKARA

⁵İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI, İSTANBUL

GİRİŞ: Kemik iliği yetmezliği sendromları, eritroid, miyeloid veya megakaryositik serilerin herhangi birinde azlık şeklinde ortaya çıkabileceği gibi, ikili veya her üç seride yetmezlik olması ile pansitopeni şeklinde ortaya çıkabilmektedir, heterojen hastalıklar grubudur. Bu hastalıklar doğumsal veya edinsel olabilir. ERCC6L2 geni ilişkili kemik iliği yetmezlik sendromu da pansitopeni ile giden otozomal resesif bir hastalıktır, Tummala ve arkadaşları tarafından 2014 yılında tanımlanmıştır. Bu bildiriye heterozigot taşıyıcı olan birinci derece kuzen evliliğinden doğan homozigot mutant kız hasta sunulmuştur.

VAKA: Onbir yaşında kız hasta, şikâyeti olmaksızın rutin kan testi sonucunda pansitopeni saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Özgeçmişinde miadında doğmuş, hastane yatış öyküsü yoktu. Soy geçmişinde anne babası kuzen idi ve 25 yaşında sağlıklı abisi vardı. Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde 51 kg (1,19 SD), 151 cm (0,45 SD), baş çevresi 55,5 cm (1,26 SD), belirgin dismorfizm yok; prognatizm, kubitus valgus olması dışında tüm sistem muayeneleri olağan idi. Nöromotor gelişimi normal sınırlardaydı. Tam kan sayımında WBC: 1800/ uL, Hgb: 9,7 gr /dl, MCV: 101 fL, Nötrofil: 700 /uL, PLT: 55.000 /uL idi. Nutrisyonel tetkikleri olağan idi, viral markerleri negatif idi. Kemik iliği aspirasyon patolojisi aplastik düzeyde hiposellüler olarak bulundu. Sitogenetik incelemede 46, XX idi. DEB testi negatif idi. Pansitopeni tablosu sebat eden hastaya tüm gen analizi yapıldı. ERCC6L2 NM_020207.4 c.4126C>T (p. Gln1376*) homozigot varyantı saptandı. Anne ve babasına yapılan moleküler analizde heterozigot taşıyıcılık saptandı. Hastanın bu genetik sonucu tıbbi genetik bilim dalı ile konsülte edildi. Aileye genetik danışma verildi. Hematopoetik kök hücre nakli açısından aile içi HLA doku grubu çalışmasında uygun donör bulunamadı. Hastaya metilprednisolon 2 mg/kg/gün başlandı. Yeterli yanıt alınamayan hastanın sitopenisi devam etti. Bunun üzerine metilprednisolon kesilerek danazol 5 mg/kg/gün dozunda başlandı. Tedavinin birinci ayında yeterli cevabı olmayan hastaya metilprednisolon 1mg/kg/gün tek dozda eklendi. Danazol ve metilprednisolon tedavisinden sonra kan sayımı WBC: 3300 /uL, Hgb: 13,6 gr/dL, nötrofil: 2100/ uL, PLT: 99.000/ uL olarak görüldü. Tedavinin dokuzuncu ayında hasta halen takip edilmektedir.

SONUÇ: ERCC6L2 geni mutasyonları pansitopeni, mikrosefali, hipotoni, gelişim geriliği, serebral ve serebellar anormallikler, öğrenme güçlüğü ile karakterize kemik iliği yetmezliği tablosuna yol açmaktadır. Bu vakada tespit edilen varyant henüz literatürde bildirilmemiştir. Ancak gen transkripsiyonunda erken kesilme ve protein trunkasyonuna neden olmasından dolayı patojenik olarak belirtilmektedir. Olgumuzda pansitopeni dışında bulgu olmaması dikkat çekicidir ve belirtilen mutasyon daha önce literatürde tanımlanmamıştır. Yeni vakaların eklenmesi, bu kemik iliği yetmezliği sendromunu daha fazla inceleme, patogenezi ve fenotipik spektrumunu daha iyi tanımlamaya olanak verecektir.

ANAHTAR KELİMELER: pansitopeni, ERCC6L2 geni, tüm gen analizi, danazol

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-27

ADENOSİN DEAMİNAZ 2 EKSİKLİĞİ OLAN İKİ KARDEŞ OLGUNUN BİRBİRİNDEN FARKLI FENOTİPİK ÖZELLİKLERİ

TEKİN AKSU¹, NURTEN AKARSU², ARDA ÇETİNKAYA², FATMA GÜMRÜK¹, ŞULE ÜNAL¹

¹HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, ANKARA

²HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, ANKARA

GİRİŞ: Adenosin deaminaz 2 (ADA2) eksikliği monogenetik, otozomal resesif kalıtılan, residüel enzim aktivitesi ile ilişkili olarak vaskülitik, poliarteritis nodosa (PAN) gibi veya Diamond Blackfan anemisine benzer eritroid seri aplazisi veya kemik iliği yetmezliği fenotipinde görülebilir. Burada aynı genotipe sahip iki kardeş olgunun farklı fenotipik özellikleri ve prognozları sunulmuştur.

OLGU 1: 8 yaşındaki kız hasta ateş, halsizlik, iştahsızlık, ağızda yaralar, kilo kaybı şikayetleri ile başvurdu. İki yaşından itibaren tekrarlayan akciğer enfeksiyonu geçirdiği ve anne baba arasında akrabalık olduğu öğrenildi. Büyüme geriliği olmayan hastanın fizik muayenesinde dış etleri boyunca mukozit, hepatosplenomegali ve her iki el parmak uçlarında veruka vulgaris olduğu görüldü. Hastanın klinik ve laboratuvar değerleri Tablo 1’de gösterildi. Bisitopenisi olan hastanın izleminde tekrarlayan nötropenik ateşleri görüldü. Viral ve bakteriyel tetkiklerinde akut enfeksiyon bulgusu saptanmadı. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi normosellüler, blast saptanmazken eritrositer ve granulositer seride agranülasyon ve displazi görüldü. Myelodisplastik sendrom açısından sitogenetik tetkikleri ve hemoglobin F düzeyi normal, PNH klonu ve diepoksibütan testi negatif saptandı. Konjenital nötropeniye yönelik, HAX 1, ELANE ve G6PC3 genlerinin ve GATA2 gen analizinde mutasyon saptanmadı. Hümorale ve hücresele immünyetmezlik yönünden incelemelerde tanısala sonuca ulaşamadı. Double negatif T lenfosit oranının %5,7 olması nedeniyle bakılan FAS ekspresyon testi normal saptandı. G-CSF tedavisine kısmi yanıt elde edilirken, immünmodülatör dozda IVIG yanıtı görülmedi. İzleminde artrit, nefrotik düzeyde proteinüri, böbrek yetmezliği ve gastrointestinal sistem kanamaları görülen hastanın böbrek biyopsisi amiloidoz ile uyumlu olarak sonuçlandı. Hasta çoklu organ tutulumlarına bağlı komplikasyonlardan kaybedildi.

OLGU 2: 6 yaş 8 ay kız hasta halsizlik ve solukluk şikâyeti ile başvurdu. Olgu 1’in kardeşi olan hastanın son bir yıldır ayda bir kez karın ağrısı yakınması olduğu, kanamasının veya ağır bir enfeksiyonunun olmadığı öğrenildi. Bir yaşında splenomegali ve karaciğer enzimlerinde artış, 5 yaşında trombositopeni nedeniyle araştırıldığı öğrenildi. Büyüme geriliği olmayan hastanın fizik muayenesinde konjonktivalar soluk, skleralar doğal, parmaklarda veruka vulgaris olduğu, dalağının kosta altı 1 cm ele geldiği görüldü. Hastanın klinik ve laboratuvar değerleri Tablo 1’de gösterildi. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi normosellüler, eritroid seride hipoaktivite (normoblast: %2) ve retikülin liflerde grade 2/3 artış görüldü. Saf eritroid seri aplazisi düşünülen hastanın 15 günde bir eritrosit süspansiyonu ihtiyacı oldu. Tüm ekzom dizi analizinde ADA2 geni ekzon 7’nin tamamını içeren homozigot delesyonu görüldü. Elde edilen bu veriyle Olgu 1’e ait DNA tekrar incelendiğinde aynı delesyon gösterildi. Sağlıklı diğer kardeşinde delesyon saptanmazken anne ve babanın heterozigot olduğu görüldü. Sağlıklı 18 yaşındaki 10/10 HLA uyumu olan kardeşinden allojenik hematopoetik kök hücre nakli uygulandı. Nakil sonrası 6. ayında transfüzyon ihtiyacı olmadan ve kimerizm oranı>%95 olarak halen izlenmektedir. **SONUÇ:** ADA-2 eksikliği saf eritroid seri aplazisi, kemik iliği yetmezliği, vaskülitik tutulum veya immün yetmezlik bulguları ile veya bunların kombinasyonları ile başvurabilir. Hastaların bulgularının ortaya çıkış yaşları bebeklik döneminden ileri yaşlara kadar olabilmekte ve olgularımızda olduğu gibi aynı genotipe sahip hastalar farklı fenotipik bulgular gösterebilir.

ANAHTAR KELİMELER: Adenosin deaminaz 2 eksikliği, saf eritroid seri aplazisi, kemik iliği yetmezliği

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2
Semptom başlangıç yaşı	8	1
Başvuru yaşı	8	6 yaş 8 ay
Tanı yaşı	-	7
Artrit	Var	Yok
Dermatolojik bulgu	Veruka vulgaris	Veruka vulgaris
Nörolojik bulgu	Yok	Yok
Hematolojik bulgu	Anemi, nötropeni, lenfopeni, eritroid ve granülositer seride displazi	Anemi, lenfopeni, kemik iliğinde retikülin fibrozis
Hepatomegali/Splenomegali	Var/Var	Yok/Var
Renal bulgu	Proteinüri, Böbrek yetmezliği, Amiloidoz	Yok
Gastrointestinal bulgu	Melena (GIS radyolojisi amiloidoz ile uyumlu)	Karın ağrısı
İmmünolojik bulgu	İzohemaglutininlerde düşüklük, IgM düşüklüğü, B lenfosit ve NK hücre düşüklüğü	antiHBs: Negatif, IgM düşüklüğü, B lenfosit düşüklüğü, B hücre alt gruplarından switch memory, aktif B hücre düşüklüğü
Uygulanan tedaviler	G-CSF, IVIG, kortikosteroid	Transfüzyon desteği
Kemik iliği nakli	-	Evet
Son durum	Öldü	Yaşıyor
Hemoglobin (g/dL)	8.6	3.5
MCV (fL)	85	93
Retikülosit (%)	0.6	0.3
Nötrofil (mm ³)	100	1500
Trombosit (mm ³)	304000	179000

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-28

AKUT LENFOBLASTİK TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA E. COLİ ASPARAGİNAZ İLE ALERJİSİ GELİŞEN HASTALARDA ERWINASE VE PEGASPARGİNASE VERİLMESİ İLE İKİNCİ ALERJİ: HANGİSİNİ İKİNCİ İLAÇ OLARAK SEÇELİM?

DAVUT ALBAYRAK¹, CANAN ALBAYRAK²

¹MEDICALPARK SAMSUN HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ, SAMSUN

²ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, SAMSUN

Asparaginaz, akut lenfoblastik lösemi tedavisindeki relaps oranını etkileyen ana ilaçlardan birisidir. Kemoterapi protokollerindeki toplam doz sayısı yıllar içinde giderek artırılmış olması protokollerdeki önemini gösteriyor. Bununla birlikte asparaginazın enzim yapısında olması antikor geliştirme ve alerji geliştirme risklerini artırıyor ve bu da, protokoldeki asparaginaz sayısını tamamlayabilmekte önemli bir engel olarak kendini gösteriyor. Bu hastalarda, kullanılabilir ikinci sıra asparaginaz türü olan Erwinaz ve pegasparginaz ile gelişen alerjilerin oranları ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Bu bildiride, E.coli asparaginaz tedavisi sonrası alerji gelişen hastalarda Erwinase veya pegasparginaz alerjisi gelişme durumu incelenmiştir.

Akut lenfoblastik lösemi tanısı konulan ve 2013-2021 yıllarında ALL IC BFM 2009 protokolü ile tedavi edilen 39 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan,19 unda (19/39,%48) asparaginaz allerjisi gelişti. Bu hastalardan 11 i ikinci asparaginaz olarak Erwinase, 7 si pegasparginase aldı. İkinci ilaç Erwinase ile 3/11, %27) allerji gelişti. Pegasparginaz ile 4/7,%57) allerji gelişti.

Asparaginaz tedavisinin protokolde gerçekleşen doz sayısını gerçek yaşam verisi olarak bilmek önemlidir. Relaps oranını etkileyen en önemli etken minimal kalıntı hastalığı pozitifliği olmakla birlikte, tedavideki aksamalar da, toplam etkin kemosüpresyonu ve tedavi başarısını önemli ölçüde etkilemektedir. Bunlardan en önemlileri enfeksiyon ve toksisite bulgular ile kemoterapi aralıklarının açılması ve asparaginaz allerjisi gelişen hastalarda e coli asparaginaz alternatiflerine ulaşma ve yerine koymaktır. Eldeki alternatiflerden Erwinase, farklı bir mikrobiyal ajandan elde edilmesi sebebiyle teorik olarak daha üstün görülüyor. Fakat iki günde bir verilmesi gerekiyor. Pegasparginaz, E Coli asparaginazının peglenmesi ile elde edilmektedir ve aynı antikorun pegasparginazı da tanınması riski yüksektir. Fakat iki haftada bir uygulama büyük bir üstünlüktür. Bizim çalışmamız pegasparginazla ikinci allerji gelişmesi ve tedavi kesilmesinin yüksek olduğunu ve Erwinazın ikinci ilaç olarak ilk tercih olması gerektiğini gösteriyor

ANAHTAR KELİMELEER: asparginase, pegasparginase, erwinase, alerji, lösemi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-29

TRANSVERS SİNUS TROMBOZU İLE PREZENTE OLAN AKUT MYELOİD LÖSEMİ, VAKA ÖRNEĞİ

METİN ÇİL¹, NİHAL BOZ², HATİCE İLGEN ŞAŞMAZ³, GÖKSEL LEBLEBİSATAN³, AYŞE NUR AKINEL²

¹ADANA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİSİ, ADANA

²GAZİANTEP CENGİZ GÖKÇEK DEVLET HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİSİ, GAZİANTEP

³ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, ADANA

AMAÇ: Serebral sinüs trombozu nadir görülen ancak baş ağrısı, kusma, kafa içi basınç artışı ve papilloödem gibi ciddi yakınmalarla oraya çıkan bir hastalıktır. Akut iskemik enfarktlerin %1'inden azını oluşturur. (1). Son yıllarda hematolojik malignitelerin de, solid tümörlere benzer oranda venöz tromboza yol açtığı bildirilmiştir. (2)Bu yazı ile çocukluk çağı lösemilerinde nadir gözlenen serebral tromboz kliniğini ayrıntılı olarak anlatmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çukurova Üniversitesi çocuk acil servise periferik fasial paralizi tanısı ile başvuran hastanın klinik prezentasyonunu ele aldık.

BULGULAR: 4 yaşında erkek hasta, 3 ay önce sağ kulak ağrısı yakınmasının ardından, sağ göz kapağında kapanamama, yüzünde kayma şikayetleri ile dış merkezde periferik fasial paralizi tedavisi almış. Kulak ağrısı yakınması geçmemesi üzerine çekilen bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) etmoid ve bilateral maksiller sinus içerisinde kronik sinüzit ile uyumlu bulgular görülmüştür. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans (MR) venografi ile sol transvers sinüste trombüs lehine dolmuş defekti izlenmiştir, sol sigmoid sinus proksimal kesiminde benzer şekilde dolmuş defekti saptanmıştır. Şikayetleri gerilemeyen hasta Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Acil Polikliniğine başvurdu. Fizik muayenesinde sağ facial paralizi ile birlikte propitozis ve bilateral papil ödem saptandı. Diğer kranial sinir muayenesi intakt, kas gücü ve tonusu doğal, derin tendon refleksleri normoaktif, duyu kaybı yoktu, serebellar testler normaldi. Soygeçmiş sorgulamasında annenin daha önceki gebeliklerinde üç spontan abortus olduğu öğrenildi. Laboratuvar incelemesinde Wbc;14800/mm³, Hgb;10,8 g/dl, Plt;261000 /µL bulundu. Hastanın sinüzit tanısına yönelik seftriakson (100 mg/kg/gün, i.v. 2 dozda) tedavisi başlandı. Santral sinir sistemi etkilenme bulguları olan hastaya lomber ponksiyon yapıldı. BOS protein;24 mg/dl, glukoz;55 mg, direk bakıda ve sitolojik incelemede hücre görülmedi, sinüs trombozuna yönelik enoksaparin (100 Ü/kg/doz, s.c. tek dozda) tedavisi verildi. Risk faktörlerine yönelik bakılan Lipoprotein a;0,24 (N;0-0,3), Protein C Antijeni; %48,1 (N;70-100), Homosistein; 8,9 (N; 4,3-9,9), Antitrombin III; %110,7 (N; % 80-120) Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin II mutasyonu, normal sınırlarda bulunurken, Metilen Tetra Hidro Folat Redüktaz (MTHFR) C667T mutasyonu ise heterozigot pozitif bulundu. Periferik yayma incelemesinde blastik hücreler görülmesi üzerine kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. %45-50 oranında myeloblastlar ile infiltrate oldupı görüldü, akut myeloid lösemi (AML-M2) tanısı konularak kemoterapi başlandı. Kontrol amaçlı görüntüleme tetkikleri istendi. MR venografi sonucu normal olan hastanın, orbital MR'ında bilateral etmoid sinus posteriorunda yumuşak dokuda kontrastlanma, bilateral transvers ve sigmoid sinuslar ve bilateral kavernoöz sinus boyunca pakimenengial kontrastlanma görüldü. Tarif edilen bulgular primer hastalığa ait sekonder tutulum olarak değerlendirildi. Trombüs lehine yorumlanmaması üzerine cleaxane tedavisi kesildi. İzlemede nörolojik bulguları geriledi.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Periferik fasial paralizi kliniği ile başvuran, kranial MR'ında transvers sinusta tromboz saptanan hastanın birlikte ateş, kanama, ya da lenf nodlarında büyüme gibi lösemiye ait semptomlarının olmaması nedeniyle tanı konulması güçleşmiştir. Serebral sinüs trombozu L-asparaginaz ve prednolün birlikte kullanımında hiperkoagülebiliteye sekonder bildirilmiştir (3), ancak olgumuzdaki gibi tedaviye henüz hiç başlamadan gözlenen trombotik hadise nadir gözlenen bir durumdur.

ANAHTAR KELİMELER: Akut myeloid lösemi, Fasial Paralizi, Tromboz

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-30

MALİGN HİPERKALSEMİ İLE TANI ALAN AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİ OLGUSU

EMİNE ZENGİN¹, FATİH KILCI², DUYGU AYDIN¹, SERDAR KARAGÜZEL¹, FİLİZ ÇİZMECİOĞLU JONES², SEMA AYLAN GELEN¹, NAZAN SARPER¹

¹KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, KOCAELİ

²KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI, KOCAELİ

GİRİŞ: Malign hiperkalsemi çocuklarda nadir görülür (%0,4-1,3). Malign hastalıklardan Ewing sarkomu, nöroblastom, rabdomyosarkom, non Hodgkin lenfoma, akut lösemi ve kronik miyeloid lösemide, çoğunlukla blastik fazlarda görülür. Klinik bulgular hiperkalsemi değerlerine göre değişir ve yaşamı tehdit eden semptomlara yol açabilir. Hastalar sıklıkla bulantı, kusma ve kabızlık ile başvururken, aritmi ve böbrek yetersizliği de görülebilir. Hiperkalseminin tedavisinde sırasıyla hidrasyon, furosemid ile zorlu diürez ve steroid verilirken, cevapsız olgularda kalsitonin, bifosfonatlar (zoledronik asit, pamidronat ve klodronat gibi) ve dializ de tedaviye eklenir.

OLGU: İki hafta önce geçirilen ateşli enfeksiyon sonrası üç gündür ani başlayan bacak ağrısı ve yürümede zorluk yakınmasıyla başvuran 39 aylık erkek hastanın fizik muayenesinde vital bulguları stabil, ekstremitelerde eklem açıklıkları, kas gücü ve derin tendon refleksi normalken, palpasyonla alt ekstremitelerde ve lomber bölgede ağrısı saptandı. Laboratuvarında lökosit 11650/mm³, mutlak nötrofil sayısı 980/mm³, hemoglobin 12,4g/L, trombosit 259.000/mm³. Biyokimyasal incelemesinde serum kalsiyum (Ca) 12,96mg/dL ve iyonize Ca 1,66 mmol/L ile yüksek olması dışında normaldi. Öyküde D-vitamini alımı yoktu. Renal ultrasonografi normaldi, kemik grafilerinde sklerotik veya litik lezyon izlenmedi. Parathormon (1,2ng/mL) ve 25 OH-D-vitamini (17,2 ng/mL) düşük bulundu. Hastaya 50-75 ml/kg/saat hidrasyon başlandı. Yirmidört saatlik hidrasyona rağmen Ca:12,78 mg/dL ve fosfor (P) 6,31mg/dL bulundu. Etiyoloji açısından bakılan periferik yaymasında %3 blast görüldü. Kemik iliği aspirasyonunda kemik iliği hiperselüler, %87 dar stoplazmalı, granülsüz blast ve flow sitometrik incelemede CD10, CD19, CD79a, HLA-DR ve CD22 yüksekliği ile prekürsör B-hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı aldı. Uygulanan tedavinin detayı ve laboratuvar seyri Tablo 1’de özetlenmiştir. İndüksiyon kemoterapisini sorunsuz tamamlayan hastanın kemik ağrıları geçti ve yürümeye başladı.

TARTIŞMA: Lösemilerde hiperkalsemi görülme sıklığı %0,1’in altındadır. Çocuklarda Ca 10.5-12mg/dL düzeyleri hafif hiperkalsemi, 14mg/dL üzeri hayatı tehdit edebilecek düzey olarak kabul edilmektedir. Malign hiperkalsemi iki temel mekanizmayla oluşmaktadır. En sık görülen PTH ve 1,25-OH vitamin-D değerlerinin düşük, tümör hücrelerinden salgılanan parathormon benzeri protein (PTHrP) düzeylerinin yüksek olmasıyla seyreden humoral mekanizmadır. Tümör hücrelerinden PTHrP ile TNF- α , TGF- β , İnterlökin-1 β ve İnterlökin-6 gibi kemik rezorpsiyonunu uyaran faktörler de salgılanır. İkinci mekanizmada ise kanser hücrelerinin salgıladıkları proinflamatuar sitokinler, osteoklastların RANK ligandına bağlanarak farklılaşmalarına ve aktifleşmelerine yol açar. Aktifleşen osteoklastlar kemikte lizise yol açarak hiperkalsemiye neden olur. Çocuklarda nadir görülmeyle birlikte klinikte aritmi, renal yetmezlik, asidoz, hipertansiyon gibi bulguları olabilir. Kemik invazyonu sonucu oluşan hiperkalsemide osteolitik lezyonlara bağlı patolojik kırıklar görülebilir. Tedavisinde temel amaç kalsiyumun renal klirensini artırmak ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektir. Öncelikle serum fizyolojik ile 20cc/kg/saat’ten hidrasyon başlanır. İdrarla Ca atılımını artırmak için 2mg/kg furosemid her 4 saatte bir verilebilir. Yanıt alınamayan vakalarda bisfosfonat tedavisi verilebilir. Bisfosfonatlar kemiğin mineral komponentinin çözülmesini bloke ederken osteoklastların apoptozunu indükleyerek osteoklastik aktiviteyi azaltırlar. Bisfosfonatlara klinik yanıt genelde 12-48 saat içinde gözlenir. Serum Ca 3-7 gün içinde normale döner. Kalsitonin, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ederken aynı zamanda idrarla kalsiyum atılımını da artırır. Kalsitonin uygulamasından sonraki birkaç saat içinde serum kalsiyumunda düşüş görülür ancak bu düşüş gelişen direnç nedeniyle bisfosfonatların aksine 1-2 gün

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

sürer. Hastamız zorlu diürez ve steroide rağmen Ca yüksekliği gerilemeyince bifosfanatla tedavi edilmiştir. Hastada kardiyak ve renal komplikasyon görülmemiştir.

SONUÇ: Malign hiperkalsemi ile başvuran hastalarda akut lösemiler gibi malign hastalıklar ayırıcı tanıda mutlaka düşünölmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Malign hiperkalsemi, lösemi, çocukluk çağı

Tablo 1. Uygulanan tedavinin detayı ve laboratuvar seyri

Tedavi günü	Kalsiyum mg/dL	Fosfor mg/dL	TEDAVİ PLANI
Tanı	12,96	5,66	50-75 ml/kg NaCl
1. gün	12,78	6,31	Hidrasyon+ 4x1 mg/kg furasemid
2. gün	13,95	6,11	3000 ml/m ² hidrasyon+furasemid+ 6 mg/gün başlangıç dozu prednisolon (ALLIC-2009)
3. gün	14,91	4,24	Hidrasyon + diüretik+15 mg/gün prednisolon +Zolendronik asit 0,025 mg/kg (tek doz)
4. gün	9,69	2,27	(Hidrasyon ALLIC-2009 kemoterapi ilk hafta) (5 ml Ca-glukonat+5 ml distile su)x4 (Ca 250 mg+D-vitamini 220 U tb)x 4/gün
6. gün	6,4	2,2	(Hidrasyon ALLIC-2009 kemoterapi ilk hafta) (5 ml Ca- glukonat+5 ml distile su)x4 (Ca 250 mg+D-vitamini 220 U tb)x 4/gün
10. gün	6,3	2,7	(Hidrasyon ALLIC-2009 prednisolon 60 mg/m ²) (20 ml Ca-glukonat+20 ml distile su)x4 (Ca 500 mg+D-vitamini 440 U tb)x 3/gün
15. gün	8,85	2,44	(ALLIC-2009 prednisolon 60 mg/m ²) (Ca 500 mg+D-vitamini 440 U tb)x 3/gün 2000 IU D-vitamini

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-31

BÜYÜME HORMON TEDAVİSİ ALAN NOONAN SENDROMLU BİR ÇOCUKTA T-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

ELİFSU GÖZDE KESER, ZÜHRE KAYA, ÜLKER KOÇAK, SIRMA KARAMERCAN, ESRA DÖĞER, GANİMET ÖNER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI/ ANKARA

Noonan Sendromu 1000 ile 2500 canlı doğumda bir görülen otozomal dominant geçişli kısa boy, tipik yüz görünümü ve doğuştan kalp bozuklukları ile karakterize bir sendromdur. Vakaların yaklaşık yarısında hastalığa, kromozom 12 üzerindeki PTPN11 genindeki yanlış anlamlı mutasyonlar neden olmaktadır.¹

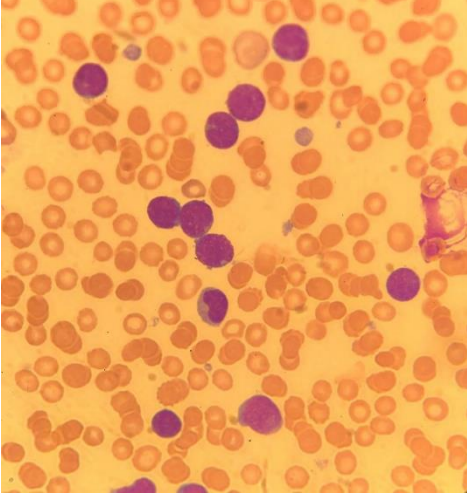
Noonan Sendromu'lu hastalarda boy kısalığı tedavisinde büyüme hormonu erken dönemde başlanırsa büyük fayda sağlamaktadır. Buna karşılık büyüme hormonun insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF) üretimini uyararak IGF-I reseptörlerini eksprese eden hücrelerde kanser büyümesini potansiyel olarak hızlandırabileceği de bildirilmiştir. ² Noonan sendromlu çocuklarda kanser görülme riski büyüme hormonundan bağımsız olarak, genel popülasyona göre 8.1 kat artmıştır. En sık görülen malignansiler nöroblastom, düşük dereceli glioma, rabdomyosarkom Jüvenil miyelomonositik lösemi (JMML) ve akut myeloid lösemi (AML) dir. 3-5 Yapılan bir araştırmada akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı 362 çocuğun 113 tanesinde B-ALL saptandığı ve PTPN11 mutasyonu ekprese ettiği bulunurken 44'nde T-ALL görüldüğü ve bunlarda PTPN11 mutasyonu ekprese etmediği saptanmıştır.⁶ Biz de Noonan Sendromuna bağlı boy kısalığı için büyüme hormonu tedavisi kullanan hastanın izleminde T hücreli ALL gelişimini sunduk.

OLGU: Boy kısalığı nedeni ile üç yıl önce endokrin bölümüne başvuran 8 yaş 9 aylık erkek hastada tipik yüz görünümü (Burun sırtında düzleşme, kalkık burun ucu, aşağı-arkaya dönük yumuşak kulakla üçgen biçimde yüz, kısa-kalın boyun) ve pulmoner stenozu olması nedeniyle bakılan genetik testinde PTPN11 geninde heterozigot mutasyon saptandı. Noonan sendromu tanısı alan hastaya büyüme hızının yetersiz olması ve uyarı testlerine yeterli büyüme hormon yanıtı alınamaması nedeniyle endokrin bölümü tarafından aile onamı sonrası büyüme hormon tedavisi başlandığı öğrenildi. Büyüme hormon tedavisi sırasında üçer aylık aralıklarla tam kan sayımı monitörizasyonu yapıldığı ve patoloji saptanmadığı görüldü. Tedavi boyunca büyümede artış izlenen hastanın hastanemize son başvurudan 2 ay sonra sol dizde ağrısının ve hareket kısıtlılığının başlaması üzerine bakılan tam kan sayımında izole trombositopeni (Hemoglobin: 11,1g/dL, Trombosit: 65000/μL, lökosit: 5200/μL, mutlak nötrofil sayı: 2600/μL) ve periferik yaymasında %7 blast görülmesi üzerine kemik iliği incelemesi yapıldı. Fizik muayenede tipik yüz görünümü, pektus ekskavatum, mikropenis dışında patolojik muayene bulgusu ve organomegali saptanmadı. Hastanın santral sinir sistemi ve testis tutulumu yoktu. Kemik iliği örneğinde hedef alınan % 70 oranındaki CD45 pozitif hücrede CD3, CD5, CD2, CD7, CD8 ve TDT pozitif olarak bulundu. T-ALL tanısı alan hastaya ALL BFM 2000 kemoterapi protokolü başlandı.

SONUÇ: PTPN11 mutasyonu saptanan Noonan sendromlu hastalarda B-ALL, JMML ve AML gelişimi bildirilmesine karşılık T-ALL literatürdeki ilk olgu olması nedeni ile sunmak istedik.

ANAHTAR KELİMELER: Noonan Sendromu, Büyüme Hormonu, T-ALL

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu



Kemik iliği lenfoblastlar

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-32

COVID-19 TANISI ALAN PEDIATRİK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

YASİN YILMAZ, GÜLŞAH TANYILDIZ, ŞİFA ŞAHİN, CANSU CEREN ERYILMAZ, MUSTAFA BİLİCİ, SERAP KARAMAN, DENİZ TUĞCU, AYŞEGÜL ÜNÜVAR, ZEYNEP KARAKAŞ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI, İSTANBUL

AMAÇ: Covid-19 salgını, tüm dünyada yaygın olarak görülmekle birlikte, kanser tanılı çocuk hastaları da etkilemektedir. Pediatrik hematoloji ve onkoloji hastalarının kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi planlarında değişikliklere neden olabilmektedir. Bu çalışmada amacımız, kliniğimizde Covid-19 tanısı alan hastaları, tedavi ertelemeleri ve kanser izlemi açısından değerlendirmektir.

YÖNTEM: Mart 2020 ile Şubat 2022 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji kliniğinden takipli kanser tanılı hastalardan Covid-19 PCR testi pozitif çıkan hastalar izleme alınmıştır. Hastaların klinik verileri, salgın dönemindeki tedavi ertelemeleri ve laboratuvar verileri birlikte değerlendirilip SPSS istatistik programı ile analiz edilmiştir.

BULGULAR: Merkezimizde son 2 yılda Covid-19 PCR testi pozitif çıkan 28 olgu mevcuttur. Hastaların %20'si kız hasta; ortalama yaşı 8.6 ± 5.3 yıl; ortalama tanı yaşı 6.1 ± 4.7 yıl; ortalama hastalık süresi 2.5 ± 2.9 yıl; hastalık tanısı zamanından Covid-19 tanısı alıncaya kadar geçen ortalama süre 2.2 ± 2.8 yıl olarak saptandı. Hastaların %36'sı lösemi, %12'si SSS tümörü, %8'i lenfoma ve kalanı (%44) diğer solid tümör tanılıydı. Hastaların %40'ı radyoterapi alırken, %46'si primer bölge cerrahisi geçirmişti. Hastaların %54'ü klinik olarak remisyonda, %18'i kısmi resmiyonda, %7'si progresyonda ve %14'si nüks etmiştir. Hastaların %75'i, Covid-19 enfeksiyonu geçirdiği süreçte aktif tedavi döneminde idi. Hastaların %16'sı Covid-19 tanısı aldığı anda nötropenik bulunmuştur. Ortalama ferritin değeri 280 ml/ng, fibrinojen 316 mg/dl, D-Dimer 456 ng/ml, CRP 36 mg/l, prokalsitonin 5.2 ng/ml bulundu. Hastaların %18'i Covid-19 enfeksiyonunu asemptomatik geçirirken, %61'i hafif, %7'si orta, %3'ü ağır ve %11'i kritik seviyede (yoğun bakım ihtiyacı) geçirmiştir. Covid-19 enfeksiyonu geçirdiği süreçte aktif tedavi (kemoterapi, radyoterapi veya primer bölge cerrahisi) dönemi olan 21 hastanın 19'unda (%90) tedavisi ertelenmek zorunda kalmıştır. Ortalama tedavi ertelenme günü 6.5 ± 8.3 gün olarak bulundu. Hastaların annesinin %79'u (n=22) Covid-19 aşısı olmuşken, babalarının %82'si (n=23) Covid-19 aşısı olmuştur.

SONUÇ: Covid-19 enfeksiyonu, sağlıklı popülasyon kadar, pediatrik kanser hastalarını da olumsuz etkilemiştir. Aktif tedavi dönemi olan hastaların %90'ında kanser tedavisi (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi) ertelenmek zorunda kalmıştır. Salgına karşı bu süreçte kanser hastalarımızı salgından korunması, ebeveynlerinin aşılınması ve tedavi süreçlerinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiği ele alınmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Covid-19, kanser, pediatrik hasta, tedavi ertelenmesi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-33

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARIMIZDA METOTREKSAT İLİŞKİLİ İNMELER: TEK MERKEZ DENEYİMİ

OĞUZ SALİH DİNÇER, CANAN ALBAYRAK, ÜNSAL ÖZGEN, HÜLYA KANGAL ŞİMŞEK

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ BİLİM DALI, SAMSUN

Metotrekast (MTX) birçok kanserin tedavisinde kullanılan bir folik asit analogudur. İntravenöz ve intratekal (İT) kullanımı mevcuttur. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Yüksek doz MTX ve intratekal MTX adolesanlarda daha sık olmak üzere nörotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Bilinç bozukluğu, hemipleji, nöbet ve konuşma bozukluğu gibi inme benzeri klinikler ile akut veya subakut olarak ortaya çıkabileceği tanımlanmıştır. Kemoterapi alan çocuklarda nörolojik bozukluğun ve mental durum değişikliklerinin nörolojik, onkolojik ve hematolojik pek çok etiyojisi vardır. MTX ilişkili inmenin ayırt edilmesi klinisyenler açısından zor olabilmektedir. MTX ilişkili inmeler; vasküler inmelerden farklı olarak müdahalesiz düzelebilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda düşünülmesi önemlidir. Hastanemizde 2006-2021 yılları arasında takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. MTX'e bağlı akut nörotoksisite gelişen hastalar incelendi.

Toplam sekiz vaka tespit edildi. Hastaların altısı erkek, ikisi kızdı. Yaş aralığı 10-17 yaş idi. Hastaların tamamı ALL-IC BFM 2009'a göre tedavi protokolü almaktaydı. Hasta tanılarının altısı B-ALL (3 HR, 3 IR), ikisi T-ALL (2 IR) idi. Hastaların hiçbirinin merkezi sinir sistemi tutulumu yoktu. MTX ilişkili inme altı hastada protokol II (reindüksiyon) veya hemen arkasından, iki hastada protokol M (konsolidasyon) sırasında gerçekleşti. Hastaların tamamı on gün içerisinde İT MTX tedavisi aldı (2-10 gün). İki hasta aynı zamanda on gün içerisinde yüksek doz MTX de aldı. Hastaların kliniği güç kayıpları, konuşma bozuklukları ve fasiyal paraliziler şeklindeydi. Hiçbir hastanın d-dimer ve koagülasyon parametrelerinde patoloji yoktu. Hastaların en kısa 24 saat, en geç ise 72 saat içinde semptomları gerilemeye başladı. Hastaların tamamı düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi ve destek tedavilerini aldı; bir hastada deksametazon tedaviye eklendi. DMAH tedavisi bulgular düzenlene kadar devam edildi. Semptom süreleri 10-24 gün arasında değişmekteydi. Bir hasta hariç hastaların inme sonrasındaki İT MTX tedavilerine devam edildi. Devam edilmeyen hasta risk grubu nedeniyle profilaktik radyoterapi aldı. Bir hastanın sonraki İT tedavilerinde şikayeti tekrar etti. Ancak saatler içinde kendiliğinden geriledi; geri kalan tedavilerini sorunsuz aldı. Hastaların yapılan görüntülemelerinden bazılarında unilateral daha belirgin olsa da bilateral sentrum semiovale düzeyinde difüzyon kısıtlamaları mevcuttu. Bir hasta sepsis nedeniyle olaydan beş ay sonra kaybedildi. Diğer hastaların takipleri halen devam etmektedir (10-109 ay). Hastalarda herhangi bir kalıcı nörolojik değişiklik mevcut değildir.

Hastalarımızın tamamı iskemik atak şeklinde yönetilmiş ve takip edilmiştir. Yine bu nedenle DMAH tedavisi verilmiştir. Ancak hasta grubu göz önüne alındığında müdahalesiz düzelme de mümkündür. Farklı çalışmalar dekstrametorfan, aminofilin ve bazı nöroprotektif ilaçların iyileşme sürecini hızlandırdığı için önermişlerdir. Nörolojik semptomlar düzeldikten sonra İT MTX'lere devam etmek mümkündür. Kar-zarar oranı göz önünde bulundurularak tedavinin devamı düşünülmelidir. Görüntülemelerde enfarkt alanları birden fazla lezyona neden olabilse de MTX ilişkili inmelerde daha çok bilateral semiovalede ayna görüntüler görüldüğü belirtilmiştir. Yine d-dimer ve koagülasyon parametrelerinin normal saptanması MTX ilişkili inmeler için ayırt edici olabilir. Bu konudaki farkındalığın artırılması bu hastalara serebrovasküler olay gibi yaklaşılmasının önüne geçecek ve inme tedavisinin olası zararlı etkilerinin engellenmesinde yardımcı olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: akut lenfoblastik lösemi, metotrekast, nörotoksisite, inme

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-34

T- HÜCRELİ AKUT LENFOBlastİK LÖSEMİ HASTASINDA TESTİKÜLER GERM HÜCRELİ TÜMÖR OLGUSU

ÇETİN TİMUR¹, MUSTAFA ASIM YÖRÜK², NEVİN YALMAN¹, FATMA TÜLİN ŞİMŞEK³, ASLIHAN DAĞDEVİREN ERCAN³

¹YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ İHTİSAS HASTANESİ PEDIATRİK KİT ÜNİTESİ

²YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ İHTİSAS HASTANESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ- ONKOLOJİ BÖLÜMÜ

³YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

GİRİŞ: Risk odaklı tedavilerin ve destekleyici bakımın gelişmesiyle çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde (ALL) 5-yıllık sağ kalım oranları gelişmiş ülkelerde %90'ın üstüne çıkmıştır¹. Testisler kan-testis bariyerinin sistemik tedavinin etkisini azaltmasıyla farmakolojik sığınağı olarak kabul edilmiştir². Doppler ultrasonografi testis tutulumunu göstermede ve hidrosel, varikosel, ekstraparatestiküler kitle ve torsiyon gibi diğer nedenleri değerlendirmede çok yararlıdır³.

15 yaş altındaki çocuklarda testis tümörleri nadir olup tüm çocukluk kanserlerinin %2-4'ünü oluşturur^{4,5}. En sık olarak yenidoğan ve puberte döneminde görülürler. Dokuz yaş üstünde sıklığın artması pubertede artan hormonlara bağlıdır. Germ hücreli tümörlerin sıklığı bu yaştan sonra artarken daha küçük çocuklarda benign tümörler sıktır⁶. Testiküler germ hücreli tümörlerin tanısı fizik muayene, ultrasonografi, MRI, serum tümör belirteçlerinin ölçümü ve patolojik inceleme ile konur. T-hücreli ALL nedeniyle idame tedavisi almakta olan hastada sağ testiste mikst germ hücreli tümör ortaya çıkan bir olgu sunuyoruz.

OLGU: 20 yaşında erkek hasta. 17 11/12 yaşındayken T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı aldı. Muayenede sağ ön servikal 1x1 cm lenfadenomegali mevcuttu. Karaciğer 3 cm, dalak 2 cm palpabldı. Bilateral testisler skrotumda palpabl, ele gelen kitle yoktu.

Tüm batin ultrasonografisinde hepatosplenomegali vardı. Skrotal ultrasonografide sağ testis alt pol posteriorde yaklaşık 6 mm uzunluğundaki lineer şekli almış punktat ekojeniteler izlenmiştir. Sol testis alt zon posterolateral kesimde dağınık yerleşimli çok sayıda punktat ekojenite izlenmiştir. İntraparankimal eko farklılığı oluşturan kitlesel lezyon saptanmadı. Beyin MR ve akciğer grafileri normaldi. Beyin omurilik sıvısında hücre yoktu. Kemik iliği aspirasyonunda %92 blast mevcuttu. Flow sitometri bulguları T-ALL ile uyumluydu. Risk grubu MRG idi. Hastaya ALL-IC BFM 2009 protokolü başlandı.

Tedavinin 23. ayında (idame tedavi devam etmekte iken) kontrol muayenesinde sağ testiste kitle gelişmesi üzerine hasta testis relaps ALL ön tanısıyla yatırılarak kemik iliği incelemesi, testis USG yapıldı. Kemik iliği tutulumu saptanmayan hastada sağ testis içerisinde 38.5 x 27.9 mm boyutunda, içinde dejenerik kistik oluşumları olan, yine içerisinde kaba kalsifikasyonları görülen ve etrafında halosu izlenen izoekoik yapıda solid kitle saptandı. Hastada izole testis nüksü düşünülerek sağ testis orşiektomi ve sol testis biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucunda sağ testisteki kitle patolojisi mikst germ hücreli tümör tanısı aldı. Sol testis biyopsi sonucu ise sertoli cell only olarak geldi. Hasta 1 kür Bleomisin+Etoposid+Sisplatin (BEP) protokolü aldı.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Çocuklarda ekstraparatestiküler ALL nüksleri testis ve daha nadir olarak epididimde meydana gelmektedir. Hastamızda da sağ testiste gerek muayenede ağrısız ele gelen sert kitle varlığı ve gerekse de skrotal US incelemede benzer yapının varlığı hastanın da T-ALL tanısıyla tedavi almakta olması testis nüksünü düşündürmüştür. Ancak yapılan biyopsi sonucunda testisin mikst germ hücreli tümörü tanısını alarak takip ve tedavisi yapılmıştır. Hasta halen testis tümörü ve ALL açısından tam remisyondadır. ALL hasta takiplerinde testislerde ele gelen kitle ilk planda lösemik infiltrasyonu düşündürmekle birlikte testis tümörleri de akla gelmelidir. Nadir bir olgu olması nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

ANAHTAR KELİMELER: akut lenfoblastik lösemi, germ hücreli tümör, testis tümörü

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-35

RELAPS/REFRAKTER AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI İKİ OLGUDA BLINATUMOMAB DENEYİMİ

BEGÜM ŞİRİN KOÇ, FUNDA TEKKEŞİN, SELİME AYDOĞDU, SUAR ÇAKI KILIÇ

SBÜ ÜMRANIYE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ KLİNİĞİ

GİRİŞ: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağında en sık, tedavi başarısı en yüksek lösemidir. Hastaların %85'inden fazlası konvansiyonel kemoterapi protokolleri ile relaps olmadan yaşar, %15-20'si relaps yapar. İlk relapsta tedavi başarısı %50 iken, remisyona girmeyen ya da çok sayıda relaps yapanlarda konvansiyonel kurtarma tedavileri ile yaşam şansı çok düşüktür. Blinatumomab, B hücrelerinde CD19'a ve T hücrelerinde CD3'e bağlanan bispesifik bir T hücresi bağlayıcı (BiTE®) moleküldür. Relaps/refrakter ALL hastalarında, allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) öncesi köprü tedavisi olarak önerilmektedir. Bu çalışmada relaps/refrakter ALL tanısıyla takip edilen 2 olguda Blinatumomab deneyimimiz sunuldu.

OLGU1: 8 yaşında erkek hasta, 2 yıl önce CALLA (+) B ALL tanısıyla ALLIC BFM 2009 protokolü orta risk grubunda tedavi edildi. İdame sırasında izole kemik iliği relapsı saptandı. İlk tanıdan 17 ay sonra relaps yapan hasta "çok erken, kemik iliği relapsı" olarak kabul edildi, "ALL-IC 2016, ALL 1st relaps" protokolüne göre yüksek risk grubunda indüksiyon tedavisi verildi. İndüksiyon sonunda kemik iliğinde %50 blast saptandı. Remisyonda olmayan hastaya 2.indüksiyon başlandı ve remisyon sağlandığında allojeneik HKHN yapılması planlandı. İnvaziv fungal enfeksiyon gelişmedi. Kök hücre donörü olarak, HLA tam uyumlu kardeşi (MSD) mevcuttu. İkinci indüksiyon sonunda morfolojik remisyon sağlandı, moleküler tam remisyon yoktu. Akım sitometri yöntemi ile bakılan minimal rezidüel hastalık (MRD) >%0.1 saptandı. Relaps/refrakter hastalık nedeniyle Blinatumomab tedavisine geçildi, 28 gün boyunca devamlı infüzyonla uygulandı. Konvulsiyon öyküsü nedeniyle levitirasetam profilaksisi verildi. Blinatumomab tedavisi sırasında transfüzyon ihtiyacı azaldı, tam kan sayımı normaldi. Ateş, enfeksiyon olmadı, nörotoksite, karaciğer, böbrek fonksiyon bozukluğu gözlenmedi. Bir kür Blinatumomab ile morfolojik ve moleküler tam remisyon sağlandı. Blinatumomab bitiminden 2 hafta sonra MSD kaynaklı periferik kök hücre ile HKHN yapıldı. Nakil sonrası 15.günde nötrofil ve trombosit engraftmanı olan ve kimerizm %95,5 saptanan hasta tabucu edildi. Nakil sonrası 47. Günde olan hastanın 1. Ay kontrol kemik iliği remisyonda, MRD negatif, GVHD bulgusu yoktur.

OLGU2: 3 yaşında erkek hasta, bir yıl önce pre-B ALL tanısıyla yatırıldı. ALLIC BFM 2009 protokolüne göre 8.gün steroid yanıtı iyi, 15.gün MRD yüksek (%12) ve 33.gün kemik iliği M3 (%26 blast) saptandı. Yüksek risk grubunda HR bloklarından sonra morfolojik ve moleküler remisyonda olan hastaya MSD kaynaklı allojeneik HKHN yapıldı ve 1.ayda kimerizm %100 idi. Nakilden sonra 90.günde izole kemik iliği relapsı saptandı ve kimerizm %0 idi. Bir kür FLAG-IDA sonrası morfolojik remisyonda iken 2.kür FLAG sonrası kemik iliği relapsı oldu. MSS tutulumu yoktu, invaziv fungal enfeksiyon saptanmadı. Akraba dışı donörü olan hastaya blinatumomab başlandı. İnfüzyonun 4.gününde karaciğer enzimlerinin 15 kat yükseldi tedaviye ara verildi, <5 kat olduğunda başlandı. Blinatumomab sırasında transfüzyon ihtiyacı ve nötropeni devam etti. Bir kür sonunda kemik iliğinde %95 blast saptandı. Tedaviye yanıtız kabul edildi. İnotuzumab ozogamisın tedavisi planlandı. İlaç temin edilinceye kadar klofarabin içeren kür verilmesine karar verilen hastanın tedavisi devam etmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Erişkinlerde relaps/refrakter ALL 'de Blinatumomab ile %78 moleküler, ilk pediatrik çalışma olan RIALTO çalışmasında %91,6 oranında moleküler remisyon gösterilmiştir. Bu çalışmalarda Blinatumomab'ın konvansiyonel kemoterapilere göre daha etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir. Deneyimize göre infüzyon süresince iyilik hali ve tam kan sayımının normal seyretmesi remisyonun habercisi olmuş, remisyon sağlayamadığımız hastada organomegali ve transfüzyon ihtiyacı devam etmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: lösemi, çocuk, relaps, refrakter, blinatumomab

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-36

AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN NADİR BİR KOMPLİKASYON: UNİLATERAL VOKAL KORD PARALİZİSİ

BEGÜM ŞİRİN KOÇ, FUNDA TEKKEŞİN, SELİME AYDOĞDU, SUAR ÇAKI KILIÇ

SBÜ ÜMRANİYE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ KLİNİĞİ

GİRİŞ: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi sırasında tedaviye bağlı akut komplikasyonlar yaygın olarak görülmektedir. Yan etkilerin başında kemik iliği baskılanmasına bağlı febril nötropeni ve ağır mukozite bağlı beslenme sorunları gelmektedir. Bunların dışında bazı kemoterapi ajanlarına bağlı spesifik yan etkiler bulunmaktadır. Özellikle vinkristine bağlı yan etkilerden ekstremitelerde güçsüzlük, uyuşma, karıncalanma, düşük ayak gibi periferik nöropatiler ve paralitik ileus sık görülürken, vokal kord paralizisi nadir görülen bir komplikasyondur. Vokal kord paralizisi, ses kısıklığı ve beslenme sırasında öksürme, boğulma gibi semptomlar ile kendini gösterir. Biz de vinkristine bağlı unilateral vokal kord paralizisi geliştiğini düşündüğümüz olgumuzu sunmak istedik.

OLGU: 3 yaşında erkek hasta iki aydır devam eden karın ağrısı şikayetiyle getirildi. Fizik muayenesinde hepatosplenomegali ve servikal lenfadenopatiler mevcuttu. Tam kan sayımında lökopenisi (beyaz küre sayısı: 3900/mm³) vardı. Kemik iliği incelemesi ALL ile uyumlu idi. ALLIC BFM-2009 tedavi protokolü başlandı. 8. gün steroid yanıtı (mutlak blast sayısı <1000/mm³) iyiydi. Hasta standard risk grubu ALL tedavisi almaktaydı. Protokol I faz 1'in 29.gününde vinkristin + daunorubisin tedavisinden sonra ses kısıklığı semptomu başladı. Hastaneye uyum problemi halen devam ettiğinden yüksek sesli ağlamaları nedeniyle sesinin kısalmış olduğu düşünülerek tedavisine devam edildi. Protokol I faz 2 tedavisini ayaktan tedavi ünitesinde tamamladı. Protokol M başında tekrar yatırıldı. Hastanın ses kısıklığının yaklaşık 2 aydır düzelmediği, stridor ve yutma disfonksiyonun da eşlik ettiği görüldü. Son birkaç haftadır katı gıdaları yutmakta zorluk yaşadığı öğrenildi. Kulak burun boğaz uzmanı tarafından yapılan laringoskopik muayenede tek taraflı vokal kord paralizisi saptandı. Hastanın vokal kord paralizisinin, daha önce almış olduğu iki doz vinkristin tedavisine bağlı geliştiği düşünüldü. En son aldığı vinkristin dozu üzerinden 2 ay geçtiği için hasta kendiliğinden iyileşmeye bırakıldı. Hastanın izleminde ses kısıklığı için ekstra tedavi uygulanmadı, ses kısıklığının tamamen düzelmesi yaklaşık 100 gün sürdü. Protokol II faz 1 tedavisindeki vinkristin dozları değişiklik yapılmadan uygulandı. Hastanın vokal kord paralizisi tekrarlamadı.

TARTIŞMA: Ses kısıklığı çocukluk çağında sık görülen bir semptomdur. En sık nedenleri arasında yüksek sesle bağırma/ağlama ve üst solunum yolu enfeksiyonları gelmektedir. Vinkristin nöropatisine bağlı ses kısıklığı ise, vinkristin tedavisi alanların %1,3'ünde görülen nadir bir komplikasyondur. ALL ya da başka bir tanı nedeniyle tedavisinde vinkristin bulunan hastalarda ses kısıklığı geliştiğinde vinkristine nöropatisine bağlı vokal kord paralizisi akılda bulundurulmalıdır. Bu hastada ancak yutma disfonksiyonu gibi bir semptom ilave olduğunda ses kısıklığını araştırmaya başladık ve vokal kordların incelenmesi semptomların başlangıcından yaklaşık 2 ay sonra yapılabildi. Vinkristin nöropatisinde, piridoksin ve piridostigmin desteğinin semptomların giderilmesinde akut dönemde (ilk 1-2 hafta) daha etkili olduğu bildirilmekte beraber spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bu hastada vinkristine maruziyetinin üzerinden bir aydan uzun süre geçmiş olduğu için ek tedavi düşünülmedi, kendi haline bırakıldığında tam iyileşmenin üç aylık zaman diliminde gerçekleştiği görüldü.

SONUÇ: Vinkristine tedavisi almakta olan tüm çocuklarda ses kısıklığı geliştiğinde erken dönemde laringoskopi muayenesi ile vokal kordların incelenmesini önermekteyiz. Vinkristin ilişkili unilateral veya bilateral vokal kord paralizisi saptandığında ilaç doz değişikliği ve B6 vitamin desteği yapılarak iyileşme sürecine katkı sağlanabilir. Literatürde vinkristine bağlı bilateral vokal paralizisi gelişen vakalar da bildirildiğinde nadir ama ciddi bir komplikasyon olarak akılda tutulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: lösemi, komplikasyon, vinkristin, ses kısıklığı

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-37

COVID-19 İLİŞKİLİ MUKORMİKÖZİS VE HEMAFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOZİS İLE PREZENTE JUVENİL MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ OLGUSU

KÜBRA ASLAN¹, HATİCE BEYZA AKKAN³, FIRAT ÖZÇELİK⁴, KEREM KÖKOĞLU⁵, ALPER ÖZCAN³, CAN ACIPAYAM⁶, AYŞENUR KISAARSLAN⁷, BENHUR ŞİRVAN ÇETİN⁸, ÖZLEM CANÖZ⁹, MUNİS DÜNDAR⁴, HALİT CANATAN², EKREM ÜNAL¹⁰

¹ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI, KAYSERİ

²ERCİYES ÜNİVERSİTESİ BETÜL-ZİYA EREN GENOM VE KÖK HÜCRE MERKEZİ, KAYSERİ

³ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİM DALI, KAYSERİ

⁴ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, KAYSERİ

⁵ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, KAYSERİ

⁶SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, KAHRAMANMARAŞ

⁷ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK ROMATOLOJİ BİLİM DALI, KAYSERİ

⁸ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ÇOCUK ENFEKSİYÖZ HASTALIKLAR BİLİM DALI, KAYSERİ

⁹ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PATOLOJİ ANABİLİM DALI, KAYSERİ

¹⁰ERCİYES ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, KAN BANKACILIĞI VE TRANSFÜZYON TIBBİ ANABİLİM DALI, KAYSERİ

GİRİŞ: Juvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML) deri döküntüsü, splenomegali, anemi, granülosit ve monositlerin aşırı proliferasyonu ile karakterize çocukluk çağının nadir kanserlerinden biridir. *PTPN11* geninin mutasyonu bu hastalıkta sıklıkla görülür. Myeloid öncüller GMCSF gibi sitokinlere aşırı duyarlıdır. Ailesel olmayan sekonder hemafagositik lenfohistiyozis (HLH) enfeksiyonlara veya başka çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmakta ve şiddetli sitokin salınımına neden olmaktadır. Mukormikozis COVID-19 enfeksiyonu ve hematolojik malignitelere sıklıkla görülebilmektedir.

AMAÇ: Bu çalışmada COVID-19 ilişkili mukormikozis ve HLH saptanan *PTPN11* geninde somatik mutasyona sahip pediatrik JMML olgusunun sunulması amaçlandı. Metod Hastanın fenotipine neden olan mutasyonu anlayabilmek için tüm ekzom sekanslama yapıldı. HLH tanısı ise kemik iliği aspirasyonu yapılarak koyulmuştur. Ayrıca hastanın NK hücrelerinin öldürme yeteneğini ölçmek için K562 hedef hücreleri kullanılarak Flow Sitometrik Sitotoksitate deneyi yapıldı. Hasta nasal enfeksiyondan dolayı debritleme operasyon geçirdi ve ameliyat ile çıkarılan nasal dokuları patolojik ve mikolojik olarak incelendi.

BULGULAR: 4 yaşındaki kız hastada sitopeni (Hemoglobin:7,8 gr/dl, Platelet:14000/mm³ Lökosit:6450/mm³ Lenfosit:3170/mm³, Mutlak Nötrofil Sayısı: 650/mm³ CD3: 2044 cells/cm², CD4: 912 cells/cm², CD8:1091 cells/cm², CD16/56:240.9 cells/cm², CD19:1335 cells/cm² CD4/CD8: 40/57, IgA:107 mg/dl, IgM:101 mg/dl, IgG:1452 mg/dl, IgM: 46.5 mg/dl) hepato-splenomegali ve düşmeyen ateş sonucu COVID-19 testi pozitif saptandı. Kemik iliği aspirasyon incelemesi ve NK hücre öldürmesi ile sekonder HLH ile uyumlu idi. Yapılan tüm ekzom sekanslamada *PTPN11* geninde missense variant c.226G>C (p. Glu76Gln) (NM_001330437) saptandı. Hastanın yüzünde ve burnunda meydana gelen şişlik ve morluklar incelendiğinde invaziv mantar enfeksiyonu düşünüldü. Kulak burun boğaz servisi tarafından yapılan operasyonda alınan dokuların patolojik olarak incelenmesinde hif saptandı. Kültürde mukormikozis doğrulandı. Mukormikozis tedavisi için amfoterisin B ve posakanazol uygulandı.

SONUÇ: Yaptığımız literatür çalışmalarında mukormikozis ve HLH ile karakterize JMML olgusu bulunamamıştır. Olgunun literatüre kazandırılması ile çocukluk çağında ölümlere sebep olabilen JMML tanısı ve tedavisine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: JMML, Sekonder Hemafagositik Lenfohistiyozis, Mukor, Zygomikozis, Covid-19, *PTPN11* mutation

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-38

DOCK8 EKSİKLİĞİ NEDENİYLE İZLENEN BİR HASTADA AKUT MYELOİD LÖSEMİNİN BAŞARILI TEDAVİSİ

FATMA TUBA YILDIRIM, DİLEK GÜRLEK GÖKÇEBAY, ÖZLEM ARMAN BİLİR, TURAN BAYHAN, NEŞE YARALI, İKBAL OK BOZKAYA, NAMIK YAŞAR ÖZBEK

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ, ANKARA

GİRİŞ: Dedicator of Cytokinesis 8 (DOCK8) eksikliği, humoral ve hüresel immünitede kombine bir defekt ile karakterize otozomal resesif bir immün yetmezlik sendromudur. DOCK8 eksikliğinin semptomları arasında egzama, tekrarlayan stafilokokal cilt apseleri, sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, kandidiyazis, yüksek serum IgE seviyeleri ve hipereozinofili bulunur. Hastalık otozomal resesif Hiper IgE Sendromlu hastalarda tanımlanmış olup diğer klinik özelliklerin yanında skuamöz hücreli karsinom ve lenfoma gibi malignitelere yatkınlık görülebilmektedir.

OLGU SUNUMU: Miadında 3075 gr sezeryan ile doğan hastanın 35 günlükken yüzünde döküntüleri başlamış, 45 günlükken idrar yolu enfeksiyonu nedeni ile yatışı olmuş. 60 günlükken bilateral inguinal ve umbilikal herni nedeniyle opere olmuş, dört aylıkken pnömoni nedeniyle hastanede yatarak tedavi almış. Anne baba 1.derece kuzen, annenin intrauterin altı haftalıkken bir abortus hikayesi mevcut, diğer iki çocuk 16 ve 12 yaşında sağ sağlıklıydı. Halasının üç çocuğunda DOCK8 eksikliği tanısı olup ikisi bu nedenle kaybedilmiş, biri kemik iliği transplantasyonu sonrası sağ sağlıklıydı.

Hasta ilk kez altı aylıkken immünoloji bölümünde değerlendirildiğinde, saçlı deride seboraik dermatit, yanaklarda ve boyunda daha belirgin kuruluk ve yanaklarda püstüler ekzamatöz lezyonları vardı. Absolu eozinofil sayısı 500-1000/μL arası seyrediyordu. Hastadan gönderilen kromozom mikrodizin analizinde 9 nolu kromozomun p24.3 bölgesinde 273.2 KB büyüklüğünde homozigot delesyon saptandı, delesyon olan bölge DOCK8 geninin 1-6. ekzonlarını içermektedir. DOCK8 eksikliği tanısı alan hastanın 6 aya kadar tüm aşuları düzenli yapılmış ve BCG skarı mevcuttu. Hastaya izoniazid ve rifampisin profilaksisi başlandı. Anne ile HLA 10/10 uyumlu olan hastaya kemik iliği transplantasyonu planlandı. Hazırlık tetkikleri yapılırken santral hipotiroidisi saptanan hastaya L-tiroksin tedavisi başlandı. Bu süreçte tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları nedeniyle trimetoprim sulfometoksazol profilaksisi başlandı. 14 aylıkken bisitopenisi gelişen hastanın periferik yaymasında %6 immatur mononükleer hücreler görülmesi üzerine yapılan kemik iliği aspirasyonunda % 43 oranında myeloid vasıfta, iri, az granüllü, bazıları blebli blastları görüldü. Flow sitometri sonucu CD117(+), CD33(+), CD7(+), CD38(+), CD56(+), CD42a(+), CD61(-) %10 oranında blastik popülasyon saptandı. Hastaya AML M7 tanısı ile AML BFM 2013 protokolü başlandı. Santral sinir sistemi tutulumu olmayan hastanın yapılan genetik tetkiklerinde kromozom analizi 46XX, WT1 pozitif, CEPBA geninde c.584_589delACCCGC (p.His195_Pro196del) varyantı heterozigot olarak tespit edilmiş olup klinik önemi bilinmeyen varyant olarak sınıflandırıldı. Hasta induksiyon kemoterapisi sonunda remisyona girdi. 4 kür kemoterapi sonrası anneden allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapıldı. KİT sonrası 8. ayını tamamlayan hastanın sağ sağlıklı takibi devam etmektedir.

TARTIŞMA: DOCK8 eksikliği genellikle yaşamın ilk aylarından ortaya çıkan, egzama, tekrarlayan solunum yolu ve büyük ölçüde cildi etkileyen viral enfeksiyonlarla ve artmış malignite riski ile karakterize bir kombine immün yetmezliktir. DOCK8 eksikliğinin neden olduğu immün defektler kanser riskinde artışa yol açar ve hastaların %17'sini etkiler. Maligniteler, Human Papillomavirus enfeksiyonu ile ilişkili skuamöz hücreli karsinomlar, EBV ilişkili düz kas tümörleri ve lenfomalar gibi tipik olarak viral kaynaklı olmakla beraber, mikrokistik adneksiyal karsinom ve hızlı ilerleyen kutanöz T hücreli lenfoma gibi viral enfeksiyonlarla ilişkili olmayan kanserler de bildirilmiştir. Hastalarda hematolojik maligniteler arasında akut myeloblastik lösemi ilk kez 2017'de kemik iliği transplantasyonu sonrası takipte kaybedilen bir vaka olarak bildirilmiştir. İmmün yetmezliğe yol açan bu hastalıkta hematolojik malignitelerin engellenmesi için mümkün olduğunca erken KİT yapılması hayat kurtarıcı olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: DOCK8 eksikliği, Akut Myeloid Lösemi, Kemik İliği Transplantasyonu

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-39

AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİLİ DÜŞÜK VE ORTA GELİRLİ ÇOCUKLARIN TEDAVİSİNDE DEĞİŞTİRİLMİŞ JUDE TOTAL THERAPY XV PROTOKOLÜNÜN SONUÇLARI: MARMARA DENEYİMİ

BARIŞ YILMAZ, AHMET KOÇ, ÖMER DOĞRU, BURCU TUFAN TAŞ, RABİA EMEL ŞENAY

MARMARA ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD ÇOCUK HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ BD

AMAÇ: Son yıllarda, yoğun çok ajanlı kemoterapötik rejimler ve risk ayarlı tedavi ile çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde (ALL) çok iyi sonuçlar elde edilmiştir. St Jude Total Therapy Study XV, riske yönelik tedaviye rehberlik etmek için remisyon indüksiyon tedavisi sırasında ve sonrasında MRD düzeylerini prospektif olarak kullanan ilk klinik çalışmadır. Ayrıca protokolda ek üçlü intratekal tedaviler bulunmakta ve radyoterapi tedavi protokolünden çıkarılmıştır. ALL hastalarımızın çoğu alt ve orta gelir grubundan oluşmaktadır. Total Therapy XV protokolünü kullandık ve bu çalışmada merkezimizin sonuçlarını sunmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD: Çalışmamıza Ocak 2011- Aralık 2018 tarihleri arasında modifiye St Jude Total Therapy XV (Total XV) protokolü ile tedavi edilen 115 yeni tanı almış 1-18 yaş arasındaki ALL hastaları (70'i erkek [%61] ve 45'i kadındı [%39]) dahil edildi.

SONUÇLAR: Ortalama tanı yaşı 5,97±3,96 yıl idi. Yüz üç (%89.6) çocukta B-hücresi fenotipi, 12'sinde (%10.4) T-hücresi fenotipi vardı. Risk sınıflandırma kriterlerine göre 32 (%27.8) çocuk düşük riskli (LR), 63 (%54.8) çocuk standart risk (SR) ve 20 (%17.4) çocuk yüksek riskli (HR) olarak sınıflandırıldı. Üç (%2.6) çocuk, remisyon değerlendirme tarihinden önce, indüksiyon döneminde öldü. Remisyon indüksiyonu dönemini tamamlayan ve indüksiyon dönemi sonunda kemik iliği incelenebilen hastaların (n=112, %97.4) tamamı remisyondaydı. Medyan takip süresi 76 aydı. Hastaların üçünde (%2.6) kemik iliği nüksü ve bir hastada (%0.87) izole MSS nüksü görüldü. Hastaların 19'u (%86) enfeksiyon ve enfeksiyona bağlı komplikasyonlar, bir hasta (%5a) ilerleyici hastalık ve iki hasta (%9) HSCT komplikasyonları nedeniyle öldü. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 5 yıllık OS %80 ve EFS %78.3 idi. 5 yıllık OS ve EFS erkeklerde %84.3 ve 82.9%, kızlarda %73.3 ve 71.1% idi. 5 yıllık OS ve EFS oranları LR, SR ve HR grupları için sırasıyla (%78.1, %81), (%80, %75.9) ve (%79.4, %78.3) idi.

Sonuçlarımız, Total XV tedavi protokolünün düşük ve orta gelirli popülasyonlardan gelen hastalarda da başarıyla kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak bulaşıcı hastalıklardan hasta kayıplarının yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalı ve bulaşıcı hastalıklara karşı koruyucu önlemler artırılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Akut Lenfoblastik Lösemi, ALL, Mortalite, St Jude Total Terapi XV

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-40

DAUNORUBİSİNE BAĞLI PALMAR ERİTEM GELİŞEN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OLGUSU

EMRE ÇAPKINOĞLU, ALİ FETTAH, AZİZE CEREN KILCI, ŞULE YEŞİL, ŞEYMA ÜNÜVAR GÖK, BURÇAK KURUCU, NERGİZ ÖNER, MELDA BERBER HAMAMCI, GÜRSES ŞAHİN

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR. SAMİ ULUS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BÖLÜMÜ, ANKARA

AMAÇ: Kemoterapi ajanları ve moleküler hedef tedavileri geniş ölçekte bir dizi cilt toksisitesi ile ilişkilidir. Toksisitenin çeşitliliğine rağmen altta yatan patogenezele ilgili bilgiler sınırlıdır. Palmoplantar eritrodisestezi, el-ayak sendromu veya Burgdorf reaksiyonu olarak da bilinen akral eritem, klasik kemoterapötik ajanlar ve yeni moleküler hedef tedaviler ile oluşan el ayası ve ayak tabanlarının yoğun ağrılı eritemi ile karakterli vezikül ve büllere ilerleyebilen bir reaksiyondur. Biz burada akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı ve daunorubisin ilişkili akral eritem gelişen bir olgumuzu sunduk.

OLGU: Bilinen hastalığı olmayan 2 yaş 8 aylık erkek hasta her iki dizinde ağrı ve yürüyememe şikâyeti ile acil polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde önemli bir özellik bulunmayan hastanın 2 ay önce boğaz enfeksiyonu nedeniyle antibiyotik kullandığı öğrenildi. Hastanın soygeçmişinde anne baba arası 3. derece akrabalık mevcuttu. Hastanın fizik muayenesinde antajik yürüyüş dışında patolojik bulgu yoktu. Alt ekstremitte kemik grafilerinde patolojik bulgu görülmeyen hastanın laboratuvar incelemesinde lökositoz, trombositopeni, hiperfosfatemi, LDH ve akut faz reaktanları yüksekliği saptandı. Periferik yayma incelemesinde %72 oranında blastik hücre saptanan hastanın kemik iliği incelemesinde %90 oranında lenfoblast benzeri blastik hücreler görüldü. Flow sitometri değerlendirmesi Pre-B ALL olarak sonuçlanan hastanın ilk tanı genetik tetkiklerinde t(9;22), t(12;21), t(1,19) ve t(4;11) PCR testleri negatif saptandı, kromozom analizinde metafaz elde edilemedi. ALL-IC BFM 2009 tedavi protokolü başlanan hastanın beyin omurilik sıvısı incelemesinde tutulum yoktu. Beyaz küre yüksekliği nedeniyle orta risk grubunda yer alan hastanın 8. gün absolu blast sayısı <1000/µL olarak saptandı ve risk grubu değişmedi. ALL-IC BFM protokol 1A tedavisinin 22. Gününde aldığı daunorubisin tedavisi sonrası hastanın ellerinde maküler hiperemik lezyonları gelişti, ayaklarında ise lezyon yoktu (Resim 1-2). Ağrı, soyulma veya ödem bulunmayan hastada kemoterapi ilişkili 1. derece akral eritem düşünüldü. Hastanın tedavisine kontrollü bir şekilde devam edildi, lezyonlarda ilerleme görülmedi.

SONUÇ: Akral eritem kemoterapötik ajanlarla doz bağımlı gelişen ve ilacın pik plazma konsantrasyonu ve kümülatif dozu ile belirlenen bir reaksiyondur. Histopatoloji bulguları yüksek konsantrasyonlardaki kemoterapötik ajanların, ekstremitelerin epidermis tabakasına direk toksik etkisini göstermektedir. En çok sorumlu tutulan ajanlar doksorubisin, 5-florourasil, sitarabin ve dosetakseldir. Ayrıca metotreksat, vinorelbin, gempitabin, siklofosamid, bleomisin, cisplatin, etoposid ve kapesitabin gibi diğer kemoterapötik ajanlar da bu sendroma sebep olabilir. Kemoterapi alan bir hastada el ve ayakların ağrılı kırmızı şişliği tanıyı akla getirmelidir. Kemik iliği nakil hastalarında da görülebilen bu durumun klinik ve histolojik özellikleri graft versus host hastalığının cilt bulgularına benzeyebilir. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü derecelendirme sistemine göre, 1. derece reaksiyonda minimal cilt reaksiyonları ve eritem gibi ağrısız dermatit bulguları görülürken, 2. derece reaksiyonda fonksiyon kaybına yol açmayan soyulma, büller, kanama ve ödem gibi cilt bulguları veya ağrı bulunur, 3. derece reaksiyonda ise fonksiyon kaybı gelişen ağrılı cilt değişiklikleri veya ülseratif dermatit bulguları görülür. Tedavinin ana ilkesi ilacın kesilmesi ile birlikte ağrı ve ödemin azaltılması ve süperenfeksiyonun önlenmesi amacıyla yapılan semptomatik tedavidir. Semptomatik tedavide yara bakımı, alkol içermeyen merhemler, elevasyon ve ağrı tedavisi ön plandadır. İyileşme etkilenmiş alanların yüzeysel deskuamasyonu ile gerçekleşir. İlaç kesilemez veya diğer bir kanser ilacı ile değiştirilemezse kemoterapi doz modifikasyonu veya azaltılması gereklidir. Sıklıkla ilaç kesiminden sonra 2 ile 4 hafta içinde düzelir.

ANAHTAR KELİMELELER: Akral Eritem, Akut Lenfoblastik Lösemi, Kemoterapi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Resim 1



Bilateral el ayası ve parmak uçlarında izlenen hiperemik lezyonlar

Resim 2



Ayak tabanlarında lezyon mevcut değil

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-41

AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKTA POSTERİOR REVERSİBLE ENSEFALOPATİ SENDROMU

V. HÜLYA ÜZEL¹, BÜŞRA AVINCA², MURAT SÖKER¹

¹DİCLE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ

²DİCLE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

GİRİŞ: Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), ilk kez 1996 yılında tanımlanmış olup, nöbet, baş ağrısı, bulantı, kusma, mental durum değişikliği, görme kaybı ve fokal motor kayıp şeklinde klinik bulgularla seyredilmektedir. Beyin görüntülemesinde pariyetal ve oksipital bölgelerde daha belirgin olan beyin ödemi ile karakterize olup genellikle geri dönüşlü bir durumdur. Etiyolojik nedenler oldukça geniş olup, hipertansif ensefalopati, immünsupresif ve sitotoksik ilaçlar, maligniteler, kollajen vasküler hastalıklar, sepsis ve organ transplantasyonu belli başlı nedenler arasındadır. Bu yazıda Akut lenfoblastik lösemi (ALL) nedeniyle kemoterapi almaktayken PRES gelişen bir olgu sunulmuştur.

OLGU: 6 yaşında, Pre -B-ALL tanısıyla ALL IC BFM 2009 protokolüne göre orta risk (MRG) grubunda tedavi alan hasta Protokol 2 faz 1 bitiminden beş gün sonra baş ağrısı ve anlamsız konuşma şikayetiyle acil servise başvurdu. Bilinci açık olan hastanın arteriyel kan basıncı 150/110 mmHg olarak ölçüldü. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkikleri normal sınırlarda olan hastada akut patolojiler için çekilen beyin bilgisayarlı tomografisinde (BT); sağda oksipitalde sulkuslarda silinmeye yol açan hipodens görünüm izlendi. Takibinde çekilen kontrastlı beyin MRG; bilateral oksipitoparyetalde ve frontalde korteks- beyaz cevherde T2 ve FLAIR görüntülerde hiperintens içerisinde yer yer diffüzyon kısıtlılığı gösteren odaklar bulunan lezyonlar mevcut olup IVKM sonrası alınan görüntülerde bilateral paryetalde ve sol frontaldeki alanlarda kontrast tutulumu gösteren odaklar izlendi. Radyolojik bulgular PRES ile uyumlu olarak değerlendirildi. Klinik ve radyolojik bulgularla hastada PRES düşünüldü. Kliniğe yatırıldı. Hastaya nifedipin başlandı. Takiplerinin 3. gününde şikayetleri geriledi. Bir hafta sonra kemoterapi protokolüne kaldığı yerden başlandı. Bir ay sonraki kranial görüntülemesi normal olarak değerlendirildi. Hastanın antihipertansif ilacı azaltılarak kesildi. Remisyonda olan hasta şu anda idame tedavisine sorunsuz devam etmektedir.

TARTIŞMA: PRES, lösemili hastalarda steroid ve kemoterapötik kullanımına sekonder olarak gelişebilmektedir. Serebrovasküler otoregülasyon bozukluğu sonucu gelişen bu komplikasyonda; uygun antihipertansif, antiepileptik ve destek tedaviyle çoğunlukla hastalar sekelsiz olarak düzelmektedir. Tanı ve tedavide gecikme olması durumunda nörolojik sekel ve ölüm görülebileceği için, erken tanı ve uygun semptomatik tedavi bu hastalara yaklaşımda çok önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: PRES, lösemi, çocuk

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-42

MLL GEN YENİDEN YAPILANMASI OLAN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI ÇOCUK HASTALARDA GEN EKSPRESYONU ANALİZİ VE YENİ TEDAVİ HEDEFLERİNİN BULUNMASI: GEO VERİTABANI VERİLERİNİN BİYOİNFORMATİK YÖNTEMLER İLE ANALİZİ

VOLKAN KÖSE, TURAN BAYHAN

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, ANKARA

GİRİŞ: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağında en sık görülen kanserdir. MLL gen yeniden yapılanması (translokasyon (4;11)) pozitif olan ALL tanılı hastalarda prognoz çok kötüdür. Hastalar remisyona girse dahi hastalığın tekrar riski %21'dir. Bu nedenle bu hasta grubunda yeni tedavi şemalarının geliştirilmesi gereklidir. Günümüzde kanser tedavilerinin geliştirilmesinde kanser hücrelerinin gen ekspresyonu analizi ile hedefler belirlenmektedir. Çalışmamızda GEO veri tabanı kullanılarak MLL gen yeniden yapılanması pozitif olan hastaların diğer lösemilerden farklı olan gen ekspresyonlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

ARAÇ VE YÖNTEM: GEO (Gene Expression Omnibus), NCBI'nın tüm araştırmacıların kullanımına açık olarak sunduğu gen ekspresyon verilerini içeren bir veri tabanıdır. Çalışmada GEO veri tabanında mikrodizin yöntemiyle ALL tanılı hastalarda gen ekspresyonu çalışması yapılmış 145 çalışma içinden MLL gen yeniden yapılanması ve t(12;21) pozitif olan çocuk hastalarda aynı anda ekspresyon analizi yapılmış dört çalışma tespit edildi. Karşılaştırma için t(12;21) pozitif hastaların alınma nedeni hiç bir translokasyonu olmayan hastalarda Philedelphia benzeri ALL'nin dışlanamaması ve t(12;21)'in iyi prognoz göstergesi olan bir translokasyon olmasıydı. Bu çalışmalardaki MLL gen yeniden yapılanması ve t(12;21) pozitif olan hastaların gen ekspresyonu GEOR2 (NCBI'nın R temelli çevrimiçi analiz programı) ile yapıldı. Dört çalışmada MLL gen yapılanması pozitif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p < 0.005$) gen ekspresyonu artmış olan genlerin kesişim kümesi alındı.

SONUÇLAR: GEO veri tabanından GSE17703, GSE26281, GSE47051, GSE79533 seri numaralı dört çalışmanın gen ekspresyon analizi verileri incelendi. Toplamda MLL gen yeniden yapılanması olan 37 hastanın gen ekspresyonu, t(12;21) pozitif olan 139 hastanın gen ekspresyonu ile karşılaştırıldı. Dört çalışmada MLL gen yeniden yapılanması olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde ekspresyonu artmış genlerin ortak kümesi Venny çevrimiçi programı ile değerlendirildiğinde 3837 genin ortak olduğu görüldü (Şekil 1). Elde edilen verilerin yolak analizi WebGestalt çevrimiçi programı ile yapıldığında 10 yolakta istatistiksel olarak anlamlı şekilde gen ekspresyonunun arttığı görüldü ($FRD < 0.05$) (Tablo 1). Bu yollardan ilaçla hedeflenebilecek olanlar incelendiğinde proteozom aktivitesinin MLL gen yeniden yapılanması olan hastalarda anlamlı şekilde arttığı gösterildi.

TARTIŞMA: GEO veri tabanı çevrimiçi olarak tüm araştırmacıların kullanımında olan ve değerli gen ekspresyonu verileri içeren bir veri tabanıdır. Çalışmamızda bu veri tabanının verileri ile MLL gen yeniden yapılanması olan hastaların tedavisinde hedeflenebilecek bir yolak araştırdık ve proteozom aktivitesinin artmış olduğunu gördük. Literatür incelendiğinde ALL'nin bu yüksek riskli tipinde proteozom inhibitörlerinin klinik olarak etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamız bu hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde proteozom inhibitörlerinin kullanılmasının biyolojik bir temeli olabileceğini göstermektedir.

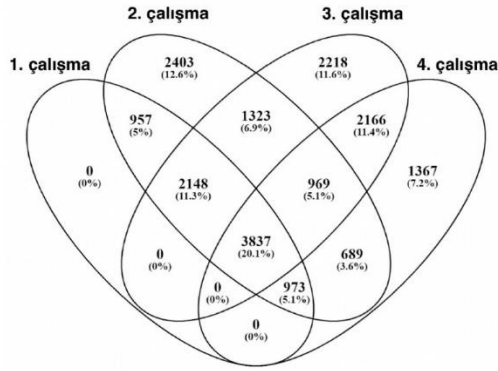
8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

KAYNAKLAR:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE17703>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE26281>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE47051>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE79533>
5. Liu et. al. Proteasome Inhibitors Evoke Latent Tumor Suppression Programs in Pro-B MLL Leukemias Through MLL-AF4. Cancer Cell. 2014 Apr 14;25(4):530-42. doi: 10.1016/j.ccr.2014.03.008.
6. Sun YN, Hu YX, Gao L, Xiao PF, Lu J, Wu SY, Wang M, Shao XJ, Zhou CY, Ling J, Li JQ, Pan J, Gao J, Hu SY. The therapeutic efficacy of pediatric ALL patients with MLL gene rearrangement treated with CCLG-ALL2008 protocol. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Sep;22(18):6020-6029. doi: 10.26355/eurrev_201809_15938. PMID: 30280786.

ANAHTAR KELİMELER: Akut Lenfoblastik Lösemi, Çocuk, MLL, Translokasyon (4;11), Gen Ekspresyonu Analizi, Biyoinformatik

Venny Kümesi



Gen ekspresyonu artan yollar

Gene Seti	Yolak Tanımı	Gen Sayısı	FDR
hsa01100	Metabolik Yolaklar	1305	7.2602e-9
hsa00280	Valin, lözin ve izolözin degradasyonu	48	6.5045e-7
hsa03013	RNA transportu	171	0.0000028675
hsa00071	Yağ asidi degradasyonu	44	0.000017525
hsa00640	Propanoat metabolizması	32	0.000017525
hsa01200	Karbon metabolizması	116	0.000043471
hsa00020	Sitrat siklusu	30	0.00010519
hsa03050	Proteazom	45	0.0011846
hsa01212	Yağ asidi metabolizması	48	0.0011846
hsa00270	Sistein ve metyonin metabolizması	47	0.0023910

FDR; False discovery rate (<0,05 ise anlamlı) RNA; ribonükleik asit

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-43

SEKONDER AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ GELİŞEN İKİ OLGU

AYÇA KOCA YOZGAT, MELEK IŞIK, BURÇİN KURTİPEK, FATMA TUBA YILDIRIM, VOLKAN KÖSE, TURAN BAYHAN, NEŞE YARALI

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI

GİRİŞ: Sekonder akut promyelositik lösemi (APL) nadir görülen, sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında görülen geç ve nadir bir komplikasyondur. Sıklığı yıllar içinde artmakta olup, tüm APL vakalarının %8-15'ini oluşturmaktadır. Hastalarda kompleks karyotip varlığı, kromozomal anöploidiler ve TP53 mutasyonu varlığı riski artırmaktadır. Burada biri akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi sonrasında, diğeri önce ALL ve sekonder AML olan ve 3. relapsı akut promyelositik lösemi olan iki olgu sunulacaktır.

OLGU 1: 17 yaşında kız hasta, dış merkezde 2006 yılında pre-B ALL tanısı alıyor ve idame tedavisini tamamlıyor. Hasta 4 yıl remisyonda izlendikten sonra 2010 yılında relaps akut myelomonositik lösemi (AML M4) tanısı ile tedavi alıyor. Bu tedaviyi tamamlayan hasta Eylül 2013 yılında tarafımıza relaps sekonder AML M4 tanısı ile yönlendirildi. Hastanın genetik tetkiklerinde inversiyon 16 pozitif olarak saptandı. Hastaya FLAG-İDA, FLAG kemoterapi protokolü verildi. Hastanın aile içi ve akraba dışı uyumlu vericisi bulunamadı ve Hacettepe AML-MDS 2003 idame protokolü başlandı. Hasta 2016 yılında idame tedavisini tamamladı. Eylül 2021'e kadar yakınması olmayan hastanın trombositopenisi olması nedeni ile kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve %70 oranında granüllü blastları görüldü. Flow sitometride MPO, CD 33, CD 13, CD 117, CD 64, CD 99 ve CD 38 pozitif, CD34 ve HLA-DR negatif olarak saptandı. FISH analizinde t(15;17)' de % 19 oranında tipik 2 füzyon ve % 62 oranında atipik 3 füzyon saptandı. PCR PML/RARA pozitif idi. Ayrıca hastanın TP53 delesyonu ve myeloid panelinde KIT mutasyonu da pozitif saptandı. Beyaz küre yüksekliğine yönelik sitoredüktif sitarabin tedavisi verilen hastaya antrasiklin kümülatif dozunun tamamlanmış olması nedeni ile ve arsenik trioksit-all trans retinoik asit (ATO-ATRA) içeren APL-BFM (2019) protokolü başlandı. Hastanın 28, 56, 84 ve 112. günlerde yapılan kemik iliği remisyonda bulundu ve t(15;17) negatifleşti. Hasta şu anda remisyonda olup ATO-ATRA protokolüne devam etmektedir.

OLGU 2: 10 yaşında erkek hasta, hastanemizde 2013 yılında pre-B ALL tanısı aldı ve orta risk grubunda idame tedavisini 2016 yılında tamamladı. Hasta tarafımızca takip edilirken Şubat 2021'de ateş şikayeti ile başvurdu. Pansitopenisi saptanan hastanın kemik iliği aspirasyonunda % 67 bol granüllü nadir Auer rod içeren blastları görüldü. Flow sitometride MPO, CD 65, CD 33, CD 64, CD 117, CD 99 pozitif, CD34 ve HLA-DR negatif idi ve hastaya APL tanısı konuldu. Genetik tetkiklerinde t(15;17) FISH ve PML/RARA PCR ile pozitif olarak saptandı. Hastaya APL BFM (2019) protokolü başlandı. Hastanın 28. günde yapılan kemik iliği remisyonda idi ve t(15;17)'sinin negatif olduğu görüldü. Hasta şu anda remisyonda olup idame tedavisi almaktadır.

TARTIŞMA: Sekonder APL sitotoksik ajanlardan özellikle topoizomeraz II inhibitörleri (antrasiklinler, mitoksantron, etoposid) ile tedavi sonrasında gelişmektedir. Kümülatif kemoterapi dozlarını tamamlamış hastalarda ATO-ATRA tedavisinin remisyonu sağladığı ve toplam sağ kalım oranlarının kemoterapi ve ATO-ATRA tedavisine benzer olduğu gösterilmiştir. Literatürde sağ kalım oranlarının denovo APL'ye göre düşük olduğunu bildiren yayınlar olmakla birlikte son çalışmalarda klinik özellikleri ve sağ kalım oranlarının denovo APL ile benzer olduğu bildirilmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Sekonder akut promyelositik lösemi, TP53, All trans retinoik asit, Arsenik trioksit

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-44

T-HÜCRELİ AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİ (ALL) HASTALARINDA NELARABİN DENEYİMİMİZ

FATMA TUBA YİLDİRİM¹, DİLEK KAÇAR¹, VOLKAN KÖSE¹, AYÇA KOCA YOZGAT¹, MELEK İŞİK¹, ZELİHA GÜZELKÜÇÜK¹, ÖZLEM ARMAN BİLİR¹, TURAN BAYHAN¹, DİLEK GÜRLEK GÖKÇEBAY¹, İKBAL OK BOZKAYA¹, NAMIK YAŞAR ÖZBEK¹, NEŞE YARALI²

¹ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ, ANKARA

²YILDİRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ, ANKARA

T-ALL akut lösemilerin %15'ini oluşturur ve daha düşük genel sağkalım (OS) oranlarına sahiptir. Tedavi başarısını iyileştirmek için kullanılan ajanlardan biri olan nelarabin, diğer nükleozid analoglarına benzer şekilde, DNA sentezini inhibe eder ve duyarlı hücrelerde apoptozu indükler. Öncelikle relaps-refrakter hastalıkta daha sonra ise primer tedavide protokollere girmiştir. Çalışmamızda nelarabin kullanılan T-ALL tanılı hastaların klinik özellikleri ve sonuçları değerlendirilmektedir.

2009-2021 yılları arasında T-ALL tanısı ile tedavi alan toplam 45 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. %73 hasta erkek olup ortalama tanı yaşı 9 yıl (9 ay-17 yıl) idi. Hastaların tanı lökosit sayıları median 60000/mm³ (1500-920000 mm³), %36'sı >100000/mm³, %20'si < 20000/mm³ lökosit sayısı ile başvurmuştu. Yüzde 33 hastada tanı sırasında mediasten genişliği görülürken, %13 hastada santral sinir sistemi tutulumu mevcuttu. Hastaların %27'sinin 8.gün prednol cevabı kötüydü, 15.gün %33 hastanın M3 kemik iliği vardı, %27 hasta ise 33. günde non-remisyondaydı. Hastaların %49'u yüksek risk (HR), %51'i orta risk (MR) olarak değerlendirildi. Sekiz hastada (%17,8) relaps gelişti, bir hasta ise primer tedaviye refrakter idi.

Tüm hastalara BFM ALL bazlı lösemi protokolleri vermişti. Nelarabin kemoterapi protokollerinin farklı fazlarında 1-5 kez uygulanmıştı. Hastaların 19'u (%42) primer hastalık veya relaps tedavisi esnasında nelarabin tedavisi aldı. Nelarabin alan ve almayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ancak nelarabin alan hastaların tanı anında daha yüksek beyaz küre sayısı ile başvurduğu tespit edildi. Nelarabin alan hastaların 14'ü (%74) primer tedavi sırasında, beşi (%26) relaps tedavisi sırasında nelarabin almıştı. Bir hasta ise hem primer hastalık hem de relaps tedavisi sırasında nelarabin almıştı. Primer tedavi sırasında nelarabin alan 14 hastanın 10'u (%71), almayan hastaların 19'u (%61) halen remisyonda izlenmektedir. Primer tedavide nelarabin alan altı hastaya, relaps sırasında nelarabin kullanılan iki hastaya ve nelarabin almayan üç hastaya HKHN yapıldı. Primer tedavide nelarabin alan ve HKKN yapılmayan hastaların biri relaps oldu, ikisi kaybedildi. Primer tedavide nelarabin alan ve sonrasında HKHN yapılan iki hasta kaybedildi. Bu hastalardan biri tedaviye rezistandı. Primer tedavide nelarabin almayan 31 hastanın 7'si (%22,5) relaps oldu, Bunlardan birine HKHN yapılmıştı. 11(%35,4) hasta ise kaybedildi. Sadece relaps tedavisi sırasında nelarabin alan beş hasta tespit edildi ve bu hastaların hepsi kaybedildi. Nelarabin alan 19 hastanın 6'sında(%31) yan etki izlendi. Bunlardan en sık görülen yan etki 5 hastada görülen periferik nöropatiydi. Bir hastada bu nedenle nelarabin tedavisi kesilmek zorunda kaldı. Tüm hasta grubunda 2 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık OS sırası ile %71, %68 ve %57ydi. Relapsız sağkalım (RFS) ise %86, %83 ve % 72 'ydi. Primer tedavide nelarabin alan hastalar 2 yıllık RFS %100, 3 yıllık RFS %88 idi. Nelarabin almayan grupta ise 2 yıllık RFS %80, 3 yıllık RFS %80'di. Tedaviye nelarabin eklenmesi, 8.gün prednol yanıtı, 33.gün remisyon durumu, HKHN yapılması, geliş beyaz küre sayısı ve yaş grubu açısından değerlendirildiğinde hastalar arasında OS ve RFS'yi etkileyen tek faktör tanı anındaki beyaz küre sayısıydı. T-ALL tedavideki yeniliklere rağmen düşük sağkalım oranlarına sahiptir. Çalışmamızda relaps-refrakter hastaların tedavisine nelarabin eklenmesi sağkalımı arttırmamıştır. Primer tedavide ise daha yüksek beyaz küre ile başvuran hastalarda başlanmış olması ve düzenli bir protokolle verilememiş olması başarı oranını etkilemiş olabilir. Nörotoksosite ise ilacın kullanımını sınırlayan en önemli yan etkidir.

ANAHTAR KELİMELEER: nelarabin, nörotoksosite, T-ALL

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-45

LÖSEMİ TANISI İLE KEMOTERAPİ ALAN HASTALARIMIZDA COVID-19 ENFEKSİYONU

AYÇA KOCA YOZGAT, MELEK IŞIK, DİLEK KAÇAR, ZELİHA GÜZELKÜÇÜK, BURÇİN KURTIPEK, ASLI TURGUTOĞLU, ÖZLEM ARMAN BİLİR, TURAN BAYHAN, DİLEK GÜRLEK GÖKÇEBAY, İKBAL OK BOZKAYA, NAMIK YAŞAR ÖZBEK, NEŞE YARALI

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI

GİRİŞ: Yeni coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), ilk olarak 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde tanımlanan bir hastalık olup, o dönemden beri vaka sayısı ve ölümler hızla artmaktadır. Çocuklarda kliniği erişkinlere göre hafif seyretmektedir ve prognozu daha iyidir. Kanserli çocuklar, sağlıklı yaşlılarına göre COVID-19 için daha yüksek risk altındadır. Bu çalışmanın amacı, hastanemizde pandemi başından beri akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloblastik lösemi (AML) tanısı alan çocuk hastalarda, kemoterapi tedavisi veya kemik iliği nakli sırasında COVID-19 enfeksiyonu sıklığını ve klinik gidişini incelemektir. Hastanemizde Mart 2020- Mart 2022 tarihleri arasında ALL tanısı alan 109 hasta ve AML tanısı alan 30 hastanın verileri değerlendirildi.

BULGULAR: COVID-19 enfeksiyonu geçiren toplam 44 hastamız mevcut idi. 36 hastamız ALL, 4 hastamız relaps ALL, 2 hastamız relaps-refrakter ALL, 2 hastamız AML tanısı aldı. 3 hastamıza yüksek riskli ALL nedeni ile kemik iliği nakli yapılmıştı ve bu hastalar nakil sonrasında immünsüpresif tedavi alırken COVID-19 enfeksiyonu geçirdiler. Akut lenfoblastik lösemi ile takipli hastalarımızın 16'sı indüksiyon, konsolidasyon veya re-indüksiyon tedavisi sırasında, 17 hastamız ise idame tedavisi sırasında COVID-19 enfeksiyonu geçirdi. Hastalarımızın en sık başvuru şikayetleri ateş ve öksürük idi. Akut lenfoblastik lösemili hastalarımızdan 4'ü ateş şikayeti ile başvurmuştu ve başvuru sırasında alınan COVID-19 PCR testleri pozitif olarak saptandı. Bu hastalar enfeksiyon servisimize yatırılarak protokole uygun şekilde steroid tedavisi başlandı ve hastaların ilk 3 gün içinde intratekal tedavileri yapıldı. Aktif kemoterapi tedavisi alan hastalarımızın tedavileri COVID PCR sonucu negatif gelinceye kadar kesildi. Akut lenfoblastik lösemi ile takipli ve idame tedavisi alan bir hastamızda yaygın COVID-19 pnömonisi gelişti ve hastaya steroid tedavisi verildi. Biri relaps-refrakter ALL, diğeri ALL tanısı ile izlenen iki hastamızda ilk COVID-19 enfeksiyonu sonrası PCR testi iki kez negatifleştikten yaklaşık 2 ay sonra tekrar COVID-19 PCR pozitifliği saptandı ve hastaların kemoterapisi tedavisine tekrar ara verildi. Hastalarımızın hiçbirinde takipte multisystem inflamatuvar sendrom gelişmedi. Hastalarımızın hiçbirinde ağır komplikasyon ve/veya ölüm gözlenmedi.

SONUÇ: Hematolojik maligniteli çocuk hastalarda sağlıklı çocuklara benzer şekilde COVID-19 enfeksiyonu genellikle asemptomatik veya hafif semptomlarla seyir etmektedir. Literatürde klinik ağır seyirli olan veya eksitus olan çocuk vakalar bildirilmekle birlikte çalışmamızda hiçbir hastamızda COVID-19 enfeksiyonu mortal seyir etmemiştir. Hastalarımızın 4'ünde tanı ile eş zamanlı COVID-19 enfeksiyonu saptanmıştır. Literatürde lösemi gelişiminde gecikmiş enfeksiyon ve çift vuruş hipotezinin COVID-19 enfeksiyonunda da geçerli olabileceğini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu ile lösemi gelişim ilişkisini ve lösemili hastalarda COVID-19 enfeksiyon seyrini inceleyen ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Lösemi, COVID-19 enfeksiyonu, kemoterapi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-46

RELAPS AKUT LENFOBlastİK LÖSEMİ HASTASINDA FIRSATÇI AKCİĞER ENFEKSİYONU ETKENİ: *ROTHIA MUCILAGINOSA*

NURGÜL KARAKAYA, TUBA HİLKAY KARAPINAR, IŞIK ODAMAN AL, YEŞİM OYMAK

İZMİR SBÜ DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Rothia mucilaginosa'nın özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, nadiren normal kişilerde endokardit, artrit, osteomyelit, idrar yolu enfeksiyonları, menenjit, bakteriyemi gibi birçok klinik tablo yapabileceği bildirilmiş olmasına rağmen alt solunum yolu enfeksiyonlarına ait bildirimler seyrek [1]. Biz bu vaka sunumunda relaps akut lenfoblastik lösemili 3 yaş kız hastada nötroopenik ateş ve alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları kliniğinde katater kültüründe saptanan R. Mucilaginosa enfeksiyonunu sunacağız.

On üç aylıkken yüksek risk grubunda akut lenfoblastik lösemi tanısı alan kız hasta Mayıs 2020'de allojenik kemik iliği transplantasyonu(KİT) yapıldı. Hastada KİT sonrası 6. ayda kombine relaps (santral sinir sistemi + kemik iliği) gelişti. Aralık 2020'de relaps sonrası FLAG-İDA (fludarabin-sitarabin-idarubisin-filgrastim) tedavisi uygulandı. Bu süreçte uzamış nötroopenik ateşi olması nedeniyle Akciğer grafisi çekildi, sol akciğer üst zonlarda pnömonik infiltrasyon izlendi(Resim 1). Hastaya HRCT (yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi) çekildi(Resim 2). Sağ akciğer apikoposteriorde konsolidasyon alanı izlenmiş olup ön planda pnömoni görünümü olarak yorumlanması üzerine antibiyoterapisine devam edildi. Ateşleri devam eden hastanın katater kültüründe Rothia mucilaginosa üremesi saptandı. Nadir görülen bir mikroorganizma olması nedeniyle antibiyogram elde edilemedi. Çocuk enfeksiyon bölümüne danışılan hastanın gram pozitif üremesi olması nedeniyle ampirik olarak vankomisin tedavisine devam edildi. Takiplerinde solunum sıkıntısı olan hastaya akciğer grafisi(Resim3) ve HRCT(Resim 4) kontrolü çekildi. Sol apikalde konsolidasyon alanının santralinde 25*26 mm ebatlı apse ile uyumlu hipodens alan izlendi. Takiplerinde kanlı kusması olan hastanın çekilen akciğer grafisi ile çocuk göğüs hastalıkları ve radyoloji tarafından değerlendirildi. Akciğer grafisinde kavitasyon izlendi ve apsenin bronşa açılmış olabileceği kanamanın bu nedenle kaynaklanmış olduğu düşünüldü. Hasta apse eksizyonu açısından çocuk cerrahi tarafından opere edildi. Hastaya akciğer sol üst lobüektomi yapıldığı ve materyalin patolojiye gönderildiği öğrenildi. Ancak materyalin kültüre gönderilmediği öğrenildi. Operasyon sonrası hastanın solunum sıkıntısı düzeldi ve ateşleri kontrol altına alındı. Patoloji sonucunda aspergillus ile uyumlu mikotik elemanlar saptanması nedeniyle olgunun tedavisinde antifungal tedavisi vorikonazol olarak düzenlendi. Tüm ateşli sürecinde nötroopenik izlenen hastanın operasyon sonrasında enfeksiyon parametreleri geriledi ve hastanın enfeksiyona bağlı kemik iliği supresyonunun ortadan kalkması nedeniyle hastanın sitopeniden çıktığı gözlemlendi. Ateşsiz olması nedeniyle antibiyoterapileri stoplanan hasta antifungal tedavi ile izleme alındı. Hastanın sitopenisinin düzelmeye başlaması nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonunda blast izlenmedi, kemik iliğinin remisyonda olduğu görüldü ve hasta haploidentik nakil için Kemik İliği Nakil Ünitesine devredildi. R. mucilaginosa'ya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu vakası sayısının az olması; bakterinin orofarenks ve üst solunum yollarının mikrobiyotasında yer alması ve özelliklerinin koagülaz-negatif stafilokok kolonilerine benzemesi nedeniyle gözden kaçabileceği düşünülünce özellikle immün suprese hastalarda ateş ve enfeksiyon etyolojisi belirlenirken bu etkenin akla gelmesi için bu vaka sunumunun önemli olduğunu düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELEER: akut lenfoblastik lösemi, rothia, fırsatçı enfeksiyon

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Resim 1.



Sol akciğer üst zonlarda pnömonik infiltrasyon (AC Grafisi)

Resim 2.



Sağ akciğer apikoposteriorda konsolidasyon alanı izlenmiş olup ön planda pnömoni görünümü (HRCT)

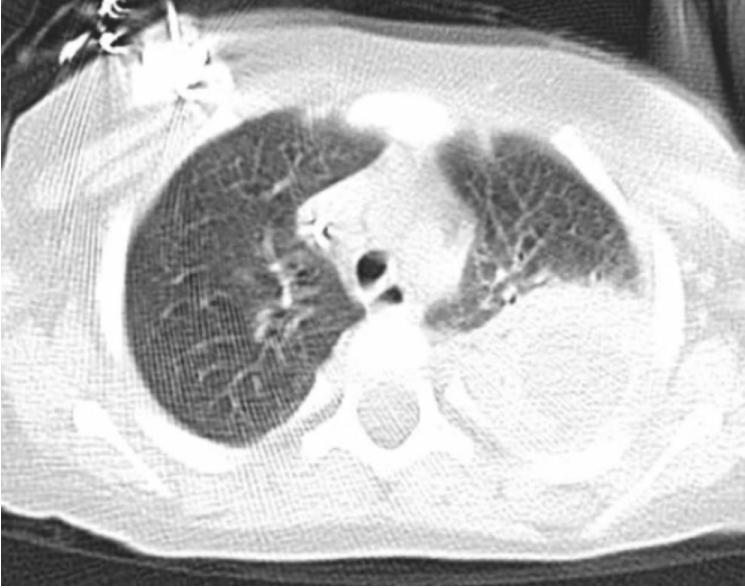
8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Resim 3.



Sol AC apikalde apse görünümü (AC Grafisi)

Resim 4.



*Sol apikalde konsolidasyon alanının santralinde 25*26 mm ebatlı apse ile uyumlu hipodens alan (HRCT)*

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-47

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ OLGUDA GELİŞEN FUSARIUM ENFEKSİYONU

HÜLYA TÜRKMEN, AYŞEN TÜREDİ YILDIRIM, HÜSEYİN GÜLEN

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI, MANİSA

GİRİŞ VE AMAÇ: Lösemi hastaları invaziv mantar enfeksiyonları (İME) açısından yüksek risk grubunda olan hastalardır. Remisyonda olmayan, uzamış nötropeni olan, agranulositozu olan hastalarda bu risk artmaktadır. Nadir görülen küf mantarı etkenlerinden biri olan *Fusarium* spp. Nedenli gelişen dissemine enfeksiyonunun ilk belirtilerinin ateş ve döküntü gibi spesifik olmayan bulgular olması tanıyı zorlaştırmaktadır. Hızla progrese olması ve yüksek mortalite oranı nedeniyle erken teşhis ve uygun tedavinin düzenlenmesi çok önemlidir. Başarılı bir şekilde tedavi edilen bu olgu, İME açısından risk grubunda olan hematolojik maligniteli hastalarda erken tanı ve tedavinin yüksek mortaliteye rağmen hayat kurtarıcı olduğunu vurgulamak amaçlı sunulmuştur.

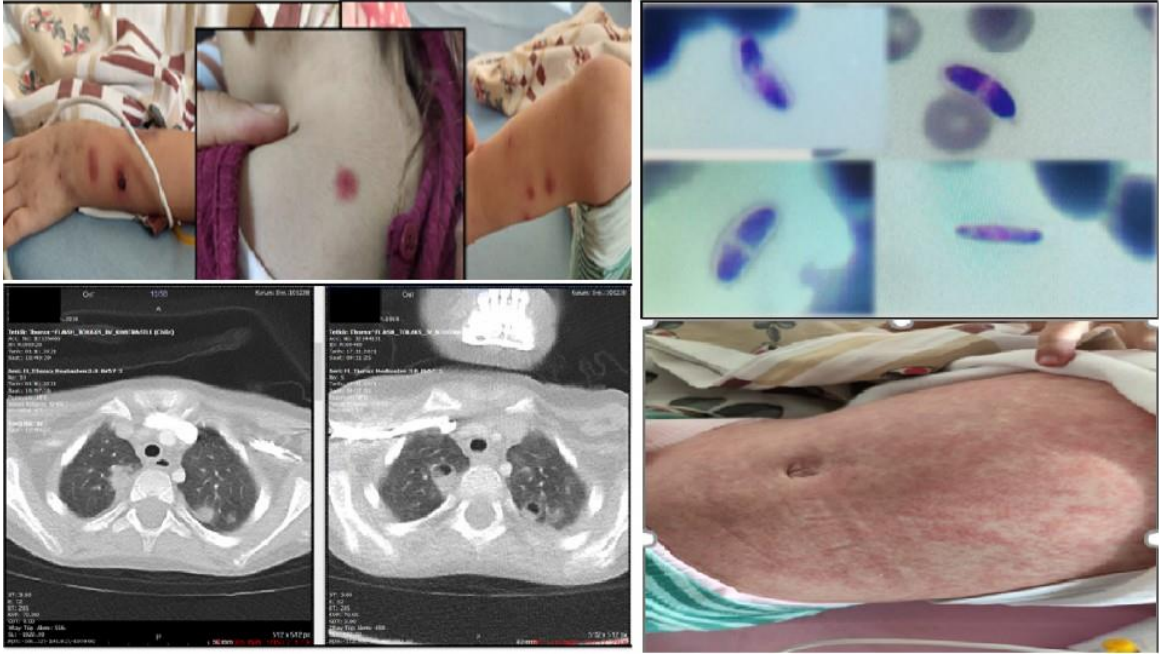
OLGU: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanısı ile ALL IC-BFM 2009 protokolü başlanan 3,5 yaşında kız hastada protokolün 11. gününde WBC: 970/mm³, ANS:80/mm³, Hb: 7,6 g/dl, Plt: 5000/mm³ olduğu görüldü. Antifungal profilaksi olarak flukonazol almakta olan hastanın takibinde nötropenik ateş nedeni geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavileri düzenlendi. 10 gündür nötropenik olup ANS<100/mm³ olan hastanın protokolünün 21. gününde ateş yüksekliği oldu. Bir gün sonra ilk olarak omuz ve yüzde başlayan eritematöz zeminde makülopapüler birkaç adet döküntü gelişti. Sonrasında hızla tüm vücutta beliren döküntülerin ortası nekroze olduğu görüldü (Resim 1). Hastada sistemik mantar enfeksiyonu düşünüldü. L-Amfoterisin B 5 mg/kg/gün dozunda başlandı. Protokolün 22. gününde kemoterapiye ara verildi. Tüm vücutta giderek artan cilt lezyonlardan punch biyopsi alındı. Cilt biyopsisinden çalışılan mantar kültüründe *Fusarium* spp. Üredi. Antifungal tedavinin üçüncü gününde ateş yükseklikleri devam eden hastanın tedavisine vorikonazol eklendi. Antifungal tedavinin 7. gününde ağır nötropeni devam etmekte olan hastanın görüntülemeleri yapıldı. Toraks BT'de akciğer parankiminde bilateral periferik ağırlıklı buzlu cam şeklinde fungal enfeksiyonların parankimal tutulumları açısından anlamlı nodüler infiltrasyonlar görüldü (Resim3). Paranasal sinüs BT, batin USG ve EKO normal olarak değerlendirildi. Cilt lezyonlarında artış olan hastada mevcut etkenin yüksek mortalitesi nedeni L-Amfoterisin-B 8 mg/kg/gün dozuna çıkıldı. İVİG verildi, G-CSF başlandı, Granülosit aferez transfüzyonu gūnaşırı uygulandı. Antifungal tedavinin 10. gününde üç hafta kadar süren nötropeniden çıkan hastanın tedavinin 12. gününde ateş yüksekliği kontrol altına alındı. Takibinde tüm vücutta yaygın basmakla solan birleşme eğiliminde makulopapüler döküntü gelişti (Resim4). Allerjik reaksiyon-ID reaksiyonu düşünülen hastaya antihistaminik tedavi uygulandı. Antifungal tedavinin 16. gününde plastik cerrahi tarafından cilt lezyonlarının tamamı debride edildi. Tedavinin 17. gününde ambizom 5 mg/kg/güne düşüldü. Kontrol Toraks BT'de eski lezyonların birkaçında kavitasyon oluşmakla birlikte nodüler infiltrasyonların devam ettiği görüldü (Resim3). Akciğer lezyonlarında göreceli gerileme olan, cilt lezyonlarına debridman yapılan, lezyonları stabil olan, yeni lezyonu olmayan hastanın kemoterapisine üç hafta aradan sonra 27. günden itibaren tekrar başlandı. Remisyonda izlenen hastanın L-Amfoterisin B ve vorikonazol iv tedavileri üç ay kadar uygulandı. Sonrasında oral varikonazol olarak sekonder profilaksisine devam edildi. Cilt lezyonları büyük oranda sekelsiz ve skarsız iyileşen, hastanın vorikonazol tedavisine devam edilmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ: *Fusarium* spp. Uzamış nötropeni olan immünsuprese hastalarda dissemine enfeksiyona neden olan bir küf mantarıdır. Tedavide yüksek doz L-Amfoterisin B ve vorikonazol önerilmektedir. Agresif antifungal tedaviye hızla başlanması ve destek tedavilerin yanı sıra enfeksiyonun kontrol altına alınmasında nekroze cilt lezyonlarının debride edilmesi de önemlidir. %80 oranında ölümlerle sonuçlanan *Fusarium* enfeksiyonunun febril nötropenili hastalarda gelişen döküntülerde akla gelmesi ve uygun tedavisi hayat kurtarıcıdır.

ANAHTAR KELİMELELER: febril nötropeni, fungal enfeksiyon, *fusarium* enfeksiyonu, lösemi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

Resim 1



Fusarium spp nedeniyle gelişen cilt lezyonları, periferik yayma bulguları, toraks BT görüntülemesi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-48

PEDİATRİK KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTASINDA PONATİNİB DENEYİMİ

MUSTAFA BİLİCİ¹, SERAP KARAMAN¹, AYŞEGÜL ÜNÜVAR¹, DENİZ TUĞCU¹, GÜLŞAH TANYILDIZ¹, RUMEYSA TUNA DEVECİ¹, GÜLÇİN YEĞEN², ŞİFA ŞAHİN¹, ZEYNEP KARAKAŞ¹

¹İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİM DALI, İSTANBUL

²İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, TIBBİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

AMAÇ: Kronik myeloid lösemi (KML) çocuklarda nadiren görülür. KML'de miyelofibrozis gelişimi ise nadir değildir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Tedaviye yanıtız vakalarda, ilaç direnci açısından tirozin kinaz mutasyonu bakılmalı, ikinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) ilaçlara (dasatinib/nilotinib) geçilmeli ve kemik iliği nakli için uygun verici aranmalıdır. Tedaviye yanıtız ve uygun vericinin olmadığı çocuk olgularda 3.seçenek TKİ kullanılabilir. Tedaviye yanıtız ve uygun vericinin olmadığı çocuk olgularda 3.seçenek TKİ kullanılabilir.

GEREÇ-YÖNTEM: KML tanılı çocuk olguda tedavi yanıtızlığı nedeni ile 3.seçenek TKİ (ponatinib) deneyimi.

BULGULAR: Bilinen hastalığı olmayan 5.5 yaş kız hasta hepatosplenomegali (karaciğer 5 cm, dalak 10 cm) nedeni ile tarafımıza yönlendirildi. Anemi (hgb 8.9 g/dL) ve LDH (1104 U/L) yüksekliği haricinde laboratuvar bozukluğu yoktu. WBC $11.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ neu $6.92 \times 10^3/\mu\text{L}$ plt 304.000 / μL idi. Periferik yaymasında lökoeritroblastoz tablosu hakimdi. Hastanın kemik iliği örnekleme kuru ilik şeklinde idi, tekrarlayan örnekleme yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda blast oranı %8, patoloji sonucu miyelofibrozis ile uyumlu değerlendirildi. Sitogenetik (46,XX, t(9:22)(q34;q11)) ve translokasyon (t(9:22)- p210, BCR/ABL pozitif) sonuçları ve kemik iliğinde blast oranının %18'e artması ile hasta KML akselere faz tanısı aldı. İmatinib tedavisi 400 mg/m² olarak başlandı. Tedaviden önce bakılan BCR-ABL p210 kopya sayısı %72 IS idi. Ancak üç hafta sonunda hastada febril nötropeni tablosu gelişti ve izleminde imatinib doz azaltılması (< 200 mg/m²) ve ara verilmesi gerekti. İmatinib tedavisi altında BCR-ABL kopya sayısı 1.ayda %16 IS, 3.ayda %11 IS, 5.ayda %95 IS saptandı. BCR-ABL kopya sayısı artışı nedeni ile 2.seçenek TKİ olarak nilotinibe geçildi (230 mg/m²/doz, 2 dozda). Tirozin kinaz direnci açısından bakılan c-ABL geninde nokta mutasyonu belirlenemedi, düşük düzeyde ekzon 7 delesyonu saptandı ancak ilaç direnci ile ilişkisi olmadığı değerlendirildi. Aileden HLA doku grupları gönderildi uyumlu verici bulunamadı. Takibinde ağır nötropeni sebebi ile nilotinibe %50 dozda devam edilebildi. Nilotinib tedavisi altında BCR-ABL kopya sayısı 1.ayda %13 IS, 2.ayda %10 IS, 3.ayda %31 IS saptandı. Hastaya 3. seçenek TKİ olarak ponatinib (18 mg/m²/gün) başlandı. Ancak hastanın yine derin nötropenisi gelişmesi nedeni ile 2. Haftadan itibaren 10 mg/m² doz ile devam edilebildi. Bu doz ile neu 0.8-1 x10³/ μL seviyesinde seyretmekte. Ponatinib tedavisi altında BCR-ABL kopya sayısı 1.ayda %6,6 IS, 3.ayda %0,8 IS, 5.ayda %0.09, 6.ayda %0.05 saptandı. Nötropeni hariç belirgin yan etki gözlenmedi. Trimethoprim sulfomethoksazol, asiklovir ve haftalık amphoteresin b profilaksisi almakta.

SONUÇ: Çocuklarda KML tedavisinde 2.seçenek TKİ başarısızlığında ve nakil için verici olmadığı durumlarda onaylanmış bir tedavi yoktur. Erişkin hastalarda Aralık 2020 de ponatinib için FDA onayı alınmıştır. Ponatinib doğal ya da mutant pan-BCR-ABL mutasyon inhibitörüdür. Ayrıca VEGFR, FGFR, PDGFR, EPH ve SRC kinazların yanısıra KIT, RET, TIE2 ve FLT3 inhibisyonu yapmaktadır. Literatürde KML tanılı 9, ALL tanılı 12 çocuk hastada ponatinib deneyimi bildirilmiş olup; ponatinibin iyi tolere edildiği, erişkinlerle benzer yan etki profili görüldüğü bildirilmiştir (arteriyel trombotik olay hariç). Başka tedavi şansının olmadığı çocuk olgularda yan etki/tolerasyon izlemi yapılarak ponatinib kullanılması değerlendirilmeli ve bu konuda çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Pediatrik, KML, Ponatinip, Nilotinib, Myelofibrozis

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-49

AKUT LÖSEMİ TANISI ALAN ÇOCUK OLGULARIN BAŞVURU YAKINMALARI, FİZİK BAKI BULGULARI VE TANI ANI LABORATUVAR SONUÇLARI İLE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

TUĞBA ARKIN YIRTIMCI, SALİH GÜLER, MELİKE SEZGİN EVİM, BİROL BAYTAN, ADALET MERAL GÜNEŞ

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ANA BİLİM DALI, BURSA

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağı lösemi olgularının ilk başvuru yakınmaları, fizik bakı bulguları ile klinik görünümünü saptayabilmek, ilk prezentasyonla lösemi teşhisi arasında geçen süreyi kısaltabilmektir. Aynı zamanda lösemi konusunda elde edilecek epidemiyolojik datayla özellikle pediatrik lösemiler konusunda farkındalığı arttırmak hedeflenmiştir.

GEREÇ-YÖNTEM: Bu araştırma 01/01/2010-31/12/2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvurarak akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloblastik lösemi (AML) tanısı alan ve tedavi görmüş hasta grubu üzerinde yapılmıştır. 0-18 yaş arası 359 hastanın dosyaları retrospektif olarak taranarak lösemi alt tipi, tanı yaşı, cinsiyet, tanı süresi, başlangıç aşamasındaki yakınmaları, fizik bakı bulguları, tanı anı tam kan sayımları, ürik asit-laktat dehidrogenaz (LDH) parametreleriyle, sitogenetik analizleri değerlendirilmiş, ilk yakınmadan tanı anına kadar geçen süre, relaps ve mortaliteyi etkileyecek parametreler saptanmıştır.

BULGULAR: Çalışmamıza dahil edilen 292 ALL ve 67 AML hastasının 143'ü (%39,8) kız, 216'sı (%60,2) erkekti, ortalama tanı yaşları ALL'de 4,8 yıl, AML'de 12,1 yıl bulundu. Yakınmalarının başlangıcından tanı almalarına kadar geçen medyan süre 14 gündü. ALL hastalarının French-American-British (FAB) sınıflamasına göre %86,6 ile en fazla L1 olduğu, sitogenetik olarak %82,5'i pre B ALL, %12,3'ü T hücreli ALL tanısı aldığı gözlemlendi. AML hastalarının %25,4'ü immünofenotip ve patolojik sınıflamaya göre en fazla M2 tanısı aldı. ALL'li hastaların tanı anı ortalama hemogloblin değeri 8,51 gr/dl, trombosit medyan değeri 57150 10⁹/l, lökosit medyan değeri 14450 10⁹/l, ürik asit medyan değeri 4,65 mg/dl ve LDH medyan değeri 560 U/l saptandı.

AML'li hastaların ise tanı anı ortalama hemogloblin değeri 8,89 gr/dl, trombosit medyan değeri 58000 10⁹/l, lökosit medyan değeri 9850 10⁹/l, ürik asit medyan değeri 4,2 mg/dl ve LDH medyan değeri 544 U/l bulundu. ALL'de en sık kromozomal anomalisi del(9p21) iken AML'de t(15;17) idi. En sık başvuru yakınması ateş (%42,62), fizik bakı bulgusu ise splenomegali (%43,18) oldu. Tüm başvuru yakınma ve fizik bakı bulguları sistematik olarak ayrıntılı değerlendirildi. Relaps oranı ALL'de %11, AML'de %19,4; kök hücre nakli yapılma oranı ALL'de %13, AML'de %26,9; genel mortalite oranı ALL'de %19,2, AML'de ise %29,9 saptandı. Başvuru anında infiltratif yakınması ve kas-iskelet sistemine ait yakınması bulunan hastaların medyan tanı sürelerinin daha uzun olduğu saptandı. Multivaryant analiz yöntemiyle değerlendirildiğinde relaps için kök hücre nakli yapan yüksek riskli hastalık grubu ve tanı anında yüksek tümör yüküne sahip olunması; mortalite içinse tanı anındaki lökosit düzeyi ≥ 50.000 olması ve relaps gözlenmesi risk arttıracak faktörler olarak saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızda kliniğimizde tanı alıp tedavi edilen hastaların büyük bir kısmının akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalar olduğu, en sık ateş-halsizlik yakınmasıyla ve fizik bakıda daha sıklıkla organomegali ile başvurduğu saptanmıştır. Her iki lösemi grubunda da sağkalımı etkileyen en önemli faktörün tanı anı lökosit sayısı ve relaps durumu olduğu görülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: çocukluk çağı akut lösemi, yakınma, bulgu, tanı süresi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-50

COVID 19 İLİŞKİLİ AKUT İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA

PELİN ARSLAN¹, YURDAY ÖNCÜL², ARZU AKYAY²

¹İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, MALATYA

²İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI, MALATYA

AMAÇ: COVID-19'da akut idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) önemli bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu enfeksiyonda görülen akut respiratuar distres sendromu, kardiyak komplikasyonlar ve tromboembolik olaylar gibi durumlar mortalitede önemli rol oynamaktadır. İdiyopatik trombositopenik purpura ile Covid-19 enfeksiyonu arasında bir ilişkinin varlığının ve trombositlerin sayısı üzerindeki etkisinin diğer iyi bilinen virüslerden farklı olup olmadığı henüz açıklanmamıştır. COVID 19 enfeksiyonunda görülen trombositopeni mekanizmaları net olarak bilinmemektedir. Ancak bazı mekanizmalar öne sürülmektedir. Belirli reseptörler aracılığıyla kemik iliğindeki hematopoezi inhibe ederek primer trombosit oluşumunun azalmasına ve trombositopeniye yol açtığı tahmin edilmektedir. Ayrıca otoantikörlerin ve immünkomplekslerin seviyesini artırabilir bu da immün sistem tarafından trombositlerin spesifik yıkımına neden olabilir. Bu çalışmadaki amaç, pandemi sırasında görülen İTP tanısı konulan bir hastada etiyolojide COVID 19 enfeksiyonunun da rol aldığını vurgulamak ve literatüre katkı sunmaktır.

OLGU: Üç yaşında erkek hasta, bir haftadır öksürük burun akıntısı şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde, ağız mukozasında belirgin ıslak purpura görüldü. Tam kan sayımında; beyaz küre 7580/mm³, hemoglobin 11,5 g/dl, trombosit 19000/mm³, periferik kan yaymasında nadir iri trombosit görüldü, atipik hücre yoktu. Akut faz reaktanları negatifti. Viral etkenlerden; Hepatit A, hepatit B, hepatit C, HIV, EBV, CMV negatif idi. COVID-19 testi pozitif tespit edildi. Kemik iliği aspirasyonu yapılmadı. Hastaya COVID-19 ilişkili akut İTP tanısı konuldu. İntravenöz immünoglobulin (IVIG) 0,8-1 g/kg/gün verildi. Tedaviden 2 gün sonra trombosit sayısı 125000 /mm³ tespit edildi. Hasta takibe alındı.

SONUÇ: Çocukluk çağı akut İTP etiyolojisinde bilinen viral etkenler rol almaktadır. Bu nedenle potansiyel bir nedeni tanımlamak için İTP ve ateş ve/veya solunum semptomları olan hastalarda COVID 19 testi önerilmektedir. Biz de İTP etiyolojisinde bakılan tetkiklere ek olarak COVID 19 testinin gerekliliğini vurgulamak istedik.

ANAHTAR KELİMELELER: Covid 19, Akut, İmmün Trombositopenik Purpura

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-51

NADİR BİR TROMBOOKLÜZİF VASKÜLOPATİ NEDENİ: LIVEDOID VASKÜLİT

ZELİHA GÜZELKÜÇÜK¹, TUBA KURT², DİLEK GÜRLEK GÖKÇEBAY¹, NEŞE YARALI³, BANU ÇELİKEL ACAR², NAMIK YAŞAR ÖZBEK¹

¹ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ, ANKARA

²ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK ROMATOLOJİ, ANKARA

³YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ, ANKARA

GİRİŞ: Livedoid vaskülit; nadir görülen ve cildin üst katmanlarını besleyen damarların, kronik tıkaçıcı bir hastalığıdır. Diğer vaskülit nedenleri ile ayrımı yapılmadığında klinik bulgular hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Burada; 10 yaşında livedoid vaskülit tanısı alan bir olgu sunulmak istenmiştir.

OLGU: 10 yaşında kız hasta, ayak sırtında ve ayak bileklerinde ağrılı, üzerinde yer yer siyah renk değişiklikleri olan morluklar ve ayak bileklerinde ağrı sebebi ile romatoloji polikliniğine başvurduğu öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde romatolojik, hematolojik hastalık öyküsü yoktu. Sistemik muayenesinde; her iki ayak bileğinde medial ve lateral malleolların çevresinde yoğunlaşmış nekrotik alanlar içeren geniş eritemli cilt lezyonları, ayak parmaklarının uç kısımlarında hiperemik cilt lezyonları saptandı (Şekil 1). Laboratuvar bulguları; beyaz küre, 10.420/L, hemoglobin; 13,6 g/dL, platelet; 304.000/ mm³, sedim: 12 (normal), C3; 124 (normal), C4; 23 (normal), c ANCA, pANCA, ANA ve antids DNA; negatif saptandı. Biyokimyasal parametreleri normal sınırlardaydı. Cilt biyopsisi; ödemli papiller dermiste duvarında fibrinoid nekroz ve polimorf nüveli lökosit içeren küçük damar yapıları şeklinde raporlandı. Vaskülit tanısıyla 1 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi verildi ancak lezyonların ilerlemesi sebebi ile hidroklorokin tedavisine başlandı. Cilt biyopsisi; ikinci bir merkezde tekrar değerlendirildi. Kesitlerde epidermiste iskemik değişiklikler, dermiste özellikle yüzeysel damarlarda hyalin trombüsler damarlar çevresinde minimal iltihabi hücre infiltrasyonu ve ekstravaze eritrositler gözlemlendiği ve PAS ile boyanan hyalin trombüslerin izlendiği şeklinde raporlandı. Behçet Hastalığı ve kriyoglobulinemi açısından yapılan tetkikleri normal olarak değerlendirildi. Şikayetlerinin devam etmesi sebebi ile cilt biyopsisi tekrarlandı. Fibrinoid nekroz ve duvarda lenfositlerden oluşan iltihabi hücreler görüldüğü, hafif derecede orta boyutta arter inflamasyonu açısından anlamlı bulgular olarak raporlandı. Protein S antijeni; 78(60–150), protein S aktivitesi; 69(50–134), protein C antijeni; 85 (72–160), protein C aktivitesi;70(70–130), aktive protein C; 170,2 (>120) olarak saptandı. Homosistein, fibrinojen, protrombin zamanı, aktive pariyel tromboplastin zamanı, hemoglobin elektroforezi normaldi. Genetik trombofili paneli; MTHFR C677T, normal, MTHFR A1298C; normal, PAI-1 (4G/5G); 4G/4G, faktör 2, faktör 13, Faktör V Leiden normal olarak sonuçlandı. Otoimmün hastalıklar yönünden yapılan laboratuvar testleri normaldi. Doppler USG de; her iki alt ekstremitte arteriyel ve venöz sisteme ait vasküler yapılarda akım normal saptandı. Steroid tedavisine yanıtız olan hastaya mevcut bulgular ile livedoid vaskülit tanısı ile aspirin ve enoksoparin tedavisi başlandı. İzlemde tedavi; ailenin enjeksiyon yapılmasını istememesi sebebi ile kullanım kolaylığı açısından rivoraxaban, immünmodülasyon amaçlı 4-6 hafta aralıklarla uygulanacak şekilde intravenöz immunglobulin olarak düzenlendi. Klinik olarak ilk aylarda belirgin düzelme gözlenmesine rağmen cilt lezyonları tekrar artmaya başladığı için warfarin tedavisine geçildi ve tedavi değişikliğinden 2 hafta sonra lezyonlarda belirgin düzelme kaydedildi (Şekil 2).

TARTIŞMA: Livedoid vaskülit; etyolojisi tam olarak anlaşılabilen trombooklüzif vaskülopatidir. Artmış trombotik aktivite, azalmış fibrinolitik aktivite ve endotel hasarının kapiller damar sisteminde trombüs oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Trombofili ve otoimmün hastalıklara sahip olgular yanında idiopatik olgular da bildirilmiştir. Hastamızın otoimmün hastalıklar ve trombofili açısından yapılan

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

araştırmaları negatif sonuçlanmıştır. Antikoagölan tedavi; tromboکلüzif vaskülopati olması sebebi ile en sık kullanılan monoterapidir. Tedavi yaklaşımı farklı olması sebebi ile inflamatuvar vaskülitte ayırt edilmelidir. Nadir görölen bu tablonun benzer şikayetlerle gelen hastalarda hatırlanması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: tromboz, livedoid vasküit, çocuk

şekil 1



şekil 1: Her iki ayak bileğinde medial ve lateral malleolların çevresinde yoğunlaşmış nekrotik alanlar içeren geniş eritemli cilt lezyonları.

şekil 2



şekil 2:Antikoagölan ve immün düzenleyici tedavi sonrası son durumu

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-52

ÇOCUK HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE ANORMAL UTERİN KANAMA İLE BAŞVURAN HASTALARIN KANAMA DİYATEZİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

AYTÜL TEMUROĞLU, ÖMER UYSAL

ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Anormal uterin kanamalar kanamanın sıklığı, düzeni, volümü ve süresi ile ilgili anormallikleri kapsamaktadır. Ergenlik döneminde %40'lara varan sıklıkta görülmektedir. En sık nedeni anovulatuvar sikluslar, 2. Sıklıkta kanama diyatezi görülmektedir. Literatürde kanama diyatezi sıklığı %7 ile %62 arasında değişmektedir. Bu kanamalar adelösan çağda okul başarısı ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

AMAÇ: Amacımız hastanemiz çocuk hematoloji polikliniğine başvuran anormal uterin kanaması olan hastalarda kanama diyatezi sıklığını belirlemektir.

MATERYAL-METOD: Çocuk Hematoloji Polikliniğine adet kanamaları 7 günden uzun süren, 21 günlük siklusa daha sık olan ve bir siklusa artmış kan kaybı bulguları olan (1-2 saatte bir ped değişimi, bebek/hasta bezi kullanımı, sıklıkla çamaşır veya yatak lekelenmesi, 2.5cm'den büyük kan pıhtıları) 42 hasta dahil edildi. Hastalara birinci basamak tetkik olarak tam kan sayımı, koagülasyon testleri, (protorombin zamanı, trombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, vonwillebrand faktör antijeni, ristosetinkofaktör, faktör VIII), trombosit fonksiyon testleri, (hastanemizde çalışılmadığından dış merkeze götürebilen hastalara çalışılabilir), trombosit agregasyon testleri, demir parametreleri, ultrason görüntülemeleri ve endokrin değerlendirmeleri yapıldı.

SONUÇLAR: Çalışmaya alınan 42 hastanın yaş ortalaması 12,3 idi. Olguların %59'unda (25/42) demir eksikliği anemisi mevcuttu. Beş hastanın eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olacak kadar ağır anemisi olmuştu. Hastaların %50'sinde (n=21) adet kanamaları adetin ilk başlangıcından beri vardı. Bir hastada akut miyelositer lösemi, bir hastada hiperprolaktinoma, 4 hastada over kisti, 4 hastada vonwillebrand faktör eksikliği, 1 hastada faktör 7 eksikliği tespit edildi, bir hasta glanzman trombastenisi tanısı aldı. Trombosit fonksiyon testleri beş hastaya bakılabilir. Normal olarak değerlendirildi.

ANAHTAR KELİMELER: menstüasyon, adelösan, kanama diyatezi

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-53

LEMIERRE'S SENDROMU: ANTİBİYOTİK VE DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN İLE TEDAVİ EDİLEN 5 ÇOCUK HASTA

VOLKAN KÖSE, ZELİHA GÜZELKÜÇÜK, YUNUS MURAT AKÇABELEN, DİLEK GÜRLEK GÖKÇEBAY, HÜSNIYE NEŞE YARALI, NAMIK YAŞAR ÖZBEK

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI, ANKARA

GİRİŞ: Lemierre Sendromu (LS), daha çok orofarengal enfeksiyon sonrası gelişen internal juguler venin trombozu ile karakterizedir. Burada; LS tanısı alan 5 çocuk hastanın özellikleri sunulmaktadır.

AMAÇ: Lemierre Sendromu tanısı alan hastaların klinik-radyolojik özelliklerini ve tedavi yaklaşımlarını değerlendirmektir.

METHOD: 2004-2022 yılları arasında hastanemizde Lemierre's Sendromu tanısı alan 5 hastanın özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Sonuçlar: Üçüncü basamak bir çocuk hastanesinde LS teşhisi konan 5 çocuğu bildirmekteyiz. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. En sık görülen semptom baş ağrısıydı. Ateş, yutma güçlüğü, boyun ağrısı hiçbir hastamızda görülmedi. Tüm hastalarda kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile internal juguler ven trombozu gösterildi. Tüm hastalara uygun süre ve dozda antibiyotik tedavisi ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH, 2x 100 ü / kg / doz) verildi. Bir vakada ise öncelikli olarak trombektomi yapılması planlandığı için antikoagülasyona heparin ile başlandı ve sonrasında DMAH'a geçildi. Tüm olgularda klinik ve radyolojik tam iyileşme sağlandı.

SONUÇ: İnternal juguler venin tromboflebiti, septik embolilere ve dolayısıyla çeşitli klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasına neden olabilir. Ancak; bizim hastalarımızda olduğu gibi, klinik belirtilerin her zaman özgün belirtiler olarak karşımıza çıkmayabileceği akılda tutulmalıdır. Trombofili bir tablo olması sebebi ile antikoagülan tedavi yaygın olarak kullanılmasına rağmen terapötik rolü tartışmalıdır. Uygun antibiyotik tedavisine ek olarak tüm hastalarımız antikoagülan tedavi almıştır. Klinik ve radyolojik tam iyileşme sağlanmıştır. Nadir görülen LS'na farkındalığın artması ile hastaların tanı almasının kolaylaşacağı ve yüksek mortalite ve morbidite oranlarının azalacağı kanısındayız.

ANAHTAR KELİMELER: Lemierre's Sendromu, Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, Tedavi

Hastaların demografik özellikleri

Hasta numarası	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Primer Hastalık	Semptomlar	MRI görüntüleme	Kan Kültür üremesi	Tedavi
1	Kadın	7	-	Baş ağrısı	Sol sigmoid sinüs trombozu	Üreme yok	DMAH 2 x 100 IU/kg/doz
2	Erkek	4	Lösemi	Baş ağrısı	Sol internal jugüler ven trombozu	Escherichia coli	DMAH 2 x 100 IU/kg/doz
3	Erkek	16	-	Nöbet	Süperior sagittal sinüs ve sağ sigmoid sinüs trombozu	Staphylococcus epidermidis	DMAH 2 x 100 IU/kg/doz + heparin, warfarin
4	Erkek	7	-	Baş ağrısı	Sinüs ven trombozu	Üreme yok	DMAH 2 x 100 IU/kg/doz
5	Erkek	6	-	Şaşılık, baş ağrısı and ateş	Sigmoid sinüs trombozu	Üreme yok	DMAH 2 x 100 IU/kg/doz

MRI: manyetik rezonans görüntüleme, DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin,

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-54

GROWTH ARREST-SPECIFIC 6 GENİNDE HOMOZİGOT MUTASYON İLE İLİŞKİLİ REKÜRREN SEREBRAL ARTERİAL ENFAKT GELİŞTİĞİ DÜŞÜNÜLEN 10 YAŞINDA BİR PEDIATRİK OLGU

BAŞAK GÖĞÜŞ¹, MUHSİN ELMAS¹, NİLGÜN EROĞLU², YETER DÜZENLİ KAR², İBRAHİM EKER²

¹AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

²AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

GİRİŞ: Growth Arrest-Specific 6 (GAS6) geni 13. Kromozomda bulunan 43.8 kilobazdan olur. 115 tane ekzon içerir ve bilinen 5 tane transkripti tanımlanmıştır. Gas6, karboksiterminal domiani (8-10) aracılığıyla Tyro3, Axl ve Mer reseptör tirozin kinazlarına bağlanır. Bu yol inflamasyonun regülasyonu, apoptotik hücrelerin ve hücrel debrisin fagositozisi, trombosit stabilizasyonu, düz kas homeostazi, spermatogenez, retinanın korunmasında ve çeşitli benign ve malign hücre tiplerinde aktiftir (1,2). GAS6 gen ürünü olan proteinin yapısal olarak antikoagülan protein S ile ilişkili K vitaminine bağımlı bir protein olduğu ve temel olarak trombosit plak stabilizasyonunda görevli olduğu gösterilmiştir (Şekil 1). Üç TAM reseptörünün hepsinin genetik olarak delesyona uğradığı transgenik fare modellerinde, tekrarlayan tromboz ve kanamaya, trombositopeniye ve hemostaz bozukluğuna yatkınlığın arttığı saptanmıştır (3).

Burada GAS6 geninde saptanan homozigot mutasyon ile ilişkili rekürren serebral arterial enfakt gelişen 10 yaşındaki pediatrik olgu, literatürde konu ile ilgili ilk vaka bildirim olması nedeniyle ve GAS6 geni mutasyonlarının trombüs etiolojisinde rol oynayabileceğine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

OLGU: 10 yaşında erkek hasta, rekürren serebrovasküler olay (SVO) etiyojisine yönelik yapılan ayrıntılı incelemelerde, talamusda vasküler malformasyon dışında bir predispozan faktör saptanmaması ve tromboz profilaksisi altında iken de atak geçirmesi nedeniyle, Tüm Ekzom Dizileme analizi (WES) yapılması açısından değerlendirilmek üzere, üniversite hastanemiz genetik tanı merkezine konsülte edildi. Burada yapılan değerlendirmede, hastanın soy geçmişinde ebebeyler arasında 1. derece 1 ileri kuzen evliliği bulunması ve sülalede benzer hastalık öyküsü olmaması nedeniyle, hastanın soy ağacı analizinde otozomal/X'e bağlı resesif kalıtmı hastalık grubuna yönlendirdi. Hastadan spesifik bir hastalık ön tanısı oluşmadan "tromboza yatkınlık" şüphesi ile WES analizi planlandı. Yapılan analiz sonucunda GAS6 geninde homozigot c.1115C>T p.Pro372Leu missense varyantı saptandı. Bu varyant American College of Medical Genetics (ACMG) sınıflamasına göre "klinik önemi belirsiz – Class 3" varyant olarak sınıflanmaktadır. "gnomAD Exomes" veritabanında bu varyantın homozigot frekansı "sıfır" olarak geçmektedir (sağlıklı popülasyonda hiç bildirilmemiştir). Ayrıca protein patojenite skorlama analizlerinden 12 tanesinde (BayesDel noAF, DANN, EIGEN, EIGEN PC, FATHMM-MKL, FATHMM-XF, LIST-S2, M-CAP, MutationTaster, PROVEAN, SIFT, SIFT4G) "zarar verici" olarak etiketlenmektedir. Segregasyon analizinde, hastadaki GAS6 homozigot mutasyonunun, patojenik olduğunu destekler bir şekilde, baba ve annenin de söz konusu varyant için "heterozigot" olduğu saptandı.

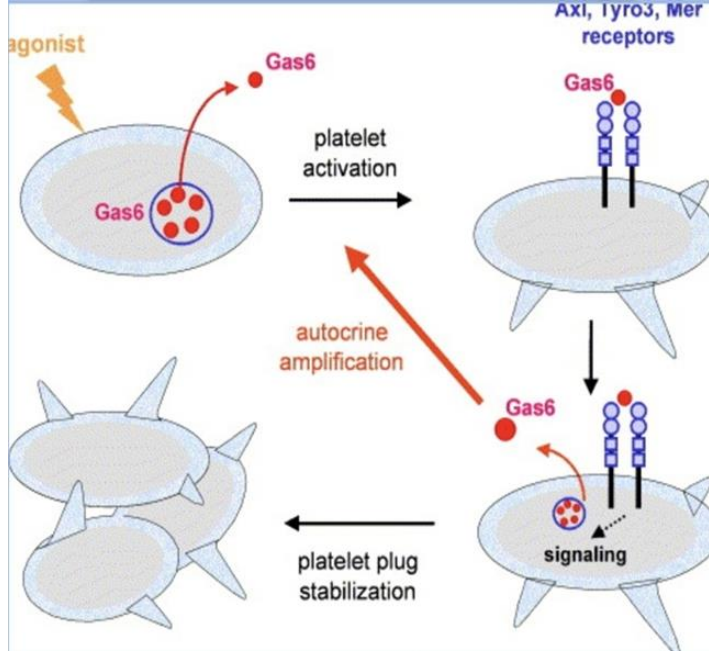
TARTIŞMA: GAS6 gen polimorfizmi ve tekrarlayan iskemik stroke ile ilgili yapılan bir çalışmada aradaki en güçlü ilişkinin, inmenin mikrovasküler yapıyı etkileyen önemli bir arteriosklerotik bileşene sahip olduğu gruplarda bulunmuştur (laküner inmeler ve derin hemorajik inmeler gibi) (4). Olgumuzda da talamik enfakt saptanan ilk atakda, talamusda vasküler malformasyon saptanması bunu desteklemektedir. Trombositlerin daha çok arteriel trombüslerin fizyopatolojisinde rol aldığı bilinmektedir. Olgumuzdaki bulgular ve GAS6 geninin proteinin ortaya konulan görevleri birlikte değerlendirildiğinde, GAS6 genindeki mutasyonların, muhtemelen trombosit plak stabilizasyonunun bozulmasına ve buna bağlı trombosit plağından ayrılan yapıların, özellikle arteriel sistemde ve

8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

mikrovasküler yapıyı etkileyen bir durum varlığında trombüse yol açıyor olabileceği düşünülebilir. GAS6 geninin insan hücrelerinde ve trombositlerde fonksiyonun daha iyi açığa çıkması için hücre kültürü ve fonksiyon analizi çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: GAS6, Mutasyon, Rekürren, SVO, Pediatrik

Şekil 1: GAS6 gen ürünü proteini ve trombosit plak stabilizasyonu (3)



8. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu

PS-55

ORAL DEMİR REPLASMANINA RAĞMEN DÜZELMEYEN HİPOKROM MİKROSİTER ANEMİ

GÖKÇE PINAR REİS, EROL ERDURAN, AYŞENUR BAHADIR

KTÜ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİM DALI, TRABZON

GİRİŞ: Demire dirençli demir eksikliği anemisi (Iron refractory iron deficiency anemia; IRIDA), oral demir replasmanına rağmen düzelmeyen hipokrom mikrositer anemi ve demir parametreleri varlığında diğer etyolojiler dışlandığında düşünülmesi gereken bir hastalıktır. Matriptaz-2, TMPRSS6 geni tarafından kodlanan bir serin proteazdır, hepsidin ekspresyonunda ve onun sonucu olarak demir dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. İnsanlarda matriptaz-2'nin proteolitik aktivitesini yok eden mutasyonlar hepsidin seviyesini artırarak IRIDA'ya yol açar. Bu mutasyonlar TMPRSS6 mutasyonu olarak tanımlanmıştır. Kırk beş üzerinde TMPRSS6 mutasyonu rapor edilmiştir. IRIDA olgularında; orta düzeyde bir anemi (Hb:6-9 g/dl), ağır mikrositoz (MCV:45-65), düşük ya da normal ferritin ve yüksek hepsidin seviyeleri görülmektedir. Anemi doğumda görülmez, ilk aylarda hızla gelişir ve çocuklarda erişkinlerden daha belirgindir. Büyüme ve gelişme normaldir Bu klinik tabloda oral demire hiç yanıt alınamazken parenteral demire yanıt ise kısmidir. Bunun nedeni intravenöz demirin makrofajlar tarafından bloke edilmesi ve hepsidin blokajına bağlı olarak yavaş salınmasıdır.

OLGU: Aktif şikâyeti olmayın 7 yaşındaki kız hasta, dış merkezden 4 yıldır demir tedavisi almasına rağmen anemisinin düzelmemesi nedeniyle yönlendirildi. Özgeçmişinde anemi dışında özelliği olmayan hastanın anne ve babası sağ ve sağlıklı ve 1. dereceden kuzendi. Ağırlık ve boy persentilleri normal olan hastanın solukluk dışında sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın Hb değeri 8,8 gr/dl, MCV (fL) 61,3, RDW 18,4, demir 5 mcg/dl, demir bağlama kapasitesi 429 mcg/dl, ferritin 68 ng/ml idi. Hb elektroforezi normal olan hastanın GGK testi (-) idi ve kanaması yoktu. Çöliak testleri normaldi, endoskopik incelemede patoloji görülmedi. IRIDA olabileceği düşünülen hastanın TMPRSS6 geninde hastalık etkeni olabilecek c.1991A>C(p.Q664p) homozigot mutasyon saptandı. Anne ve babadan da genetik çalışma yapıldı ve her iki ebeveynde de TMPRSS6 geninde heterozigot mutasyon saptandı. İntravenöz demir tedavisi başlanan hastanın 3. ay kontrolünde Hb değerinde ve demir parametrelerinde düzelme görüldü.

SONUÇ: Oral demir replasmanına rağmen düzelmeyen hipokrom mikrositer anemi ve demir parametreleri varlığında, diğer etyolojiler dışlandıysa IRIDA sendromu düşünülmesi, hastalar genetik incelemeye yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Pagani A, Nai A, Silvestri L and Camaschella C (2019) Hepsidin and Anemia: A Tight Relationship. Front. Physiol. 10:1294. Doi: 10.3389/fphys.2019.01294
- 2.Sorensen, E., Rigas, A. S., Didriksen, M., et al. (2019). Genetic factors influencing hemoglobin levels in 15,567 blood donors: results from the Danish blood donor study. Transfusion 59, 226–231. doi: 10.1111/trf.15075

ANAHTAR KELİMELER: Anemi, oral tedavi, direnç