

**ÇOCUK ACİL
VE
YOĞUN BAKIM - VI / VII**

Metabolik - Onkolojik ve
Romatolojik Aciller

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2009 • Sayı: 4 - 5 • Ay: Temmuz - Ekim

YAYIN SAHİBİ

Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına

Prof. Dr. Gülsev Kale

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara Tel: 0-312 232 44 25

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

Alp Ofset Matbaacılık Makine Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti

Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara Tel: 0-312-230 09 97

BASIM TARİHİ / YERİ

25 Ekim 2009 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 31 SAYI: 4-5 YIL: 2009

EDİTÖR

Prof. Dr. Gülsev KALE

SAYI EDİTÖRÜ

Yrd. Doç. Dr. Benan BAYRAKCI

Öğr. Gör. Dr. Özlem TEKŞAM

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

Prof. Dr. Tezer KUTLUK

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

YÜRÜTME KURULU

Doç. Dr. Ali DÜZÖVA

Doç. Dr. Göknur HALİLOĞLU

Doç. Dr. Ayşe KORKMAZ

Dr. İlker ERTUĞRUL

Dr. Erman ÇİLSAL

Dr. Belgin GÜLHAN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Sabiha AYSUN

Prof. Dr. Ayfer TUNCER

Prof. Dr. Aysın BAKKALOĞLU

Prof. Dr. Münevver BÜYÜKPAMUKÇU

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Özden SANAL

Prof. Dr. Nural KİPER

Prof. Dr. Tezer KUTLUK

Prof. Dr. Süheyla ÖZKUTLU

Prof. Dr. Gülten SEÇMEER

Prof. Dr. Gülsevin TEKİNALP

Prof. Dr. Aytemiz GÜRGEY

Prof. Dr. Ergül TUNÇBİLEK

Prof. Dr. Nurgün KANDEMİR

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Prof. Dr. Aysel YÜCE

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İÇİNDEKİLER

Çocukluk Çağında Görülen Tümör Lizis Sendromu	379
Dr. Canan Akyüz	
Adrenal Yetmezlik	389
Dr. Burcu Bulum Öztürk	
Dr. Ayfer Alikashiçoğlu	
Santral Diyabet İnsipit ve Uyumsuz ADH Sendromu	401
Dr. Özlem Engiz	
Dr. Nazlı Gönç	
Diyabetik Ketoasidoz ve Tedavisi	421
Dr. Hüseyin Demirbilek	
Dr. Nurgün Kandemir	
Hipoglisemi	441
Dr. Hüseyin Demirbilek	
Dr. Alev Özön	
Metabolik Aciller	463
Dr. Turgay Coşkun	
Yoğun Bakımdaki Hastanın Beslenmesi	481
Dr. Nuray Uslu	
Dr. Hasan Özen	
İnfanıl Tümörlerle İlişkili Onkolojik Aciller	499
Dr. Serhan Küpeli	
Dr. Münevver Büyükpamukçu	
Torakal Aciller	507
Dr. Ali Varan	
Kanserli Çocuklarda Gastrointestinal ve Ürogenital Sistem Acilleri	513
Dr. H. Ahmet Demir	
Dr. Bilgehan Yalçın	
Romatolojik Aciller	525
Dr. Yelda Bilginer	
Dr. Seza Özen	

ISSN 1300 - 4336

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN TÜMÖR LİZİS SENDROM

Dr. Canan Akyüz*

Tümör lizis sendromu (TLS), hücrelerinin hızla yıkılmasıyla birlikte onların intraselüler metabolitlerinin (elektrolitler, nükleik asitler, proteinler) dolaşımında hızla yükselerek böbrek yolu ile atılma hızlarının üzerindeki düzeylere ulaşması sonucunda acil yaklaşım gerektiren bir seri klinik ve laboratuvar bulgulardır. Hastalarda görülen bu metabolik bozukluklar vaktinde önlem alınarak düzeltilmezse böbrek yetmezliği ve ani ölümle sonuçlanabilir

Epidemiyoloji ve etiyoloji

Çocuklarda tümör lizis sendromu sıklığı, hasta popülasyonu ve TLS'nin sınıflamasında önemli heterojenite olmasına rağmen, literatürde laboratuvar tümör lizis sendromu için %4.4 - %42, klinik tümör lizis sendromu için ise %5-8 olarak bildirilmiştir. Tümör lizis sendromu, sıklıkla hematolojik daha nadiren solid tümörlerin sitotoksik tedavileri ile ilişkili, bazen de spontan olarak gelişir ve tedavi başladıktan 6-72 saat içerisinde laboratuvar ve klinik bulgular ortaya çıkar.

Tümör yükünü gösteren serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi ve beyaz küre sayısının yüksekliği, yoğun kemik iliği tutulumu, tümör boyutunun fazlalığı TLS gelişmesinde yüksek risk grubu hastaları oluşturur Özellikle tümörün yüksek proliferatif kapasitesi, büyük tümör yükü veya yaygın hastalık, yüksek kemoterapi duyarlılığı olan çocuk hastalarda TLS daha sık olarak ortaya çıkar. Bu nedenle çocuklarda metabolik aciller sıklıkla Burkitt lenfoma, lenfoblastik lösemiler (B hücre akut lenfoblastik lösemi ve hiperlökositozlu T hücre lösemi) ve ekstrapedüller yaygın hastalıkta görülür. Wossmann ve ark. tarafından 1791 Hodgkin dışı lenfomalı çocukta yapılan çalışmada Burkitt veya B hücreli ALL'li hastalarda TLS ve oligüri- anüri en yüksek insidansa sahipti. Burkitt lenfoma ve B hücreli ALL hastalarda TLS ve anüri gelişmesinde LDH seviyesi ana prediktör olarak bulunmuştur. LDH seviyesi <500 U/L,

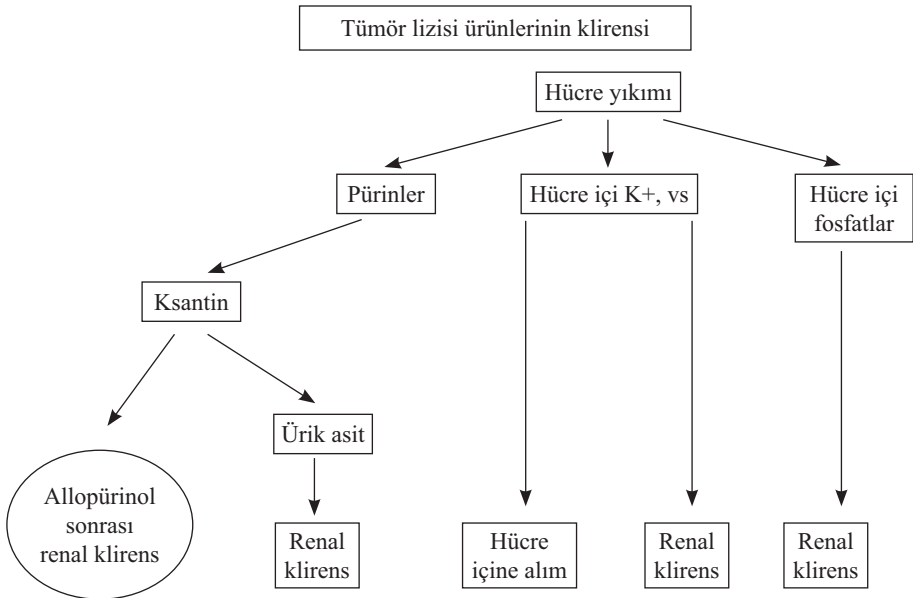
* Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Pediatrik Onkoloji Ünitesi

500 -1000 U/L ve >1000 U/L olan hastalarda TLS gelişmesi %1.2, %12.7 ve %19.1 oranlarında gelişmiştir.

Tümör lizis sendromunun gelişmesinde tedavi öncesi serum ürik asit seviyesi böbreklerin tümör infiltrasyonu, obstrüktif üropati diğer yüksek risk faktörleridir. Çocuklarda nöroblastom, medülloblastom ve germ hücreli tümörlerde daha nadiren tümör lizis sendromu görülebilir.

Patofizyoloji

Tümör lizis sendromunda, hücrelerin hızla yıkılması ile onların intraselüler metabolitleri, hipoksantin, ksantin, ürik asit, potasyum ve fosfor ekstraselüler alana geçerek hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemide ve hipokalsemiye sebep olur (Şekil 1). Bu metabolitlerin artan miktarı vücudun normal homeostatik mekanizmalarının üzerine çıkması sonucunda üriner kristal ve presipitatların oluşmasıyla hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişir. Tümör lizis sendromunda üriner kristallerin bilinen formları hiperürisemi sonucu gelişen ürik asit ve ksantin kristalleri ile hiperfosfatemide sonucu kalsiyum fosfat presipitatları izole veya birlikte renal tübüllerde tıkanmaya sebep olarak glomerül filtrasyon hızında azalma sonucunda akut böbrek yetmezliği gelişmesine sebep olurlar (Şekil 2). Aynı zamanda ürik asidin renal parankim ve tübüller üzerine,

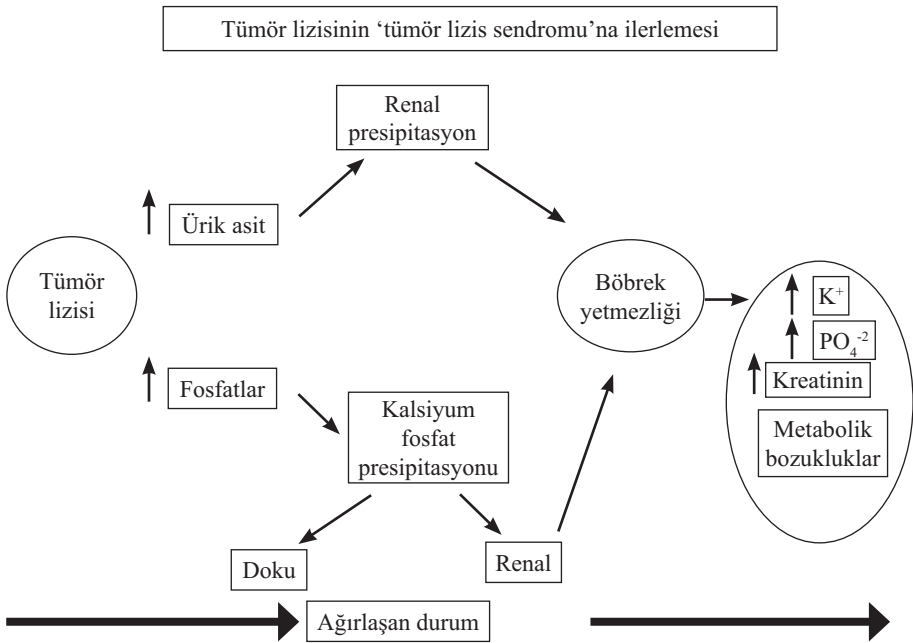


Şekil 1. Tümör hücrelerinin yıkımı sonucu gelişen metabolik değişiklikler ve tümör lizis ürünlerinin klirensi

doğrudan toksik etkisi de hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişmesine katkıda bulunacaktır. Akut böbrek yetmezliği gelişmesinde diğer faktörler, kanser hücreler tarafından renal tübüllerin doğrudan infiltrasyonu ve destrüksiyonuyla tübüllere intrinsek ve ekstrinsek baskı oluşturmalarıdır. Hastalarda metabolik bozuklukların düzeltilmediği durumlarda hayati tehlike yaratan klinik tablolar gelişir. Bu nedenle tümör lizis sendromu gelişme riski olan hastalar klinik ve laboratuvar değerlendirilmeleri ile dikkatle takip edilmelidir.

Tanı

Hastalarda tümör lizis sendromunun şiddetinin derecesi ve kesin tanı için bir uzlaşma yoktur. Hande ve ark. 1993 yılındaki çalışmalarında hastaları TLS tanısında yalnız laboratuvar bulgular veya yalnız klinik bulguların varlığı şeklinde iki grupta topladılar. Cairo ve Bishop tarafından 2004 yılında yapılan yeni sınıflamayla klinik ve laboratuvar TLS tanımlandı. Daha sonra 2008 yılında yapılan erişkin ve çocuk onkologlarının katıldığı bir uzlaşma toplantısında yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesi ve erken tedavi tartışılarak bazı önerilerde bulunuldu.



Şekil 2. Tümör lizis sendromunda metabolik bozukluklar ve organ yetmezliği gelişmesi

Cairo ve Bishop tarafından yapılan yeni sınıflamaya göre çocuklarda laboratuvar TLS tanımlanmasında kemoterapiden önceki 3 ve sonraki 7 gün içerisinde takiplerde aşağıda belirtilen parametrelerin 2 veya daha fazlasının olmasıyla laboratuvar TLS tanısı konulur.

- Ürik asit 8.0 mg/dl veya daha yüksek veya normal değerinin %25'inin üzerine çıkması,
- Potasyumun 6.0 mmol/l veya daha yüksek veya normal değerinin %25'inin üzerine çıkması,
- Fosforun 6.5 mg/ dl veya daha yüksek veya normal değerinin %25'inin üzerine çıkması,
- Kalsiyumun 7.0 mg/dl veya daha düşük veya normal değerinin %25 altına inmesi

Aynı sınıflamada klinik TLS tanımlanmasında serum kreatinin seviyesi hastanın yaşına göre bilinen değerlerin 1.5 kat veya daha fazla artması, kardiyak disritmi , konvülsiyon gibi klinik bulgulardan birisinin bulunması klinik TLS kesin tanısı koydururken, 2008 yılında yapılan uzlaş toplantısında serum kreatinin seviyesi hastanın yaşına, hidrasyon durumuna ve kas kitlesine bağlı olarak değişebileceğinden beraberinde glomerüler filtrasyon hızının bilinmesi önerilmiştir. Sonuçta klinik tümör lizis sendromunun tanımlanmasında kreatinin değerleri yanına renal yetmezlik (glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dk.) eklenerek böbrek yetmezliği kardiyak disritmi, konvülsiyon gibi klinik bulgulardan birisinin bulunması klinik TLS tanısını koydurmaktadır.

Klinik özellikler ve laboratuvar bulgular

Başlangıçta hastalar asemptomatik olup sadece hafif derecelerde hiperkalemi, hiperfosfatem, hiperürisemi ve /veya hipokalsemi gibi laboratuvar anormallikler ve LDH yüksekliği saptanabilir. Bu aşamada hastanın TLS açısından risk altında olduğunu bilmek, yakın klinik ve laboratuvar izlemine başlamak gerekir. Eğer hastalar iyi izlenmez ve tedavi edilmezse sırasıyla oligüri, renal yetmezlik (obstrüktif nefropati veya böbreklerin tümör infiltrasyonuna bağlı olarak), aritmi, stupor ve koma klinik bulgularıyla kaybedilebilir.

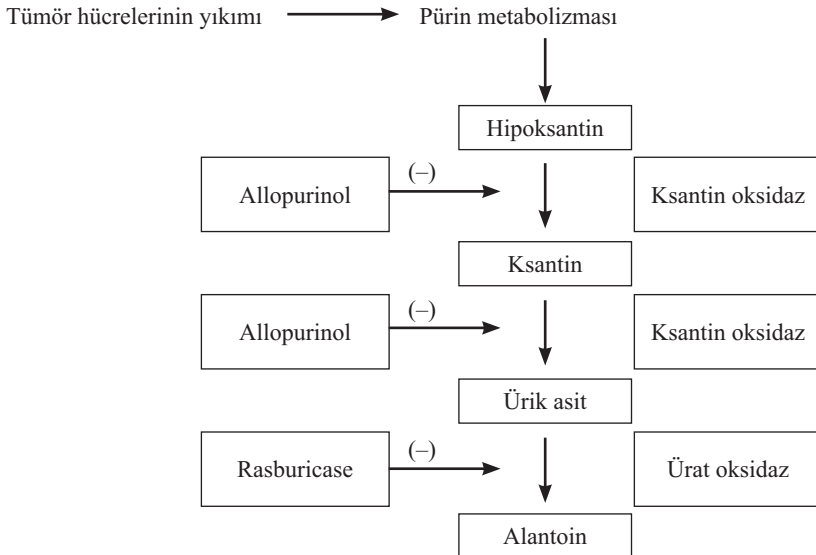
Hiperkalemi, tümör lizis sendromunda en sık hayatı tehdit eden durumdur. Hücre yıkımı ile ekstraselüler alana geçen potasyum, 7 mmol/l seviyelerinde EKG'de T dalgalarında sivrilik ve QRS kompleksinde genişlemeye sebep olur. Bu klinik tablonun kontrol altına alınmaması halinde ventriküler dis-

ritmi, asistol ve ölüm olacaktır. Kas krampları, halsizlik, parezi, yorgunluk, irritabilite, bulantı, kusma ve ishal hastalarda görülen yakınmalardır.

Hiperfosfatemi, normal hücrelerden daha yüksek miktarda fosfor içeren tümör hücrelerinin parçalanmasıyla gelişmektedir. Artan fosfat böbreklerden atılarak normal değerlere getirilmeye çalışılır. Bir süre sonra bu kompensasyon yetersiz kalarak serum fosfor düzeyi yükselir. Renal tübüllerde kalsiyum fosfat çökerek renal yetmezliği artırabilir. Şiddetli hiper fosfatemi durumunda klinikte letarji, bulantı, kusma, ishal ve konvülsiyon görülür.

Hipokalsemi, kalsiyum fosfat kristallerinin çökmesine ikincil olarak gelişir ve hiperfosfatemi ile aynı zamanda görülür. Fizyopatolojik olarak hiperfosfatemi gelişen hastalarda kalsiyum fosfor dengesi bozularak böbrek tubülülerinde kalsiyum fosfat kristallerinin çökmesi olur. Nadiren şiddetli hipokalsemi görülür bu durumda klinikte kas krampları tetani konvülzyon uzayan QT ve fatal disritmiler vardır. Serum albumin düzeyi düşük hastalarda hipokalsemiyi değerlendirmek için iyonize kalsiyum değerlerine bakılması gerekir.

Hiperürisemi, tümör hücrelerinde hızlı bölünme ve hızlı yıkılma sonucunda hücre içi pürin nükleik asitlerin yıkımı ile ortaya çıkan hipoksantin ve ksantin, ksantin oksidaz enzimi ile ürik aside yıkılır (Şekil 3). Ürik asit plazmada yükselir ve renal tübüllerde çökerek ürik asit nefropatisi gelişir. Yüksek ürik



Şekil 3. Pürin katabolizması ürünlerinden ürik asit yapımının azaltılması, allopürinol ve rasburicase etkisi

asit seviyelerinde gerekli önlemler alınmaz ve tedavi edilmez ise bunu izleyerek gelişen obstrüktif üropati sonucunda klinikte oligüri, azotemi ve akut böbrek yetmezliği gelişir.

İzlem

Tümör lizis sendromu gelişmesinde büyük tümör hacmi, tümör hücrelerinin proliferasyon hızı ve kemosenstif tümörler yüksek risk taşır. Yeni tanı alan hastalar, klinik dehidratasyon veya renal yetersizliğinin varlığı diğer risk faktörleridir. Tümör lizis sendromu gelişme riski olan hastalarda tam kan sayımı sodyum, potasyum, ürik asit, üre, bikarbonat, kreatinin, kalsiyum, fosfor, laktat dehidrogenaz serum seviyelerine bakılmalı; idrar analizi yapılmalıdır. Hiperkalemi ve hipokalsemi şüphesinde EKG çekilerek hasta takip edilmelidir.

Tedavi

Hidrasyon

Tümör lizis sendromunun önlenmesi ve tedavisinin ilk basamağıdır. Klinik dehidratasyon (hipovolemi) varlığında izotonik solüsyonla 400 ml/m² (hızla verilir) ve hidrasyona 3000 -3500 ml/m²/gün ile devam edilerek hipovolemi düzeltilmeye çalışılmalıdır. Bu şekilde glomerüler filtrasyon hızı artırılarak ürik asit, fosfat, potasyum atılımının sağlanması amaçlanır. Hipervolemi varlığında 1500-2000 ml/m² 1/4 SF ve diüretik (furosemid 2-5 mg/kg, intravenöz) verilerek hasta konjestif kalp yetmezliği yönünden yakın takip edilmelidir. Bu sürede intravenöz hidrasyon sıvısına potasyum konulmamalıdır.

İdrar alkalizasyonu

Sodyum bikarbonatla idrar alkalizasyonu TLS’de standart yaklaşımdır. Alkalizasyon için NaHCO₃ 100-200 mEq/m²/gün uygulanır. Burada amaç idrar pH’sının 7.0 -7.5 arasında tutularak ürik asit atılımının artırılmasıdır. Ürik asit normale dönünce alkalizasyona son verilmelidir. pH’nın 7.5 üzerine çıkılması önemlidir. Üriner alkalizasyon geçmişte önerilmesine rağmen şimdi yararları tartışmalıdır. Ürik asit alkali idrarda daha çözür iken, tersine idrarın alkalizasyonu ile hipoksantin ve ksantin çözünürlüğü düşer. Alkalizasyona devam edilirse hipoksantin ve ksantin artımı ile üriner ksantin kristallerinin oluşmasına neden olacak ve renal tübüllerde obstrüksiyon ile sonuçlanacaktır. Eğer hastada elektrolit bozukluğu yok ve hipovolemik değilse alkalizasyon yerine furosemid gibi diüretikler üriner atılımı artırmak için devamlı uygulanabilir.

Hiperkalemi

Potasyum alımı (intravenöz veya oral) durdurulur. Tedavide amaç potasyumun intraselüler ortama alınması ve atılımının artırılmasıdır. Orta derecede (6-7 mmol/l ve asemptomatik hiperkalemi) varsa hasta kardiyak monitorizasyon ve seri ölçümlerle takip edilebilir. Şiddetli ve semptomatik hiperkalemiye hızlı bir şekilde kardiyak membran stabilizasyonu sağlanmalıdır. Diüretik (furosemid 1mg/kg) hasta anüride değilse yapılır. Potasyum bağlayan reçine Kayexelat 1 g/kg dozda, 6 saat ara ile oral veya %50 sorbitol karıştırılarak nazogastrik yolla verilir. Kalsiyum glukonat 100-200 mg/kg oral veya %10'luk kalsiyum glukonat 0.5-1 ml/kg 1/2 oranında serum fizyolojik ile sulandırılmış şekilde IV yavaş puşe olarak verilir. Eğer EKG değişikliği ve aritmi varsa bikarbonat verilmemelidir. İnsülinli (0.1 Ü/kg regüler insülin 2 ml/kg serum içerisinde olacak şekilde) sıvı hazırlanarak verilir. Albuterol 2.5 mg inhale kullanılabilir. Hiperkalemi ve böbrek yetmezliği kontrol edilemez ise diyaliz endikasyonu vardır.

Hiperfosfatemi

Orta derecede hiperfosfatemide atılımı artırmak amacıyla 3000 ml/m²/gün hidrasyon ilk tercih olacaktır. Diüretik (furosemid 2-5 mg/kg IV) uygulanır. İdrar pH'sı 6'nın üzerinde olduğu zaman CaPO₄ kristallerinin çözünürlüğü azalacağından alkalizasyona son verilir. Fosfor bağlayıcı oral alüminyum hidroksit jel (Amfojel) 100-150 mg/kg/gün dozunda, 6 saatte bir tekrarlanarak uygulanır. Oral alımın mümkün olmadığı durumlarda nazogastrik ile uygulanabilir Kontrol edilemez ise diyaliz yapılmalıdır

Hipokalsemi

Asemptomatik durumlarda rutin tedavi gerekli değildir Tetani ve konvülsiyon gibi nöromusküler semptomlar varlığında kalsiyum glukonat (% 10'luk) 5-20 ml (50-200 mg) intravenöz çok yavaş uygulanmalıdır. EKG monitorizasyonu ve seri kalsiyum ölçümleri yapılmalıdır. Tedavi CaPO₄ kristallerinin oluşmasına neden olabilir.

Hiperürisemi

Ürik asit düzeyinin düşürülmesinde, ürik asit yapımını azaltan allopürinol, ksantin oksidaz enziminin inhibitörüdür. Allopürinol 10 mg/kg/gün 3 dozunda (maksimum 800 mg/gün) verilir. Oral alamayan hastalarda 200-400 mg/m² intravenöz (maksimum 600 mg/gün) dozunda üçe bölerek, intravenöz uygulanır. Allopürinol ksantin oksidazı inhibe ederek ürik asit oluşmasını önler buna

karşılık yıkım ürünleri olan hipoksantin ve ksantin seviyelerini artırır. Biriken ksantin çökerek obstrüktif üropatiye sebep olabilir. Son zamanlarda allopürinol TLS gelişme riski olan hastalarda profilaksi için önerilmektedir. Tedavide ürik asit düzeyinin hızla düşürülmesinde ise urat oksidaz tercih edilmektedir. Ürat oksidaz enzimi ürik asidi suda eriyen formu allantoina çevirir. Allantoin idrarla kolayca atılabilir ve atılımı için idrar alkalizasyonu gerekmez. Ürat oksidazın özelliği ksantin, hipoksantin artışına sebep olmamasıdır.

Ürat oksidaz endojen olarak insanda bulunmaz bu nedenle rekombinan formu fasturtec, rasburicase geliştirilmiştir, Yapılan tek randomize klinik çalışmada rasburicase ile ilk doz tedaviden sonra ürik asit seviyesini 4 saatte %86 azaltırken allopürinol için ilk doz sonunda %12’lik bir azalma görülmüştür. Diğer tek kollu çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Rasburicase dozu 0.15–0.2 mg/kg 30 dakikalık infüzyonla verilir. Bolus infüzyon ile verilmemelidir. Tedavide 5 günden daha uzun süre kullanılması önerilmez. Rasburicase kullanımı methemoglobinemi, G6PD eksikliğinde ve diğer metabolik hastalıklarda potansiyel hemolitik anemiye sebep olabileceğinden kontrendikedir. Pahalı oluşu nedeniyle daha ayrıntılı çalışma gereklidir.

Hastalarda ilerleyici semptomatik hiperkalemi, şiddetli metabolik asidoz (pH <7.2 veya $\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mg/L}$), diüretiklere cevap vermeyen, sıvı yüklenmesi ile akciğer ödemi, tedaviye cevap vermeyen hipertansiyon, perikardit ve şiddetli ansefalopati, kontrol edilemeyen hiperfosfatemi ve anüri durumlarında diyaliz yapılır daha nadiren kemoterapiye erken başlamak için diyaliz profilaktik amaçla da yapılabilir.

Profilaksi, korunma

Tümör lizis sendromunda profilaksisi kimlere ne zaman nasıl yapılmalı?

Profilaksi, tümör lizis sendromunun şiddeti ve sıklığını azaltmak için yapılan en iyi stratejidir. Profilakside amaç riskli hastaları tesbit ederek, doğru yaklaşımla tümör lizis sendromu tam gelişmeden patolojik bulgular düzeltilerek, zaman kaybı olmadan kemoterapiye erken başlayabilmektir. Öncelikle tümör lizis sendromunun gelişmesi açısından tümör yapısı ve yaygınlığına göre hastalar risk gruplarına göre belirlenir. Profilakside düşük risk pediatrik hastalarda, oral allopürinol, hidrasyon ve idrar alkalizasyonu; yüksek risk hastalarda, rasburicase ve hidrasyon uygulanmalıdır.

Proflakside ilk yaklaşım predispozan özellikleri olan hastalarda kemoterapi başlamadan, kemoterapi verilirken ve sonrasında uygun sıvı tedavisidir. En az 2 l/m²/gün altına düşmeyen sıvı, hastanın alıp çıkarttığı kontrol edilerek (80-100ml /m²/saat olacak şekilde) verilmelidir Bu dozlarda hidrasyonun amacı ürik asit ve diğer metabolitlerin atılımını artırarak toksik nefropatiyi önlemektir. Üriner alkalizasyon olsun olmasın, yeterli hidrasyon ürik asit nefropatisini dramatik olarak azaltmaktadır.

Proflakside alkalizasyon eskiden önerilirken son zamanlarda sodyum bikarbonat (NaHCO₃) alkalizasyonu tartışmalıdır. Alkali ortamda hipoksantin ve ksantin çözünürlüğü azalacağından, ksantin kristalleri oluşarak renal tübüler obstrüksiyon olabilir. Bu nedenle hasta hipovolemik değilse akımı hızlandırma amacıyla diüretik verilebilir.

Allopürinol karaciğer enzimi ksantin oksidazın aktivitesini bloke ederek böbreklerde ürik asit kristallerinin oluşum riskini azaltır. Minimal hiperürisemide allopürinol IV 200 - 400 mg/m²/gün dozlarda yeterli olabilir. Bu uygulama sitotoksik tedavi başlamadan 24-48 saat önce yapılır. Total doz 6-8 saate bölünür 6 mg/mL üzerine çıkılmamalıdır. Rasburicase bir rekombinan urat oksidaz enzimi olup ürik asidi alantoine çevirir, allantoin ürik aside göre 5-10 kat daha çok suda eriyebildiğinden böbreklerden kolayca atılır. Allopürinolün aksine hipoksantin ve ksantin artışına sebep olmaz. "Rasburicase" 0.20 mg/kg/gün dozunda, 30 dakikadan uzun sürede infüzyon ile uygulanmalı, ilk doz sitotoksik tedavi başlamadan en az 4 saat önce verilmeli ve 3-4 gün devam edilmelidir. Rasburicase uygulanması sonucu kemoterapiyi erken uygulamak mümkün olabilir

Tümör lizis sendromunun proflaksisinde düşük doz rasburicase uygulaması ve yararının olup olmadığı halen çalışılmaktadır. Serum elektrolit, ürik asit, fosfor, kalsiyum ve kreatinin seviyeleri ve kreatinin klirensi tedavi başladıktan sonraki 3-4 gün takip edilmelidir. Tümör lizis sendromu geliştikten sonra tedavi doğrudan gelişen metabolik anormalliklerin düzeltilmesi şeklinde olacaktır.

Kaynaklar

1. Akyüz C. Pediatrik onkolojik aciller ve tedavi yaklaşımları. In: Kale G, Coşkun T, Yurdakök M (editörler). Pediatrik tanı ve tedavi Hacettepe uygulamaları. Ankara: Güneş kitabevi 2009: 1027-1048.
2. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. Leuk Lymphoma 2003; 44: 77-83.

3. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: Report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003; 98: 1048-1054.
4. Cairo MS. Prevention and treatment of hyperuricemia in hematological malignancies. *Clin Lymphoma* 2002; 3: 26-31.
5. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127: 3-11.
6. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127: 3-11.
7. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2767-2778.
8. Deepti B, Andrea WH, Timothy J, et al. Oncologic Emergencies. *Crit Care Clin* 2010; 26: 181-205.
9. Feusner JH, Ritchey AK, Cohn SL, et al. Management of tumor lysis syndrome: Need for evidence-based guidelines. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5657-5658.
10. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic Emergencies: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 2006; 81: 835-846.
11. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 835-838.
12. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade Non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993; 94: 133-139.
13. Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica* 2008; 93: 9-13.
14. Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: Final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 2005; 19: 34-38.
15. Pui CH, Jeha S, Irwin D, et al. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: Results of a compassionate-use trial. *Leukemia* 2001; 15: 1505-1509.
16. Thorvardur R, Halfdanarson MD, et al. Oncologic Emergencies: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 835-848.
17. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008; 93: 1877-1885.
18. Wossmann W, Schrappe M, Meyer U, et al. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol* 2003; 82: 160-165.

ADRENAL YETMEZLİK

Burcu Bulum Öztürk*, Ayfer Alikeşifoğlu**

Tanım

Adrenal yetmezlik hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının herhangi bir kademesinde oluşan, organik veya fonksiyonel bozukluk sonucu ortaya çıkan, bir veya birden fazla adrenal hormon sekresyonunun azalmasıyla karakterize klinik tablodur. Akut adrenal kriz ise adrenal yetmezliği olan hastalarda ciddi hastalık, travma, cerrahi gibi ağır stres durumlarının araya girmesi ile ortaya çıkan ve tedavi edilmezse yaşamı tehdit eden bir durumdur. Adrenal yetmezliği olan hastalar tanı anında bu tabloda başvurabilecekleri gibi, bazen de tedavi almakta olan hastalar yetersiz tedavi, stres durumlarında glukokortikoid dozlarının arttırılmaması veya steroid tedavisi alan hastalarda steroidin ani veya hızlı kesilmesi durumlarında adrenal krize girebilirler.

Adrenal yetmezliğin adrenal bezi ilgilendiren patolojiler sonucu oluşması “primer adrenal yetmezlik”, hipofizden adrenokortikotropin (ACTH) sekresyonundaki yetersizlik sonucu oluşması “sekonder adrenal yetmezlik”, hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) eksikliği sonucu oluşması ise “tersiyer adrenal yetmezlik” olarak tanımlanır.

Etiyoloji

Primer adrenal yetmezlik yapan nedenler aşağıda sıralanmıştır

1. Konjenital nedenler
 - a. Konjenital adrenal hiperplazi
 - 21-hidroksilaz eksikliği
 - 11-beta-hidroksilaz eksikliği
 - 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği
 - 17-alfa-hidroksilaz eksikliği
 - Konjenital lipoid adrenal hiperplazi
 - b. Konjenital adrenal hipoplazi

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Endokrinoloji Ünitesi

- c. Metabolik hastalıklar
 - Adrenolökodistrofi, adrenomiyelonöropati
 - Peroksizomal hastalıklar (Zellweger sendromu)
 - Kolesterol metabolizma bozuklukları (Wolman hastalığı)
 - Mitokondrial hastalıklar
- d. İzole glukokortikoid eksikliği
- e. ACTH rezistans sendromları
 - Ailevi glukokortikoid eksikliği tip I ve II
 - Triple A (Allgrove) sendromu
- 2. Akkiz nedenler
 - a. Otoimmün adrenalit
 - İzole
 - Poliglandüler otoimmün sendrom tip I ve II
 - b. Enfeksiyonlar
 - Tüberküloz
 - Yaygın mantar enfeksiyonları
 - Parazitler
 - HIV'a eşlik eden enfeksiyonlar
 - c. İlaçlar
 - Steroid sentezini azaltanlar (glutetimid, ketokonazol, metirapon)
 - Steroid metabolizmasını arttıranlar (rifampisin, fenitoin)
 - d. İnfiltratif veya destrüktif nedenler
 - Adrenal kanama veya enfarkt
 - Amiloidoz
 - Sarkoidoz
 - Metastazlar

Sekonder ve tersiyer adrenal yetmezlik yapan nedenler aşağıda sıralanmıştır

1. Glukokortikoid tedavisinin hızlı kesilmesi
2. Tümörler
3. Radyoterapi
4. İnfiltratif hastalıklar
5. Gelişimsel bozukluklar
6. İzole ACTH eksikliği
 - a. Gen defektleri
 - b. Otoimmün
7. Kombine hipofizer hormon eksikliği
 - a. Konjenital
 - b. Akkiz

Primer adrenal yetmezlik

- Konjenital adrenal hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal kortekste kolesterolden kortizol biyosentezi için gerekli olan enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Sıklığı 1/10.000 ile 1/18.000 arasında değişmektedir. Olguların %90'ından fazlası 21-hidroksilaz enzim eksikliği sonucu oluşur. Etkilenen bebeklerin yaklaşık %75'inde tuz kaybettiiren form bulunurken, %25'i basit virilizan forma sahiptir.

Kortizol sentezindeki blok ACTH sekresyonunun kronik uyarısına ve adrenal bezin hiperplazisine neden olur. Enzimlerin eksikliği kortizol yapımında azlığa ve sürekli ACTH uyarısıyla steroid öncüllerinin birikimine ve daha sonra da blok olmayan yönde aşırı steroid sentezine neden olur. Klinik tablo androjenlerin, mineralokortikoidlerin ve ara basamaklardaki öncüllerin yapılma oranları ile ilişkilidir. Androjenlerin aşırı yapıldığı durumlarda virilizasyon, eksik yapıldığı olgularda yetersiz maskülinizasyon, mineralokortikoidlerin veya mineralokortikoid aktivitesi gösteren steroid öncüllerin fazla yapımına neden olan durumlarda hipertansiyon, az yapıldığı durumlarda tuz kaybı bulguları ortaya çıkar.

- Konjenital adrenal hipoplazi

Konjenital adrenal hipoplazi 1/12.500 doğumda bir görülen adrenal korteksin normal gelişmediği bir hastalıktır. Yenidoğan döneminde ağır tuz kaybı ile akut olarak ortaya çıkar. Hastalık primer olarak erkekleri etkiler. DAX-1 gen mutasyonu sonucu oluşur. Klinik özellikleri glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğinin bulgularını içerir.

- Adrenolökodistrofi ve adrenomiyelonöropati

Adrenolökodistrofi ve adrenomiyelonöropati peroksizomlardaki yağ asitlerinin beta oksidasyonundaki bozukluk sonucu çok uzun zincirli yağ asitleri ve kolesterol esterlerinin beyinde hücre zarındaki gangliosidlerde, adrenal korteks ve diğer organlarda birikimi sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. En sık klinik tablo çocukluk ya da engenlikte ortaya çıkan ve ağır demans, görme, işitme ve yürüme bozukluğu ve birkaç yıl içinde ölüme ilerleyen dejeneratif nörolojik hastalıktır. Nörolojik bulgular genellikle adrenal yetmezlikten önce başlar, ancak adrenal yetmezlik nörolojik bulgulardan yıllar önce de bulunabilir. ALDP gen delesyonları veya mutasyonları sonucu oluştuğu gösterilmiştir.

- Wolman hastalığı

Wolman hastalığı adrenal lipid damlacıklarından kolesterol esterlerini mobilize eden lizozomal kolesterol esterazın eksikliği sonucu ortaya çıkar. Bu olgularda yetersiz serbest kolesterol nedeniyle adrenal yetmezlik olur. Bu enzim eksikliği tüm hücreleri etkiler ve fatal seyirlidir. Bebekler ilk veya ikinci aylarında hepatosplenomegali, ishal, abdominal distansiyon ve gelişme geriliği nedeni ile başvururlar. Adrenal yetersizlik vardır ve genellikle ilk yıl içinde ölüm gerçekleşir. Adrenal bezde kalsifikasyon ve kemik iliği aspirasyonunda köpük hücreleri görülebilir.

- Ailevi glukokortikoid eksikliği

Ailevi glukokortikoid eksikliği nadir otozomal resesif bir hastalıktır. ACTH'ya cevapsızlık nedeniyle ortaya çıkan kortizol sekresyonunda yetersizlik söz konusudur. Yüksek ACTH düzeyi ve aldosteronun normal üretimi ile karakterizedir. Tuz kaybı durumları burada görülmez, hastalarda hipoglisemi, nöbetler ve hiperpigmentasyon vardır. Bazı olgularda melanokortin reseptöründe defekt gösterilmiştir.

- Triple A (Allgrove) sendromu

Triple A (Allgrove) sendromu nadir bir hastalık olup ACTH rezistansına sekonder glukokortikoid eksikliği, akalazya ve alakrimanın birlikte görüldüğü bir sendromdur. ALADIN gen mutasyonu sonucu oluştuğu gösterilmiştir.

- Otoimmün adrenalit

Addison hastalığı olarak da bilinir. Primer adrenal yetmezliğin en sık nedenidir. Olguların %60'ında adrenal korteksin her üç tabakasına karşı da otoantikörler mevcuttur. Adrenal yetmezliğin klinik olarak bulgu verebilmesi için korteksin %90'ının harap olması gereklidir. Otoimmün adrenal yetmezlik olgularının yaklaşık yarısında, bir veya birden fazla otoimmün endokrin bir hastalık eşlik eder. Bu olgular poliglandüler otoimmün sendrom tip I ve II olarak tanımlanırlar.

- Poliglandüler otoimmün sendrom tip I

Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi (APECED sendromu) nadir otozomal resesif bir hastalıktır. AIRE gen mutasyonlarının neden olduğu bildirilmiştir. Hipoparatiroidizm ve mukokutanöz kandidiyazis ilk ortaya çıkan bulgulardır. Erken ergenlik döneminde adrenal yetmezlik bulguları ortaya çıkar.

- Poliglandüler otoimmün sendrom tip II

Poliglandüler otoimmün sendrom tip I'den daha sık görülür. Primer adrenal yetmezlik hastalığının ana komponenti olup olguların yaklaşık %50'sinde bulunur. Beraberinde otoimmün tiroid hastalığı veya tip 1 diyabet bulunur.

- Enfeksiyöz adrenalit

Geçmişte adrenal destrüksiyonun en sık nedeni tüberkülozdu, ancak günümüzde prevalansı çok daha düşüktür. Tüberküloza bağlı adrenalitis vücudun herhangi bir yerindeki aktif enfeksiyonun hematogen yolla yayılıp adrenal bezi harap etmesi sonucu oluşur. Harabiyet genellikle ilerleyicidir ancak tedaviden sonra adrenal fonksiyonlar normale gelebilir.

Adrenal yetmezliğe yol açan enfeksiyon nedenlerinden biri de meningokoksemdir, bu nedenden kaynaklanan adrenal kriz Waterhouse-Friderichsen sendromu olarak tanımlanır. Yaygın mantar enfeksiyonları (histoplazmozis, parakoksidiomikozis, kriptokokkosis), HIV enfeksiyonları ve sifiliz diğer enfeksiyöz nedenleri oluşturur.

- İlaçlar

Bazı ilaçlar (aminoglutetimid gibi antiepileptik ilaçlar, ketokonazol, metirapon gibi) adrenal enzimleri inhibe ederek adrenal yetmezliğe neden olabilir. Fenitoin ve fenobarbital gibi antikonvülzif ilaçlar ve rifampisin karaciğerde steroid metabolizmasındaki enzimleri indükleyerek kortikosteroid replasman tedavisinin etkinliğini ve biyoyararlanımını azaltır.

- Adrenal kanama veya enfarkt

Kanama veya tromboza bağlı bilateral adrenal enfarkt akut adrenal yetmezliğe neden olur. Abdominal kitle, anemi, açıklanamayan sarılık veya skrotal hematoma ortaya çıkan ilk belirtiler olabilir. Zor bir doğumun sonucu olarak (özellikle makat geliş) veya nedeni bilinmeyen bir etiyoloji nedeniyle yenidoğan döneminde ortaya çıkabilir. Meningokokseminde gözlenen Waterhouse-Friderichsen sendromuna bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Sepsis ve bilateral adrenal kanama ile kaybedilen olgularda en sık etkenin *Pseudomonas aeruginosa* olduğu gösterilmiştir. Antikoagülanlarla tedavi edilen hastalarda da görülebilir.

Sekonder ve tersiyer adrenal yetmezlik

Sekonder adrenal yetmezlik hipofizden ACTH salgılanmasındaki eksiklik sonucu oluşur. ACTH eksikliği izole olabileceği gibi diğer hipofizer hormonların

eksikliği ile birlikte olabilir. Kraniyofarenjiyom ve germinom gibi hipofizer bölgedeki destrüktif lezyonlar, ACTH eksikliğinin en sık nedenleridir. Cerrahi travma veya radyoterapi, otoimmün hipofizit, septo-optik displazi ve holoprozensefali gibi kranial ve santral sinir sistemi gelişimsel anomalileri sonucu da ortaya çıkabilir. PROP-1 gen mutasyonuna bağlı kombine hipofizer hormon eksiklikleri ile birlikte de olabilir.

Tersiyer adrenal yetmezliğin en sık nedeni potent glukokortikoidlerin yüksek dozda uzun süre verilmesi ile hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının baskılandığı ve tedavinin aniden kesildiği veya dozlarının çok hızlı azaltıldığı durumlardır. Bu problem açısından risk altında olan hastalar lösemi, astım, kollajen vasküler hastalık veya diğer otoimmün hastalıkları olan, doku transplantasyonu veya nöroşirürji operasyonu geçirmiş hastalardır.

Adrenal yetmezlikte klinik bulgular

Akut adrenal yetmezlik (Adrenal kriz)

Adrenal kriz tedavi başlanmadan önceki dönemde ortaya çıkabileceği gibi primer adrenal yetmezlik tanısı alıp tedavi başlanmış hastalarda ağır enfeksiyon veya akut stres durumlarında da ortaya çıkabilir. Sekonder veya tersiyer adrenal yetmezlikli olgularda adrenal kriz daha nadir olmakla beraber, pitüiter apopleksi (enfarkt) gibi kortizol eksikliğinin ani ortaya çıktığı durumlarda görülebilir. Adrenal krizin ortaya çıkmasında rol oynayan hormon esas olarak mineralokortikoiddir. Bu nedenle glukokortikoid dozu yeterli, hatta yüksek olanlarda bile mineralokortikoid dozu yetersiz ise adrenal yetmezlik ortaya çıkabilir.

Adrenal yetmezliğin klinik bulguları hastanın yaşına, kortizol ve aldosteronun birlikte etkilenip etkilenmediğine ve altta yatan etiyolojiye bağlıdır.

Akut adrenal yetmezlikte belirti ve bulgular:

- Dehidratasyon, hipotansiyon, şok
- Konfüzyon, koma
- Halsizlik, güçsüzlük
- İştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı
- Karın ağrısı
- Açıklanamayan hipoglisemi
- Açıklanamayan ateş

- Hiponatremi, hiperpotasemi, azotemi, hiperkalsemi, eozinofili
- Hiperpigmentasyon
- Vitiligo, diğer otoimmün endokrin yetmezlik bulguları, hipogonadizm, hipotiroidi vs.

Adrenal yetmezliğin en belirgin özelliği hipoglisemidir, genellikle ketoz ile birlikte. Sıklıkla ortaya çıkan anoreksi, bulantı ve kusma ile daha da belirgin hale gelir. Kortizol eksikliği kalp debisini ve vasküler tonusu azaltır, hipotansiyon ve şok gelişebilir. Bu durum aldosteron eksikliğine bağlı hipovolemi ile daha da ağırlaşır. Aldosteron eksikliğine bağlı olarak ve hipotansiyona yanıt olarak artan vazopresin (AVP) etkisiyle hiponatremi ortaya çıkar. Aldosteron eksikliğine bağlı hiperkalemi görülür. Tek başına kortizol eksikliği hiperkalemiye neden olmaz. Kortizol eksikliği hipotalamus ve hipofiz üzerindeki “negatif feedback”i azaltarak ACTH sekresyonunun artmasına ve hiperpigmentasyona neden olur.

Kronik primer adrenal yetmezlik

Kronik primer adrenal yetmezlikte en sık görülen bulgular kronik halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Gastrointestinal sisteme ait bulgular da sık görülen bulgulardandır. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal veya kabızlık olabilir. Aldosteron eksikliğine bağlı hipovolemiye sekonder hipotansiyon ve senkop, hiponatremi ve aşırı tuz yeme isteği, hiperkalemi, hafif hiperkloremik asidoz olabilir. Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde hipoglisemi uzun süren açlık sonrası ortaya çıkabilir. Hiperpigmentasyon primer adrenal yetmezlikli olgularda en sık görülen karakteristik bulgudur. Sıklıkla yüz, boyun, el sırtı gibi güneşe maruz kalan yerlerde veya diz, dirsek ve bel gibi basınca maruz kalan yerlerde görülür. Tedavi başladıktan sonra genellikle kaybolur.

Sekonder ve tersiyer adrenal yetmezlik

Sekonder veya tersiyer adrenal yetmezlikte adrenal bez normal olduğundan, renin-anjiyotensin sistemi etkilenmez ve aldosteron sekresyonu normaldir. Bu nedenle belirti ve bulgular kortizol eksikliği ile ilgilidir. Ortostatik hipotansiyon veya halsizlik olabilir. Hipoglisemi sıklıkla, elektrolitler genellikle normaldir. Hiperpigmentasyon bulunmaz.

Adrenal yetmezlikte tanı

Klinik olarak ve laboratuvar bulguları ile adrenal yetmezlik düşünülen olgularda tanıyı kesinleştirmek için;

1. Düşük kortizol sekresyonunun gösterilmesi
2. Kortizol eksikliğin ACTH'ya bağımlı olup olmadığının belirlenmesi
3. Ek tedavi gerektirecek bir etiyoloji olup olmadığının saptanması gereklidir.

Düşük kortizol sekresyonunun gösterilmesi

Hipofizden ACTH sekresyonu pulsatil ve sirkadien ritm gösterir. Bu nedenle plazma kortizol düzeyleri saat 04:00 ile 08:00 arasında en yüksek düzeyde olur. Sabah alınan bazal kortizol düzeyinin 15 µg/dl'den yüksek olmasının adrenal yetmezlik olmadığının gösterilmesi bakımından yeterli olduğu gösterilmiştir; 3 µg/dl'den düşük olması adrenal yetmezlik açısından önemli bir kanıt olarak kabul edilir; 10 µg/dl'den düşük değerler ise adrenal yetmezlik açısından tetkik edilmesi gereken grubu oluşturur. Tanı için ACTH uyarı testleri yapılması gerekir.

Düşük doz ACTH uyarı testinde sentetik ACTH 0.5 µg/m² dozunda intravenöz uygulanıp bazal, 10., 20., 30. ve 40. dakika serum kortizol düzeyleri değerlendirilir. Zirve kortizol düzeyinin 19.8 µg/dl'den düşük saptanması adrenal yetmezlik tanısı koydurur. Standart doz ACTH uyarı testinde ise ACTH 250 µg dozunda intravenöz uygulanıp 30. ve 60. dakika serum kortizol düzeyleri değerlendirilir. Zirve kortizol düzeyinin 20 µg/dl'den yüksek bulunmasının yeterli olduğu söylenmekle birlikte, bölümümüz tarafından yapılan bir çalışmada eşik değerin 30,4 µg/dl olmasının daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.

Kortizol eksikliğin ACTH'ya bağımlı olup olmadığının belirlenmesi

ACTH uyarı testlerine alınan kortizol yanıtı adrenal yetmezlik mevcut olup olmadığının belirlenmesini sağlar ancak eksikliğin lokalizasyonunu göstermez. Bazal ACTH düzeyinin ölçülmesi primer, sekonder veya tersiyer adrenal yetmezliğin ayırt edilmesi açısından faydalıdır.

Bazal ACTH düzeyinin yüksek olması “primer adrenal yetmezlik”, düşük veya normal olması ise “sekonder veya tersiyer adrenal yetmezlik” olduğunu gösterir.

Mineralokortikoid eksikliği tanısı

Mineralokortikoid eksikliğinde serum sodyumu düşük, idrar sodyumu artmıştır. Serum potasyumu artmış, idrar potasyum azalmıştır. Plazma renin düzeyi yüksek, aldosteron düzeyi düşüktür.

Adrenal yetmezliğe yol açan nedenin belirlenmesi

Hastanın yaşı ve klinik özellikleri nedenin belirlenmesinde önemlidir. Konjenital adrenal hiperplazi diğer bulguları nedeniyle kolay tanı alır ancak diğer primer adrenal yetmezlik yapan nedenlerin belirlenmesi için ek tetkikler gerekir. Görüntüleme yöntemlerinden abdominal US, BT veya MRG ile adrenal bezlerin boyutu belirlenebilir ve hipofiz MRG etiyoloji açısından fikir verebilir.

Adrenal yetmezlik tedavisi

Akut adrenal kriz tedavisi

Adrenal kriz hayatı tehdit eden ve acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Daha önceden bilinen veya tanımı kuvvetle düşündüren durumlarda tedaviden önce glukoz, elektrolitler, ACTH, kortizol, aldosteron ve plazma renin aktivitesinin ölçümü için kan örneği alınmalı ve hemen tedaviye başlanmalıdır. Tanıya yönelik testlerin sonuçlarının beklenmemesi uygundur. Tedavinin başlangıcında amaç hipotansiyon, elektrolit bozuklukları ve kortizol eksikliğinin düzeltilmesidir. Tedaviyi üç bölümde özetleyebiliriz;

- Sıvı-elektrolit tedavisi

Sıvı tedavisi defisit ve idame tedaviyi kapsar. Öncelikle 10-20 ml/kg %0,9 NaCl tedavisi verilip daha sonra %5 dekstroz içinde %0,9 NaCl ile devam edilir. Sıvı miktarı defisit derecesine göre belirlenir. Başlangıçta hipoglisemi saptanırsa intravenöz glukoz verilir ve verilen sıvının glukoz içeriği artırılır.

- Glukokortikoid tedavisi

Hidrokortizon 100 mg/m²/gün veya prednizolon 20-25 mg/m²/gün dozunda intravenöz olarak uygulanır. Toplam dozun dörtte biri puşe edilip geri kalanı infüzyon şeklinde verilir. Daha sonra doz günlük %25 azaltılarak devam edilir.

- Mineralokortikoid tedavisi

Fludrokortizon (9-alfa-florohidrokortizon) 0.1-0.15 mg/gün dozunda, 2 doza bölünmüş olarak verilir. Yenidoğan döneminde ihtiyaç biraz daha fazla olup dozu 0.15-0.20 mg/gün'e kadar arttırmak gerekebilir.

Kronik adrenal yetmezlik tedavisi

- Glukokortikoid tedavisi

Yapılan çalışmalarda günlük kortizol biyosentezinin yenidoğan döneminde 7-9 mg/m²/gün, çocukluk döneminde ise 6-8 mg/m²/gün olduğu gösterilmiştir.

Adrenal yetmezlikte amaç günlük kortizol ihtiyacını yerine koymaktır, konjenital adrenal hiperplazili olgulardaki gibi ACTH'yı baskılamak değildir. Bu nedenle konjenital adrenal hiperplazide kullanılan hidrokortizon dozundan daha düşük dozlar kullanılır. Oral tedavide günlük ihtiyacın 1.5-2 katı verilir.

Hidrokortizon oral yoldan 10-15 mg/m²/gün dozunda, 2 ya da 3 doza bölünmüş şekilde verilir.

Stres durumlarında, ateşli hastalıklarda glukokortikoid dozu 2-3 kat arttırılır. Aktif dönem geçene kadar tedaviye bu şekilde devam edilir. Cerrahi uygulanan hastalarda operasyon öncesi, operasyon sırasında ve sonrasında ihtiyacı karşılayacak ek steroid tedavisi verilmelidir.

- Mineralokortikoid tedavisi

Fludrokortizon (9-alfa-florohidrokortizon) 0.1-0.15 mg/gün dozunda, 2 doza bölünmüş olarak verilir. Yenidoğan döneminde ihtiyaç biraz daha fazla olup dozu 0.15-0.20 mg/gün'e kadar arttırmak gerekebilir.

Dozun yeterliliğinin değerlendirilmesi için plazma renin aktivitesi ve serum Na, K düzeyleri ölçülür. Hipertansiyon, taşikardi, plazma renin aktivitesinin baskılanması ve hipokalemi mineralokortikoid dozunun fazla olduğuna işaret eder.

Stres durumlarında mineralokortikoid dozunun arttırılmasına gerek yoktur.

Kaynaklar

1. Agwu JC, Spoudeas H, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Brook CG. Tests of adrenal insufficiency. Arch Dis Child 1999; 80: 330-333.
2. Anderson RA, Bryson GM, Parks JS. Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol ester storage disease. Mol Genet Metab 1999; 68: 333-345.
3. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet 2003; 361: 1881-1893.
4. August GP. Treatment of adrenocortical insufficiency. Pediatr Rev 1997; 18: 59-62.
5. Chen S, Sawicka J, Betterle C, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1871-1876.
6. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. JAMA 2002; 287: 236-240.

7. Czernichow P, Sizonenko PC. Paediatric endocrine and metabolic emergencies. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 6: 193-215.
8. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 139: 194-204.
9. Gonc EN, Kandemir N, Kinik ST. Significance of low-dose and standard-dose ACTH tests compared to overnight metyrapone test in the diagnosis of adrenal insufficiency in childhood. *Horm Res* 2003; 60: 191-197.
10. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923-931.
11. Habiby RL, Boepple P, Nachtigall L, et al. Adrenal hypoplasia congenita with hypogonadotropic hypogonadism: evidence that DAX-1 mutations lead to combined hypothalamic and pituitary defects in gonadotropin production. *J Clin Invest* 1996; 98: 1055-1062.
12. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 221-226.
13. Jacobs TP, Whitlock RT, Edsall J, Holub DA. Addisonian crisis while taking high-dose glucocorticoids. An unusual presentation of primary adrenal failure in two patients with underlying inflammatory diseases. *JAMA* 1988; 260: 2082-2084.
14. Jadoul M, Ferrant A, De Plaen JF, Crabbe J. Mineralocorticoids in the management of primary adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 87-91.
15. Jenkins D, Forsham PH, Laidlaw JC, Reddy WJ, Thorn GW. Use of ACTH in the diagnosis of adrenal cortical insufficiency. *Am J Med* 1955; 18: 3-14.
16. Jung C, Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med J Aust* 2008; 188: 409-413.
17. Kandemir N. Adrenal Hastalıklar. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, (editörler). *Pediatric Endocrinoloji*. Ankara: Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003: 361-414.
18. Moser HW, Moser AE, Singh I, et al. Adrenoleukodystrophy: survey of 303 cases: biochemistry, diagnosis and therapy. *Ann Neurol* 1984; 16: 628-641.
19. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Eng J Med* 1996; 335: 1206-1212.
20. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, et al. Secondary hypoadrenalism. *Pituitary* 2008; 11: 147-154.
21. Salvatori R. Adrenal insufficiency. *JAMA* 2005; 294: 2481-2488.
22. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4193-4198.

23. Stuckey BG, Mastaglia FL, Reed WD, Pullan PT. Glucocorticoid insufficiency, achalasia, alacrime with autonomic motor neuropathy. *Ann Intern Med* 1987; 106: 61-63.
24. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2909-2922.
25. Tordjman K, Jaffe A, Grazos N et al. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1301-1305.
26. Trence DL, Morley JE, Handwerger BS. Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med* 1984; 77: 107-116.
27. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 550-555.

SANTRAL DİYABET İNSİPİT VE UYGUNSUZ ADH SENDROMU

Özlem Engiz*, Nazlı Gönç**

Vücut su dengesi bozuklukları klinik tıp uygulamalarında sık karşılaşılan problemlerden biridir. Bu bozukluklar vücut suyunun solüt yüküne oranla fazla olduğu ve hiponatreminin görüldüğü hipozmolar bozukluklar ve vücut suyunun solüt yüke oranla eksik olduğu ve hipernatreminin görüldüğü hiperozmolar bozukluklar olarak ikiye ayrılır. Hiponatremi daha sık olarak görülmektedir. Hastaneye yatırılan hastaların % 6-22'sinde görülmekte ve mortalite sıklığı hastalığın şiddeti ve ani başlamasına bağlı olarak % 0-50 arasında değişmektedir. Hipernatremi ise hastanede yatan hastaların sadece %1'inde görülmekte, ancak %42-60 arasında değişen yüksek mortalite oranları bildirilmektedir.

Bu yazıda hiperozmolar bozukluk olan santral diyabet insipit ve hipoozmolar bozukluk olan uygunsu ADH sendromu anlatılacaktır.

Vücutta normal su dengesi

Su metabolizması, primer olarak hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde bulunan magnoselüler nöronlarda sentezlenen arjinin vazopressin (AVP) tarafından düzenlenir. Yeni sentezlenmiş AVP prohormonu nörosekretuar granüllerde paketlenir ve arka hipofize taşınırken enzimatik olarak AVP, nörofizin ve C-terminal glikopeptid olarak parçalanır. Salınımı uyarıldığında dolaşımda bulunan AVP böbreklerdeki toplayıcı kanallardaki AVP V2 reseptörlerine bağlanarak cAMP-bağımlı sinyal yolağını aktive eder. Bu aktivasyon akuaporin-2 su kanallarının toplayıcı kanal epitel hücrelerinin apikal membranına yerleşmesini uyarır. Bu kanallar toplayıcı kanalları suya geçirgen kılar ve ozmotik gradientler boyunca suyun pasif geri emilimini hızlandırır. Böylece idrar konsantrite edilmiş olur.

* Pediatri Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Endokrinoloji Ünitesi

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Endokrinoloji Ünitesi

AVP salınımı ozmotik ve ozmotik olmayan faktörler tarafından düzenlenir. Plazma ozmolalitesindeki değişiklikler AVP salınımı için primer uyaran olarak rol oynar. Ön hipotalamustaki ozmoreseptörler plazma ozmolalitesindeki küçük değişikliklere bile aşırı hassastır. Plazma ozmolalitesi 280 mOsm/kg su'nun altına düştüğünde plazma AVP düzeyi 1 pg/ml veya daha düşüktür. AVP salınımı için eşik değer 283 mOsm/kg su olup bu değerden itibaren plazma AVP düzeyleri plazma ozmolalitesi ile orantılı olarak yükselir. Genel olarak plazma ozmolalitesindeki her 1 mOsm/kg su artış plazma AVP düzeylerinde 0.4 pg/ml'den 0.8 pg/ml'ye artışa neden olur. Dolayısıyla plazma ozmolalitesinde %1 veya daha az değişiklikler bile plazma AVP düzeyleri ve idrar ozmolalitesinde bir artışa neden olmaktadır. Plazma ozmolalitesi 320 mOsm/kg su'ya yükseldiğinde AVP düzeyi maksimum değeri olan 20 pg/ml'ye ulaşır. Antidiüzezi sağlayan maksimum AVP düzeyi 5 pg/ml'dir. Bu düzey ile idrar ozmolalitesi 1200 mOsm/kg suya ulaşır.

Susama için plazma ozmolalitesinin eşik değeri 293 mOsm/kg su olup bu değer AVP salınımı için gereken değerden 10 mOsm/kg su daha yüksektir. Aksi takdirde hiperozmolalite geliştiğinde ilk olarak susama hissinin uyarılması ile AVP salınımı olmadan poliüri ve sürekli diüzeze neden olacaktır. Su alımından hemen sonra plazma ozmolalitesinde bir değişiklik olmadan AVP düzeyi düşmekte ve susama hissi geçmektedir.

Kan hacmi ve kan basıncındaki değişiklikler AVP salınımı için oldukça zayıf uyaranlardır. İntravasküler hacimde %8 azalma AVP konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Kayıp yaklaşık %25'lere ulaştığında AVP düzeyleri normalin 20-30 katı artar. Bulantı, ağrı, ilaçlar, anjiyotensin 2, histamin, dopamin, bradikinin, asetilkolin AVP salınımını uyarırken, nitrik oksit, atrial natriüretik peptid, opioidler, glukokortikoidler AVP salınımını inhibe etmektedir.

Santral diyabet insipit

Diyabet insipit (Dİ), AVP eksikliğine bağlı veya AVP'ye anormal renal cevap sonucu görülen aşırı miktarda dilüe idrar atılımı ile karakterize bir hastalıktır. Santral Dİ, AVP eksikliğine bağlı olarak oluşurken nefrojenik Dİ AVP direnci nedeni ile oluşur.

Santral Dİ'de dilüe idrar miktarı 2 l/m²/gün'den fazladır; bu miktar yaşlara göre doğumda 150 ml/kg/gün, 2 yaşında 100-110 ml/kg/gün ve daha büyük çocukta 40-50 ml/kg/gün olarak ifade edilebilir. Santral Dİ, hipotalamus-arka hipofiz eksenini bozan genetik veya akkiz birçok nedene bağlı oluşabilir (Tablo I).

Tablo I. Santral diyabet insipit nedenleri**Konjenital nedenler****A. Genetik nedenler**

- Ailevi otozomal dominant (AVP-NPİİ gen mutasyonları)
- Ailevi otozomal resesif
- DIDMOAD sendromu

B. Gelişimsel bozukluklar

- Septo-optik displazi
- Holoprozensefali, hidrosefali, poreensefali
- Orta hat kraniofasial defektler (tek santral kesici diş, yarık damak-dudak)
- Ektopik nörohipofiz, ön hipofiz hipoplazisi ve konjenital hipopituitarizm ile ilişkili

Akkiz nedenler

- Neoplazmlar (germinom, kraniofarenjiyom, pinealom, optik gliom, metastatik tümörler)
- Enflamatuvar/infiltratif hastalıklar (Langerhans hücreli histiositoz, Wegener granülomatozu, SLE, tüberküloz, sarkoidoz)
- Travma
- Nörocerrahi girişimler
- Otoimmün (lenfositik nörohipofiz)
- Hipoksik hasar
- Enfeksiyonlar (meningokok, kriptokok, listeria, toksoplazma, tüberküloz, konjenital CMV)
- İdiyopatik
- İlaçlar (etanol, fenitoin, opiat antagonistleri)
- Vazopressin metabolizmasında artış (gebelik)

Santral diyabet insipit nedenleri**Konjenital nedenler****A -Genetik nedenler**

Ailevi otozomal dominant santral Dİ, AVP-nörofizin II (AVP-NPİİ) genindeki mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Semptomlar doğumda belirgin değildir ancak genelde 7 yaşından önce ortaya çıkar. Büyüme geriliği erken bir bulgudur. Başlangıçta normal olan vazopressin sekresyonu zamanla azalır ve değişen şiddette Dİ açığa çıkar.

Ailevi otozomal resesif santral Dİ, çok nadir görülür. AVP-nörofizin II geninde tek mutasyona bağlı oluşur. Etkilenmiş çocuklar yaşamın ilk yıllarında asemptomatiktir.

DIDMOAD sendromu, Wolfram sendromu olarak da bilinen bu sendrom Dİ, insülin bağımlı diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren, progresif nörodejeneratif bir sendromdur. Son

yıllarda bu sendromun 4p16 kromozom bölgesindeki WFS1 genindeki mutasyona bağlı olduğu gösterilmiştir. İlk olarak diabetes mellitus ve optik atrofi yaşamın birinci veya ikinci dekadında ortaya çıkar. Dİ ve sağırılık ise ikinci veya üçüncü dekadda gelişir. Hastaların çoğunda Dİ ve sensörinöral sağırılığın yanısıra ataksi, periferik nöropati, mental retardasyon ve psikiyatrik hastalıklar görülür.

B-Gelişimsel bozukluklar

Orta hat beyin gelişim defektleri santral Dİ olgularının %5-10'undan sorumludur. Santral Dİ yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkabilir fakat tanı gecikebilir. Santral Dİ ile birlikte en sık görülen defekt, optik sinir hipoplazisi, diğer orta hat serebral anomaliler ve hipofizer hormon eksiklikleri ile karakterize septo-optik displazidir (SOD). Santral Dİ ile ilgili diğer anomaliler arasında holoprozensefali, hidrosefali ve hidranensefali, porencefali, nazal ensefalosel sayılabilir.

Santral Dİ ile ilişkili orta hat kraniofasiyal defektleri ise tek santral kesici diş, yarık damak veya dudak, yüksek damak, mikrognati, sinorfi, hipotelorizm, basık burun kökü, orta yüz hipoplazisidir. Bu defektleri olan hastalarda santral Dİ'de ön hipofiz hormon eksiklikleri ve susama hissinde bozukluklar sıklıkla eşlik edebilir. Kortizol eksikliği olan olgularda renal serbest su atılımı bozulduğu için Dİ bulguları maskelenebilir. Böyle olgularda, glukokortikoid tedavisi ile AVP eksikliği belirgin hale gelip poliüri artabilir.

Akkiz nedenler

Neoplazmlar: Beyin tümörleri, en sık görülen akkiz santral Dİ nedenleridir (çocuklarda %10-15); germinom, astrositom, pinealom, SSS lenfoması, gliom ve kraniofarenjiyom bu tümörlerdendir. Germinomlar tanı anında Dİ ile en sık ortaya çıkan tümörlerdir. Hastalığa yol açan germinom çok küçük olabilir ve poliüri başladıktan sonraki birkaç yıl içinde MRG ile görüntülenemeyebilir. Hipofiz sapı kalınlaşması germ hücreli tümörlerde tanı anında olguların %78-100'ünde bulunur ve küçük germinomlarda tek bulgu olabilir. Bu nedenle idiyopatik veya açıklanamayan Dİ'li olgularda, germinom tarafından salgılanan β -human koryonik gonadotropin ölçümü ve düzenli aralıklarla tekrarlanan MRG görüntülemesi yapılmalıdır. Hipofiz sapı kalınlığı 6.5-7 mm ve üzerinde olan veya ön hipofizde büyüme olan olgularda biyopsi alınması tanısal değer taşır.

Kraniofarenjiyom ve optik gliomlar çok büyük iseler Dİ oluşturabilirler. Kraniofarenjiyomada cerrahi öncesi santral Dİ görülme sıklığı % 8-35 arasında değişirken, cerrahi sonrası kalıcı santral Dİ olguların % 80'inde rastlanmaktadır.

Hipotalamus veya hipofizer bölgedeki lenfomalarda Dİ bildirilmiştir. Hematolojik maligniteler özellikle lenfositik olmayan lösemiler Dİ'ye yol açabilir. Hipofizi tutan tümör metastazları genellikle yaygın hastalık ile birlikte bulunur. Bu durumda arka hipofiz ön hipofize kıyasla iki kat daha sık tutulur.

Enflamatuvar/infiltratif nedenler: Santral Dİ, Langerhans hücreli histiyositozda (LHH) en sık görülen endokrin problemdir (akkiz olguların %10-20'sinde). Olguların %50-70'inde hipofiz sapı kalınlaşması vardır. Hipofiz sapı kalınlaşması ilk bulgu olarak dahi karşımıza çıkabilir. Santral Dİ'li olgularda multisistem hastalık, olmayanlara göre daha ciddi boyutta ve daha uzun süreli görülür; ayrıca ön hipofiz eksiklikleri arka hipofiz eksikliğine genelde eşlik eder. Hipofiz sapı kalınlığı olan hastalarda LHH'a özgün ekstrakranial lezyonları araştırma (kemik tarama, dermatolojik muayene, akciğer grafisi, kulak burun boğaz muayenesi) önerilmektedir.

Langerhans hücreli histiyositozun yanısıra sarkoidoz, Wegener granülomatozu, tüberküloz gibi granülomatöz hastalıklar Dİ'ye yol açabilir. Bu durumlarda Dİ ile birlikte hastalığın diğer karakteristik bulguları gözlenir. MRG'de hipofiz sapı kalınlaşması ve nörohipofiz parlak nokta yokluğu görülür.

Travma: Beyin tabanına olan travma minör bile olsa vazopressin içeren magnoselüler nöronların çevresinde şişlik veya bu nöronlarda harabiyet yaparak geçici veya kalıcı Dİ'ye yol açabilir. Sella tursika kırığı olan olguların üçte birinde travmadan 1 ay sonra dahi çıkabilen kalıcı Dİ bildirilmiştir.

Nörocerrahi girişimler: Santral Dİ'nin en sık nedenlerinden biri de hipotalamus-hipofiz bölgesini ilgilendiren cerrahilerden sonra vazopressin salgılayan nöronların yıkımıdır. Hipotalamusa yakın lezyonlar daha fazla nöronu etkilemekte ve daha büyük kalıcı hormon eksikliğine neden olmaktadır. Cerrahi sonrası geçici, kalıcı santral Dİ görülebilir veya üçlü faz yanıtı ile sonuçlanabilir.

Supraoptik-hipofizyal traktusu ilgilendiren nörocerrahi girişimlerden sonra vazopressinin üçlü faz salınım patterni görülebilir. İlk faz, cerrahi sonrası 1-2 gün süren, alandaki ödemin vazopressin salınımını engellemesi sonucu gelişen geçici Dİ ile karakterizedir. Bu dönemi, belirgin hücre yıkımı geliştirse,

bu hücrelerde depolanmış vazopressinin salınımına ikincil gelişen ve 10 gün kadar sürebilen uygunsuz ADH sendromu ile karakterize ikinci faz izler. Eğer vazopressin salgılayan hücrelerin %90'ı yıkıma uğramışsa kalıcı santral Dİ ile karakterize üçüncü faz görülür. İkinci fazda uygunsuz ADH sendromu tablosu ağırsa, üçüncü fazda belirgin kalıcı Dİ görülme olasılığı artar.

Otoimmün santral Dİ: Otoimmün lenfositik infundibulonörohipofizit, idiyo-patik santral Dİ'li olguların yarıdan fazlasından sorumlu tutulmaktadır. Radyolojik görüntülemelerde büyümüş hipofiz bezi ve hipofiz sapında kalınlaşma görülür. Posterior hipofiz bezi biyopsisinde bezde, hipofiz sapı ve hipotalamus magnoselüler çekirdeklerde lenfositik infiltrasyon bulunur. Bu hastalığın ön hipofiz bezi yetmezliği yapan ve steroide yanıt veren nekrotizan formu da tanımlanmıştır.

Otoimmün santral Dİ'de vazopressin salgılayan hücrelerin antikorlara bağlı yıkımı konusu tartışmalıdır. Bu antikorlar otoimmün hastalık veya hipofiz sapı kalınlaşması öyküsü olan bireylerde çok daha sık gösterilmiştir. Bu antikorların varlığına bakılarak otoimmün lenfositik nörohipofizitin, idiyo-patik Dİ'li hastaların büyük bir kısmını oluşturabileceği söylenmiştir, fakat idiyopatik olmayan Dİ'li hastaların %16'sında da bu antikorlar gösterilmiştir. Vazopressin içeren hücrelere karşı gelişen antikorların patojenik olmadığı, önceki nöronal hücre yıkımının göstergesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu antikorlar, diğer otoimmün hastalığı olan fakat Dİ tablosu olmayan hastalarda da gösterilmiştir.

Hipoksik hasar: Karbon monoksit zehirlenmesi, duman inhalasyonu, solunum yetmezliği, kardiopulmoner arrest, septik şok veya ani bebek ölüm sendromu sonucu gelişen hipoksik hasar da santral Dİ'e yol açabilir. Hasarın oluşması ile Dİ gelişimi arasındaki zaman aralığı değişkendir. Dİ birkaç saat sonra gelişebileceği gibi günler sonra da gelişebilir. Nörohipofizyal sistem çift taraflı kanlanmaya sahip ve hipoksik hasara oldukça dirençli olduğundan, Dİ tablosunun gelişimi genellikle yaygın nörolojik hasarın göstergesidir. Dolayısıyla, beyin ölümü olan çocukların yaklaşık % 40'ında Dİ vardır ve hipoksik hasar yaşamış hastada poliüri ayırıcı tanısında santral Dİ düşünülmelidir.

Enfeksiyonlar: Beyin tabanını ilgilendiren meningokok, kriptokok ve listeria menenjit, konjenital CMV, tüberküloz ve toksoplazma gibi enfeksiyonlar santral Dİ'ye yol açabilir. Hastalık genellikle geçicidir; vazopressin içeren nöronların yıkımından daha çok enflamasyona bağlıdır. Kalıcı olduğu takdirde ön hipofiz endokrinopatiler ile birlikte.

İdiyopatik Dİ, olguların %12-20'sinde görülür. MRG normal olabilir veya hipofiz sapı kalınlaşması görülebilir. İdiyopatik Dİ'li ve hipofiz sapı kalınlaşması olan hastalarda ön hipofiz hormon eksiklikleri daha fazla görülmektedir. Bu hastalarda tanı anında ve izlemde ön hipofiz fonksiyonları test edilmelidir. Ayrıca idiyopatik Dİ'li hastalar hipofiz sapı kalınlaşması olsun olmasın tekrarlanan MRG görüntüleri ile izlenmelidir çünkü Dİ, germinomların ilk bulgusu olabilir ve tümör radyolojik olarak görüntülenmeden ortaya çıkabilir. Germinomlarda, MRG'de tümör görüntüsü tanıdan yaklaşık 2.5 yıl sonra ve hipofiz sapında kalınlaşmadan 1.3 yıl sonra fark edilir.

İlaçlar: Vazopressin salınımının baskılanması ve idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma ile ilişkili en sık ilaç etanoldür. Ayrıca fenitoin, opiat antagonistleri, halotan ve alfa-adrenerjik ajanların bozulmuş vazopressin salınımına yol açtığı bildirilmiştir.

Vazopressin metabolizmasında artış (gebelik): Gebelikte vazopressin metabolik atılım hızı, plasentadan vazopressinaz enziminin salınmasına bağlı olarak dört kat artış gösterir. Eğer annede daha önceden subklinik santral veya nefrojenik Dİ tablosu bulunuyorsa, genellikle gebeliğin 3. trimesterinde belirgin Dİ ortaya çıkar ve doğumdan 1 hafta sonra kendiliğinden iyileşir. Annede önceden vazopressin fonksiyonunda bir bozukluk olmasa da preeklampsi, karaciğer bozuklukluğu veya çoklu gebelik bu duruma yol açabilir.

Santral diyabet insipitin klinik belirti ve bulguları

Klinik belirti ve bulgular yaşa göre değişkenlik gösterir. Süt çocukları şiddetli dehidratasyon, kusma, kabızlık, ateş, irritabilite, kilo alamama, büyüme geriliği gibi özgül olmayan yakınmalar ile başvurabilir. Daha büyük çocuklarda poliüri ve ani başlayan aşırı su içme isteği vardır. Bu istek gece boyu da devam eder. Hastalar özellikle soğuk sıvıları tercih ederler. Dİ'li çocuklarda noktüri görülür; tuvalet eğitimi tamamlanmış bir çocukta enürezis başlaması bu hastalık açısından uyarıcı olmalıdır. Kraniofasiyal anomaliler ve orta hat defektleri santral sinir sisteminin gelişimsel anomalileri ile birlikte konjenital santral Dİ açısından önemlidir. Başağrısı, görme bozuklukları, boy kısalığı kafa içi kitle ya da sellar-supra sellar bölgeyi tutan neoplastik ya da infiltratif süreçlere işaret edebilir.

Santral diyabet insipitin laboratuvar bulguları

Santral Dİ'nin en belirgin bulgusu poliüri ve polidipsidir. Bu yakınma ile başvuran çocuklarda öncelikle patolojik poliüri veya polidipsi ($2 \text{ l/m}^2/\text{gün}$ 'ü ge-

çen) olup olmadığını şu soruları sorarak belirlemek gereklidir. “Poliüri veya polidipsi için bir psikososyal neden var mı?” “Poliüri veya polidipsi normal aktiviteleri engelliyor mu?” “Noktüri veya enürezis var mı?” “Eğer varsa hasta gece kalkıp su içiyor mu?” “Öykü ve fizik muayene ile başka endokrin bozukluk veya intrakranial neoplazm şüphesi alınıyor mu?” Eğer bu sorularla patolojik poliüri veya polidipsi olduğu düşünülüyorsa, serum ozmolalitesi, sodyum, potasyum, glukoz, kalsiyum ve Üre-N yanısıra idrar tetkiki, idrar ozmolalitesi, idrar dansitesi ve idrarda glukoz çalışılmalıdır. Poliürik bir hastada bazal serum sodyum düzeyi 142 mEq/L’den daha yüksek ise diyabet insipit, bazal serum sodyum düzeyi 137 mEq/L’den daha düşük ise primer polidipsi düşünülür. Susama merkezinin etkilendiği hipodipsi veya adipsi durumlarında serum sodyum düzeyi 160 mEq/L’yi aşabilir.

Diyabet insipit tanısı, böbrek hastalığı olmaksızın, hipernatremi ve serumda hipertonsiteye rağmen dilüe idrarın gösterilmesiyle konur. Hipokalemi veya hiperkalsemi varlığı, Dİ dışındaki nedenleri akla getirmelidir. Pratik olarak serum ozmolalitesi >300 mOsm/kg su, idrar ozmolalitesi <300 mOsm/kg su olması Dİ tanısını koydurur. Serum ozmolalitesi <270 mOsm/kg su veya idrar ozmolalitesi >600 mOsm/kg su Dİ ihtimali düşüktür. Serum ozmolalitesi 270-300 mOsm/kg su arasında ise Dİ tanısını koymak ve santral-nefrojenik nedenleri ayırt edebilmek için su kısıtlama testi yapılmalıdır. Bazal serum Na konsantrasyonu 143 mEq/L’nin üzerindeyse veya plazma ozmolalitesi 295 mOsm/kg su’nun üzerindeyse testin yapılmasına gerek yoktur.

Su kısıtlama testi kontrollü bir ortamda ya 8-10 saatlik gözlemin yapılabilceği poliklinik şartlarında ya da yatırılarak yapılmalıdır. Hafif poliüri olan hastalarda geceden su kısıtlama başlatılırken, şiddetli poliüri yakınması olan hastalarda su kısıtlama testinin gündüz şartlarında yapılması daha uygundur. Test boyunca hasta su veya sıvı gıda almamalıdır. Katı gıdalarla beslenebilir. Hastanın su içmediğinden emin olunmalıdır. Teste başlamadan önce vücut ağırlığı, vital bulgular kaydedilir. Serum elektrolitleri, serum ve idrar ozmolalitesi, idrar dansitesi ölçülür. Daha sonra sıvı kısıtlamaya başlanır. Saatte bir vücut ağırlığı, vital bulgular, idrar çıkımı, idrar dansitesi tekrar ölçülür. Testin sonunda serum elektrolitleri, serum ve idrar ozmolalitesi ve antidiüretik hormon (ADH) düzeyi için örnek alınır.

Su kısıtlama testi sonrası serum ozmolalitesi 300 mOsm/kg su’nun üzerinde iken idrar ozmolalitesi 600 mOsm/kg su’nun altında kalırsa hastada Dİ var demektir. Test sırasında idrar ozmolalitesi 600 mOsm/kg su’yu geçerse, vücut

ağırlığında kayıp %5'i geçerse veya susuzluk dayanılmaz hale geldiğinde test sonlandırılmalıdır. Test sırasında yapılan bir hata vücut ağırlığında kayıp olduğunda testin erken durdurulmasıdır. Vital bulgular ve diğer bulgularla klinik olarak belirgin hipovolemi düşünülüyorsa teste tanı koydurucu sonuçlar alınana kadar devam edilmelidir.

Su kısıtlama testinde Dİ tanısı konursa santral ve nefrojenik Dİ ayırıcı tanısı için vazopressine yanıt değerlendirilmelidir. Bu amaçla desmopressin 5-10 mikrogram intranazal verilmelidir. İdrar hacminde düşme ve idrar ozmolalitesinde %50 veya daha fazla artış, santral Dİ için tanı kriteridir. İdrar ozmolalitesindeki artış %10 veya daha az ise vazopressine yanıt alınmamıştır, nefrojenik Dİ tanısı konur. %10-50 arası artışlar, nefrojenik Dİ veya primer polidipsiyi gösterebilir. İdrar ozmolalitesi normal şekilde, ancak serum ozmolalitesi 300 mOsm/kg su'nun üzerine çıktığında yükselirse hastada "reset osmostat" denilen vazopressin salınımı için değişmiş bir eşik sözkonusu olabilir. Bu durum kafa travması, nörocerrahi veya beyin tümörleri sonrası görülebilir.

Su kısıtlama testinde serum AVP düzeyi tanısız değer taşır. Özellikle parsiyel santral ve nefrojenik Dİ ayırımında yararlıdır. Nefrojenik Dİ'de yüksek AVP düzeyleri saptanırken santral Dİ'de AVP düzeyleri plazma ozmolalitesine oranla azalmış veya çok düşük saptanır. AVP düzeyleri uzun sürede çalışıldığından bazı durumlarda 1-2 gün desmopressin (DDAVP) tedavisi verilebilir.

Son yıllarda santral ve nefrojenik Dİ ayırıcı tanısında akuaporin-2 kullanılmıştır. Akuaporin böbrekte sentezlenir ve vazopressine cevap olarak idrarla atılır. Dİ'li hastalarda ve ve herediter Dİ'li sıçanlarda vazopressin olmamasına rağmen akuaporin-2 varlığı gösterilmiştir. Bu olgularda desmopressine yanıt olarak idrarda akuaporin-2 atılımı artış göstermektedir. Dolayısıyla desmopressin verilmesi sonrası idrarda akuaporin-2 atılımında artış olmazsa nefrojenik Dİ tanısı konabilmektedir.

Santral Dİ tanısı konan hastalarda tümör belirteçleri ve radyolojik görüntülemeler istenmelidir. Spot sella grafisinde sellada genişleme veya sınırlarında düzensizlik olması suprasellar yer kaplayan lezyonlara işaret eder. Suprasellar kalsifikasyon, kraniofarenjiyomu düşündürürken, yan kafa grafisinde litik lezyonlar Langerhans hücreli histiyositoza işaret eder.

Normalde MRG görüntülemesi ile nörohipofiz parlak nokta olarak görülür; bu noktanın T1-ağırlıklı sagittal kesitlerde olmaması santral Dİ için karakteristiktir ancak klinik olarak Dİ düşünülen bazı olgularda parlak noktanın görüldüğü rapor edilmiştir. Bu durum Dİ tanısını dışlamaz; parsiyel Dİ durumunda has-

talığın erken döneminde parlak nokta görülebilir, hastalık ilerledikçe bu nokta kaybolur. Ayrıca bazı çalışmalarda klinik olarak normal hastalarda özellikle ilerleyen yaşla birlikte parlak noktanın görülmediği bildirilmiştir. Dolayısıyla, arka hipofizde parlak noktanın varlığı veya yokluğu santral Dİ için her zaman tanı koydurucu değildir. Ayrıca santral Dİ’li olguda hipofiz MRG normal bulunursa yavaş büyüyen intrakranial tümör olasılığı nedeni ile 12-24 ay sonra bu tetkik tekrarlanmalıdır.

Hipofiz sapı veya infundibulum kalınlaşması (3 mm’yi aşan kalınlık) santral Dİ’li çocukların yaklaşık 1/3’ünde görülür. Hipofiz sapı kalınlaşması olan olgularda her 3-6 ayda bir MRG ile izlem önerilmektedir. Hipofiz sapındaki lezyonun büyümesi (>6.5-7 mm) veya ön hipofiz bezinin büyümesi biyopsi endikasyonlarıdır.

AVP salgılayan hücrelere karşı antikorlar otoimmün veya idiyopatik santral Dİ’li olgularda saptanabilir. Ancak bu antikorların başka hastalıklarda da görülebileceği ve özgüllüğünün düşük olduğu unutulmamalıdır.

Santral diyabet insipitte tedavi

Santral Dİ’de tedavi altta yatan neden ortadan kaldırılrsa bile genellikle yaşam boyu devam eder. Susama hissi olan ve sıvıya rahat ulaşan bireyler serum ozmolalitesini normal sınırdan ve serum sodyumunu üst sınırdan tutabilirler. Ayrıca uzun süre fazla miktarda sıvı alımı çocuklarda hidroüretre neden olur.

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde beslenme ihtiyacının tümü sıvı olarak karşılandığından santral Dİ tedavisinde vazopressin kullanımı ile tehlikeli bir komplikasyon olan hiponatremi görülme riski artmaktadır. Bu çocuklarda vazopressin kullanımı yerine sıvı tedavisi tercih edilmelidir. Son yıllarda solüt yükü az besinler ve tiazid diüretikler nefrojenik Dİ yanısıra santral Dİ tedavisinde de kullanılmaya başlamıştır. Diyetteki solüt yükünü azaltmak için anne sütü en iyi, inek sütü ise en kötü seçenektir. Tiazid diüretikler ve/veya amilorid diüretikler renal proksimal tübüler sodyum ve su emilimini arttırmak için kullanılabilir. Bu tedaviye hafif derecede dehidratasyon eşlik edebilir. Süt çocuklarında ayrıca parenteral desmopressin subkütan yoldan uygulanmış ve iyi sonuçlar alınmıştır.

Santral Dİ tedavisinde seçilecek ilaç arjinin-vazopressin analogu olan ancak ondan 2000-3000 kat daha düşük vazopresör etkiye sahip desmopressin (DDAVP) dir. Desmopressin oral, intranazal, veya parenteral uygulanabilir. Intranazal veya oral verildiğinde etki 40-55 dak içinde başlar. Yarılanma ömrü

3.5 saattir. İlaç uygulandıktan 1-2 saat sonra idrar miktarı azalır ve etki süresi 6-18 saat arasında değişir. Desmopressin tedavisi ile doz ayarlaması sırasında bir sonraki doz verilmeden önce diürezin başlanması beklenmeli ve idrar hacmi izlenmelidir. Diürezi kontrol eden doz bireyden bireye değişir. Günlük doz oral preparatta 100-1200 mikrogram (üç bölünmüş dozlarda), intranazal formda 2-40 mikrogram, parenteral formda 0.1-1 mikrogram arasında değişir. Parenteral form intranazal forma göre 5-20 kat daha güçlüdür. Tedaviye istenen antidiüretik etkiyi veren en düşük dozla başlanır ve gerekirse artırılır. Hastalar desmopressin tedavisi altında bir sonraki dozu almak için antidiüretik etkinin en az bir saat süre boyunca geçmiş olmasını beklemelidir. Oral desmopressin kullanımı aynı etki için intranazal forma göre 20 kat daha fazla doz gerektirir; çünkü oral desmopressinin %99'u gastrointestinal enzimlerle yıkılır. Oral formun avantajları komplikasyon sayısının daha düşük olması ve kullanım kolaylığına bağlı uyumunun iyi olmasıdır. Desmopressin uzun bir süre fazla miktarda verilirse semptomatik dilüsyonel hiponatremi gelişebilir. Bulantı, kusma, baş ağrısı, nöbet, koma hatta ölüm görülebilir. İntranazal formun gözde iritasyon, baş ağrısı, baş dönmesi, rinit, epistaksis, öksürük, yüzde kızarıklık, bulantı, kusma, göğüs ağrısı, karın ağrısı, çarpıntı gibi nadir yan etkileri bulunur.

Hipotalamus-hipofizer cerrahi veya kafa travması sonrası santral Dİ tedavisi

Hipotalamus-hipofizer cerrahi sonrası hastalar poliüri veya hipoozmolalite gelişimi açısından izlenmelidir. Sıvı alımı ve idrar çıkarmı düzenli kaydedilmeli ve hastalar susama semptomları açısından sorgulanmalıdır. Dİ tanısı konduktan sonra antidiüretik tedavi başlanmalıdır. Çocuklarda nörocerrahi sonrası gelişen akut santral Dİ tedavisinde vazopressin kullanılabilir ancak çok dikkatli olmak gereklidir. Hasta tedavi altında aşırı miktarda sıvı tedavisi alıyorsa hızla hiponatremi gelişebilir. Ayrıca vazopressin tedavisi cerrahi sonrası gelişen trifazik yanıtın uygunsuz ADH sendromu fazı ile örtüşerek tablonun ağırlaşmasına neden olabilir. Bu nedenlerden ötürü, küçük çocuklarda akut post-operatif santral Dİ'de sıvı tedavisi uygulamak ve vazopressin tedavisinden kaçınmak en iyi seçimdir.

Postoperatif santral Dİ akut tedavisinde desmopressin başlangıç olarak 1-2 µg subkütan veya intramusküler verilebilir. Parenteral yollar emilim açısından güvenli olmaları, belirgin vazopresör etkilerinin olmaması ve diğer yollar ile aynı etki sürelerine sahip olmaları nedeni ile tercih edilirler. Bu arada idrar

ozmolalitesi veya miktarı ve serum sodyumunun sık aralıklarla kontrol edilmesi, tedaviye yanıtın görülmesi ve ilacın tekrar verilme zamanını belirleme açısından önemlidir. Genel olarak idrar çıkarımı saatte 200-250 ml iken idrar ozmolalitesi 200 mOsm/kg su'dan daha düşük veya idrar dansitesi 1005'den daha düşük ise desmopressin tedavisi tekrar edilir. Desmopressin dozajının sabit bir şemadan çok gereksinime göre ayarlanması endojen AVP salınımının geri dönüşünün veya üçlü faz yanıtının 2. fazının başlangıcının belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Fakat bu strateji bile uygunsuz ADH sendromunun görüldüğü 2. fazdaki hiponatreminin oluşumunu her zaman engellememektedir. Dolayısıyla, postoperatif tüm hastalarda serum sodyum düzeyinin sık aralıklarla izlenmesi önem taşımaktadır.

Sıvı replasmanı postoperatif Dİ tablosundaki hastalarda dikkatle ayarlanmalıdır. Eğer hasta uyanık ve susama hissi sağlamsa hastanın kendi susama semptomları sıvı replasmanı için en iyi rehberdir. Plazma ozmolalitesinde %2-3 artışlar susama hissini başlatarak belirgin hiperozmolalitenin oluşumunu önleyecektir. Eğer hastanın bilinç derecesi azalmış veya susama hissi yoksa şiddetli hipernatremi gelişebilir. Bu durumda sıvı dengesi intravenöz sıvılarla sağlanabilir. Bunun için serbest su defisiti formülü kullanılabilir.

$$\text{Su defisiti (L)} = 0.6 \times \text{vücut ağırlığı (kg)} \times [(P_{Na} - 140)/140]$$

PNa : plazma sodyum konsantrasyonu (mEq/l)

Bu formül devam eden sıvı kayıplarını göz önüne almadığından sıvı ihtiyaçlarını kabaca tahmin etmektedir. Dolayısıyla, uygun sıvı replasmanı verildiğinden emin olmak için 6-8 saatte bir serum elektrolitleri izlenmelidir. Su defisiti oral olarak verilebileceği gibi ¼ SF veya sadece %5 dekstroz olarak da intravenöz verilebilir. Diyabet insipitte defisit sıvısı minimum 36-48 saatte yaparak hipernatremi düzeltilmesi amaçlanmalı ve sodyum konsantrasyonunda 0.5-1 mEq/l/saat'i geçen değişikliklerden kaçınılmalıdır. Defisit sıvısı yanı sıra idame sıvı 1500-2000 ml/m²/gün olarak verilmelidir. Özellikle ağır hiponatremilerden 4 saat sonra serum sodyum düzeyi kontrol edilmelidir. Cerrahi girişimler sonrası Dİ nedeni ile vazopressin uygulanan hastalar intravenöz tedaviden oral sıvı alımına en erken dönemde geçirilmelidir.

Uygunsuz ADH sendromu

Uygunsuz ADH sendromu (UADHS), övolemik hiponatreminin en sık nedenidir. Yine UADHS klinik uygulamalarda hiponatreminin en sık nedeni olarak rapor edilmiştir. Hiponatremili hastalarda prevalansı %20 ile %40 arasında bildirilmiştir.

Uygunsuz ADH sendromu, normal veya hafif artmış intravasküler hacim, artmış idrar sodyum konsantrasyonu, uygunsuz biçimde konsantre idrar ve hiponatremi ile karakterizedir. Çoğu hastalarda plazma osmolalitesine kıyasla artmış vazopressin düzeyleri vardır. UADHS tanısı konmadan psödohiponatremi veya hiperglisemi yanısıra hipokortizolizm, hipotiroidi veya diüretik kullanımı gibi övolemik hiponatreminin diğer nedenleri dışlanmalıdır. UADHS tanısında zorunlu ve tamamlayıcı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo II).

Uygunsuz ADH sendromu nedenleri

Uygunsuz ADH sendromu çocuklarda nadirdir. Birçok hastalıkta ve ilaçlara bağlı görülebilir (Tablo III). İlaçlar AVP salınımını veya AVP'nin etkisini artırarak veya AVP'den bağımsız olarak renal etkileri ile bu tabloya neden olabilir. AVP'nin uygunsuz aşırı kullanımı da nedenler arasındadır. Son yıllarda V2 reseptör aktivitesinde artışa neden olan missens mutasyonlu 2 hastada şiddetli hiponatremi ve UADHS tanımlanmıştır. Bu genetik sendroma "antidiürezin nefrojenik sendromu" adı verilmiştir.

Uygunsuz ADH sendromunun klinik bulguları

Uygunsuz ADH sendromunda normalde AVP salınımının baskılandığı plazma osmolalite düzeylerine uygunsuz artmış AVP salınımı sonucu renal su geri

Tablo II. Uygunsuz ADH sendromu (UADHS) tanı kriterleri

I. Zorunlu kriterler

- Hücre dışı sıvı efektif osmolalitesinde azalma (plazma osmolalitesi <275 mOsm/kg su)
- Uygunsuz idrar konsantrasyonu (normal renal fonksiyon ve idrar osmolalitesi >100 mOsm/kg su)
- Klinikte övolemik
- Tuz ve su alımı normalken idrar sodyum atılımında artış
- Övolemik hipoozmolalitenin diğer nedenlerinin yokluğu
 - Hipotiroidi
 - Hipokortizolizm
 - Diüretik kullanımı

II. Tamamlayıcı kriterler

- Anormal su yükleme testi (20 ml/kg su yüklendiğinde dört saatte en az %80'inin ekskresyonunda yetersizlik, idrarı dilüe etmede yetersizlik (normalde idrar osmolalite <100 mOsm/kg su düşmeli; bu testte idrar osmolalite >100 mOsm/kg su kalması uygunsuz ADH lehine alınmalı)
- Plazma AVP düzeyi plazma osmolalitesine göre uygunsuz yüksek
- Hacim genişleticiler ile değil ancak sıvı kısıtlamasından sonra serum Na düzeyinde belirgin düzelme olması

Tablo III. Uygunsuz ADH sendromu (UADHS) nedenleri

- Travma/subdural hematoma/subaraknoid kanama
- Menenjit/ensefalit/beyin apsesi
- Beyin tümörleri
- Pulmoner enfeksiyonlar (viral, bakteriyel, fungal, mikobakteriyel pnömoniler, ampiyem)
- Neonatal hipoksi
- Tümörler (lösemi, mediastinal timoma, bronkojenik karsinoma)
- Uzun süreli bulantı
- Uzun süreli nöbetler
- Akkiz immün yetmezlik sendromu
- Postoperatif (üçlü faz cevabı)
- İlaçlar
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (lizinopril)
Antikonvülsanlar (karbamazepin, okskarbazin, valproik asit)
Antineoplastikler (sisplatin, vinkristin, vinblastin)
Antiparkinson ilaçlar (amantadin, triheksifenidil)
Antipsikotikler (haloperidol, tiyoridazin)
Antipiretikler (asetaminofen)
Hipolipidemikler (klofibrat)
Oral hipoglisemik ajanlar (klorpropamid, tolbutamid)
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (floksetin, sertralin)
Trisiklik antidepresanlar

emilimi ve hücre dışı sıvı hacminde artış gözlenir. Hacim artışı esas olarak sodyumdan çok su artışı nedeni ile olduğu için klinik belirgin değildir. Hastalarda tipik olarak ödem veya boyun venlerinde distansiyon bulunmaz. Ayrıca hastada azalmış intravasküler hacim bulguları ve hipotiroidi, adrenal yetmezlik ve böbrek hastalığı bulguları bulunmaz.

Uygunsuz ADH sendromunda görülen klinik bulgular genelde hiponatremiye bağlı nörolojik bulgulardır ve çoğunlukla beyin ödemi yansıtır. Hafif olgularda bulantı, kusma, baş ağrısı, kas krampları görülürken daha şiddetli olgularda kognitif bozukluk, letarji, konfüzyon, rabdomiyoliz, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, koma, nöbetler ve ölüm görülebilir. Serum sodyum konsantrasyonu 125 mEq/l'yi aşan hastalar genellikle asemptomatiktir. Semptomların şiddeti hiponatremi derecesine göre kabaca öngörülebilir. Ayrıca hiponatreminin gelişim hızı da klinik bulguları etkiler. Şiddetli hiponatreminin kısa sürede gelişimi belirgin nörolojik bulgular yaratırken hiponatreminin günler veya haftalar içerisinde yavaş gelişimi hafif bulgular oluşturur. Bunun nedeni beynin hiponatremiye adaptasyonu ile ilgilidir.

Hiponatremide beyin adaptasyonunda ilk olarak beyinden inorganik solütler ve dolayısıyla su atılarak beyin ödemi azaltılmaya çalışılır. Daha sonra beyin

“ozmolit” adı verilen organik solütleri atarak volümünü ayarlamaya çalışır. Bu mekanizma ile beyin ödemi azalırken nörolojik belirtiler de kaybolmaya başlar. Kronik hiponatremili hastaların çok düşük serum sodyum düzeylerine rağmen genellikle asemptomatik olmaları bu adaptif süreç ile açıklanmaktadır. Çeşitli çalışmalar serum sodyumundaki düşme hızı ile morbidite ve mortalite arasında hiponatremi derecesine göre daha güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Serum sodyum düzeyindeki düşüş ne kadar hızlı ise beyin solütleri atamadan o kadar fazla beyin ödemi oluşmaktadır. Dolayısıyla akut hiponatremide kronik hiponatremiye göre nörolojik bulgular daha sık görülmekte ve mortalite oranları daha yüksek rapor edilmektedir.

Altta yatan nörolojik hastalık, nörolojik bulguların ortaya çıktığı hiponatremi derecesini etkileyebilir. Orta derecede hiponatremi sağlıklı bir insanda problem yaratmazken altta yatan nöbet problem olan bir hastada önemli olabilir. Benzer biçimde bazı metabolik bozukluklar da (hipoksi, hiperkapni, asidoz, hiperkalsemi) santral sinir sistemi bulgularının oluştuğu plazma ozmolalite düzeyini etkileyebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, küçük çocukların özellikle postoperatif dönemde hiponatremi sırasında nörolojik morbidite ve mortalite gelişimine yatkın olabileceklerini göstermiştir.

Uygunsuz ADH sendromunun laboratuvar bulguları

Uygunsuz ADH sendromu, dehidratasyon olmaksızın hiponatremi, idrar sodyum atılımında artma, düşük plazma ozmolalitesine uygun olmayan artmış idrar ozmolalitesi ve düşük serum ürik asit değeri ile karakterizedir. UADHS’da intravasküler hacimdeki genişleme glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımındaki artışlar ile ölçülebilir. Bu değişiklikler proksimal tübülde azalmış sodyum geri emilimine ve UADHS’da karakteristik artmış üriner sodyum atılımına yol açar. Proksimal tübülde sodyum ile birlikte geri emilen ürik asit ve üre konsantrasyonları da kanda azalır. Plazma vazopressin düzeyleri plazma ozmolalitesi ile uygunsuz şekilde yüksek olabilir. Plazma aldosteron ve renin düzeyleri ise baskılanmış olarak bulunur.

Ayrıcı tanı

Hiponatremi klinik olarak serum ozmolalitesine göre izotonik, hipertonic ve hipotonik hiponatremi olarak üçe ayrılır. İzotonik hiponatremi veya psödohiponatremi, plazma lipid ve proteinlerin yükselmesine bağlı oluşur. Hipertonic hiponatremide glukoz, mannitol, sorbitol veya kontrast maddeler gibi ozmotik olarak aktif maddeler, hücre içi sıvıdan hücre dışı sıvıya su geçişini neden olurlar. Hipotonik hiponatremi klinik uygulamada en sık karşılaşılan

hiponatremi tipidir. Hipovolemik, hipervolemik ve övolemik olmak üzere üç tipi vardır.

Hipovolemik hiponatremide, vücut suyu ve sodyumunda eş zamanlı kayıplar sonucu hücre dışı hacimde azalma görülür. Kan basıncı ve hacimdeki azalma AVP salınımında uyarılma ve sonuç olarak böbreklerden serbest su atılımında azalma ile sonuçlanır. Renal solüt kayıpları (diüretikler, mineralokortikoid eksikliği, bazı nefropatiler) ve böbrek dışı solüt kayıpları (kusma, ishal, kanama, aşırı terleme) sonucu hipovolemik hiponatremi oluşabilir. Düşük idrar sodyum konsantrasyonu böbrek dışı nedenlere işaret ederken yüksek idrar sodyum konsantrasyonu renal nedenler sonucu görülür. Hipervolemik hiponatremide, total vücut sıvı ve total vücut sodyumu artmıştır; klinik olarak ödem veya asit gözlenir. Azalmış efektif arteriyel kan hacmine cevap olarak salınan AVP sonucu total vücut sıvısında artış total vücut sodyumundaki artıştan daha fazla olmaktadır. Siroz, konjestif kalp hastalığı, nefrotik sendrom bu ortak patofizyolojiyi paylaşırlar. Bu hastaların idrar sodyumu sekonder hiperaldosteronizm sonucu düşük düzeylerde dir. Övolemik hiponatremide ise patogene z artmış AVP salınımına bağı lı aşırı miktarda su tutulumudur. Uygunsuz ADH sendromu, glukokortikoid eksikliği ve hipotiroidizm övolemik hiponatremi- nin en sık sebepleridir.

Hiponatremi ile başvuran bir hastada ilk olarak dehidratasyon ve hipovolemi olup olmadığı belirlenmelidir. Dehidratasyonu olan hastada kilo kaybı, deri turgorunda azalma, santral venöz basınçta düşme gibi fizik muayene bulguları görülür. Laboratuvar değerlerinde ise kan üre azotu, renin, aldosteron, ürik asit yükselir. Glomerüler filtrasyonun azalması ile idrar sodyumu 10 mEq/l'nin altına düşer. İntravasküler hacmin azaldığı hastalıklarda (konjestif kalp yetmezliği, siroz, nefrotik sendrom, akciğer hastalığı) benzer bulgular olur ancak hastalıkların bulguları yanısıra perifer al ödem bulunur. Primer tuz kaybı olan hastalarda dehidratasyon bulguları vardır. Tuz kaybı böbrekten kaynaklanıyorsa (diüretik tedavisi, polikistik böbrek hastalığı) idrar hacminde ve idrar sodyum düzeyinde artış saptanır. Tuz kaybı diğ er bölgelerden kaynaklanıyorsa (bağırsak veya deri) idrar sodyumu düşük düzeydedir. Serebral tuz kaybında hiponatremi santral sinir sistemi lezyonları sonucu olur. Yüksek serum ANP (atrial natriüretik peptid) düzeyleri sonucu idrar hacmi ve idrar sodyumu artar. Uygunsuz ADH sendromu ise hiponatremi, düşük plazma ozmolalitesine uygun olmayan artmış idrar ozmolalitesi, normal veya hafif artmış plazma hacmi, yüksek idrar sodyumu ve düşük serum ürik asit düzeyleri ile karakterizedir.

Uygunsuz ADH sendromu ve serebral tuz kaybı benzer nörolojik nedenlerden kaynaklanabileceği ve plazma ozmolalite, idrar ozmolalite ve idrar sodyum gibi aynı laboratuvar değerleri olabileceğinden klinik uygulamalarda her iki tabloyu birbirinden ayırt etmek zor olabilir. Hücre dışı sıvı hacminin belirlenmesi, bu ayırmada en iyi ve tek kriter olarak saptanmıştır. UADHS hücre dışı sıvı hacmi normal veya artmış olarak bulunurken serebral tuz kaybında ise hacim azalmıştır. Kan basıncı ve nabızdaki ortostatik değişikliklerin varlığı, kuru muköz membranlar, düz boyun venleri, negatif sıvı dengesi ve kilo kaybı serebral tuz kaybı tanısını desteklemektedir. Artmış hematokrit, plazma albümin ve plazma bikarbonat konsantrasyonu gibi hemokonsantrasyon göstergeleri de yine bu tanıyı destekleyen değerlerdir. UADHS'li hastalarda ekstrasellüler sıvıdaki hafif artışı yansıtabilecek şekilde ürik asit düzeyleri düşüktür. Serebral tuz kaybında ise beklenildiğinin aksine düşük bulunabilir (Tablo IV).

Uygunsuz ADH sendromunun tedavisi

Uygunsuz ADH sendromu tedavisinde altta yatan neden mümkünse belirlenmeli ve tedavi edilmelidir. UADHS genelde geçici bir klinik tablodur. Çoğu

Tablo IV. Serebral tuz kaybı ve uygunsuz ADH sendromu klinik, biyokimyasal ve hormonal bulgularının karşılaştırılması

Bulgular	Serebral tuz kaybı	Uygunsuz ADH sendromu
Klinik bulgular		
Hücre dışı sıvı hacmi	↓	N-↑
Dehidratasyon belirti/bulguları	+	-
Kilo	↓	N-↑
Santral venöz basınç	↓	N-↑
İdrar hacmi	N-↑	N-↓
Laboratuvar bulgular		
Plazma albümin/protein konsantrasyonu	↑	N
Hematokrit	↑	↓/→
Plazma ozmolalite	N-↓	↓
Plazma üre-N/kreatinin	↑	N
Plazma K	↑ /→	↓/→
Plazma ürik asit	N	↓
İdrar ozmolalite	↑	↑
Plazma Na	↓	↓
İdrar Na	>20 mmol/L	>20mmol/L
Plazma renin	Değişken	↓
Plazma AVP	↓	↑
Plazma aldosteron	↓	N-↓
Plazma ANP	↑	↑

zaman anormal vazopressin salınımı düzeltilemez ve spontan iyileşme oluşana kadar beklenir. Bu dönemde sıvı kısıtlaması ile tedavi yapılması gerekir.

Hiponatremik hastalarda tedavi sırasında hiponatremi şiddeti, hiponatremi süresi ve hastanın semptomları göz önüne alınmalıdır. Kırksekiz saatten daha kısa sürede gelişen akut hiponatremili hastalarda nörolojik komplikasyonlar daha sık görülmektedir, dolayısıyla serum sodyum düzeyleri hızla düzeltilmelidir; 48 saatten daha uzun sürede gelişen kronik hiponatremili hastaları tedavi ederken çok acele edilmemeli ve sıvı kısıtlama gibi daha yavaş etkili tedavi seçenekleri kullanılmalıdır. Kronik semptomatik hiponatremide kontrollü ve sınırlı düzeltme yolları seçilmelidir. İlk 48 saatte total düzeltme 25 mEq/l'yi geçmeyecek şekilde, serum sodyumunda maksimum düzeltme hızı 1-2 mEq/l/saat olarak ayarlanabilir. Bazı yazarlar bu sınırların daha daraltılmasını önermektedir. İlk 24 saatte total düzeltme 12 mEq/l, ilk 48 saatte 18 mEq/l olacak şekilde, serum sodyumunda maksimum düzeltme hızı <0.5 mEq/l/saat olarak ayarlanması gerektiğini öneren yazarlar bulunmaktadır. Orta derecede semptomatik hiponatremili hastalarda düzeltme hızı <0.5 mEq/l/saat olarak seçilirken şiddetli semptomatik hiponatremili hastalarda başlangıç düzeltme hızı 1-2 mEq/l/saat olarak seçilmelidir.

Akut UADHS'lu hastalarda nörolojik bulguların varlığı hızla değerlendirilmeli; nöbet veya koma gibi nörolojik bulgular varsa hipertonic %3 NaCl solüsyonu başlangıç infüzyon hızı 1-2 ml/kg/saat hızında 2-3 saat verilmelidir. Serum sodyumunda kontrollü yükseltme en iyi hipertonic %3 NaCl solüsyonu ile sürekli infüzyon yapılması ile sağlanır. Akut tedavi, hastanın semptomları geçtiğinde veya güvenli serum sodyum düzeyine (>120 mEq/l) ulaşıldığında veya total düzeltme 20 mEq/l'ye ulaştığında sonlandırılmalıdır. Tedavinin aktif dönemlerinde serum sodyum düzeyleri sık aralıklarla (en azından 4 saatte bir) izlenmelidir.

Uyumsuz ADH tedavisinde ana prensip sıvı kısıtlamasıdır. Sıvı kısıtlamasında sadece su değil tüm sıvılar kısıtlanmalıdır. Sıvı kısıtlaması yapılırken idrar çıkımı ve hissedilmeyen sıvı kayıplarına göre ayarlama yapılır. Plazma ozmolalitesinde belirgin artış olması için genellikle birkaç gün sıvı kısıtlaması yapılması gerekli olmaktadır. Kronik UADHS'li hastaların natriürez nedeni ile oldukça yüksek miktarda NaCl alımları sağlanmalıdır. Kronik UADHS tedavisinde böbrekten günlük zorunlu solüt atılımı için 500 ml/m² su miktarına, böbrek dışı sıvı kaybı olarak 500 ml/m² su miktarı eklenerek 1000 ml/m² su/gün olacak şekilde hastanın alacağı sıvı miktarı hesaplanır.

Sıvı kısıtlamasının yapılamadığı durumlarda ilaç tedavisi uygulanabilir. Tümörlere sekonder UADHS'li hastalarda ilaç tedavisi başlangıç olarak kullanılmamalıdır. İlaç tedavisinde ilk tercih bir tetrasiklin türevidir olan demeklosiklin'dir. Bu ilaç ile nefrojenik Dİ tablosu oluşturularak yüksek serum vazopressin düzeylerinde bile idrar ozmolalitesi azaltılabilir. Günlük doz bölünmüş dozlarda 600-1200 mg'dır. Maksimal etki için tedavi birkaç gün sürdürülmeli ve doz artımından önce 3-4 gün beklenmelidir. Demeklosiklin geri-dönüşümlü azotemi ve nefrotoksisite oluşturabileceğinden bu ilacı kullanan hastalar böbrek fonksiyonları açısından yakın izlenmelidir. Ayrıca AVP'nin renal etkilerini inhibe eden lityum da kullanılabilir ancak lityum belirgin yan etkileri ve demeklosikline göre daha zayıf etkili olması nedeni ile tercih edilmez. Oral üre tedavisi hem çocuklarda hem erişkinlerde başarılı olarak kullanılmıştır. Ayrıca kronik UADHS'li hastalarda fludrokortizon kullanımını öneren yayınlar da bulunmakla birlikte tartışmalıdır.

Son yıllarda hiponatremi tedavisinde yeni bir seçenek olarak AVP reseptör antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar AVP'nin böbrekte V2 reseptörlerine bağlanmasını bloke ederek natriürez olmaksızın serbest su atılımını arttırmakta, böylece idrarda hem su hem de solüt atılımını arttıran geleneksel diüretiklerden farklı etki göstermektedirler. Övolemik hiponatremide kullanımı konusunda çeşitli araştırmaları halen devam eden AVP reseptör antagonistleri, conivaptan (YM-087), lixivaptan (VPA-985), satavaptan (SR-121463), tolvaptan (OPC-41061) olarak sayılabilir. "Vaptanlar" olarak adlandırılan bu grup ilaçlar idrar hacmini artırıp, idrar ozmolalitesini azaltmakta fakat 24 saatlik sodyum atılımını etkilememektedir. Conivaptan hem V1a hem V2 AVP reseptörlerini antagonize ederken, diğer vaptanlar selektif V2 reseptör antagonistleri olarak etki etmektedir.

Conivaptan bu ilaçlar arasında övolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavisinde halen kullanılan tek ilaçtır. Conivaptan kullanımı konusunda en belirgin endikasyon semptomatik övolemik hiponatremi ve hafif-orta nörolojik bulguları olan hastalardır. Ancak nöbet geçiren, respiratuar distresi olan veya komadaki şiddetli hiponatremik hastalarda ilk tercih olarak hipertonic salin solüsyonu uygulanmalıdır. Conivaptan ve hipertonic salin solüsyonu kombine kullanımı teorik olarak tamamlayıcı tedavi olmalıdır ancak etkinlik ve güvenirlilik konusunda ileri klinik çalışmalar gereklidir. Conivaptan kullanımı ile ilaç etkileşimleri ve infüzyon bölgesinde reaksiyonlar bildirilmiştir. Ancak her yeni ajanla olması gerektiği gibi AVP reseptörlerinin de dikkatli kullanımı ile hiponatremi tedavisinde yeni bir alan açıldığı söylenebilir.

Tedavi komplikasyonları

Santral pontin miyelinolizis

Son yıllarda santral pontin miyelinolizis denilen demiyelinizan hastalığın hiponatremili hastalarda artan sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir. Hem hayvan hem insan araştırmalarında beyin demiyelinizasyonunun, şiddetli hiponatremi varlığından ziyade mevcut hiponatreminin hızlı düzeltilmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik hiponatremide hipertonic salin tedavisi hücre büzülmesi ve santral pontin miyelinolizis tablosuna neden olabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır. Bu tablo hiponatreminin çok hızlı düzeltilmesinden 24-48 saat sonra belirgin hale gelir ve sıklıkla geri dönüşümsüz beyin hasarına neden olur. Hipertonik sıvı tedavisi serum sodyumunda 0.5mEq/l/saat veya 12 mEq/l/gün'den daha hızlı artış olmayacak şekilde ayarlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, et al. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. JPEM 2005; 18: 631-645.
2. Kanno K, Sasaki S, Hirata Y, et al. Urinary excretion of aquaporin-2 in patients with diabetes insipidus. N Eng J Med 1995; 332: 1540-1545.
3. Knepper MA. Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: Regulation of aquaporin water channels by vasopressin. Am J Physiol 1997; 272: 3-12.
4. Loh JA, Verbalis JG. Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. Endocrinol Metab Clin N Am 2008; 37: 213-234.
5. Majzoub JA, Muglia LJ. Disorders of water homeostasis. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology (4th ed). New York: Marcel Dekker Inc, 2003: 761-767.
6. Maghnie M, Ambrosini L, di Iorgi N, et al. Disorders of salt and water balance in children. Horm Res 2007; 67: 71-76.
7. Palevsky PM, Bhargava R, Greenberg A. Hyponatremia in hospitalized patients. Ann Intern Med 1996; 124: 197-203.
8. Rai A, Whaley-Connell A, McFarlane S, et al. Hyponatremia, arginine vasopressin dysregulation, and vasopressor receptor antagonism. Am J Nephrol 2006; 26: 579-589.
9. Rivkees SA, Dunbar N, Wilson TA. The management of central diabetes insipidus in infancy: Desmopressin, low renal solute load formula, thiazide diuretics. JPEM 2007; 20: 459-469.
10. Verbalis JG. Ten essential points about body water homeostasis. Horm Res 2007; 67: 165-172.

DIYABETİK KETOASİDOZ VE TEDAVİSİ

Hüseyin Demirbilek*, Nurgün Kandemir**

Diyabetik ketoasidoz (DKA), diyabetin hayatı tehdit eden akut komplikasyonlarından biridir. Diyabetik ketoasidozda insülin eksikliği ve buna bağlı ortaya çıkan hiperglisemi, ketoz ve metabolik asidozun birlikteliği söz konusudur. İnsülin eksikliği mutlak veya göreceli olabilir. Mutlak insülin eksikliği, yeni tanı diyabetlilerde veya izlemde olup insülin dozlarını yaptırmayan kişilerde mevcut iken, göreceli insülin eksikliği özellikle stres ve hastalık durumlarında artan insülin ihtiyacının karşılanmaması nedeniyle oluşmaktadır.

Diyabetik ketoasidozda insülin eksikliği nedeniyle glukozun hücre içine girmesi ve periferik dokularda glukoz kullanımı azalırken enerji açığının karşılanması için insülin karşıtı hormonlar (büyüme hormonu, kortizol, epinefrin vb.) artar. Bu durumda aşağıdaki olaylar ortaya çıkar.

- Karaciğerde glukozdan glikojen yapımı baskılanır, glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla glukoz yapımı artar
- Yağ dokusunda lipoliz ile oluşan serbest yağ asitleri karaciğerde ketogenez ile keton cisimciklerine dönüşür. Oluşan başlıca keton cisimcikleri beta-hidroksi butirat ve asetoasetattır.
- Kas dokusunda proteoliz sonucu açığa çıkan aminoasitler ve gliserol karaciğerde glukoneogenez için kullanılır.

Kan glukoz düzeyinin 180 mg/dl'nin üzerine çıkması ile glukozüri başlar. Böbrekten glukoz atılması sırasında ozmotik diürez ile sıvı ve elektrolit kaybı olur. Dehidratasyon bulguları ortaya çıkar. Ketoasitlerin neden olduğu bulantı ve kusma nedeniyle yetersiz sıvı alınması zamanla dehidratasyonu derinleştirir. Dehidratasyon ise böbreklerden glukoz ve ketoasitlerin klirensini bozarak hiperglisemi ve asidozu ağırlaştırır. Tüm bu kısır döngünün sonunda hipergli-

* Pediatri Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Endokrinoloji Ünitesi

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Endokrinoloji Ünitesi

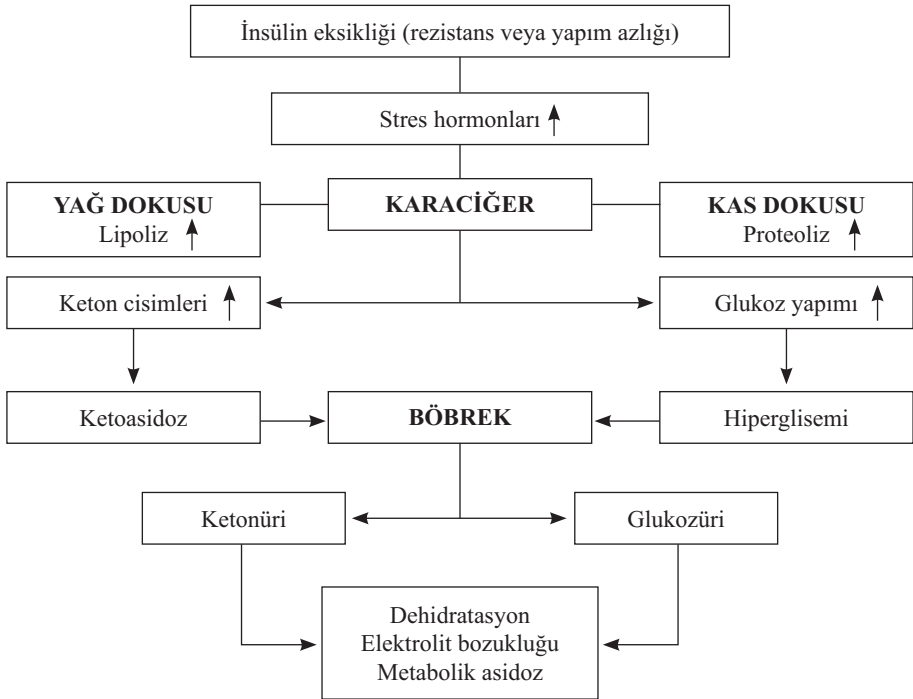
seminin yol açtığı hiperozmolalite ve ağır asidoz beyin fonksiyonlarında bozulma ve komaya neden olur. Şekil 1’de diyabetik ketoasidozun fizyopatolojisi özetlenmiştir.

Diyabetik ketoasidozda risk faktörleri

- Yeni tanı tip 1 diyabetliler
- Küçük yaş grubu veya adolesanlar (özellikle 4 yaş altı)
- Kötü metabolik kontrollü olan diyabetliler
- Düşük sosyoekonomik koşullardaki ailelerin çocukları
- Daha önce DKA atağı olanlar

Tanı kriterleri

- Hiperглиsemi: Kan şekerinin 200 mg/dl’nin üzerinde olması
- Metabolik asidoz: Venöz pH<7.3
 $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/l}$
- Ketonemi, ketonüri



Şekil 1. Diyabetik ketoasidozun fizyopatolojisi

Diyabetik ketoasidozda klinik bulgular

Hiperglisemiye bağlı ortaya çıkan bulgular

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji
- Kilo kaybı
- Ağız kuruluğu
- Halsizlik

Ketoza bağlı ortaya çıkan bulgular

- Kusma
- Karın ağrısı
- Ağızda aseton kokusu

Asidoza bağlı ortaya çıkan bulgular

- Kussmaul solunumu
- Letarji
- İrritabilite
- Kişilik değişiklikleri
- Baş ağrısı
- Uyku hali
- Ketoasidozun derecesi ve süresine göre koma

Bu bulgulardan Kussmaul solunumu olan hastalar yanlılıkla akciğer enfeksiyonu tanısı alarak, enfeksiyon tedavisi verilerek, karın ağrısı ise cerrahi akut karın düşünülerek tanıda gecikmelere neden olması açısından önemlidir. Diğer bulguların varlığında her iki durumda da öncelikle diyabetik ketosidoz düşünülmesi gerekmektedir.

Diyabetik ketoasidozun derecesi

Diyabetik ketoasidozun derecesi dehidratasyon ve asidozun şiddeti ile kabul anındaki bilinç durumuna göre belirlenir. Kan şekerinin yüksekliği ölçü değildir. Asidozun derecesine göre DKA şiddetinin sınıflaması Tablo I'de görülmektedir.

Fizik inceleme

Hastaya başvuru sırasında yapılacak detaylı ve dikkatli bir fizik muayene, hastanın tanısı, o andaki klinik durumu, tedavi planının yapılması, te-

Tablo I. Diyabetik ketoasidozda asidozun şiddetine göre sınıflandırma

DKA derecesi	Venöz PH	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)
Hafif	7.3-7.2	10-15
Orta	7.2-7.1	5-10
Ağır	<7.1	<5

davi izleminde gelişebilecek komplikasyonların tekrarlayan fizik inceleme ile daha erken farkedilmesi açısından oldukça önemlidir.

- Havayolunun açık olup olmadığı değerlendirildikten sonra,
- Solunum sayısı, dispne, takipne, solunum şekli değerlendirilir.
- Kardiyovasküler sistem muayenesinde, nabız, kan basıncı, periferik nabızlar ve kapiller dolum zamanı değerlendirilir.
- Bilinç durumu değerlendirilir.
- Dehidratasyon derecesi (Kilo kaybının derecesi ile veya diğer dehidratasyon bulguları değerlendirilerek karar verilir) belirlenir. Uygun bir değerlendirme özellikle sıvı tedavisinin optimal yapılmasına ve beyin ödemi gelişmesinin önlenmesine yardımcı olur).

Laboratuvar incelemeleri

Serumda

- Glukoz
- Keton
- Elektrolitler (Na, K, Ca, P)
- Kan üre azotu (üre-N), ürikasit ve kreatinin
- Ozmolarite
- Venöz kan gazı: pH ve bikarbonat

İdrarda

- Tam idrar tetkiki

Diğerleri: İdrar, kan, boğaz kültürleri, akut faz reaktanları, hemogram ve periferik kan yayması ile enfeksiyon taraması yapılmalıdır.

Ayırıcı tanı

Hiperglisemi nedenleri

- Ketolik olmayan hiperozmolar koma
- Stres hiperglisemisi
- Kortikosteroid ve L-asparaginaz gibi ilaçlara bağlı hiperglisemi

Ketoz nedenleri

- Ketotik hipoglisemi
- Açlık ketozu

Metabolik asidoz nedenleri

- Laktik asidoz: Serum laktat düzeyi >5 mmol/l ise laktik asidoz düşünülmelidir. DKA'da laktik asit bu düzeye çıkmaz.
- Salisilat zehirlenmesi: Çoğunlukla hiperglisemi ile beraber olması nedeniyle DKA'dan ayırıcı tanısı zor olan metabolik bir durumdur. Ketonemi olmaması, primer respiratuar alkalozla eşlik eden metabolik asidoz varlığında salisilat zehirlenmesi düşünülmelidir. Serum salisilat düzeyi ile tanı kesinleştirilir.
- Diğer asidoz nedenleri: üremik asidoz, hiperkloremik asidoz, ilaçlara bağlı asidoz

Tüm bu hastalıkların ayırıcı tanısında ilk başvuruda alınacak iyi bir öykü çok önemlidir. Hiperglisemi saptanan bir hastada diyabet semptomlarının olmaması diyabet tanısında kuşkuya neden olmalıdır.

Ketotik olmayan hiperozmolar koma

DKA ile benzer klinik ve biyokimyasal parametreler nedeniyle ayırıcı tanıda dikkatli olunması gereken metabolik bozukluklardan biridir. Genellikle tip 2 diyabette, nadiren de tip 1 diyabette görülebilir. Ketotik olmayan hiperozmolar koma kriterleri;

- Kan şekeri >600 mg/dl
- Arteriyel kan gazı pH >7.3 ve $\text{HCO}_3^- >15$ mmol/l
- Eser ketonüri, negatif veya eser ketonemi
- Efektif plazma ozmolaritesi >320 mOsm/kg su
- Stupor ve koma

Diyabetik ketoasidozda tedavisinde ana prensipler

- Sıvı ve elektrolit tedavisi
- İnsülin tedavisi
- Tedavi sırasında gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi
- Altta yatan veya eşlik eden patolojilerin tedavisi

Tedavi sırasında izlem

Saatlik izlenmesi gerekenler

- Nabız, solunum ve kan basıncı
- Aldığı-çıkardığı sıvının izlemi
- Kapiller kan şekeri ölçümü
- Nörolojik muayene (beyin ödemi açısından)
 - Baş ağrısı
 - Kusma
 - Bilinç değişiklikleri
 - Bradikardi
 - Hipertansiyon
 - Oksijen saturasyonunda düşme

2-4 saatlik aralıklarla izlenmesi gerekenler

- Na, K, Ca, P, üre-N, serum glukoz, kan gazı pH ve HCO_3 , kan ketonu ve idrar ketonu

Kardiyovasküler ve solunum izlemi: İnvazif olmayan yöntemler (kapnografi ile “end-tidal “ CO_2 ölçülmesi) kullanılarak, karbondioksit izlemi yapıp asidoz derecesi ile korelasyon gösterip göstermediği kontrol edilmelidir.

Sıvı ve elektrolit tedavisinde amaç

- Dolaşım hacmini düzeltmek.
- Sıvı defisitini yerine koymak.
- Elektrolit ve bikarbonat eksikliğini gidermek.
- Dehidratasyon nedeniyle bozulan glomerüler filtrasyonu düzelterek renal keton ve glukoz klirensini arttırmak.

- Uygun sıvı ve elektrolit tedavisi ile beyin ödemi gelişmesinin önüne geçmektir.

Verilecek sıvı miktarı

- Toplam sıvı ihtiyacı= yükleme sıvısı+idame sıvı+defisit sıvısı formülüyle hesaplanır.
- Toplam sıvı miktarı vücut yüzeyine göre belirlenir.

Yükleme

Hastanın kabulünde dehidratasyonun derecesine göre 10-20 ml/kg %0.9 NaCl (serum fizyolojik) veya Ringer laktat solüsyonu 1-2 saat içinde verilir. Bu sıvının toplam miktarı 500 ml'yi geçmemelidir. Bu hızlı yükleme sıvısının amacı doku perfüzyonunu sağlamaktır. İdrar çıkarımının olması, kapiller geri dönüşün düzelmesi, bilinç durumunun düzelmesi bu tedavinin uygun yapıldığına işaret eder. Burada verilen yükleme sıvısı hastaya verilecek toplam sıvıdan düşülmelidir. Başvuru sırasında venöz kan pH'sı <7 ise yükleme sıvısına bikarbonat tedavisinin eklenmesi gerekir.

Defisit sıvısı

Defisit sıvısı dehidratasyonun derecesine göre belirlenmelidir (Tablo II).

İdame sıvının hesaplanması

- Vücut yüzeyine göre 1500-1700 ml/m²/gün
- Vücut ağırlığına göre (Tablo III)

Toplam sıvı miktarı vücut yüzeyine göre;

- Hafif dehidratasyonda 2500-3000 ml/m²
- Orta dehidratasyonda 3000-3500 ml/m²
- Ağır dehidratasyon veya şokta ise 3500-4000 ml/m² olarak da hesaplanabilir.

Tablo II. Diyabetik ketoasidozda defisit sıvısının dehidratasyonun derecesine göre hesaplanması

Yaş	Defisit miktarı (ml/kg)		
	Hafif	Orta	Ağır
2 yaş üstü	30	60	90
2 yaş altı	50	100	150

Tablo III. *Vücut ağırlığına göre idame sıvısının hesaplanması*

Vücut ağırlığı	Sıvı miktarı (ml/kg/gün)
İlk 10 kg için	100
İkinci 10 kg (10-20 kg) için	50
20 kg'dan sonraki her kg için	20

Sıvının içeriği ve verilme süresi

DKA tedavisinde verilecek intravenöz sıvının miktarı, konsantrasyonu ve verilme hızı tedavi komplikasyonu olarak beyin ödemi gelişimi açısından önem taşır. Genel prensip olarak hipotonik sıvılarla rehidratasyondan kaçınılmalıdır. Yükleme sıvısı %0.9 NaCl olarak, izlemdeki idame ve defisit sıvısı da serum ozmolaritesi ve Na^+ düzeyi göz önünde bulundurularak (düzeltilmiş Na^+ düzeyini 135-145 mEq/l arasında tutacak şekilde) belirlenmelidir. Düzeltilmiş Na değeri,

- <130 ise tedaviye % 0.9'luk NaCl
- 130-145 arasında ise %0.45'lik NaCl
- >145 ise 3/4 serum fizyolojik (SF) konsantrasyonunda sıvı verilir.
- Kan şekeri 250 mg/dl'nin altına inince %10 dekstroz ile hazırlanmış ½ SF ile tedaviye devam edilir.

Psödohiponatremi

Diyabetik ketoasidozda glukozun ozmotik basıncından dolayı ölçülen Na^+ değeri gerçek Na^+ değerine göre düşük çıkabilir. Bu nedenle ölçülen Na^+ yerine düzeltilmiş Na^+ değeri kullanılmalı. Pratikte kan şekeri 100 mg/dl üzerinde her 100 mg/dl arttıkça ölçülen Na^+ değerine 1.6 eklenerek gerçek değere ulaşmak mümkündür.

Düzeltilmiş $\text{Na} = \text{ölçülen } \text{Na} + (0.016) \times (\text{serum glukoz} - 100)$

Düzeltilmiş Na^+ değerinin yüksek olması hipernatremik dehidratasyona ve serum ozmolaritesinin yüksekliğine işaret edeceğinden sıvı defisitinin yavaş düzeltilmesi ve hipotonik sıvı verilmesinden kaçınılması gerektiğini gösterir. Düzeltilmiş Na^+ değerinin düşük olması uygunsuz miktarda hipotonik sıvı verildiğini ve beyin ödemi açısından dikkatli olunması gerektiğini gösterir. Bu durumda sıvı verilme hızı azaltılır, izotonik sıvılar tercih edilir.

Sıvı defisitini düzeltme süresi

Sıvı defisitinin ne kadar sürede düzeltileceğine serum ozmolaritesi göz önüne alınarak karar verilmelidir. Genellikle başvuru sırasında serum ozmolaritesi 300-350 arasındadır. Serum ozmolaritesi,

- <320 mOsm/kg ise sıvı defisiti 24 saatte
- 320-340 mOsm/kg arasında ise 36 saatte
- 340 mOsm/kg üzerinde ise 48 saate yayılarak günlük idameye eklenecek şekilde ve toplam sıvı miktarı günlük idame sıvısının 1.5-2 katını geçmeyecek şekilde verilmelidir.
- Defisit 24 saatten daha uzun sürede düzeltilecekse 24 saatten sonraki süre için hesaplanan idame sıvısı da toplam sıvıya eklenir.

$$\text{Serum ozmolaritesi (mOsm/kg)} = 2x(\text{Na}) + \text{glukoz(mg/dl)}/18 + \text{üre-N(mg/dl)}/2.8$$

$$\text{Efektif serum ozmolaritesi (mOsm/kg)} = 2x(\text{Na} + \text{K}) + \text{glukoz(mmoll)}/18$$

*DKA'da verilecek günlük sıvı miktarı 4000 ml/m²'yi geçmemelidir.

*Sıvı tedavisi verilirken yakın aldığı çıkardığı takibi yapılmalıdır.

Anyon açığı

DKA'da ketoasitlerin artışına bağlı anyon açığı artar ve ortalama 20-30 mmol/l civarındadır. Anyon açığının normale gelmesi ketoasidozun düzeltilmekte olduğunu gösterir. Normal değeri 12±2 mmol/l'dir. Anyon açığının 35 mmol/l'nin üzerinde olması laktik asidozun eşlik ettiğini gösterir.

$$\text{Anyon açığı} = (\text{sodyum}) - (\text{klor} + \text{bikarbonat})$$

Bikarbonat tedavisi

Genellikle asidozun düzelmesi için sıvı tedavisi ve insülin verilmesi yeterli olmakla beraber ağır asidoz varlığında bikarbonat replasmanı yapmak gerekebilir. Normalde uygun sıvı replasmanı ve doku perfüzyonunun düzelmesi, böbrek fonksiyonlarını da düzelterek, DKA'da metabolik asidoza katkıda bulunan organik asitlerin atılmasını ve laktik asidozun düzelmesini sağlar. Diğer taraftan insülin tedavisi ketoasitlerin oluşumunu baskılayarak ve mevcut olan-

ların metabolize olmasını sağlayarak bikarbonat rejenerasyonu ve asidozun düzelmesine neden olur. Tedavi sırasında dirençli asidoz yetersiz sıvı veya insülin tedavisine işaret ediyor olabilir. Bu arada başlangıçta verilen sıvı tedavisi doku düzeyindeki laktik asidin dolaşıma salınımına neden olarak pH değerini biraz daha düşürebilir. Bikarbonat tedavisinin hangi durumlarda verilmesi gerektiği konusunda fikir birliği olmamakla beraber; genellikle ağır asidoz ($\text{pH} < 7.1$ veya $\text{HCO}_3^- < 5$ mmol/l) durumunda verilmelidir.

Bikarbonat tedavisinde doz: 40-80 mEq/m² veya 1-2 mEq/kg dozunda 1/6 oranında sulandırılıp 1-2 saat içinde infüzyonla verilebilir. Kan gazı takibine göre gerekirse tekrarlanabilir. Bolus olarak verilmesinden kardiyak aritmi yapabileceğinden dolayı kaçınılmalıdır. Verilen bikarbonat H⁺ ile birleşerek H₂O ve CO₂'ye dönüşür. Oluşan CO₂ bikarbonata göre kan beyin bariyerini daha kolay geçebildiği için uygunsuz bikarbonat infüzyonu, santral sinir sistemindeki asidozu ağırlaştırabilir.

Alkali tedavisinin gerekli şekilde yapılması,

- Santral sinir sisteminde paradoks asidoza neden olabilir.
- Hipokalemiye neden olabilir.
- Hepatik ketogenezi arttırarak ketozun düzelmesini geciktirebilir.
- Sodyum yükü nedeniyle hiperozmolaliteye neden olabilir.
- Hemoglobinin oksijene bağlanmasını arttırarak doku düzeyinde hipoksiye ve asidozun devam etmesine neden olabilir.
- Beyin ödemi riskini arttırır.

Potasyum tedavisi

DKA'da hipergliseminin neden olduğu hücre dışı hiperozmolarite ve asidozu tamponlamak için hücre dışından hücre içine giren H⁺ iyonunun neden olduğu elektrik yükünü dengelemek için hücre içindeki potasyumun H⁺-K⁺ pompası aracılığıyla hücre dışına çıkmasına neden olur. Ancak hücre dışına çıkan bu potasyum, ozmotik diürez, sekonder hiperaldosteronizm ve ketoanionların atılımı için potasyum tuzlarına dönüşmesi nedeniyle idrarla kaybedilir ve total vücut potasyumu azalmış olmasına rağmen genellikle hipokalemi ve hipernatremi görülmez. Ancak prerenal böbrek yetmezliğine neden olacak kadar ağır dehidratasyonda potasyumun renal klirensi bozulacağından nadiren hiperkalemi görülebilir. Başvuru sırasında hipokalemi olması tanıda gecikme ve persistan kusmalara bağlıdır.

İnsülin tedavisi başladıktan sonra asidoz düzelirken H^+-K^+ pompası tersine çalışarak H^+ iyonlarının hücre dışına, K^+ iyonlarının ise tekrar hücre içine girmesine ve yeterli potasyum replasmanı yapılmadığı takdirde ağır hipokalemiye neden olabilir. Tedaviye bikarbonat tedavisinin eklenmesi bu süreci hızlandırır. Hastanın ağır hipokalemi yoksa tedaviye potasyum eklenmesi için idrar çıkarmı ve insülin tedavisine başlanması beklenebilir. Potasyum tedavisi verilirken verilecek potasyum miktarı serum potasyum düzeyine göre ayarlanmalı ve intravenöz insülin tedavisi verildiği sürece tedaviye devam edilmelidir (Tablo IV). Hem hipokalemi hem de hiperkalemi kardiyak aritmilere neden olabileceğinden hastalara sürekli EKG monitorizasyonu yapılmalıdır.

Fosfat tedavisi

Diyabetik ketoasidoz gelişme sürecinde hücre dışı hiperozmolarite nedeniyle hücre içinden hücre dışına çıkan fosfor, ozmotik diürez ile kaybedilir. Sonuçta total vücut fosforu azalmasına rağmen başvuruda serum fosfor düzeyi normal sınırlarda veya hafif yüksek saptanır. Ancak insülin tedavisi başladıktan sonra hücre dışındaki fosforun hücre içine girmesi nedeniyle serum fosfor düzeyi düşmeye başlar. Yaklaşık 4-6 saat içerisinde fosfor düzeyindeki düşme en yüksek değere ulaşır. Pratikte sık görülmemekle beraber hipofosfateminin,

- Kas güçsüzlüğü
- Hemolitik anemi
- Kardiyak fonksiyonlarda bozulma
- Doku oksijenizasyonunda bozulma
- Solunum depresyonu gibi komplikasyonları görülebilir.

Tablo IV. Diyabetik ketoasidozda potasyum tedavisi

Serum potasyum düzeyi (mEq/l)	Verilecek potasyum miktarı (mEq/l)	Potasyum tedavisine ne zaman başlanmalı
2.5-3.5	40-60	• Hemen başvuruda başlanır. • Gerekirse insülin tedavisi normokalemi sağlanıncaya kadar bekletilir.
3.5-5.5	30-40	• İdrar çıkarmı ve insülin tedavisine başlanması beklenmelidir
>6	Potasyum verilmez	• Yakın EKG ve potasyum düzeyi izlemi yapılır; düşme olunca verilir.

Diyabetik ketoasidozda hipofosfatemisi olan hastalarda,

- Serum fosfor düzeyi <1 mg/dl
- Anemi
- Hipoksi
- Kardiyopulmoner hastalık varsa fosfor replasmanı yapılması önerilmektedir.

Tedavide, oral nötral fosfor (1-2 ml/kg) 3-4 dozda verilir. Oral fosfat temin edilememesi, hastanın oral alımının iyi olmaması durumunda intravenöz potasyum fosfat (K_2PO_4) verilebilir. Burada verilen fosforun kalsiyum bağlayıcı etkisi nedeniyle hipokalsemi yapabileceği unutulmamalıdır.

İnsülin tedavisi

İntravenöz sıvı tedavisi ile kan glukoz düzeyi bir miktar düşer, doku perfüzyonunun düzelmesi ile laktik asidoz düzelir. Ancak, lipoliz, ketogenez ve glukoneogenezin baskılanarak, diyetetik ketoasidozun düzelmesini sağlayacak asıl tedavi insülin tedavisidir. Tedavide kristalize insülin kullanılır. İnsülin tedavisi,

- 0.1 IU/kg/saat hızında intravenöz infüzyon şeklinde tedaviye başlanır. Beş yaş altı çocuklarda başlangıç dozu 0.05 IU/kg/saat olmalıdır.
- Bu infüzyon hızıyla kan şekeri saatte 50-75 mg/dl düşme gösterir. İstenilen düşme sağlanamazsa doz artırılır veya hızlı düşme olursa doz azaltılır. Bu bakımdan saatlik kan şekeri izleminin yapılması çok önemlidir.
- Asidozun düzelmesi kan şekerinin düşmesine göre daha yavaş olacağından, kan şekeri 250-300 mg/dl'nin altına düştüğünde veya çok hızlı düşüyorsa sıvının dekstroz içeriği artırılır (%10 dekstroz ile hazırlanmış $\frac{1}{2}$ SF'e geçilir).
- Kan şekerinin normal sınırlarda olduğu, metabolik asidozun düzelmediği durumlarda insülin dozu azaltılmadan kan şekerini 150-200 mg/dl arasında tutacak şekilde sıvının dekstroz içeriği kademeli olarak %12.5 dekstroza kadar artırılabilir. Ancak buna rağmen kan şekeri düşük ve asidoz halen düzelmiyorsa insülin dozu azaltılabilir.

İnsülin tedavisine rağmen kan şekeri düşürülemiyor veya kan şekeri düşmesine rağmen asidoz düzelmiyorsa,

- Sıvı tedavisi yetersiz olabilir.

- İnsülin dozu yanlış hesaplanmış olabilir.
- İnsülin infüzyonunda sıvı seti veya hastanın damaryolu ile ilgili problemler olabilir.
- İnsüline direnç olabilir.

Bu durumda tüm bu olasılıklar gözden geçirilir ve gerekirse hastanın sıvı ve insülin dozları arttırılır.

İnsülin hazırlanması ve verililiş yolu

- Serum fizyolojik içinde hazırlanır.
- Hazırlanan insülin 4 saatlik periyotlarla değiştirilir.
- İnsülin ile intravenöz sıvı farklı damar yolundan gönderilmelidir.

Subkütan insülin tedavisine geçiş

Subkütan insülin tedavisine geçmek için

- Hastanın vital bulgularının stabil olması
- Oral alabilecek durumda olması (kusmasının olmaması)
- DKA düzelme kriterlerinin
 - Glukoz <200 mg/dl
 - Serum pH >7.3 ve bikarbonat >15 mEq/l

sağlanmış olması gerekmektedir.

- Subkütan insülin tedavisine geçerken daha önce diyabet nedeniyle insülin kullanan hastalarda kendi dozlarıyla, yeni tanı diyabetlerde ise günlük toplam doz 1-2 ünite/kg/gün dozunda hesaplanır.
- Hesaplanan doz 4 eşit dozda regüler insülin olarak verilir.
- Regüler insülinin etkisinin başlaması yaklaşık 30 dakika sonra olacağından ilk doz yapıldıktan 30 dakika sonra intravenöz sıvı ve insülin infüzyonu kesilir ve hasta yemeğini yemeye başlar. Ancak “rebound” hiperglisemi-yi engellemek için subkütan insülin dozu hızlı etkili insülin analogları ile yapılacaksa 15-30 dk. regüler insülin ile yapılacaksa 1-2 saat sonra insülin infüzyonu kesilebilir.
- Hastaya her biri eşit miktarda karbohidrat içeren 4 ana öğünlük beslenme planı verilir.

- 1-2 gün bu şekilde hastanın kan şekerini normal sınırlarda tutacak günlük insülin ihtiyacı belirlendikten sonra uzun süreli insülin tedavisine geçilir. Hastanın yaşına göre insülin analogları kullanılarak bazal ve bolus dozlar belirlenir.

Destekleyici tedaviler

- Yoğun bakım ünitesinde izlenmesi
- Sıvı elektrolit ve insülin tedavisi ve vital bulguların izlemi için takip kartlarının oluşturulması
- Enfeksiyon bulguları varsa odak taranması, kültürlerin alınması ve gerekirse antibakteriyel tedavi başlanması
- Bilinç durumuna göre gerekirse nazogastrik ve idrar sondası takılması
- Elektrolit bozukluğunda elektrokardiyogram izlemi
- Gerekirse oksijen tedavisi verilmesi

Diyabetik ketoasidozda tedavi komplikasyonları

- Beyin ödemi
- Hipoglisemi
- Yetersiz sıvı verilmesi ve buna bağlı hipovolemi ve böbrek yetmezliği
- Hipokalemi
- Hipofosfatemi
- Hipokalsemi
- Hiperkloremik metabolik asidoz

Diyabetik ketoasidozda mortalite ve morbidite

Diyabetik ketoasidozda mortalite hızı %0.15 ile %0.30 arasında bildirilmiştir. Ölümün %60 ile 90'ından **beyin ödemi** sorumlu tutulmaktadır. Beyin ödeminde %10 ile 20 oranında kalıcı sekel bildirilmiştir. Beyin ödemi dışında mortalite ve morbidite nedenleri,

- Hipokalemi
- Hiperkalemi
- Ağır hipofosfatemi
- Hipoglisemi
- Periferik damar trombozu
- Sepsis

- Rinoserebral ve pulmoner mukormikoz
- Aspirasyon pnömonisi
- Pnömotoraks, pnömomediastinum ve subkütan amfizem
- Rabdomiyoliz
- Akut böbrek yetmezliği
- Akut pankreatit
- Santral sinir sistemine ait diğer komplikasyonlar (dural sinüs trombozu, baziler arter trombozu, yaygın damar içi koagülopati)

Mortalite ve morbiditeyi arttıran nedenler

- Ağır asidoz (arteriyel pH<7.1)
- Serum glukoz >1000 mg/dl ile başvurusu
- Hipernatremi (sodyum >155 mEq/l)
- Hipokalemi (potasyum<3.5 mEq/l)
- Bilinç durumunda değişiklikler
- Küçük yaş grubu (özellikle 1 yaş altı)
- Tedaviye rağmen kan şekeri düşerken düzeltilmiş sodyum yükselmiyor ise

Beyin ödemi

Diyabetik ketoasidozun en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Sıklığı %0.5-0.9 olarak, mortalite hızı da %21-24 olarak bildirilmektedir.

Beyin ödemi riskini arttıran faktörler

- Erken yaş (<5 yaş)
- Yeni tanı diyabet
- Semptomların uzun süreli olması
- Asidozun derecesiyle açıklanamayan CO₂ düşüklüğü
- Başvuruda artmış kan üre azotu
- Ağır asidoz ile başvuru
- Uygunsuz bikarbonat tedavisi
- Uzun süreli hiponatremi
- Özellikle ilk 4 saatte fazla miktarda sıvı verilmesi
- Yükleme sıvısı ile beraber insülin tedavisinin başlanması (kan şekerinin hızlı düşürülmesi)

Yakın dönem çalışmaları DKA’da beyin ödemi derecesinin, başlangıçtaki dehidratasyon ve hiperventilasyonla ilişkili olduğunu, başvurudaki serum osmolaritesi ve tedavi süresince osmotik değişkenlikle ilişkisinin olmadığını göstermiştir. Bu da *beyin ödeminin serebral hipoperfüzyonla ilişkili olduğunu ve osmotik değişkenliğin birincil derecede rolünün olmadığını göstermektedir.*

Beyin ödemi için uyarıcı semptom ve bulgular

- Baş ağrısı
- Bradikardi
- Nörolojik durumunda değişiklikler (huzursuzluk, inkontinans...)
- Kranial sinir paralizisi
- Kan basıncının artması
- Oksijen saturasyonunda beklenmeyen düşmeler

Klinik olarak ciddi beyin ödemi genellikle tedavi başladıktan 4-12 saat sonra ortaya çıkar. Ancak tedavi başlamadan ortaya çıkabileceği gibi 24-48 saat sonra bile gelişebileceği unutulmamalıdır.

Beyin ödemi tanı kriterleri

Tanısal kriterler

Ağrılı uyaranlara anormal motor veya sözel yanıt

- Kranial sinir paralizisi (özellikle III, IV ve VI)
- Dekortike veya deserebre postür
- Anormal nörojenik solunum paterni (apne, takipne, Cheyne-Stokes solunumu)

Majör kriterler

- Mental durumunda değişkenlik ve bilinç durumunda dalgalanma
- Nabız sayısında azalma (dakikada 20 atımdan fazla düşme)
- Yaş ile uyumlu olmayan inkontinans

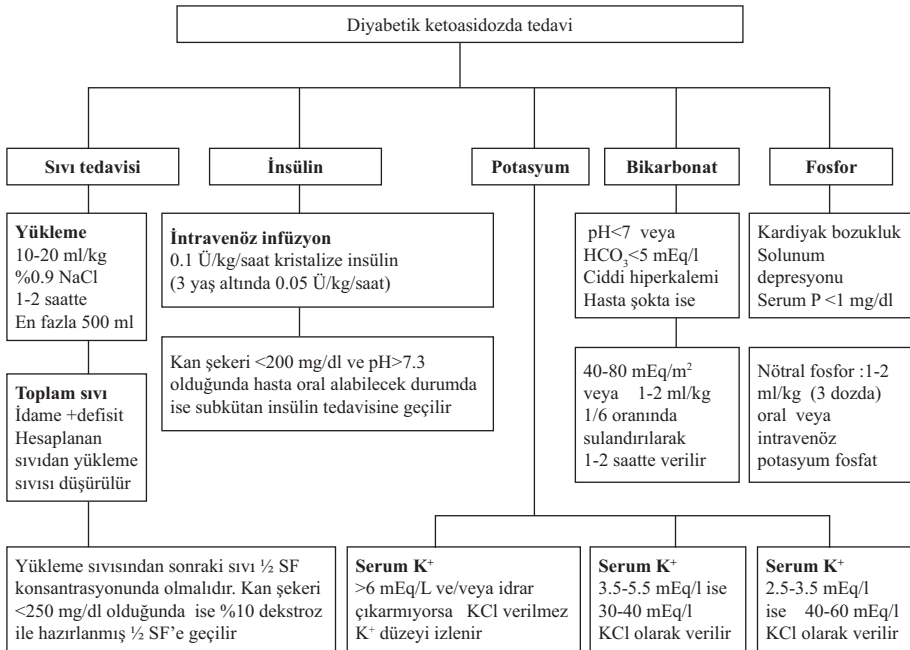
Minör kriterler

- Kusma
- Baş ağrısı
- Letarji veya zor uyandırılma
- Diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması
- Yaş <5 yaş olması

Bir tanısal kriter, 2 majör kriter veya bir majör 2 minör kriterin duyarlılığı %92, yalancı pozitifliği %4 tür.

Beyin ödeminde tedavi

- Beyin ödeminde şüphelenildiği anda tedaviye hemen başlanmalıdır.
- Sıvı infüzyon hızı üçte bir oranında azaltılır
- Baş yükseltilir.
- Mannitol 0.5-1 gr/kg (intravenöz) 20 dakikada verilir. Tedaviye cevap alınmazsa (30 dk-2 saat içinde) doz tekrarlanır.
- Mannitole alternatif olarak veya birinci mannitol dozuna cevap alınmaması durumunda %3 NaCl 5-10 ml/kg dozunda 30 dakikada infüzyonla verilebilir.
- Gerekirse entübe edilerek ventilatöre bağlanır. Ancak PCO_2 'yi 22 mmHg'nın altına düşürecek derecede agresif hiperventilasyondan kaçınılmalıdır.
- Beyin ödemi tedavisi sürerken hem tanıyı doğrulamak hem de benzer nörolojik değişiklikleri yapabilecek intrakranial tromboz ve kanama gibi neden-



Şekil 2. Diyabetik ketoasidozda tedavi

lerin tespit edilip spesifik tedavilerine başlanması için kranial görüntüleme yapılmalıdır.

Diyabetik ketoasidoza yönelik tedavi verilirken diğer yandan altta yatan nedenin araştırılarak tedavi edilmesi gerekir. DKA'ya neden bir enfeksiyon hastalığı varsa tedavi edilmelidir. Sorun hastanın insülin dozlarını yapmaması ise bunun nedeni araştırılarak çözülmelidir.

Diyabetik ketoasidozu önlemeye yönelik yapılması gerekenler

- Diyabet aile eğitiminin gözden geçirilmesi
- Kan şekeri izlemi ve kayıt tutulması, kan şekeri değişkenliğine göre insülin dozlarının ayarlanması
- Kan şekeri yüksek çıktığında idrar ketonu bakılması ve pozitif ise bol sıvı alması ve ek insülin dozlarının yapılması
- Oral alımı iyi olmayan hastanın özellikle bazal insülininin atlanmaması, gerekirse dozunda azaltma yapılması
- Oral alımı iyi olmayan, beraberinde kusmaları olan hastanın evde bekletilmeden hastaneye intravenöz sıvı verilmek üzere getirilmesi
- Diyabet takibini yapan hekim ile temasa geçilmesi

Kaynaklar

1. Andrew B, Ronald G, Mark CK, et al. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2004; 27: 1541-1546.
2. Casteels K, Mathieu C. Diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 159-166.
3. Cooke DW, Plotnick L. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2008; 29: 431-436.
4. David ET. Diabetic ketoacidosis. *American Family Physician* 2005; 71: 1705-1714.
5. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89: 188-194.
6. Glaser NS, Marcin JP, Wootton SL, et. al. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr* 2008; 153: 541-546.
7. Hafeez W, Vuguin P. Managing diabetic ketoacidosis-a delicate balance. *Contemp Pediatr* 2000; 17: 72-83.

8. Jefferson PP, Mauro C, Pedro CRG, et al. Current perspectives for treating children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 119-127.
9. Kaufman FR. Diabetes mellitus. *Pediatr Rev* 1997; 18: 383-393.
10. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy CK, et al. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2001; 24: 131-148.
11. Michael SD, Agus MD, Joseph I, et al. Diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1147-1163.
12. Neu A, Willasch A, Eehalt, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children-frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes* 2003; 4: 77-81.
13. Rosenbloom A, Hanas R. Diabetic ketoacidosis: treatment guidelines. *Clin Pediatr* 1996; 5: 261-266.
14. Rosenbloom AL. Hyperglycemic comas in children. In: Lifshitz F (ed.) *Pediatric Endocrinology* (5th edition). Newyork: Informa, 2007: 155-168.
15. Solá E, Garzón S, García-Torres S, et al. Management of diabetic ketoacidosis in a teaching hospital. *Acta Diabetol* 2006; 43: 127-130.
16. Taşçılar E, Kandemir N. Diyabetik ketoasidoz. *Katkı Pediatri Dergisi* 2005; 27: 599-621.
17. Vanelli M, Chiarelli F. Treatment of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Acta Bio Medica* 2003; 74: 59-68.
18. White NH. Management of diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 343-353.
19. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1150-1159.
20. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 10: 118-133.

HİPOGLİSEMİ

Hüseyin Demirbilek*, Alev Özön**

Hipoglisemiye düşündüreren bulgulara plazma glukoz düşüklüğünün eşlik etmesi (<50 mg/dl) hipoglisemi olarak tanımlanır. Organizmadaki enerji gereksiniminin yaklaşık yarısı, beynin enerji gereksiniminin ise tamamına yakını glukozdan karşılanır. Bu nedenle hipoglisemi, beyin dokusunu temel enerji gereksiniminden yoksun bırakan, uzun süreli olduğunda kalıcı sekellere yol açabilen, hatta yaşamı tehdit eden bir durumdur. Organizmada glukoz homeostazi, insülin ve stres hormonları ile bunların kontrolünde gerçekleşen metabolik süreçler tarafından düzenlenir.

Glukoz homeostazi

Dolaşımdaki glukoz, büyük ölçüde gıdalarla alınan karbohidratların bağırsaktan emilimi ve karaciğerdeki glukoz yapımından gelir (Şekil 1). Glukoz homeostazında besin alımını takip eden üç faz mevcuttur.

Absorptif faz: Yemekten sonraki ilk iki saatlik dönem, gıdadan gelen glukozun barsak duvarından emilerek dolaşıma geçtiği evredir. Bu dönemde dolaşımdaki insülin düzeyi yükselir. İnsülin, glukozun periferik dokulara geçişini, glikojen ve lipit yapımını uyarır.

Postprandiyal dönem (tokluk dönemi): Yemekten sonraki 2-4 saat, bu dönemde enerji gereksinimi absorptif dönemde olduğu gibi gıdadan gelen glukozdan karşılanır.

Postabsorptif dönem (açlık dönemi): Postprandiyal dönemden yeniden gıda alınana kadar süren dönemdir. Postabsorptif dönemde serum insülin düzeyi düşer, stres hormonları (epinefrin, glukagon) salgılanır ve enerji gereksinimi karaciğerde depolanan glikojenin yıkılmasından gelen glukozla karşılanır. Süt çocuklarında glikojen yıkımından gelen glukoz kan şekerinin düşmesini dört saat süreyle önler. Yaş büyüdükçe glikojen yıkımından gelen glukoz kan şe-

* Pediatri Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Endokrinoloji Ünitesi

** Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Endokrinoloji Ünitesi

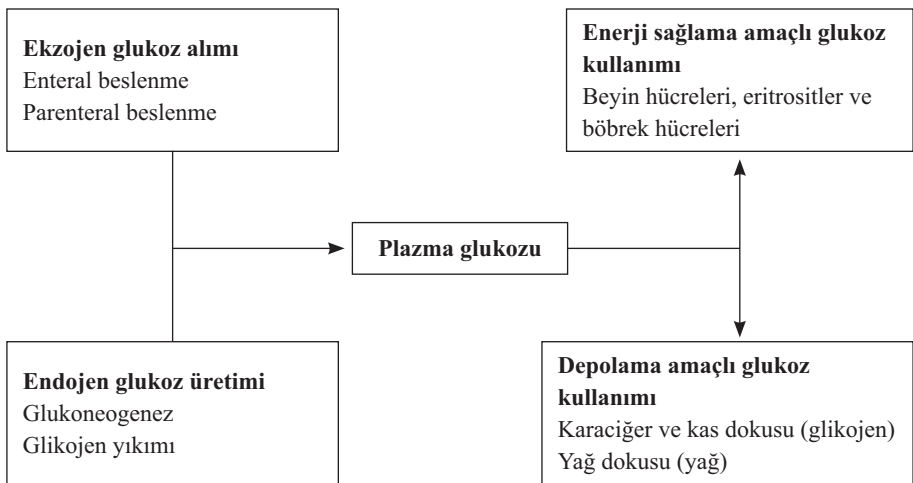
kerini daha uzun süre idame eder. Bu süre büyük çocuklarda sekiz saate kadar çıkabilir. Glikojenolizden gelen glukoz tükendikten sonra açlık devam ederse stres hormonları (kortizol ve büyüme hormonu) uyarısı ile glukoneogenez ve yağ asidi oksidasyonu devreye girer. Glukoneogenezin temel substratı kas dokusundan gelen alanindir. Alanin karaciğerde yeni glukoz yapımında kullanılır. Bu süreç kortizol tarafından glukoneogenezde rol oynayan enzimlerin indüklenmesi ile uyarılır.

Yağ asidi oksidasyonu ise geç dönemde, keton cisimleri oluşturarak alternatif enerji sağlar. Bu yolla dolaşımdaki glukoz, enerji gereksinimini yalnız glukozdan sağlayan dokulara yönelir. Süt çocuklarında genellikle 12 saatlik açlıktan sonra, daha büyük çocuklarda ise 18-24 saatlik açlığı takiben ketonüri görülür.

Hipogliseminin önemi

Organizmada kan şekerini kontrol eden hormonal mekanizmalar ya da ara metabolik süreçlerden herhangi birisinde bir bozukluk gelişmesi hipoglisemiye yol açar. Yukarıda belirtildiği üzere dolaşımdaki glukoz organizmanın enerji gereksinimini, özellikle de beyin dokusundaki enerji gereksiniminin tamamına yakınına karşılığında hipoglisemide merkezi sinir sistemi enerji kaynağından yoksun kalır. Buna bağlı sorunlar ortaya çıkar.

Hayvan modellerinde ciddi ve uzun süreli hipogliseminin, beyin dokusunda majör yapısal zedelenmeye neden olduğu, özellikle nöronlarda nekroz ve



Şekil 1. Plazma glukoz dengesinin düzenlenmesi

dendrit kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Nöron zedelenmesinin genel olarak uyarıcı nitelikteki aminoasit reseptörlerinin (N-metil D-aspartat reseptörleri) aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu reseptörlerin uzun süreli aktivasyonunun hücre depolarizasyonu ve hücre şişmesine yol açtığı, bunu takiben lipaz ve proteaz aktivasyonunun nöron nekrozuna neden olduğu ileri sürülmektedir.

Hipoglisemi atakları tarif edilen süt çocuğu ve çocuklarda, beyin sapı uyarılmış duyu ve işitme potansiyellerinin, kan şekerinin 47 mg/dl'nin altına düşmesiyle birlikte anormallikler gösterdiği, kan şekeri normale döndüğünde ise bu anormalliklerin kaybolduğu saptanmıştır. Preterm yenidoğanlarda da hipoglisemi şiddetinden çok sıklığının, ilerideki gelişimsel skorla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Büyük çocuklarda akut hipoglisemi, hem fokal nörolojik bulgulara hem de hareket bozukluklarına yol açabilmektedir. Eldeki tüm veriler bir bütün olarak incelendiğinde; hipogliseminin uzun süreli nörolojik etkileri çok değişkendir. Birlikte bulunan diğer tıbbi sorunlar, hipoglisemi anında alternatif yakıtların varlığı ya da eksikliği, hem hipoglisemiden kaynaklanan disfonksiyonları tetikleyen eşik değerini hem de prognozu değiştirebilmektedir.

Hipoglisemi tanımı (Whipple üçlemesi)

Hipogliseminin kesin tanısı “Whipple” üçlemesinin sağlanması ile konur:

- Hipoglisemi semptomları varken
- Kan şekeri 50 mg/dl'den düşük ve
- Glukoz verilmesinden sonra semptomlar düzeliyor ise hipoglisemi tanısı kesindir.

Tanımlardan da anlaşılacağı üzere hipoglisemi tanısı kan şekeri ölçümüne dayanır. Sonuçları değerlendirirken kan şekeri ölçümünü etkileyen faktörleri göz önünde bulundurmak gerekir. Bu ölçümü etkileyen faktörler:

- Plazma-tam kan örneği (tam kan örneğinde glukoz düzeyi plazmadakinden %15 daha düşüktür.)
- Örneğin alınmasından ölçümün yapılmasına dek geçen süre (santrifüj edilmeden oda sıcaklığında saklanan kan örneğinde glukoz düzeyi, glikoliz nedeniyle saatte ortalama % 5-7 oranında düşer.)
- Lökositoz, polisitemi

- Örneklerin alındığı tüplerde glikolitik inhibitör varlığı
- Sıvı infüzyon yerlerinden kan örneği alınması
- Glukometre ile ölçüm (güvenilirlik özellikle düşük değerlerde azalır)

Semptom ve bulgular

Hipoglisemi semptomları otonom ve nöroglikopenik olmak üzere ikiye ayrılabilir. Ayrıca süt çocuğu çağında hipoglisemi bulguları daha büyük çocuklar ve erişkinden farklı olup non-spesifiktir.

Otonom semptomlar

Hipogliseminin ilk bulguları genellikle otonom sinir sisteminin uyarılmasından kaynaklanır ve epinefrin salınımına bağlıdır. İlk bulgular kan şekerinin 60-70 mg/dl'nin altına düşmesiyle birlikte ortaya çıkar. Bu semptomlar,

- Terleme
- Titreme
- Halsizlik
- Güçsüzlük
- Çarpıntı
- Sinirlilik
- Açlık hissi
- Bulantı ve kusmadır.

Nöroglikopenik semptomlar

Hipoglisemi daha derinleştğinde, beyin dokusunda glukoz kullanımı azalacağından nöroglikopeniye bağlı bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Bunlar,

- Baş ağrısı
- Güçsüzlük
- Konsantrasyon bozukluğu
- Bulanık görme
- Konuşma güçlüğü
- Letarji
- Huzursuzluk
- Konfüzyon
- Davranış değişiklikleri
- Konvülsiyon
- Komadır.

Otonom bulgulara yol açan kan şekeri düzeyleri genellikle nöroglikopenik bulgulara yol açan düzeylerden daha yüksektir, ancak bulguları ortaya çıkaran kan şekeri düzeyi için eşik değeri kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Tekrarlayıcı hipoglisemi yaşayan çocuklarda epinefrin salınımı körelebilir ve hipoglisemi otonom bulgular gözlenmeden nöroglikopenik bulgularla belirti verir. Bu nedenle tekrarlayıcı ve uzun süreli hipoglisemi atakları, merkezi sinir sisteminde kalıcı zedelenmeye, hatta ender olarak ölüme neden olabilir.

Yenidoğan ve süt çocuğu döneminde hipoglisemi bulguları daha büyük çocuklardaki kadar çarpıcı ve özgül değildir. Bu yaş grubunda hipoglisemi;

- Huzursuzluk
- Titreme
- Beslenme güçlüğü
- Letarji
- Siyanoz
- Takipne
- Terleme
- Hipotermi
- Apneye neden olabilir.

Bu bulguların bir kısmının septisemi, konjenital kalp hastalığı, kafa içine kanama, solunum distresi sendromu (RDS) gibi başka klinik durumlarda da görülebilen bulgular olması nedeniyle hipoglisemi gözden kaçabilir.

Hipoglisemi etiyolojisi

Hipoglisemiye yol açan hastalıklar iki türlü sınıflandırılabilir. Birincisi hastalığın ortaya çıkma yaşı ve klinik özelliklerine göre, ikinci sınıflandırma ise hipoglisemiye yol açan hastalığın patofizyolojisine göre (Tablo I).

Yenidoğanda geçici hipoglisemi

Çocukluk çağı ve erişkin dönemde kan şekerini düzenleyen hormonal ve metabolik süreçler birbirine benzemekle birlikte, yenidoğanda glukoz homeostazı bunlardan farklı özellikler gösterir. Örneğin anne yeterli besleniyorsa, fetal yaşamda glukoneogenez ve ketogenez harekete geçmez. Karaciğerde glukoneojenik enzimlerin fetal yaşamda ne zaman indüklendiği tam olarak bilinmemekle birlikte, gebeliğin ikinci ayından sonra ortaya çıktığı düşünülmektedir. Doğum eylemiyle birlikte plazmada glukagon artışı ve insülin düzeylerinin düşmesi, glukoneogenez ve yağ asidi oksidasyonunda rol oynayan enzimlerin

Tablo 1. Hipoglisemi nedenleri

-
- I. Yenidoğanda geçici hipoglisemi
 - A. Yetersiz substrat ya da enzim immatüritesi
 - B. Hiperviskozite
 - C. Geçici hiperinsülinemi
 - 1. Gebelik yaşına göre küçük bebekler
 - 2. Doğum asfiksisi
 - 3. İkiz gebeliklerde küçük olan bebek
 - 4. Diyabetik anne bebeği
 - 5. Toksemik anne bebeği
 - 6. Eritroblastozis fetalis
 - II. Kalıcı hipoglisemi
 - A. Hiperinsülinizm (Hİ)
 - 1. Otozomal resesif geçişli Hİ (SUR 1 ya da Kir 6.2 mutasyonları)
 - a. Difüz KATP kanal Hİ
 - b. Fokal KATP kanal Hİ (homozigosite kaybı)
 - 2. Otomozal dominant Hİ
 - a. Dominant KATP kanal Hİ (SUR 1 mutasyonu)
 - b. Dominant glukokinaz gen mutasyonuna bağlı Hİ
 - c. Dominant glutamat dehidrogenaz gen mutasyonuna bağlı Hİ (hiperinsülinizm-hiperamonemi sendromu)
 - B. Kontr-regülatuar hormon eksikliği
 - 1. Adrenal yetmezlik (primer ya da sekonder)
 - 2. Büyüme hormonu (BH) eksikliği
 - a. İzole BH eksikliği
 - b. Multipl hipofizer hormon eksikliği
 - C. Glikojen depo hastalıkları (GDH)
 - 1. Glukoz 6 fosfataz eksikliği (Tip 1 GDH)
 - 2. Amilo 1,6 glikozidaz eksikliği (Tip 3 GDH)
 - 3. Fosforilaz eksikliği (Tip 6 GDH)
 - 4. Fosforilaz kinaz eksikliği (Tip 0 GDH)
 - D. Glukoneogenez bozuklukları
 - 1. Fruktoz 1,6 difosfataz eksikliği
 - 2. Fosfoenol pirüvat karboksikkinaz eksikliği
 - E. Yağ asidi oksidasyon defektleri
 - 1. Karnitin eksikliği
 - a. Primer
 - b. Sekonder
 - 2. Karnitin palmitoil eksikliği
 - 3. Uzun-orta-kısa zincirli yağ asidi açıl- CoA dehidrogenaz eksikliği
 - 4. Valproik asit kullanımı
 - F. Ketotik hipoglisemi
 - G. Amino asit ve organik asit bozuklukları
 - 1. Akça ağaç şurubu hastalığı
 - 2. Metil malonik asidemi
 - 3. Tirozinosis
 - 4. 3 Hidroksi metil glutarik asidüri
 - H. Sistemik hastalıklar
 - 1. Sepsis
 - 2. Malnutrisyon
 - 3. Malabsorpsiyon
 - I. İlaçlar (salisilatlar, alkol, oral hipoglisemik ajanlar, insülin, propranolol)
 - J. Diğer
 - 1. Hetediter fruktoz intoleransı (fruktoz 1 P aldolaz eksikliği)
 - 2. Galaktozemi (galaktoz 1 P üridil transferaz eksikliği)
-

transkripsiyonu ve aktivasyonunu uyarır. Yenidoğan döneminde glikojen deposunun sınırlı olması nedeniyle, kısa süreli açlık bile kan şekerinin düşmesine neden olabilir. Bu bakımdan yenidoğanlar, açlık döneminde, kan şekerinin idamesi için glukoneogeneze bağımlıdır.

Yenidoğanlarda birim vücut ağırlığına göre glukoz gereksinimi daha büyük çocuklar ve erişkinlerden daha yüksektir. Bu durum, yenidoğanda beyin dokusunun vücut kitlesine oranının, erişkinden daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Prematüre bebeklerde glukoz gereksinimi 5-6 mg/kg/dk, term bebeklerde 3-5 mg/kg/dk, erişkinde ise 2-3 mg/kg/dk'dır.

Yenidoğan döneminde hipoglisemi tanımı ilk kez Cornblath ve Schwartz'ın 1960'lı yıllarda yürüttükleri çalışmalardan yola çıkarak yapılmıştır. Bu tanıma göre yaşamın ilk üç gününde prematüre bebeklerde kan şekerinin 20 mg/dl, term bebeklerde 30 mg/dl, üçüncü günden sonra ise 40 mg/dl'nin altında ölçülmesi hipoglisemi olarak kabul edilmekte idi. Ancak bu tanımlamalar o dönemde bebeklerin doğumdan sonra hemen beslenmemesi, dinlenmeye bırakılması gerektiği yolundaki inanın doğal sonucu idi. Yenidoğan döneminde hipoglisemi tanımı için eşik değer olarak hangi değer kullanılacağı tartışmalıdır. Kan şekeri 50 mg/dl'nin altında olan tüm yenidoğan bebeklerin yakın izlemi, hipoglisemi riski taşıyan (asfiksi, SGA, makrozomik, sepsisli, RDS, vb) bebeklerin hipoglisemik kabul edilerek tedavi edilmesi, risk faktörü olmayanların yakın kan şekeri izlemine alınması ve kan şekeri 40 mg/dl'nin altına düştüğünde tedavi edilmesi doğru bir yaklaşım olabilir.

SGA'lı bebeklerde hipoglisemi

Yaşamın ilk 6 saatinde term bebeklerde hipoglisemi görülme riski %10 iken gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebeklerde bu risk % 12.7 ile 44 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bunun nedenleri,

- Karaciğer glikojen depolarının yetersiz olması
- Glukoneogenezde rol oynayan enzimlerin immatürasyonu (Bu bebeklerde açlıkta alanin düzeyinin artmış bulunması glukoneogenetik öncül moleküllerin glukoneogeneze girmesinde sorun olduğunu desteklemektedir.)
- Geçici hiperinsülinizm
- Ciltaltı yağ deposunun azlığı ve yağ asitlerinin keton cisimlerine dönüştürülmesinde yetersizlik nedeniyle alternatif enerji sağlanamadığından, dolaşımdaki glukozun daha hızlı tüketilmesi

Bu bebeklerde kontrregulator hormon cevabı bozulmamıştır. Ayrıca hipoglisemi semptomları özgül olmadığından hipogliseminin ve onun olumsuz etkilerinden korunması için bu bebeklerin erken dönemde ve sık beslenmesi, yakın kan şekeri izlemi yapılması gerekmektedir.

Preterm bebeklerde hipoglisemi

Bu bebeklerde hipoglisemi riski term bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Glukoneogenez ve ketogenezde rol oynayan enzimlerin ekspresyonunda yetersizlik, glikojen depolarının yetersiz olması hipoglisemiyi kolaylaştırmaktadır.

Geçici hiperinsülinemi

Yenidoğan bebeklerde yaş grubuna bakmaksızın, geçici hiperinsülinizme neden olan durumlar da hipoglisemiye neden olur. Bunlardan en önemlisi diyabetik anne bebeğidir. Anne kan şekerinin 145 mg/dl'nin üzerinde olması erken neonatal hipoglisemi riskini arttırmaktadır. Geçici hiperinsülinizme bağlı hipoglisemiye yol açabilecek diğer durumlar eritroblastozis fetalis, doğum asfiksisi, gebelik toksemisi ve gebelikte ilaç kullanımıdır. Bu bebeklerde erken dönemde tedavi amacıyla yüksek hızlarda intravenöz glukoz infüzyonu, pankreastan insülin salınımını uyarak hipogliseminin dirençli seyretmesine neden olabilir. Bu nedenle ağızdan beslenmesinde sakınca olmayan tüm bebeklerde hipoglisemiyi düzeltirken mümkün olduğunca sık besleme ve intravenöz glukoz infüzyonunu azaltmaya çalışmak hipogliseminin kontrol altına alınmasını kolaylaştırır.

Kalıcı hipoglisemi

Yenidoğanda hipoglisemi nedeni çoğunlukla postnatal ortama uyum sürecindeki yetersizlik sonucu olmakla beraber metabolik veya hormonal bir bozukluğa da bağlı olabilir. Metabolik veya hormonal bozukluğa işaret eden hipoglisemi için ipuçları,

- Sağlıklı term bebeklerde semptomatik hipoglisemi olması
- Hipoglisemiye bağlı konvülsiyon görülmesi
- Dirençli veya tekrarlayıcı hipoglisemi
- Normoglisemi sağlanması için yüksek hızlarda glukoz infüzyonuna (10 mg/kg/dk üzerinde) ihtiyaç duyulması

- Hipoglisemiye neden olabilecek hormonal bir bozukluğu düşündüren bulgular gözlenmesi
- Aile öyküsünde ani bebek ölümü, Reye sendromu ve gelişme geriliği olmasıdır

Yenidoğan döneminde özellikle metabolik ve endokrin bozukluklara bağlı hipoglisemi düşündüren bulguların varlığında hipoglisemi atağında eş zamanlı kan ve idrar örneklerinin alınması gerekir. Hipoglisemi anında alınan bu kan ve idrar örneklerinden ölçülecek hormon (kortizol, büyüme hormonu, insülin, c-peptid), idrar ve kan aminoasit tayini, amonyak, laktik asit, pirüvik asit, venöz kan gazı, idrar ve kan ketonu, serbest yağ asitleri, ardışık kütle spektrofotometrisi (tandem mass) ve idrar organik asit analizi ile hipoglisemi etiolojisinin belirlenmesi ve özgün tedavi verilmesi önem taşımaktadır.

Hiperinsülinizm

Hiperinsülinizm, hipoglisemi sırasında kan şekeri düzeyi ile uyumsuz olarak artmış insülin sekresyonu olarak tanımlanmaktadır. Yenidoğan döneminde hipogliseminin sık görülen ve en ağır seyirli nedenlerinden birisidir. Artan insülin dolaşımdaki glukozun hızla tükenmesine neden olur. Glukoneogenez ve ketogenez gibi alternatif enerji kaynaklarının üretimini de baskılayarak beyin zedelenmesi için ciddi risk oluşturur.

Hiperinsülinizme bağlı hipoglisemi daha çok yenidoğan döneminde ortaya çıkmakla beraber hiperinsülinizmin hafif formları süt çocukluğu ve çocukluk döneminde bulgu verebilir. Kalıcı hiperinsülinizm pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonuna neden olan çeşitli gen mutasyonlarına bağlı ortaya çıkabilir. Bunlar,

- 1) Pankreas beta hücrelerinde insülin salınımında rol oynayan ATP duyarlı K kanalını oluşturan iki alt birimi (SUR 1 reseptörü ve Kir6.2 K kanalı) kodlayan genlerin (SUR 1 ve Kir6.2) mutasyonları
 - a) Otozomal resesif geçişli SUR1 ve Kir6.2 mutasyonları: Genellikle tıbbi tedaviye yanıt vermeyen ağır hiperinsülinizme neden olur. Pankreastaki lezyonlar difüzdür.
 - b) Paternal SUR1 geninde mutasyon: Babadan gelen allelde mutasyon varken anneden gelen sağlam allel delesyona uğrarsa klinik olarak fokal lezyonlarla seyreden ağır hiperinsülinizm görülür. Tıbbi tedaviye yanıt şansı düşüktür. Ancak lezyonlar fokal olup parsiyel pankreatektomiden fayda görürler.

- 2) Glukokinaz geninde aktive edici mutasyonlar (OD): Hücre içine glukoz girişini ve glikolizi arttırarak hücre içinde ATP artışına ve insülin salınımında artışa neden olarak hiperinsülinizme yol açar.
- 3) Glutamat dehidrogenaz geninde aktive edici mutasyonlar (OD): Beta hücresinde glutamat oksidasyonu ve ATP/ADP oranında artışla K-ATP kanalının aktivasyonuna ve insülin salınımına neden olur. Bu enzim aynı zamanda karaciğerde amonyağın metabolize edilerek detoksifikasyonunda da rol oynadığından mutasyonlar, hiperamonemiye de neden olur. Otozomal dominant geçiş gösterir.
- 4) 3-hidroksi açıl koenzim A dehidrogenaz gen mutasyonları (OR): 3-hidroksi açıl koenzim A dehidrogenaz enzimi, yağ asitlerinin beta oksidasyonunda rol oynayan mitokondriyal enzimlerdendir. Bu enzimi kodlayan gende meydana gelen inaktive edici mutasyonlar yenidoğan döneminde hiperinsülinemik hipoglisemiye neden olur. Olguların klinik prezantasyonu, yenidoğanda ağır hiperinsülinizmden geç başlangıçlı hafif hiperinsülinizme uzanan bir spektrumdur. Bu hastaların idrarında 3-hidroksiglutarikasit ve serumda hidroksibutirikarnitin düzeyi artmıştır.
- 5) Hepatosit nükleer faktör-4 α (HNF-4 α) mutasyonları (OD): HNF-4 α genindeki heterozigot mutasyonların MODY tip 1'den sorumlu olduğu bilinmektedir. Ancak son dönemlerde bu gendeki mutasyonların yenidoğan döneminde makrozomik doğum, kalıcı veya geçici hiperinsülinemik hipoglisemiye yol açtığı bildirilmiştir. Ne var ki bu gendeki mutasyonların yenidoğan döneminde hangi mekanizmayla hiperinsülinemiye neden olduğu açıklanamamıştır. Hayvan deneylerinde bu gen mutasyonunu taşıyan yenidoğanlarda açlıkta hiperinsülinemi, glukoz yüklendiğinde ise glukoz intoleransı görüldüğü saptanmıştır.
- 6) SLCA 16A1 (monokarboksilaz taşıyıcısı) gen mutasyonları (OD): Laktat ve pirüvat gibi moleküller β hücre membranından monokarboksilaz taşıyıcıları aracılığı ile geçerler. Monokarboksilaz taşıyıcılarını (MCT1) kodlayan SLC16A1 geninde aktive edici mutasyonlar laktat ve pirüvatın hücre içine kontrolsüz girişine ve insülin salınımının uyarılmasına neden olur. Bu hastalarda egzersizle indüklenen hiperinsülinizm görülür. Hipoglisemi egzersize başladıktan sonra yaklaşık 30 dakika içinde görülür. Hastalara pirüvat yüklenmesi hızlı insülin salınımına yol açar.

İnsulin salgılayan adenomlar da hiperinsülinemi sebebi olmakla beraber erken çocukluk döneminde oldukça nadir görülürler. Çocukluk çağındaki ade-

nomlar genellikle sporadik olmakla beraber çoklu endokrin neoplazilerin bir parçası olarak görülebileceği göz önünde tutularak aile öyküsünde sorgulanmalıdır.

Hiperinsülinizmde tanı

Hipoglisemi anında insülin düzeyinin yüksek olması, normoglisemi sağlamak için yüksek miktarda glukoz infüzyonuna ihtiyaç duyulması ve insülinin metabolik etkilerinin görülmesi ile tanı konulur. Hiperinsülinizme bağlı hipogliseminin klinik ve biyokimyasal özellikleri,

- Genellikle hayatın ilk 12 ayı içerisinde bulgu verir.
- Beslenmeden kısa bir süre sonra hipoglisemi görülür (ortalama 2 saat)
- İdrar ketonu negatif veya eser miktardadır.
- Normoglisemi sağlamak için glukoz yapım hızının 2-4 katı kadar glukoz infüzyonuna ihtiyaç vardır (6-8 mg/kg/dk üzerinde).
- Hipoglisemi anında serum insülin düzeyinin 2 IU/ml'nin, proinsülin düzeyinin 5 pmol/l, C-peptid düzeyinin 0.2 nmol/l üzerinde olması
- Ketogenezin (keton<2 mmol/l) ve serbest yağ asidi oluşumunun baskılanması (beta hidroksibütirik asit<1,5 mmol/l) tanı koydurur.
- Ayrıca hipoglisemi anında 0.03-0.1 mg/kg (maksimum 1 mg) glukagon verilmesi ile kan şekeri 30 mg/dl'nin üzerinde artış olması hiperinsülinizmi destekleyen bir bulgudur (Glukagon testi).
- Serum IGFBP-1 düzeyi düşüktür.
- Lösin ve tolbutamid uyarı testinde aşırı miktarda insülin salınımı görülür.
- Serum büyüme hormonu ve kortizol genellikle normaldir. Ancak hipoglisemi kademeli gelişmiş veya sık tekrarlıyorsa kontregülatuar hormon cevabında körelme olacağı için bu hormonlar da düşük bulunabilir.

Hiperinsülinizmin tedavisi

Tıbbi tedavide, sık besleme, çığ mısır nişastası, nazogastrikten sürekli “drip” infüzyon şeklinde besleme ve ilaç tedavileri (diazoksid, oktreotid, kalsiyum kanal blokörleri ve acil durumlarda glukagon) kullanılır (Tablo II’de hiperinsülinizm tedavisinde kullanılan ilaçlar görülmektedir).

Diazoksid: En yaygın kullanılan ilaçtır. SUR1 reseptörleri üzerine etki ederek insülin salınımını baskılar. Bu reseptörleri ilgilendiren gen mutasyonlarına

bağlı hiperinsülinizmde etkisizdir. 5-15 mg/kg/gün dozunda per oral 3-4 dozda kullanılır. Bulantı, kusma, su ve tuz retansiyonu, hiperürisemi ve hipertrikozis sık görülen yan etkileridir. Nadir olarak kemik iliği supresyonuna yol açabilir. Su ve tuz retansiyonunu önlemek için hidroklorotiazidle beraber kullanılması önerilmektedir. Hidroklorotiazid 7-10 mg/kg/gün dozunda 2 doza bölünerek kullanılır.

Oktreotid: Uzun etkili somatostatin analogudur; 5-40 µg/kg/gün dozunda 3-4 dozda subkütan veya 10 µg/kg/gün dozunda sürekli ciltaltı infüzyonu şeklinde uygulanır. Bulantı, ishal, uzun süreli kullanımda safra taşı oluşumu ve büyüme geriliğine neden olabilir.

Son yıllarda tedavide kalsiyum kanal blokörleri de denenmektedir. Ancak bu ilaçlar henüz tek başına bir tedavi seçeneği olmaktan uzaktır.

Tıbbi tedaviye dirençli vakalarda tedavi pankreatektomidir. Fokal formda lezyonlar görüntülenebilirse lezyonların bulunduğu bölgeye kısmi pankreatektomi yapılır. Difüz lezyonlarda ise tama yakın pankreatektomi yapılır. Bu tedaviye uzun dönemde diyabet gelişebilir.

Kontregülatuar hormon eksikliğine bağlı hipoglisemi

Büyüme hormonu eksikliği ve adrenal yetmezlik hipoglisemiye neden olabilir.

Büyüme hormonu eksikliğinin ağır formunda, glukoneogenez için kullanılan substratların yetersizliği nedeniyle hipoglisemi görülebilir. Bu hastalara tanı konulup tedavi edilmezse ileri dönemlerde büyüme geriliği de tabloya eşlik eder.

Kortizol eksikliğinde glukoneogenetik enzimlerin yetersizliği, lipoliz ve ketogenez ile alternatif enerji kaynağı oluşturulamaması hipoglisemiye yol açar.

Hipoglisemi anında alınan kritik kan örneklerinde ACTH, kortizol ve büyüme hormonu düzeyi ölçülerek tanı konulur. Tedavide eksik olan hormonun yerine konması gerekir.

Glikojen depo hastalıkları

Glikojen depo hastalıklarından tip 0, I, III, VI ve IX hipoglisemiye neden olur. Hastalar genellikle büyüme geriliği ve hepatomegali ile başvurur. Buna karşılık glikojen sentetaz enzim eksikliğinde (GDH tip 0) hepatomegali görülmez. Bu hastalıkta beslenmenin erken döneminde hiperglisemi ve laktik asidoz, açlık döneminde ise hipoglisemi ve ketozis görülür.

Glukoz-6-fosfataz eksikliği (GDH tip I): Bu enzim, hem glikojen sentezinde hem de glukoneogenezde hız kısıtlayıcı enzim olduğundan, eksikliğinde glukoneogenez de bozulur. Masif hepatomegali, ağır büyüme geriliği, hipertrigliseridemi, hipofosfatemi, metabolik asidoz, ciltte ksantomalar, laktik asidoz, hiperürisemi vardır. Hastalar ağır hipoglisemiye rağmen genellikle bulgu vermezler. Bu santral sinir sisteminin alternatif yakıtlardan laktatı kullanabilmesine bağlanmaktadır. Hastalığın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesinin bozulmasına neden olan mekanizmalara göre farklı formları tanımlanmıştır. Bunlardan tip I B’de yukarıda sayılan klasik bulguların dışında nötropeni, kronik enterit, oral ülserler ve perianal apseler görülür.

Amilo 1,6 glukosidaz enzim eksikliği (GDH tip III): Glikojen dallanma noktalarına kadar yıkılır ancak bu aşamadan sonra yıkılamaz. Enzimin kas dokusu içerisindeki komponenti de eksikse bulgulara kas güçsüzlüğü ve kardiyomiopati eşlik edebilir.

Glukoz fosforilaz eksikliği (GDH tip VI) ve fosforilaz b kinaz eksikliği (GDH tip IX): Masif hepatomegali, büyüme geriliği, hipoglisemi görülür. Glukagon testi hem açlıkta hem de toklukta bozulmuştur.

Glikojen depo hastalıklarının tip I dışındaki formlarında glukoneogenez bozulmadığından hipoglisemi daha hafiftir. Ketonüri görülür. Ancak hipoglisemi dirençli olmadığından stres hormonlarında artış, laktik asidoz, lipemi ve hiperürisemi görülmez.

GDH’nin tüm tiplerinde tedavi sık besleme, çığ mısır nişastası ve gerektiğinde sürekli nazogastrik drip infüzyon şeklinde enteral beslenme uygulanır.

Glukoneogenez bozuklukları

Fruktoz 1,6 difosfataz eksikliği, fosfoenolkarboksikinaz ve pirüvat karboksilaz enzim eksiklikleri glukoneogenez bozukluğuna bağlı hipoglisemiye yol açar. Alkol ve salisilat intoksikasyonunda da glukoneogenez bozulabilir.

Fruktoz 1,6 difosfataz enzimi, laktat, alanin gliserol ve fruktozdan glukoz sentezinde rol oynayan bir enzimdir. Eksikliğinde, tip I GDH’ye benzer bulgular, büyüme geriliği, hepatomegali, laktik ve ketoasidoz, hiperlipidemi, hiperürisemi, özellikle hastalık halleri ve uzamış açlıkta hipoglisemi görülür. Toklukta glukagon yanıtının normal olması ve enzim düzeyi ölçümü ile tip I GDH’den ayırt edilebilir. Tedavide uzun süren açlıktan kaçınılması ve diyetteki fruktozun azaltılması önerilir.

Fosfoenolkarboksikinaz eksikliğinde süt çocukluğu döneminde ağır hipoglisemi görülebilir. Hepatomegali, hepatosteatoz ve böbrekler ile diğer dokularda yağ depolanması görülebilir. Hipoglisemi anında laktik asidoz ve ketozda olur. Tedavide karbonhidrattan zengin sık besleme önerilir.

Pirüvat karboksilaz eksikliğinde hipogliseminin yanı sıra laktik asidoz ve hiperamonemi görülür. Ağır mental retardasyon, subakut nekrotizan ensefalomiyelopati görülebilir.

Yağ asidi oksidasyon defektleri

Yağ asidi oksidasyonundan sağlanan enerji uzun süreli açlık, stres ve yağlardan zengin diyet alındığında önem kazanır. Yağ asidi oksidasyon (YAO) defektleri yağ asitlerinin oksidasyon basamaklarından herhangi birinde defekt sonucu oluşabilir. Bu hastalıkların temel özellikleri uzamış açlıkta ya da hastalık hallerinde açlık ve katabolik süreçlerin beraber olduğu durumlarda bulgu vermeleri ve hipogliseminin ketotik olmamasıdır.

Çoğunlukla 6 ay-2 yaş arasında bulgu verir. Hastalar hipoglisemi ve Reye sendromuna benzer ensefalopati tablosunda başvururlar. Erken tanı konulmaz ve gerekli önlemler alınmaz ise kriz anında hasta kaybedilebilir. YAO defektlerinin süt çocukluğunda görülen ani bebek ölüm sendromlarının önemli nedenlerinden olduğu düşünülmektedir.

Genel olarak nedeni tam olarak anlaşılamayan hipoglisemi, metabolik asidoz, Reye sendromuna benzer bulgular, kas güçsüzlüğü, tekrarlayıcı miyoglobulinüri ve kardiyomiyopatinin eşlik ettiği durumlarda YAO defekti düşünülmelidir.

Tanı

Plazmada açıl karnitin, idrar organik asit profilinde dikarboksilik asidüri varlığı, karaciğer dokusu ve fibroblast kültüründe enzim aktivitesi ölçümü ve moleküler tanı yöntemleriyle tanı konulur.

Tedavi

Uzun süreli açlıktan kaçınılması, hastalık hallerinde ağızdan beslenemeyen hastalara intravenöz glukoz verilmesi hipoglisemiyi ve akut krizi önler. Yararı kesin olarak bilinmemekle birlikte karnitin ve flavoprotein replasmanı yapılabilir.

Ketotik hipoglisemi

Çocukluk çağında sık görülen hipoglisemi nedenlerindendir. Hipoglisemi 2-5 yaş arası görülmeye başlar, 8-9 yaşlarından sonra hipoglisemi atakları genel-

likle ortadan kalkar. Hipoglisemi tipik olarak hastalık dönemlerinde ve uzamış açlık sonrası görülür. Hipoglisemi anında kan ve idrar ketonunun pozitif olması ve ketotik hipoglisemiye yol açan diğer nedenlerin dışlanmasıyla tanı konulur.

Ketotik hipogliseminin fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli varsayımlar öne sürülmüştür. Bu hastalarda uzamış açlıkta alanin düzeyinin düşük olması, alanin verildiğinde kan şekerinin hızla yükselmesi glukoneogeneze sorun olmadığını gösterirken, hipogliseminin nedeninin alanin eksikliği olduğunu düşündürmektedir.

Ketotik hipoglisemide alanin düşüklüğü, kas dokusunda alanin oluşumu ya da alaninin dolaşıma geçmesinde bozuklukla açıklanmaya çalışılmıştır. Bir diğer görüş de bu hastaların kas kitlesinin yaşlılarından az gelişmiş olması dolayısıyla alanin yapımında yetersizlik olduğu şeklindedir. Ketotik hipogliseminin 8-9 yaşından sonra ortadan kalkması da artan kas kitlesi ve buna bağlı yeterli alanin sağlanmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır.

Ketotik hipoglisemide glukagon testine toklukta yanıt varken açlıkta yanıt alınamaması glikojenolizde sorun olmadığını göstermektedir.

Tedavi ve izlem

Ketotik hipogliseminin yaşla birlikte hafifleyerek ortadan kalkacağı göz önünde bulundurulduğunda, aradaki süreçte hastaya karbonhidrattan zengin ve sık beslenmesi, uzun süreli açlıktan kaçınması gerektiği anlatılmalıdır. Hastalık hallerinde artan glukoz ihtiyacı ve yetersiz beslenme nedeniyle hipoglisemi riski artacağından hastanın ailesine idrarda keton tayini öğretilmeli ve açlıkta keton pozitifleşirse daha sık ve karbonhidrattan zengin sıvı gıdalar verilmesi, ağızdan alamayacak durumda olan hastaların hastaneye getirilerek intravenöz glukoz infüzyonu verilmesinin sağlanması gerektiği anlatılmalıdır.

Hipogliseminin diğer nedenleri

Hereditör fruktoz intoleransı

Fruktoz 1,6 difosfat aldolaz enzim eksikliğine bağlı olarak görülür. Hastalar, fruktoz alımı dışında tamamen normal iken fruktoz alımı ile birlikte bulantı, kusma, kollaps ve hipoglisemi geliştirirler. Bulguların şiddeti fruktoz miktarı ile ilişkilidir. İlk bulgular süt çocukluğunda ek gıdalara geçilirken meyve suyu verilmesi ile ortaya çıkar. Tipik öykü ile tanı akla gelmelidir. Uzun süreli fruktoz alımı uzun vadede büyüme geriliği ve kronik karaciğer hastalığına yol

açabilir. Bir yaşından sonra hastalar fruktoz içeren gıdalara karşı isteksiz davranarak kendilerini akut bulgulardan koruyabilirler. Akut tabloda hipoglisemi nedeni glukoneogenez ve glukojenolizin gerçekleşmemesidir. Tedavisinde fruktoz ve sükroz diyetten çıkarılır.

Galaktozemi

Galaktoz 1-fosfat uridil transferaz eksikliğinden kaynaklanır. Dokularda galaktoz 1-fosfat birikir. Hipoglisemiye ek olarak katarakt, hepatomegali, uzamış sarılık olması tanıyı düşündürmelidir. Tanı idrarda redüktan madde, şeker kromatografisi ve enzim çalışması ile konulur. Tedavide ise galaktoz içermeyen diyet önerilir.

Aminoasit metabolizması bozuklukları

Aminoasit metabolizması bozukluklarının bazıları (MSUD, metilmalonik asidemi, hidroksimetilglutarik asidüri, tirozinemi) hipoglisemi ve organik asidüriye yol açar. Hipogliseminin yanı sıra tekrarlayan kusma, büyüme geriliği, hepatomegali, hiperamonemi ve hiperkloremik metabolik asidoz görülebilir.

Tümörlere bağlı hipoglisemi

Wilms tümörü, hepatoblastoma ve Hodgkin hastalığı gibi tümörlerde tümör dokusundan salgılanan mediatörlerin uyarıcı etkisiyle hipoglisemi görülebilir. Bu tümörlere yönelik tedavi ile hipoglisemi de düzelir.

Alkol alımı glukoneogenezi baskılayarak, salisilat zehirlenmesi insülin salınımını arttırarak ve glukoneogenezi baskılayarak, sıtma glukoneogenezi bozarak hipoglisemiye neden olabilir.

Hipoglisemide tanısal yaklaşım ve tedavi

Hipoglisemi etiyolojisi araştırılırken öykü ve fizik muayene bulgularından ipuçları aranmalıdır (Tablo III).

Hipogliseminin alınan gıda ile ilişkisi var mı?

Bulgular beslenmeden ne kadar sonra görülmeye başlıyor? (Genellikle beslenmeden sonra 4 saat içinde görülen hipoglisemi, hiperinsülinizm veya glukojenoliz defektlerini, 10-12 saatlik açlık sonrası görülmesi ise glukoneogenez bozuklukları ve yağ asidi oksidasyon defektlerini düşündürmelidir).

Bulgular hastalık zamanlarında mı ortaya çıkıyor? (Ketotik hipoglisemi ve yağ asidi oksidasyon defektlerinde hastalık hallerinde hipoglisemi riski artmıştır)

Tablo III. Hipoglisemi ile başvuran hastada tanıya yönelik ipuçları

İpucu	Olası tanı
Fruktoz içeren meyvelerle beslenme sonrası oluyorsa	Hereditör fruktoz intoleransı
Makrozomik doğum veya erken süt çocukluğu döneminde hızlı kilo alımı, sık acıkma	Hiperinsülinizm
Yenidoğan döneminde uzamış sarılık, mikropenis ve daha büyük çocuklarda büyüme geriliği	Hipofizer hormon eksikliği
Hepatomegali	Glikojen depo hastalıkları ve glukoneogenez bozuklukları
Kas güçsüzlüğü ve kardiyomiyopati, uzamış açlık sonrası hipoglisemi	Yağ asidi oksidasyon defektleri ve glikojen depo hastalıkları

İlaç ya da alkol alım öyküsü var mı?

Evde insülin veya oral antidiyabetik ilaç kullanan kimse var mı? (İlaç alımı ya da Munchausen “by proxy” sendromu yönünden)

Hipoglisemi, beyin dokusunda hasar meydana getirebilmesi nedeniyle acil tedavi edilmesi gereken metabolik bir durumdur. Ayrıca hipoglisemi ile eş zamanlı incelemeler tanısal değer taşıdığından tanı sürecinin tedavi ile beraber yürütülmesi gerekmektedir.

Hipoglisemi semptom ve bulguları ile başvuran hastalardan hemen glukometre ile kan şekeri ölçülmelidir. Glukometre ile ölçülen kan şekeri düşük ise damar yolu açılırken biyokimyasal kan şekeri ölçümü ve sonraki etiyolojik

Tablo IV. Hipoglisemi anında alınan kritik kan ve idrar örneğinde yapılacak incelemeler

Kan örneğinden	Glukoz İnsülin C-peptid Kortizol Büyüme hormonu Aminoasit analizi Laktik asit Pirüvik asit Amonyak Venöz kan gazı pH ve HCO_3 “Tandem mass” ile metabolik tarama (Guthrie kağıdına kan örneği alınmalıdır)
İdrar örneğinde (hipoglisemi saptandıktan sonra alınacak ilk idrar örneği yeterli olacaktır)	Aminoasit analizi Keton ölçümü Organik asit analizi

değerlendirme için eş zamanlı KRİTİK KAN örneği alınmalı ve damar yolundan glukoz puşesi ile hipoglisemi düzeltilmelidir. İlk idrardan tetkik için örnek ayrılmalıdır. Kritik kan örneğinde kan şekeri biyokimyasal yöntemle ölçülerek hipoglisemi doğrulanmalıdır. Kritik kan ve idrar örneğinde yapılacak incelemeler Tablo IV'te görülmektedir.

Kritik kan örneği alındıktan sonra izlenecek yol Tablo V'de görülmektedir.

Etiyolojik incelemelerin yapılması için hipoglisemi anında eşzamanlı kan ve idrar örnekleri alınamazsa tanı için hastaya açlık tolerans testi uygulanması gerekir.

Açlık tolerans testinde hasta hastane ortamında aç bırakılarak hipoglisemiye girmesi sağlanmaya çalışılır. Hasta hipoglisemiye girdikten sonra kritik kan ve idrar örnekleri alınarak daha önce belirtilen tüm tetkikler yapılır ve tanıya ulaşılmaya çalışılır. Aşağıda açlık tolerans testi için yaş gruplarına göre azami açlık süreleri belirtilmiştir (Tablo VI). Açlık süresi hastalığa ve kişiye bağlı değişebileceğinden test sırasında kan şekeri düzeyine göre saatlik ya da yarım saatte bir kan şekeri izlemi yapılır.

Açlık tolerans testinde tanı oranı yüzde yüz değildir. Hastaların bir kısmı azami süreye ulaşıldığında hipoglisemiye girmeyebilir. Kan şekeri düşen bazı hastalarda ise, laboratuvar sonuçları tanı açısından bilgi verici olmayabilir.

Açlık tolerans testi için örnek protokol

- Testten bir gün önce hasta servise yatırılır. Hastaya gerektiğinde kullanılmak üzere damar yolu açılır. Gerektiğinde puşe yapılması için enjektöre çekilmiş halde %10 dekstroz ve şekerli su hasta başında hazır bulundurulur.

Tablo V. Hipoglisemide acil yaklaşım

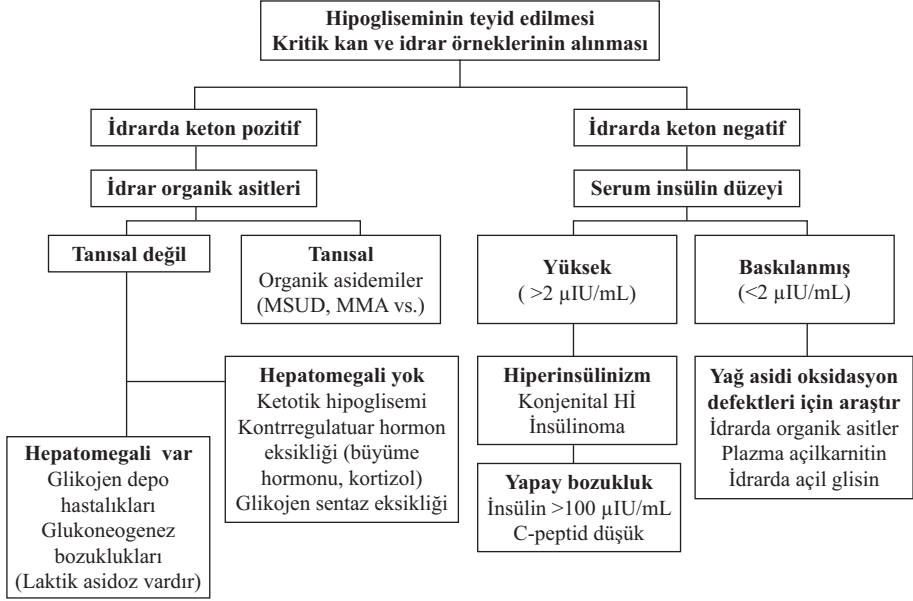
1. 0.2 g/kg dekstroz (2 ml/kg %10 Dekstroz) iv yoldan puşe edilir. Bunu takiben 6-8 mg/kg/dk. hızında glukoz infüzyonuna başlanır.
2. 5-15 dk içinde kan şekeri ölçülür. Kan şekeri 50 mg/dl'nin altında ise bir kez daha puşe yapılır. Bu sefer 0.5 g/kg dekstroz (5 ml/kg %10 Dekstroz) kullanılır. Glukoz infüzyon hızı % 25 -50 oranında artırılır.
3. Normoglisemi sağlanıncaya kadar 5-15 dk. aralıklarla kan şekeri ölçümü ve glukoz puşelerine devam edilir.
4. Normoglisemi sağlandıktan sonra glukoz infüzyon hızı kan şekerini normal sınırlarda tutacak şekilde düzenlenir. Ağızdan beslenebilecek hastalara oral başlanarak intravenöz mayiden kurtarılmaya çalışılır. Bu arada kan şekeri ölçümüne kan şekeri düzeyine göre 1, 2, 4 saatlik aralarla devam edilir.

Tablo VI. Açlık tolerans testinde yaşa göre önerilen azami açlık süreleri

Yaş	Azami süre (saat)
0-6 ay	8
6-8 ay	12
8-12 ay	16
1-2 yaş	18
2-8 yaş	20
>8 yaş	24

- Testte hedeflenen açlık süresi ve hastadan beklenen yaklaşık hipoglisemi süresi göz önünde bulundurularak gecedan itibaren hasta aç bırakılır. Test bitimine kadar kesinlikle yemek verilmez. Ancak su içilmesi serbesttir.
- Kan şekeri glukometre ile takip edilir. Ölçüm sıklığı, hastadan beklenen yaklaşık hipoglisemi süresi ve kan şekeri düzeyine göre belirlenir.
- Kan şekeri 70 mg/dl'nin altına düştüğünde ölçüm sıklığı 30 dakikada bire, 60 mg/dl'nin altına indiğinde ise 15 dakikada bire düşürülür. Kan şekeri 50-60 mg arasında seyrederken glukometrenin yanılma payı göz önüne alınarak biyokimya laboratuvarına da kan şekeri ölçümü için örnek gönderilebilir.
- Testin herhangi bir anında kan şekerinin 50 mg/dl'nin altına düşmesi, konvülsiyon gibi ağır hipoglisemi semptomlarının gözlenmesi, hastanın genel durumunun bozulması, küçük çocuklarda aşırı huzursuzluk ve halsizlik görülmesi ya da yaşına göre azami açlık süresine ulaşılması halinde etiyolojik incelemeler için gerekli kan ve idrar örnekleri alınarak test sonlandırılır.
- Test sonlandırılırken, kan şekeri düşük olmasına karşın hastanın genel durumu iyi, semptomu yoksa ağızdan glukoz verilerek kan şekeri normale getirilinceye kadar kan şekeri ölçümlerine devam edilir. Semptomatik hipoglisemi var ya da hastanın genel durumu ağızdan beslenemeyecek kadar bozuk ise iv mayı takılır, intravenöz yoldan 2 ml/kg %10 dekstroz puşe edilerek kan şekeri normale gelinceye kadar 5-15 dakikada bir ölçümlere devam edilir.

Hipoglisemi ile eşzamanlı kan ve idrar örneklerinde keton negatifliği hipe-rinsülinizm ve YAO defektlerini destekler (Şekil 2). Bu iki hastalık dışında hereditör fruktoz intoleransı ve galaktozemide de keton negatif olabileceği için idrarda redük-tan madde bakılarak ayırıcı tanı yapılmalıdır. Hipoglisemi sırasında keton pozitif ise laktik asit düzeyine bakılmalıdır. Laktik asit düzeyi normal ise ayırıcı tanıda glikojen depo hastalıkları, kontrregülatuar hormon



Şekil 2. Hipoglisemide tanısal algoritma

MMA: metilmalonik asidemi; MSUD:akçaağaç şurubu hastalığı, Hİ: hiperinsülinizm

eksiklikleri ve ketotik hipoglisemi düşünülmelidir. Laktik asidoz mevcut ise glukoneogenez bozuklukları akla gelmelidir. Ancak glukoz 6 fosfataz eksikliğinde (GDH tip I) hem glikojenoliz hem de glukoneogenez bozulduğundan açlıkta laktik asidoz görülür. Glikojen sentetaz eksikliğinde ise toklukta laktik asidoz gelişir. Ketotik hipoglisemi ayırıcı tanısında hepatomegali olup olma-

Tablo VII. Ketotik hipoglisemi nedenleri

Hepatomegali var

- Glikojen depo hastalığı tip I, III, VI ve IX
- Fanconi -Bickel sendromu (glikojen depo hastalığı tip XI)
- Glukoneogenez bozuklukları (fruktoz 1,6 difosfataz eksikliği gibi)

Hepatomegali yok

- Ketotik hipoglisemi
- Primer veya sekonder adrenal yetmezlik
- Büyüme hormonu eksikliği
- Panhipopitüitarizm
- Glikojen depo hastalığı tip 0 (glikojen sentetaz eksikliği)
- Kısa zincirli yağ asidi oksidasyon defektleri (keton cisimciklerinin harcanması bozuk)
- Asetoasetil CoA tiolaz eksikliği
- Süksinil CoA-3 oksoaset CoA transferaz eksikliği
- Organik asidemiler (metilmalonik asidemi, idrar akçaağacı şurubu hastalığı vs.)

ması yol gösterici olabilir. Tablo VII’de ketotik hipoglisemi yapan nedenler görülmektedir.

Hormonal değerlendirmede hipoglisemi ile eş zamanlı büyüme hormonu düzeyinin 10 ng/ml ve üzerinde olması büyüme hormon eksikliğini, kortizol düzeyinin 18 µg/dl’nin üzerinde olması kortizol eksikliğini ayırt ettirir. Ancak tekrarlayan hipoglisemilere maruz kalan hastalarda kontrregülatuar hormon cevabı yetersiz olabileceğinden; ölçülen hormon değerleri yukarıda belirtilen eşik değerlerin altında bile olsa, hormon eksikliğini destekleyen başka kuvvetli veriler yoksa sonuç şüphe ile karşılanarak, tanıyı doğrulamak için hastaya başka tanısal testler (Büyüme hormon uyarı testleri, ACTH uyarı testi, IGF-1 ve IGFBP-3, hipofizer görüntüleme vb.) uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest* 2005; 115: 2047–2058.
2. Baş F, Darendeliler F, Demirkol D, et al. Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Ped Endocrinol Metab* 1999; 12: 873-878.
3. Bier DM, Lake RD, Haymond MW, et. al. Measurement of “true” glucoseproduction rates in infancy and childhood with 6,6-dideutero glucose. *Diabetes* 1977; 26:1016-1023.
4. Cornblath M, Schwartz R, Green AA, et al. Hypoglycemia in infancy: The need for a rational definition. *Pediatrics* 1990; 85: 834-837.
5. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et. al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000; 105: 1141-1145.
6. Darendeliler F. Hipoglisemi. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurdoğlu S. (editörler) *Pedatrik Endokrinoloji kitabı. Pedatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları: Ankara*, 2003: 457-486.
7. Giurgea I, Ulinski T, Touati G, et. al. Factitious hyperinsulinism leading to pancreatectomy: Severe forms of Munchausen syndrome by proxy. *Pediatrics* 2005; 116: 145–148.
8. Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res* 2008; 69: 2–13.
9. James C, Kapoor RR, Ismail D, et al. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2009; 46: 289-299.
10. Jurgen Z, Futo E, Peter E, et al. Can “Big” Insulin-like Growth Factor II in serum of tumor patients account for the development of extrapancreatic tumor hypoglycemia? *J Clin Invest* 1992; 90 :2574-2584.

11. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, et al. Arch Dis Child 2009; 94: 450-457.
12. Koh G, Green AA, Tarbit M et al. Neural dysfunction during hypoglycaemia Arch Dis Child 1988; 63: 1353-1358.
13. Lteif AN, Schwenk WF. Hypoglycemia in infants and children. Endocrinol Metab Clin 1999;28: 619-647.
14. Lubchenco LO, Bard H. Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age. Pediatrics 1971; 47: 831-838.
15. Lucas A, Morley A, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. BMJ 1988; 297: 1304-1308.
16. Mohnike K, Blankenstein O, Pfuetzner A, et. al. Long-term non-surgical therapy of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagon. Horm Res 2008; 70: 59-64.
17. Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. Clinical Chemistry 2008; 54: 256-263.
18. Özön A. Hipoglisemi. Katkı Pediatri Dergisi 2005; 27: 644-665.
19. Stanley CA, Anday EK, Baker L, Papadapolous MD. Metabolic fuel and hormone responses to fasting in newborn infants. Pediatrics 1979; 64:613-619.
20. Stanley CA. Regulation of glutamate metabolism and insulin secretion by glutamate dehydrogenase in hypoglycemic children. Am J Clin Nutr 2009; 90: 862-866.
21. Walter JH. Tolerance to fast: rational and practical evaluation in children with hypoketonaemia. J Inherit Metab Dis 2009; 32: 214-217.
22. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Hypoglycemia in children. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology (5th edition). Newyork: Informa, 2007: 291-327.
23. Zijlmans W, Kempen AMW, Serlie MJ, et al. Glucose metabolism in children: influence of age, fasting, and infectious diseases. Metabolism Clinical and Experimental 2009; 58: 1356-1365.

METABOLİK ACİLLER

Turgay Coşkun*

Kalıtsal metabolizma hastalıkları birer birer ele alındıklarında endermiş gibi görünseler de topluca düşünüldüklerinde hastanelere değişik yakınmalar ile başvuran hastalar arasında önemli bir grup oluştururlar. Günümüz teknoloji-sinin sağladığı olanaklarla bilinen hastalıklara yenilerinin eklenmesi ve kalıt-sal metabolizma hastalığı olduğundan şüphe edilen hastalarda tanı ve tedavi olanaklarının artmasıyla hastanelerin acil polikliniklerde ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde çalışan hekimler akut tabloda metabolik hastalıklarla daha çok karşılaşır hale gelmiştir. Aslında çevre düzenlemesi ile bazı hastalıkların (enfeksiyon hastalıklarının aşılar ve etkin antibiyotikler ile kontrolunda ol-duğu gibi) sıklığının azaltılması, genetik geçişli hastalıkları, bu arada kalıtsal metabolizma hastalıklarını da ön plana çıkarmıştır.

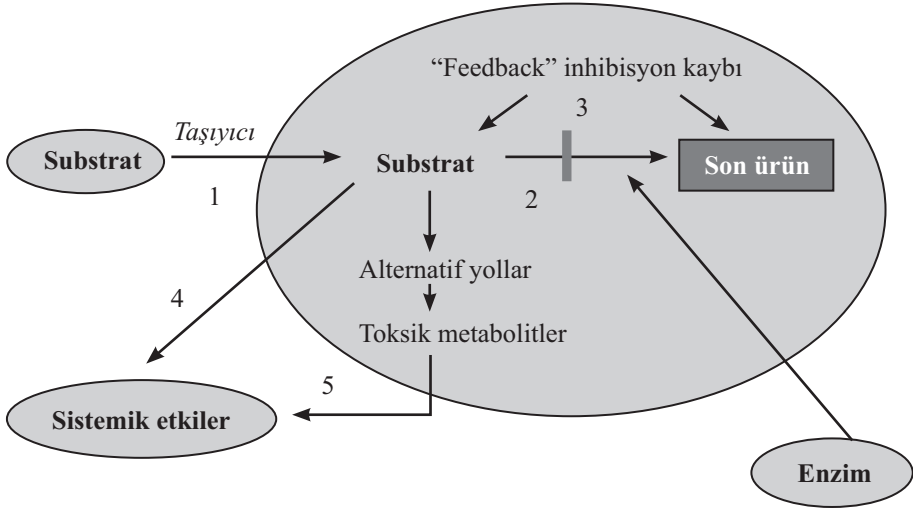
Kalıtsal metabolizma hastalıklarında hastalık tablosunun ortaya çıkış zamanı-nı ayarlayan değişik faktörler vardır. Altta yatan moleküler bozukluğun şid-detini bunlardan biridir. Hastalığa neden olan mutasyon hafif bir mutasyon ise ve hastada bir miktar rezidüel enzim aktivitesi var ve hasta anne sütü alıyorsa bu hastanın erken dönemde semptomatik olması beklenmez. Böyle bir has-ta bütünüleyici beslenmeye geçildiğinde (daha fazla miktarda protein almaya başladığında) ya da ağır ateşli bir enfeksiyon geçirdiğinde metabolik hastalık semptom ve bulgularını verir. Hastanın metabolize edemediği substratla karşı-laşma zamanı da bu faktörlerden biridir. Hasta ilgili substratla karşılaşmadığı sürece asemptomatiktir ve substratla ilk karşılaştığı anda semptomatik hale gelir. Bazı hastalarda da hastalığın doğal seyrine uygun olarak hastalığının dikkate gelmesi bir süre alır. Örneğin, tarama programı yoksa fenilketonüri- li bir bebeği fizik muayene ile yenidoğan döneminde belirlemek olanaksızdır. Ancak daha sonra gelişim basamaklarını yakalayamadığında bu bebek dikkate gelecektir. Bütün bunların bir sonucu olarak kalıtsal metabolizma hastalığı olan bazı hastalar yenidoğan döneminde, diğer bazıları ise daha sonra ilk atak-ları ile acil polikliniklere getirilir. İlk atakları ile polikliniklere başvuran hasta-

* Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma ve Beslenme Ünitesi

lar yanı sıra bilinen bir metabolik hastalığı olup da tekrarlayan akut krizler ile acil polikliniklere getirilen hastalar da vardır.

Yüzlerce metabolik hastalık üç temel mekanizma ile hastalık tablosu yaratır: (1) toksik moleküllerin akut birikimi, (2) enerji eksikliği ve (3) büyük moleküllerin kronik birikimi. Organik asidüriler, aminoasidopatiler ve üre döngüsü bozukluğu gibi hastalıklarda endojen toksik madde birikimi sonucu semptom ve bulgular ortaya çıkar. Glikojen depo hastalıkları, hiperinsülinizm, konjenital laktik asidozlar ve yağ asidi oksidasyon bozuklukları gibi metabolik hastalıklarda ise vücuda enerji sağlanmasında azalma veya enerjinin hızla tüketilmesinde artma gibi nedenler rol oynar. Kompleks moleküllerin yapım ve yıkımındaki bozukluklar, lizozomal depo hastalıkları veya peroksizomal hastalıklar şeklinde isimlendirilen bir dizi hastalığın ortaya çıkmasına neden olur (Şekil 1, Tablo I).

Metabolik hastalıkların yenidoğan dönemindeki semptom ve bulguları ilk anda bir “enfeksiyon” veya “doğum travması” düşündürecek kadar özgül de-



Şekil 1. Metabolik hastalıkların sebep ve sonuçları. 1. Substrat hücre içine bir taşıyıcı aracılığı ile taşınır, bu taşıyıcının eksikliğinde metabolik hastalık ortaya çıkar. 2. Substrat hücre içinde bir enzim aracılığı ile bir son ürüne dönüştürülür, bu enzimin eksikliği metabolik hastalığa yol açar. 3. Son ürünün sentezlenememesi enzim üzerindeki “feedback” kontrolü kaldırır; metabolik hastalık tablosunun ortaya çıkmasına neden olur. 4. Substratın son ürüne dönüştürülememesi sonucu substrat birikimi sistemik belirtileri ortaya çıkarır. 5. Son ürüne dönüştürülemeyen substrat, alternatif yollarla toksik metabolitlere dönüştürülür ve biriken bu metabolitler metabolik hastalık semptom ve belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur.

Tablo I. Doğuştan metabolizma hastalıklarının sınıflandırılması

Grup I İntoksikasyona neden olan hastalıklar	Toksik bileşiklerin birikimine bağlı olarak akut ve ilerleyici intoksikasyona neden olan doğuştan metabolizma hastalıklarını içerir. Örnekler: - “Maple syrup urine” hastalığı (MSUD) - Metilmalonik asidemi - Üre döngüsü enzim eksiklikleri • Semptomsuz bir dönemi izleyerek kusma, letarji ve koma gibi intoksikasyon belirtileri ortaya çıkar • Çoğu kez plazma ve idrar amino veya organik asit incelemesi ile tanı konur • Bu grup hastalıkların çoğu tedavi edilebilir, erken dönemde toksinleri vücuttan uzaklaştırılmasını gerektirir
Grup II Enerji metabolizmasını ilgilendiren hastalıklar	Enerji metabolizmasını ilgilendiren hastalıklar Karaciğer, miyokard, kaslar veya beyinde kısmen enerji yapımı veya kullanımındaki eksikliklerden kaynaklanan hastalıklardır. Örnekler: - Glikojenoliz, glikoneogenez bozuklukları ve hiperinsulinizm (veya ağırlıklı olarak hipoglisemi ile ortaya çıkan hastalıklar) - Konjenital laktik asidemiler • Bu grup hastalarda sık görülen semptomlar; ağır hipoglisemi, yüksek laktat, ciddi jeneralize hipotoni, kalp yetmezliği ve aritmi • Laktik asidemiler tedavi edilemezken, hipoglisemi ile birlikte seyreden hastaların çoğu tedavi edilebilir
Grup III Kompleks molekülleri ilgilendiren hastalıklar	Kompleks moleküllerin sentez ya da yıkımı ile ilgili hastalıklar bu gruptandır Örnekler: - Lizozomal depo hastalıkları - Alfa-1-antitripsin eksikliği • Semptomlar devamlıdır • Çoğu tedavi edilemez

ğildir. Bu nedenle, ayrıntılı doğum öyküsü alınması çok önemlidir. Dikkatli bir öykü ile metabolik hastalık lehine önemli bilgiler elde edilebilir. Beslenme güçlüğü, kilo kaybı, diyetle semptomların ilişkisi, anne-baba arasında akrabalık bulunması, bilinmeyen nedenler ile kaybedilmiş kardeş öyküsünün bulunması önemlidir. Endojen intoksikasyon tipi metabolik hastalıklarda yenidoğan bebekte birkaç günlük iyilik sonrası değişik şekillerde klinik tablolar ortaya çıkar. Hastaların bazılarında doğumda ciddi hipotoni ve solunum güçlüğü, karaciğer, kalp ve kas tutulumu vardır. Bu semptom ve bulguları gösteren yenidoğan ve süt çocuklarında, özellikle de normal görünen bir yenidoğanda ani genel durum kötüleşmesi ile birlikte bu belirtilerin ortaya çıkması metabolik hastalık akla getirmelidir.

Kusma, nörolojik durum değişiklikleri, beslenme güçlüğü en önde gelen metabolik hastalık semptom ve bulgularıdır. Bu semptom ve bulgular diğer bazı

hastalıkları çağrıştırdığından kalıtsal metabolizma hastalıkları çoğu kez acil polikliniklerde tanı alamaz, aslında bu gerekli de değildir. Önemli olan hastalara gerekli destek verilerek hayatlarının kurtarılması ve nörolojik sekellerin oluşumunun önlenmesidir.

Hastaların vücut sıvılarında ve vücutlarında tipik bir koku bulunması “maple syrup urine disease” (MSUD, akçaağaç şurubu hastalığı), izovalerik asidemi ve glutarik asidüri tip II gibi hastalıklar için yönlendirici olmalıdır. İdrarda kuvvetli keton reaksiyonunun bulunması da metabolik hastalık lehine alınmalıdır. Artmış anyon açığı ile birlikte metabolik asidoz, organik asidürileri; respiratuvar alkaloz ile birlikte hiperamonemi, üre döngüsü enzim eksikliklerini; metabolik asidozla birlikte hiperamonemi, organik asidemileri ve ciddi bir doğum travması, enfeksiyon ve konjenital kalp hastalığı yokken laktik asidoz bir metabolik hastalık olabileceğini düşündürmelidir.

Metabolik hastalığı bulunan çocukların büyük bir bölümü başlangıçta ortaya çıkış tabloları benzer olduğundan sepsis tanısı alır. Vital bulguları genellikle benzerdir: vücut ısıları daha düşük, kalp atım hızları daha yüksek (dehidrasyon nedeni ile) ve solunum hızı artmıştır (asidoz ve hiperamonemiye ikincil). Metabolik hastalığı olan çocuklarda nörolojik bulgular daha baskındır ve erken dönemde normal kan basıncı ile birlikte koma gelişir. Daha önce de benzer ataklar geçirilerek “rule out sepsis” tanısının konulmuş olması, kuvvetle metabolik hastalığı destekler. Hastada bir enfeksiyon hastalığı bulunması metabolik hastalık olasılığını tümüyle dışlamaz, bazı hastalarda ikisi birlikte olabileceği gibi metabolik hastalığı olan çocukların genel durumları hızla bozulabilir ve septik hale gelebilir. Galaktozemili hastalarda enfeksiyon riski özellikle de *E. coli* sepsisi ve karaciğer yetmezliği riski artmıştır. Birçok metabolik hastalıkta metabolik dekompanseasyonun tetiğini viral ya da bakteriyel enfeksiyonlar çeker. Bu nedenle genel durumu iyi olmayan yenidoğanlarda metabolik hastalık düşünülse bile kültürler alındıktan sonra antibiyotik başlanmalıdır.

Fizik muayenede hastanın nörolojik durumu ve dolaşımına odaklanılmalıdır. Hastalarda letarjiden komaya kadar değişen bilinç değişikliği bulunabilir. Hipotoni, emme ve Moro reflekslerindeki azalmaya sıklıkla rastlanır. Dehidrasyon, taşikardi, dolaşım bozukluğu ve hipertansiyon erken tanımlanmalı ve agresif bir yaklaşımla tedavi edilmelidir. Asidozun derinliği ile orantılı olarak asidotik bir solunum vardır. Glikojen depo hastalıkları ve galaktozemide hepatomegali ile birlikte hipoglisemi vardır.

Kesin tanı koyma çabaları içerisinde tedavide geç kalınmamalıdır. Metabolik hastalığı olan bebekler kısa süren bir iyilik dönemi sonrası şu beş grup tablodan birini geliştirebilir:

- Akut parenkimal karaciğer hastalığı
- Asit-baz dengesi bozuklukları
- Kardiyak bozukluklar: kardiyomiyopati, aritmiler
- Nörolojik deteriorasyon
- Açıklanamayan hipoglisemi

Akut parenkimal karaciğer hastalığı şeklinde ortaya çıkan bozukluklarda sarılık, hepatomegali (bazen splenomegali ve asitle birlikte) ve koagülasyon bozuklukları görülür (Tablo II). Karaciğer hastalığına renal tübüler bozukluklar da sıklıkla eşlik eder. Galaktozemi için tipik olmakla birlikte solunum zincir bozukluklarında da karaciğer hastalığına katarakt eşlik edebilir. Herediter fruktoz intoleransı olan çocuklar fruktozla ilk karşılaşmalarında semptom verir. Peroksizomal hastalıklarda nörolojik belirtiler ve dismorfî baskındır. Kan şekeri düzeyleri düzeltilmesine karşın karaciğer yetmezlik tablosu devam eden hastalarda galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı ve tirozinemi tip I olasılıkları hatırdâ tutularak acil ve özgül tedavi yaklaşımında bulunulmalıdır.

Normal doku perfüzyonu ile birlikte devam eden metabolik asidoz, organik asidemi veya konjenital laktik asidoz akla getirmelidir. Ventilatörde olmayan çocuklarda hafif respiratuvar alkaloz hiperamonemiye işaret eder. Organik asidemili bir hastanın alkalotik, üre döngüsü enzim eksikliği olan bir hastanın da asidotik olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo II. Hepatik belirti ve bulgularla ortaya çıkan metabolik hastalıklar

Karaciğer büyüklüğü ile birlikte hipoglisemi ve nöbet
Glikojen depo hastalığı tip I ve III
Glukoneogenez bozuklukları
Karaciğer yetmezliği sendromu (sarılık, kanamalar, transaminaz yüksekliği ve karaciğer nekrozu, hipoglisemi, asit ve ödem)
Fruktoz intoleransı
Galaktozemi
Tirozinemi tip I
Solunum zincir hastalıkları
Büyüme geriliği ile birlikte kolestatik sarılığın egemen olduğu tablo
Alfa-1-antitripsin eksikliği
Safra asidi metabolizması bozuklukları
Niemann-Pick hastalığı tip C

Uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozuklukları veya solunum zincir bozuklukları (Sengers ve Barth sendromları dahil) doğumdan hemen sonra veya daha sonra kardiyomiyopati veya aritmi ile ortaya çıkar. Konjenital glikozilasyon bozukluğu (CDG) olan hastalarda perikardiyal efüzyon ve kardiyomiyopati olabilir. Başta Pompe hastalığı olmak üzere diğer bazı lizozomal hastalıklarda da kardiyomiyopatiye rastlanır (Tablo III).

Nörolojik deteriorasyon grubunda organik asidemiler, üre döngüsü bozuklukları, MSUD, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, konjenital laktik asidozlar vardır. Deteriorasyon bazı bebeklerde çok hızlı, diğerlerinde yavaş seyirli ve geç ortaya çıkışlıdır. Hızlı ortaya çıkan deteriorasyonlarda tablo asfiksi ile karıştırılır. Ensefalopatinin ilk belirtileri özgül olmayıp beslenme güçlüğü, letarji, kusma, tonus bozuklukları ve irritabilite ile karakterizedir. Daha sonra uyuklama hali, konvülsiyon (Tablo IV), hıçkırık, apne nöbetleri, ciddi hipotoni, irritabilite, pedal çevirme hareketleri ve koma görülür (Tablo V). Beyin ödemi fontanel kabarıklığına, beyin sapında şişme vazomotor instabiliteye neden olur. Bazı yenidoğanlarda da herhangi bir organ belirtisi ya da biyolojik belirti olmadan nörolojik distres bulunabilir. Hiperamonemi ile birlikte nörolojik distres primer olarak üre döngüsü enzim eksikliklerinde görülür. Akut nörolojik deteriorasyon gösteren yenidoğanlarda vazomotor instabilite, apne ve konvülsiyonlar görülür. Respiratuar alkalozları vardır. Bazı geç başlangıçlı organik asidemiler ketoasidoz olmaksızın ciddi hiperamonemi ile başvurabilirler.

Yenidoğanlarda hipogliseminin çok sayıda nedeni vardır. Yenidoğanların pek çoğunda bir endokrin ya da metabolik bozukluk yokken de hipoglisemi görülebilir. Büyümesi iyi, term bir bebekte ciddi ve devam eden (“persistent”) bir hipoglisemi varsa altta yatan bir metabolik veya endokrin hastalık için mutlaka araştırma yapılmalıdır. Metabolik asidozla birlikte bir hipoglisemi varsa organik asidemiler, glukoneogenez bozuklukları (glikojen depo hastalıkları)

Tablo III. Kardiyak belirti ve bulgularla ortaya çıkan metabolik hastalıklar

Solunum zincir bozuklukları
(kardiyomiyopati, hipotoni, kas güçsüzlüğü, büyüme geriliği)
Pompe hastalığı
(kardiyomiyopati, EKG anormallikleri)
Yağ asidi oksidasyon bozuklukları
(kardiyomiyopati, aritmiler)
Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG)
(perikardiyal efüzyon, kalp tamponadı)

Tablo IV. *Yenidoğanda konvülsiyon nedenleri*

Hipoksik-iskemik ensefalopati
İntrakranial kanama (subaraknoid, intraventriküler, subdural)
İntrakranial enfeksiyonlar [grup B streptokoklar, Gram (-) bakteriler, herpes simplex virüs, sitomegalo virüs, coxsackie virüs]
Serebral enfarkt
Metabolik bozukluklar (hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipo/hipernatremi)
Kalıtsal metabolizma hastalıkları
Gelişimsel migrasyon anomalileri (lissensefali)
Benign neonatal konvülsiyonlar

ğı tip 1 veya fruktoz-1,6-difosfataz eksikliği) düşünülmelidir. Açlık hipoglisemisi, letarji, hepatomegali, karaciğer yetmezliği, kardiyomiyopati ve disritmi tablosu ile başvuran hastalarda yağ asidi oksidasyon bozukluklarından şüphe edilmelidir.

Metabolik hastalık şüphesi ile acil polikliniklere gönderilen hastaların çoğunun hastaneye yatırılmaları gerekir. Tercihan yoğun bakım ünitelerine kabul edilmeli ve metabolik parametreleri ve nörolojik durumları yakından izlenmelidir. Hasta nakli metabolik hastalıklar konusunda deneyimli bir merkezce hastaya resüsitasyon tedavisi ve en olası metabolik hastalığa yönelik tedavi başlandıktan sonra yapılmalıdır.

Kesin tanının acil poliklinik hekimince konulması beklenmemelidir. Ancak, hekim gerekli örnekleri almalıdır. Böylece erken tanı konulması şansı artar ayrıca bazı metabolik hastalıklarda tanı koydurucu tipik metabolit yüksekliği veya atılımı akut kriz sırasında olur.

Tablo V. *Bilinç değişikliği ve koma nedenleri*

<i>Travmatik</i>
Kazaya bağlı olmaksızın (örselenmiş çocuk sendromu)
Kazalara bağlı
<i>Travma olmadan</i>
Enfeksiyonlar
Kalıtsal metabolizma hastalıkları
Metabolik bozukluklar
Status epileptikus
Konjenital kalp hastalıkları
Hipertansif ensefalopati
Kernikterus
Beyin malformasyonları
Hipoksik-iskemik zedelenme
Ekzojen toksinler

Yenidoğan döneminde semptom ve bulgu verebilen yüzü aşkın metabolik hastalık tanımlanmıştır. Erken tanı ve zamanında başlatılan uygun tedavi, bu yenidoğanlarda prognozu belirleyen en önemli faktördür. Bazı vakalarda bu gün için tedavi olanakları bulunmasa da prenatal tanı olanaklarının sunulabilmesi için özgül tanı konulması önemlidir.

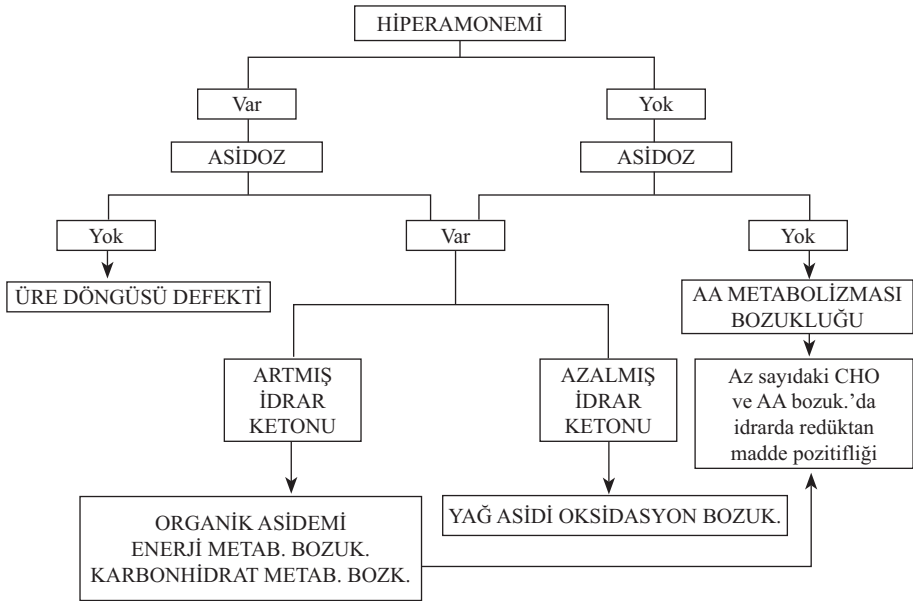
Laboratuvar incelemeleri

Hastanın testleri hemen yatak başında kan glukoz düzeyinin belirlenmesi ile başlamalıdır. Elektrolit ölçümü ve anyon açığı hesaplanması önemli bir tanısal yaklaşımdır. İdrarda keton bulunup bulunmaması bazı metabolik hastalıklara arasında ayırıcı tanı yapmamıza olanak verir. Asidoz ile uyumsuz bir keton reaksiyonu yağ asidi oksidasyon bozukluklarını akla getirir. Organik asidemilerde idrar pH'sı genellikle 5'in altındadır, ornitin transkarbamilaz eksikliğinde orotik asit kristalleri vardır. Glukoz yokluğunda idrar redüktan madde testinin pozitif olması galaktozemi olasılığını akla getirir (Tablo VI, Şekil 2).

Bilinç bulanıklığı bulunan hastalarda ikincil artışlara meydan vermeyecek şekilde örnek alınarak amonyak ölçümlerinin yapılması önemlidir. Amonyak üre döngüsü enzim eksiklikleri ve organik asidemilerde yüksek bulunur. Başta prematüreler olmak üzere asemptomatik yenidoğanlarda geçici bir hiperamonemi bulunabileceği de unutulmamalıdır (Tablo VII). Kan laktat ve pirüvat düzey-

Tablo VI. Kalıtsal metabolizma hastalığı düşünülen bir hastada yapılması önerilen başlangıç laboratuvar incelemeleri

<i>Kan</i>	<i>İdrar</i>
Tam kan sayımı	Tam idrar analizi
Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri	pH
Elektrolitler	Renk
Ürik asit	Koku
Kan amonyak düzeyi	Dansite
Arteriyel kan gazları	Keton
Kantitatif amino asitler	Redüktan madde
Laktat	Kantitatif amino asitler
Kreatin kinaz	Organik asitler
Açilkarnitin profili	Miyogloblin
Lipit profili	
<i>Diğer</i>	
Beyin MRG	
Ekokardiyografi	
Kas ve deri biyopsileri	
Genetik çalışmalar	



Şekil 2. Kalıtsal metabolizma hastalıklarında tanısal akış şeması

AA: amino asit; CHO: karbonhidrat; Bozuk.: bozuklukları

leri ve bunların birbirine oranları da tanıda yardımcıdır. Kan laktat ve pirüvat düzeylerinin metabolik hastalıklar yanı sıra sepsiste de yüksek bulunabileceği (laktat/pirüvat oranı > 10/1 olmak üzere) unutulmamalıdır (Tablo VIII).

Metabolik bir hastalıktan şüphe edildiğinde gerekli biyolojik örnekler tercihan bir tedavi yaklaşımı yapılmadan önce alınıp saklanmalıdır. Organik asidemiler, amino asit ve yağ asidi metabolizması bozukluklarında kanda kantitatif

Tablo VII. Neonatal hiperamonemi nedenleri

Kalıtsal nedenler	Akkiz nedenler
Üre döngüsü enzim eksiklikleri	Herhangi bir ağır hastalık
Organik asidemiler	Doğum asfiksisi
Yağ asidi oksidasyon bozuklukları	Total parenteral nütrisyon
Pirüvat karboksilaz eksikliği*	Herpes simpleks*
Hiperornitinemi	Yenidoğanın geçici hiperamonemisi*
(HHH sendromu ve OAT eksikliği)*	
Diğer bazı metabolik hastalıklara eşlik eden hafif hiperamonemi olabilir	

HHH: hiperornitinemi-hiperamonemi-homositrülinemi; OAT: ornitin aminotransferaz

*seyrek rastlanan nedenler

Tablo VIII. Kalıtsal metabolizma hastalıklarında laboratuvar bulguları

↑ Anyon açığı metabolik asidoz	Organik asidemiler
Respiratuvar alkaloz	Üre döngüsü enzim eksikliği
Hiperamonemi	Üre döngüsü enzim eksikliği
	Organik asidemiler
Laktik asidoz	Mitokondriyal hastalık
	Glikojen depo hastalığı
	Glukoneogenez bozuklukları
	Pirüvat metabolizması bozuklukları
	Organik asidemiler
	Yağ asidi oksidasyon bozuklukları
	Aminoasidüri
↑ Laktat/pirüvat oranı (normal: 10/1 – 20/1)	Mitokondriyal hastalıklar
Hipoglisemi	Pirüvat karboksilaz eksikliği
Ketoza birlikte	Glikojen depo hastalığı
Ketoz olmaksızın	Organik asidemiler
	“Maple syrup urine” hastalığı
	Yağ asidi oksidasyon bozuklukları
	Ketogenez bozuklukları
Kantitatif amino asit profili	Özgül amino asit metabolizması bozukluklarında özgül profil
İdrar organik asit profili	Özgül amino asit metabolizması bozukluklarında özgül profil

amino asit analizi ve idrar organik asit analizi tanıya yardımcı testlerdir. Bunlar acil olmayan testler ise de metabolizma konsültanı tarafından acil poliklinik hekimince yapılması istenebilir.

Eğer eşlik eden bir enfeksiyon yoksa tam kan sayımı normaldir, fakat bazı metabolik hastalıklarda nötropeni ve trombositopeni görülebilir. Birçok metabolik hastalıkta akut kriz sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde hafif bozulma olabilir veya karaciğer fonksiyonlarındaki bozulma metabolik hastalığın doğrudan bir sonucu olabilir. Hangi nedene bağlı olursa olsun karaciğer hastalıklarında amonyak yüksekliği saptanabilir. Kreatinin kinaz gibi kas enzimlerinde yükselme miyopatiye işaret eder (Tablo IX).

Acil tedavi yaklaşımları

Deneyimli ve donanımlı bir merkeze gönderilmeden önce hastaya genel destek tedavisi verilmelidir (Tablo X).

Metabolik hastalıklı bir çocuğun acil poliklinik yönetimi standart ABC [airway (hava yolu), breathing (solunum), circulation (dolaşım)] yaklaşımı ile başlamalıdır. Hipotansif ve perfüzyonu iyi olmayan hastalara intravenöz sıvı,

Tablo IX. Kalıtsal metabolizma hastalıklarına eşlik eden laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulgusu	Olası metabolik bozukluk	Diğer olasılıklar	Not
↑ Anyon açığı asidoz	OA, AA metab. bozuk. FAO, MD	Şok (ağır dehidratasyon, kanama, kalp yetmezliği, hipoksi, sepsis), zehirlenme, diyabetik ketoasidoz, böbrek yetmezliği	Doku hipoksisi idrarda keton (-) iken asidoza neden olabilir, açlığa bağlı olarak da idrarda keton (+) olabilir
İdrarda keton	OA, AA metab. bozuk. MD	Açlık, diyabetik ketoasidoz, zehirlenme	Uzun süre beslenmemiş bir yenidoğanda eser miktarda keton normal kabul edilir
↑ Amonyak (µg/mol)	UCD, OA, FAO	Primer KC hastalığı, şok, uygun olmayan örnek alımı, THAN	Normal değerler laboratuvaradan laboratuvara değişir, genellikle normal YD'da <50, hasta ve asfiktik YD'da 80-180, metabolik hastalığa bağlı olanlar >200
Karaciğer yetmezliği/ fonksiyon bozukluğu	Tirozinemi tip I galaktozemi, HFI, GSD, hemokromatoz, Zellweger, MD	Primer KC hastalığı, sepsis redüktan madde	CHO metab. bozuk.'da glukoz dışı
Respiratuar alkaloz	UCD	Ajite YD, aspirin aşırı dozu	
Nötropeni ve/veya trombositopeni	MMA, PA, GSD 1b, MD		Sadece akut kriz sırasında nötropenik olabilir
↑ Kreatin kinaz	GSD, FAO,MD		Miyopati de varsa aldolaz etkilenmiş olabilir

AA: amino asit; CHO: karbonhidrat; FAO: yağ asidi oksidasyon bozuklukları; GSD: glikojen depo hastalığı; HFI: hereditör fruktoz intoleransı; KC: karaciğer; MD: mitokondrial hastalık; Metab: Metabolizma; bozuk: bozukluğu, MMA: metilmalonik asidemi; OA: organik asidüriler; PA: propiyonik asidemi; THAN: yenidoğanın geçici hiperamonomemisi; UCD: üre döngüsü enzim eksiklikleri; YD: yenidoğan;

Tablo X. Destekleyici tedavi yaklaşımları

Solunum ve dolaşım desteği
 Elektrolit degesizliğinin düzeltilmesi
 Dehidratasyonun düzeltilmesi ve hidrasyon durumunun idamesi
 Asidozun düzeltilmesi
 Enfeksiyonların kontrolü
 Beslenme desteği

sepsis düşünülen hastalara da antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır. Normotan-sif ve beyin ödemi gelişme riski olan hastalarda da agresif sıvı tedavisinden kaçınılmalıdır (Tablo XI).

Kalıtsal metabolizma hastalıklarının akut ve uzun süreli tedavisi için yakla-şımlar geliştirilirken basit bir metabolik blok modeli hatırd tutulmalıdır (Şe-kil 3).

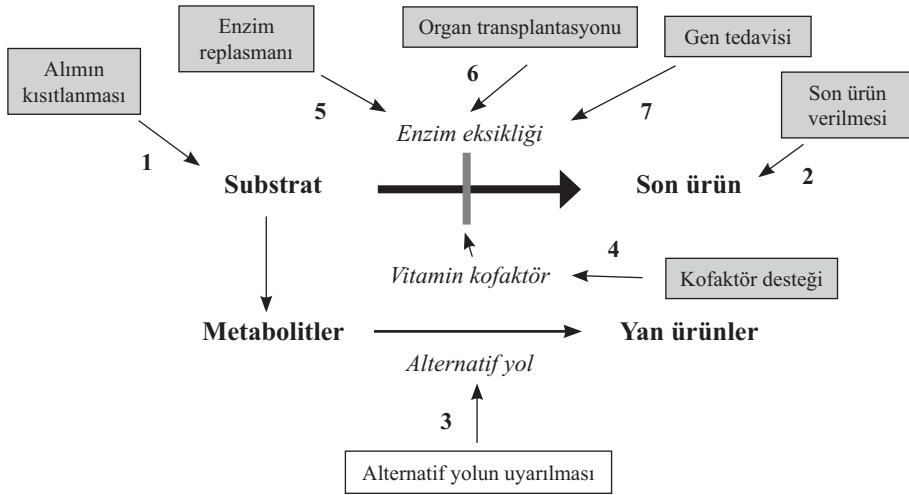
Kalıtsal bir metabolizma hastalığı olabileceği düşünülmeye başlandığında, laboratuvar çalışmaları yürütülürken eş zamanlı olarak genel destekleyici ön-lemeler de alınmalıdır.

Acil polikliniğe akut tablo ile başvuran ve kalıtsal metabolizma hastalığı olan hastalarda temel tedavide aşağıda belirtilen üç konuda eş zamanlı hareket edilmelidir:

- Tanı için gerekli örneklerin toplanması
- Uygun tedavi şeklinin kararlaştırılması
- Hastanın klinik ve laboratuvar olarak gözlem altına alınması

Tablo XI. Kalıtsal metabolizma hastalığı olduğundan şüphe edilen bir hastanın yönetimi

Hastalığın ortaya çıkmasına neden olan protein, galaktoz gibi
 besin öğelerinin alımını durdurun
 Genellikle oral ve intravenöz glukoz şeklinde yüksek enerjiyi
 alımını sağlayın
 Doku perfüzyonunu sağlayan, dehidratasyon, asidoz, hipotermi
 ve anemiye düzeltici yaklaşımlarda bulunun
 Hiperamonemiye sodyum benzoat, sodyum fenilbütirat ve arjininle
 tedavi edin
 Hemofiltrasyon, hemodiyaliz veya periton diyalizi (bikarbonatlı)
 uygulayın
 Katabolizmayı azaltma ve hipergliseminin kontrolü için insülin verin
 Biotin, hidroksikobalamin veya pridoksin gibi vitaminler deneyin
 İzovalelik asidemide karnitin ve glisin tedavisi gibi spesifik
 tedaviler verin



Şekil 3. Kalıtsal metabolizma hastalıklarında tedavi yaklaşımları. 1. Toksik maddenin alımının kısıtlanması, 2. Eksik olan son ürünün yerine konulması, 3. Alternatif bir yolun uyarılması, 4. Rezidüel enzim aktivitesini arttırmak için vitamin kofaktörünün verilmesi, 5. Enzimin kendisinin yerine konulması, 6. Eksik enzimi içeren organ transplantasyonu, 7. Gen tedavisi.

Metabolik hastalık tedavisi genel önlemlerin alınması ve olası metabolik hastalığa yönelik tedaviden oluşmaktadır. Hastanın acil polikliniğe ilk başvurusu olabilir veya izlem de olan bir hasta metabolik dekompanseasyonla başvurmuş olabilir. Eğer bilinen bir metabolik hastalık yoksa hastanın almakta olduğu besinler durdurulmalı ve bir metabolizma uzmanı ile konsültasyondan sonra başlanmalıdır.

Doğuştan metabolik hastalıklarda tedavide temel amaçlar: toksik metabolit oluşumunu önleme, metabolik anormalliklerin düzeltilmesi ve birikmiş toksik metabolitlerin vücuttan uzaklaştırılmasıdır (Tablo XII). Hafif semptomlarla stabil gibi görünen bir hastanın genel durumu hızla bozulup ölüme giden bir tablo görülebilir. Uygun tedavi ile ise hastada herhangi bir sekel kalmadan düzelme görülebilir.

Tablo XII. Acil polikliniğe akut tablo ile başvuran ve kalıtsal metabolizma hastalığı olan hastalarda temel tedavi ilkeleri

Katabolizmanın önlenmesi
Metabolize edilemeyen maddenin alımının kısıtlanması
Vücuttan toksik metabolit atılımının artırılması
Rezidüel enzim aktivitesinin artırılması

Düşünülen metabolik hastalık için ampirik tedavi başlanmalıdır. Bilinen bir metabolik hastalığı olan bir hastada ise tedavi hastalık ve hastaya özgü olmalıdır. Hasta yenidoğanlar solunum ve dolaşım desteği, rehidratasyon ve elektrolit desteği gerektirir. Bu tür yaklaşımlar özgül tedavi yaklaşımlarını geciktirmemelidir. Hipoglisemi tedavi edilmeli, katabolizma önlenmeli ve toksik metabolitlerin idrarla atılımı artırılmalıdır.

Erken tedavide toksik metabolit alımını durdurmak için çocuğun anne sütü veya ticari mama alımı durdurulmalı ve intravenöz dekstroz verilmeye başlanmalıdır. Öncelikle metabolik hastalık tablosunun ortaya çıkmasına neden olan besin ögesi (protein ve galaktoz gibi) alımı durdurulmalıdır.

Metabolize edilemeyen prekürsörleri içermeyen özel diyet mamaları verilir, günlük minimum gereksinimler verilerek normal büyüme sağlanmalıdır. Viral hastalıklar sırasında 24-48 saat süreyle “sick-day regimen” (hastanın tolere edemediği makro besinleri içermeyen, tolere edebildiklerini yüksek miktarlarda içeren diyet, örneğin organik asidemilerde akut kriz sırasında geçici bir süre protein alımının durdurulup karbonhidrat ağırlıklı beslenmeye geçilmesi) verilmeli, hastanın bilinci yakından izlenmeli ve idrarda keton bakılmalıdır. Bilinç değişikliği, kusma, beslenmeyi tolere edememe, idrarda keton reaksiyonunun artması doktor izlemine gerektirir. Bazı durumlarda hiperamoniemi arttırdığından valproik asit, haloperidol ve steroid gibi ilaçların kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Hastalık ne olursa olsun beslenme başlıca tedavi yaklaşımıdır, içerik ve veriliş yolu kararlaştırılmalıdır. Dört farklı içerikte diyet vardır: normal diyet, düşük proteinli diyet, karbonhidrattan kısıtlı diyet, yağ kısıtlı ve kısıtlamasız yüksek glukozlu diyet. Besinlerin veriliş yoluna, hastalığın tipi ve hastanın genel durumuna göre karar verilmelidir. Başlangıçta oral yolla besleme mümkün olmayabilir ve hastanın beslenmesi bir nazogastrik tüp aracılığı ile yapılmalıdır. Bir santral venöz kateter yerleştirilmesi uygun olur

Hipoglisemi varsa; ilk olarak %10'luk dekstrozdaki intravenöz bolus, daha sonra da %10'luk dekstrozla idame tedavisi verilmelidir. Bolus dozu: 0.25-0.1 gr/kg/doz olup 25 g/doz glukoz sınırı aşılmamalıdır. Doğuştan metabolizma hastalığı olma olasılığı ayırt edilememiş hastalarda %10'luk dekstrozlu sıvı 8-12 mg/kg/dak glukoz sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. %10'luk dekstroz verilmesi ile çocuğa enerji verilmesi sağlanır, endojen insülin salınımı artırılarak anabolik bir ortam yaratılır. Sıvı hacminin yüksek tutulması ile bazı tok-

sik metabolitlerin idrarla atılımı hızlandırılır. Kan glukoz düzeylerini istenilen sınırlarda tutabilmek için 0.2-0.3 IU/kg insülin verilebilir.

Metabolik asidozu olan hastalarda bikarbonat kullanılmalı, bikarbonat gereksinimi hesaplanırken devam edegelen asit metabolit üretimi de dikkate alınarak gereksinim normalden üst düzeylerde tutulmalıdır. Asidozun düzeltilmesi için çok yüksek dozlarda bikarbonata gereksinim olabileceği unutulmamalıdır.

Şok tablosu yoksa beyin ödemi önlemek için fazla sıvı verilmesinden kaçınılmalı ve serum sodyum konsantrasyonları dikkatle izlenmelidir. Tablosu ağır olan hastalarda insülin ile birlikte dekstroz verilmesi katabolizmayı durdurmada, metabolik asidoz ve hiperamonemiyenin kontrol altına alınmasında yardımcıdır. 0.05 U/kg/saat insülin ve 10 mg/kg/dak hızında glukozla başlanır, kan şekeri izlemi ile 0.1 – 0.2 U/kg/saat insülin ve 8-12 mg/kg/dak glukoz dozlarına çıkılır.

Hangi enzim eksikliğine bağlı olursa olsun primer laktik asidemili yenidoğanlarda akut ketoasidoz görülür. Bu hastaların öncelikle rehidratasyonu sağlanır. Bazı vakalarda yüksek glukoz infüzyonu nedeni ile laktik asidoz sebat eder, glukoz infüzyon hızı %5-2.5'a düşürülür. Pirüvat dehidrogenaz (PDH) eksikliği ve solunum zincir bozukluklarında dikloroasetat (50 mg/kg/gün 1-2 doz-

Tablo XIII. Kalıtsal metabolizma hastalıklarında detoksifiye edici ajanlar ve vitaminler

Bileşikler	Dozları	Endikasyonları
L-karnitin	100-400 mg/kg/gün, i.v., p.o.	OA, UCD, FAO, PC
Sodyum benzoat	500 mg/kg/gün, i.v.	UCD, OA
Fenilbütirat	600 mg/kg/gün, i.v., p.o.	UCD
L-arjinin	300 mg/kg/gün, i.v.	UCD
Glisin	250 mg/kg/gün, p.o.	IVA
Karbamil glutamat	50 mg/kg/gün, p.o.	NAGS, OA
Dikloroasetat	50 mg/kg/gün, i.v.,p.o.	PDH, RCD
Vitaminler		
Biyotin	10-20 mg/gün, p.o.	PA, MCD, PC, BD
Kobalamin	1-2 mg/gün, i.m.	MMA
Folik asit	10-40 mg/gün, p.o.	Konvülsiyonlar
Pridoksin (vitamin B ₆)	50-100 mg/gün, p.o.	Konvülsiyonlar
Riboflavin (vitamin B ₂)	20-40 mg/gün	GA, FAO
Tiyamin (vitamin B ₁)	10-50 mg/gün, p.o.	MSUD, PDH

OA: organik asidüriler; UCD: üre döngüsü enzim eksiklikleri; FAO: yağ asidi oksidasyon bozuklukları; PC: piruvat karboksilaz eksikliği; IVA: izovalerik asidüri; NAGS: n-asetilglutamat sentetaz eksikliği; PDH: pirüvat dehidrogenaz eksikliği; RCD: solunum zincir bozuklukları; PA: propiyonik asidemi; MCD: multiple karboksilaz eksikliği; BD: biyotinidaz eksikliği; MMA: metilmalonik asidemi; GA: glutarik asidemi; MSUD: "maple syrup urine" hastalığı; p.o.: per os; i.v.: intravenöz; i.m.: intramuskuler

da, intravenöz) verildiğinde pirüvat dehidrogenaz kinazı inhibe ederek laktatı azaltır. Bazı hastalar, multipl karboksilaz eksiklikleri biyotine, bazı PDH eksiklikleri tiyamine yanıt verir. Hastalarda sekonder karnitin eksikliği olduğundan L-karnitin desteği yararlı olabilir.

Bir yenidoğanda 120 mmol/ml amonyak düzeyleri nörotoksiktir. Alternatif yollarla nitrojenin vücuttan uzaklaştırılmasına çalışılır. Bu amaçla sodyum benzoat 500 mg/kg/gün i.v. sodyum fenilbütirat 600 mg/kg/gün oral veya i.vi yolla verilebilir (Tablo XIII).

Kesin tanıya ulaşılmadan önce L-arjinin 300 mg/kg/gün i.v., başlanır, daha sonra enzim eksikliği belirlenince doz buna göre ayarlanır. Özellikle sodyum benzoat tedavisi sırasında bu hastalara karnitin verilmesinde yarar vardır (Tablo XIII).

Beyin ödemi gelişimini önlemek için özellikle hiperamonemili hastalarda hipotonik intravenöz sıvı kullanımından kaçınılmalıdır.

Farmakolojik yöntemler yetersiz kaldığında hemodiyaliz ve periton diyalizi gibi yöntemlerden yararlanılmalıdır (Tablo XIV).

MSUD ve üre döngüsü enzim eksikliği gibi intoksikasyon tipi metabolik hastalıklarda toksinlerin vücuttan uzaklaştırılması amaçlanır. Kan değişimi, periton diyalizi, ekstrakorporeal kan diyaliz yaklaşımları başlıca toksin uzaklaştırma teknikleridir (Tablo XIV). Ekstrakorporeal teknikler etkin, fakat uygulaması en zor olanlardır. Kan değişiminin etkisi geçicidir ve çoklu veya devamlı kan değişimi yapılmasını gerektirir. Hemodiyaliz etkin ve hızlı yöntemlerden biridir. Vücut amonyağın uzaklaştırılmasında hemodiyaliz; periton diyalizi ve ekstrakorporeal yollara göre daha etkindir. Periton diyalizi kolay uygulanabilir. Vücut sıcaklığına getirilmiş ve tamponlanmış diyalizatlar 40-50 ml/kg hacminde ve yerçekimi yardımı ile verilebilir. Bir saatlik saatlik döngü; 15 dakika dolma, 30 dakika periton boşluğunda tutulma ve 15 dakika drenaj sürelerinde oluşmuştur.

Tablo XIV. Vücuttan toksik metabolit uzaklaştırma yolları

Kan değişimi
Periton diyalizi
Hemodiyaliz
Devamlı hemofiltrasyon
Zorunlu diürez

Tablo XV. Kalıtsal metabolizma hastalıklarının araştırılması için postmortem olarak alınması önerilen örnekler

Tam kan

EDTA'lı tüpe 5 ml (4° C'da saklayınız)

Plazma

Ayrılmış ve dondurulmuş

Guthrie kartı üzerine alınmış kan örneği

Açıkarnitin analizi için

İdrar

En az 5 ml idrar, organik asit profili, açığlisinler ve orotik asit için (dondurunuz)

Beyin-omurilik sıvısı

1-3 ml, amino asit analizi için (dondurunuz)

Deri

Steril koşullar altında tüm deri katlarını içeren 3x2 mm deri örneği kültür ortamı veya serum fizyolojik içerisinde (iyot içeren preparatlar kullanmayınız), 4-8 ° C'da saklayınız, dondurmayınız

Karaciğer ve kas biyopsileri

Ölümden sonraki ilk 2-4 saat içerisinde alınmalı elektron mikroskop, histopatoloji ve enzim çalışmaları için (sıvı nitrojende hemen dondurulmalı veya kuru buzda saklanmalı)

Hangi metabolik hastalık olduğu saptanamamışsa vitamin kofaktörler denenmelidir. L-karnitin desteği de yararlı olabilir. L-karnitin desteği idrarla kayıpları kompanse eder, idrarla açıkarnitin şeklinde detoksifikasyon sağlar (Tablo XIII).

Metabolik krizde olanlarda aynı anda sepsis de vardır. Katabolizmayı artırır ve tedavinin başarısını etkiler. Bu nedenle enfeksiyonlar dikkatle araştırılmalı ve önlenmelidir. Enfeksiyon olasılığı ekarte edilene kadar antibiyotik tedavisi de verilebilir.

Postmortem incelemeler

Eğer resüsitasyon başarısız olmuş ve hasta kaybedilmiş ise otopsi ve örnek almak için anne ve baba ile konuşulmalıdır. Bu örnekler arasında kan, plazma idrar örnekleri, deri ve karaciğer iğne nekropsileri sayılabilir (Tablo XV). Bu yaklaşımın aileye genetik danışma verilmesi ve izleyen gebeliklerde antenatal tanı yapılabilmesi için önemlidir.

Kaynaklar

1. Brousseau T, Sharieff GQ. Newborn emergencies: the first 30 days of life. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 69-84.
2. Calvo M, Artuch R, Macià E, Luaces C, Vilaseca MA, Pou J, Pineda M. Diagnostic approach to inborn errors of metabolism in an emergency unit. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16: 405-408.
3. Claudius I, Fluharty C, Boles R. The emergency department approach to newborn and childhood metabolic crisis. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23: 843-883.
4. de Baulny HO. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol* 2002; 7: 17-26.
5. Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 1113-1127.
6. Khan JY. Neonatal neurological emergencies. *Clin Ped Emerg Med* 2008; 9: 176-183.
7. Kwon KT, Tsai VW. Metabolic emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25: 1041-1060.
8. Leonard JV, Morris AA. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000; 356: 583-587.
9. Mannenbach MS. Children with inborn errors of metabolism: recognizing the unusual and life-threatening. *Pract J Pediatr Emerg Med* 2008; 13: 121-131.
10. Mitanchez D, Valayannopoulos V. Urgences métaboliques néonatales [Neonatal metabolic emergencies]. *Arch Pediatr* 2003; 10 (Suppl 1): 40s-42s. French.
11. Smith M. Care of the infant with inherent metabolic disease. *Paediatr Nurs* 2008; 20: 39-44.
12. Velázquez A, Vela-Amieva M, Cicerón-Arellano I, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism. *Arch Med Res* 2000; 31: 145-150.

YOĞUN BAKIMDAKİ HASTANIN BESLENMESİ

Nuray Uslu*, Hasan Özen**

Ülkemizde kritik hasta ve yaralı çocuklar için çocuk yoğun bakım ünitesi (ÇYBÜ) sayısı gittikçe artmaktadır. Yoğun bakım teknolojisindeki gelişmeler ve yeterli beslenme desteği verilmesinin öneminin anlaşılmasına rağmen ÇYBÜ'deki hastalarda malnütrisyon prevalansı halen yüksek seyretmektedir. Hulst ve ark. ÇYBÜ'ye başvuran hastaların %24'ünde akut veya kronik malnütrisyon olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca ÇYBÜ'deki izlemleri sırasında da hastaların beslenme durumlarında kötüleşme olduğu bulunmuştur.

Çoğunlukla ÇYBÜ'de beslenme eksikliklerinin belirlenmesi ve tanımlanması zordur. Bu çocuklar için en uygun beslenme şekli ve zamanlaması konusunda tam bir uzlaşma halen yoktur ve bu konularda yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Beslenme durumu ile immün sistem ve immün yanıt arasında yakın bir ilişki vardır. Kritik/yoğun bakım hastalarında karbonhidrat, lipid, amino asit, protein ve elektrolit metabolizmasında olan değişiklikler enerji gereksinimi ve protein katabolizmasında artmaya, immün sistemde, vücut kompozisyonunda, kas ve sindirim sisteminin işlevlerinde değişmelere yol açar. Malnütrisyon artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Malnütrisyon varlığı yatış süresinde/ventilatöre bağlı kalma süresinde uzama, enfeksiyon sıklığında artma, yeniden yatma sıklığında artma, iyileşmede/yara iyileşmesinde gecikme, yaşam kalitesinde azalma, hastane masraflarında ve mortalite oranında artma açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Sadece yetersiz beslenme değil aşırı beslenme (obezite) de komplikasyonları artırmaktadır; hiperglisemi, karaciğer yağlanması, oksijen tüketiminde ve CO₂ üretiminde artma başlıcalarıdır.

* Pediatri Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi

Kritik hastalardaki belirgin ve stereotipik metabolik cevap ve özellikle uzamış yoğun bakım hizmetinde optimal beslenme desteğinin sağlanamaması bu hastalardaki malnütrisyonun asıl nedenleri arasındadır. Temel olarak strese verilen yanıt çocuklarda erişkinlere benzerlik gösterse de farklılıklar vardır. Beslenme destek tedavisi öncesinde bu metabolik yanıtın anlaşılması, uygun ve yeterli beslenmenin sağlanabilmesi için ilk basamaktır.

Kritik hasta çocuklarda metabolik yanıt

Kritik hastalığındaki metabolik yanıt açlık veya uzamış besin eksikliğinden farklıdır. Özellikle beş yaşın altındakiler uzamış metabolik stresin etkilerine ileri derecede duyarlıdır. Çocuklarda erişkinlere göre daha az kas ve yağ kütlesi olmasına rağmen göreceli olarak daha fazla enerji ihtiyacı vardır.

Kritik hastalıkta hücresel enerji metabolizmasında değişiklikler meydana gelir. İlk 24 saatte (şok fazı) metabolik aktivite azalır, beden sıcaklığı düşer ve enerji rezervlerinde mobilizasyon (glikojenoliz, lipoliz, laktik asit sentezi) olmasına rağmen kullanımlarında azalma olur. Düzelme (enflamatuvar) döneminde ise metabolik aktivite artarken beden sıcaklığı yükselir, iştah baskılanırken enerji ve protein gereksinimi endojen kaynaklardan sağlanmaya çalışılır. Bu dönemin süresi hastalığa ve şiddetine göre değişir.

Kritik hastalığındaki katabolik ihtiyaçları karşılayabilmek için hormonal bazı değişiklikler ve sonucunda da protein, karbonhidrat ve lipid katabolizmasında artış olur. Glukokortikoid, insülin, katekolaminler, interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü-alfa düzeylerinde artma olur. Sonuçta kas protein yıkımı artar ve serbest amino asitler dolaşıma çıkar. Serumda amino asit düzeyi ve kastan gelen dallı-zincirli aminoasit oksidasyonunda artış olur. Bu amino asitler doku tamiri ve enflamatuvar cevap için enflamatuvar mediatör rolü olan proteinlerin sentezinde kullanılır. Fibrinojen, C-reaktif protein, alfa-1 antitripsin gibi akut faz reaktanlarında artış, albümin ve retinol bağlayıcı proteinde azalma da bunun göstergesidir. Ayrıca kalan amino asitler de karaciğerde glukoneogenez yoluyla glukoz oluşumunda rol alır. Protein katabolizması ile kritik hasta çocukta sağlanan adaptasyon kısa sürelidir, çocuk ve yenidoğanlarda kısıtlı protein deposu vardır ve sonuçta vücut kas kütlelerinde azalmaya yol açarak çocuk için tehlikeli olabilir. Sonuçta kritik hasta çocuklarda nitrojen kayıpları artmıştır ve protein/nitrojen dengesi negatif yöndedir.

Aynı zamanda karbonhidrat ve lipid metabolizması da bozulmuştur. Glukoz beyin, eritrosit, böbrek medullası için asıl enerji kaynağı olması ve hasarlı doku tamiri için gerekli olması nedeniyle kritik hastalarda birincil öneme sahiptir.

Bu hastalarda glikojen depoları kısıtlıdır ve hızla azalır. Kan glukoz düzeyleri yüksek olmaya eğilimlidir ancak dokular tarafından kullanılması yetersizdir. Glukoneogenez de artmıştır ve bir glukoz intoleransı söz konusudur. Artmış karbonhidrat döngüsü ve glukoneogenezi dışarıdan verilen glukoz da engelleyemez. Hastalara optimum oranda karbonhidrat, protein ve lipit verilerek enerji sağlanmalı, aşırı karbonhidrat verilmesi ve hiperglisemiden muhtemel yan etkiler nedeniyle kaçınılmalıdır. Stres hormonlarının etkisiyle lipolizartmış, ketogenez azalmıştır. Lipit döngüsü ve yağ asidi oksidasyonunun artması nedeniyle hastalarda esansiyel yağ asidi eksikliği görülebilir.

Mitokondrial disfonksiyon ve metabolik baskılanma söz konusudur. Ölçülen metabolik hız özellikle hastalığın başlangıcında bazal metabolik hız civarında veya altındadır ve anabolizma (büyüme de dahil olmak üzere) gerçekleşmez.

Tüm bunların sonucu olarak iskelet kas kütleinde kayıp ve kolay yorulma, solunum ve kalp kaslarında kayba bağlı solunum yetmezliği ve aritmi, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu, yetersiz gaz değişimi ve artmış CO₂ birikimi, takipne, kardiak atımda artma, vasküler sıvı artışı, periferik vazodilatasyon ve kapiller sızma, böbreklerde su ve tuz tutulması ve konsantrasyon yeteneğinde azalma görülür.

Bunların önlenmesi için uygun kalori ve protein desteği gerekmektedir. Böylelikle protein sentezi, yara iyileşmesi ve enflamatuvar süreçte pozitif etkiler sağlanırken iskelet kas protein kütlede korunmuş olur. Özel amino asit karışımlarının gerekliliği ve oranı ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Örneğin yenidoğanlarda histidin esansiyel bir amino asit iken, ağır yanık hastalarında prolin ihtiyacında artma olduğu görülmüştür.

Kritik hastalık sırasında yetersiz beslenmenin yanında aşırı beslenmenin de önemli yan etkileri vardır. Fazla karbonhidrat verilmesinin hiperlipidemi, hiperglisemi, artmış CO₂ üretimi ve mekanik ventilasyon süresinde uzama gibi sonuçları olabilir. Erişkin kritik hastalarda mortaliteyi artırdığı ileri sürülen hiperglisemi insülin direnci, strese nöroendokrin cevap gibi birçok faktöre bağlıdır. Bu konuda çocuklarda yapılmış yeterli çalışma yoktur ve hipoglisemenin de mortaliteyi artırıcı bir neden olduğu göz önüne alınarak normoglisemiyi sağlamak için insülin tedavisi konusunda acele etmemelidir. Fazla protein verilmesi durumunda ise katabolik sürecin önüne geçilemeyeceği gibi katabolizmayı artırıcı bir etken olabilir. Bu hastalarda azotemi, metabolik asidoz ve nörogelişimsel anomaliler olabilir. Yüksek kalori verilmesi durumunda ise özellikle karaciğerde olmak üzere yağ depolanması görülebilir.

Zamanında ve uygun olarak verilen beslenme desteği kritik hasta çocuklarda açlığın azaltılması, özgül besin eksikliğinin önlenmesi veya düzeltilmesi, yeterli enerjinin sunulması, sıvı-elektrolit desteğinin sağlanması ile mortalite ve morbiditeyi ve ekonomik yükü azaltmaya yardımcı olacaktır. Aynı zamanda beslenme desteğinin çocukluk yaş grubunda büyüme ve gelişme için de önemi akıldan çıkarılmamalıdır.

Kritik hastalarda beslenme desteğinin ana amacı glukoneogenezi, protein oksidasyonunu (katabolizma) ve sonucu olan yağsız doku kaybını en az düzeye indirecek enerji ve proteinin sağlanmasıdır. Kas gücünün artırılması ve immünitenin güçlendirilmesi ikincil amaçlardır. Yatış ya da görülme nedeni ne olursa olsun, her çocukta ilk yapılacak işlem beslenme durumunun değerlendirilmesidir.

Beslenme durumunun değerlendirilmesi

Çocuk yoğun bakım ünitesindeki hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesinde hala altın bir standart belirlenmemiştir. Ancak bu değerlendirme hastaların bakımında, malnütrisyon ve komplikasyonlarının önlenmesinde oldukça önemlidir. Kritik hasta çocuklarda beslenmenin değerlendirilmesi hastaların besin dengesinin, vücut kompozisyonlarının, enflamatuvar aktivitenin ve fonksiyonel değerlendirmelerin ölçümünü içermektedir.

Beslenme durumunun değerlendirilmesine hastaların önceki hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, ağırlık kaybı/alımı ve beslenme ile ilgili öyküsü alınarak başlamak gerekir. Beslenme ve metabolik eksikliklere dikkat edecek şekilde saç, cilt, ağız ve ekstremitelerin muayenesi tamamlanmalıdır.

Antropometrik ölçümler beslenme durumunun belirlenmesinde temel unsurdur ve hastaların beslenme yetersizliklerinin/dengesizliklerinin sınıflanmasında kullanılırlar; ağırlık/yaş, boy/yaş, ağırlık/boy, vücut kitle indeksi/yaş oranları tanımlamalarda önemlidir. Yaşa ve cinse özgül kartlar kullanılarak hastanın beslenme durumu değerlendirilir, Z skorları (standart sapma skoru) belirlenir. Ancak bu kriter ve belirteçlerin kritik hasta çocukların değerlendirilmesindeki yeterliliğini veya yetersizliğini gösterecek yeterli çalışma yoktur. Ayrıca bu ölçümler ağır hasta çocuklarda her zaman güvenilir şekilde yapılamaz. Hastalar yatakta oldukları için boylarının düzgün ölçülebilmesi zor olabilir; sıvı-elektrolit dengesizliği, hepatomegali/organomegali, karaciğer ve/veya renal yetmezlik nedeniyle asit ve/veya ödem, ventilatör tedavisi gerekliliği nedeniyle ağırlık ölçümleri güvenilir olmayabilir. Antropometrik değerlendirmelerde kol çevresi ölçümü, deri kalınlığı değerlendirilmesi de

basit yöntemler arasında yer almakta ve mortalite ve morbiditenin hassas belirteçleri olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Beslenmenin değerlendirilmesinde laboratuvar testlerinden de yararlanılır. Rutin elektrolit (sodyum, potasyum, klor, bikorbonat), mineral (kalsiyum, fosfor, magnezyum gibi) ve lipid profilinin değerlendirilmesi beslenme yetersizlikleri açısından bilgi verebilir. Viseral proteinler (prealbümin “transthyretin”, retinol bağlayıcı protein, transferrin, insülin-benzeri büyüme faktörü-1, fibronektin gibi), hemoglobin düzeyi, total lenfosit sayımı ve bağışıklık sistemi ile ilgili testler de beslenme durumunun değerlendirilmesinde ve verilen beslenme desteğinin yeterli olup olmadığını izlemede kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan parametreler beslenme durumundan bağımsız olarak hastalığın akut döneminden etkilenebilirler; tek bir ölçümden daha çok, akut faz proteinlerini de ölçerek, izlemdeki seyirlerine bakmak gereklidir. Rutinde uygulanmama- la birlikte nitrojen balans çalışmaları da yardımcı olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, pletismografi, dual enerji X ışınları absorpsiyonu (DEXA) ve elektriksel biyoimpedans gibi laboratuvar yöntemler vücut kompartmanlarının saptanmasında kullanılabilecek tekniklerdir. Elektriksel biyoimpedans basit, invazif olmayan kolay ve düşük maliyetli bir yöntem olarak erişkin ve çocuklarda kullanılmaktadır.

Hastanın genel değerlendirilmesi yapıldıktan sonra hastanın tedavisi (beslenmesi dahil) aşamasına geçilir. Yoğun bakım hastasının beslenmesindeki temel amaçlar mortalite ve morbiditeyi azaltmak, hücre işlevlerini korumak/iyileştirmek ve yoğun bakımda/hastanede kalış süresini azaltmaktır (iyileşmeyi hızlandırmak). Beslenme planlanırken bazı sorulara yanıt vererek planlama yapılmalıdır.

Beslenmeye ne zaman başlanmalıdır?

Çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalar az olmakla birlikte önerilen, hasta resüsite edilip hemodinamik ve respiratuar olarak stabil olur olmaz beslenmeye başlanmasıdır. Önerilen ilk 24 saat içinde başlanmasıdır. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) 3 gün içinde oral yolla gereksinimini karşılayamayacağı düşünülen ve işlevsel gastrointestinal sistemi olan tüm erişkin hastalara enteral beslenme başlanmasını önermektedir. Çocuklarda yeterli veri olmamakla birlikte aynı prensip uygulanabilir. Hatta, çocuğun yaşı ve yatış anındaki beslenme parametrelerine bağlı olarak 3 gün içinde gereksinimlerini oral karşılayamama şartı dahi aranmamalıdır. Tanım olarak ilk 48-72 saat içinde beslenmeye başlanması erken beslenme olarak

adlandırılmaktadır. Erken beslenme ile mekanik ve immünolojik bağırsak bariyer fonksiyonu korunur, intestinal tropizm uyarılır, bakteriyel translokasyon ve sepsis riski azalır, istenilen kalori miktarına daha erken ulaşılır, hipokalsemi ve hipopotasemi riski azalır, intolerans daha az gözlenir. Hastanede yatış süreleri ve mortalite üzerine olan etkisi konusunda sonuçlar farklılık gösterse de, bazı çalışmalarda ve hastalık gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, mortalite daha az olmaya eğilimlidir, hastanede kalış süresinde ve sağlık harcamalarında azalma olur. Ağır yanıklı hastalarda ilk 24 saatte enteral beslenmenin başlaması ile kalori alımı ve protein dengesinde pozitif etkiler, mortalitede azalma görülmüştür. Enteral beslenmesi kontrendike olan hastalarda ise hemodinamik durum dengeye ulaşınca parenteral beslenmeye başlamalıdır.

Hangi yolla beslenme tercih edilmelidir?

Oral beslenemeyen bir çocuğun beslenmesi için 2 yol vardır: enteral ve parenteral.

Enteral beslenme

İşlevsel bir sindirim sistemi olduğunda enteral yol parenterale her zaman tercih edilmelidir; immün sistem ve bağırsak bariyerinin korunmasındaki olumlu etkileri nedeniyle bağırsak atrofi ve bakteriyel translokasyon önlenir, enfeksiyon ve tromboz riskini azalır, motilite-elektrolit dengesi-emilim işlevleri daha iyidir, stres ülserleri daha az görülür, daha kompleks besinlerin (nükleotid, eser elementler, yağ asitleri, lif gibi) verilmesine olanak sağlar ve daha fazla kalori verilir, hepatik komplikasyonları önler, pankreatik-biliyer-endokrin trofik faktörlerin salınmasını uyarır, interlökin-6 gibi bazı sitokinlerin salınımını azaltır, sonuçta gastrointestinal sistemin fizyolojik ve immünolojik bütünlüğünü korur.

Hastaya, hastalığına, yoğun bakım şartları ve bakım veren ekibin tecrübesine göre enteral beslenme oral veya nazogastrik, nazojejunal tüpler veya gastrostomi, jejunostomi tüpleri yolu ile sağlanabilir. Kontrendikasyon olmadıkça gastrik yol tercih edilmelidir; daha fizyolojiktir, asidik ortamın bakterisidal etkisi vardır, lingual lipazın etkisinden yararlanır, bakımı ve yerleştirmesi daha kolaydır, bolus beslenme uygulanabilir ve verilecek besin seçimi daha kolaydır. Gastrik beslenecek hastalarda öncelikle bolus tarzda ve tam konsantrasyonda formula ile beslenmeye başlanır. Bolus beslenmeyi tolere edemediği takdirde, aralıklı veya devamlı infüzyon şeklinde beslenme uygulanır. Devamlı beslenmenin daha iyi tolere edildiği düşünüldüğü için sıklıkla tercih

edilmesine rağmen yapılmış bazı çalışmalarda devamlı beslenme ile aralıklı beslenme arasında tolerans arasından fark bulunmamıştır.

Gastrik rezidüel hacim enteral beslenmeye toleransını değerlendirmede kullanılmakla beraber bu konuda da kesin sınır üzerinde anlaşma yoktur. Kabaca, kusma ve karın distansiyonu yokluğunda 5-8 ml/kg (en çok 150-250 ml) gastrik rezidü kabul edilebilir. Yüksek rezidü olanlarda prokinetik ajanlar yararlı olabilir ve başın 45° yukarıda olması aspirasyon riskini azaltır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda yüksek rezidü ile aspirasyon arasından doğrudan bir ilişki saptanmamıştır ve yüksek rezidüye izin verilmesi verilen kalori miktarını artırmaktadır. Yüksek rezidü her zaman intoleransı göstermediği gibi, rezidünün az olması da her zaman tolerasyonun iyi olduğunu göstermez. Her hasta ayrı olarak değerlendirilmeli ve abdominal distansiyon, kusma, ishal gibi bulguların olup olmadığına da dikkat edilmelidir. Özellikle serebral, gastrik ve peritoneal hastalığı olanlarda, hiperglisemide, sedatif, paralitik ilaç kullananlarda ve diyetin içeriğine göre gastrik rezidü miktarında artma görülebilir. En önemlisi hastaların yaklaşık yarısında görülen gastrik hipomotilitedir. Gastrik motiliteyi azaltan ilaç dozlarını azaltmak ve motiliteyi arttıracak prokinetik ilaçlar faydalı olabilir.

Ancak gastrik beslenmenin tolere edilemediği, aspirasyon riskinin yüksek olduğu veya midenin kullanılamadığı durumlarda postpilorik (transpilorik) (duodenal/jejunal) beslenmeye geçilir. Tercih edilen yer jejunum başlangıcı, Treitz ligamentinin distalidir. Postpilorik beslenme ile enfeksiyöz komplikasyonların (aspirasyonun) azalıp azalmadığı tartışmalıdır. Genel kabul edilen, reflüyü artırabilecek bazı durumların varlığı dışında, ikisi arasında fark olmadığıdır. Sonuç olarak postpilorik beslenme kararı hastaya göre değerlendirilmelidir. Gastrik rezidüsü olan, kusma ve gastroösefageal reflü nedeniyle aspirasyon riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda postpilorik beslenme tercih edilmelidir. Mental retardasyonlu, ağır solunum sıkıntılı, öğürme refleksi olmayan, tekrarlayan kusma ve daha önce aspirasyon öyküsü olan hastalarda aspirasyon riski yüksektir. Şokta olan hastalar dahi, komplikasyon oranı diğer hastalardan fazla olmakla birlikte, postpilorik beslenmeyi tolere edebilmektedir. Enteral yolla beslenen hastaların, özellikle bilinci kapalı olan veya sedasyon uygulanan hastaların, yarı oturur pozisyonda izlenmeleri reflü ve aspirasyonu azaltacaktır. Yoğun bakım hastaları tüm besin gereksinimlerini enteral yoldan karşılayamasalar bile, düşük hacimli devamlı enteral beslenmenin bu hastalarda bağırsak mukoza atrofisini önlediği kabul edilmektedir.

Enteral beslenmeye başlama miktarı olarak genel öneri 0.5-1.0 ml/kg/saat'tir (büyük çocuklarda 20-30 ml/saat). Veriliş hızı 3-4 saatte bir 0.5-1.0 ml/kg (20-30 ml) artırılarak istenen hacim ve kalori miktarına 36-48 saatte ulaşılmaya çalışılır.

Bununla birlikte pratik uygulama her zaman istenildiği/planlandığı gibi olmamaktadır. Bağırsak seslerinin yokluğu nedeniyle beslemeye başlamanın geciktiği, yetersiz miktarda istem verildiği, değişik nedenlerle sık sık beslenmenin kesildiği görülmektedir. Sıvı kısıtlaması da yetersiz besin verilmesine neden olmaktadır. Bir çalışmada ÇYBÜ'de yatan hastaların %59'unun ilk 24 saat içinde beslendikleri, çoğunluğunda (%79) enteral yolun tercih edildiği görülmüştür. Aynı çalışmada çocukların almaları gereken kaloringin ancak %59'unu (ortanca) alabildikleri ve istenen değere ancak yatışın 10. gününde ulaşıldığı belirtilmiştir. Bazı hastaların ise, tam tersi olarak, gereğinden fazla kalori aldıkları olabilmektedir.

Kritik hastalarda enteral beslenmenin gastrointestinal, enfeksiyöz ve mekanik komplikasyonları olabilir. Özellikle akut böbrek yetmezliği, hipokalemi, hipofosfatemisi olan, vazoaaktif veya paralitik ilaç alanlarda daha sık gastrointestinal sistem komplikasyonları görülür. Kusma, karın distansiyonu, aşırı gastrik rezidü, ishal, gastrointestinal kanama komplikasyonlar arasındadır. Risk altında olanlarda nekrotizan enterokolit riski de daima göz önüne alınmalıdır. Bu komplikasyonları önlemek için enteral beslenmenin zamanlaması, içeriği, veriliş yolu ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Enteral beslenme tüplerinin yanlış yerleştirilmesi, tüplerin tıkanması gibi mekanik komplikasyonlara karşı da çok dikkatli olunmalıdır. Enteral beslenmeye intolerans olması, beslenme tüpleri ile ilgili problemler, hastaya uygulanacak tanınmış veya girişimsel işlemler nedeniyle bazen enteral beslenmeye ara verilmesi gerekebilir.

Enteral beslenmenin uzun süreceği ve/veya hastanın enteral beslenmeye bağlı kalacağı düşünülüyorsa gastrostomi/jejunostomi açılmalıdır.

Enteral beslenmeye karar verdikten sonraki aşama hangi ürünün verileceğidir. Kritik hastaların beslenmesi için özel düzenlenmiş ticari enteral hazır mamalar bulunmamaktadır. Verilecek hazır mama seçiminde: 1-Hastayla ilgili etkenler (yaşı, hastalığı ve aktivasyonu, GİS işlevleri, beslenme durumu, besin alerjisi, renal fonksiyonlar ve aldığı ilaçlar), 2-Ürünle ilgili etkenler (fiyatı ve bulunabilirliği, ozmolalitesi, böbrek solüt yükü, kalori yoğunluğu, viskozitesi, içeriği gibi etmenler) rol oynar. Genel kural geçerli bir endikasyon

olmadıkça özel hazır mamaların kullanılmaması, standart enterik ürünlerin seçilmesidir. Seçilen hazır mamanın özellikleri arttıkça (polimerik/hidrolize, laktozlu/laktozsuz, lifli/lifsiz, orta zincirli yağ içermesi vb.) fiyatı artar ve her yerde bulunabilirliği azalır. Kabızlık tedavisi veya profilaksisi için lifli hazır mamalar veya diyetle lif eklenmesi fayda sağlar. Kritik çocuk hastalarda probiyotik kullanımının faydalı olabileceği az sayıdaki çalışma ile gösterilmiş olmakla beraber rutin olarak kullanımı önerilmeden önce daha fazla çalışma gerekmektedir.

Parenteral beslenme

Enteral beslenmenin kontrendike olduğu hastalarda parenteral beslenme başlanmalıdır. Kısa sürede (3-5 gün) gereksiniminin tamamına yakını enteral yoldan alacağı düşünülen hastaya destek amacıyla parenteral beslenmeye gerek yoktur. Ancak değişik nedenlerle gereksinim miktarının tamamı enteral yoldan verilemediği takdirde kalan kısım parenteral olarak tamamlanmalıdır.

Enerji ve diğer besin öğeleri gereksinimi ne kadardır?

Bu aşamada vermeyi planladığımız sıvı, kalori (karbonhidrat ve lipit), protein, elektrolit, mineral ve eser elementler, vitaminler ve diğer gereksinim miktarları hesaplanır. Enteral beslenmesine karar verilen çocuklarda bu hesaplamaları yapmak daha kolaydır. Çünkü, hazır mamalar genel olarak yeterli hacime çıkıldığında çocuğun bu gereksinimlerini de karşılarlar. Bu nedenle, enerji gereksinimi dışında, aşağıdaki bilgiler daha çok parenteral beslenme başlayacak çocuklar için kullanılmalıdır.

Enerji gereksinimi

Çocuklarda enerji gereksinimini hesaplamak için geliştirilmiş yaşa ve cinse özgül değişik formüller, yaşa-cinse göre hazırlanmış tablolar ve ağırlığına göre kalori gereksiniminin hesaplandığı basit formüller vardır. Bunlardan elde edilen değerler, hastalıklara ve hastalığın şiddetine göre değişik katsayılarla çarpılarak gereksinim bulunmaya çalışılır. Fakat pratik uygulamada, genellikle, bu formüllerle elde edilen değer ile gerçek gereksinim farklılık göstermektedir. Yine de bir başlangıç değeri olarak bu yolla elde edilen sonuçlar kullanılabilir.

İndirekt kalorimetri, istirahat halindeki enerji tüketimini saptamada invazif olmayan güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olmakla birlikte birçok merkezde yoktur ve pratikte uygulanması zordur. Saptanan istirahat enerji tüketiminin gereken minimum kalori olduğu unutulmamalıdır. Örneğin sepsis,

bronkopulmoner displazi, yanık, kafa travması, konjenital kalp hastalığı ve cerrahi sonrası dönemde enerji tüketiminde artış beklenirken, mekanik ventilatördeki hastalarda sedatif ve kas gevşetici ilaçların kullanımı ile enerji ihtiyacında azalma olur. Akut/ağır hastalıkların seyrinde ve cerrahi sonrası artmış enerji gereksinimi kısa sürelidir. Çoğunlukla ilk 12-48 saat sonra enerji gereksinimi normal düzeylere iner. Yapılan çalışmalar bu çocuklarda istirahat enerji tüketiminin (REE, Resting Energy Expenditure) artmadığını ya da çok az arttığını göstermektedir. Hastalığın tipi ve şiddetine göre değişmekle birlikte, kritik hastalar dahi yattıkları sürede bir takım aktivitelerde bulunduğu için, total enerji tüketimi REE'den %20-30 kadar fazladır. Verilecek miktarları hesaplarken bu durum da dikkate alınmalıdır. Dikkat edilmesi gereken diğer noktalar hipermetabolik dönemde başlanacak parenteral beslenmenin metabolik hızı daha da artıracığıdır. Bu nedenle çok ağır hastalarda gerekli enerji miktarına aşamalı olarak bir kaç gün içinde ulaşmak daha uygundur.

Akılda tutulması gereken bir diğer nokta ise günlük enerji gereksiniminin zamanla değişmesidir. Verilen beslenme desteğinin yeterliliği laboratuvar parametreleri ile de izlenebilir. Bu durumda anabolik durumu gösteren parametreler (albümin, transthyretin, vb.) akut faz reaktanlarıyla birlikte değerlendirilmeli ve oranlarına bakılmalıdır. Örneğin, (C-reaktif protein x fibrinojen) : (transferrin x transthyretin) oranı bu amaçla kullanılabilir. Pay sabit iken oranın azalması beslenme durumunun düzeldiğini gösterirken, artması beslenme durumunun iyi olmadığını gösterir. Bu formülde pay enflamasyonun ağırlığını gösterirken, payda daha çok beslenme desteğinin etkisini göstermektedir. Mutlak değerlerden çok oran dikkate alınmalıdır.

Tüm bu değerlendirmelere rağmen sıklıkla hastalara uygun hesaplama yöntemlerinin uygulanamaması, vazoaktif ilaç verilmesi, sıvı kısıtlaması gerekmesi, cerrahi veya tıbbi tedavi ve girişimler nedeniyle beslenmeye ara verilmesi, gastrointestinal intolerans nedeniyle yeterli enerji ve protein ihtiyacı karşılanamamaktadır. Aynı zamanda ÇYBÜ'de ve ventilatör tedavisinde uzun süre kalmak, cerrahi operasyon geçirmek hastaların optimal beslenme tedavisi almalarını olumsuz yönde etkiler. Pratik uygulamada verilen enerjinin yeterliliğini ölçmenin ideal yöntemi enerji tüketiminin ölçülmesi olmakla birlikte pratikte mümkün olmadığından en iyisi çocuğun ağırlık kazanımını ve biyokimyasal parametrelerini izlemektir.

Enerjinin ne kadarının karbonhidrat ve yağdan sağlanacağı hala tartışmalıdır. Büyük çocuklarda ve adolesanlarda glukoz infüzyon hızı 5 mg/kg/dakika'yı

aşmamalıdır. İki yaşına kadar olan çocuklarda maksimum tolere edilebilen doz 18 g/kg/gün (13 mg/kg/dakika)'dır. Parenteral beslenmede yağ/glukoz oranının optimum değeri bilinmemektedir. Genel olarak total protein dışı kalorinin %60-75'i glukozdan verilebilir. Son yıllarda aksini gösteren veriler olmasına rağmen hipergliseminin erişkinlerde enfeksiyon riskini, morbidite ve mortaliteyi artırdığı belirtilmektedir. Çocuklarda bu konuda yeterli veri yoktur. Hipoglisemini çok daha zararlı olabileceği göz önüne alındığında amaç kan glukoz düzeyini <110 mg/dl altında tutmak değil, 110-160 mg/dl arasında tutmak olmalıdır.

İntravenöz lipit emülsiyonları kalori içeriği yüksek, ozmolalitesi düşük enerji kaynağı olmanın yanında esansiyel yağ asidi (EYA) kaynağıdır. Düşük dozda başlanıp giderek artırılmasının lipit oksidasyonunu olumlu yönde etkilediğini gösteren veri yoktur. Bu şekilde verilmesinin amacı, artış yapıldıktan sonra serum trigliserid düzeylerine bakarak lipit klirensinin yeterli olup olmadığının saptanmasıdır. Birlikte alınan steroidler, propofol ve lipozomal amfoterisin B gibi ilaçlar hipertrigliseridemi riskini artırır. Metabolik olarak strese olan hastalarda (sepsis, travma) veya organ disfonksiyonu olanlarda da hipertrigliseridemi riski daha fazladır. İzin verilebilecek maksimum kan trigliserid düzeyi bilinmemektedir. İdeali 100 mg/dl altı olmakla birlikte, 400 mg/dl'ye kadar (bebeklerde 250 mg/dl) kabul edilebilir düzeylerdir.

İntravenöz lipit emülsiyonlarının enfeksiyon riskini artırdığı düşüncesi artık kabul edilmemektedir, immün fonksiyonları azaltıcı bir etkisinin olduğu gösterilememiştir. Enfekte ve ağır hastalar trigliserid düzeyleri yakından izlenmek şartıyla lipit emülsiyonu alabilirler. Lipit infüzyonuna bağlı kanamaya neden olacak trombositopeni gösterilmemiştir. Aksine, esansiyel yağ asidi eksikliği kanamaya eğilimi artırır. Ağır solunum sorunu olan hastalar da en azından esansiyel yağ asidi eksikliğini önleyecek kadar lipit almalıdırlar. TPN alan hastalarda protein dışı kalorinin %25-40'ı lipitten gelmelidir.

Yarı yarıya MCT/LCT karışımları çocuklarda, düşük doğum ağırlıklı bebekler dahil, güvenle kullanılmıştır. Bu emülsiyonların klirensi saf LCT'lere göre daha hızlıdır. Bazı MCT'ler (C8:0) nörotoksik olabileceğinden özellikle kanbeyin bariyeri zayıflamış çocuklarda kullanmakta dikkatli olunması da önerilmektedir.

Zeytinyağı bazlı lipit emülsiyonları %18 linoleik, %2 alfa-linolenik asit içerir. Soya bazlı lipitlerde ise bu oranlar %50 ve %7'dir. Ayrıca zeytinyağı bazlı lipitler 2 kat fazla alfa-tokoferol içerir. İlk veriler çocuklarda kullanılmasının

güvenli olduğunu göstermektedir. Zeytinyağı bazlı lipit verilenlerde araşido-nik asit düzeyi azalır. Daha büyük çocuklarda zeytinyağı bazlı lipidle yapılan bir çalışmada anti-oksidan aktivitenin de daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Saf balık yağı veya balık yağı-MCT-LCT karışımı lipit emülsiyonları da yapılmıştır. Araştırmalar hala devam etmekte ve ilk veriler prematürelde bile iyi tolere edildiğini göstermekteir. Bunun yanında son olarak yapısal (structured) lipit emülsiyonları gündeme gelmiştir. Bunlar, MCT ve LCT karışımlarının randomize olarak gliserole tutturulması ile oluşturulmuş lipitlerdir. Hayvanlarda nitrojen dengesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışma sayısı henüz yetersiz olmakla birlikte nitrojen dengesini olumlu etkilediği gösterilmiştir. Fakat diğer veriler hayvan deneyleri kadar iyi bulunmamıştır.

ω -3 yağ asitlerinin enflamatuvar yanıtı azaltarak insülin direncini azaltacağı varsayılır. Öte yandan tip 2 diyabette hiperglisemiyi artırdıkları da rapor edilmiştir. ω -3 yağ asidi desteğinin REE'i azalttığı, glukoz-lipit oksidasyonu, glukoz yapımı, glukoneogenez, lipogenez, plazma glukoz-insülin ve glukagon düzeylerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Verilecek amino asit miktarını kademeli olarak artırmanın yararı yoktur. Pozitif nitrojen dengesini, verilen enerji miktarının artırılmasından çok verilen protein miktarının artırılması olumlu yönde etkiler. Yine de yoğun bakımda izlenen kritik hastalarda verilen protein miktarı verilmek istenen miktara genellikle ulaşamamaktadır. Bazı hastalıklarda özel amino asit solüsyonlarının kullanılmasının yararı gösterilememiştir. Ensefalopati/malnütrisyon olmadıkça karaciğer hastalıklarında dallı-zincirli amino asit kullanılmasını yararı yoktur. Renal hastalar için de özel amino asit solüsyonlarının yararı tartışmalıdır.

İmmünmodülatör beslenmenin yeri nedir?

İmmün sistemle beslenme arasında yakın ilişki olduğundan son yıllarda ağır hastaların beslenmesinde amaç sadece enerji ve protein gereksinimini karşılamak değil, bazı özel besinlerle hastanın enflamatuvar yanıtını hasta yararına değiştirmek olmuştur. Bu amaçla ağır/kritik hastaların glutamin, arjinin, nükleotid ve omega(ω)-3 yağ asitleri gibi immün besin olarak kabul edilen ürünlerle beslenmesi eğilimi artmıştır.

Yoğun bakımda yatan çocuklarda immün beslenmenin etkisini araştıran çalışma çok azdır. Genel olarak immün beslenme alan grupta nitrojen dengesi daha iyi olmakla birlikte hastane enfeksiyonu, ventilatörde kalış süresi, yoğun bakımda ve hastanede yatış süresi ile mortalite oranı açısından bir fark yoktur.

Plazmada en çok bulunan amino asit olmasına rağmen kritik hastalarda glutamin seviyelerinde azalma görülür. Stresli durumda glutamin verilmesinin gastrointestinal sistem, metabolik fonksiyonlar, antioksidan koruma ve immün sistem üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Kritik hastalarda özellikle parenteral glutamin verilmesinin klinik sonuçlara olumlu yansıdığı bulunmuştur.

Arjinin de stres durumunda azalan; kan akımının düzenlenmesi, immün fonksiyon, protein sentezi ve doku tamirinde rolü olan bir aminoasittir. Özellikle nekrotizan enterokolitli çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda düşük düzeylerde bulunur. Kritik hastalardaki düşük arjinin seviyesi enflamatuvar cevapla ters ilişkilidir. Ancak immünmodülatör beslenmenin etkilerini gösteren iyi planlanmış çalışmaların sonuçları değerlendirilmeden rutin kullanımı önerilemez.

ESPEN'in 2006 yılında yoğun bakımda yatan erişkin hastalar için yayımladığı kılavuzunda; elektif üst gastrointestinal sistem (GİS) cerrahisine gidecek hastalara, travma hastalarına ve hafif sepsisi (APACHE II skoru<15) olan hastalara immün beslenme önerilmekte, ağır sepsisi olanlara ise önerilmemektedir. Yanık hastalarına da, standart hazır mamalara eklenmesi yara iyileşmesini hızlandırdığı ve enfeksiyonu azalttığı için, sadece glutamin önerilmektedir. Yanık hastalarına yüksek dozlarda bakır, selenyum ve çinko da önerilmektedir. Akut respiratuvar distress sendromu olan hastalara ise ω -3 yağ asitleri ve antioksidanlar önerilmektedir. Çok ağır yoğun bakım hastalarına ya da günlük gereksinimin en az yarısını enteral yolla tolere edemeyen hastalara da immün beslenme önerilmemektedir. Oksandrolon uygulanan ağır yanık hastalarında protein sentezi, boy, kilo ve kemik mineral içeriğinde artma ve hastanede kalış süresinde azalma olmuştur. Rekombinan insan büyüme hormonu ve insülin kullanımında da benzer sonuçlar elde edilmiştir, ancak anabolik ajanlarla ilgili ileri çalışmalar gerekmektedir.

Kritik hasta çocuklar metabolik fonksiyonları ve antioksidatif etkileri negatif olarak etkileyecek şekilde plazma mikrobese ve antioksidan seviyelerinde azalma riski ile karşı karşıyadır. Özellikle uzun süreli (10-14 gün sonrası) kritik hasta çocuklarda eser mineral ve vitamin düzeylerinin belirlenmesi ve eksikliği durumunda tedaviye eklenmeleri gerekebilir. Elektrolitler, mineral ve eser elementler, vitaminler gereksinimler doğrultusunda eklenmelidir. Üzerinde tam anlaşma olmamakla birlikte 7 günden daha uzun süre TPN alacak olan çocuklara bakır, çinko, selenyum, manganez verilmelidir. Bebeklerde ve malnütrisyonlu çocuklarda bu ilk günden başlanabilir. İyot ve molibden ek-

sıklığı TPN alanlarda rastlanmadığı için eklenmelerine şimdilik gerek yoktur. Bakır ve manganezin safra ile atıldığı akılda tutulmalı ve kolestazi olanlarda verilmemelidir. Yine amino asit solüsyonu hazırlanması sırasında yeteri kadar kromyum kontaminasyonu olduğundan ek olarak verilmesine gerek yoktur. Uzun süre parental beslenme alacak çocuklara demir de verilmelidir.

Enteral veya parenteral beslenme alan ÇYBÜ'deki hastalarda takipte antropometrik ölçümlerin yanında "refeeding sendromu" açısından da takip edilmesi gerekmektedir. Serum elektrolitleri, fosfor, magnezyum, kalsiyum, glukoz, sıvı durumu ve kardiyopulmoner fonksiyonları sık aralıklarla değerlendirilmelidir. Boy, kilo, cilt altı yağ, kol çevresi ölçümleri ve indirekt kalorimetri, solunum katsayısı, nitrojen dengesi de takipte uygulanmalıdır. Az veya çok beslenmenin negatif etkileri açısından karaciğer ve pulmoner fonksiyonları da monitörize edilmelidir. Sistemik enflamatuvar yanıt sonucu artmış olan C-reaktif protein düzeyindeki azalma anabolizmanın azaldığını ve enerjinin büyüme için kullanılabileceğinin göstergesi olabilir.

Sonuç olarak kritik hasta çocukta hastaya ve hastalığına göre beslenme destek tedavisi dikkatli değerlendirme, uygulama ve takiple yapılmalıdır. Diyetisyen, hemşire ve doktoru da içeren multidisipliner ve bu konuda uzmanlaşmış bir ekip çalışması başarıyı arttıracaktır.

Kaynaklar

1. Agostoni C, Axelsson I, Colomb V, et al. The need of nutritional support teams in pediatric units. A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 8-11.
2. Alaedeen DI, Walsh MC, Chwals WJ. Total parenteral nutrition-associated hyperglycemia correlates with prolonged mechanical ventilation and hospital stay in septic infants. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 239-244.
3. Amino Acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 12-18.
4. Antonelli M, Azoulay E, Bonten M, et al. Year in review in intensive care medicine, 2007. III. Ethics and legislation, health services research, pharmacology and toxicology, nutrition and paediatrics. *Intensive Care Med* 2008; 34: 598-609.
5. Babbitt C. Transpyloric feeding in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 646-649.
6. Briassoulis G, Filippou O, Hatzi E, et al. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: Results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 2005; 21: 799-807.

7. Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M, et al. Comparative effects of early randomized immune or non-immune-enhancing enteral nutrition on cytokine production in children with septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31: 2631-2633.
8. Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M, Papassotiriou I, Hatzis T. Temporal nutritional and inflammatory changes in children with severe head injury fed a regular or an immune-enhancing diet: A randomized, controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 56-62.
9. Carmen L, María M, Jesús LH, et al. Transpyloric enteral nutrition reduces the complication rate and cost in the critically ill child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 175-180.
10. Coss-Bu J, Klish WJ, Walding D, et al. Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 664-669.
11. Chambrier C, Lauverjat M, Bouletreau P. Structured triglyceride emulsions in parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 342-350.
12. Deckelbaum RJ. Intravenous lipid emulsions in Pediatrics: Time for a Change? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 112-114.
13. Delgado AF, Okay TS, Leone C, et al. Hospital malnutrition and inflammatory response in critically ill children and adolescents admitted to a tertiary intensive care unit. *Clinics* 2008; 63: 357-362.
14. de Neef M, Geukers VGM, Dral A, et al. Nutritional goals, prescription and delivery in a pediatric intensive care unit. *Clin Nutr* 2002; 21: 73-77.
15. de Neef M, Geukers VGM, Dral A, et al. Nutritional goals, prescription and delivery in a pediatric intensive care unit. *Clin Nutr* 2008; 27: 65-71.
16. de Oliveira Iglesias SB, Leite HP, Santana e Meneses JF, Brunow de Carvalho W. Enteral nutrition in critically ill children: Are prescription and delivery according to their energy requirements. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 233-239.
17. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005; 146: 30-34.
18. Feferbaum R, Delgado AF, Zamberlen P, et al. Challenges of nutritional assessment in pediatric ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 245-250.
19. Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 216-222.
20. Gurgueira GL, Leite HP, Taddei JA, et al. Outcomes in a pediatric intensive care unit before and after the implementation of a nutrition support team. *JPEN* 2005; 29: 176-185.
21. Hasselmann M, Reimund JM. Lipids in the nutritional support of the critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 449-455.
22. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN* 2003; 27: 355-373.

23. Honeycutt TC, El Kashab M, Wardrop RM, et al. Probiotic administration and the incidence of nasocomial infection in pediatric intensive care: a randomized placebo-controlled trial. *Pediatric Crit Care Med* 2007; 8: 452-458.
24. Hulst JM, Joosten KF, Tibboel D, et al. Causes and consequences of inadequate substrate supply to pediatric ICU patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 297-303.
25. Hulst JM, Joosten KFM, Zimmerman LJI, et al. Malnutrition in clinically ill children: from admission to 6 months after discharge. *Clin Nutr* 2004; 23: 223-232.
26. Irving Sy, Simone SD, Hicks SW, et al. Nutrition for critically ill child: Enteral and parenteral support. *AACN Clin Issues Adv Pract Acute Crit Care* 2000; 11: 541-558.
27. Ista E, Joosten K. Nutritional assessment and enteral support of critically ill children. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2005; 17: 385-393.
28. Jabbar A, McClave SA. Pre-pyloric versus post-pyloric feeding. *Clin Nutr* 2005; 24: 719-726.
29. Joffe A, Anton N, Lequier L, et al. Nutritional support for critically ill children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15: CD005144.
30. Joosten KFM, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 590-596.
31. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NEP, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210-223.
32. Krohn K, Babl J, Reiter K, et al. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. *Clin Nutr* 2005; 24: 274-280.
33. Lambe C, Hubert P, Jouvet P, et al. A nutritional support team in the pediatric intensive care unit: Changes and factors impeding appropriate nutrition. *Clin Nutr* 2007; 26: 355-363.
34. Lopez-Herce J. Gastrointestinal complications in critically ill patients: what differs between adults and children. *Curr Opin Clin Nutr* 2009; 12: 180-185.
35. Lopez-Herce J, Santiago MU, Sanchez C, et al. Risk factors for gastrointestinal complications in critically ill children with transpyloric enteral nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 395-400.
36. Lopez-Herce J, Santiago MU, Sanchez C, et al. Postpyloric enteral nutrition in the critically ill child with shock: A prospective observational study. *Nutrition Journal* 2008; 7: 6-13.
37. Marik PE, Varon J. Intensive insulin therapy in the ICU: Is it now time to jump off the bandwagon? *Resuscitation* 2007; 74: 191-193.
38. Martin CM, Doig G, Heyland DK et al. Multicenter, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004; 170: 197-204.

39. Mehta NM. Approach to enteral feeding in the PICU. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 377-387.
40. Mehta NM, Jaksic T. The critically ill child. In: Duggan C, Watkins JB, Walker WA (eds). *Nutrition in pediatrics* (4th edition). Ontario: Becker Inc, 2008: 663-673.
41. Mehta NM, Bechard LJ, Leavitt K, et al. Cumulative energy imbalance in the pediatric intensive care unit: Role of targeted indirect calorimetry. *JPEN* 2009; 33: 336-344.
42. Oosterveld MJ, Van Der Kuip M, De Meer K, et al. Energy expenditure and balance following pediatric intensive care unit admission: a longitudinal study of critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 147-153.
43. Özen H. Bebeklerde beslenme aracılığıyla immüno modülasyon. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 75-79.
44. Özen H. Enteral ve parenteral beslenmede yenilikler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2006; 28: 235-256.
45. Özen H. İmmün beslenme. *Türkiye Klinikleri* 2007; (baskıda)
46. Özen H. Nutrisyonel gereksinimler. *Klinik Çocuk Forumu (Pediatrik Beslenme Özel Sayısı)* 2002; 2: 3-17.
47. Özen H. Örneklerle parenteral beslenme uygulamaları. Coşkun T, Yurdakök M, Özalp İ (Editörler). *Çocuklarda Enteral ve Parenteral Beslenme*. Ankara: Sinem Ofset, 1997: 211-217.
48. Özen H. Parenteral beslenmede kullanılan solüsyonlarla ilaç etkileşimleri. Coşkun T, Yurdakök M, Özalp İ (Editörler). *Çocuklarda Enteral ve Parenteral Beslenme*. Ankara: Sinem Ofset 1997: 233-236.
49. Pallaro AN, Roux ME, Slobodianik NH. Nutritional disorders and immunological parameters: study on thymus of growing rats. *Nutrition* 2001; 17: 724-728.
50. Patrick J, Javid, Jaksic T. The critically ill child. In: Walker WA, Watkins JB, Duggan C (eds). *Nutrition in Pediatrics*. Ontario: BC Decker Inc, 2003: 790-798.
51. Petrillo-Albarano T, Pettignano R, Asfaw M, et al. Use of a feeding protocol to improve nutritional support through early, aggressive, enteral nutrition in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 340-344.
52. Pollack MM, Ruttimann UE, Wiley JS. Nutritional depletions in critically ill children: associations with physiologic instability and increased quantity of care. *JPEN* 1985; 9: 309-313.
53. Pollack MM, Wiley JS, Kanter R, et al. Malnutrition in critically ill infants and children. *JPEN* 1982; 6: 20-24.
54. Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, et al. Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1191-1198.

55. Reid CL, Campbell IT. Nutritional and metabolic support in trauma, sepsis and critical illness. *Curr Anaesth Crit Care* 2004; 15: 336–349.
56. Reid CL. Poor agreement between continuous measurements of energy expenditure and routinely used prediction equations in intensive care unit patients. *Clin Nutr* 2007; 26: 649–657.
57. Rogers EJ, Gilbertson HR, Heine RG, et al. Barriers to adequate nutrition in critically ill children. *Nutrition* 2003; 19: 865–868.
58. Sanchez C, Lopez-Herce J, Carrillo A, et al. Early transpyloric enteral nutrition in critically ill children. *Nutrition* 2007; 23: 16–22.
59. Skillman HE, Wischmeyer PE. Nutrition therapy in critically ill infants and children. *JPEN* 2008; 32: 520–534.
60. Tappy L, Berger MM, Schwarz JM, et al. Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. *Clin Nutr* 2006; 25: 588–595.
61. Taylor RM, Preedy VR, Baker AJ, et al. Nutritional support in critically ill children. *Clin Nutr* 2003; 22: 365–369.
62. Tokatlı A. “Ağır hasta” çocuğun beslenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2006; 28: 190–199.
63. Uslu N, Özen H. Enteral Beslenme. *Türkiye Klinikleri* 2005; 8:107–112.
64. van der Kuip M, deMeer K, Westerterp KR, Gemke RJ. Physical activity as a determinant of total energy expenditure in critically ill children. *Clin Nutr* 2007; 26: 744–751.
65. Watkinson PJ, Barber VC, Dark P, et al. The use of pre- pro- and synbiotics in adult intensive care unit patients: Systematic review. *Clin Nutr* 2007; 26: 182–192.
66. Zanello M, Di Mauro L, Vincenzi M. Therapeutic effects of artificial nutrition in intensive care patients: New insights. *Curr Anaesth Crit Care* 2006; 17: 375–383.
67. Zülfikaroğlu B, Zülfikaroğlu E, Özmen MM, et al. The effect of immunonutrition on bacterial translocation, and intestinal villus atrophy in experimental obstructive jaundice. *Clin Nutr* 2003; 22: 277–281.

İNFAİTİL TÜMÖRLERLE İLİŞKİLİ ONKOLOJİK ACİLLER

Serhan Küpeli*, Münevver Büyükpamukçu**

Yaşamın ilk bir yılı içerisinde görülen ve embriyolojik orijinli olan tümörlerin büyük çoğunluğu benign neoplazmlardır. Yenidoğan ve takip eden süt çocukluğu dönemlerinde görülebilen benign veya malign tümörlerin bulundukları lokalizasyon, oluşturdukları kitle etkisi veya komplikasyonları nedeniyle yaşamsal risklere neden olabildikleri literatürde sıklıkla bildirilmektedir. Bu şekilde ortaya çıkan tümörlerin onkolojik aciller kapsamında değerlendirilmesi ve pediatrik onkologun merkezde olduğu ilgili disiplinlerce s ratlı bir şekilde müdahale edilmesi gerekmektedir. Bu yazıda süt çocukluğu döneminde karşılaşılabilecek ve acil girişim gerektirebilecek tümörler genel hatlarıyla ele alınacaktır.

Yenidoğan döneminde görülen tümörler pediatrik yaş grubunda görülen tümörlerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. Bunlar içerisinde sıklık sırasına göre hemanjiyomlar, teratomlar, nöroblastom, yumuşak doku sarkomları, böbrek tümörleri, santral sinir sistemi tümörleri ve lösemiler en fazla rastlanılanlarıdır. Bu tümörler benign olabildikleri gibi malign transformasyona da u rayabilmekte, regresyon gösterebilmekte veya ileri yaşlardakine benzer bir seyir izleyebilmektedir. Rutin prenatal ultrasonografi ve yenidoğan tarama programları sayesinde daha fazla tümör tanımlanabilmişse de bunun prognoz üzerine bir etkisi olmamıştır.

Hemanjiyomlar

Süt  ocuklu u döneminde görülen çeşitli tiplerdeki hemanjiyomların birçoğu klinik önem arz etmeyip ilerleyen aylarda regresyon gösterirken bazı hemanjiomlar yaşamsal öneme sahip yapılarda fonksiyon bozukluğu veya kanama meydana getirerek risk yaratmaktadır.

* Pediatri Uzmanı, Hacettepe  niversitesi  ocuk Sa lı ı ve Hastalıkları AD Pediatrik Onkoloji  nitesi

** Pediatri Profesörü, Hacettepe  niversitesi  ocuk Sa lı ı ve Hastalıkları AD Pediatrik Onkoloji  nitesi

Kavernöz hemanjiyomlar doğumda var olabilecekleri gibi ilk 6 ay içerisinde de farkedilebilen, deri altında veya diğer organlarda da görülebilen (orbita, vertebra, trakea, perikard, karaciğer, dalak, ekstremiteler gibi) lezyonlardır. Örnek olarak toraks giriminde trakea basısı meydana getiren bir kavernöz hemanjiyom acil girişim gerektirebilmektedir. Sistemik yüksek doz kortikosteroid veya intralezyonel steroid uygulaması böyle bir durumda ilk yapılması gereken girişimlerdendir. Son yıllarda subkütan interferon-alfa verilmesi de diğer bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Bu uygulamaların başarısız olduğu durumlarda ise düşük doz radyoterapi ile iyi sonuçlar elde edilebilmektedir.

Dalaktaki hemanjiyomlar bebeklerde nadir olarak görölse de en sık görülen benign primer dalak tümörü olarak öne çıkmaktadırlar. Yavaş büyümelerine ve çoğunlukla asemptomatik olmalarına karşın dörtte biri fatal olabilen dalak rüptürü ile kendini göstermektedir. Literatürde bu nedenle kaybedilen veya acil laparotomiye giderek splenektomi uygulanan bebekler bildirilmiştir. Splenik hemanjiyomların diğer olası komplikasyonları arasında tromboz, enfarktüs, enfeksiyon, apse formasyonu ve tüketim koagülopatisi de sayılabilmektedir.

Kavernöz hemanjiyomların ciddi sonuçlara yol açabilecek akut tablolarından biri de anemi, trombositopeni ve koagülasyon profilindeki anormalliklerin eşlik ettiği tüketim koagülopatisidir. Büyük hemanjiomlarda rastlanabilen bu durum Kasabach-Meritt sendromu adını alır. Bu klinik tabloda lokalize bir intravasküler koagülopati sözkonusudur. Trombosit ve diğer koagülasyon faktörlerinin transfüzyonu geçici yararlar sağlayabilir. Aktif kanama durumunda bu desteklerin sağlanması şarttır. Kortikosteroid tedavisi özellikle genç infantlarda hemanjiyomun involüsyonunu sağlayarak akut etkide bulunabilmektedir. Yüzeye yakın olan lezyonlarda mümkünse hemanjiyomun eksternal kompresyonu kan akımını ve trombosit tutulmasını azaltarak fayda sağlayabilir. Cerrahi eksizyonun yapılabildiği durumlarda trombositopeni düzeltilmektedir. Masif kanama varlığında hemanjiyomun büyüklüğünü azaltmak amacıyla radyoterapiden yararlanılabilmektedir. İnterferon- alfanın da anjiyogenezi inhibe ederek fayda sağladığı gösterilmiştir.

Süt çocukluğu döneminde nadir görülen ancak ambliyopiye neden olabilen konjunktival veya orbital hemanjiyomlar da aktif tedavi gerektiren lezyonlardır. Bu tür lezyonlarda plak radyoterapi de tedavi seçenekleri arasındadır. Özellikle karaciğer yerleşimli kavernöz hemanjiomlar, süt çocuklarında arteriyovenöz şant meydana getirerek kalp yetmezliğine neden olabilmektedir. Yine bebeklerde nadir görülen ve fatal seyirli olabilen intrakranial parankimal

kanamaların bir nedeni de hemanjiyoblastomlar olabilmektedir. Bu klinik durumda prognoz erişkinlerdekinden daha kötü olmakla birlikte literatürde acil cerrahi girişimle kurtarılabilen bebeklerde bildirilmiştir.

Teratomlar

Germ hücreli tümörler başlığı altında incelenen teratomlar kendi içerisinde de matür, immatür ve malign teratom olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Teratomlar üç germ tabakasının (ektoderm, mezoderm, endoderm) biri veya birkaçından köken alan dokular tarafından oluşturulmaktadır. Matür teratomlar sıklıkla sakrokoksigeal bölge ve overlerde görülse de baş-boyun bölgesi, batin, mediasten, pelvis, mide, karaciğer ve intrakranial lokalizasyonlarda da teratomlara rastlanabilmektedir.

Baş-boyun teratomları çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %10 kadarını oluşturmakta olup üst hava yolu, sindirim sisteminin üst kısımları veya boyun yerleşimli olanlar doğum esnasında bile görülen ve yaşamı tehdit eden hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilmektedir. Süt çocukluğu döneminde bu lezyonların tedavisi oldukça komplike olup ciddi morbidite veya ölümle sonuçlanabilmektedir. Childrens Cancer Group (CCG) tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada servikofasiyal teratomu olan 20 süt çocuğunun %35’inde erken postnatal dönemde ciddi hava yolu obstrüksiyonuna rastlandığı, 2 hastanın doğum odasında kaybedildiği, 4 hastada sonraki dönemlerde doğumsal hipoksiye bağlı olduğu düşünülen gelişimsel ve mental gerilik saptandığı bildirilmiştir. Jordan ve ark. tarafından da 200’ün üzerinde servikal teratomlu hasta çalışılmış ve doğumda solunum sıkıntısı mevcut olan hastalardaki ölüm oranının %43’lere ulaştığı rapor edilmiştir.

Prenatal tanı ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler fetal dönemde ve neonatal periyotta, özellikle baş-boyun bölgesindeki teratomların tedavisinde önemli yenilikler sağlamıştır. Örnek olarak “ex utero” intrapartum tedavi (EXIT) adı verilen yöntem sayesinde uteroplaseental kan akımı ve gaz değişimi muhafaza edilerek güvenli bir hava yolu sağlanana kadar zaman kazanılması mümkün olabilmektedir. EXIT prosedüründe inhalasyon ajanları kullanılarak uterus gevşetilmekte, uteroplaseental değişim devam etmekte ve fetüs parsiyel olarak ekspoze edilerek cerrahi için yaklaşık 50 dakikalık bir zaman sağlanmaktadır. Bu yöntem ile doğum öncesi dönemde saptanan ve doğumdan hemen sonra hava yolu obstrüksiyonu için yüksek risk taşıyan tümörlerin cerrahi tedavisi yapılabilmektedir. Baş-boyun bölgesinde veya intraoral yerleşimli ve prenatal dönemde tanısı konmuş büyük teratomu olan vakaların 1990’lı yıllardan itiba-

ren EXIT ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmektedir. Bu yöntemle başarılı sonuçlar alınabilmesi pediatrik onkolog, neonatolog, anesteziyolog, pediatrik cerrah ve kadın doğum uzmanının uyum içinde çalışmasıyla mümkün olabilmektedir.

Mediastinal teratomlar ön mediastende yerleşik olup matür, immatür veya malign özellikte olabilir. Bu lezyonların çoğu benign özellikte olup cerrahi eksizyonla başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Malign olanlarsa çevre yapılara infiltrasyon nedeniyle total eksizyona izin vermeyebilir, bu durumda kemoterapinin de devreye girmesi gereklidir. Mediastinal germ hücreli tümörlerin radyasyona duyarlı olmadığı bilinmektedir. Büyük mediastinal teratomlar süt çocukluğu döneminde potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir. Bu tümörlerin erken teşhis edilmesi ve acil girişimde bulunulması yaşamsal önem arz etmektedir. Mediastene yerleşik bu tümörler “vena cava superior” ve trakeaya bası oluşturarak vena cava superior sendromu (VCSS) ve superior mediastinal sendroma (SMS) neden olurlar. Çocuklarda VCSS’ya çoğunlukla trakea basısı ve solunum sıkıntısı da eşlik ettiğinden bu iki terim eşanlamlı olarak kullanılmaktadır. Özellikle süt çocuklarında trakea ve bronş çapları küçük olduğundan solunum sıkıntısına ait bulgu ve belirtiler daha ağırdır. Bu hastalarda öksürük, dispne, disfaji, ortopne, konfüzyon, letarji gibi semptomlar görülürken, fizik muayenede boyun, üst ekstremiteler ve yüzde ödem, siyanoz, pletore, boyun velerinde genişleme, konjunktival ödem, hışıltı (“wheezing”), stridor, plevral ve perikardiyal efüzyon bulguları saptanabilir. Radyasyona duyarlı olmadıklarından mediastinal teratom vakalarında cerrahi eksizyon kaçınılmaz tedavi şeklidir. Literatürde SMS’ye neden olan ve yenidoğan veya süt çocukluğu döneminde, ilgili disiplinlerin işbirliği ile başarılı bir şekilde opere edilerek tedavi edilen çok sayıda mediastinal teratom vakası bildirilmiştir.

Nöroblastom

Sempatik sinir sisteminden köken alan nöroblastom çocukluk çağının en sık görülen ekstrakranial solid tümörüdür. Süt çocukluğu döneminde ise en sık rastlanan malign tümör grubunu oluşturmaktadır. İnfantil nöroblastom genellikle daha benign bir seyir izlemekle birlikte bazı türleri agresif gidişli olabilmektedir.

Yenidoğan döneminde nöroblastom klinik olarak deri altı nodülleri, solunum sıkıntısına da neden olabilen yaygın karaciğer metastazı, kemik iliği tutulumu, tümör içerisine masif adrenal kanama, hidrops fetalis ya da eritroblastozis fe-

talıs veya evre 4S nöroblastom şeklinde görülebilir. Bazı vakalarda prenatal ultrasonografi ile nöroblastoma ait bir kitlenin saptanması mümkün olabilmektedir. Uluslararası Sınıflama Sistemine göre evre 4S nöroblastom süt çocukluğu döneminde lokalize primer tümörü olan (evre 1 veya evre 2 hastalık) deri, karaciğer ve/veya kemik iliği tutulumu olan vakalar için kullanılmaktadır. Evre 4S hastalığı olan süt çocuklarının çoğu düşük risk kategorisine dahil edilmekte ve bu hastalarda sağkalım %85 civarında gerçekleşmektedir. Bu hastaların bir kısmında ise fatal olabilen hepatomegali ve çoklu organ tutulumu görülebilmektedir. Evre 4S hastalığı olup kaybedilen süt çocukları solunum sıkıntısına neden olan yaygın karaciğer tutulumu, yaygın damar içi pıhtılaşma, renal, gastrointestinal tutulum veya vena kava inferior tutulumunun saptandığı hastalar olmaktadır. Solunum sıkıntısı yaratacak ölçüde masif hepatomegali saptanan (Pepper sendromu) infantlarda kısa süreli siklofosfamid veya bir kür karboplatin+etoposid tedavisi veya böbrek, over ve spinal kolon korunarak karaciğer lokalizasyonuna verilecek düşük doz radyasyon tedavisi regresyon sağlayabilmektedir. Literatürde, masif hepatomegali ve diyafram elevasyonu nedeniyle yaşamı tehdit eden solunum sıkıntısı gelişen ve itraabdominal basıncı azaltmak üzere cerrahi girişime tabi tutulan infantlara ait vaka raporları bulunmaktadır.

Spinal kord kompresyonu da evre 2, 3 ve 4 nöroblastomda karşılaşılabilecek bir diğer acil problemdir. Böyle bir durumda hastaya derhal deksametazon başlanmalı ve klinik ve radyolojik olarak regresyon saptanana kadar en az 3-4 hafta boyunca devam edilmelidir. Spinal kord kompresyonunda cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tedavi seçenekleri olarak seçilebilmektedir. Geçmiş yıllarda laminektominin geç dönem skolyoz riski taşıdığı gözlemlendiğinden yeni tekniklerle ve laminotomi yapılarak bu risk azaltılmaya çalışılmaktadır. Düşük doz radyoterapi genel olarak fazla bir akut toksisiteye ve geç dönem yan etkilere neden olmamaktadır. Kısa dönem karboplatin+etoposid ile de regresyon sağlanabilmektedir. Evre 4 nöroblastomda sistemik kemoterapi hastalığın tedavisi için de gerekli olduğundan seçilecek başlangıç tedavisinin kemoterapi olması, bununla başarısız olunduğu takdirde cerrahi dekompresyon yapılması önerilmektedir.

Literatürde, yenidoğan veya süt çocukluğu döneminde mediastinal yerleşimli nöroblastom nedeniyle hayatı tehdit eden solunum yolu obstrüksiyonu meydana geldiği bildirilen vakalarda esas olarak cerrahi eksizyon yapıldığı ve adjuvan tedavi olarak kemoterapi ve/veya radyoterapi kullanıldığı görülmektedir. Adrenal kanama da, nöroblastomun bilinen bir komplikasyonu olmakla

birlikte akut ve yaşamı tehdit eden abdominal hemoraji acil girişim gerektiren ve sık karşılaşılmayan bir klinik durumdur. Akut retroperitoneal kanama kendisini ağır anemi ve şok ile belli edebilmekte ve acil medikal ve cerrahi girişim gerektirmektedir.

Diğer tümörler

Yukarıda anlatılan tümörler dışında süt çocukluğu döneminde görülen ve yerleşim yeri veya yaptığı bası nedeniyle onkolojik acil bir durum meydana getiren çeşitli benign ve malign tümörler de bulunmaktadır. Konjenital mezoblastik nefroma erken süt çocukluğu döneminde en sık rastlanan renal tümör olup büyük kitleler perinatal dönemde yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir. Literatürde solunum yollarının üst kısmında, mediastende veya göğüs duvarında bası etkisi oluşturarak ciddi solunum sıkıntısına neden olan kistik higroma, tiroglossal kanal kisti, göğüs duvarı hamartomu, konjenital pulmoner malformasyon, mediastinal lenfanjiyom vakaları bildirilmiştir. Yine, 3 aylık bir bebeğin herniasyon bulgularıyla acil operasyona alındığı ve büyük bir koroid pleksus papillomunun rezeke edildiği belirtilmektedir.

Kaynaklar

1. Azizkhan RG, Haase GM, Applebaum H, Dillon PW, et al. Diagnosis, management, and outcome of cervicofacial teratomas in neonates: a Childrens Cancer Group study. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 312-316.
2. Cohen MM. Hemangiomas: Their uses and abuses. *Am. J. Med. Genet.* 2007; 143: 235–240.
3. Forrest AW, Carr SJ, Beckenham EJ. A middle ear teratoma causing acute airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; 25: 183-189.
4. Haller JA, Shermeta DW, Donahoo JS, et al. Life-threatening respiratory distress from mediastinal masses in infants. *Ann Thorac Surg* 1975; 19: 365-370.
5. Haut C. Oncological emergencies in the pediatric intensive care unit. *AACN Clinical Issues* 2005; 16: 232-245.
6. Hsu LL, Evans AE, D'Angio GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4S: criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 521-528.
7. Hullett BJ, Shine NP, Chambers NA. Airway management of three cases of congenital cervical teratoma. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 794-798.
8. Illescas FF, Williams RL. Neonatal neuroblastoma presenting with respiratory distress. *J Can Assoc Radiol* 1984; 35: 310-312.

9. Ishaq M, Minhas MR, Hamid M, et al. Management of compromised airway due to unusual presentation of cystic hygroma. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 135-137.
10. Kanawaku Y, Funayama M, Sakai J, et al. Sudden infant death: Lingual thyroglossal duct cyst versus environmental factors. *Forensic Science International* 2006; 156: 158-160.
11. Kim JM, Cheong JH, Bak KH, et al. Congenital supratentorial hemangioblastoma as an unusual cause of simultaneous supra- and infratentorial intracranial hemorrhage: case report. *J Neurooncol* 2006; 77: 59-63.
12. Kim CH, Kim YH, Cho MK, et al. A case of fetal congenital mesoblastic nephroma with oligohydramnios. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 357-361.
13. Kuroiwa M, Suzuki N, Takahashi A, et al. Life-threatening mediastinal teratoma in a neonate. *Pediatr Surg Int* 2001; 17: 235-238.
14. Lee EW, Applebaum H. Abdominal expansion as a bridging technique in stage IV-S neuroblastoma with massive hepatomegaly. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1470-1471.
15. Mogilner JG, Fonseca J, Davies MR. Life-threatening respiratory distress caused by a mediastinal teratoma in a newborn. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1519-1520.
16. Meersman A, Wojciechowski M, Vaneerdegew W, et al. Acute retroperitoneal hemorrhage and shock as presenting signs of neuroblastoma in an infant. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24: 37-38.
17. Moore SW, Satgé D, Sasco AJ, et al. The epidemiology of neonatal tumours. Report of an international working group. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 509-519.
18. Pacht M, Elmalik K, Cohen M, et al. Ruptured splenic cavernous hemangioma in a neonate. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 407-409.
19. Picht T, Jansons J, van Baalen A, et al. Infant with unusually large choroid plexus papilloma undergoing emergency surgery. Case report with special emphasis on the surgical strategy. *Pediatr Neurosurg* 2006; 42: 116-121.
20. Robertson JM, Fee HJ, Mulder DG. Mediastinal teratoma causing life-threatening hemoptysis. Its occurrence in an infant. *Am J Dis Child* 1981; 135: 148-150.
21. Roganovic J. Superior mediastinal syndrome in an infant caused by mediastinal teratoma: case report. *Tumor* 2006; 92: 462-464.
22. Smirniotopoulos JG, Chiecci MV. Teratomas, dermoids and epidermoids of the head and neck. *Radiographics* 1995; 15: 1437-1455.
23. Tamura T, Yamataka A, Okazaki T, et al. Management of a prenatally diagnosed huge teratoma arising from the soft palate. *Asian J Surg* 2006; 29: 212-215.
24. Taori K, Jawale R, Sanyal R, et al. Intrapericardial teratoma diagnosed on CT. *J Thorac Imaging* 2007; 22: 185-187.

25. Shanmugam G, MacArthur K, Pollock JC. Congenital lung malformations--antenatal and postnatal evaluation and management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 45-52.
26. Upadhyaya M, Jaffar Sajwany M, Tomas-Smigura E. Recurrent immature mediastinal teratoma with life-threatening respiratory distress in a neonate. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 403-406.
27. Weitzman S, Grant R. Neonatal oncology: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Semin Perinatol* 1997; 21: 102-111.

TORAKAL ACİLLER

Ali Varan*

Torakal kitleler büyük boyutlara ulaşarak, ana damarlara ve/veya trakeaya bası yaparak acil müdahale gerektiren durumlara yol açabilirler. Ayrıca malign hastalıkların plevral, perikardiyal tutulumları da zaman zaman hayatı tehdit edici sorunlara neden olabilir. Aşağıda torakal acillere değinilecektir.

Vena kava superior sendromu (VKSS) ve superior mediastinal sendrom

Vena kava superiorun basıya uğraması, trombozu veya obstrüksiyonunun yol açtığı bulgular vena kava superior sendromu olarak isimlendirilir. Trakeaya olan basıya ise superior mediastinal sendrom denir.

Etiyoloji

ALL, AML, Hodgkin veya Hodgkin dışı lenfoma (HDL), nöroblastom, germ hücreli tümörler ve torakal kaynaklı sarkomlar veya metastazlar, VKSS veya superior mediastinal sendromdan sorumlu malign hastalıklardır. En sık HDL bu sendromlara yol açar. Bunun yanı sıra kanserli hastalarda görülen trombozlar veya malign hastalıkların vena kava superioru infiltre ederek obstrüksiyona yol açması da diğer nedenler arasındadır.

Patofizyoloji

Vena kavaya bası venöz staza yol açar, kalbe dönüşte zorlanan kan baş-boyunda ödeme, hipoksiye ve hatta kafa içi basınç artışına yol açar. Trakeaya veya ana bronşlara bası ise solunum sıkıntısı, hipoksiye yol açar.

Klinik Bulgular

Öksürük, dispne, disfaji, ortopne, hışıltılı solunum (wheezing), fasyal ödem, göğüs ağrısı, plevral, perikardiyal efüzyondur.

Sentral venöz stazın yol açtığı karbondioksit retansiyonu anksiyete, konfüzyon, letarji, başağrısına yol açar. Venöz göllenmeye bağlı pelerin tarzı ödem, pletore, siyanoz, hışıltı ve stridor görülebilir. Çocuklarda bulguların ortaya çıkışı ve ilerlemesi erişkinlerin aksine hızlı ve birkaç günde olur.

* Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Pediatrik Onkoloji Ünitesi

Tanı

Yukarıdaki semptomları gösteren çocuklara hemen iki yönlü akciğer çekilme-
lidir. Grafide kitle, plevral efüzyon, trakeal deviasyona rastlanabilir. Torakal
tomografi kitle lokalizasyonu, trakeal kompresyonun derecesi ve normal ana-
tomide ki değişiklikleri daha doğru gösterir. Perikardiyal efüzyon şüphesinde
ekokardiyografi yapılmalıdır.

Kanserden şüpheleniliyorsa hızla doku tanısına gidilmesi arzu edilir. Ancak
bunun en az invazif girişimle yapılması tercih edilmelidir. Sedasyon veya
anestezi ani kardiyopulmoner arreste neden olur. Genel anestezi sırasında so-
lunum kas tonusu azalırken, abdominal kas tonusu artar. Diyafram hareketleri
kesilir bronşial kas tonusu gevşeyip akciğer volümü azalır. Trakeal entubas-
yon çoğu zaman mümkün olmaz veya entübe edilse bile büyük kitleden dolayı
hasta ekstübe edilemeyebilir.

Tanı mümkün olan en az invazif ve en az sedasyon kullanılarak yapılmalıdır.
Tam kan sayımı ve ardından kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. Periferik
yayma ve kemik iliğinde blastlar saptanıp tanı konulabilir. Eğer efüzyon varsa
torasentez veya perikardiyosentez ile tanı yoluna gidilmelidir. Lokal anestezi
ile varsa periferik lenf nodu biyopsisi alınabilir. Yine tanı konulamıyorsa hızlı
ve daha az invazif bir işlem olan mediastinoskopi ile biyopsi alınmalıdır. Tanı
için girişimsel radyolojik yöntemlerde kullanılabilir. Lokal anestezi yapıldık-
tan sonra ultrasonografi veya tomografi yardımı ile “tru cut” biyopsi alınarak
hızlı ve tedavide aksamaya yol açmadan komplikasyonları az bir yöntemle
tanı konabilmektedir.

Tedavi

Acil tedavide oksijen verilmeli, hasta uygun pozisyona getirilmelidir. Kalp
yetmezliğini önlemek için sıvı kısıtlaması yapılmalı, sıvı yüklenmesi durum-
larında furosemid verilmelidir. Hasta çok yakın monitorize edilmelidir. Ödemi
azaltmak ve kitleyi küçültüp hastayı stabilize etmek için prednizolon 2 mg/kg/
gün dozunda başlanmalıdır. Hastanın solunum sıkıntısı ileri derecede ise eğer
bulunabiliyorsa “nitrogen mustard” (hardal gazı) (0.4 mg/kg 12 saat aralarla)
verilmelidir. Bu ilaç Türkiye’de bulunmadığından endikasyon konulduğunda
vinkristin 2 mg/m² intravenöz verilir.

Eski yıllarda tedavi yaklaşımı radyoterapi idi. HDL radyasyona duyarlı bir
tümör olup %80-90 vakada yanıt alınır. Fakat hastanın yoğun bakımdan rad-
yoterapi ünitesine transferi, her merkezde radyoterapi olmaması, radyoterapi
alanına kalbin girip, kardiyotoksiste gibi problemlerin gözlenmesi, küçük

bebeklerde radyoterapinin zorluğu ve uygulamada zaman zaman anestezi gerekmesi gibi kısıtlayıcı sorunları vardır. Radyoterapi sırasında tedaviye bağlı ödem gelişip hastalar prednizolon ihtiyacı duyabilmektedir.

VKSS olan hastalarda bazen tümör lizis sendromu, hiperlökositoz gibi ek problemler de olabilir. O nedenle tedavide steroid ve kemoterapi daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Kemoterapi olarak steroidlerin yanına vinkristin, siklofosfamid eklenmelidir. Kemoterapi ile küçülen tümörde, eğer önceden doku tanısına gidilmemişse tanı tartışmalarına yol açabilmektedir. Ancak hayatı tehdit eden durumlarda steroid ve solunumu rahatlatacak kadar kemoterapötik ajanlar verilmesi zorunludur. Eğer hastanın hipoksisi varsa oksijende verilmelidir. Hastanın kliniği stabil olduktan sonra tanı için elden gelen tüm çaba gösterilmelidir.

Eğer santral kateteri olan hastada VKSS gelişirse, yaygın venöz tromboemboli gelişmiş olabileceği unutulmamalıdır. Doppler US veya venografi ile tanı doğrulandıktan sonra kontrendikasyon yoksa trombolitik tedavi verilmelidir. Bu durumda katetere 4.400 U/kg ürokinaz hemen verilmeli ve 6-12 saatte bir tekrarlanmalıdır. Her altı saatte bir 0.1-0.6 mg/kg dozunda doku plazminojen aktivatörü de etkilidir. Bu ajanlar kullanılırken hastanın koagülasyon durumu yakın monitorize edilmelidir. Trombolitik tedaviyi takiben hemen hastaya heparin tedavisi uygulanmalıdır.

Plevral ve perikardiyal efüzyon

Plevral efüzyonlar eksuda veya transuda vasfında olur. Malign hastalık tutulumu veya enfeksiyonlarda eksuda şeklindedir. Hipoproteinemi, kalp yetmezliği, sıvı yüklenmesi durumlarında veya torakal-abdominal tümörlere reaksiyon olarak transuda tarzında efüzyonlar gözlenir. Lenfatik obstruksiyonlarda ise sıvının karakteri şilözdür.

Klinik Bulgular

Efüzyonlarda dispne, ortopne, göğüs ağrısı ve öksürük görülür. Az orandaki efüzyonlar tesadüfen çekilen grafilerde tespit edilebilir. Asemptomatik, miktarı az efüzyonlara herhangi bir girişim gerekmezken; çok miktarda perikardiyal efüzyonlar tamponada yol açar.

Tanı için efüzyondan örnek alınmalıdır. Hastada tam kan sayımı, biyokimya, akciğer grafisi tetkikleri yapılmalı, yanı sıra efüzyondan yayma, protein, LDH ve kültür için örnek alınmalıdır. Bazı durumlarda immünolojik ve biyolojik belirteçlere bakılabilir.

Tedavi

Solunum sıkıntısı nedeni ile boşaltıcı torasentez yapılması gerekirse ardından hemen primer hastalık tedavisine de başlanmalıdır. Tedavi almayan hastalarda hızla sıvı tekrar birikir. Tekrarlayan torasentez veya parasentez, perkütan kateterler, plevral veya perikardiyal kaviteye sklerozan madde enjeksiyonu geçici yöntemler olup; öncelikli tedavi yaklaşımı değildir. Ancak düzelmeyen efüzyonlarda hastaya göre bu yaklaşımlarda düşünülebilir. Sklerozan olarak 20 ml serum fizyolojik içinde 500 veya 1000 mg tetrasiklin kullanılır. Bir başka sklerozan ajan talk olup her ikisinde de başarı oranı %90'lardadır. Plevral hastalık tutulumlarında intrakaviter sisplatin uygulanabilir. Bu durumda kavitedeki ilaç konsantrasyonu sistemik uygulamadan 40 kat daha yüksektir. Sklerozan enjeksiyonunun başarısız kaldığı nadir durumlarda plevrektomi veya perikardiyektomi yapılabilir. Bu uygulamanın mortalite ve morbiditesi yüksek olduğundan ancak dirençli metastatik hastalıklarda tercih edilmelidir.

Kardiyak tamponad

Lösemi veya lenfomalarda blastik infiltrasyon, radyasyona bağlı konstrüktif perikardit veya perikardiyal enfeksiyonlar kanserli hastalarda tamponad nedenleri arasındadır. Tromboembolik olaylarda nadir nedenler arasındadır. Buna rağmen kardiyak tamponadın kanserli hastalarda ilk bulgu olarak karşımıza çıkması çok nadirdir.

Yaklaşım

Yavaş sıvı toplanmasında perikard kompansementasyon göstererek çok miktarda sıvı toplandıktan sonra bulgu verir. Hızlı birikim ise ani dekompansementasyon bulguları verir. Öksürük, göğüs ağrısı, dispne, hıçkırık ve karın ağrısı klinik bulgulardandır. Fizik muayenede taşikardi, siyanoz, hipotansiyon, pulsus paradoxus gözlemlenebilir. Konstrüktif perikarditte frotman, diyastolik üfürüm ve atrial aritmiler gözlemlenebilir.

Laboratuvar bulguları

Telegkardiyorafide çadır görünümü, perikardiyal görüntüde anormallikler vardır. EKG'de düşük voltajlı QRS, ters T dalgası, atrial ve ventriküler değişkenlikler gözlenir. Ekokardiyografide efüzyon veya kalınlaşmış perikard vardır.

Tedavi

Kardiyak debiyi artırmak için pozisyon verilir, oksijen ve hidrasyon uygulanır. Diüretikler kontrendikedir. Kesin tedavi sıvının boşaltılmasıdır. Tekrar

birikebileceği için malign infiltrasyona bağlı tamponadda kemoterapi veya radyoterapi; enfeksiyon veya tromboembolik olaylara bağlı ise nedene yönelik tedavi yapılmalıdır. Konstrüktif perikarditte tedavilere yanıtız ise perikardiyotomi veya perikarda pencere açma gibi invazif işlemler uygulanabilir.

Masif hemoptizi

Masif hemoptizi bronkoalveolar sistemde tromboza ve solunum sıkıntısına neden olur. Çocukluk çağı kanserlerinde sık gözlenmez. İnvazif pulmoner aspergilloz masif kanamaya yol açar. Aspergillus bronşial damarlardan beslenen misetomlar oluşturur. Enflamasyona yanıt olarak artan beyaz küreler nekroza ve arteriyel perforasyon ve kanamaya neden olur.

Tedavi asfiksiyi önlemek ve kanamayı durdurmaştır.

Asfiksiyi önlemek için entübasyon gerekebilir. Trombositopeni veya koagülasyon bozuklukları düzeltilmelidir. Kanayan damarın transkateter veya intrabronşial yolla embolizasyonu yapılmalıdır. Aspergillus düşünüldüğünde antifungal tedavi başlanmalıdır. Bütün bu tedavilere rağmen nadiren başarı sağlanır. Bir çalışmada intrabronşial N-asetil sistein ve amfoterisin B verilmesinin faydalı olduğu belirtilmiştir.

Pnömotoraks ve pnömomediastinum

Malign hastalıklar çocukluk çağında çok nadiren tanıda pnömotoraks veya pnömomediastinum ile başvurur. Daha çok tedavi sırasında gelişen enfeksiyon, kemoterapiye bağlı şiddetli kusmalar, tekrarlayan veya metastatik hastalıklar, ösefageal perforasyon, radyasyona bağlı fibroz ve Langerhans hücreli histiyositozlarda görülür.

Öksürük, dispne, solunum seslerinde azalma, taşikardi, takipne, trakeal şift, subkütan amfizem bulgular arasındadır. Akciğer veya telekardiyografi çekilmelidir. Tansiyon pnömotoraks acil müdahale gerektiren bir durumdur.

Tedavisinde %100 oksijen uygulanmalı. Lezyon büyükse veya tansiyon pnömotoraks veya pnömomediastinum varsa hava boşaltılmalıdır. Göğüs tüpü takılması gerekebilir. Rekürens durumlarında plörodezi veya sklerozan madde enjeksiyonu yapılmalıdır. Altta yatan neden mutlaka tedavi edilip hasta stabilize edilmelidir.

Kaynaklar

1. Boyer MW, Moertel CL, Priest JR, et al. Use of intracavitary cisplatin for the treatment of childhood solid tumors in the chest or abdominal cavity. J Clin Oncol 1995; 13: 631-636.

2. Cheng S. Superior vena cava syndrome: A contemporary review of a historic disease. *Cardiology in Review* 2009; 17: 16-23.
3. Elli M, Dağdemir A. Torakal aciller. In: Özkan A (editör). *Pediyatrik Onkoloji*. (1. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitapları, 2009: 1243-1249.
4. Ingram L, Rivera G, Shapiro DDN. Superior vena cava syndrome associated with childhood malignancy: Analysis of 24 cases. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18: 476-481.
5. Neuman GC, Weingarten AE, Abramowitz RM, et al. The anesthetic management of the patient with an anterior mediastinal mass. *Anesthesiology* 1984; 60: 144-147.
6. Rheingold SR, Lange BJ. Oncologic emergencies. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. (5th edition). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 1202-1230.
7. Shapiro MJ, Albelda SM, Mayock RL, et al. Severe hemoptysis associated with pulmonary aspergilloma. *Chest* 1988; 94:1225-1231.
8. Vaitkus PT, Herrmann HC, LeWinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA* 1994; 272: 59-64.
9. Wan JF, Bezjak A. Superior vena cava syndrome. *Emerg Med Clin N Am* 2009; 27: 243-255.
10. Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: Diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med* 2008; 84: 418-427.
11. Zojer N, Ludwig H. Hematological emergencies. *Ann Oncol* 2007; 18: 145-48.

KANSERLİ ÇOCUKLARDA GASTROİNTESTİNAL VE ÜROGENİTAL SİSTEM ACİLLERİ

H. Ahmet Demir*, Bilgehan Yalçın**

Kanserli çocuk hastalarda yaşam hızları 2000’li yıllarda %80’lere ulaşmıştır. Bu hasta grubunda, tanıdan tedavi bitimine kadar geçen süreçte, herhangi bir zamanda hayati önemi olan acil bir sorunla karşılaşmak olasıdır. Bu sorunların bilinmesi, acil tanı ve tedavi yaklaşımlarının yapılması büyük önem taşımaktadır. Bu yazımızda görece sık görülen gastrointestinal ve ürogenital sistemin onkolojik acilleri üzerinde duracağız.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ACİLLERİ

Kanserli çocuklarda görülen gastrointestinal sistem acilleri (GİSA), her sağlıklı çocukta görülebilen nedenlere bağlı olabileceği gibi, sıklıkla birincil hastalığa veya hastalığın tedavisine bağlı gelişen yan etkiler veya toksisiteler nedeniyle gelişebilir. İmmün sistemi baskılanmış bir çocukta ösefajit, mide kanaması, tifilit, perirektal apse, hemorajik pankreatit, akut masif hepatomegali gibi sağlıklı çocuklarda beklenmeyen abdominal sorunlar gelişebilir. GİSA’da başta gelen semptom ağrıdır. Ancak diğer semptom ve bulgular, nedene bağlı olarak ateş, hipo/hipertansiyon, taşikardi, hematemez veya hematokezya, karın distansiyonu, ishal, kabızlık, gaz ve dışkı çıkaramama olarak sıralanabilir.

Kanserli hastalarda fizik muayenede periton irritasyonu bulgularının varlığı, ayakta direkt karın grafisinde “*pneumosis intestinalis*” bulgusunun bulunması özellikle cerrahi bir sorun olduğunu gösterir. Bu hastaların diğer önemli bir özelliği de, abdominal bulguların immün yetmezlik ve nötropeni nedeniyle, sağlıklı çocuklardan farklı olarak daha çok yaygın olmasıdır. Tipik klinik bulgular, laboratuvar ve radyolojik veriler elde olmasa da şüphelenilen olguları yakın izlemde tutmak gerekir. Nötropeni ve kortikosteroid kullanımının

* Pediatri Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Pediatrik Onkoloji Ünitesi

** Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Pediatrik Onkoloji Ünitesi

periton iritasyonu bulgularını maskeleyebileceği unutulmamalıdır. Ağız ve farinks mukozasının muayenesi ösefagus ve mide-bağırsak mukozası hakkında fikir vereceği için mutlaka yapılmalıdır. Perianal bölgenin kontrolü ve hasta nötropenik bile olsa tecrübeli bir hekim tarafından bir kez yapılmak kaydıyla rektal muayene, obstrüksiyon, serozit/apse tanımlamaları için yapılmalıdır.

Tam kan sayımı yanında serum elektrolitlerinin görülmesi gerekir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle günümüzde tanısız parasentez veya periton lavajı pek kullanılmaz. Obstrüksiyon, “*pneumosis intestinalis*” ve karın içinde serbest hava gibi patolojilerin değerlendirilmesi için ayakta, yatarak ve sol yan düz grafilerinin çekilmesi gerekir. Ayrıca karın üst kadranda pnömonin de ayırt edilmesi için akciğer grafisi çekilmelidir. Bağırsakların değerlendirilmesi, asit varlığı, varsa kitle ve özelliklerinin değerlendirilmesi için abdominal ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik yöntemler de kullanılabilir.

Kanama

Kanserli çocuklarda ösefagustan, üst ve/veya alt gastrointestinal sistemden kaynaklanan kanamalar görülebilir ve ciddi bir belirti sayılmalıdır. Kanama, trombositopeni, koagülopati, mukoza ülserleri, anormal damarlanma nedeniyle; obstrüksiyon tümör veya apse nedeniyle bağırsak lümeninin basıya uğraması veya nekroz nedeniyle gelişebilir. Hastalarda enflamasyon yanıtı ve yara iyileşmesi de yetersiz olabilir. Kanserli hastalarda görülen gastrointestinal sistem kanamalarının %12-17’si tümör kaynaklıdır. En sık görülen gastrointestinal sistem kanama nedeni hemorajik gastrittir. Peptik ülser ise diğer bir önemli kanama nedenidir. Kanserli çocuklarda küçük yüzeyel mukoza ülserleri de nadir değildir.

Ösefagus kanamaları varislerden kaynaklanmakta olup portal vene bası yapan dirençli karın içi kitleler, portal hipertansiyon, kronik viral hepatitlere ve Langerhans hücreli histiositoza bağlı olabilir. Ösefagus kanamalarını, eşlik eden trombositopeni, pıhtılaşma bozuklukları ve sepsis arttırabilir. Kanamanın düzeyine göre tedavide gastrik lavaj, sistemik vazopressin infüzyonu, endoskopik varis ligasyonu veya skleroterapi, balon tamponad uygulaması ve son aşama olarak splenorenal şant operasyonu gibi uygulamalar yapılır.

Üst GİS kanamalarından sıklıkla gastrik ve duodenal ülserler sorumludur. Burun kanaması veya oral mukozit sonrası olan kanamaların yutulması sonrasında hastalarda hematemez veya melena görülebilir. Bu nedenle hastanın iyi muayene edilmesi ve sorgulanması gerekir. Diğer bir kanama nedeni de

kemoterapiye bağlı kusmalar sonrası görülebilen Mallory-Weiss yırtıklarıdır. Üst GİS kanamalarının tıbbi tedavisinde H_2 blokerleri, proton pompası inhibitörleri kullanılması ve lavaj yapılması yanında trombositopeni ve pıhtılaşma bozukluklarının düzeltilmesi gerekir.

Gastrik ve duodenal ülserler (stres ülserleri, Cushing ülseri) sıklıkla yüksek dozda steroid alanlar, artmış kafa içi basınçlı beyin tümörlü hastalar ve yüksek dozda radyoterapi alan vakalarda görülmektedir. Bu hastalarda antiasitler, H_2 reseptör inhibitörleri veya proton pompa inhibitörleri profilaktik olarak kullanılmalıdır.

Alt GİS kanamaları sıklıkla enfeksiyonlara (*Clostridium difficile*, *Cryptosporidium*, mantarlar), tifilite, invajinasyona, hemoroid ve anal bölge çatlaklarına bağlı olarak gelişir. Çocuklarda çoğu zaman birden fazla neden bir arada olabilir. Tedavi nedene yönelik olarak planlanmalıdır.

Gastrointestinal sistemde obstrüksiyon ve perforasyon

Çocuklarda nadir olsa da gastrointestinal sistem obstrüksiyonu, Hodgkin-dışı lenfoma, rabdomiyosarkom, kolorektal kanser, Wilms tümörü veya tümör metastazlarına bağlı olarak gelişebilir. Diğer bir neden de önceden geçirilmiş laparotomilere bağlı olarak gelişen adezyonlardır.

İnvajinasyon, idiyopatik veya altta başlatıcı bir nedene ("leading point") bağlı olarak gelişir. İki yaş altındakilerin hemen hepsinde idiyopatik invajinasyon görülür. Yaş arttıkça altta başlatıcı bir neden olasılığı da artar. İdiyopatik invajinasyon için genellikle standart yaklaşım baryum veya hava ile redüksiyondur. Büyük çocuklarda durum daha dikkatli değerlendirilmelidir. Çünkü lenfoma gibi bir başlatıcı neden söz konusu olabilir.

Abdomen kökenli Burkitt lenfoma vakalarının %17.5- 25'inin intestinal obstrüksiyon ile başvurduğu bildirilmiştir. Bu vakalarda obstrüksiyon nedeni tümör basısı veya lümen içi küçük tümör odağına bağlı gelişen invajinasyondur. İntestinal obstrüksiyonla gelen vakaların erken tanı aldığı ve tam rezeksiyon şansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu vakalarda gelişen invajinasyonun bir özelliği, ortalanca yaştan bu hastalarda 10 yıl olmasına karşın idiyopatik vakalarda 3 yıl olmasıdır. Bu bağlamda invajinasyonla başvuran büyük çocuklarda tanısal çalışmaların acilen yapılması ve lenfomanın akılda tutulması önem taşımaktadır.

Adjuvan kemoterapi verilen veya daha önce abdominal cerrahi geçiren çocuklarda bağırsak obstrüksiyonu vinka alkaloidleri veya narkotiklere bağlı

paralitik ileus yanında adhezyonlar, striktürler ya da invajinasyona bağlı gelişebilir. Presakral teratomlar veya pelvik sarkomlar da bası yaparak rektumu tıkayabilir.

İnce bağırsakta invajinasyon genellikle cerrahi sonrası 2 hafta içinde, adezyonlar ise daha sonraki dönemlerde görülür. Bağırsak obstrüksiyonu radyoterapiye bağlı zedelenmelerde de görülebilir ve tipik olarak 6-24 ay sonrasında görülür.

Perforasyon, bir nedenle oluşan obstrüksiyonun erken tedavi edilmemesi, birincil tümöre sekonder erozyon, ülser veya gastrit gibi nedenlere bağlı olarak görülebilir. Karın içi Burkitt lenfomalarında tanı anında, tedavi sırasında (özellikle steroid sonrası) ve bağırsak duvarına olan infiltrasyonun gerilemesi sırasında perforasyon görülebilir; bu vakalarda özellikle hastalık ve tedaviye bağlı immün sistem baskılanması nedeniyle prognoz oldukça kötüdür. Bu nedenlerle bu vakaların yakın takibi ve erken tedavisi aciliyet taşır. Septik komplikasyonların önlenmesi için perforasyonun erken tanısı, nütrisyon desteğinin sağlanması, anastomozda sızıntıların önlenmesi için basamaklı cerrahi rezeksiyon yapılması önerilir.

Tifilit (nötropenik enterokolit)

Tifilit ya da diğer adıyla nötropenik enterokolit, değişik düzeylerde nekroz ve enfeksiyonun eşlik ettiği, başta terminal ileum, çekum ve çevre dokular olmak üzere kolon duvarının tam kat enflamasyonu olarak tanımlanabilir. İlk kez 1930'da akut lösemili çocukların otopsilerinde ileo-çekal bölgenin nekrotizan enflamasyonu ile seyreden tablo olarak tanımlanmıştır.

Özellikle tedavilerin indüksiyon dönemlerinde, bağışıklığı baskılanmış hastada, kullanılan kemoterapötik ajanların yatkınlık yarattığı bir durum olup kanser nedeniyle kemoterapi alan çocukların yaklaşık %10'unda görülebildiği, perforasyon ve sepsise bağlı olarak mortalite oranının %45'e ulaşabildiği bildirilmiştir. En sık suçlanan kemoterapi ilaçları sitarabin, daunorubisin, metotreksat, vinkristin, doksorubisin ve paklitakseldir. Kortikosteroidler de tifilit gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu olabilir. Bağışıklık sisteminde baskılanma, yara iyileşmesinde bozulma ve florada aşırı çoğalma mikroorganizmaların invazyonunu artırır. Bağırsak mukozasının doğrudan lösemik infiltrasyonu veya lenfoma tutulumu da doğrudan hasar yaratarak patolojik olayları başlatabilir.

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı kemoterapi ilaçlarına bağlı mukozit, lenfositik veya lösemik infiltrasyona ikincil mukoza hasarı ve nöt-

ropeniye bağı olarak hastanın savunma mekanizmalarındaki baskılanma gibi faktörler suçlanmaktadır. Özellikle çekum bölgesinde tutulum görülmesinin olası nedenleri ise bu bölgenin dolaşımının göreceli olarak az olması ve çap değişkenlik kabiliyetinin daha fazla olmasıdır. Mukoza bütünlüğünün bozulması ve nötropeni bakteriler ve/veya mantarların invazyonunu kolaylaştırır, endotoksinlerin de katkısı ile bağırsak duvarında enflamasyondan tam kalınlıkta enfarkt veya perforasyon gelişmesine kadar olaylar ilerleyebilir.

Tifilitte süperenfeksiyon olarak Gram negatif (*Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*) ve Gram pozitif (*Staphylococcus aureus*) bakterilerle, fungal (*Candida*) ve viral (sitomegalovirüs) ajanlar da görülmektedir. *Klostridium* grubu bakterilerin ürettiği birçok doku yıkıcı enzim mukoza hasarına önemli katkı yaratır. Patolojik incelemelerde mukoza veya tüm duvarda ödem, ülserler, fokal kanamalar, mukoza veya duvarda nekroz görülebilir.

Nötropenik kolitte hafif gastrointestinal bulgulardan, peritonit ve ölümcül sonuçlara varabilecek sepsise kadar geniş bir yelpazede klinik seyir olabilir. Yoğun kemoterapi sonrası nötropenik bir hastada yüksek ateş ve özellikle sağ alt kadranda ağrı olması şüphe oluşturmaktadır. Ayrıca karında distansiyon, bulantı, kusma ve kanlı ishal de görülebilir.

Ayırıcı tanıda akut apandisit, psödomembranöz enterokolit, kolon psödo-obstrüksiyonu, iskemik kolit, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve enfeksiyöz kolitler düşünülmelidir. Bulguların nötropeni tam gelişmeden, nötrofil sayısının düşüşü döneminde de gelişebileceği unutulmamalıdır. İştahsızlık, ishal ve kusma yanında fizik muayenede defans ve diğer periton iritasyon bulguları olması, ağız mukozasında mukozit görülmesi destekleyici belirti ve bulgudur. Bağırsak perforasyonu hipovolemik veya septik şoka yol açabilir.

Tifilit acil bir durum olup klinik bulguların hızla radyolojik yöntemlerle değerlendirilmesi gerekir. Tanısal çalışmalarda ayakta direkt karın grafisi, abdominal ultrasonografi ve abdominal bilgisayarlı tomografi önerilmektedir. Görüntülemelerde, genelde çekumda olmak üzere bağırsak duvarında hava ("pneumatosis intestinalis"), bağırsak duvarında kalınlaşma ve bağırsak çevresinde yumuşak doku bulguları saptanır. Klasik semptomlarla birlikte bağırsak duvar kalınlığının > 5 mm olmasının tifilit için tanısal olduğu belirtilmekte ve bağırsak duvar kalınlığı ile prognoz arasında doğrudan ilişki olduğu bildirilmektedir.

Tedavide bağırsak duvarının dinlendirilmesi gerekir. Nazogastrik drenaj sağlanmalı, total parenteral nütrisyon, sepsis ve enfeksiyonlara karşı geniş spekt-

rumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Nötropeni için G-CSF başlanmalı, varsa koagülopati düzeltilmelidir. Esansiyel bir aminoasit olan glutamin de mukozitin önlenmesinde kullanılabilmekte, pozitif nitrojen dengesi sağladığı için beslenmede destek ürün olarak da önerilmektedir. Antibiyotik olarak karbapenemlerden birinin monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir. Ancak hastada ishal ve antibiyotik kullanım öyküsü varsa sefepim veya seftazidime ek olarak metronidazolün kullanılması daha uygun olacaktır. Cerrahi, ancak medikal tedavilere rağmen kanama devam ederse diğer cerrahi gerektiren nedenler için veya gelişen komplikasyonlara yönelik olarak uygulanmalıdır.

Akut masif hepatomagali

Evre IVS nöroblastom hastalarında akciğerlere, böbreklere, gastrointestinal sisteme ve inferior vena kavaya bası yaparak fonksiyonel sorunlara yol açacak düzeyde hepatomegali gelişebilir. Bu durumda eğer solunum sıkıntısı yok ise hastalığın spontan veya tedavi ile gerilemesinin beklenmesi önerilirken, solunum sıkıntısı var ise kemoterapi ve/veya radyoterapi (doz: 450 cGy) önerilmektedir. Karın içi ve pelvisteki diğer organ ve yapıların radyoterapinin etkilerinden korunması gerekir. Cerrahi olarak karın boşluğunun genişletilmesi artık tercih edilen bir yaklaşımdır.

Pankreatit

L-asparaginaz veya kortikosteroid tedavisi verilen bir çocukta kusma ve karın ağrısı gelişirse akut pankreatit düşünülmelidir. Akut pankreatit, kortikosteroid ve L-asparaginaz gibi ilaçlara bağlı gelişebilirken, enfeksiyonlar (EBV, hepatit A), safra yolları hastalıkları, bazı metabolik bozukluklar (Reye sendromu, hiperkalsemi) ve nadir de olsa Henoch-Schönlein purpurası ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda da görülebilir. Artmış kafa içi basıncı olan kanserli çocuk hastalarda, karın ağrısı ve kusma yakınmaları geliştiği durumda ayırıcı tanıda pankreatit de akla gelmelidir.

Kanserli çocuk hastalarda L-asparaginaza bağlı olarak %5-18 oranında akut pankreatit geliştiği bildirilmiştir. Akut lösemili çocuklarda, L-asparaginazın planlanandan erken kesilmesinde, %39 oranında bu ilaca bağlı olarak gelişen akut pankreatitin sorumlu olduğu bilinmektedir.

Laboratuvar bulgularında serum pankreatik amilaz ve lipaz düzeylerinin artması tanıyı destekler. Ek olarak pankreasın ultrason ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenmesi gerekir. Hastada ileus veya inatçı kusmaların olmaması halinde nazogastrik tüp takılması ve 'pankreasın dinlendirilmesi'nin yararı

tartışmalıdır. Sıvı kayıplarının yerine konulması, gerekiyorsa parenteral beslenmeye geçilmesi, geniş spektrumlu antibiyotik başlanması önerilmektedir. Ayrıca oktreotid tedavisinin de (5 µg/kg/gün, 2 dozda) hemorajik pankreatitin düzelmesine yardım edip olası komplikasyonların gelişmesini önleyebildiği bildirilmiştir. Hastanın durumu yanında takip ultrason veya BT incelemelerinde pankreasın durumuna göre cerrahi müdahale gerekebilir. Pankreatit geç dönemde psödokiste de dönüşebilir.

ÜROGENİTAL SİSTEM ACİLLERİ

Tümörün kendisi üriner sistemi infiltre edebileceği ya da obstrüksiyona veya renal ven trombozuna neden olabileceği gibi tedavilere ikincil olarak hemorajik sistit gibi komplikasyonlar da görülebilir. Akut böbrek yetmezliği ve hipertansiyon da birincil veya ikincil nedenlere bağlı olabilir.

Böbreği ilgilendiren aciller

Kanserli çocuk hastalarda, tanı anında ve/veya tedavi sırasında birincil hastalık, uygulanan kemoterapiye bağlı kusma, ishal, ağızdan beslenme azlığı, şok gibi nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında bozulmalar görülebilir. Hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki etkilenme, oligo-anüriden akut böbrek yetmezliğine gidecek şekilde değişkenlik gösterebilir. Oligüri veya anüri ile gelen bir çocukta öncelikle olayın prerenal, renal veya postrenal olup olmadığı anlaşılmalıdır. Kemoterapiye başlamadan önce, özellikle nefrotoksik oldukları bilinen sisplatin, ifosfamid, karboplatin, siklofosfamid gibi ilaçlardan önce hastaların kreatinin klirensi dahil tüm böbrek fonksiyonlarının normal olduğu görülmelidir. Tedavi sırasında da aralıklı olarak böbrek fonksiyonları incelenmeli ve idrar çıkartımı yakın takip edilmelidir.

İdrar çıkartımında azalma veya hiç idrar çıkaramama olarak tanımlanan oligo-anüri durumu, kemoterapiye bağlı kusma, ishal, beslenme azlığı ve septik şok gibi birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Oligo-anüri veya akut böbrek yetmezliği olduğunda sorunun prerenal, renal ve postrenal oluşuna göre tedavi yaklaşımları gerekir.

Wilms tümörü gibi birincil böbrek tümörleri yanında lenfoma, lösemi, nöroblastom gibi tümörler tarafından böbreğin ikincil olarak infiltre edilmesi böbrek fonksiyonlarını bozabilir. Nadiren de renal arter, renal veya ekstrarenal bir tümör tarafından baskıya uğrayabilir.

Mesaneinin rabdomiyosarkom gibi birincil tümörleri de postrenal böbrek yetmezliğine yol açabilir. Ayrıca retroperitoneal sarkom ve lenfomalar, pelvik

germ hücreli tümörler, over kökenli tümörler ve nöroblastomlar, mesaneye, üretra veya üreterlere bası yaparak postrenal böbrek yetmezliğine yol açabilirler. Hemorajik sistit sonucu mesanede oluşan pıhtı da üreter çıkışlarında veya mesane çıkışında tıkanıklığa yol açarak postrenal böbrek yetmezliğine yol açabilir.

Prerenal yetmezlikte sıvı yüklenmesi oligüriyi süratle düzeltebilir. Postrenal yetmezlikte sıvı yüklemesinden kaçınılmalıdır. Kitle basısına bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu ile gelen hastalar, cerrahi açıdan değerlendirilmeli, cerrahi için uygun değil iseler kemoterapi vermeyi mümkün hale getirecek şekilde idrar çıkışını sağlayacak girişimler uygulanmalıdır. Çoğu obstrüktif üropati vakasında perkütan üreterostomi, nefrostomi veya üreter stentleri ile sorun rahatlatılabilir. Asıl olarak, soruna neden olan tümörün kemoterapi, cerrahi ve/veya radyoterapi ile tedavisinin biran önce başlanması obstrüksiyonu ortadan kaldırır.

Hipertansiyon

Hipertansiyon, sistolik veya diyastolik kan basınçlarının yaş, cinsiyet ve boya göre normal değerlerin 95. persentilin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Belirti ve bulgular arasında baş ağrısı, huzursuzluk, halsizlik, konfüzyon, nöbet ve koma sayılabilir. Çocukluk çağı kanserlerinden, nöroblastom, Wilms tümörü, feokromositoma, teratom, abdomen kökenli lenfomalar ve intrakraniyal tümörlere bağlı olarak hipertansiyon görülebilir.

Hipertansiyon, renal arter veya renal parankime bası sonucu renin üretimi veya birincil tümörün renin veya katekolaminleri üretmesi sonucunda paraneoplastik olarak da gelişebilir. İntrakranial tümörlerde ise Cushing üçlemesi olarak bilinen, kafa içi basınç artışına bağlı olarak bradikardi, solunum baskılanması ile birlikte hipertansiyon görülebilir. Diğer hipertansiyon nedenleri olarak, kortikosteroidler ve siklosporin-A kullanımı da sayılabilir. Bu hastalarda hipertansiyonun kesin tedavisi birincil hastalığın tedavisine bağlı olup, birincil hastalığın tedavi sürecinde hastalara uygun antihipertansif ilaçlar planlanmalıdır.

Hemorajik sistit

Hemorajik sistit, kanser tedavisi gören hastalarda önemli bir morbidite ve potansiyel mortalite nedenidir. Hemorajik sistit, mesanede ortaya çıkan enflamasyon ve kanama nedeniyle idrarda eritrosit ve lökosit varlığı ile birlikte,

hastalarda ağrılı idrar yapma (disüri), sık idrar yapma isteği ve acil işeme hissinin eşlik ettiği tablo ile ortaya çıkar.

Hemorajik sistit, ifosfamid, siklofosfamid ve busulfan gibi alkilleyici ajanlara bağlı olarak görülebildiği gibi, immün sistemi baskılanmış bu hastalarda poliyomavirüs, adenovirüs veya sitomegalovirüs gibi enfeksiyonlara bağlı olarak da görülebilmektedir. Siklofosfamide bağlı hemorajik sistit %2-40 oranında görülmektedir. Kök hücre nakli yapılan hastalarda bu oran %7-68 arasında değişmektedir. Kök hücre nakli yapılan hastalardaki yüksek oranda tüm vücut ışınlamasının etkili olduğu bilinmektedir. Pelvise radyoterapi alan hastalarda mesane mukozasındaki hasara bağlı olarak da hemorajik sistit gelişebilmektedir.

Çocukluk çağında hemorajik sistitin en sık nedeni siklofosfamid olup karaciğerde metabolize edildikten sonra ortaya çıkan akroleinin mesane transisyonel mukozasında oluşturduğu soyulma, incelme ve enflamasyona bağlı olarak gelişir. Siklofosfamid tedavisi uygulanan hastalara mesane mukozasını koruma amacıyla, siklofosfamidle birlikte mesna (2-merkaptotetan sülfonat) verilmeli ve hiperhidrasyonla (3 l/m²/gün) birlikte diürez sağlanmalıdır. Ayrıca bu hastalarda dehidratasyon gelişmesi önlenmeli, kusma ve ishal durumunda hidrasyon sağlanarak nedene yönelik tedaviler hızla başlanmalıdır. Hemorajik sistit durumunda hastaların trombositopeni ve koagülasyon bozuklukları düzeltilmeli, kan transfüzyonu yapılmalı ve sürekli mesane yıkaması açısından çift lümenli sonda takılmalıdır. Ayrıca mesane spazmlarını önlemek için ağızdan beş yaş üstü çocuklara oksibutinin (5 mg, günde iki kez) veya baklofen (3 veya 5 mg, günde 3 kez) başlanabilir. Uygulanmakta olan kemoterapilere ve radyoterapiye ara verilmeli; hastada hematürinin devam etmesi durumunda endoskopi ile elektrokoagülasyon denenmelidir. Mesanede varsa pıhtı drenajından sonra, gümüş nitrat veya formalin ile skleroterapi (yaygın mukozal hasarlarda), hiperbarik oksijen tedavisi, ampirik intravezikal konjüge östrojen veya prostaglandin tedavileri de kullanılabilmektedir. Hemorajik sistitin kontrol edilemediği durumlarda, nefrostomi, sistektomi veya selektif internal iliak arter embolizasyonu gibi daha invazif girişimler de uygulanabilmektedir.

Kaynaklar

1. Ben Meir D, Inoue M, Gur U, et al. Urinary diversion in children with pelvic tumors. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1787-1790.
2. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: Prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 2001; 19: 756-761.

3. Cesaro S, Brugiolo A, Faraci M et al. Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from Italian association of pediatric hematology oncology. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 925-931.
4. Cheuk DK, Lee TL, Chiang AK, et al. Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int* 2007; 20: 73-81.
5. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 44-47.
6. Dietrich CF, Hermann S, Klein S, et al. Sonographic signs of neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1397-1402.
7. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: A EURO CARE Working Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3742-3751.
8. Gupta H, Davidoff AM, Pui Ch et al. Clinical implications and surgical management of intussusception in pediatric patients with Burkitt lymphoma. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 998-1001.
9. Goldberg SR, Godder K, Lanning DA. Successful treatment of a bowel perforation after chemotherapy for Burkitt lymphoma. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1-3.
10. Haut C. Typhilitis in the pediatric patient. *J Infusion Nursing* 2008; 31: 270-277.
11. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3333-3355.
12. Hsu LL, Evans AE, D'Angio GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4S: Criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 521-525.
13. Kaste SC, Rodriguez-Galindo C, Furman WL. Imaging Pediatric Oncologic Emergencies of the Abdomen. *AJR* 1999; 173: 729-736.
14. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, et al. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 162-167.
15. Maas MH, Cransberg K, van Grotel M, et al. Renin-induced hypertension in Wilms tumor patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 500-503.
16. Madre C, Orbach D, Baudouin V, et al. Hypertension in childhood cancer, a frequent complication of certain tumor sites. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 659-664.
17. McCarville MB, Thompson J, Li C, et al. Significance of appendiceal thickening in association with typhilitis in pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 245-249.
18. McCarville MB, Hoffer FA, Gingrich JR, et al. Imaging findings of hemorrhagic cystitis in pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 131-138.

19. Rheingold SR, Lange BJ. Oncologic emergencies. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (5th edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1208-1213.
20. Ross AJ 3rd, Siegel KR, Bell W, et al. Massive gastrointestinal hemorrhage in children with posterior fossa tumors. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 633-636.
21. Rossi R, Kleta R, Ehrich JHH. Renal involvement in children with malignancies. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 153-162.
22. Sahu S, Saika S, Pai SK, et al. L-Asparaginase (Leunase) induced pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 533-538.
23. Silliman CC, Haase GM, Strain JD, et al. Indications for surgical intervention for gastrointestinal emergencies in children receiving chemotherapy. *Cancer* 1994; 74: 203-216.
24. Stillwell TJ, Benson RC. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis, a review of 100 patients. *Cancer* 1988; 61: 451-457.
25. Thomas CR, Carter IKA, Leslie WT, et al. Common emergencies in cancer medicine: hematologic and gastrointestinal syndromes. *J Natl Med Assoc* 1992; 84: 165-176.
26. Wayne ER, Campbell JB, Kosloske AM, et al. Intussusception in the older child-suspect lymphosarcoma. *J Pediatr Surg* 1976; 11: 789-794.
27. Wu SF, Chen AC, Peng CT, et al. Octreotide therapy in asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 824-828.
28. West NJ. Prevention and treatment of hemorrhagic cystitis. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 696-706.

ROMATOLOJİK ACİLLER

Yelda Bilginer*, Seza Özen**

Romatoloji, bazı disiplinlere oranla daha az acili olan bir branş olmasına rağmen; hızlı karar verilip, erken tedavi başlanması gereken durumlarla karşı karşıya kalındığında doğru yaklaşım hayat kurtarıcı olmaktadır. Çocukların bir polikliniğe en sık baş başvurma nedenlerinden birinin romatizmal yakınmalar olduğu düşünülürse bu daha da önem kazanmaktadır. Ayrıca enflamatuvar hastalığın hızlı kontrol altına alınması hasar gelişimini de önlemektedir. Pediatrik romatolojideki aciller:

- Enfeksiyonlar
- Vasküler komplikasyonlar
- Çoklu organ yetmezlikleri
- İlaç toksisiteleri şeklinde görülebilir.

Romatolojik hastalık düşündürülen bulguları olan çocuklardan iyi öykü alınmalı, ayrıntılı bir fizik muayene ve klinik inceleme yapılmalıdır. Romatolojik hastalıkların genel karakterine uyan şekilde pek çok organ sistemi etkilenebilmektedir. Bu derlemede en sık görülen komplikasyonlara çocuk hekimlerinin dikkatlerini çekmek amaçlanmıştır.

Makrofaj aktivasyon sendromu

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) romatolojik hastalıkların seyrinde görülen ikincil hemafagositik bir lenfositosisidir. En sık sistemik juvenil idiyopatik artritle (JİA) birlikte görülmekle birlikte sistemik lupus eritematosus (SLE), Kawasaki hastalığı gibi çocukluk çağı romatizmal hastalıklarında da görülmektedir. MAS, özellikle sistemik JİA'lı olgularda araya giren enfeksiyonlar ve tedavide yapılan önemli değişiklikler sonucunda, nedeni bilinmeyen bir şekilde, iyi farklılaşmış (differentiated) monositlerin aktivasyonu ve infiltrasyonu ile karakterize bir sendromdur.

* Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Pediatrik Nefroloji ve Romatoloji Ünitesi

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Pediatrik Nefroloji ve Romatoloji Ünitesi

MAS sistemik JİA olgularında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Sistemik JİA, tüm JİA olgularının %10-20'sini oluşturmalarına rağmen, mortalitenin üçte ikisi sistemik JİA'ya bağlıdır. İyi tanımlanmış tanısal kriterlerin olmaması nedeni ile MAS'ın gerçek insidansını belirlemek zordur. Literatürde yapılan çalışmalarda sistemik JİA'da sıklığı %6.7-%13 kadar yüksek olan değerler verilmiştir. MAS kızlarda ve erkeklerde eşit oranda ve her yaşta görülmektedir. Hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda izlenebilir. Genellikle hastalık aktivasyonu sırasında MAS görülmesine rağmen, remisyon sırasında da olgular bildirilmiştir.

Sistemik JİA'lı olgularda MAS'ı tetikleyen birçok faktör bildirilmiştir.

Bunlar:

- Enfeksiyonlar (Ebstein-Barr virus, varicella, coxsackie, parvo virüs B19, hepatit A, salmonella, Pneumocytis carinii ve enterococcus)
- İlaçlar (aspirin, steroid dışı antienflamatuar ilaçlar, metotreksat, anakinra, altın tuzları, sulfasalazin, morniflummat)
- Refrakter sistemik JİA'lı olgularda yapılan otolog kök hücre transplantasyonu sonrasında.

Genetik olarak yatkın bir sistemik JİA'lı olguda bu faktörler MAS gelişimini tetiklemektedirler.

MAS patofizyolojisinde T lenfositlerin disregülasyonu ve sitokinlerin artmış üretimi söz konusudur. Son çalışmalar sistemik JİA hastalarında MAS gelişimi ile “natural killer” hücreleri, IL-18 ve perforin geninde polimorfizmler arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Sitokin fırtınası makrofajların anormal proliferasyonuna ve tüketim koagülopatisine yol açmaktadır.

Klinik ve laboratuvar bulgular

Genel durumda ani bozulma, dirençli ateş, ikter, hepatosplenomegali, lenfadenopati, değişen döküntüler ile birlikte aşağıdaki laboratuvar bulguları MAS'ın başlıca özelliklerini oluşturmaktadır:

- Pansitopeni,
- Eritrosit sedimentasyon hızında ani düşme,
- Karaciğer fonksiyonları testlerinde ve kan lipidlerinde ani yükselme,
- Koagülasyon testlerinde bozukluk (protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, fibrin yıkım ürünlerinde artma, fibrinogen düzeyinde azalma),

- Laktat dehidrogenaz düzeyinde artma,
- Düşük sodyum ve albümin düzeyi,
- Ferritin düzeyinde yükselme: Fagositik makrofajlar serum ferritininin önemli bir kaynağını oluşturmaktadır. Ferritin düzeyi ve tedaviye cevap arasında iyi bir korelasyonun bulunması da laboratuvar testi olarak ferritinin önemini artırmaktadır.

Ayrıca kemik iliği aspirasyonlarında iyi farklılaşmış monositlerde artış ve/veya hemofagositoz görülmesi tipiktir. Hastalarda purpura, kolay morarma ve mukozal kanama görülmektedir. Klinik kriterlerden santral sinir sistemi bulguları irritabilite, oryantasyon bozukluğu, letarji, baş ağrısı, konvülsiyon ve koma gibi çeşitli spektrumda gözlenebilmektedir. Ayrıca renal, pulmoner ve kardiyak tutulum da rapor edilmiştir.

MAS tanısı koymak zor olabilir çünkü belirti ve bulgular aktif sistemik JİA ile benzerdir. Ateş, hepatosplenomegali, anemi ve artmış transaminazlar hem aktif sistemik JİA'da hem de MAS'da görülmektedir.

Koagülopati MAS'ın karakteristik özelliği olarak tanımlansa da aktif sistemik JİA'da da görülmektedir. Ateş, MAS'da daha kalıcı olabilir. Döküntü basmakla solmayan peteşi, purpura tarzındadır. Ayırıcı tanıda önemli faktör beyaz küre ve trombosit sayısında ani düşüştür. Çözünebilir CD25 ve CD163 düzeyleri T hücre, makrofaj aktivasyonu ve ekspansiyonunu gösterdiğinden aktif sistemik hastalık ve MAS'ı ayırt etmede önemlidir.

Sistemik JİA izleyen her çocuk hekimi bu komplikasyonun %10 oranında gelişebileceğini akılda tutmalıdır. MAS için özgül tanısal kriterlerin geliştirilmesi önemlidir. Ravelli ve ark. sistemik JİA'da görülen MAS için öncül tanısal kriterleri yayımlamışlardır (Tablo I). MAS tanısı koymak için laboratuvar veya klinik kriterlerinden en az iki veya daha fazlasının olması anlamlı kabul edilmiş, kemik iliği aspirasyonu sadece şüpheli olgularda önerilmiştir. Buradaki en önemli problemlerden biri de aktif sistemik JİA'ların beyaz küre ve trombosit sayısının çok yüksek olması ve bunların kriterlerde belirtilen değerlerin altına düşmesini beklemenin tanıda gecikmeye yol açabileceğidir. MAS tanısı koymada yardımcı olmakla birlikte tanısal güçlükleri tamamen ortadan kaldırmadığından, bu tanısal kriterlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Tedavi

Yaşamı tehdit eden bu klinik tabloda tedaviye hemen karar vermeli ve başlanmalıdır. Tedavi seçeneklerinin başında da intravenöz yüksek doz steroid

Tablo I. Sistemik juvenil idiyopatik artrit sırasında görülen makrofaj aktivasyon sendromu öncül tanı kriterleri

Laboratuvar Kriterleri

- 1- Trombosit sayısında azalma ($\leq 262.000/\text{mm}^3$)
- 2- Aspartat aminotransferaz düzeyinde yükselme ($> 59 \text{ U/l}$)
- 3- Beyaz küre sayısında azalma ($\leq 4.000/\text{mm}^3$)
- 4- Hipofibrinojenemi

Klinik kriterler

- 1- Santral sinir sistemi disfonksiyonu
- 2- Hemoraji
- 3- Hepatomegali

Histopatolojik kriterler

- Kemik iliği aspirasyonunda makrofaj hemofagositozunun gösterilmesi

Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 2005; 146: 598-604.'den modifiye edilmiştir.

tedavisi gelmektedir. MAS'lı olguların yaklaşık yarısının tek başına steroidlerle başarılı bir şekilde tedavi edildiği gösterilmiştir. İkincil ilaçlar ise siklosporin A, etoposid ve intravenöz immünglobulindir. Diğer bir yaklaşım ise bolus metilprednizolon ile tedaviye başlayıp, steroide cevap yeterli değilse, hastanın kliniğinde kötüleşme varsa veya çoklu organ tutulumu varsa öncelikle siklosporinin tedaviye eklenmesidir. Siklosporin A şiddetli veya kortikosteroide dirençli MAS olgularında etkili bulunmuştur. MAS'lı olgularda TNF- α düzeyinin yüksek saptanması nedeni ile bu sitokin hastalığın patogeneğinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bazı dirençli olgularda bir anti-TNF- α olan etanercept kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Romatolojik hastalıklardaki MAS enfeksiyonla veya ilaçla tetiklenebileceğinden, bu olgularda enfeksiyon tedavi edilmeli veya ilaç kesilmelidir.

Prognoz

MAS ölümcül olabilir. İki pediatrik seride mortalite %8-22 olarak rapor edilmiştir. Tanıda gecikme, şiddetli multiorgan tutulumu, ağır nötropeni ve koagulopati, SSS tutulumu kötü prognozla ilişkilidir.

MAS erken dönemde tanı konulmaz ve tedaviye başlanmazsa yaşamı ciddi şekilde tehdit eden bir tablodur.

Akut artrit

Akut artrit ile gelen bir çocuğu değerlendirirken birçok hastalığın başlangıçta benzer bulgularla ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Hastaya tanı koymak ancak takiplerinde mümkün olabilir. Ancak akut monoartrit acil bir tıbbi

durum olarak kabul edilmelidir (Tablo II). Bu hastalarda eşlik eden klinik bulgulara göz önüne alındığında (ani başlangıçlı şiddetli eklem şişliği, ısı artışı ve hassasiyet) septik artrit düşünülüyorsa mutlaka sinovyal sıvı aspire edilerek incelenmeli ve kültür için örnek ayrılmalıdır. Septik artrit hızla tedavi edilmezse eklemlerde ağır harabiyete ve işlev kaybına neden olur. En sık etken *Staphylococcus aureus*'tur. Ancak herhangi bir nedenle immün sistemi baskılanmış olanlarda Gram negatif organizmalar olmak üzere birçok patojen üretilebilir. En az 6 hafta parenteral antibiyotiklerle tedavi edilmeli ve drenaj uygulanmalıdır.

Servikal dislokasyon

JİA'lı hastalarda servikal vertebra tutulumu muayenede dikkat edilmesi gereken durumlardan biridir. Gerekirse servikal grafiler ile bu tutulumun ciddiyeti değerlendirilmeli ve gereğinde tedavi ortopedist ile birlikte planlanmalıdır. Bu hastalarda cerrahi girişimler sırasında boyun traksiyonu veya beden eğitimi derslerinde "takla atma" hareketleri sırasında ani ölümler bildirildiğinden; bu konu özellikle dikkate alınmalıdır.

Kardiyovasküler sistem

Romatolojik hastalığı olan çocuklarda kardiyak tutulum perikard, miyokard, valvüler yapılar, koroner arterler ve ileti sistemi tutulumu şeklinde görülebilir.

Perikardit ve perikardiyal tamponad

Çocukluk çağı romatolojik hastalıkları arasında perikardit en sık JİA, SLE veya Kawasaki hastalığında görülür. Genellikle asemptomatiktir, ekokardiyografi ile tanı konur. Semptomatik olgular pozisyonel substernal göğüs ağrısı, irritabilite, nefes darlığı gibi bulgularla başvurabilir.

Tablo II. Akut monoartrit yapan durumlar

Erken romatizmal hastalık
Oligoartiküler JİA
Seronegatif spondiloartropati
Enfeksiyon ilişkili artrit
Septik artrit
Reaktif artrit
Malignite
Lösemi
Nöroblastom
Hemofili
Travma

JİA: Juvenil idiyopatik artrit

Perikardit pediatrik SLE hastalarında en sık görülen kardiyak komplikasyondur. Hafif perikarditte nadiren tedaviye gerek duyulmaktadır. Perikardiyal efüzyonu olan vakaların %4'ünde tamponad gelişebilmektedir. Miyokardit veya iskemiye ikincil kalp yetmezliğinden ayırt edilmelidir. Perikardiyal tutulum özellikle sistemik JİA'lı olgularda %8-42 oranında görülmektedir.

Tamponad gelişmişse perikardiyosentez yapılmalı, etkili olmazsa acil perikardiyotomi gerekli olabilmektedir. Komplike olmayan efüzyonlarda indometasin (2-4 mg/kg/gün, 5-7 gün) veya prednizon (1-2 mg/kg/gün, 2-3 hafta) ile tedavi faydalı olabilir.

Koroner tutulum

Çocuklarda koroner iskemi, arterit, enfarkt, anevrizma ve miyokardit saptandığında akla romatolojik hastalıklardan Kawasaki hastalığı, SLE, polyarteritis nodosa (PAN), Wegener granülatozu, sarkoidoz ve primer antifosfolipid sendromu akla gelmelidir.

Kawasaki hastalığı batı ülkelerinde edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir. Kawasaki hastalığı olan çocukların %20'sinde koroner arter lezyonları gelişmekte ve bunlar %0.5-2 oranında ölümle sonuçlanmaktadır. Dev anevrizması (> 8mm) olanlar daha fazla risk altındadırlar. Koroner tromboz, stenoz veya anevrizma rüptürüne bağlı ölümler daha çok iyileşme döneminde görülürken, akut evrede miyokardit ve aritmiye bağlı ölümler izlenmektedir. Tek doz 2 g/kg/gün İVİG ile koroner arter anevrizması görülme olasılığı oldukça azalmıştır. Yüksek doz aspirin (60-80 mg/kg/gün) ile tedaviye başlanmakta, ateş düştükten ve akut faz reaksiyonu düzelmeye başladıktan sonra 3-5 mg/kg/gün düşük dozla devam edilmektedir.

Valvüler tutulum

Valvüler tutulum en sık SLE'de görülmektedir. Azalan sıklıkla mitral, aortik, pulmoner ve triküspit kapaklar tutulmaktadır.

Santral sinir sistemi tutulumu

Akut nörolojik bozulma özellikle SLE, Kawasaki hastalığı, primer SSS anjiyopatisi, nörosarkoidoz, PAN, Behçet hastalığı ve Henoch Schoenlein purpura (HSP) görülmektedir.

SLE'li hastalarda SSS tutulumu %20-35 olguda izlenmektedir. En sık konvülsiyon, psikoz, hipertansif ensefalopati görülmekle birlikte aseptik menen-

jit, kranial sinir tutulumu, intraserebral kanama, kortikal körlük ve transvers miyelit şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir; %10 olguda hastalar şiddetli baş ağrısı nedeni ile acile başvurmaktadırlar. Baş ağrısı enfeksiyon, SSS vaskuliti, pseudotümör serebri, hemoraji, görme bozukluklarına ikincil olabileceği gibi steroid, azathioprin, steroid dışı antienflamatuvar ilaçlar, hidroksiklorokin veya metotreksat gibi ilaçlara bağlı olabilir. SLE’de akut nörolojik bozuklukların tedavisinde antimikrobiyal, antikonvülzan, psikotropik ilaçların yanı sıra kan basıncı kontrolü de sağlanmalıdır. Hastanın altta yatan klinik durumuna göre intravenöz veya oral steroid, siklofosfamid veya plazmaferез tedavide düşünülebilir.

Kawasaki hastalığında görülen aşırı huzursuzluk aseptik menenjitte bağlıdır. İntravenöz immünglobülin ile koroner tutulumda belirgin azalma sağlandığı bilinmektedir. PAN’lı olgularda da konvülsiyon, organik psikoz, hemiparezi, mononeuritis multiplex ve tek taraflı körlük görülebilir. Sarkoidozlu olgularda da periferik nöropati, kranial tutulum ve konvülsiyon izlenebilir. Behçet hastalığı olanlarda en sık baş ağrısı, meningoensefalit ve periferik nöropati görülmektedir. HSP’li olgularda da subaraknoid kanama, koma, Guillain Barre sendromu, SSS vaskulit tanımlanmıştır. Primer antifosfolipid sendromlu olgular inme ile başvurabilirler.

Gastrointestinal tutulum

Romatolojik hastalığı olan birçok çocuk akut karın ile başvurabilir. Pediatrik romatolojik hastalıklarda yaşamı tehdit eden gastrointestinal tutulumlar şu şekilde sıralanabilir.

- Dermatomyozite bağlı bağırsak duvarı perforasyonu
- SLE’de pankreatit, bağırsak duvarı enfarktleri
- HSP’de invazyasyon, HSP’de erken morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Bu nedenle ciddi gastrointestinal tutulumda kısa süreli steroid tedavisi önerilmelidir.
- Progresif sistemik sklerozda şiddetli dismotilite
- Takayasu arteritinde vasküler iskemiye bağlı bağırsak duvarı enfarkti
- Primer antifosfolipid sendromuna bağlı trombotik komplikasyonlar
- İlaça bağlı ülser veya perforasyonlar
- Primer veya tedaviye bağlı peritonit

Pulmoner tutulum

Akut alveolar hemoraji SLE, dermatomiyozit, Wegener granülatozu, Goodpasture, HSP veya diğer pulmoner-renal sendromlarda görülebilir. Akut anemi ile başvuran olgularda akciğer grafisinde yeni infiltrasyonların saptanması ve kan kaybına yol açacak başka bir kaynağın olmaması uyarıcı olmalıdır. Akut hemoraji de mortalite oranı yüksek olması nedeni ile ayrıntılı inceleme yapılmalı, hızlıca tedaviye başlanmalıdır.

SLE’de pulmoner tutulum plevral efüzyon, interstisyel pnömoni veya pnömoni şeklinde izlenebilir. Antifosfolipid antikor pozitif olgularda pulmoner tromboemboli görülebileceği unutulmamalıdır.

Renal hastalık

Skleroderma renal kriz

Çocukluk çağında nadir görülmektedir. Sklerodermada görülen renal kriz hipertansiyon, hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği, artmış plazma renin aktivitesi, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterizedir. Risk faktörleri yaygın cilt hastalığı, yeni açıklanamayan anemi, yeni kardiyak olaylar, yüksek doz steroid ve anti-RNA polimeraz III antikorların varlığıdır. Tedavide anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri önerilmektedir. Hem kan basıncını kontrol altına almada etkilidir hem de hiperreninemi baskılamaktadır. ADE inhibitörlerinin profilaktik olarak kullanılması konusu hala tartışmalıdır. Plazmaferez, steroid ve diğer immünosüpresiflerin skleroderma renal krizinin tedavisinde yeri yoktur.

Romatizmal hastalıkların acilleri geniş bir yelpazede dağılım göstermekte ve çocukta var olan romatizmal hastalığa göre belirlenmektedir. Romatizmal hastalıklar pediatriğin genellikle ihmal edilen bir konusudur. Bu hastalıklar ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan, çocuk hekimleri karşılaştıkları hastalarda acil durumları da unutmamalıdır.

Kaynaklar

1. Blessing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin 2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 965-971.
2. Eleftheriou D, Dillon MJ, Brogan PA. Advances in childhood vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 411-418.

3. Fitch JA. Emergency and critical care issues in pediatric rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 440-460.
4. Greenberg BM. The neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Neurologist* 2009; 15: 115-121.
5. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin in Rheumatol* 2007; 19: 477-481.
6. Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J* 2007; 28: 1797-804.
7. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996; 129: 750-754.
8. Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 411-25.
9. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 692-696.
10. Pringe A, Trail L, Ruperto N, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: An under-recognized complication? *Lupus* 2007; 16: 587-592.
11. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 548-552.
12. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005; 146: 598-604.
13. Situnayake D. Core knowledge in rheumatology: What does a general physician need to know? *Clin Med* 2001; 2: 98-103.
14. Tizard EJ. Complications of Kawasaki disease. *Curr Pediatr* 2005; 15: 62-68.

