



Kocaeli Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Anabilim dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Olgu Sunumu

18.10.2022
Dr. Gözde Gürpınar



OLGU

- 2 aylık erkek hasta
- Şeker düşüklüğü

ÖYKÜ

- Özel bir merkezde solunum sıkıntısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hasta; inatçı hipoglisemiler yaşaması nedeni ile endokrinolojik değerlendirme için tarafımıza yönlendirildi.

ÖZGEÇMİŞ

- **Prenatal:** Takiplerinde problem saptanmamış.
- **Natal:** 36 GH, C/S ile, 3800 gram (>99 per, 2,67 SDS) **LGA**
50 cm
- **Postnatal:** Solunum sıkıntısı, sepsis nedeni ile 2 ay YDYBÜ yatış

SOYGEÇMİŞ

- **Anne:** 23 yaş, sağ / sağlıklı
- **Baba:** 39 yaş, sağ / sağlıklı
- Anne baba aynı memleketten (Van)
- 1.çocuk: 11 yaş,kız,sağlıklı
- 2.çocuk: 6 yaş,kız,sağlıklı
- 3.çocuk: Hastamız

FİZİK MUAYENE

- Ağırlık: 6300 gr (-0,11 SDS)
- Boy: 57,5 cm (-1,41 SDS)
- Baş çevresi : 39 cm (-1,29 SDS)
- Sistem muayeneleri doğal, dismorfik bulgu yok.

LABORATUVAR

AKŞ: 36 mg/dl (kapiller)

- Tanısal yaklaşımda hangi tetkikleri planlayalım?
- Hangi testleri yapalım?

HIPOGLİSEMİ SIRASINDA BAKILAN TETKİKLER

- Kapiller Kan şekeri: 36 mg/dl
- Kapiller kan ketonu: 0,3
- Venöz kan şekeri: 28 mg/dl
- İnsülin: 12.6 u/ml
- C-peptit: 3,54 ng/ml
- Growth hormon: 21,5 ng/ml(>10)
- Kortizol: 18 ug/dl (>10-18)
- PH: 7.44
- HCO₃: 20 mmol/L
- Laktat: 13 mg/dl (4-20)
- Amonyak: 55 ug/dl (27-90)
- İRM (-)
- Metabolik testler: Normal

GLUKAGON YANITI

Süre	Kan şekeri (mg/dl)	Laktat (mg/dl)
0.dakika	36	14
15.dakika	126	16
30.dakika	138	14

KLİNİK SEYİR

- Glukagona abartılı glukoz yanıtı olan hastada glukoz infüzyon hızı 15 mg/kg/dk 'ya çıkıldı.
- KHH tanısı ile diazoksit 5 mg/kg/g 2 dozda başlandı, ısrarlı hipoglisemiler nedeniyle 10 mg/kg/gün'e kadar çıkıldı.

KLİNİK SEYİR

- Skrotal ödem gelişmesi üzerine; tedaviye hidroklorotiazid eklendi, normoglisemi sağlanırken skrotal ödem düzeldi.
- Hastaya Ekokardiyografi yapıldı, normal sonuçlandı.

KLİNİK SEYİR

- İzlemede hipertrikozu olan hastanın diazoksiti uygun dozda almadığında hafif orta hipoglisemileri tekrarlandı.(Anne tüylenme artışı olduğu için kendisi ilacı kesmiş.)
- Ancak uygun dozda diazoksit tedavisi alırken(7,5 mg/kg/g) hipoglisemisi olmayan hastanın izleminde 8. ayında hidroklorotiyazid tedavisi kesildi.

Hiperinsülinemik Hipoglisemi Paneli

Gene (Transkript)	Genomik Pozisyon	HGVS	Zigosite	ACMG Sınıflandırması
ABCC8(NM_000352/4)	Chr11:17415826	c.4532T>C (p.Ile1511Thr)	Heterozigot	OLASI PATOJENİK (PM2-PP3)

Yorum: Gen OMIM veri tabanında Otozomal dominant kalıtılan Hiperinsülinemik Hipoglisemi hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. Genetik danışma alması önerilir.

İncelenen genler: ABCC8, AKT2, AKT3, ALG3, ALG6, GCK, GLUD1, HADH, HK1, HNF1A, HNF4A, INS, INSR, KCNJ11, KDM6A, KMT2D, MPI, PDX1, PGM1, PMM2, SLC16A1, UCP2, USH1C

Segregasyon analizi devam etmektedir.

Nöromotor gelişimi normal, 13 aylık olgu 7,5 mg/kg/gün diazoksit tedavisiyle normoglisemik seyretmektedir.

HIPOGLİSEMI-TANIM

- Düşük kan şekeri düzeyi
- Hipoglisemi semptomları
- Glukoz verilmesi ile düzelme
- Erişkin <60mg/dl
- Büyük çocuk <50mg/dl
- Süt çocuğu ve yenidoğan <47mg/dl

GLUKOZ HOMEOSTAZI- HORMONLAR

➤ İnsülin

- Kan şekerini düşüren **tek** hormondur.
- Glukozun periferik dokularda tüketimini artırır.
- Ketogenez, glikojenoliz ve glukoneojenezi, yağ asitlerinin oksidasyonunu, lipolizi inhibe eder
- Glikojen sentezini ve lipojenezi arttırır.

Net etki: Kan şekeri düşer ve alternatif enerji kaynağı olan keton cisimciklerinin sentezi azalır.

- ## ➤ Kontr-regülatuvar (insülin karşıtı) hormonlar:
- Glukagon, epinefrin, norepinefrin, kortizol ve büyüme hormonu



Ben tek siz hepiniz!!!

Plazma glukoz (mg/dL)	Hormon yanıtı	Semptomlar
85	İnsülin	Yok
65-70	Glukagon	NÖROJENİK
55-65	Epinefrin	Titreme
<50	Büyüme hormonu	Anksiyete
	Asetil kolin	Terleme
	Kortizol	Açlık
<30		NÖROGLİKOPENİK
		Konfüzyon
		Sersemleme, letarji
		Ataksi, inkoordinasyon
		Görmede azalma
		Konvülziyon, epilepsi
		Koma

HIPOGLİSEMI BULGULARI

Tablo 14.1.4 Hipogliseminin semptom ve belirtileri

Epinefrin salınmasına bağlı otonom sinir sistemi etkileri	Nöroglikopenik etkiler	Yenidoğan ve bebeklerdeki klinik özellikler
Anksiyete, sinirlilik	Baş ağrısı, konfüzyon	Sıçrama
Terleme	Huzursuzluk, hırçınlık	Tremor
Çarpıntı (taşikardi)	Görme keskinliğinde azalma	Apati
Solukluk	Kişilik değişikliği, tuhafılık	Siyanoz atakları
Titreme	Konsantrasyon güçlüğü	Konvülziyon
Halsizlik	Konuşma bozukluğu	Apne-takipne atakları
Açlık	Sabit ve boş bakış	Bradikardi
Bulantı-kusma	Duyu bozukluğu	Zayıf veya tiz sesle ağlama
Anjina	Baş dönmesi	Hipotoni, letarji
	Hafıza kaybı	Beslenme güçlüğü
	Ataksi, inkoordinasyon	Göz kürelerinin kayması
	Sersemleme, letarji, koma	Terleme atakları
	Konvülziyon, epilepsi	Ani solukluk
	Mani, depresyon, psikoz	Hipotermi
	İnme, hemipleji, afazi	Kalp yetmezliği veya durması
	Deserebre-dekortike postür	

TANI-KRİTİK ÖRNEK

- **Kanda**

Glukoz (Mutlaka biyokimyada!!!)

Venöz kan gazı (pH, HCO_3).

Keton

İnsülin, C-peptid

Serbest yağ asitleri

Laktat, Piruvat

Amonyak

Karnitin ve açıl karnitin (Tandem mass Guthrie kağıdında)

Kortizol, büyüme hormonu

- **İdrarda**

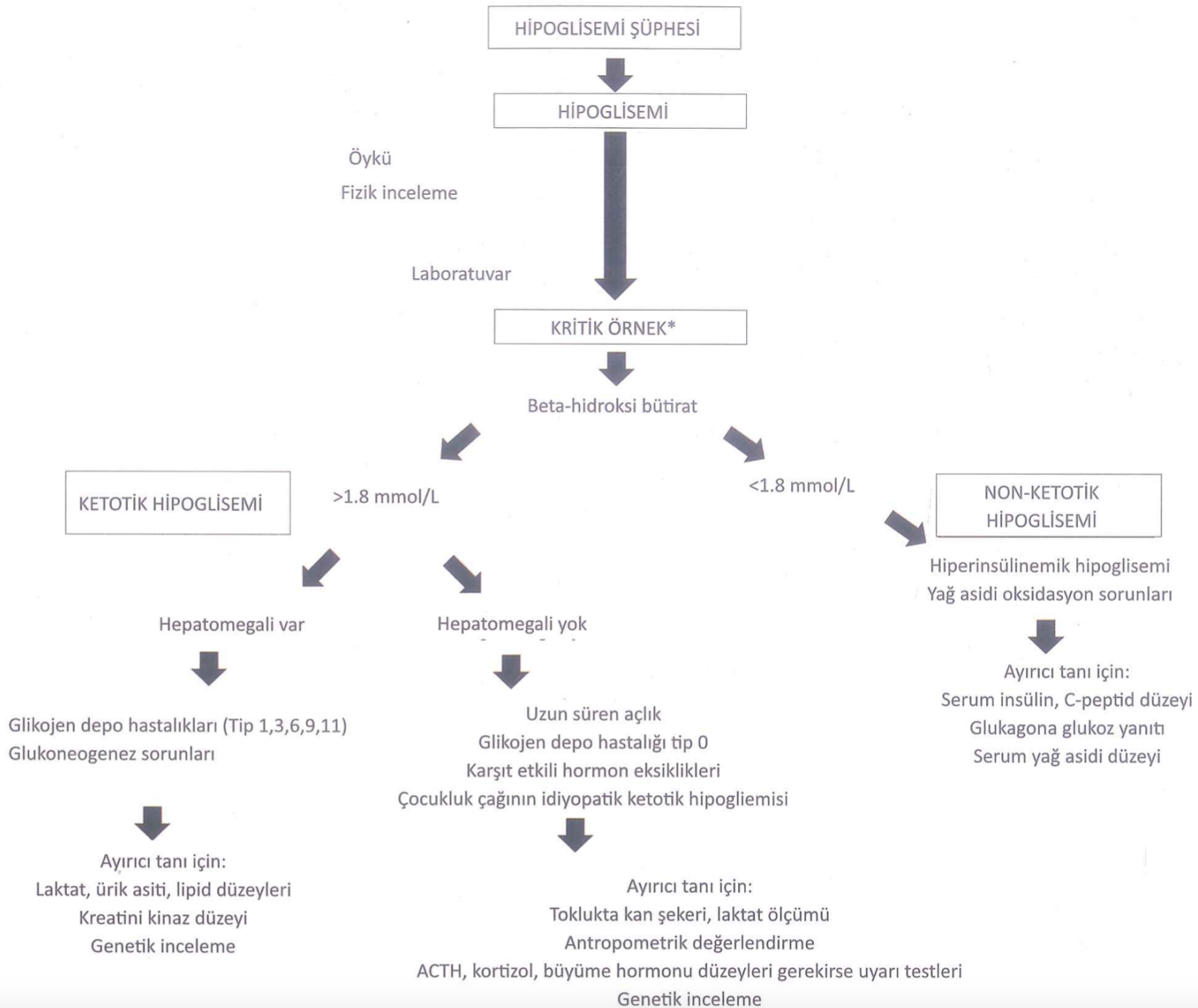
İdrarda keton

İdrar organik asitleri

HIPOGLİSEMİ NEDENLERİ

Tablo 14.1.5 Yenidoğan, bebek ve çocuklarda hipoglisemilerinin sınıflandırması

Geçici Yenidoğan Hipoglisemileri	Dirençli Hipoglisemiler
Yetersiz substrat / immatür enzimler	Endokrin Hastalıklar
Prematürelilik	Konjenital hiperinsülinizm
Normal yenidoğan (yetersiz beslenme)	Karşı-düzenleyici hormon eksiklikleri
Geçici hiperinsülinizm	Metabolik Hastalıklar
Dişabetli anne bebeği	Glikojen depo hastalıkları 1, 3, 6, 9, 11 ve 0
Rh uyuşmazlığı	Glukoneojenez bozuklukları
Kan değışimi, Umbilikal arter kateteri	Galaktozemi
Doğumda intravenöz glukoz verilmesi	Hereditör früktoz intoleransı
İlaçlar: sülfonilüre, terbütalin, propranalol	Yağ asidi oksidasyon defektleri
Stres (uzun süreli) hiperinsülinizm	Organik asidemiler
İntrauterin büyüme geriliğı ve prematürelilik	Diğer Nedenler
Doğum asfiksisi	Ketotik hipoglisemi
Toksemik (eklampsili) anne bebeği	İlaçlar ve Zehirlenmeler: Salisilat ve alkol
Diğer geçici hipoglisemiler	Karaciğer hastalığı: Reye, hepatit, siroz
Hipoksi, hipotermi, sepsis, polisitemi	Sistemik hastalık: Malnütrisyon, ishal, sıtma
Kalp yetmezliğı, konjenital kalp hastalığı	Yapay hipoglisemi: Munchausen sendromu



FİZİK İNCELEME

- Boy kısalığı/Büyüme hormon eksikliği,Glikojen depo hastalıkları
- Orta hat defektleri,mikropenis,inmemiş testis/Hipopitüitarizm
- Kuşkulu genital yapı,hiperpigmentasyon/Primer Adrenal Yetmezlik
- Hepatomegali/Glikojen depo hastalıkları
- Omfalosel, hemihipertrofi, makroglossi/Beckwick-Wiedeman Sendromu

HİPERİNSÜLİNEMİK HIPOGLİSEMİ(HH)

- Yenidoğan ve çocukluk çağında persistan hipogliseminin en sık sebebidir.
- Sıklığı 1/25.000-50.000.
- İnsülin sekresyonu hipoglisemiye rağmen baskılanamaz.
- Keton üretimi baskılanmıştır.
- Genellikle makrozomik doğum öyküsü

HH-ETİYOLOJİ

GEÇİCİ

- Diyabetik anne bebeği
- Perinatal asfiksi
- Rh izoimmünizasyonu
- İntrauterin büyüme geriliği (IUGR)
- Beckwith-Wiedemann sendromu

KONJENİTAL

- Genetik 12 mutasyon (*ABCC8*, *KCNJJ 1*, *GLUDJ*, *GCK*, *HADH*, *SLCJ 6A1*, *HNF4A* ve *HNFJA*, *PMM2*, *PGMJ*, *CACNAID*, *FOXA2*)

GİH 12 mg/kg/dk 'nın üzerinde olan ya da hipoglisemisi 5 günden uzun süren bebekler persistan hipoglisemi açısından araştırılmalıdır.

HH-TANI

	Saat	mg/dl	mmol/l			mIU/l	mcg/dl	ng/ml	mg/dl
	Açlık süresi	Glukoz	Laktat	Serbest yağ asiti	B-OH	İnsülin	Kortizol	BH	Glukagona glisemik yanıt
Normal infant	24-36	50	0.5-1.5	1.5-2.5	2-4	<2	>20	>10	<30

- Kan şekeri düşüklüğü (<50 mg/dl)
- Eş zamanlı ölçülebilir insülin(>2 mIU/L) * /c-peptid* düzeyi***
- Hiperinsülinizmin klinik ve biyokimyasal bulguları
 - Azalmış serbest yağ asidi düzeyleri
 - Azalmış plazma keton cisimcikleri
 - Normoglisemi sağlamak için gih 6-8 mg/kg/dk nın üzerinde olması
 - Hipoglisemi esnasında glukagon enjeksiyonuna abartılı glisemik yanıt (kan şekerinin>30 mg/dl artması)

ÖNEMLİ NOT!

- Tekrarlayan hipoglisemide kontr-regulatuvar hormon yanıtı körelir.
- Ayrıca spontan gelişen hipoglisemide de kontr-regulatuvar hormon yanıtı yeterli olmayabilir.
- **Tekrarlayan hipoglisemi olması şart değildir.**
- Sadece kritik kan örneklerinden alınan BH ve kortizol düzeyi ile tanı konulmamalıdır.
- Destekleyici bulgular ve gerekirse dinamik testlerle tanı doğrulanmalıdır.

TEDAVİ

- **Acil tedavi:** Semptomatik hipoglisemi (konvülsyon, letarji, koma hali vs) **0,2 g/kg glukoz içeren solüsyonlar (2 cc/kg %10 dekstroz)** iv puşe
- İlk bolus sonrası kan şekeri ölçülür, gerekirse tekrar bir bolus verilir. Yine düzelmezse daha yüksek dozlarda ve tekrarlayan puşeler yapılır.
- Diğer taraftan normoglisemi sağlansa bile devamında glukoz infüzyon hızı 6-8 mg/kg/dk ve üzerinde olacak şekilde dekstroz içeren mayi başlanır.
- Amaç, kan şekerini >65 -70 mg/dL (3.5-3.9 mmol/L) üzerinde tutarken diğer taraftan etiyolojik incelemeler ve uzun dönem tedavi ve takibini planlamak için zaman kazanmaktır.
- Önemli bir nokta; bolus dekstroz puşelerinin insülin salınımını uyarması ve rebound hipoglisemi yapma riski olduğu için ilk puşeden hemen sonra dekstrozlulu sıvı infüzyonuna başlanmalıdır.

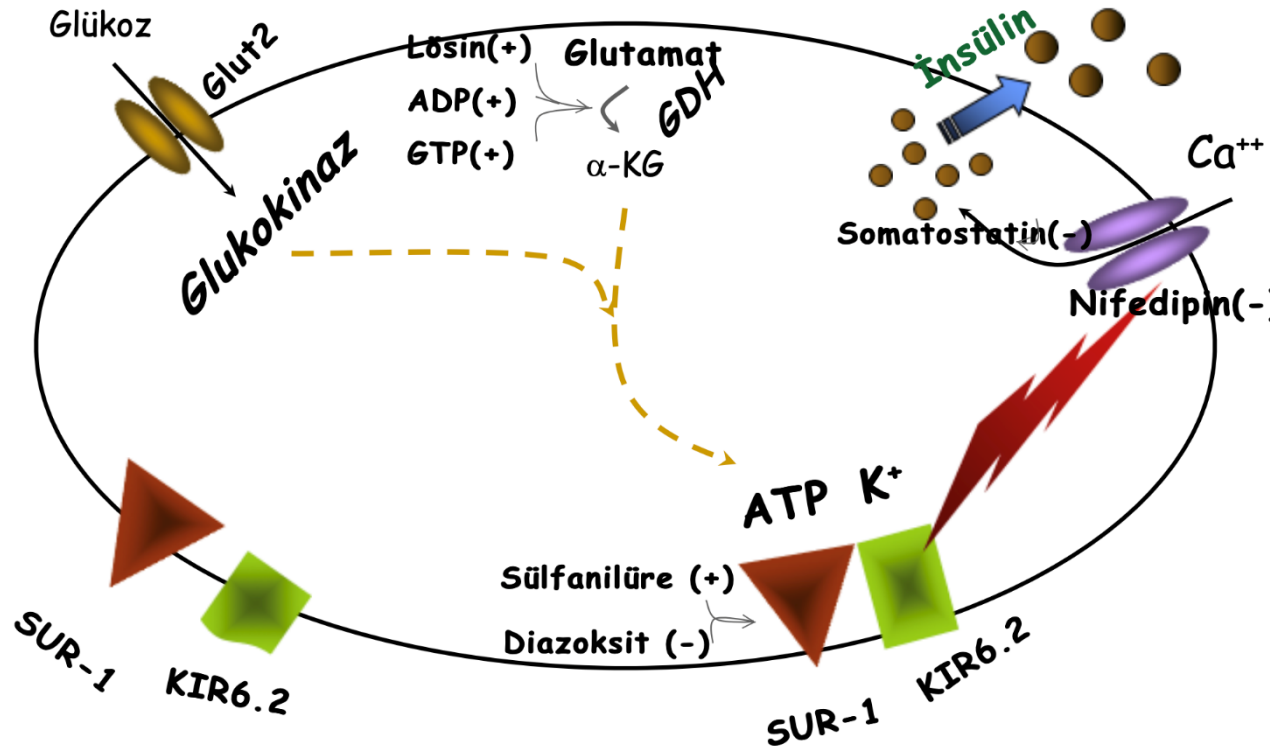
TEDAVİ

- Kan şekeri ölçümlerine göre glukoz infüzyon hızı ayarlanır.
- Gerekirse glukagon iv/sc puşe (Rebound hipoglisemiye dikkat)
- Gerekirse prednizolon (Adrenal yetmezlik dışlanamıyorsa)

Nedene yönelik tedavi

İlaç adı	Uygulama	Doz	Etki mekanizması	Yan etkiler
Diazoksit	Oral	5-20 mg/kg/gün, 3 dozda	KATP kanal SUR1 subunitesine bağlanır, kanalın açılmasını ve insülin salınımının inhibisyonunu sağlar. Etkili olması için KATP kanal aktivitesi normal olmalıdır.	Sık: Su ve tuz retansiyonu, hipertrikozis, iştahsızlık Nadir: Kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ,hiperürisemi, hematolojik bozuklular(kemik iliği süpresyonu,anemi, eozinofili, trombo sitopeni vs), paradoksik hipoglisemi Hiponatremi, hipokalemi
Klorotiyazid	Oral	7-10 mg/kg/gün, 2 dozda	Sıvı retansiyonunu önler, diazoksit ile sinerjistik etki insülin sekresyonunu inhibe eder.	
Nifedipin	Oral	0,25-2,5 mg/kg/gün, 2 dozda	Beta hücre membranındaki kalsiyum kanallarını bloke eder.	Hipotansiyon
Oktreotid	SC veya sürekli cilt altı infüzyon	5-40 µg/kg/gün, 3-4 dozda	SSTR 2 ve 5 aktivasyonu ile kalsiyum mobilizasyonu ve asetilkolin aktivitesini inhibe eder, insulin geni promotor aktivitesini, insulin biyosentezi ve sekresyonunu azaltır	Akut: Anoreksi, bulantı, hazımsızlık, diyare, hepatit, transaminaz yüksekliği, uzamış QT sendromu, taşiflaksi, nekrotizan enterokolit Uzun süreli: intestinal motiliteyi azaltır, safra stazı, çamuru ve taşına neden olur, hipofizer hormonları baskılayabilir (TSH ve

İlaçların etki mekanizmaları



Glukagon	SC/İM bolus veya SC/İV infüzyon	0,02 mg/kg/ doz veya 5-10 µg/kg/saat infüzyon	G-protein aracılı adenilat siklaz aktivasyonu ve cAMP artışı ile glikojenoliz ve glukoneojenezi uyarır	Bulantı, kusma, deri döküntüsü, yüksek dozlarda (>20 µg/saat) paradoksik olarak insulin sekresyonunu arttırır ve rebound hipoglisemiye neden olabilir.
Acarbose	Oral	75-300 mg / gün, 3 dozda	intestinal α-glukosidaz inhibitörü. İnce barsaklarda kompleks karbonhidratların glukoza parçalanmasını, dolayısıyla glukozun emilim hızını azaltır. Postprandiyal hiperinsülinemik hipoglisemide etkilidir.	Flatülans, diyare, hazımsızlık,

- Yeni tedaviler:
Rapamisin(sirrolimus,everolimus)
Oktreoid-LAR/Lanreotid

- Cerrahi tedavi: Tıbbi tedaviye
yanıtsız olgularda

Diazoksit 15
mg/kg/g 5-7 gün
yanıtsız ise
oktreotid ve/veya
glukagon verilir.

EVE GÖTÜRÜLECEK MESAJ

- Hipoglisemi beyni ve hayatı tehdit eden metabolik bir bozukluktur.
- Tüm yaş gruplarında tanısı ve tedavisi acildir .
- Zamanında tanı konulup, tedavi edilmediğinde nörolojik sekel bırakma riski çok yüksektir.
- Geçici-kalıcı hipoglisemi ayrımı iyi yapılmalı, tanıya yönelik kritik kan örnekleri mutlaka ayrılmalıdır.
- Tedavi başladıktan sonra da ilaç yan etkileri açısından yakın takip gerekmektedir.

Teşekkürler...