

ÇOCUKLARDA BÖBREK DIŞI MALİGN HASTALIKLARDA GÖRÜLEN METABOLİK BOZUKLUKLAR

Necmiye Tümer*

Böbrek dışı malign hastalıklarda, ürik asid, calcium, phosphor sodyum, potasyum ve asid-döş metabolizmasında bozukluklar görülebilmektedir. Bu bozukluklar, malign hastalıklara ya da çoğunlukla kullanılan terapötik ajanlara bağlı olarak oluşmakta ve kimi kez gereksiz morbiditeden sorumlu olmaktadır (2,3,13,14).

Hiperürisemik Nefropati : Myeloproliferatif ya da lenfoproliferatif (lenfoma, lösemi) hastalık'arda, etkin kemoterapötiklerin kullanımı ile malign hücrelerin yıkımı sonucu açığa çıkan pürin nükleotidlerinin ürik aside dönüşümü sonucu hiperürisemi oluşmaktadır. (Hipoksantin, ksantin **hipoksantin oksidaz** aracılığı ile ürik asid oluşmaktadır. Bu grup hastalarda hiperürisemi olasılığı % 66, gut hastalığı olasılığı % 5'dir. Serum 10 mg/100 ml. den yüksek ürik asid düzeyi nefropatik sayılır. Serumda 12 mg/100 ml. üzerinde düzey yada idrarla 1 gr/24 saatte çok ürik asid atımı, % 50 oranında ürolitiazis insidansı ile birliktedir. Hiperürisemi, taş oluşturma olasılığı yanında böbreklerde interstisyel bölge'erde ürik asid depolanmasına ve paranşimal hasara da neden olabilmektedir (2,3,6,13,14,18,19).

Klinik olarak, ürik asid kristallerinin idrarda presipitasyonuna bağlı üropati ve idrar akımının tıkanması (obstriktif üropati) ya da serumda ürik asid, BUN düzeyinde yükselme, böbrek klirensinde azalma, oligüri, hipertansiyonla birlikte hızla ilerliyen akut böbrek yetersizliği görülebilir (1,2,6,13).

TEDAVİ

1. Allopürinol (4-hydroxy-pyrazolo (3,4-d-pyrimidine) kullanılır. Bu ilaç, hipoksantin oksidazı inhibe ederek ürik asid oluşumunu önler ve suda eriyebilen hipoksantin birikimine neden olur. Günlüz doz 200-400 mg/1.73 m² olmak üzere üçe bölünerek verilir. İlaç kimi allerjik deri ve gastrointestinal reaksiyonları dışında iyi tolere edilir, öte yandan ksantin taşları oluşumuna neden olabilirse de bu olasılık çocuklarda çok nadirdir. 2. Sıvı alımı idrar dansitesini 1.010 altında

* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Kliniği Doçenti

tutacak denli çok olmalıdır (3-4 litre/gün). Gece dahil 24 saat süre ile bölüne-
rek verilmelidir. 3. İdrar pH'sını 6 üzerinde tutmak için sodyumbikarbonat ya da
sodyum sitrat verilerek idrarın alkalileştirilmesi (ürik asid pH 6 üzerinde daha so-
lubl'dür). 4. Akut evrede furosemid, diamoks ya da gerekirse mannitol gibi diü-
retikler damar içi verilerek idrarla ürik asid atımı artırılır. 5. Renal yetersizlik
oluşmuş sa, dializ uygulanır (1,2,6,13,14,18,19).

Hiperkalsemi : Malign tümörlerle birlikte hiperkalsemi, ilk kez 1941 yılında
hipernefromlu bir olguda, Albright tarafından bildirilmiştir. Hiperkalsemi, desk-
trüktif kemik metaslara bağlı osteoliz sonucu kemikten kalsiyum mobilizasyo-
nuna bağlanmaktadır. Metastas olmadan da hiperkalsemi varlığı bu düşünüşü ye-
tersiz kılmaktadır (2,13,14,19).

Teorik olarak hiperkalsemi kemikten lokal ya da hüüöröl bir uyarı ile mey-
dana gelmektedir. Kimi tümörler ve malign hücreler (lenfoblastlar) parathormon
ya da parathormonla ilgili kimyasal maddeler salgılar (2,8,11,17). Kimi tümör-
ler ise yüksek yoğunlukta prostaglandin E (E_1 , E_2) içerirler (2,15). Prostaglandinler
ve parathormon, kemik hücrelerinde siklin adenosin monofosfat yoğunluğunu ar-
tırarak osteoklastların rezorbsiyonunu hızlandırır (2,15). Prostaglandin sentetaz
inhibitörleri (indometasin, aspirin) kullanılarak serum kalsiyum düzeyinde düşme
görülmüştür. Prostaglandinler tümörde salgılanır ve dolaşım'a kemiğe taşınır ya
da serumda bulunan kimyasal ya da sellüler bir uyarıya cevap olarak kemikte
yapılırlar. Prostaglandinlerin endoperoksid ya da tromboksan A_2 bileşikleride hi-
perkalsemi oluşturmaktadır (2,8,11,15,17).

Hiperkalsemiden sorumlu öteki bir neden de osteoklastları aktive edici fak-
tördür (OAF). Bu faktör tümör hücreleri tarafından salgılanır ve 20.000 Ü. mo-
leküler ağırlıkta, protein tabiatında bir maddedir. Bağımsız olarak ya da öteki
dokuların prostaglandin salgılamasını uyarak hiperkalsemi oluşturur (2,8,15,17).

Hiperkalseminin öteki nedenleri; Vit. D ve metabolitleri alımı ve uzun süreli
immobilizasyondur (2,8,13,14).

Hiperkalsemi Tedavisi :

- 1 — Malign durumların tedavisi.
- 2 — Yeterli sıvı alımı (sıvının serum fizyolojikle karşılanması) ve elektrolit
bozukluklarının düzeltilmesi.
- 3 — Kalsiyum alımının <400 mg/gün azaltılması.
- 4 — Vitamin D'nin gıdadan çıkarılması.
- 5 — İmmobilizasyonun önlenmesi.
- 6 — Barsaktan Ca absorbsiyonunu önlemek için oral fosfat alımı (metastatik
kalsifikasyonları artırıcı neden ile dikkatli kullanılmalı).

7 — Steroidler, kalsitonin (gastrointestinal sistemden absorpsiyonu azaltır, böbrekle atımı artırır ve kemikten resorpsiyonu önler).

8 — Prostaglandin sentataz inhibitörleri.

9 — Hipokalsemik etkileri nedeni ile aktinomisin ve mitramisin (Toksik etkileri nedeni ile kullanım sahaları çok az) kullanımı (2,8,13,14,15,17,18).

Hipokalsemi, Hipofosfatemi ve Hiperfosfatjri :

Malign hastalıkların kemoterapötiklerle tedavisinden kısa süre sonra görülebilen iştahsızlık, halsizlik, uyuklama, bulantı, kusma, adale krampları ve konvülsiyonlar varlığında hipokalsemi olasılığı düşünülmelidir. Hastaneye yatırılan akut lenfoblastik lösemili çocukların % 10'unda hipokalsemi görüldüğü bildirilmektedir (2,4,5). Lenfoblastlar, matür lenfositlerden 4 kez fazla P içerirler, etkin tedavi ile malign hücrelerin yıkımı ile serum P düzeyi yükselir ve idrarla P atımı artar. Hiperürisemik böbrek yetersizliğinde de serum P'u yükselir. Fakat renal klirens 25 ml/dk. ya azalana dek serum P'u yükselmez (2,4,5,13,20).

Hipokalsemi nedenleri : 1. Tedavi ile serum P düzeyinde yükselmeye ya da hiperürisemik böbrek yetersizliğinde serum P düzeyinde yükselmeye bağlı serum Ca düzeyinde azalma görülür. 2. Böbrek tubulilerinde malign infiltrasyona bağlı Ca absorpsiyonu azalır. 3. Kan ve plâzma transfüzyonları (sitrat içerirler, Ca, sitrat iyonuna bağlanır) ile iyonize Ca azalır. 4. Steroid tedavi. 5. Hipoproteinemi nedenleri ile (yetersiz alıma, infeksiyonlar gibi katabolik durumlar nedeni ile yıkıma bağlı, karaciğerde bozukluğa bağlı «infiltratif ya da kemoterapötiklere bağlı» yapım azlığına ya da gastrointestinal yolla kayba «ishallerle, kemoterapötiklerin bağırsak epitel hücrelerinde meydana getirdikleri bozukluklar nedeni ile», (bağlı olarak) proteine bağlı serum Ca'mu azalır. 6. Alkali tedavi uygulanımı sırasında serum iyonize Ca'mu azalabilir. 7. Tümör ya da malign hücrelerden kalsitonin ve kalsitonine benzer humoral madde salgılandığı da ileri sürülmektedir. 8. Kimi olgularda hipomagnesemi, hipokalsemi sorumlu tutulmaktadır. 9. Serum P düzeyinde yükselme ile birlikte serum Ca düzeyinde azalma varlığında akut bir hipoparatiroidi olasılığı düşünülmüşse de, idrarla P atımının artması ve tübüler P reabsorpsiyonunun azalması buna ters düşmektedir (2,4,5,16,19,20).

Kimi olgularda hipokalsemi hipofosfatemi ile birlikte. Bu durum çoğunlukla sepsisle birlikte. Kesin neden belli olmamakla birlikte (sepsis de özellikle gram- endotoksemiler de) kemiğin metabolik aktivitesi ya da karbonhidrat metabolizması bozularak serum P ve Ca'munu düşmektedir (2,4,5,20).

Hipokalsemi Tedavisi :

1 — Kalsiyum alımı : (Kalsiyum glukonat ya da laktat biçiminde 500-1000 mg/m²/gün elementer Ca, ağız yoluyla).

2 — Vit. D. 10.000-20.000 Ü/gün.

3 — Alüminyum hidroksid gel 100 mg/kg/gün yemeklerde uygulanarak serum P düzeyinde düşme sağlanır. Profilaktik Ca uygulaması sırasında metastatik kalsifikasyon olasılığı düşünülmelidir (2,13,14,18,20).

Hipopotasemi : Akut myelositer ve monositer lösemilerde ani hipopotasemi-ler sık ve önemli bir komplikasyondur. İdrarda yüksek yoğunlukta lizozim düzeyi ile hipopotasemi ve hiperkaliüriler arasında ilişki bildirilmektedir (2,6,10). Lizozimden zengin olan bu malign hücrelerin tedavi ile yıkımı ile açığa çıkan ilsozimler böbreklerle atım sırasında glomerülere ve proksimal tubulilere toksik etki göstererek, fonksiyon bozukluğu oluşturmakla hiperkaliüri ve hipopotasemiye neden olurlar, kimi kez aminoasidüri, glikozüri, hiponatremi de birlikte bulunur (2,10,12).

Öteki hipopotasemi nedenleri arasında hipovolemi sonucu oluşan sekonder hiperaldosteronizm, kimi hastalarda eritrosit transport mekanizmasındaki bozukluk sonucu eritrosit membranının Na' ma geçirgenliğinin artması ve K' mun hücre içine girmesi, ishal, kusmalar ve kemoterapötiklerin oluşturduğu intestinal bozukluklar sonucu gastrointestinal yolla kayıplar sayılabilir (2,10,12).

Tedavi : 1. Gıda ile K alımının artırılmasını. 2.3-5 mg./kg/gün KCl damar içi uygulaması içerir (2,10,13,14,18).

Hiponatremi : Aşırı antidiüretik hormon salgılanmasına bağlı dilüsyonel hiponatremiler (SIADH). Terapötik dozlarda Vinkristin ve kg/50 mg. gibi yüksek dozlarda Siklofosamid uygulaması sırasında görülmektedir (2,7,9,19). Bu ilaçlar ADH salgılanmasını uyarak ya da böbreklerde toplayıcı kanalların suya permeabilitesini arttırarak hipervolemiye neden olurlar. Bu sendromun tanı kriterleri : 1. hiponatremi ve hipoosmolalite. 2. idrarla Na kaybı >30 mEq/L (serum Na düzeyinin azalmasına karşın). 3. İdrar osmo'alitesinde artma, idrar volümünde azalma. 4. Normal adrenal ve böbrek fonksiyonlarıdır (2,7,9,13,14).

Tedavi : 1. Sıvı kısıtlanması (insensibl) kayıp ve idrar volümü toplamına eşdeğerde). 2. Damar içi furosemid uygulanması ile birlikte idrar'a kaybolan Na'mun hipertonic salinle karşılanması. 3. Demeklosiklin, lityum (ADH etkisini inhibe ederler) kullanımı. 4. Ethanol (ADH salgılanmasını inhibe eder) kullanımı (2,6,7,9,13,14,18).

Asid-Baz Bozuklukları :

Malign tümörlerle birlikte metabolik asidoz özellik'le laktik asidoz oluşabilmektedir. Laktik asidoz, doku perfüzyonunun azalmasından ya da tümör hücrelerinin hızlı proliferasyonundandır.

Lösemilerde, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalarında, serum laktat düzeyinde yükselme tümör tarafından laktik asid oluşumundan ya da normal hızda laktik asid oluşturan hücre sayısının artmasından ileri gelmektedir (2,13,14,18).

Malign durumlarda ürik asid nefropatisine ya da direkt renal tutulmaya bağlı renal yetersizlikte de metabolik asidoz görülür (2).

Renal yetersizlik olmadan da renal tübüler asidozlar görülür (Proksimal tübüler asidoz «PRTA», distal tübüler asidoz «DRTA» örneğin lösemi de PRTA, Hodgkin hastalarında DRTA).

Metabolik alkaloz : Kusmalara ve hücre dışı volümün azalmasına ya da ağır hipopotasemilere bağlı olarak oluşabilmektedir (2,13,14,18).

KAYNAKLAR

- 1 - Dearth C James ve ark. : Hyperuricemia in congenital Heart Disease, Am J Dis Child 132 : 900, 1978
- 2 - Edelmann MC : Pediatric Kidney Disease, Little Brown and Company Boston vol. II s : 811, 1978
- 3 - Goh ST ve ark. : Severe infiltration of the Kidneys with ultrasonic abnormalities in acute lymphoblastic leukemia, Am J Dis Child 132 : 1204, 1978
- 4 - Jaffe N ve ark . Hypocalcemia A complication of childhood leukemia, Cancer 29 : 392, 1972
- 5 - Jordan WG : Serum calcium and phosphorus abnormalities in leukemia Am J Med 41 : 381, 1966
- 6 - Kabrinsky LN ve ark : Acut non lymphocytic leukemia Ped Clin North Am 27 : 345, 1980
- 7 - Levin LM : Hyponatremic syndromes Med Clin North Am 62 : 1257, 1978
- 8 - Lubensky DJ ve Gangai PM : The hypercalcemia of genitoürinary malignancy, Review Article J Urol 121 : 259, 1979
- 9 - Mendoza AS : Syndrome of inappropriate antidiuretic hormon secretion (SIADH) Ped Clin North Am 23 : 681, 1976
- 10 - Mir AM ve ark : Hypokalemia in acut myeloid leukemia Am Intern Med 82 : 54, 1975
- 11 - Palmer JF ve ark : The chloride phosphate ratio in hypercalcemia Ann Intern Med 80 : 200, 1974

- 12 - Pruzanski W ve Platts EM : Serum and urinary proteins, lysozyme (muramidase) and renal dysfunction in mono and myelomonocytic leukemia J Clin Invest 49 : 1964, 1970
- 13 - Rubin IM and Barratt MT : Pediatric Nephrology The Williams and Wilkins Company Baltimore 1975
- 14 - Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M : Pediatric Nephrology W. B. Saunders Company Philadelphia London Toronto, 1974
- 15 - Seyberth WH ve ark : Prostaglandins as Mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer, N Engl J Med 293 : 1278, 1975
- 16 - Slavin ER ve ark : Cytosine Arabinoside induced gastrointestinal toxic alterations in sequential chemotherapeutic protocols A clinical Pathologic Study of 33 Patients, Cancer 42 : 1247, 1978
- 17 - Wang CJ ve ark : Primary hyperparathyroidism and chronic lymphocytic leukemia, Cancer 42 : 1964, 1978
- 18 - Vaughan CV, McKay JR, Behrman ER : Textbook of Pediatrics WB Saunders Company Philadelphia London Toronto, 1979
- 19 - Vietti JT ve ark : Conceptual Basis for use of chemotherapeutic agents and their pharmacology, Ped Clin North Am 23 : 67, 1976
- 20 - Tusman J ve ark : Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia, N Engl J Med 289 : 1335, 1973