

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA HİPERGLİSEMİK HİPEROSMOLAR NONKETOTİK KOMA VE TROMBOZA EĞİLİM: VAKA SUNUSU

Ali BÜLBÜL, Firdevs BAŞ, Feyza DARENDELİLER, Rüveyde BUNDAK,
Nurçin SAKA, Hülya GÜNÖZ*

ÖZET

Çocukluk çağı Tip 1 diyabette hiperosmolar hiperglisemik nonketotik koma (HHNK) sık gözlenmeyen bir durumdur. Nadir olması ve a.carotis internada tromboz ile birlikte seyretmesi nedeni ile hiperosmolar hiperglisemik nonketotik koma tanıları bir hastanın sunulması amaçlanmıştır. 13 yaşında erkek hasta çok idrara çıkma, çok su içme, kusma ve uyuklama şikayetleri ile getirildi. Fizik muayenede uykuya eğilimli, ağır sıvı kaybı bulguları ve derin soluk alması vardı. Laboratuvar bulgularında çok yüksek kan şekeri (2113 mg/dl), asidoz (pH:7.11, HCO₃ 10.5 mmol/L) hiperosmolalite(487.7 mOsm/kgH₂O) ve artmış anyon açığı mevcuttu. İdrarda yüksek miktarda şeker bulunmasına rağmen keton yoktu. Bu bulgular eşliğinde hastaya HHNK tanısı kondu. Ağır sıvı kaybı hesaplanarak, uygun sıvı ve elektrolit tedavisi santral venöz kateter yolu ile verildi. İntravenöz insülin perfüzyonu ve sıvı tedavisi ile metabolik durum normale getirildi. Tedavi sırasında a.carotis internada dopler ultrasonografisi ile tromboz saptandı ve heparin tedavisi uygulandı. Tromboz tedavi ile geriledi. Sonuç olarak çocukluk çağında Tip 1 diyabetin ilk bulgusu HHNK olabilir. Bu durumda artmış tromboz riskinin birlikteliği bilinmelidir. Bu çocuklarda yakın izlem gereklidir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, diyabet, hiperosmolar nonketotik koma

SUMMARY

Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma in childhood and thrombosis : a case report. Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma (HHNKC) is not a frequently encountered complication in childhood type 1 diabetes mellitus. A patient with HHNKC complicated by thrombosis in carotis interna artery is presented. The 13 year old patient presented with polyuria, polydipsia, vomitig and drowsiness and yielded somnolence and signs of severe dehydration and hyperventilation on physical examination. Laboratory investigations yielded an extremely high blood glucose level (2113 mg/dl), acidosis (pH:7.11, serum bicarbonate :10.5 mmol/L), hyperosmolality(487.7 mOsm/kg) and elevated anion gap. There was no ketonuria inspite of high glucosuria. Based on these findings HHNKC was diagnosed. Appropriate fluid and electrolyte therapy calculated for severe dehydration was given through a central venous catheter. Insulin perfusion normalized the metabolic status. However thrombosis was noted on doppler ultrasound in the carotis interna artery which required heparin therapy. In conclusion, although rare in childhood, HHNKC may be the initial presentation in type 1 diabetes mellitus and may be complicated by an increased risk of thrombosis for which children should be closely monitored.

Key words: Childhood, type 1 diabetes mellitus, hyperosmolar nonketotic coma

GİRİŞ

Çocuklarda tip 1 diyabetes mellitusun bir komplikasyonu olarak görülebilen hiperosmolar hiperglisemik nonketotik koma (HHNK) nadir bir komplikasyondur. HHNK ağır hiperglisemi (kan şekeri >600 mg/dl), nonketotik asidoz, ağır dehidratasyon, şuur bulanıklığı, koma ve konvülsiyon, hiper-

termi, hemiparazi, pozitif Babinski bulgusu gibi çeşitli nörolojik bulgularla karakterize bir durumdur (37,27,4). Genellikle erişkin yaşlarda özellikle enfeksiyonun uyardığı (36) hiperglisemiye bağlı dehidratasyonu su içerek dengeleyemiyen, üriner sistem enfeksiyonlu veya serebrovasküler hastalıklı tip 2 diyabetli olgularda görülür (35). Nadiren akut pank-

reatit, tirotoksikoz ve glikokortikoid tedavisinde görülür. Ayrıca literatürde akromegali (21) tiazid diüretikleri (11), diazoksid (13), propranolol (24), simetid (25), furosemid (18), kalsiyum kanal blokerleri (1), enkainid (28), yüksek miktarda glikoz alımı (3), total parenteral nütrisyon ve çeşitli ilaç alımlarında gözlemlenmiştir. Çocukluk döneminde serebral hasarlı çocuklarda özellikle yeterli su içilememesi durumunda görülebilir. HHNK'da serebral ödem, erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), tromboembolik olaylar, dissemine intravasküler koagülopati (DIC), aspirasyon pnömonisi, rabdomiyoliz, renal yetmezlik ve pankreatit gelişme riski artar (17,5,22,9,26,7,20,31). Günümüzde mortalitesi giderek azalmakla birlikte %12 -%15 civarındadır (36,16). Bu çalışmada tip 1 diyabetes mellitus ve HHNK tanısı ve tromboemboli komplikasyonu olan bir çocuk hasta, tedavi özelliklerine değinilerek sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

13 yaşında erkek hasta çok su içme, çok idrara çıkma, uyuklama, kusma, halsizlik, fe-

nalaşma hissi, yürürken sendeleme şikayetiyle kliniğimize getirildi. Öyküsünde bu şikayetlerinin son dört günde giderek arttığı belirtildi. Öz geçmişinde bir aylıkken inek sütüne başlama dışında özellik yoktu. Ailesinde diyabet öyküsü yoktu.

Fizik muayenede tartı:32,600gr (<3.persantil) boy 153cm (10.persantil) bulundu. Uykuya meyilli, etrafla ilgisiz ve iletişim kurulması zordu. Ağır dehidratasyon bulguları vardı. Göz küreleri çökük, dudaklar, dil ve ağız mukozası kuru idi. Vucut yapısı kaşektik, turgor ve tonusu azalmış idi. Kussmaul solunumu mevcut idi. Periferik nabızları zor alınıyordu. Kalp tepe atımı 150/dak, arteriyel kan basıncı:100/50 mmHg bulundu. Faringeal tonsillaları hiperemik ve hipertrofik idi. Uyarılara tepkisi azalmış, iki taraflı taban derisi refleksi ekstansör yanıtı idi. Glasgow koma puanı 10 idi. Puberte evreleminde pubik kıllanma evre 2 ve testisler bilateral 12'er cc idi. Hastanın klinik bulgularına dayanılarak diyabetes mellitus ön tanısı ile gelişte alınan laboratuvar tetkiklerinin sonuçları ve izlemindeki laboratuvar bulguları Tablo 1 ve Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 1. Hastanın biyokimyasal değerleri

	Geliş (saat)	2	3	4	5	6	12	16	18	36	48	55	66	72
KAN ŞEKERİ mg/dl	2113	1584	1177	1078	1160	1104	998	666	429	360	274	280	315	127
ÜRE mg/dl	127	114	--	--	--	104	--	94	85	30	24	11.2	15	14
KREATİNİN mg/dl	4.7	--	--	--	--	2.4	--	1.9	--	1.5	--	--	1.1	0.5
ÜRİK ASİT mg/dl	18.6	20.7	--	--	--	19	--	--	17.1	7.4	--	4.7	--	3.5
SODYUM mEq/L	158	160	--	--	--	162	--	170	168	157	149	144	146	145
POTASYUM mEq/L	5.1	4.1	--	--	--	3.9	--	4.5	4.6	4.8	4.2	4.5	4.1	4.2
PH	7.11	7.2	--	--	--	7.32	7.30	7.29	7.24	--	7.40	7.4	--	--
BİKARBONAT mmol/L	10.5	12.7	--	--	--	20.4	16.5	16.6	21.9	--	17.9	19.9	--	--
OSMOLALİTE mOsm/kgH ₂ O	449	410	--	--	--	430	390	386	368	365	320	305	--	--
İDRARDA Keton	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Şeker	+4	--	--	--	--	+3	+2	--	--	+1	--	--	--	--
Dansite	1025	--	--	--	--	1025	1030	--	--	1025	1015	--	--	--

Tablo 2. Hastanın kan sayımı değerleri

	GİRİŞ	6 SAAT	12 SAAT	24 SAAT	48 SAAT	3 GÜN	4 GÜN
HEMOGLOBİN gr/dl	17.8	15.8	14	13.9	13.1	11.4	12.3
HEMATOKRİT %	54	46	42	40	39.4	34.6	37.2
LÖKOSİT /mm ³	18.000	--	--	11.000	8.400	12.200	6.900
TROMBOSİT /mm ³	390.000	--	--	134.000	96.000	82.000	241.000

Tablo 3. Tedavi içeriği

	0 (geliş)	1	2	3	4	5	6	12	24	36	48	60	72
SIVI-ELEKTROLİT İÇERİĞİ													
Na konsantrasyonu mEq/L	154	100	75	75	50	50	50	50	50	50	50	50	50
K konsantrasyonu mEq/L	--	40	30	30	30	40	40	40	40	40	40	40	40
Glukoz konsantrasyonu (%)	--	1.3	2.5	2.5	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75			
Total sıvı (cc/saat)	1000	180	180	180	180	125	125	125	190	190	190	150	100
İnsülin içeriği (ü/kg/saat)	--	0.1	0.15	0.2	0.2	0.2	0.15	0.15	0.1	0.05	0.05	0.1	0.1

Hastada ağır dehidratasyon, ileri hiperglisemi (kan şekeri 2113 mg/dl), hiperosmolalite, idrarda keton negatifliği, kan gazı tetkikinde asidozun saptanması ve artmış hiperviskosite bulguları ile tip 1 diyabetes mellitus ve HHNK düşünüldü. Hastanın yüksek üre ve kreatinin değerlerinin ağır dehidratasyona bağlı olduğu düşünüldü. Yüksek hematokrit değeri de dehidratasyona bağlı hemokonsantrasyonu destekliyordu. Serum osmolaritesi hiperglisemiye bağıntılı olarak çok yüksekti. pH 7.11 olarak asidodikti.

Tedavi ve seyir: Hastada %20 den fazla sıvı kaybı olduğu için ileri dehidratasyon olarak kabul edildi. Dehidratasyon 48 saatte düzeltildi (Hastanın ilk 72 saatlik tedavisi Tablo 3 te sunulmuştur). Tedavinin 1. saatinde 0.1 Ü/kg/saat insülin infüzyonu başlatıldı. Saatlik kan şekeri takibine göre aktif olarak insülin dozu ayarlandı.

Hastanın dehidratasyonunu düzeltmek için kısa zamanda yüksek miktarda sıvı verileceği için santral venöz kateteri takıldı. Kateter

girişiminden sekiz saat sonra boyunda ekimoz saptandı. Çekilen dopler ultrasonografisinde sağ a. carotis internada 13x4 mm polipoid trombüs saptandı. Hastaya 10 Ü/kg/saat olarak heparin başlandı. Tedavinin üçüncü gününde trombositopeni gelişti. Heparine bağlı trombositopeni kabul edilip heparin kesildi. 0.2 mg/kg/gün dozunda warfarin tedavisi başlandı. Tedavinin dokuzuncu gününde trombozun kaybolması üzerine çekilen kranial MRI da sağ kaudal uçta parietotemporal ve parietooccipital alanda fokal infarkt saptandı fakat hastanın nörolojik bulgusu yoktu. İntrakranial kanama riskini arttırabileceği için warfarin kesildi. Bu süre içinde hastanın oral beslenmesi engellendi ve nazogastirik sonda ile beslendi. İnsülin dozu İ.V. olarak verildi. Trombozun kaybolduğu gözlenince tedavinin onuncu günü multipl doz (1 Ü/kg/gün, 4 kez) subkutan insüline geçildi. Daha sonraki izlemde hastada hiçbir nörolojik bulgu saptanmadı. Halen hasta tip 1 diyabet tanısıyla takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Çocukluk çağı tip 1 diabetes mellitusda HHNK nadir bir komplikasyondur. HHNK durumunu ilk tanımlayan Sament ve Schmarts'tır (29). Hiperglisemi, hiperosmolalite, dehidratasyon bulguları, idrarda ve kanda keton olmayışı, arteriyal kan gazında pH'nın 7.3 ün ve serum bikarbonatının 15mEq/l üzerinde olması ile HHNK tanısı konur. Ağır vakalarda laktik asidemiye bağlı metabolik asidoz görülebilir. Hastamızdaki bulgular bu bilgilere uymaktadır. Hastamızın kan gazında asidozun olması ağır dehidratasyona ve laktik asidoza bağlanabilir. Sıklıkla hiperosmolalite nedeniyle veya var olan altta yatan nörolojik hasar nedeniyle susama hissi de azalmakta böylece hastalığın ilerleyen günlerinde dehidratasyon ve hiperosmolalite daha da artmaktadır. Tedavide ilk beş saat sıvı replasmanı açısından çok önemli olup, ilk saatte yaklaşık 1000 cc bolus yapılmalıdır. Hasta hipotansif ise %0.9 NaCl, hipotansif değil ise %0.45 NaCl verilmelidir. Hipotonik solüsyonlarla tedaviye devam edilmelidir. Hastamızda ilk saatte 1000 cc %0.9 NaCl verildi. Daha sonra sıvı açığı 48 saatte düzelecek şekilde, Tablo 3'de özetlendiği gibi hipotonik solüsyonlarla uygun sıvı replasmanı sağlandı. Literatürde düşük doz-sürekli insülin perfüzyonunun, klasik tedaviye göre daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (34,32,14,23,12,6). Vakamızda da düşük doz insülin perfüzyonu (0.1-0.2 Ü/kg/saat) ile uygun kan şekeri düşüştü sağlanmıştı (Tablo 1). Ayrıca birkaç çalışmada vasküler oklüzyonun %2 ile %16 arasında olduğu ve düşük doz heparin kullanılabileceği bildirilmiştir (38,33,10,2,30,8,9,15). Aşırı hiperosmolar vakalarda magnezyum replasmanının tromboembolik olayları azalttığı gözlemlenmiştir (9,19). Vakamızda olduğu gibi HHNK'da hipotonik sıvıların kullanılması ve düşük doz -sürekli insülin kullanılması tedavide daha başarılı sonuçlar vermektedir. Sonuç olarak çocukluk çağı tip 1 diabetes mellitusta HHNK nadir görülür. Bu

hastalarda artmış viskositeden dolayı tromboemboli riskinin yükseldiği bilinmelidir. Özellikle cerrahi girişim uygulanacak hastalar düşük doz ile heparinize edilmelidir. Vakamızda da kateter takılmasından sonra tromboemboli oluşması bu gözlemi doğrulamaktadır. HHNK'da düşük doz-sürekli insülin perfüzyonunun klasik tedaviye oranla daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ahmad S: Diltiazem and hyperglycemic coma. *J Am Coll Cardiol* 6:494 (1985).
2. Alberti KGMM, Hockaday TDR: Diabetic coma: A reappraisal after five years. *Clin Endocrinol Metab.* 6:421 (1977).
3. Arief AI, Carroll HJ: Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: Clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* .51:73 (1972).
4. Basso A, Dalla Paola L, Erle G, Nacamulli D, Armanini D: Hyperosmolar nonketotic coma at the onset of type 1 diabetes in a child *J Endocrinol Invest* 20: 237 (1997).
5. Brun-Buisson CJL, Bonnet F, Bergeret S, et al: Recurrent high-permeability pulmonary edema associated with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 13:55 (1985).
6. Burghen GA, Etteldorf JN, Fisher JN, Kitabchi AE: Comparison of high-dose and low-dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care* 3:15 (1980).
7. Carroll P, Matz R: Adult respiratory distress syndrome complicating severely uncontrolled diabetes mellitus: Report of nine cases and a review of the literature. *Diabetes Care.* 5:574 (1982).
8. Carroll P, Matz R: Antiplatelet /anticoagulant drug therapy in severely uncontrolled diabetes mellitus. *Diabetologia* . 24:305 (1983).
9. Carrol P, Matz R: Uncontrolled diabetes mellitus in adults :Experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic coma with low-dose insulin a uniform treatment regimen. *Diabetes Care* 6:579 (1983).
10. Clements RS Jr, Vourgant B: Fetal diabetic ketoacidosis: Major causes and approaches to their prevention. *Diabetes Care.*1:314 (1978).
11. Curtis J, Horrigan F, Ahear n D, et al: Chlorthalidone induced hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. *JAMA.* 220:1592 (1972).
12. Edwards GA, Kohaut EC, Wehring B, Hill LL: Effectiveness of low-dose continuous intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis: a prospective comparative study. *J Pediatr* 91:701 (1977).
13. Harrison BDW, Rutter TW, Taylor RT: Severe nonketotic hyperglycemic pre-coma in a hypertensive patient receiving diazoxide. *Lancet.* 2:599 (1972).
14. Heber D, Molitch ME, Sperling Ma: Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis: prospective

- comparison with 'conventional' insulin therapy. *Arch Intern Med* 137:1377 (1977).
15. Jaromczyk-Slisz J, Semetkowska-Jurkiewicz E, Horoszek-Maziarz S: Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma. *Wiad Lek* 15;438:360 (1990).
 16. Khardori R, Soler NG: Hyperosmolar hyperglycemic non-ketotic syndrome. *Am J Med* 77:899 (1984).
 17. Kreisberg RA: Diabetic ketoacidosis. In: Rifkin H, Porte D, eds. *Diabetes mellitus theory and practice*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier, 591 (1990).
 18. Lavender S, McGill RJ: Nonketotic hyperosmolar coma and furosemide therapy. *Diabetes*. 23:247 (1974).
 19. Matz R: Magnesium: Deficiencies and therapeutic uses. *Hosp Pract*. 28:79 (1993).
 20. Mc Laren EH, Cullen DR, Brown MJ: Coagulation abnormalities in diabetic coma before and 24 hours after treatment. *Diabetologia* .17:345 (1979).
 21. Milloy P: Hyperosmolar nonketotic coma in acromegaly. *JAMA*. 222:814 (1972).
 22. Peden NR, Braatan JT, McKenry JB: Diabetic ketoacidosis during long-term treatment with continuous subcutaneous insulin infusions. *Diabetes Care* 7:1 (1984).
 23. Piters KM, Kumar D, Pei E, Bessman AN: Comparison of continuous and intermittent intravenous insulin therapies for diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 13:317 (1977).
 24. Podolsky S, Pattavina CG: Hyperosmolar non-ketotic diabetic coma: A complication of propranolol therapy. *Metabolizm*. 22:685 (1973).
 25. Pomare EW: Hyperosmolar non-ketotic diabetes and cimetidine. *Lancet* 1:1202 (1978).
 26. Rosenbloom AŞL, Riley WJ, Weber FT, et al: Cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis in childhood. *J Pediatr* 96:357 (1980).
 27. Rother KI, Schwenk WF 2nd: An unusual case of the nonketotic hyperglycemic syndrome during childhood. *Mayo Clin Proc* 70:62 (1995).
 28. Salerno DM, Fifield J, Krejci J, Hodges M: Encaïnide-induced hyperglycemia. *Am J Med* .84:39 (1988).
 29. Sament S, Schwartz MB: Severe diabetic stupor without ketosis. *S Afr Med J*. 31:893 (1957).
 30. Schade DS, Eaton RP, Alberti KGMM, Johnston DG: *Diabetic Coma: Ketotic and Hyperosmolar*. Albuquerque: University of New Mexico Press; 250 (1981).
 31. Schlepphorst E, Levin ME: Rhabdomyolysis associated with hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes Care*. 8:198 (1985).
 32. Tereshchenko IV: Comparative effectiveness of the treatment of patients with hyperglycemic coma in diabetes mellitus with small and large doses of insulin. *Klin Med (Mosk)* 68:133 (1990).
 33. Timperley WR, Preston FE, Ward JD: Cerebral intravascular coagulation in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1:952 (1974).
 34. Tornoczky J: Diabetic coma and bases of proper treatment. *Orv Hetil* 12;134:2747 (1993).
 35. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P: Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state. *Arch Intern Med* 147:499 (1987).
 36. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS: Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 6:495 (1991).
 37. Wachtel TJ: The diabetic hyperosmolar state. *Clin Geriatr Med*. 6:797 (1990).
 38. Whelton MJ, Walde D, Harvard CWH: Hyperosmolar nonketotic diabetic coma: With particular reference to vascular complications. *Br Med J* 1:85 (1971).