

Fokal Konjenital Hiperinsülinemik Hipoglisemi Olgusunda 18F-Fluoro-L-DOPA PET/BT Görüntülemesi ile Tedavi Yönetimi

Treatment Management with 18F-Fluoro-L-DOPA PET/CT Imaging of Focal Congenital Hyperinsulinemic Hypoglycemia Case

^{ID} Sirmen KIZILCAN ÇETİN^a, ^{ID} Zeynep ŞIKLAR^a, ^{ID} Çiğdem SOYDAL^b, ^{ID} Elif ÖZSU^a, ^{ID} Zehra AYCAN^a,
^{ID} Aydın YAĞMURLU^c, ^{ID} Rukiye UYANIK^a, ^{ID} M. Esra BİLİCİ^b, ^{ID} Ayşegül CERAN^b, ^{ID} Merih BERBEROĞLU^a

^aAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi BD, Ankara, TÜRKİYE

^bAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp ABD, Ankara, TÜRKİYE

^cAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi [congenital hyperinsulinemic hypoglycemia (CHH)], yenidoğan dönemindeki dirençli hipoglisemilerin en sık nedenidir. CHH, histolojisine göre; diffüz, fokal ve atipik olarak ayrılmaktadır. Fokal lezyonun yerini tespit etmek için 18F-fluoro-L-DOPA pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), %100 doğruluğu olan bir yöntemdir. Yenidoğan döneminde ciddi hipoglisemi ile başvuran, paternal heterozigot ABCC8 mutasyonu tespit edilerek CHH tanısı alan olguda, hiperinsülinizme yönelik medikal tedaviden (diazoksit yanıtızsız) yeterli yanıt alınamadı. Olguya, hastanemizde 18F-DOPA PET/BT görüntülemesi yapılarak pankreasta fokal lezyon belirlendi ve fokal pankreatektomi ile kür sağlandı. Özetle burada, ülkemiz için bir ilk olan; hastanemizde 18F-DOPA PET/BT ile fokal CHH tespit edilen olgunun tedavisi ve izlem süreci paylaşıldı. Fokal CHH tanısı alan, medikal tedaviye yanıt vermeyen olgular, 18F-DOPA PET/BT görüntülemesi sayesinde pankreasta lezyona yönelik cerrahi ile hem kür olmakta hem de total pankreatektominin akut ve uzun süreli ciddi komplikasyonlarından korunmaktadır.

ABSTRACT Congenital hyperinsulinemic hypoglycemia (CHH) is the most common cause of persistent hypoglycemia in the neonatal period. Histologically, CHH is classified in three subgroups as diffuse, focal, and atypical forms. 18F-fluoroDOPA positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is a method with 100% accuracy for detecting the focal lesion. We presented a case with severe hypoglycemia in the neonatal period. The case was heterozygous for ABCC8 mutation and diagnosed with CHH. It was unresponsive to diazoxide. Focal lesion in the pancreas was detected by 18F-DOPA PET/CT in our hospital, it was cured after focal pancreatectomy. In conclusion, here, we presented treatment and follow-up process of the case with focal CHH, which was identified by 18F-DOPA PET/CT in our hospital, for the first time in our country. Due to 18F-DOPA PET/CT imaging, patients diagnosed with focal CHH and unresponsive to the medical treatment are both cured and prevented from acute and long-term serious complications of total pancreatectomy.

Anahtar Kelimeler: Hiperinsülinemik hipoglisemi; ABCC8; 18F-DOPA PET/BT; pankreatektomi

Keywords: Hyperinsulinemic hypoglycemia; ABCC8; 18F-DOPA PET/CT; pancreatectomy

Hiperinsülinemik hipoglisemi [hyperinsulinemic hypoglycemia (HH)], pankreatik beta hücrelerinden kan glukoz konsantrasyonuna uygunsuz insülin sekresyonu ile karakterize bir hastalık grubudur. Yenidoğanlarda ve süt çocuğu döneminde hem kalıcı hem de geçici HH, hipogliseminin en yaygın nedenidir. Yenidoğandaki kalıcı hipogliseminin en sık nedeni,

konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi [congenital hyperinsulinemic hypoglycemia (CHH)]dir.^{1,2}

Oldukça heterojen bir grup olan CHH'nin insidansı 1/40.000'dir. Akraba evliliği yüksek olan toplumlarda insidansı 1/2.500 olarak bildirilmiştir. CHH'nin en yaygın genetik nedenleri, pankreas beta hücrelerindeki K_{ATP} kanalının SUR1 ve KIR6.2 alt

Correspondence: Sirmen KIZILCAN ÇETİN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi BD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: kizilcan@ankara.edu.tr,

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 14 May 2020

Received in revised form: 04 Jul 2020

Accepted: 15 Jul 2020

Available online: 17 Sep 2020

2146-8990 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



birimlerini kodlayan *ABCC8* ve *KCNJ11* genlerindeki otozomal resesif mutasyonlardır.^{3,4}

Hipoglisemiye bağlı kalıcı beyin hasarı olabileceğinden, HH hastalarını hızlı, doğru bir şekilde teşhis etmek ve tedavi etmek çok önemlidir.¹⁻⁴ Medikal tedavide ilk seçenek olarak diazoksit, yeterli yanıt alınmazsa oktreotid kullanılır. Medikal tedaviye dirençli olan grup, özellikle K_{ATP} kanalopatileri, pankreatektomiye ihtiyaç duyacak ölçüde ciddi klinik sergilerler.⁴

Histolojik olarak CHH; diffüz, fokal ve atipik olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Her ne kadar histolojik bakımdan net olarak sınıflandırma yapılsa da cerrahi tedavi planında; fokal/diffüz ayrımı ile lezyonun yerini tanımlamak çok önemlidir. Özellikle fokal lezyonu olan olguların, cerrahi öncesi tanınması hem cerrahi prosedürün lezyona yönelik yapılması hem de hastaların kalıcı cerrahi morbiditelerden korunması açısından oldukça önemlidir. Fokal lezyonlar oldukça küçük lezyonlardır; transabdominal veya intraoperatif ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi konvansiyonel görüntüleme teknikleri kullanılarak tespit edilememektedir. Nöroendokrin hücrelerin, L-dihidroksifenilalanin [L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA)] gibi amino asit öncülü alımı ve dekarboksilasyonu için afinitesi yüksektir. Bu bilgi doğrultusunda 18F-DOPA pozitron emisyon tomografisi/BT (PET/BT), fokal veya diffüz hastalığı teşhis etmek için %96, fokal lezyonun yerini tespit etmek için ise %100 doğrulukta bir yöntemdir.⁵

Literatürde, pankreatektomi yapılan hastaların yaklaşık %40-50'sinde fokal lezyon olduğu bildirilmiştir.^{3,5,6} Bu nedenle CHH tespit edilmiş, medikal tedaviden fayda sağlamayan olguların yaklaşık yarısında total pankreatektomi gereksinimi olmadığı unutulmamalıdır. 18F-DOPA PET/BT ile fokal/diffüz ayrımı yapılarak cerrahi prosedürün belirlenmesi; fokal lezyonu olan hastaları cerrahi sonrası diabetes mellitus, ekzokrin pankreas yetmezliği gibi ciddi morbiditelerden korunması açısından oldukça önemlidir.

Şimdiye kadar ülkemizde 18F-fluoro-L-DOPA PET/BT (18F-DOPA PET/BT) bulunmadığından, cerrahi yöntem genetik analiz sonuçları ışığında belirlenmekteydi. Burada, ülkemiz için bir ilk olan; has-

tanemizde 18F-DOPA PET/BT ile fokal CHH tespit edilen olgunun tedavi ve izlem süreci paylaşıldı.

OLGU SUNUMU

Sekiz günlük erkek bebek, dirençli hipoglisemi ve konvülsiyon nedeni ile hastanemize kabul edildi. Öyküsünden, ebeveyn akrabalığı bulunmayan; 28 yaşındaki, bir kez abortus öyküsü olan ve yaşayan sağlıklı bir çocuğu olan anneden, 38 hafta, normal spontan vajinal yol ile 3.420 g doğduğu; yaşamının 2. gününde nöbet geçirmesi üzerine değerlendirildiği; kan şekeri 45 mg/dL saptanarak 8 mg/kg/dk glukoz infüzyonu ile izleme alındığı öğrenildi. İlk izlendiği merkezde tekrarlayan nöbetleri nedeni ile çoklu antiepileptik tedavisi (fenobarbital, fenitoin, levetirasetam, topiramet) başlanmıştı. İzleminin 4. günü hipoglisemisi belirginleşen (kan şekeri 26 mg/dL iken insülin düzeyi 27,3 µU/L, idrar ketonu negatif) olgunun, direngen hipoglisemiye yönelik antiinsülinler tedavileri başlanmış; yanıt alınmaması üzerine, diazoksit (5→20 mg/kg/g), nifedipin (0,5→1 mg/kg/g), oktreotid intravenöz [intravenous (IV)] infüzyonu (1,2→8 µg/kg/saat) olacak şekilde dozları artırılmıştı. Olgu, hipoglisemileri ve tekrarlayan nöbetlerinin kontrol altına alınmaması nedeni ile ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yönlendirilmişti.

Fizik muayenesinde ağırlık: 3.420 g [-0,48 standart deviasyon skoru (SDS)], boy: 51 cm (-0,02 SDS), baş çevresi: 35 cm (-0,49 SDS), fizik muayenesi normal, dismorfik görünümü yoktu. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde HH tanısı ile takibe alınan venöz kateter takılarak glukoz infüzyonu (8→15 mg/kg/dk) artırılan olguda, metabolik hastalık ve sepsis dışlanmıştı. Dirençli hipoglisemileri nedeni ile almakta olduğu tedavileri (diazoksit 20 mg/kg/g, oktreotid 8 µg/kg/saat, nifedipin 1 mg/kg/g) ile endokrinoloji bilim dalına danışıldı. Yüksek doz diazoksit verilmesine karşın hipoglisemileri süren olgu, "diazoksit yanıtız" kabul edilerek, başlanan tedavinin 8. günü diazoksit ve nifedipin tedavileri kesildi. Oktreotid 40 µg/kg/gün subkütan, 4 dozda tedaviye devam edildi. Glukagon infüzyonu (5 µg/kg/saat) başlandı. On gün sonunda glukagon infüzyonu kesildi. Kan şekerleri kontrol altına alındı.

İzleminde hiç nöbeti tekrar etmeyen olgunun, yaşamının 19. günü normoglisemik iken nöbetinin ol-

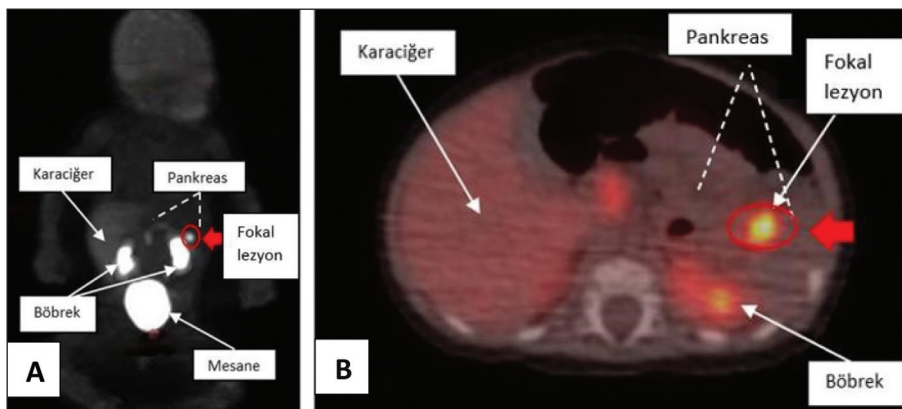
ması üzerine kraniyal MRG’de; her iki hemisferde hipoglisemiye sekonder olabilecek T₂ sinyal artışı ve torkula düzeyinde subakut “trombüs” tespit edilmesi üzerine, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlandı. Elektroensefalografide “burst” supresyon saptanmadı, ancak epileptik deşarjı nedeni ile fenobarbital ve levetirasetam tedavisi sürdürüldü. Enteral beslenmesi artırıldı, yaşamın 22. günü glukagon infüzyonu kesildi. Total enteral beslenmeye yaşamın 1. ayında geçilebildi ve glukoz infüzyonu kesildi. Takibinde hipoglisemilerin aralıklı olarak yinelemesi üzerine subkütan oktreotid dozu 60 µg/kg/gün’e kadar çıkarıldı.

Oktreotidin, olası yan etkileri açısından takip edildi. İki buçuk aylık iken safra yolu enzimlerinde gama glutamil transferaz [gamma-glutamyl transferase (GGT)] yüksekliği [AST: 28 U/L (0-50 U/L), ALT: 17 U/L (0-50 U/L), total bilirubin: 0,43 mg/dL (0,3-1,2 mg/dL), direkt bilirubin: 0,15 mg/dL (0-0,2 mg/dL), GGT: 252 U/L (0-55 U/L), ALP: 452 U/L (116-450 U/L)] dışında patoloji saptanmadı. Abdominal USG’de safra kesesi sıvı içeriği azalmış, lümeni dolduran yoğun içeriğe ait mikrokojeniteler dikkati çekti. Preoperatif karaciğer fonksiyon testinde patoloji izlenmedi.

Exeter Üniversitesi Genetik Bilim Dalında yapılan moleküler genetik incelemesinde; paternal, heterozigot, *ABCC8* [NM_001287174.1 (*ABCC8*): c.3512del (p.Leu1171fs)] çerçeve kayma mutasyonu tespit edildi.

Dört aylık iken lezyonun yerini saptamak amacıyla hastanemiz nükleer tıp ana bilim dalı tarafından 18F-DOPA PET/BT görüntülemesi yapıldı. İşlem için gerekli olan radyofarmasötik madde olan F-18 DOPA; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı bünyesinde bulunan Radyofarmasötik Üretim ve Araştırma Merkezinde üretildi. İdame glukoz infüzyonu altında, 6 saat açlığı takiben 2mCi F-18 DOPA, IV yol ile verilerek 1 saat sonra tüm vücut protokolü ile verteksten uyluk orta kesimi seviyesine kadar PET görüntüleri alındı. Aynı bölgeden alınan kontrastsız düşük doz transaksial görüntüleri gama ışını düzeltmesi amacıyla kullanıldı. Görüntüleme; PET/BT cihazı GE Discovery 710 (General Electric, Milwaukee, ABD) ile elde edildi. 18F-DOPA PET/BT görüntüleri, deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından 3 farklı düzlemde GE AW VolumeShare 7 (General Electric, Milwaukee, ABD) iş istasyonu kullanılarak değerlendirildi. Çevre zemin aktiviteden belirgin olarak ayırt edilebilen ve fizyolojik tutulum bölgelerine lokalize olmayan tutulumlar patolojik kabul edildi. Pankreas kuyruğu düzeyinde fokal patolojik aktivite birikimi (SUV_{maks}: 9,7) izlenmesi üzerine olgumuzda fokal lezyon saptandı (Resim 1A, B).

Dört buçuk aylık iken fokal lezyona yönelik parsiyel pankreatektomi yapıldı. Operasyon sonrasında CHH’ye yönelik tüm ilaçları kesilen, yakın kan şekeri izlemi yapılan olguda, hiperglisemi ya da hipoglisemi saptanmadı. Patolojik değerlendirmesinde 9 mm çar-



RESİM 1: 18F-fluoro-L-DOPA pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (18F-DOPA PET/BT). Yuvarlak içinde, ok ile işaretli alanlarda, üst abdomen pankreas kuyruğu düzeyinde, fokal patolojik aktivite birikimi (SUV_{maks}: 9,7); A) 18F-DOPA PET/BT tüm vücut görünümü, B) 18F-DOPA PET/BT kesitsel görünümü.

pında, düşük dereceli pankreatik nöroendokrin neoplazi (PanNET G1) ile uyumlu bulgular saptandı.

Takibinde kontrol kraniyal MRG'de; hipoglisemi ile ilişkili her iki hemisferdeki T₂ sinyal artışı geriledi ve rekanalize akım saptanması üzerine DMAH kesildi. Trombüs etiolojisine yönelik yapılan incelemelerde, heterozigot *Faktör V Leiden* (G1691A) mutasyonu ve heterozigot *MTHFR* (C677T) mutasyonu saptandı. Trombüs, yenidoğan döneminde takılan santral katater ile ilişkilendirildi. İzlemede nöbeti tekrar etmedi. Postoperatif karaciğer fonksiyon testi, pankreatik amilaz ve lipaz düzeyinde patoloji saptanmayan, medikal tedavi olmaksızın normoglisemik izlenen olgu operasyon sonrası 4. gününde kür olarak taburcu edildi.

Taburculuğundan bir ay sonra huzursuzluk yakınması ile dış merkez başvurusunda karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanması üzerine [AST: 787 U/L (0-50 U/L), ALT: 809 (0-50 U/L), total bilirubin: 3,86 mg/dL (0,3-1,2 mg/dL), direkt bilirubin: 3,66 mg/dL (0-0,2 mg/dL), GGT: 658 U/L (0-55 U/L), ALP: 605 U/L (116-450 U/L), amilaz: 13 U/L (25-125 U/L), lipaz: 10,1 U/L (13-60 U/L)] yapılan abdominal USG incelemesinde; safra kesesi boyun kesiminde 9x8 mm boyutlu kompakt safra çamuru ve safra yollarında dilatasyon izlenmişti. Hastaneye yatırılarak K vitamini, ursodeoksikolik asit ve n-asetilsistein infüzyonu başlanılmıştı. Olgu, geçirilmiş operasyona sekonder olabilecek safra yolu hasarı açısından hastanemize kabul edildi. Huzursuzluğu gerileyen, akolik gaita dışında yakınması olmayan olgunun fizik muayenesinde genel durumu iyi, ikerik görünümde olup çocuk gastroenteroloji bilim dalı tarafından değerlendirildi. Hepatomegalisi olmayan, karaciğer fonksiyon testinde belirgin gerileme olan olgunun [AST: 54 U/L (0-50 U/L), ALT: 161 (0-50 U/L), total bilirubin: 1,84 mg/dL (0,3-1,2 mg/dL), direkt bilirubin: 0,94 mg/dL (0-0,2 mg/dL), GGT: 391 U/L (0-55 U/L), ALP: 673 U/L (116-450 U/L), amilaz: 21 U/L (25-125 U/L), lipaz: 29 U/L (13-60 U/L)] n-asetilsistein infüzyonu kesildi. Safra yollarında olası obstrüksiyonu dışlamak için yapılan MRG kolanjiyografi normal saptandı. Kolanjit olarak değerlendirilen olgunun 8 günlük izleminde, ursodeoksikolik asit tedavisi altında karaciğer fonksiyon testleri tamamen normale geldi. Takibinde pan-

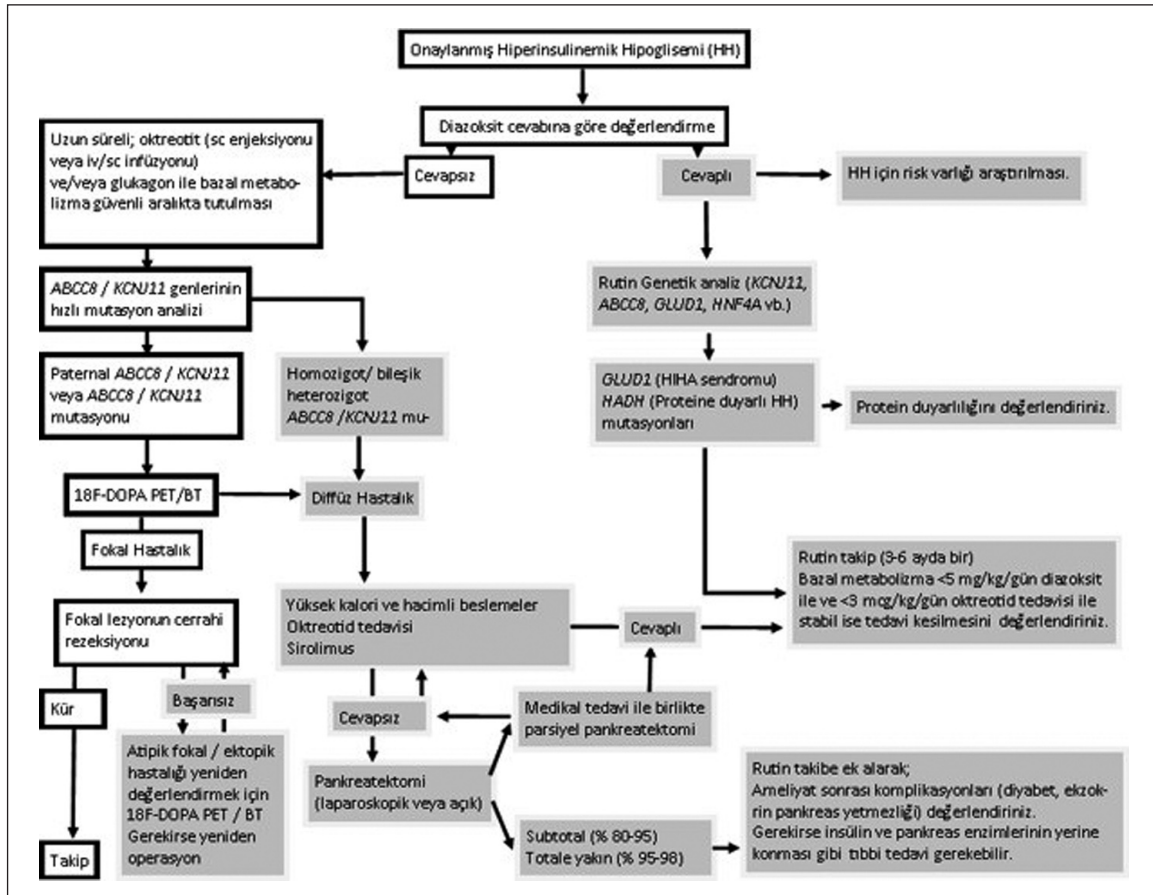
kreas yetmezliği saptanılmaması üzerine taburcu edildi. Taburculuğunda yaşamın 6. ayında ağırlık: 7.660 g (-0,56 SDS), boy: 73 cm (1,56 SDS), baş çevresi: 45,5 cm (0,87 SDS) idi. Gelişimsel pediatri ve çocuk nöroloji bilim dalları tarafından da takip edilen olgunun değerlendirmesinde, nöromotor gelişimi yaşlıları ile uyumlu bulundu.

Olgunun ailesinden, tıbbi bilgilerinin paylaşımına yönelik yazılı onam alındı.

TARTIŞMA

Nörogelişimsel açıdan oldukça hassas bir dönem olan yaşamın ilk zamanlarında görülen hipoglisemi; nöbet ve kalıcı beyin hasarı gibi ciddi sorunlara yol açabileceğinden, hastaları acilen ve doğru bir şekilde teşhis ve tedavi etmek çok önemlidir. Dirençli hipoglisemilerin altında genelde konjenital veya genetik nedenlere bağlı olarak insülinin fazla salınması, kortizol ve/veya büyüme hormonu eksikliği, glukoz, glikojen ve yağ asitlerinin metabolizmasındaki kusurlar yatmaktadır. Özellikle konjenital hiperinsülinizmi olgularda, %25-50 oranda nörogelişimsel kusur saptanmıştır.² Olgumuz da yaşamın ilk günlerinde hipoglisemiye bağlı nöbet ile semptom göstermiştir.

HH; kan glukozunun 50 mg/dL altında iken ölçülebilir insülin ve C-peptid değerine eşlik eden keton negatifliği ile tanı alır. Düşük ölçülen serbest yağ asitleri ve keton ile normalden daha yüksek (>8 mg/kg/dk) düzeyde glukoz ihtiyacı; artmış insülin düzeyi için önemli bir ipucudur. Hipoglisemi sırasında ölçülebilir insülin düzeyi, HH tanısını koydurur.³ HH ile uyumlu olan olgumuz, medikal tedavi başlanmasına karşın normoglisemiyi sürdürmek için 15 mg/kg/dk glukoz gereksinim duymaktaydı. CHH'nin medikal tedavisinde **Şekil 1**'de belirtilen algoritmaya göre; medikal tedavinin ilk basamağında diazoksit kullanılır. Diazoksit, pankreas beta hücre-sindeki K_{ATP} kanalının SUR1 alt ünitesine bağlanarak kanalı açar. Bu etkisini göstermesi için fonksiyonel bir kanala ihtiyaç duyar. "Diazoksit yanıtı zıllığı" daha herhangi genetik analizi ya da görüntülemesi sonuçlanmamış olgularda, *ABCC8* ve *KCNJ11* mutasyonu olması açısından uyarıcıdır. Hipoglisemi altında geçen her süre, hastada kalıcı beyin hasarına yol açar.



ŞEKİL 1: Hiperinsülinemik hipoglisemi tanı ve tedavi yönetim algoritması (7 no.lu kaynaktan adapte edilmiştir).

bildiğinden, tedavi kararını hızlı ve doğru bir şekilde vermek önemlidir. Şiddetli CHH'li hastaların büyük kısmını diazoksit yanıtız grup oluşturur, erken ve hızlı tedavi; kalıcı beyin hasarını önlemek için gereklidir.⁴

Olgumuz, diazoksit tedavisine yanıtızdı. Diazoksit yanıt alınmadığından hipogliseminin kontrol altına alınması için medikal tedavide 2. basamak olan günde 4 doz subkütan oktreotid kullanıldı. Önerilen maksimum dozda oktreotid alırken hipoglisemilerin sürmesi üzerine, kısa süreli glukagon infüzyonu gereksinimi oldu ve normoglisemisi sağlandı. Süre giden hipoglisemileri ancak 60 µg/kg/dk gibi oldukça yüksek dozda oktreotid ile kontrol altında tutulabildi.

CHH'nin moleküler temelinde, pankreas β-hücrelerinden insülin sekresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan kilit genlerdeki mutasyonlar vardır.

Yakın zamana kadar, insülinin fazla salınmasına yol açan 12 farklı gende (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *HK1*, *PGM1* ve *PMM2*) mutasyonlar tanımlanmıştır.⁷ Ülkemizdeki CHH özelliklerinin belirlenmesi ve bu nadir hastalığa farklı bir bakış açısı kazandırmak adına ülkemizdeki vaka raporları ve çalışmalarda bildirilen 141 CHH dâhil edildiği derlemeye göre; 115 CHH genetik olarak analiz edilmiş ve 56'sında hiperinsülinizme yol açan mutasyonlardan biri bulunmuştur. En yaygın görülen mutasyonlar *ABCC8* gen mutasyonları (n=37), ardından *HADH* (n=11) ve *KCNJ11* geni (n=7) mutasyonları olarak bildirilmiştir.⁴ K_{ATP} kanallarının monoallel, resesif mutasyonları; CHH olan bireylerde %84-97 sensitivite ve %94 pozitif prediktivitede fokal lezyonu tanımlamaktadır.⁸ Olgumuzda tanımlanan mutasyon, pankreasta bir bölgede sınırlı olan lezyon ile varlığını gösterdi.

Medikal tedaviye yanıt vermeyen CHH olgularının, pankreatektomiye gitmesi söz konusudur. Mevcut hastalığının dışında, cerrahi komplikasyonlar bakımından da bu hastalar risk taşır. Pankreatektomi ciddi bir operasyondur. Sonrasında diabetes mellitus, ekzokrin pankreas yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilir.⁴

Pankreatektomi kararı alınan olguların cerrahi tedavi planında; fokal/diffüz ayrımı ile lezyonun yerini tanımlamak çok önemlidir. Fokal lezyonlar, operasyon öncesi ya da sırasında USG ile saptanamamıştır. Geleneksel görüntüleme yöntemleri olan BT, MRG gibi tekniklerle de oldukça küçük olan bu lezyonların görülmesi güçtür. Radyoaktif işaretli oktreotid taramalarının kullanımı da denenmiş ancak faydalı olmamıştır. Selektif pankreas arteriyel kalsiyum uyarımı ile hepatik ven insülin örnekleme, transhepatik portal venöz insülin örnekleme gibi girişimsel radyolojik işlemler ise oldukça invaziv ve zor yöntemlerdir. Öte yandan, fokal lezyonların tanı ve lokalizasyonunda her zaman doğru sonuç vermemektedir. Nöroendokrin hücrelerin, L-DOPA gibi amino asit öncülü alımı ve dekarboksilasyonu için afinitesi yüksek olmasından ötürü öncesinde feokromasitoma ve karsinoidler gibi endokrin tümörlerin yeri, 18F-DOPA PET/BT ile başarılı tespit edilmiştir. Konjenital hiperinsülinizm olan olgularda 18F-DOPA PET/BT; fokal/diffüz ayrımını %96, fokal lezyonun yerini tespit etmede %100 doğrulukta etkindir.⁵

Literatürde, konjenital hiperinsülinizm için işlem öncesi antiinsülinler ilaçların (diazoksit, oktreotid ve glukagon) 2 gün boyunca kesilmesini öneren standart bir protokol örneği bulunmaktadır.^{9,10} Merkezlerin deneyimine göre değişmekle birlikte radyofarmasötik maddenin verilmesinden 5 dk ile 1 saat sonra prosedüre başlanmakta, 5-10 dk'da bir görüntü alınmaktadır. Fizyolojik olarak karaciğerde, safra ve safra yollarında, boşaltım organlarında (böbrek, üreter, mesane), bazal gangliyonlarda, adrenal bezde, pankreasta tutulum gözlemlenmektedir. Tutulum şiddeti ile patolojik/normal ayrımı yapılmaktadır. Fokal/diffüz ayrımının yanında 18F-DOPA PET/BT; ameliyat öncesi, splenik arter, portal ven, superior ve inferior mezenterik arterlerin ve duodenumun görüntülenmesini başarı ile yapmakta, cerrahi operasyon başarı şansını artırmaktadır. Hem fonksi-

yonel hem de anatomik bilgi sağlayan bu yöntem, teknik olarak oldukça zahmetlidir. Teknolojinin sağladığı faydalar ile kombine PET/BT ile BT tarafından sağlanan kesin yapısal bulguların üst üste bindirilmesi ve PET'te görülen radyoaktif madde aktivitesinin doğru anatomik/patolojik eş değeri ile doğru bir korelasyonuna izin vermektedir. Yöntemin bir başka olası zorluğu, PET ve BT görüntüleri arasındaki yanlış kayıttan kaynaklanabilir. BT görüntülerinde görülen, hasta hareketi ya da solunumsal veya bağırsak motilitesine bağlı yanlış anatomik yapı üzerinde radyoaktif izleyici aktivitesinin üst üste binmesi, yanlış pozitif veya yanlış negatif PET bulgularına yol açabilmektedir.^{9,10} Teknik güçlük ve radyofarmasötik maddenin stabilitesinin zorluğundan ötürü her ülkede bu yöntem kullanılmamakta; fokal/diffüz hastalık ayrımı için genetik analiz yöntemlerinden faydalanılmaya çalışılmaktadır.

18F-DOPA PET/BT uygulaması, dünyada da giderek yaygınlaşmaya başlamıştır. Tayvan'da 2016 yılında bildirilen ilk 18-F-DOPA PET/BT tetkiki yapılan olguda, heterozigot *ABCC8* mutasyonu saptanmış, pankreas boyun bölgesinde fokal lezyon saptanmış ve lezyona yönelik pankreatektomi ile hastamızda deneyimlediğimiz gibi postoperatif kan şekeri tamamen normal olarak izlenmiştir.¹¹

Lord ve ark., pankreas histolojisine göre diffüz (n:97, %44), fokal (n:114, %51) ve histolojik net tanımlanmayan (n:12, %5) olarak sınıfladığı 223 çocukta pankreatektominin başarısını araştırmış; fokal pankreatektomi olan grubun %94'ü cerrahi sonrası tedavi ihtiyacı olmaksızın öglisemik olarak taburcu olmuşlardır.¹² Fokal lezyonu olan sadece 5 hastada hipoglisemi, 2 hastada ise hiperglisemi izlenmiştir. Diffüz lezyonu olan olguların ise yalnızca %23'ünde total pankreatektomi sonrası tedavisiz kan şekeri normal aralıkta izlenmiştir.

Hastamızın lezyon yerini saptamak için istediğimiz 18F-DOPA PET/BT tetkiki, hastanemiz nükleer tıp ana bilim dalı tarafından görüntülenip yorumlandı. Radyofarmasötik madde olan F-18 DOPA; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı bünyesinde bulunan Radyofarmasötik Üretim ve Araştırma Merkezinde üretildi. Böylece ülkemizde ilk defa fokal CHH olgusunda lezyon yeri saptan-

mıştır. Teknik prosedür olarak zorlayıcı olan bu görüntüleme tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de uygulanabilir bir yöntemdir.

Olgumuzdaki bir diğer sorun ise kraniyal trombus gelişmesi ve buna yönelik DMAH kullanmasıydı. Tromboz panelinde heterozigot *Faktör V Leiden* (G1691A) mutasyonu ve heterozigot *MTHFR* (C677T) mutasyonu dışında patoloji saptanmadı. Kontrol MRG'de rekanalize akımın saptanması üzerine operasyondan bir hafta önce DMAH kesildi. Trombus; iyatrojenliğe neden olan santral katater ile ilişkilendirildi. CHH olgularında çok yüksek düzeyde glukoz infüzyonuna ihtiyaç olduğundan, santral katatere ihtiyaç duyulduğu ve katater ilişkili komplikasyonların görülebileceği unutulmamalıdır.

Hastamızda, operasyon sonrası medikal tedavi gereksinimi olmaksızın normoglisemi sağlanmıştır. Fokal lezyona uygulanan kısmi pankreatektomi sayesinde diabetes mellitus, pankreas yetmezliği gibi total pankreatektominin getireceği ciddi yan etkilerden korunmuştur.

Ameliyat sonrası 1. ayda başka bir sorun olarak kolanjit tablosu gözlenmişti. Operasyon öncesi kontrol abdominal USG'sinde oktreotid kullanımına bağlı gelişen safra çamuru gerilemişti. Operasyon sonrası safra yollarında oluşan inflamasyon ve buna sekonder ödem ile de zaman içinde stazın daha da arttığı, buna bağlı kolanjitin geliştiği düşünüldü. Uygulanan medikal tedaviye yanıt veren ve tamamen düzelen kolanjit atağının etiolojisinde operasyon öncesinde uzun süre ve yüksek doz oktreotid kullanımının da katkısı olduğu düşünüldü. Oktreotid kullanılan olgularda, her ne kadar ilaç kesilse de sonrasında yan etkileri açısından hastaların multidisipliner izlenmesi önemlidir.

Sonuç olarak, CHH hayati önem taşıyan, acil yaklaşım gerektiren önemli bir sorundur. Medikal tedaviye yanıt vermeyen, pankreatektomi kararı alınan, genetik mutasyonun fokal olduğunu desteklediği ol-

gularda, 18F-DOPA PET/BT görüntülemesi lezyonun yerini saptamada ve hasta yönetimini kolaylaştırmada yararlıdır. Ülkemiz için bir ilk olan; 18F-DOPA PET/BT görüntülemesinin uygulanabilirliği ve fokal CHH tespit edilen olgunun tedavi ve izlem sürecindeki önemi paylaşılmıştır. CHH olgularında uygun yaklaşımın seçilmesi öncesi genetik mutasyonun saptanması tedavi başarısının artırılmasını sağlayabilecektir.

Teşekkür

Moleküler genetik inceleme; University of Exeter Medical School, Department of Genetics tarafından yapılmıştır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Merih Berberoğlu, Zeynep Şıklar, Zehra Aycan, Elif Özsu, Sirmen Kızılcan Çetin; **Tasarım:** Merih Berberoğlu, Zeynep Şıklar, Zehra Aycan, Elif Özsu, Sirmen Kızılcan Çetin; **Denetleme/Danışmanlık:** Merih Berberoğlu, Zeynep Şıklar, Zehra Aycan, Elif Özsu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Sirmen Kızılcan Çetin, Çiğdem Soydal, Aydın Yağmurlu, Rukiye Uyanık, M. Esra Bilici, Ayşegül Ceran; **Analiz ve/veya Yorum:** Merih Berberoğlu, Zeynep Şıklar, Zehra Aycan, Elif Özsu, Sirmen Kızılcan Çetin; **Kaynak Taraması:** Sirmen Kızılcan Çetin, Elif Özsu; **Makalenin Yazımı:** Sirmen Kızılcan Çetin, Zeynep Şıklar, Elif Özsu; **Eleştirel İnceleme:** Merih Berberoğlu, Zeynep Şıklar, Zehra Aycan, Elif Özsu.

KAYNAKLAR

1. Sperling MA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(3):703-23, x. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res.* 2008;69(1):2-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Şıklar Z, Berberoğlu M. Current status of childhood hyperinsulinemic hypoglycemia in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(4):375-380. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Suchi M, Ruchelli E, Zhuang H, et al. Diagnosis and localization of focal congenital hyperinsulinism by 18F-fluorodopa PET scan. *J Pediatr.* 2007;150(2):140-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Sperling MA. PET scanning for infants with HHI: a small step for affected infants, a giant leap for the field. *J Pediatr.* 2007;150(2):122-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):69-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. De Franco E, Saint-Martin C, Brusgaard K, Johnson AEK, Aguilar-Bryan L, Bowman P, et al. Update of variants identified in the pancreatic β -cell KATP channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes. *Hum Mutat.* 2020;41(5):884-905. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT, De Lonlay J, Hussain K, Koopmans KP, et al. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res.* 2006;66(1):40-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Chondrogiannis S, Marzola MC, Al-Nahhas A, Venkatanarayana TD, Mazza A, Opocher G, et al. Normal biodistribution pattern and physiologic variants of 18F-DOPA PET imaging. *Nucl Med Commun.* 2013;34(12):1141-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Yen CF, Huang CY, Chan CI, Hsu CH, Wang NL, Wang TY, et al. Successful treatment of a newborn with congenital hyperinsulinism having a novel heterozygous mutation in the ABCC8 gene using subtotal pancreatectomy. *Tzu Chi Med J.* 2016;28(4):162-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Lord K, Dzata E, Snider KE, Gallagher PR, De León DD. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1786-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]