



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Neonatoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

15 Aralık 2016 Perşembe

Yandal Ar. Gör. Uzm. Dr. Fatih Kılıçbay





Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Neonatoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

15 Aralık 2016

Uzm. Dr. Fatih Kılıçbay

Bebek Sağlam

- 26 yaşındaki anneden G1PY1 C/S ile miadında doğan erkek bebek PN 20. günde kan şekeri düşüklüğünün sebat etmesi üzerine hastanemize sevk edildi.

- ◉ Öyküsü:
- ◉ Prenatal:
- ◉ 26 yaşında annesi sağlıklı
 - Preeklampsi- eklampsi, GDM , enfeksiyon öyküsü yok
 - Annenin alkol, sigara, ilaç kullanım öyküsü yok

◉ Natal:

- 39 haftalık olarak C/S ile 4770 gr Apgar 8/9 ile doğan erkek bebek özel merkezde inleme ve takipne olması nedeni ile YDYBÜ yatırılmış. Hipoglisemisi ve hipokalsemisi ortaya çıkan hasta ileri tetkik ve tedavi amacı ile ünitemize yaşamının 20. gününde sevk edildi.

◉ Postnatal:

- K vit (+)
- Göz bakımı (+)
- Hepatit B aşısı (+)

○ Soygeçmiş:

- Anne: 26yaşında , öğretmen , sağlıklı
- Baba: 40 yaşında, astsubay, sağlıklı
- Anne baba arasında akrabalık yok
- 1.çocuk hastamız

○ Fizik muayene:

- Ateş: 36.7 C (deri)
- Nabız: 168 / dk
- SS: 64/ dk
- SPO2: % 96
- Baş çevresi: 34,5 cm(50p)
- Boy: 58 cm (>97p)
- Kilo: 4770 gr (>97 p)

- Genel durum :iyi, **makrozomik**
- Cilt : doğal, döküntü yok ,
- Baş-boyun :**Makroglossi** mevcut, kafa yapısı simetrik ,
boyunda kitle yok, ön fontanel 2x 2 cm normal bombe, arka fontanel kapalı
- KBB : Doğal
- Gözler : Doğal
- Solunum sistemi:
 - SS : 64 /dk ,
 - Oskültasyonda solunum sesleri kaba
- KVS : S1 (+) S2 (+) doğal S3 yok , AFN +/-
- GİS : Doğal, **karın gevşek ve yumuşak, KC kot altında 2 cm.**
- GÜS: Haricen erkek anomali yok ,
- NM : Yenidoğan refleksleri canlı,
- Ekstremiteler: kas kitlesi ve tonus doğal , deformite yok

Olgumuzdaki patolojik bulgular

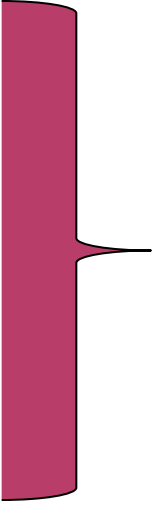
- ◉ Uzun hipoglisemi
- ◉ Makrozomi
- ◉ Büyük dil (makroglossi)
- ◉ Göbek fıtığı
- ◉ Ağırlık ve boy persantili >97 p

Ön tanı?

Hangi tetkikleri isteyelim?

Vakamızdaki patolojik bulgular

- ◉ Uzun hipoglisemi
- ◉ Makrozomi
- ◉ Makroglossi
- ◉ Umbilikal herni
- ◉ Ağırlık ve boy persantilinin >97p



Beckwith-Wiedemann sendromu'na uymakta.

- ◉ Abdominal USG:Visseromegali lehine hepatomegali (8.5 cm) ve böbrek boyutları normalden büyük (sağ 7.4x3,2 cm, sol 7.6 x3.3 cm) izlendi.
- ◉ Serum α -fetoprotein düzeyi 4270 ng/ml (0-9) saptandı.
- ◉ Beckwith-Wiedemann sendromu düşünüldü.
- ◉ Genetik taramasında BWS da görülen İmprinting merkezi 1 (IC1)'de metilasyonda artış saptandı.

Beckwith-Wiedemann sendromu

- İlk olarak Alman bilim adamı Wiedeman tarafından 1969 yılında tanımlanan BWS neonatal hipoglisemi ve makroglosi, makrosomi, visseromegali, farklı kulak anomalileri, omfalosel ile karakterize nadir görülen bir sendromdur.
- Kız ve erkek cinsten görülme sıklığı benzerdir. BWS'nin %85'i sporadik iken %15'i kalıtsaldır

- BWS'lu bebeklerin %30-50'sinde hipoglisemiye rastlanabilmekle birlikte bunların büyük bir kısmı belirtisiz olup geri kalanı genellikle hayatın ilk üç gününde düzelmektedir
- Hipogliseminin altta yatan nedeni pek bilinmemekte, ancak bulgular yenidoğanlarda en sık hipoglisemi nedeni olan hiperinsülineminin önemli bir faktör olduğunu göstermektedir

- Yapılan başka bir çalışmada da dirençli hipoglisemisi olan bir BWS olgusunda **pankreas beta hücrelerinde ATP hassas potasyum kanallarında defekt bildirilmiştir**
- Bu hastalarda hipoglisemiye ek olarak nadiren hipotroidizm, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi ve polisitemi görülebilmektedir.

- BWS' lu olguların % 5-10' unda adrenokortikal sendrom ve Wilms tümörü bildirilmiştir. Nadiren, adrenal karsinoid tümör, embriyonal rabdomiyosarkom, hepatoblastom, nöroblastom ve diğer embriyonal kaynaklı tümörler sık.
- Olguların %3'ünde 11 .kromozomun kısa kolunda, (11p15'de) paternal kaynaklı duplikasyonlar veya maternal kaynaklı dengeli translokasyonlar gözlenirken, %20 oranında paternal uniparental disomi saptanmaktadır.
- Hastaların % 5 inde ise **imprinting** merkezi 1 (IC1)'de maternal kromozom üzerinde metilasyon saptanmaktadır.

- ◉ Doğumda α -feto protein (AFP) seviyesi 48000 ng/ml olarak ölçülen değer 8 ay içinde kendiliğinden 10 ng/ml kadar düşer.
- ◉ Yenidoğan döneminden sonraki AFP yüksekliği hipotroidi, hepatobilier hastalıklarda, ataxia telenjiektazi ve tümörlerde aşırı protein üretimine bağlı olarak görülebilmektedir.
- ◉ AFP hepatoblastom, diğer hepatik tümörlerde; yolk sac ve germinal hücre kaynaklı tümörlerde yükselmektedir. Bu yüzden **AFP taraması** BWS 'lu hastalarda oluşabilecek gizli hepatik tümörleri saptamada iyi bir tarama testidir.

- ◉ BWS'lu olguların tedavisinde destekleyici multidisipliner yaklaşımlar önerilmektedir.
- ◉ Konuşma terapileri,
- ◉ Beslenme zorluklarında geniş büyük yumuşak damak,
- ◉ Makroglossiye sekonder gelişen üst hava yolu obstrüksiyonunun önlenmesi için düzeltme operasyonları,
- ◉ Omfaloselin stabilizasyonu ve enfeksiyonlardan korunması sayılabilir

Yenidoğanda hipoglisemiye yaklaşım

- ◉ Litaratürde 2800 çalışma olmasına rağmen halen net bir tanımı yok
- ◉ Çok düşük değer nedir?
- ◉ Hangi düşük değer çok düşüktür?
- ◉ Beyin fonksiyonlarında geri dönüşümsüz değişikliklere neden olan hipoglisemi değerinin sınırı veya süresi nedir?
- ◉ Sıklık 1-5/1000 canlı doğumda görülmektedir.

Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia

A Lucas, R Morley, T J Cole

TABLE 1—Number (percentage) of preterm infants of birth weight <1850 g with hypoglycaemia and number of days on which it was recorded

	Plasma glucose (mmol/l)		
	<0.6	<1.6	<2.6
<i>Whole population (n=661)</i>			
Occurrence	65 (9.8)	186 (28.1)	433 (66.5)
No of days on which concentration recorded:			
1	52 (8)	135 (20)	211 (32)
2	4 (1)	25 (4)	118 (18)
≥3*	9 (1)	26 (4)	104 (16)
≥7*	2 (0)	6 (1)	20 (3)
≥14*		2 (0)	6 (1)
<i>Infants of birth weight <1000 g (n=118)</i>			
Occurrence	26 (22)	53 (45)	92 (78)
Concentration recorded on			
≥3 days	6 (5)	12 (10)	46 (39)
<i>Infants who were small for gestational age (n=208)</i>			
Occurrence	22 (11)	68 (33)	143 (69)
Concentration recorded on			
≥3 days	4 (2)	11 (5)	43 (21)

*Cumulative total from this day onwards.

TABLE IV—Clinical characteristics and occurrence of hypoglycaemia (plasma glucose <2.6 mmol/l) in infants according to whether they had neurodevelopmental impairment (cerebral palsy or developmental delay) at 18 months (corrected age)

	Neurodevelopmental impairment	
	No (n=446)	Yes (n=97)
Mean (SE) birth weight (g)	1380 (14)	1302 (32)*
Mean (SE) gestational age (weeks)	30.9 (0.1)	29.8 (0.2)***
No (%) of infants:		
Ventilated for >6 days	66 (15)	35 (36)***
With apnoea on >6 days	143 (32)	45 (46)**
Receiving exchange transfusion	18 (4)	11 (11)**
With proved infection†	18 (4)	16 (17)***
With bilirubin concentration >250 µmol/l	41 (9)	15 (16)
With Apgar score at 5 minutes <5	41 (9)	10 (10)
Delivered by caesarean section	237 (53)	45 (46)
No (%) of infants with hypoglycaemia on:		
≥3 days	58 (13)	24 (25)**
≥5 days	18 (4)	13 (13)***
≥7 days	9 (2)	6 (6)*

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (by χ^2 or Student's *t* test).

†Positive blood culture.

Hipoglisemi sınırı 47 mg/dl olarak alınmıştır.

Tablo-1: Hipogliseminin klinik bulguları

Otonom semptomlar	Titreme, jitterness Terleme Taşipne Solukluk
Santral sinir sistemi disfonksiyonu	Letarji Stupor - Koma Konvülziyon Hipotoni İrritabilite Zayıf veya yüksek sesle ağlama Emmede azalma-isteksizlik
Diğer bulgular	Kusma Siyanotik apne atakları Hipotermi Bradikardi

Tablo-2: Hipoglisemi tanısında Whipple's Triadı

1. Kan glikoz değerinin güvenilir bir metod ile düşük olduğunun doğrulanması
2. Klinik bulgu ve belirtilerin hipoglisemi ile süregelen olması
3. Kan glikoz seviyesinin normal düzeye geldiğinde klinik bulgu ve belirtilerinin kaybolması

Fetal glukoz metabolizması

Anneden
10 mg/dk daha düşük
54 mg/dl

Fetus
gebelik
süresince

Anneye verilen sıvı

Doğum
esnasında

Hızlı düşüş
20-30 mg/dl

Doğumdan
1 saat sonra

45 mg/dl

Doğumdan
4-5 saat sonra

>60 mg/dl

Doğumdan
48 saat sonra

Hipoglisemi nedenleri

Geçici Asemptomatik hipoglisemi

Uzamış hipoglisemi

Geçici Asemptomatik Hipoglisemi

Study of Asymptomatic Hypoglycemia in Full Term Exclusively Breastfed Neonates in First 48 Hours of Life

Study	Blood glucose reference level	Incidence of hypoglycemia
Present study	< 40mg/dl	10%
De AK et al., [10]	< 40 mg/dl (2.2 mmol/L)	14.5%
Lubchenco and Bard [6]	< 30 mg/dl (1.7 mmol/L)	10%
Anderson et al., [13]	< 47mg/dl (2.6 mmol/L)	38%

[Table/Fig-4]: Comparative incidence of hypoglycemia with various blood glucose levels cut offs

Geçici kan şekeri düşüklüğü %10-38 arasında görülmektedir.

Geçici neonatal hipogliseminin yararı var mı?

- ◉ Kan şekerinin düşmesi postnatal yaşamda hayatın sürdürülebilmesi için fizyolojik süreçlerin uyarılmasını sağlar
- ◉ Kan şekerinin düşmesi iştahı uyarır ve hızla beslenme siklusunu uyarır.
- ◉ Kan şekerinin düşmesi oksidatif yağ metabolizmasını artırır.
- ◉ Sorumlu mekanizmadan insülin düzeyinin yüksek oluşu gösterilmiştir.

Hipoglisemi İçin Risk Faktörleri

- ◉ Diyabetik anne bebeği
- ◉ İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK)
- ◉ SGA
- ◉ Prematürite
- ◉ LGA



Clinical Report—Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants

Screening and Management of Postnatal Glucose Homeostasis in Late Preterm and Term SGA, IDM/LGA Infants

[(LPT) Infants 34 – 36^{6/7} weeks and SGA (screen 0-24 hrs); IDM and LGA ≥34 weeks (screen 0-12 hrs)]

Symptomatic and <40 mg/dL → IV glucose

ASYMPTOMATIC

Birth to 4 hours of age

INITIAL FEED WITHIN 1 hour
Screen glucose 30 minutes after 1st feed

Initial screen <25 mg/dL

Feed and check in 1 hour

<25 mg/dL

↓
IV glucose*

25–40 mg/dL

↓
Refeed/IV glucose*
as needed

4 to 24 hours of age

Continue feeds q 2-3 hours
Screen glucose prior to each feed

Screen <35 mg/dL

Feed and check in 1 hour

<35 mg/dL

↓
IV glucose*

35 – 45 mg/dL

↓
Refeed/IV glucose*
as needed

Target glucose screen ≥45 mg/dL prior to routine feeds

* Glucose dose = 200 mg/kg (dextrose 10% at 2 mL/kg) and/or IV infusion at 5–8 mg/kg per min (80–100 mL/kg per d). Achieve plasma glucose level of 40-50 mg/dL.

Symptoms of hypoglycemia include: Irritability, tremors, jitteriness, exaggerated Moro reflex, high-pitched cry, seizures, lethargy, floppiness, cyanosis, apnea, poor feeding.

Uzamış hipoglisemi

- ◉ Yaşamın 48 ile 72. saatinden sonra devam eden hipoglisemi olarak veya
- ◉ Devam eden paranteral glukoz ihtiyacı olarak tanımlayabiliriz

Persistan hipoglisemi nedenleri

TABLE 1: Classification of neonatal hypoglycemia

I. Hepatic enzyme deficiencies

- A. Hepatic glycogen storage diseases
- B. Disorders of galactose metabolism
- C. Disorders of fructose metabolism
- D. Maple syrup urine disease

II. Mitochondrial fatty acid oxidation and ketogenesis defects

- A. Carnitine/acylcarnitine defects
- B. Acyl-CoA dehydrogenase defects
 - 1. Very long chain acyl-CoA dehydrogenase
 - 2. Long chain acyl-CoA dehydrogenase
 - 3. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase
 - 4. Short chain acyl-CoA dehydrogenase
 - 5. Long chain 3-OH-acyl-CoA dehydrogenase

III. Endocrine disorders

- A. Hyperinsulinism
 - 1. Primary
 - 2. Secondary
 - a. Infant of diabetic mother
 - b. Beckwith-Wiedemann syndrome
 - c. Erythroblastosis
- B. Hypopituitarism
- C. Adrenal disorders

IV. Lack of substrate

- A. Neonatal growth
 - 1. Intrauterine growth retardation
 - 2. Small for gestational age
 - 3. Prematurity
- B. Medical conditions
 - 1. Sepsis
 - 2. Asphyxia
 - 3. Post exchange transfusion
 - 4. Cardiopulmonary disease

Uzamış hipoglisemi ayırıcı tanı tetkikleri

◉ Hipoglisemi esnasında:

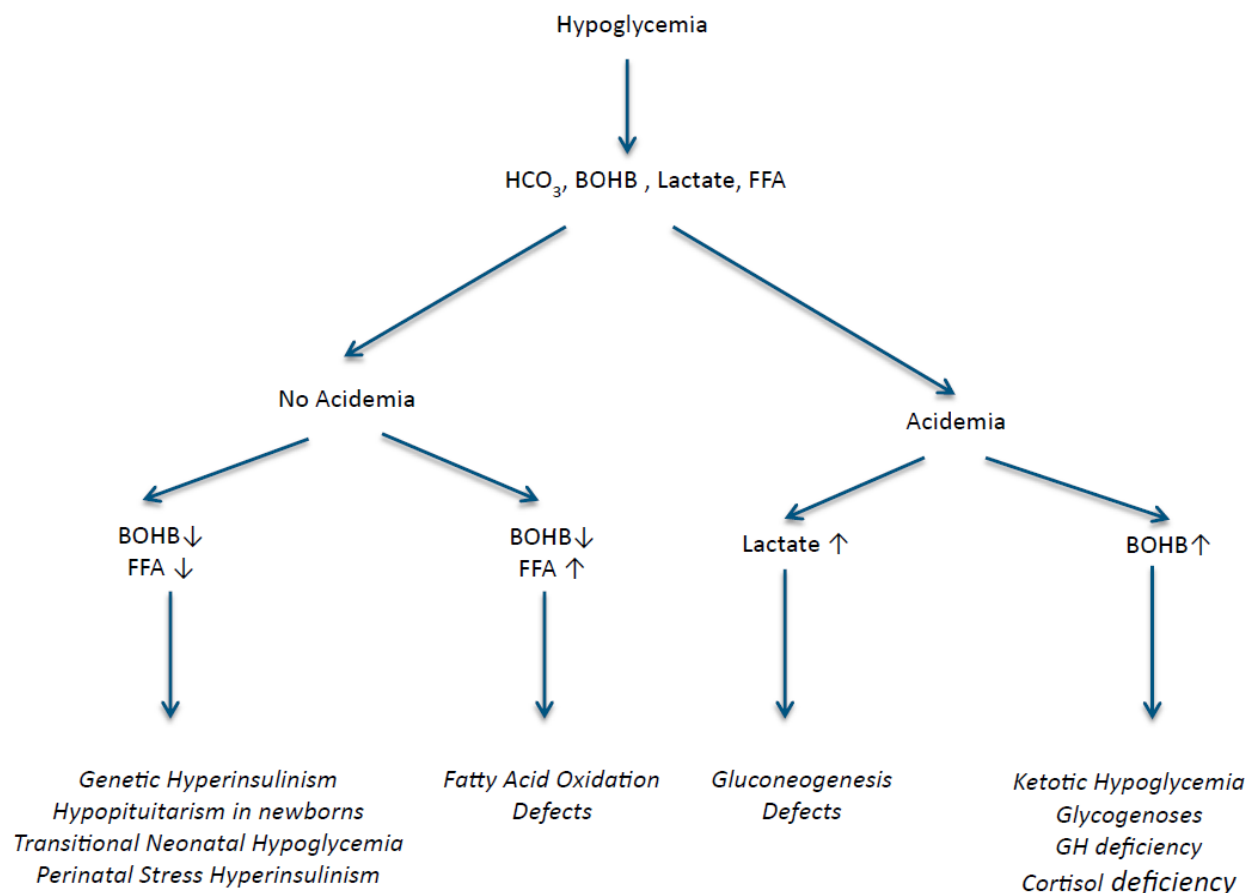
- ◉ plazma insülin/c peptid
- ◉ Beta-hidroksibütirat
- ◉ kan gazı
- ◉ laktat
- ◉ Serbest yağ asitleri
- ◉ Büyüme hormonu
- ◉ kortizol

◉ İkinci basamak tetkik olarak

- ◉ Amonyak
- ◉ TFT
- ◉ Acil karnitin profili
- ◉ Plazma karnitin
- ◉ Metabolik tarama
- ◉ spesifik gen analizi

Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children

Metabolic Clues to Hypoglycemia Diagnosis



Tedavi

- ◉ **Dektroz tedavisi:** 2-5 ml/kg (en az 200 mg/kg), %10 dekstroz 5 dakikada gidecek şekilde bolus yapılarak, 6-8 mg/kg/ dakika glikoz infüzyonu başlanır
- ◉ **Glukagon :** Devamlı maksimum dekstroz (10-40 mg/kg/dakika) sıvıya rağmen kan glikozu <50 mg/dl ise yapılır. Bu nedenle damar yolu açılmayan semptomatik hipoglisemilerde uygulanabilir
- ◉ **Glukokotikoid**
- ◉ **Diazoksit:** 10-15 mg/kg/gün, 2-3 doza bölünerek verilir.
- ◉ **Okterotit:** Somatostatin analogudur. Diazoksite yanıtı olmayan olgularda ikinci tercih olarak birlikte kullanılır
- ◉ **Nifedipin:** Kalsiyum kanal blokeridir. İnsülin sekresyonunu düzenler. Doz 0,5-2 mg/kg/gün, diğer ilaçlara ilave olarak eklenebilir
- ◉ **Sirolimus:** Sirolimus mTOR inhibitörü olarak beta hücre proliferasyonunu inhibe eder. Diazoksit ve oktreotide dirençli olgularda cerrahi öncesinde kullanılabileceği bildirilmektedir

Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years

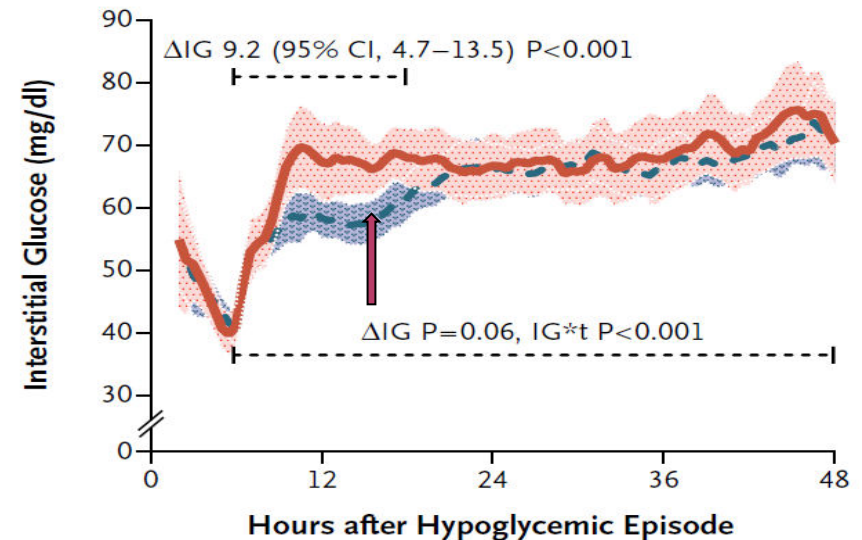
Asemptomatik bebeklerde iv bolus glukoz önerilmez



Table 2. Secondary Outcomes at 2 Years in Children with and Those without Ne

Outcome	Hours after Hypoglycemic Episode					P Value
	Neonatal Hypoglycemia		No Neonatal Hypoglycemia		in Means or Risk Ratio (95% CI)	
	Result	No. Assessed	Result	No. Assessed		
BSID-III composite scores†						
Cognitive	93.8±10.0	215	93.1±10.5	187	0.6 (−1.3 to 2.6)	0.55
Language	95.5±13.1	215	93.8±15.4	187	1.4 (−1.3 to 4.1)	0.30
Motor	98.6±9.4	215	98.7±9.7	187	−0.2 (−2.1 to 1.6)	0.81
Social–emotional	104.3±15.3	207	100.5±14.7	175	3.5 (0.4 to 6.5)	0.02
Adaptive behavior	99.6±14.1	209	98.4±15.8	177	0.3 (−2.7 to 3.3)	0.84
Developmental delay — no. (%)‡	70 (33)	215	68 (36)	187	0.90 (0.70 to 1.17)	0.44
Executive-function score	10.6±4.4	207	10.3±4.1	177	0.3 (−0.5 to 1.1)	0.49
BRIEF-P global T score >65 — no. (%)§	46 (21)	214	44 (24)	184	0.84 (0.59 to 1.20)	0.34
Motion coherence threshold — %¶	41.5±14.2	204	43.2±13.4	175	−1.7 (−4.5 to 1.1)	0.24
Cerebral palsy — no. (%)	2 (1)	216	2 (1)	185	0.81 (0.11 to 5.99)	0.83
Seizures, any — no. (%)	10 (5)	212	11 (6)	184	0.71 (0.31 to 1.64)	0.42

E After First Episode in Children Treated with Dextrose



Olgumuzda ne yaptık?

- Olgumuzda belirtsiz uzamış hipoglisemi olması nedeni ile oral besledik.
- Klinik bulgularında BWS düşünülen hastaya karın USG ve AFP düzeyi çalıştık.
- Oral beslenme sonrasında hipoglisemi olmayan hasta kontrole çağrılarak taburcu edildi.

Gelecekte...

Glucose monitoring in neonates: Need for accurate and non-invasive methods

Article in Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition · September 2013

DOI: 10.1136/archdischild-2013-304682 · Source: PubMed

