



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Neonatoloji Bilim Dalı Olgu Sunumu
27.09.2018

Araş. Gör. Dr. Esra ECE



Olgu

- G2P2Y2 , 29 yaşındaki sağlıklı anneden 39.GH'da, 3200g, makat prezentasyonu ve NST'de bozulma nedeniyle C/S ile dış merkezde dünyaya gelen kız bebek.
- KTA>100/dk, spontan solunumu olan ve alınan kan gazında pH:6,9 pCO2:93,8, BE:-15 saptanması üzerine entübe edilmiş.
- 1. dk APGAR puanı 6, 5. dk APGAR puanı bilinmiyor.
- Hasta hipotermi tedavisi için Sakarya EAH' den merkezimize sevk edildi.

Özgeçmiş

PRENATAL

- Fetal USG'sinde **polihidramniyoz**
- Gebeliğin son 2 ayında anne İYE tedavisi almış.
- Son 20 gün **intrauterin hareketlerinde azalma**

PERİNATAL

- NST'de bozulma, doğum eyleminin başlaması ve makat prezentasyonu nedeniyle bebek C/S ile doğurtulmuş.

Soygeçmiş

- **Anne** 29 yaşında, ev hanımı, sağ-sağlıklı
- **Baba** 32 yaşında, işçi, sağ-sağlıklı
- 1. çocuk 2 yaş erkek, sağ-sağlıklı
- 2. çocuk hastamız
- Anne-baba arasında akrabalık yok.

Fizik Bakı

- Baş çevresi: 36 cm (97p)
- Boy: 49 cm (10-50p)
- Doğum ağırlığı: 3200 gr (10-50 p)
- Solunum sayısı: 60/dk
- Kalp tepe atımı: 103/dk
- Vücut ısısı: 33,8 °C
- O₂ satürasyonu: %96
- Kan basıncı:
 - Sol kol : 67/41 (54)
 - Sağ kol: 68/46 (55)
 - Sol bacak: 86/34 (61)
 - Sağ bacak: 68/46 (55)

Fizik Bakı

- Genel durumu orta
- Postürü hafif fleksiyonda
- Ön ve arka fontanel normal bombelikte
- Konjunktiva /skleralar doğal, IR ++/++
- Kaba yüz görünümü mevcut. Burun kökü basık.
- Kalp sesleri doğal, S1/S2 doğal, üfürüm yok
- Solunum sesleri doğal, ral, ronküs retraksiyon yok
- Batın rahat, defans yok. HSM yok.
- Sol elde 2-3-4.falankslar agenezik. Yengeç eli görüntüsü mevcut.
- Haricen kız, kuşkulu genital yapı yok.
- Menenjit bulgusu yok. Yenidoğan refleksleri canlı.



- Serviste solunum sıkıntısı nedeniyle N-CPAP'a alındı.
- Yatak başında EEG elektrotları bağlandı. aEEG ile **düşük voltaj aktivitesi** olduğu görüldü.
- Hipotermi kriterleri açısından uygun bulunan hastaya **tüm vücut soğutma** ile hipotermi tedavisi başlandı.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ HİPOTERMİDE COOL-CAP TEDAVİSİNE ALINMA KRİTERLERİ

36 GH ve üzerinde HİE tanısı alan bebekler aşağıdaki kriterlerden en az birine sahip olmalı.

A KRİTERLERİ

- 1) İlk 10 dakikada APGAR < 5 6
- 2) 10 dakikadan fazla resüsitasyon uygulananlar (doğumdan sonraki 10 dakikada halen endotrakeal tüp veya maske ile ventilasyonla canlandırmaya devam edilmesi)
- 3) Doğumdan sonraki 60 dakika içinde asidozun olması (pH < 7) 6,9
- 4) Doğumdan sonraki 60 dakika içinde baz açığının ≥ 16 mmol/L olması -15

B KRİTERLERİ

Orta ve ağır derecede klinik ensefolopatisi olan bebekler(Anormal refleksler, hipotoni, zayıf emme, klinik nöbet varlığı) (Hasta, Thompson ve Modifiye Sarnat skoru ile 6,12,24,48,72 . saatlerde değerlendirilecektir).

C KRİTERLERİ

En az 60 dakika a-EEG kaydı — başlı

- Normal zemin aktivitesi ve nöbet birlikteliği.
- Orta derecede anormal zemin aktivitesi.
- Suprese zemin aktivitesi (burst supresyon, devamlı düşük voltaj).
- Sürekli nöbet aktivitesinin olması.

- Bebeğin hipotermi tedavisi sırasında da aralıklı satürasyon düşüklükleri oldu.
- TFUS → Normal
- El anomalisi ve kaba yüz görünümü açısından metabolik taramaları ve kromozom analizi gönderildi.
- Tüm batın USG ile eşlik eden anomali açısından tarandı. → Normal

- Ventilatör ayarlarının çok düşük olması ve akciğer filminin normal olması nedeniyle hastanın solunum sistemi ile ilgili olmadığı düşünülen ciddi apne ve hipoksi atakları hala devam etmekteydi. Hastada hipoksi dışındaki santral sebepleri değerlendirmek için:
- EEG’de çekilirken apnesi olması nedeniyle EEG tamamlanamadı.
- MR’da patoloji izlenmedi.

ÖN TANINIZ ?

Santral Apne- Hipoventilasyon

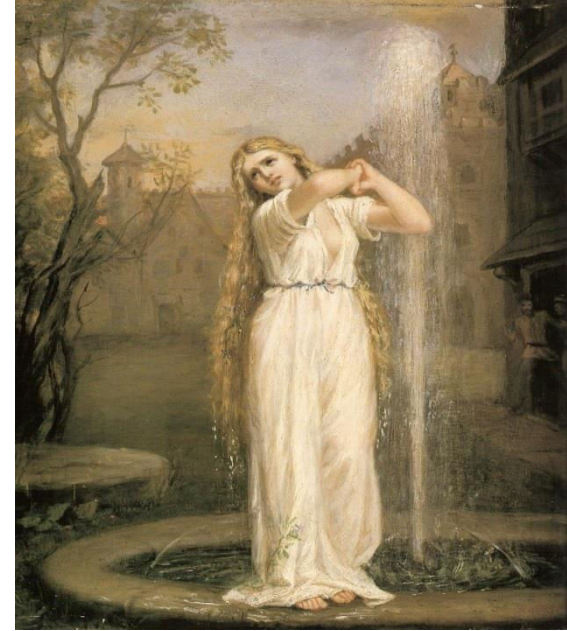
1-Obstruktif Uyku Apnesi

2-Konjenital Hipoventilasyon Sendromu

Ondine Sendromu (Mitolojide Ondine's Curse)

3-Konjenital / Neonatal Miyastenik Sendrom

4-ROHHAD-NET Sendromu (hızlı başlangıçlı obezite, hipotalamik disfonksiyon, hipoventilasyon, otonomik disregülasyon- nöral krest tümörleri)



- **Hipoventilasyon** beyin, omurilik, sinirler, kaslar, kalp, akciğerler veya havayolundan kaynaklanabilen havalanma yetmezliğidir.
- Hipoventilasyonu olan hastalar hipoksemi ve bradikardi açısından izlenmelidir.

TANIMLAR

- **Hipoventilasyon:** Karbondioksit atılımının azalması
(AKG'nda $pCO_2 > 50 \text{ mmHg}$)
- **Uyku ile ilişkili hipoventilasyon;** polisomnografide, toplam uyku süresinin yüzde 25'ini aşan sürede arteriyel end-tidal($P_{ET}CO_2$) ve transkütanöz CO_2 ($P_{TC}CO_2$) $> 50 \text{ mmHg}$ olması ile gösterilir.

KONJENİTAL SANTRAL HİPOVENTİLASYON SENDROMU (KSHS)

- Yenidoğan bir bebekte 1970 yılında ilk kez tanımlanmıştır.
O zamandan beri dünya çapında 1000'den fazla KSHS vakası raporlanmıştır.
- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon, otonomik sinir sistemi fonksiyon bozukluğu, Hirschsprung hastalığı ve nöral krest tümörleri (nöroblastoma, ganglioneuroma veya gangliyonöroblastoma) için risk artışı ile karakterize nadir bir genetik bozukluktur.

Genetik

- Kromozom 4p12'de bulunan **PHOX2B**'deki genetik bozukluktan kaynaklanır.
- PHOX2B mutasyonu % 92 oranında yeni mutasyondur veya OD kalıtılır.

PHOX2B işlevleriyle ilgili moleküler mekanizmalar

1) Hipoventilasyon:

Ventrolateral medulladaki, retro traplazoid nükleus (RTN), CO_2/H^+ + bağımlı sinyalle solunumun merkezi kontrolünde, kemoresepsiyon iletimi için merkezi bir kilit kabul edilmektedir. RTN nöronları PHOX2B içerir.

PHOX2B 20/27 kusuru olan farelerde RTN yoktur; *neonatal hipoventilasyon, apne ve azalmış CO_2 'e ventilasyon yanıtı kaybı* görülür.

PHOX2B ayrıca, karotid cisim ve periferel kemoreseptör gibi solunum kontrolü ile bağlantılı diğer MSS bölgelerinde de eksprese edilir.

Moleküler Mekanizmalar

2) Hirschsprung hastalığı ve nöral krest tümörleri:

PHOX2B geni nöroblastoma hücrelerinde tanımlanmıştır.
(Diğer adı: NBPhox)

Embriyolojik olarak otonom ve enterik sinir sistemlerine öncülük eden nöral krest hücrelerinde eksprese edilir.

3) Kardiyak ve oftalmik bulgular:

Kalbin otonomik gangliyonları ile troklear(IV) ve okülomotor(III) dahil kranyal sinir çekirdeklerinde **PHOX2B'nin ekspresyonu** ile açıklanır.

KSHS Klinik Özellikleri

- KSHS'li hastaların çoğu perinatal anormallik olmadan doğarlar. Bir kısmında doğumda veya yenidoğan döneminde belirti verebilir.
- Etkilenen bebeklerde neonatal dönemde, tipik olarak uykuda ortaya çıkan siyanoz görülür. Bu durum, hipoventilasyon ve hipokseminin göstergesi olup pCO_2 , pulse oksimetri ve kan gazı ölçümleri ile gösterilebilir.
- Hirschsprung hastalığı, nörolojik anormallikler veya diğer organ disfonksiyonları hepsinde olmayabilir.

- KSHS'li yenidoğanların çoğu entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirir. İntrinsik akciğer hastalığı, göğüs duvarı veya hava yolu anormallliği bulunmadığından, düşük basınçta ventilatör desteği yeterlidir.
- End-tidal veya transkütanöz CO₂ ile sürekli izleme, uyku sırasında belirgin bir hipoventilasyon bozukluğunu saptamada önemlidir.
- KSHS'li bireylerde, yenidoğan döneminden sonra da siyanoz atakları, açıklanamayan nöbetler olabilir, anestetik ve antikonvülsan ilaçlara bağlı olarak solunum depresyonu görülebilir.

Anormal ventilasyon ve uyarılma yanıtları

KSHS'nin ayırt edici özelliği ventilasyon azalmasıdır.

Uykuda, özellikle nonREM fazında nefes alma, davranış kontrolünden ziyade, kimyasal mekanizma ile olur.

Bu nedenle uykuda, bu hastalarda $p\text{CO}_2$ ve oksijene verilen solunum ve uyarılma yanıtları anormal olduğundan, $p\text{CO}_2$ 'de yükselme ve şiddetli hipoksemi meydana gelir.

KONJENİTAL SANTRAL HİPOVENTİLYASYON SENDROMUNDA KLİNİK BULGULARIN ÖZETİ

Solunum

Artan PCO₂ ve hipokseminin olduğu alveoler hipoventilasyon. Düşük TV ve/veya solunum hızı

Hiperkarbi ve hipoksemiye normal ventilasyon ve uyarılma yanıtlarının olmaması

Nefesten nefese sınırlı değişkenlik

Kardiyak

Kalp atış hızında atımdan atıma azalmış değişkenlik

Egzersizde zayıf duysal yanıtı

Ortostatik hipotansiyon

Uykuya bağlı normal kan basıncında azalma yanıtının zayıflaması

Uzamış sinüs durakları

Yüz hatları

Üst dudak vermillion sınırını lateral segment düşüklüğü ile kutu şeklinde yüz(daha kısa ve düz)

Gastrointestinal

Hirschsprung hastalığı (yüzde 16 ila 20)

Şiddetli kabızlık

Özofagus dismotilitesi; disfaji

Nöral krest tümörleri

nöroblastoma, ganglionöroblastom veya gangliyonöroma

Oftalmolojik

Pupiller anormallikler (mayoz; ışıpta pupilla yanıtında değişiklik)

Akomadasyon bozukluğu (akomodasyon ilişkili şaşılık)

Nöropsikolojik

Azalmış kaygı algısı

Bilişsel gecikmeler

Sudomotor

Sporadik bol terleme

Azalmış bazal vücut ısısı

Santral Apne Ayırıcı Tanı:

Beyin	Konjenital merkezi hipoventilasyon sendromu (CCHS) Geç başlangıçlı santral hipoventilasyon sendromu (LO-CHS) ROHHAD Asfiksi, Tümör, Kafa travması Chiari II malform. (Arnold-Chiari)
Spinal Kord	SMA Spinal Kord yaralanması
Sinirler	Guillain-Barré sendromu Frenik sinir yaralanması
Nöromusküler bileşke	Myastenia gravis
Kaslar	Kas distrofisi, miyopati
Akciğer	Pnömoni Aspirasyon Akciğer hipoplazisi, Malformasyon Kronik akciğer hastalığı
Havayolu	Laringomalazi Obstrüktif uyku apnesi
Gelişimsel	Prematürite
Sistemik	Metabolik alkaloz, Konjenital Metabolik Hastalık Sepsis, Obezite SSS enfeksiyonu, deprese edici ilaçlar
Çoklu	Prader-Willi, Akondroplazi, Trizomi 21

Tanı:

- Uykuda esnasında görülen primer respiratuar, kardiyak veya nörolojik bozuklukların kanıtı olmaksızın **hipoventilasyonun klinik prezentasyonuna dayanır.**
- **Polisomnografi ile desteklenir.** (özellikle NonREM pCO₂ yükselmesi)
- **PHOX2B mutasyonları ile doğrulanır.**

Klinik değerlendirme:

Pediyatrik hastalarda hipoventilasyonun diğer nedenleri klinik, görüntüleme ve laboratuvar testleri ile dışlandıktan sonra anamnez, öykü ve muayene bulguları uyumlu hastadan genetik analiz istenir.

Tanı Yöntemleri

- **Polisomnografi**

Toplam uyku süresinin % 25'ini aşan sürede arteriyel end-tidal ($P_{ET}CO_2$), transkütanöz CO_2 ($P_{TC}CO_2$) >50 mmHg olması ile uyku ilişkili hipoventilasyon non-invaziv olarak, hasta uyandırılmadan tespit edilebilir.

- **Beyin görüntüleme**

(MRI) beyin sapı bozukluklarını dışlar. KSHS'da nükleus kaudatus ve diğer bölgelerde gri madde incelmesi gibi nonspesifik bulgular görülebilir. (hipoksi/iskemik olay veya PHOX2B mutasyonu sonucu olabilir)

- **Kardiyak değerlendirme**

Polisomnografi sırasında kaydedilecek EKG ve yapısal + fonksiyonel anomalileri dışlamak için bir kez EKO önerilmektedir.

- **Nöromusküler değerlendirme:**

SMA dahil NMS hastalıklarını dışlamada EEG, EMG ve nörolojik muayene
Frenik sinir hasarı → ultrason, floroskopi, frenik sinir iletim testi

- **Konjenital metabolik hastalıklar için tarama:**

İlk değerlendirme: AKŞ, elektrolitler, AST, ALT içerir.

Hipoglisemi + yükselmiş ALT ve AST + ventilatöre rağmen persistan asidoz+
→ İdrar organik asitleri, plazma aminoasitleri ve serum amonyak, KG laktat

- **Hirschsprung açısından:**

Mekonyumun gecikmesi, kabızlık, abdominal distansiyon, sıkı anal sfinkter, enterokolit belirtileri(ateş,kusma,abdominal distansiyon,patlayıcı ishal) ++

→kontrast lavman ve rektal suction biyopsisi ile acil değerlendirme

Moleküler tanı

- PARM'ları ve NPARM'ların %95'ini tanımlar.
 - Geç başlangıçlı KSHS vakalarına bebeklik, çocukluk veya yetişkin dönemlerinde rastlanabilir. Bu İki aşamalı bir değerlendirme:
 - **Bir PHOX2B tarama testi, ekzon 3'ün PCR'ı**
 - **Amplifiye polialanın tekrar bölümü poliakrilamid jel elektroforezi**
- Tüm vakalar, cerrahi bir prosedür veya tıbbi bir hastalıktan sonra ekstübe edilemediklerinde ya da açıklanamayan pulmoner HT geliştiğinde ortaya çıkar.

Tedavi

Ventilasyon desteği

- Mekanik ventilasyon olmadan ek oksijen uygulaması yeterli değildir.
- Her ne kadar bu strateji oksijeni iyileştirir ve siyanozu hafifletirse de, hiperkarbi risklerini ortadan kaldırmaz.
- Çoğu durumda, trakeostomi ile pozitif basınçlı ventilasyon, hastanede ve evde bebekleri takip etmenin en güvenli yoludur.
- Ventilasyon sadece uykuda gerekliyse NCPAP yeterli olabilmektedir.

İzlem ve evde bakım

Sürekli pulse oksimetre kullanılmalıdır.

Her zaman ventilatörün devresinin kopması, trakeostomi dekanülasyonu veya hava yolu tıkanması gibi yaşamı tehdit eden olayları değerlendirebilen biri acil durumlar için hep mevcut olmalıdır.

Hastamız;

- Postnatal 52.gününde
- Gelişimi ve tartı alımı devam ediyor.
- Entübe iken düşük ventilatör ayarları ile saturasyonları stabil seyreden hastanın, NCPAP'te izlenirken uykuya daldığında saturasyon düşüklükleri devam ediyor.
- Tekrarlanan beyin MR ve EEG'sinde patoloji izlenmedi.
- Metabolik tetkiklerinde patoloji saptanmadı.
- Kromozomu izole edilmek üzere genetiğe yollandı.
- Dış merkeze PHOX2B gen analizi için kan gönderildi, sonucu bekleniyor.