



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Neonatoloji Olgu Sunumu

03.11.2022

Araş. Gör. Dr. SİMAY DOĞAN



Olgu 1

- Term, AGA doğan 4 günlük erkek hasta uykuya meyil ve solunum sıkıntısı ile dış merkeze başvurmuş.
- Hasta 3.düzey yoğun bakımda yatmakta iken ileri tetkik için tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş

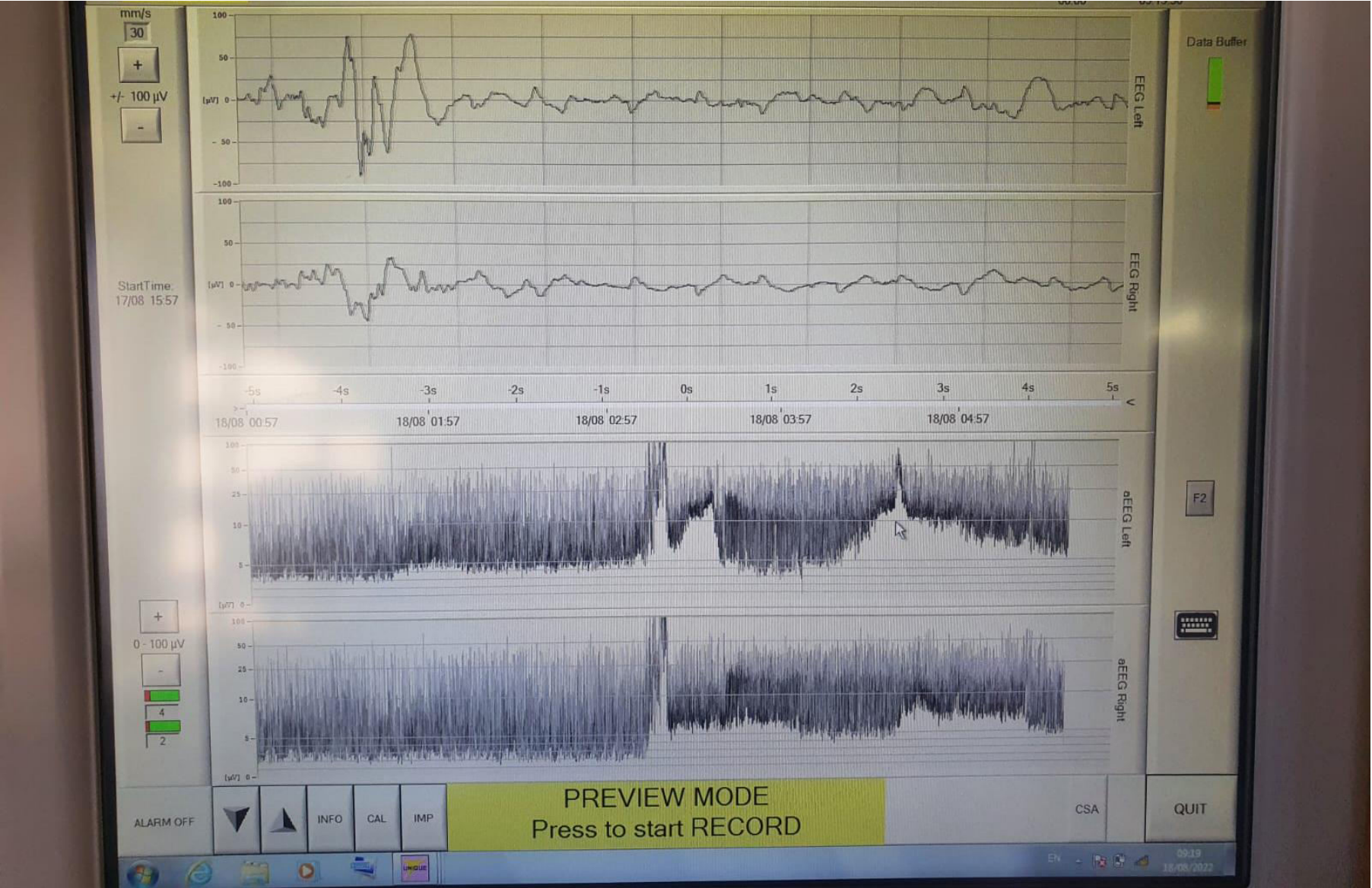
- G1P1Y1D0K0 17 yaş annenin takipsiz gebeliğinden 3000 gram ağırlığında spontan vajinal yolla term doğmuş.
- Post natal 1. gününde eve taburcu olan hasta daha sonra uykuya meyilli olma ve solunum sıkıntısı nedeniyle dış merkeze başvurmuş.
- Hasta dış merkezde entübe edildikten 1 gün sonra ileri tetkik amacıyla tarafımıza sevk edildi.

Soygeçmiş

- 17 yaş anne ile 19 yaş babanın ilk çocuğu.
- Anne ile baba arasında akrabalık yok.
- Ailede bilinen bir hastalık öyküsü yok.

Fizik muayene

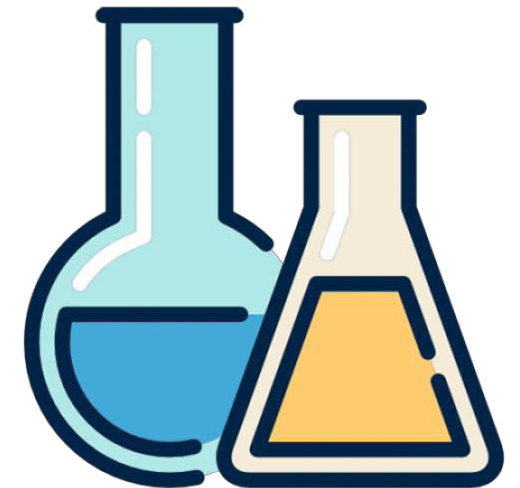
- Hasta **entübe, bilinci kapalı** olarak sevk alındı. **Genel durumu kötüydü. Kas tonusu tüm ekstremitelerde ve gövdede azalmış** olarak görüldü.
- Muayenesinde **burun kökü basık, sırtında, gluteal bölgede üst ve alt ekstremitelerde yaygın mavi/mor renkli mongol lekeleri** mevcuttu.
- Genitoüriner muayenesinde haricen erkek, anormalisi yok, **scrotal hiperpigmentasyon ve ödem** mevcuttu.
- Kardiyak üfürüm duyulmadı. S1+ S2+ idi. Dolaşımı normaldi.
- Solunum sesleri sağ akciğerde azalmış duyuldu.
- Organomegalisi yoktu. Fontanel bombeliği normaldi.
- Derin tendon refleksi alınabiliyordu. **Moro ve yakalama refleksi alınamadı.**
- Diğer sistemik muayene bulgularında özellik saptanmadı.



Ön tanınız nedir?

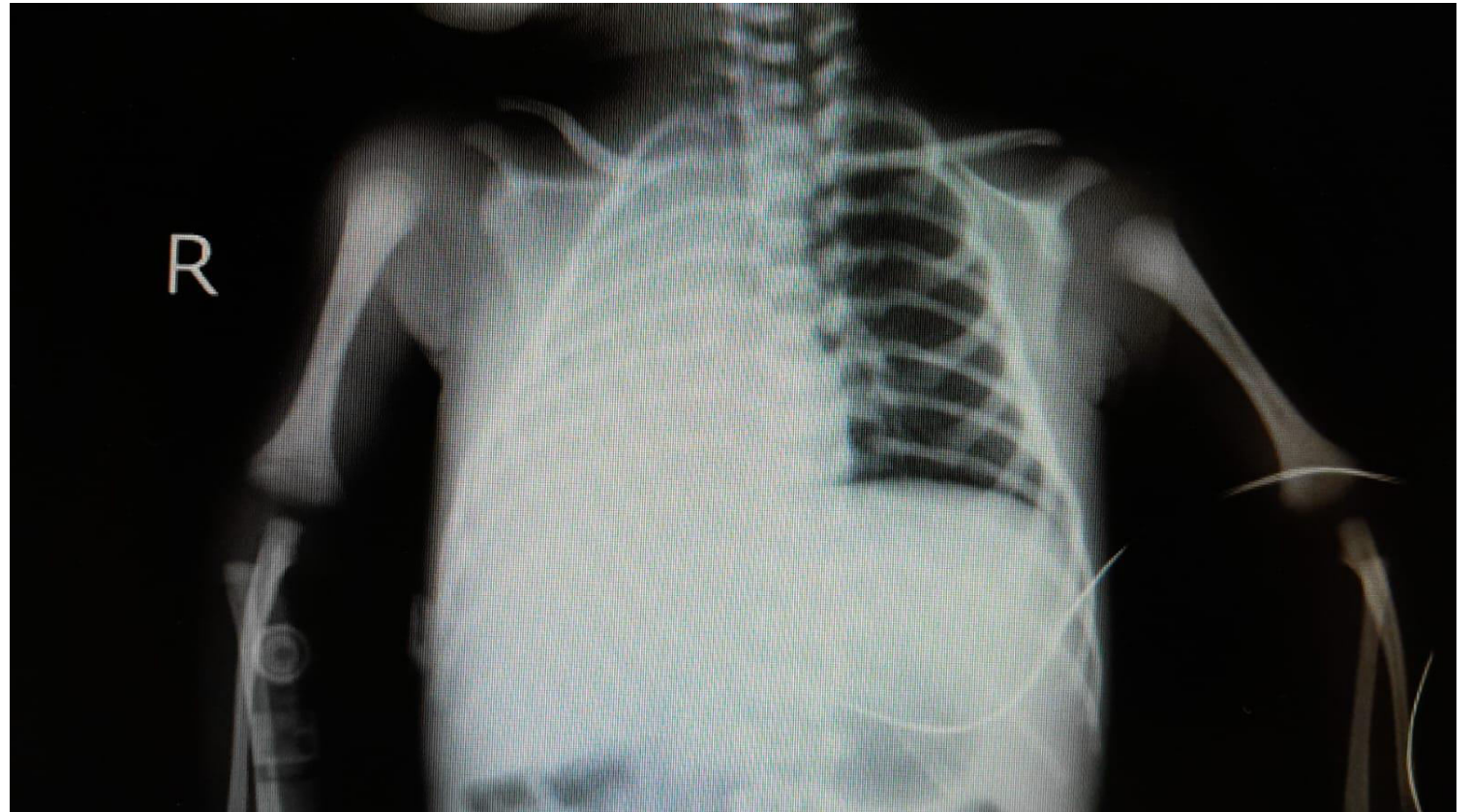
Laboratuvar

- WBC: 12.400
- NEU: 9310
- LYM: 1540
- HGB: 15 g/dL
- PLT: 224000
- **AKŞ: 76 mg/dL**
- Üre: 23 mg/dL
- BUN: 10.9 mg/dL
- Kre: 0.37 mg/dL
- Bilirubin, total: 8,23 mg/dL
- Bilirubin, direkt: 0.34 mg/dL
- Bilirubin, indirekt: 7,89 mg/dL
- AST: 27 U/L
- ALT: 8.5 U/L
- Albumin: 27.3 g/L
- **Na: 134 mmol/L**
- **K: 4.33 mmol/L**
- Cl: 103 mmol/L
- **Ca: 8,5 mg/dL (iCa: 1.2)**
- **Mg: 1.76 mg/dL**
- **CRP: 4.14 mg/dL**



Laboratuvar

- Kan gazı
- Ph: 7.25
- pCO₂: 64
- pO₂: 73
- HCO₃: 24
- Laktat: 3.4



Görüntüleme

- Transfontanel Ultrason görüntülemesi(TFUS) yapıldı:
- Serebellar hemisferler hafif hipoplazik görünümündedir. Inferior vermis hipoplaziktir. Bilateral bazal gangliyonlar düzeyinde silik t2 sinyal artışı görülmektedir. Ensefalit ve metabolik hastalıklar açısından anlamlı olabilir.
- Abdominal USG görüntülemesinde patolojik bulgu görülmedi.

Laboratuar

- Covid pcr (-)
- **Amonyak: 108 (27-102)**
- Homosistein: 8.77 $\mu\text{mol/L}$ (5-15)
- B12: 239 ng/L (197-771)

Laboratuvar

- Hastanın BOS incelemesinde;
- Mikro protein: 46.5 mg/dL (15-45)
- Mikro albümin: 29.1 mg/dL (10-30)
- Glukoz: 54.9 mg/dL (eş zamanlı serum glukoza 82 mg/dL)
- LDH: 20 U/L
- Hücre sayımında bol eritrosit, 4 lökosit görüldü.
- Menenjit/ensefalit panelinde HHV-6 pozitif.

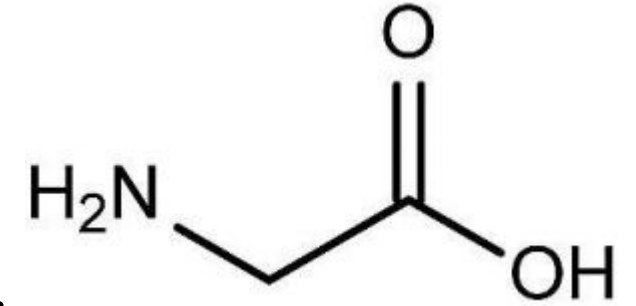
Laboratuvar

- BOS aminoasitlerinde glisin: 298,45 $\mu\text{mol/L}$ (5-115)
- Serum aminoasitlerinde glisin: 1460 $\mu\text{mol/L}$ (111-426)
- İdrar aminoasitlerinde glisin: 17191 $\mu\text{mol/gkrea}$ (362-18614)
- BOS/Plazma glisin oranı 0,20 ($<0,02$)
- İdrar organik asitleri, çok uzun zincirli yağ asitleri, idrar aminoasitleri normal düzeyde görüldü.

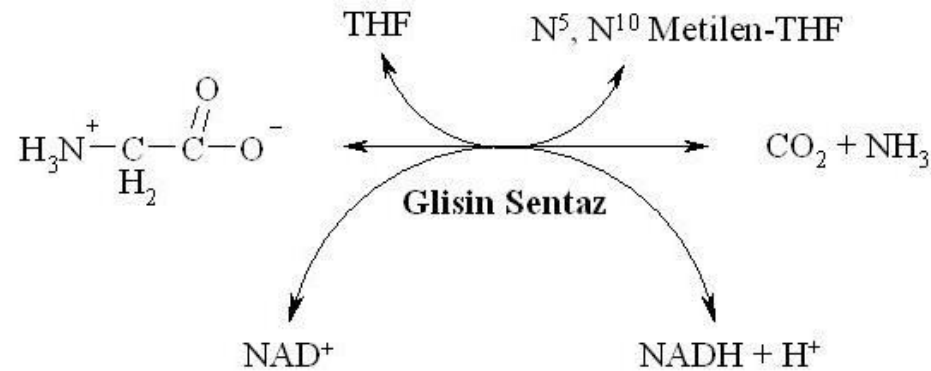
Non ketotik hiperglisinemi

- Nonketotik hiperglisinemi (NKH), vücudun glisin metabolizmasının bozulduğu ve sonuç olarak merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere tüm vücut dokularında orantısız bir glisin artışına ve birikmesine neden olan otozomal resesif (OR) bir hastalıktır.
- NKH, tahmini insidansı 250.000'de 1 olan nadir bir hastalıktır.

Patogeneze - Glisin



- Glisin, stereoizomerleri olmayan en basit amino asittir.
- Beyinde bir nörotransmitter olarak hareket edebilir, omurilik ve beyin sapında bir inhibitör olarak hareket ederken, beynin korteksinde uyarıcı etkilere sahip olabilir.
- Glisin, dört protein alt biriminden oluşan bir enzim kompleksi yoluyla amonyak ve karbondioksite metabolize edilir.



Patogeneze

- Bu enzim kompleksinin ana işlevlerinden biri beyindeki normal glisin seviyelerini korumaktır. Gelişen bir hata, kan plazmasında ve beyin omurilik sıvısında glisin konsantrasyonunun artmasına neden olur.
- Glisin birikimi serebrum ve serebellumdaki glisin reseptörlerinin uyarıcı etkileri nedeniyle nöbet, miyoklonus ve ensefalopati gelişimine yol açar.

Non ketotik hiperglisinemi

- Hastalık genellikle yaşamın ilk birkaç günü içinde ortaya çıkar;
 - hipotoni,
 - letarji,
 - miyoklonik sığramalar,
 - hıçkırıklar,
 - nöbetler,
 - apne,
 - gelişimsel gecikme,
 - koreatik hareketlerle birlikte veya bunlar olmadan hiperaktivite ile kendini gösterir.

Non ketotik hiperglisinemi

- Bu belirtilerin özelliği epizodik kötüleşmesidir.
- Tedavi edilmezse ölüme yol açabilir.
- Yaşamın ilk haftasında %50'ye varan yüksek bir ölüm oranı ile kötü prognoza sahiptir.
- Glisin ensefalopatisi dört ana formda sınıflandırılmıştır; yenidoğan, infantil, geçici ve geç form.

Non ketotik hiperglisinemi-yenidoğan tipi

- Yenidoğan tipi;

- Letarji, hipotoni, apne ve nöbet gibi belirtilerin hızlı gelişimi ile karakterizedir.
- Glisin ensefalopatisi vakalarının çoğu bu tipte görülür.
- Bebeklerin %20'si spontan ventilasyonu sürdürür.
- Ancak %80'inde solunum yavaşlar, bu da entübasyon ve ventilasyonla desteklenmezse uzamış apneye ve sıklıkla ölüme yol açar.
- Büyük çoğunluğu, yaşamın ilk üç haftasında spontan solunumu yeniden kazanır.

Non ketotik hiperglisinemi - infantil ve geç tip

- Infantil (2 hafta - 3 ay) tipinde;
 - Yaşamın ilk günlerinde uyuşukluk ve koma görülmez
 - Genellikle erken yaşlardan itibaren hipotoni
 - Hafif veya tedavisi giderek zor olabilen gelişimsel gecikme
 - Infantil başlangıçlı nöbetler ile ortaya çıkarlar.
- Geç (yaş >3 ay) tipi nadirdir, gelişimsel gecikmeleri ve olası hafif nöbetleri içerir.

Tanı

- Non ketotik hiperglisinemi tanısında öncelikle plazma, idrar, BOS glisin seviyeleri ve BOS glisinin plazmaya oranı belirlenir.
- Eksik enzim aktivitesi, plazma ve BOS'ta glisin düzeylerinin yükselmesine ve BOS:plazma glisin oranının yükselmesine neden olur.
- Plazma ve idrardaki yüksek glisin seviyeleri NKH'ye özel değildir.
- Artan BOS glisin, yüksek oranda Non ketotik hiperglisinemi göstergesidir, ancak BOS'un kan veya serumla kontaminasyonu, BOS glisininde yanlış bir yükselmeye neden olabilir.

Tedavi

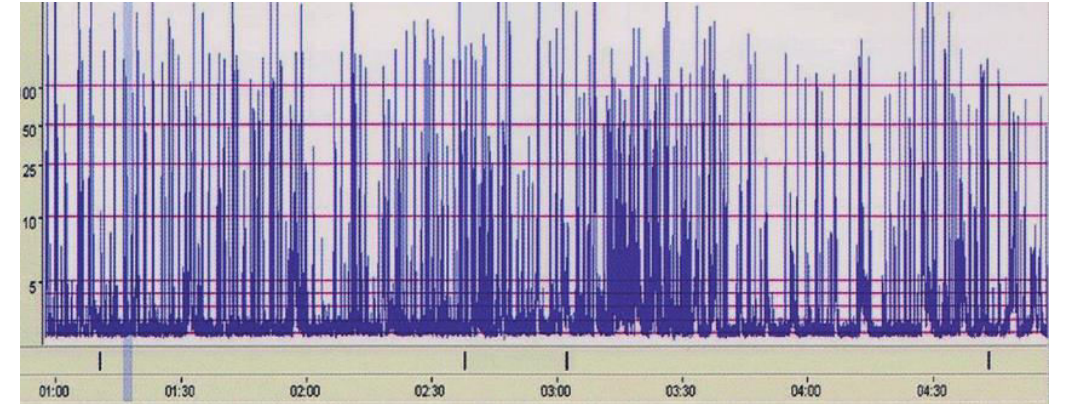
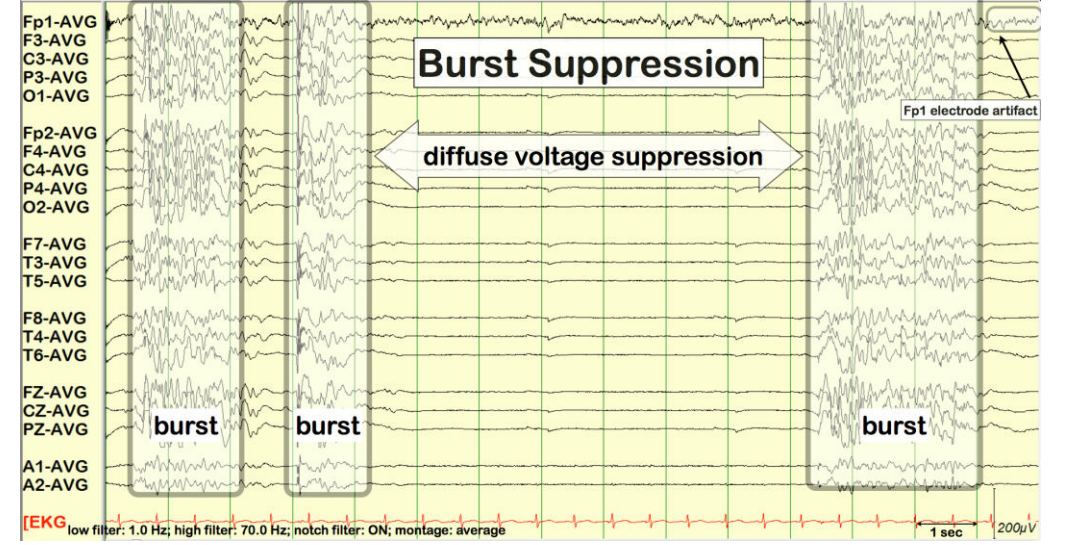
- Non ketotik hiperglisinemi tedavisi üç ilaç grubundan oluşur.
 - Sodyum benzoat:
 - Plazma ve BOS glisin seviyesini azaltır.
 - Nöbet sıklığını azaltır.
 - Bu ilaçlar uyarılmayı iyileştirir ancak bireyin nörolojik durumu üzerinde etkisi yoktur.
 - NMDA inhibitörleri:
 - Beyindeki NMDA reseptörlerinin etkilerini antagonize ederek nöbetleri kontrol eder
 - Nörolojik fonksiyonları iyileştirir.
 - Bu grubun iki önemli ilacı yaygın bir antitussif olan dekstrometorfan ve ketamindir.
 - Bu ilaçlar özellikle yenidoğanın yutma ve emme reflekslerini iyileştirir ve beyinden anormal elektroensefalografik deşarjları değiştirir.
 - Striknin içeren rekabetçi glisin inhibitörleri:
 - Bu ilaçlar hafif Non ketotik hiperglisinemi vakalarını tedavi etmek için kullanılır.

Prognoz

- Yenidoğan tipi Non ketotik hiperglisinemi , hastamızda da olduğu gibi geç başlangıçlı tipten daha şiddetli bir prognoza sahiptir.
- Nöbetler geleneksel ilaçlara yanıt vermez ve hastaların çoğu yaşamın ilk haftasında kaybedilir.
- Beynin, glisinin toksik konsantrasyonundan daha az etkilendiği ve durum daha erken teşhis edilip tedavi edilirse daha az komplikasyon görüldüğü de gözlemlenmiştir.
- Hayatta kalanlarda ciddi zeka geriliği mevcuttur.

Prognoz

- Hastanın yaşının küçük olması,
- Bos glisin düzeyinin >230 olması,
- Hidrosefali varlığı,
- İnce ve kısa korpus kallozum varlığı,
- Yarık damak ve PEV varlığı,
- EEG de burst suppresyon paterni ciddi hastalıkla ilişkilidir.



Olgu 2

- 34+2 gestasyon haftasında (GH) 2760 (10-50 p) gram ağırlığında doğmuş olan hasta post natal 5. gününde hipotonisite, beslenememe ve hıçkırık şikayeti ile dış merkeze başvurmuş.
- Orada ilk değerlendirmesi yapılan hasta daha sonra ileri tetkik amacıyla tarafımıza sevk edildi.

Özgeçmiş

- Bilinen prenatal özellik yok.
- G1P1Y1DOKO 16 yaş annenin takipsiz gebeliğinden 34+2 GH'da 2760 gram ağırlığında doğdu. 24 saat takip edildikten sonra hasta eve taburcu edilmiş ancak bebeğin aktivitesi azmış ve beslenmesi zayıfmış.

Soygeçmiş

- Anne 16 yaş, baba 19 yaşında olup anne ile baba arasında akrabalık yok.
- İlk çocuk hastamız.
- Ailede bilinen hastalık öyküsü yok. Nöbet öyküsü olan birey yok.

Fizik Muayene

- Genel durumu kötü, entübe hastanın muayenesinde kas tonusu azalmış görüldü. Moro, yakalama, tonik boyun refleksi, derin tendon refleksi alınamadı.
- Kapiller dolum zamanı 2 saniyenin altında olan hastanın kardiyak üfürümü yoktu.
- Her iki elde aksesuar parmak, ayağında polidaktili mevcuttu. Cildi hiperpigmente görünümdeydi.
- Solunum muayenesinde her iki akciğeri eşit havalanıyordu. Ral yoktu.
- Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Laboratuvar

- WBC: 11610
- NEU: 5340
- LYM: 4210
- HGB: 15.2 mg/dL
- PLT: 208000
- AKŞ: 70 mg/dL
- Üre: 6. mg/dL
- BUN: 3 mg/dL
- Kreatinin: 0.35 mg/dL
- Albumin: 28.1 g/L
- Na: 138 mmol/L
- K: 3.3 mmol/L
- Cl: 102 mmol/L
- Ca: 8,9 mg/dL
- Mg: 1.7 mg/dL
- CRP: 4.5 mg/dL
- Prokalsitonin: 0.14
- Amonyak: 73.2 (27-102)
- Laktat: 3.7
- Vitamin b12: 209 ng/L (197-771)
- Homosistein: 21 µmol/L (5-15)

Laboratuvar

- BOS incelemesinde:
 - Mikroalbumin: 68 mg/dL
 - Glukoz: 76 mg/dL (eş zamanlı serum glukozu 93 mg/dL)
 - Hücre sayımında 1 lökosit görüldü.
- Metabolik tetkikleri gönderildi:
 - İdrar glisin 39266 $\mu\text{mol/gkrea}$ (362-18614)
 - BOS glisin 1390 $\mu\text{mol/L}$ (5-115)
 - Serum glisin 1609 $\mu\text{mol/L}$ (111-426)
 - BOS/plazma glisin oranı 0.86 (<0.02)
 - İdrar organik asitleri, çok uzun zincirli yağ asitleri, idrar aminoasitleri normal düzeyde görüldü.

Görüntüleme

- TFUS görüntülemesinde hidrosefali ve kanama saptanmadı. Konjenital anormalisi yoktu.
- Abdomen renkli doppler görüntülemesi normal olarak değerlendirildi.
- EEG görüntülemesinde burst supresyon paterni saptanmadı.

Klinik seyir - olgu 2

- Hastanın klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları ile beraber değerlendirilmesi sonucu hastaya nonketotik hiperglisinemi tanısı konuldu.
- Sodyum benzoat ve dekstrometorfan tedavisi başlanması planlandı. Çocuk nörolojiye danışılarak profilaktik anti-epileptik tedavi (fenobarbital ve b6) düzenlendi.
- Entübe takip edilen hasta postnatal 11.gününde ekstube edildi.
- Nöbet aktivitesi gerileyen, oral yolla tam enteral beslenebilen hasta postnatal 17. gününde yenidoğan yoğunbakımdan taburcu edildi.

Klinik seyir - olgu 1

- Non ketotik hiperglisinemi tanısı alan hastaya Sodyum benzoat ve dekstrometorfan tedavileri başlandı.
- Hıçkırık tarzı nöbet ve myoklonileri olan hasta çocuk nörolojiye ile görüşülerek fenobarbital ve levetirasetam tedavisi verildi.
- Yoğun bakım 3. düzeyde entübe olarak takip edilen hasta postnatal 22. gününde spontan solunumunun yeterli olması üzerine ekstübe edildi.
- Nöbet sıklığı postnatal 25. gününde artmaya başladı. Levetirasetam dozu arttırıldı, nöbetleri kontrol altına alındı.
- Postnatal 38. gününde solunum sıkıntısı olmaması, nöbetlerinin kontrol altına alınmış olması ve oral beslenmesi NG ile sağlanan hasta servise taburcu edildi.
- Servisteki seyri sırasında nöbet sıklığı artan hasta postnatal 55. gününde çocuk yoğun bakıma sevk oldu. Dış merkez çocuk yoğun bakımdaki takibinde postnatal 55. gününde hasta kaybedildi.

Teşekkürler