



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Servisi
Olgu Sunumu

28 HAZİRAN 2019

Ar. Gör. Dr. Mert ÇETİNKAYA

42 günlük , erkek

- Şikayet: Makat bölgesinde şişlik kızarıklık, VRE pozitifliği
- Hikaye: Dış merkezde 37 gestasyonel haftada C/S ile 3100 gram doğan hasta; solunum sıkıntısı nedeniyle 10 gün yendidoğan yoğunbakım ünitesinde yatmış. Entübe olmamış, nazal CPAP ile izlenmiş ve fototerapi almış. Hasta taburcu edildikten 3 gün sonra kontrole çağırılmış. Alınan rektal sürüntü örneğinde VRE üremesi olduğu ve 1 ay sonra tekrar kontrol edilmesi gerektiği söylenmiş.

- 
-
- 15 gün sonra rektal bölgede kızarıklık şişlik farkedene anne hastamızı tekrar dış merkeze götürüyor. Orda oluşan apse fistülize edilip, ampisilin başlanıyor. Apse içeriğinden alınan kültürde enterokok üremesi oluyor, daha sonrasında apsenin devam etmesi fluktuasyon vermesi üzerine hasta tarafımıza sevk ediliyor.

Özgeçmiş:

- Prenatal: Annenin 1. gebeliği. Gebeliği boyunca düzenli doktor ve USG kontrolü mevcut, bir patoloji yok.
- Natal: Hastanede 37 GH'lık, 3100 gr olarak, c/s ile doğmuş.
- Postnatal: 10 Gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş. Solunum sıkıntısı ve sarılık mevcutmuş.
- İşitme testi normal, kalça usg normal.

Soygeçmiş:

- Anne: 30 yaş, guatr hastalığı mevcut levotiron kullanıyor.
- Baba: 36 yaş, sağ-sağlıklı
- Anne-Baba arasında akrabalık yok.
- 1. çocuk: Hastamız
- Ailede sürekli hastalık: büyük anne ve kuzenlerde epilepsi

Fizik Muayene:

- Ateş: 36,6°C
- Nabız: 127 /dk
- TA: 80/50 mm Hg
(SS: 44 /dk
- Boy: 56cm >97 (p)
- Kilo: 4150gr(90-97p)
- Baş çevresi:40cm (90-97p)

Fizik Muayene:

- Genel durumu iyi, çevreyle ilgili,
- Cilt: Turgor, tonus doğal, **ikteri mevcut. Perianal bölge sağ tarafta çevresinde 1' cm kızarıklık bulunan fistülie apsesi mevcut.**
- Baş boyun: Kafa yapısı simetrik, boyunda kitle, LAP yok. ön fontanel açık.
- KBB: Orofarenks doğal, tonsiller doğal, mukoziti yok, burun akıntısı yok. kulak muayenesi doğal.
- KVS: S1 (+), S2 (+), ek ses yok, üfürüm yok.
- Solunum Sistemi: Solunum sesleri bilateral eşit, doğal.
- GİS: Batın rahat, defans, rebound yok, organomegali yok.
- GÜS: Haricen kız, anomali yok.
- NMS: Bilinç açık, koopere, kranial sinir muayeneleri doğal, ense sertliği yok. yeni doğan refleksleri aktif.

Laboratuvar:

- WBC:8,400/mm³
- RBC: 2870/mm³
- Hb: 8,6g/dl
- PLT: 647/mm³
- CRP:0,23
- SEDİM:6mm/h
- Prokalsitonin: <0,12
- İdrar sedimenti: Temiz
- İdrar kültürü: Temiz
- TİT:
- pH:6.5
- Dansite :1015
- Protein: -
- Glukoz: -
- Keton: -
- Kan: .
- Lökosit: neg.
- Nitrit: neg.
- BUN: 4mg/dl
- Kreatinin: 0,23 mg/dl
- Glukoz: 73mg/dl
- AST: 34 U/L
- ALT: 8,5 U/L
- Na: 136 mEq/L
- K: 5,4 mEq/L
- Ca: 10,9 mg/dl
- Mg: 1,9 mg/dl
- P: 5,0 mg/dl
- LDH:298 U/L
- Total bilirubin:12,25
- Direk bilirubin:1,03
- Tsh:6,45
- sT4:1,44
- Periferik yayma: hemoliz bulguları izlenmedi.
- Direk Coombs (-)
- Retikülosit: retikülosit sayısı 11000
- Retikülosit yüzdesi %4



ÖN TANILAR

Klinik seyri

- Hasta uzamış sarılık ve perianal apse nedeniyle takip, tetkik ve tedavi için servisimizde yatırıldı.
- Enterokok üremesi olan apsesi nedeniyle antibiyotik tedavisinde sefotaksim başlandı
- Uzamış sarılığına yönelik diğer tetkikleri
- Abdomen USG:karaciğerde, safra yollarında, böbrek ve böbrek üstü bezlerinde patoloji bulunmadı.
- İdrarda redüktan madde +++
- Galaktoz 1 fosfoüridil transfereaz istendi
- G6PD enzim düzeyi 24,73(yüksek)

- Apsesi açısından;

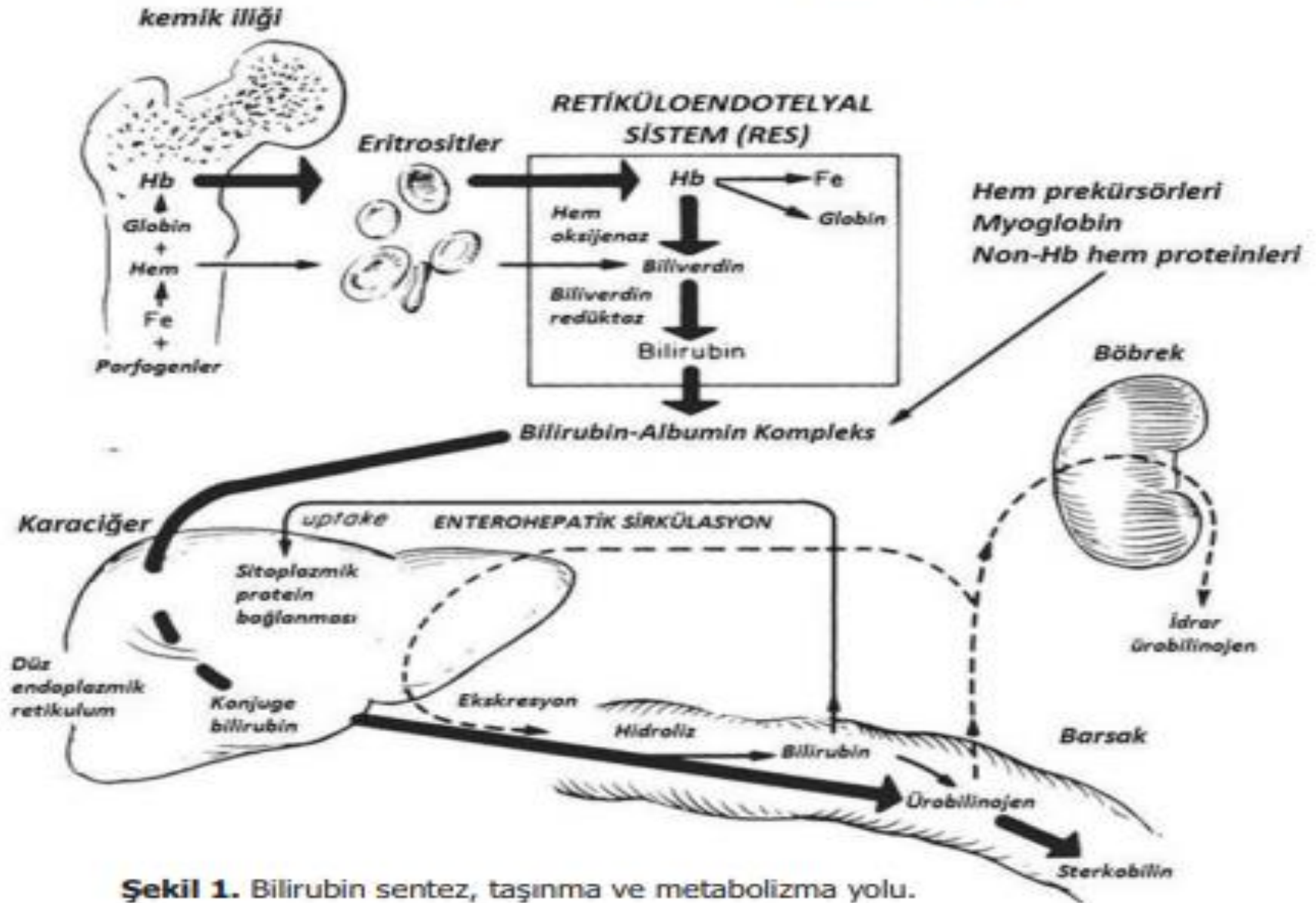
Hasta iv sefotaksim tedavisini aldıktan sonra absesi geriledi, ateşi olmadı. Oral sefdinir reçete edilerek taburcu edildi, çocuk cerrahisi kontrolüne çağırıldı.

- Sarılığı açısından; hastamızın idrarda redüktan madde pozitifliği olması nedeniyle galaktozemi ön tanısı ile galaktoz 1 fosfat üridil transferaz düzeyi ölçüldü, hastamızın ayaktan poliklinik kontrolü planlandı.

Hastanın Adı, Soyadı HÜSEYİN DOYAN		Tetkik İstem Zamanı 19.06.2019 10:11		
TC Kimlik Numarası -		Numune Alma Zamanı 18.06.2019		
D.Tarihi (Yaşı) / Cinsiyeti 03.05.2019 (7 hafta) / Erkek		Numune Kabul Zamanı 19.06.2019 10:16		
Dosya Numarası 11575492		Uzman Onay Zamanı 26.06.2019 11:33		
Kayıt Numarası 13264019				
Gönderen Kurum: YASAM TIBBİ TAHLİL LABORATUVARI				
Doktoru -				
TIBBİ BİYOKİMYA				
NUMUNE TÜRÜ: EDTALI TAM KAN				
TETKİK ADI	SONUÇ	BİRİM	REFERANS ARALIK	ÖNCEKİ SONUÇ
GALAKTOZ-1-FOSFAT URIDILTRANSFERAZ	5.90	µmol/mL.sa	4.00 12.00	



UZAMIŞ SARILIK



Şekil 1. Bilirubin sentez, taşıma ve metabolizma yolu.

UZAMIŞ SARILIK

- Serum bilirubin düzeyi erişkinde 2 mg/dl'nin, yenidoğanlarda 6mg/dl'nin üzerindeyse sarılık gözle görülebilir hale gelmektedir.
- Matür bebeklerde 14 günü, prematür bebeklerde ise 21 günü geçen 10mg/dl'nin üzerinde olan bir hiperbilirubinemi varlığı uzamış sarılık olarak tanımlanır. Altta yatan ciddi bir patolojinin bulgusu olabilir.
- Burada yüksek olan bilirubin direkt veya indirekt olabilir.

Tablo 1. Yenidoğanda hiperbilirubinemi nedenlerinin sınıflandırılması

Artmış Bilirubin Yükü	Azalmış Bilirubin Konjugasyonu	Yetersiz bilirubin atılımı
Hemolitik nedenler Özellik: artmış indirekt bilirubin, retikülosit > %6, hemoglonin değeri < 13 gr/dl	Özellik: artmış indirekt bilirubin, normal retikülosit oranı	Özellik: artmış indirekt ve direkt bilirubin, negatif coombs testi, direkt bilirubin > 2 mg/dl veya total bilirubinin %20'sinden daha fazla olması
Coombs testi pozitif: Rh uygunsuzluğu, ABO grup uygunsuzluğu, minor grup uygunsuzluğu	Fizyolojik sarılık Cirgler-Najjar sendromu tip 1 ve 2 Gilbert sendromu Hipotiroidi Anne sütü sarılığı	Bilier obstrüksiyon: bilier atrezi, koledok kisti, primer sklerozan kolanjit, safra taşları, neoplazmlar, Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu
Coombs testi negatif: eritrosit membran defektleri (sferositoz, eliptositoz), eritrosit enzim defektleri (G6PD eksikliği, piruvat kinaz eksikliği), ilaçlar (streptomisin, vitamin K gibi), anormal eritrosit hücreleri (hemoglobinopatiler), sepsis		Enfeksiyon: sepsis, idrar yolu enfeksiyonu, sfiliz, toksoplazmosis, tüberküloz, hepatit, rubella, herpes
Hemolitik olmayan nedenler Özellik: artmış indirekt bilirubin, normal retikülosit oranı Ekstravasküler kaynaklar: sefalhematom, ekimoz, santral sinir sistemi kanamaları, yutulmuş kan Polistemi: fetal-maternal transfüzyon, gecikmiş göbek kordu klemplenmesi, ikizden-ikize transfüzyon Çok artmış enterohepatik sirkülasyon: kistik fibrosis, ileal atrezi, pilor stenozu, Hirschprung hastalığı, anne sütü sarılığı		Metabolik bozukluklar: alfa1-antitripsin eksikliği, kistik fibrosis, galaktozemi, glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, hipotiroidi, Wilson hastalığı, Nieman-Pick hastalığı Kromozomal anomaliler: Turner sendromu, trizomi 18 ve 21 İlaçlar: aspirin, asetaminofen, alkol, rifampisin, eritromisin, kortikosteroidler, tetrasiklin

UZAMIŞ DİREK HİPERBİLİRUBİNEMİ

Tablo 2. Yenidoğanda uzamış direkt hiperbilirubinemi nedenleri

Neonatal hepatit sendromları

Biliyer atrezi

Koledok kisti

Sepsis

Konjenital enfeksiyonlar (TORCH)

Metabolik hastalıklar

(Galaktozemi, tirozinosis, α -1 antitripsin eksikliği gibi)

HEPATİT

- Yenidoğanda hepatitin nedeni enfeksiyon veya metabolik hastalıklar olabilir.
- Sık enfeksiyon nedenleri; TORCH, echo virüs, adenovirüs, koksaki virüs, VZV, HIV, HBV
- Sık görülen metabolik nedenler; alfa 1 antitripsin eksikliği, Allagile sendromu, galaktozemi, kistik fibrozis, niemann pick tip c, progresif ailevi intra hepatik kolestazis, gaucher hastalığı, wolman hastalığı, tirozinemi, zellweger sendromu, Dubin johnson ve rotor sendromu, safra asit sentez bozuklukları



BİLİER ATREZİ

Çocuklarda karaciğer transplantasyonu gereksinimine en sık neden olan klinik durumdur.

Safra kanalları yoktur. Obstrüktif sarılığa nede olur.

Bebekler açık renkli gaita yaparlar (akolik gaita)

GALAKTOZEMİ

Galaktoz 1 fostat üridiltransferaz enzimindeki defekt sonucu galaktoz 1 fosfat hücre içinde birikir. Bu durum ATP depleksyonuna eden olur.

- Semptomlar süt aldıktan birkaç gün sonra başlar ve ilerleyicidir.
- Ölümler karaciğer ve böbrek yetmezliğine bağlıdır sepsis sıktır. Tedavi edilmeyen olgularda bilateral katarakt gelişir.

- 
-
- Eritrositlerde Galaktoz 1 fostat üridiltransferaz enzim aktivitesi düşüklüğü (beutler testi),
 - Serumda ve eritrositlerde galaktoz ve galaktoz 1 fostat yüksekliği(n:0-0,3mg/dl),
 - Renal tübüler hasar generalize aminoasitüri, albüminüri, idarada glikoz ve galaktoz artışına bağlı indirgeyici madde varlığı (Fehling veya Benedict testi)
- Tedavi ömür boyu laktozsuz diyet



UZAMIŞ İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ

- Matür yenidoğanlarda uzamış sarılığın büyük çoğunluğunu indirekt hiperbilirubinemi, bunun da önemli kısmını anne sütü sarılığı oluşturur.

UZAMIŞ İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ

Tablo 3. Yenidoğanda uzamış indirekt hiperbilirubinemi nedenleri

Anne sütü sarılığı	Ekstravasküler kan
Hemolitik hastalıklar	Sepsis ve idrar yolu enfeksiyonu
Konjenital hipotiroidi	Konjenital enfeksiyonlar (TORCH)
Pilor stenozu	Konjenital sfiliz
Crigler Najjar sendromu	Konjenital hipopituitarizm
Gilbert sendromu	

ANNE SÜTÜ SARILIĞI

Erken ve geç olarak ikiye ayrılır

Erken başlangıçlı olan anne sütüyle yeterince beslenememeden olmaktadır. Yetersiz sıvı ve kalori alımı bebekte sarılığa neden olmaktadır. Bilirubinin enterohepatik sirkülasyonu artar.

Geç anne sütü sarılığı anne sütünün yapısı ile ilgilidir. 3.haftaya kadar sürer, tipik olarak sarılık yavaş yavaş yükselir. Yaklaşık ikinci haftada 5-10mg/dl düzeyine gelir, 1. aydan sonra yavaş yavaş düşer.



Beta glukuronidaz

- Fetal hayatta barsağa atılan bilirubini; indirekt bilirubine çevirip fetal dolaşıma geri emilerek plasentaya geçmesini sağlayan β -glukuronidaz kolostrumda da yüksek düzeyde bulunmakta ve anne sütü sarılığında rol oynadığı düşünülmektedir.

Anne Sütü Sarılığında Diğer Faktörler

- Pregnan-3a,20b-diol
Üridil difosfo glukronil transferaz inhibisyonu
- Serbest yağ asitleri,
- Genetik nedenler(UGT1A1 ilişkili gen)



HİPOTİROİDİ

- Konjenital hipotiroidide UGT (üridin difosfoglukronat glukronosiltransferaz) aktivitesi azalmıştır.
- Tiroid hormonu ile tedavi sarılığın hızla düzelmesine neden olur.

G6PD EKSİKLİĞİ

- G6PD pentoz monofosfat yolunda eritrosit içi oksidatif ürünlerin indirgenmesini katalize eden bir enzimdir.
- G6PD enzim eksikliği yenidoğan döneminde şiddetli sarılığa neden olabilir. Favizm sıktır ve oksidatif ilaçlarla hemoliz meydana gelir.
- G6PD eksikliği olan bebeklerde bilirubin konjugasyonu, G6PD düzeyi normal olanlara göre belirgin düşüktür.

ENFEKSİYON

- Yenidoğan döneminde enfeksiyonlara sıklıkla sarılık eşlik eder. Özellikle idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis sık sarılık nedenlerindendir.
- Sepsis eritrositlerde hemolize neden olarak bilirubin yükünü artırır, ayrıca konjugasyonda da azalma sonucu bilirubin atılımında azalmaya neden olabilir.

Karaciğerin bilirubin tutma bozuklukları

- Gilbert sendromu

Bening bir durumdur. Popülasyonumuzun %6'sında kronik indirekt hiperbilirubinemiye neden olmaktadır. Hem hepatositlerde tutulum azalmış hem de UGT aktivitesi azalmıştır.

UGT enzimi UGT 1A1 geni tarafından sentez ettirilir. Bu gendeki bir mutasyon enzim aktivitesini değiştirir. En sık bulunan mutasyon ek (TA) bulunmasıdır. Tekrar sayısı arttıkça enzim aktivitesi azalır.

Hepatik konjugasyon bozuklukları

Crigler-najjar sendromu tip 1

Hepatik UGT aktivitesinin tam yokluğu ile karakterize otozomal resesif geçişli bir durumdur.

Homozigot formunda yaşamın ilk 3 gününde ağır indirekt hiperbilirubinemi (non-hemolitik) ortaya çıkar ve giderek artar. Eğer ciddi bir tedavi uygulanmaza kernikterus gelişir.

Hastalığın nedeni UGT 1A1 geninde 2q17'nin mutasyonudur.

Tanı biyopsi materyalinde UGT aktivitesi ölçümü ile konur.

Birkaç kez kan değişimi ve birkaç yıla kadar fototerapi ile kernikterus gelişmesi önlenmeye çalışılır.

Fenobarbital etkili değildir

- Crigler- najjar sendromu tip 2

Tip 1'e göre daha siktır ve daha hafif seyirlidir.

İndirekt hiperbilirubinemi hayatın ilk günü artmaya başlar ve 20mg/dl seviyelerini pek geçmez. Bu yükseklik adölesan döneme kadar devam edebilir.

Tip 1'den farkı günlük üretilen bilirubinin %50'den fazlası safraya atılabilir.

Ayrıca tip 2 fenobarbitale cevap verir

Geçici ailesel neonatal hiperbilirubinemi

- Lucey-driscoll sendromu nadir görülen ve hayatın ilk 48 saatinde 20mg/dl düzeyine çıkan hiperbilirubinemi ile karakterize bir sendromdur. Kan değişimi yapılmazsa bu bebeklerde kernikterus gelişmektedir. Hemoliz yoktur.
- Daha tam tanımlanmamış olan ve UGT enzimini ihibe eden bir inhibitör, 2. ve 3. trimesterde anne serumunda bulunur. Serumun inhibitör etkisi postpartum 14. günde normale gelir

Uzamış sarılığa yaklaşım

İlk yapılacak işler hiperbilirubineminin direkt-indirekt ayrımının yapılabilmesidir.

- Öykü ve fizik muayenede herhangi bir özelliği olmayan (özellikle akolik gaitası olmayan) bebeklerde ilk etapta şu testler yapılmalıdır;

Serum total, direkt, indirekt bilirubin düzeyi

Anne ve bebek kan grupları,

Direk coombs,

Tam kan sayımı, retikülosit, periferik yayma

TSH, T4

Tit ve idrar kültürü

Bunlara ek olarak G6PD düzeyi

- 
-
- Eğer direkt bilirubin yüksekliği yoksa testler yeterlidir ancak direkt bilirubin yüksekliği mevcutsa kolestaz açısından da değerlendirme yapılmalıdır.

KCFT,

TORCH serolojisi

Abdomen USG

Ter testi

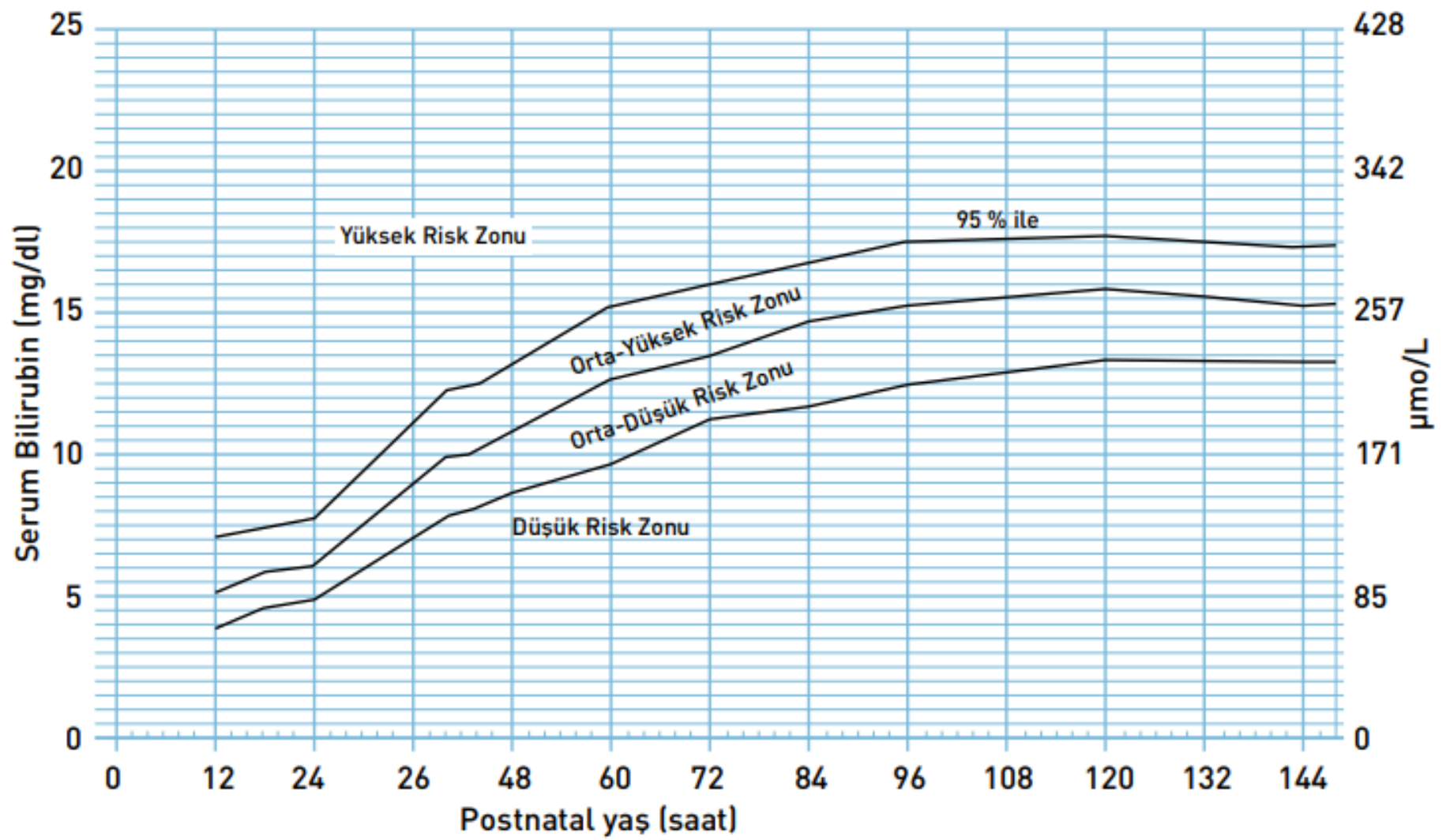
İdrar ve kan aminoasit düzeyi

İdrarda redüktan madde

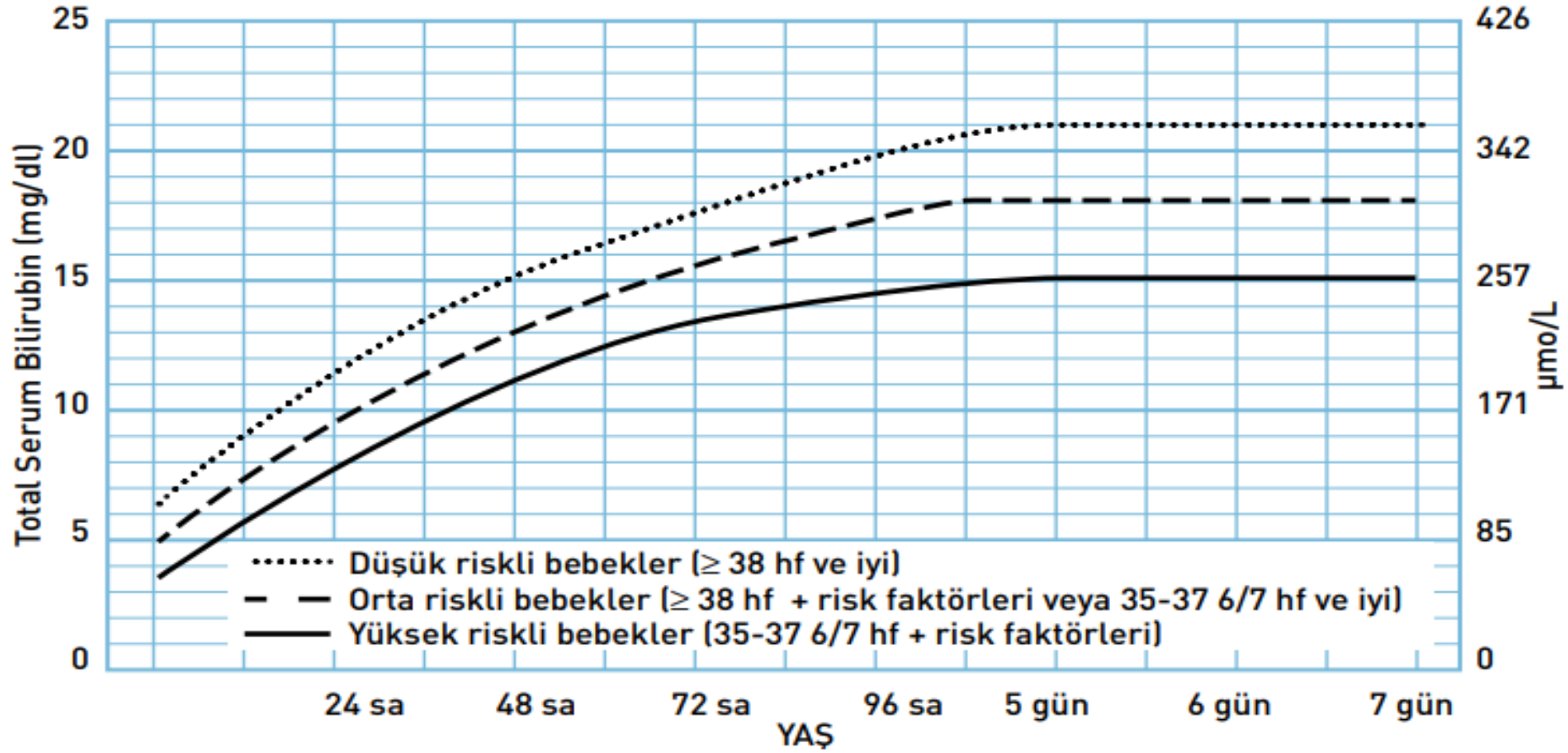
Alfa1 antitripsin yüksekliği

tedavi

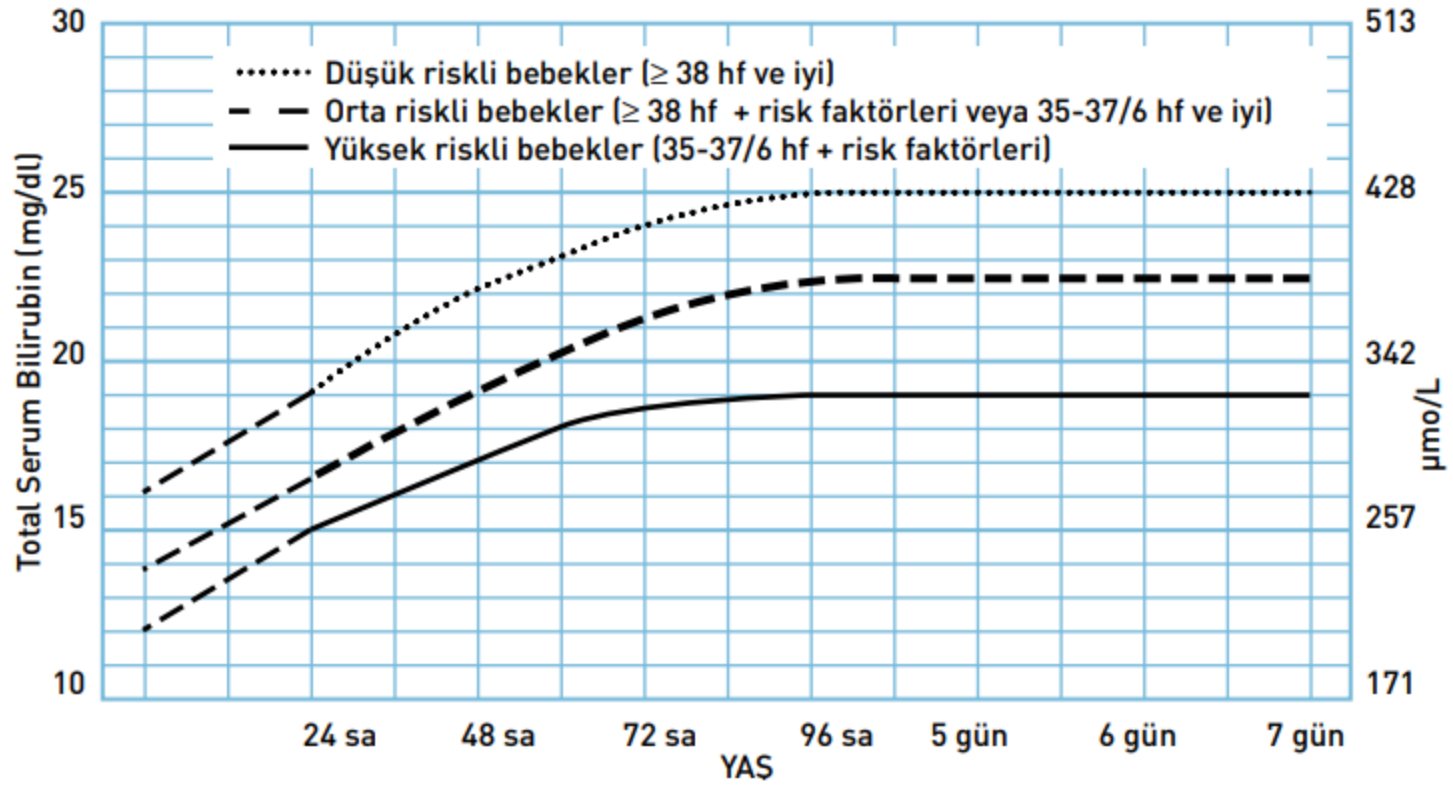
- Altta yatan esas neden bulunursa onun tedavi edilmesi gerekir.
- Herhangi bir neden bulunamamışsa, bebeğin büyümesi gelişmesi iyiye ve anne sütüne bağlı olduğu düşünülüyorsa, bilirubin düzeyi nörotoksik düzeye ulaşmadan anne sütüyle beslenmeye devam edilmelidir.



Şekil 1. Postnatal yaş ve transkutan veya total serum bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu. ≥ 2 farklı zamanda bilirubin düzeyi alınan bebeklerde, bu değerler nomogram üzerine işaretlenip, bilirubin yükselme hızı değerlendirilir. Eğer bilirubin düzeyi üst persantil eğrilerine doğru yükseliyorsa hemoliz düşünülür ve buna göre takip ve tetkik edilir.^{6,50}



Şekil 3. ≥35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları.⁷ Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin <3 gr/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz.



Şekil 5. ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları.⁷ Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin < 3 gr/dl (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır. Tedavi kararı verilirken direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz, total bilirubin düzeyi kullanılır.

Tablo 2. Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları

Doęum ağırlığı (gr)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
< 1000	4 (10)*	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500 - 1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥ 2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

*Bik eslam fototerapi sınırları esasen leindeki eslam kan değişimi sınırları ağırmaktadır (mg/dl). Birk fototerapi esas bu değerlerin 2 birim altı kesilil edilil. Birk fototerapi.

Tablo 3. Fototerapi alan bebeklerde takip

STB=20-25 mg/dl	3-4 saatte tekrar
STB<20 mg/dl	4-6 saatte tekrar
STB düşüyor	8-12 saatte tekrar
STB aynı ve KD yakın	Kan değişimini düşün
STB <13-14 mg/dl	Fototerapiyi kes
Fototerapi sonrası	12-24 saat sonra STB bak?*

STB: serum total bilirubini, KD: kan değişimi

*Hemoliz, direkt Coombs pozitifliği, gebelik haftası <37 hafta, ilk 3 günde

FT alan bebeklerde FT kesildikten sonra STB kontrol edilir ("Rebound" bakılır).

Ancak bunun için bebeğin hastanede kalması gerekmez.