

Yenidoğan döneminde nonketotik hiperglisinemi: Klinik zellikler, tanı ve tedavi

Nonketotic hyperglycinemia in the neonatal period: Clinical features, diagnosis and treatment

Özgür OLUKMAN¹, Kıymet ELİK¹, Nagehan KATIPOĐLU¹, Demet TEREK¹, Mehtap KAĐNICI²,
Orkide GZEL³, şebnem ALKAVUR¹, Sertaç ARSLANOĐLU¹

¹İzmir Dr. Behçet Uz ocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir

²İzmir Dr. Behçet Uz ocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ocuk Metabolizma Kliniği, İzmir

³İzmir Dr. Behçet Uz ocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ocuk Nöroloji Kliniği, İzmir

Z

Nonketotik hiperglisinemi, mitokondriyal glisin parçalayıcı enzim kompleksinin aktivite eksikliğine bağlı glisin yıkımında bozukluk sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli doğumsal bir aminoasit metabolizma hastalığıdır. En sık görülen neonatal tipi olup, doğumda tamamen sağlıklı olan yenidoğanlarda ağır hipotoni, beslenme gücülüğü, nöbet ve komaya ilerleyen letarji görülür. Olguların çoğu ilk haftalarda kaybedilirken, yaşayanlarda ciddi nörolojik sekeller gelişir. Bu olgu serisinin amacı kliniğimizde son 5 yıl içerisinde tanı almış neonatal nonketotik hiperglisinemi hastalarının klinik özelliklerinin, tedavi yaklaşımlarının ve kısa dönem sonuçlarının ele alınmasıdır. Tamda postnatal yaşları 2 ile 14 gün arasında değişen 5 olgunun bilgilerine geriye dönük dosya incelemesiyle ulaşılmıştır. Hastaların tamamı emmeme ve letarji nedeniyle başvurmuş, hepsinin de fizik muayenesinde ağır hipotoni ve azalmış yenidoğan refleksleri saptanmıştır. Dört olgunun yardımcı ventilasyon desteği gerektiren derin apne atakları ve dirençli miyoklonik konvülziyonları gözlenmiştir. Olguların tamamına plazma ve beyin omurilik sıvısındaki yüksek glisin düzeyleri ile tam konmuş, yalnızca bir hastada genetik çalışma yapılabilmiş, hiçbir hastaya enzimatik analiz yapılamamıştır. Hastaların tümünde patolojik nöroradyolojik görüntüleme sonuçları elde edilmiş, dördünün elektroensefalografisinde multifokal epileptiform anormallikler ve “burst supresyon” paterni saptanmıştır. Tüm hastalarda plazma glisin düzeylerini azaltıcı ajanlar ve düşük proteinli diyet kullanılmış, dört olgudaki dirençli nöbetler ancak levetirasetam ile kontrol altına alınabilmiştir. İzleme olguların ikisi kaybedilmiş, inde ise çeşitli nörolojik sekellerle sağ kalmış sağlanmıştır. Akriba evliliklerinin sık olduğulkemizde, doğum sonrası belli bir süre iyilik halini takiben ağır hipotoni, dirençli konvülziyonlar ve ensefalopati tablosuyla gelen, rutin laboratuvar bulguları normal olan infantlarda nonketotik hiperglisinemi dşnlmelidir.

Anahtar kelimeler: Nonketotik hiperglisinemi, levetirasetam, neonatal hipotoni, nöbet

ABSTRACT

Nonketotic hyperglycinemia, is a recessively inherited autosomal disorder of the amino acid metabolism caused by a deficiency in the mitochondrial glycine cleavage system. Neonatal type is the most common form. Infants are usually normal at birth and clinical manifestations such as severe hypotonia, poor feeding, seizures, and lethargy progressing rapidly to a deep coma are seen during the first few days of life. Majority of the affected infants die during the first weeks of life. Those who survive develop severe neurological sequelae. The aim of this case series is to evaluate the clinical features, treatment approaches and short term prognosis of the infants diagnosed with neonatal nonketotic hyperglycinemia during the last 5 years in our department. Data were collected retrospectively from patients' files whose postnatal age at diagnosis varied between 2 to 14 days. All patients were admitted with failure to suck and lethargy, and all had severe hypotonia and decreased newborn reflexes on physical examination. Four patients developed resistant myoclonic seizures and deep apnea requiring mechanical ventilation support. In all patients diagnosis was made based on high plasma and cerebrospinal fluid glycine levels. Genetic study could be performed in only one patient. However enzymatic analysis could not be performed in any patient. All patients demonstrated pathological neuroimaging results, and electroencephalographic abnormalities including multifocal epileptiform abnormalities and “burst suppression” patterns in four patients. All patients received low protein diet and drugs reducing plasma glycine levels. Treatment-refractory seizures could only be controlled by levetiracetam in four patients. While two patients died during follow-up, and remaining three patients survived with severe neurological sequels. Physicians should consider nonketotic hyperglycinemia in differential diagnosis in our country where consanguineous marriages are frequent, especially when a newborn healthy for a certain time period develops severe hypotonia, resistant seizures and encephalopathy as detected with routine laboratory tests performed during follow-up period.

Keywords: Nonketotic hyperglycinemia, levetiracetam, neonatal hypotonia, seizure

Alındığı tarih: 26.05.2016

Kabul tarihi: 30.07.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Nagehan Katipoğlu, İsmet Kaptan Mah. Sezer Doğan Sok. No:11, Alsancak-Konak-35220-İzmir

e-mail: drn.katipoglu@gmail.com

GİRİŞ

Nonketotik hiperglisinemi (NKH), yenidoğan ve erken sütçocukluğu döneminde ilerleyici seyir gösteren, otozomal resesif geçişli, ender bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. Görülme sıklığı 1/250000 canlı doğum olup, temel metabolik defekt piridoksal fosfat bağımlı P proteini, tetrahidrofolat gerektiren T proteini, enzime hidrojen taşıyan H proteini ve bir tür lipoamid dehidrogenaz olan L proteini olmak üzere dört özgül proteinden oluşan mitokondriyal glisin parçalayıcı enzim kompleksindeki aktivite eksikliğidir⁽¹⁾. Bu enzim kompleksinin tümünün, proteinlerinden herhangi birinin ya da ko-faktörlerinin tam ya da kısmi eksikliği veya aktivitelerinde azalma sonucu dokularda glisin yıkımı olmaz ve özellikle beyin dokusunda biriken glisinin toksik etkilerine bağlı olarak hastalık tablosu gelişir⁽²⁾. Hastalığın neonatal, infantil, geç başlangıçlı ve geçici olmak üzere dört klinik formu vardır. Neonatal formunda ağır hipotoni, apne, dirençli jeneralize veya miyoklonik nöbetler, letarji ve koma ön plandadır⁽³⁾.

Bu makalede sunulan beş yenidoğan olgusu ile neonatal dönemde ağır hipotoni ve dirençli miyoklonik nöbetlerle seyreden, ilerleyici serebral fonksiyon bozukluğuna ve komaya yol açan, ilk basamak tetkiklerde özgül laboratuvar bulgusu olmayan NKH hastalığının hipotonik ve komatöz yenidoğanlar arasındaki yerinin vurgulanması, klinik bulgularının ve tedavi yaklaşımlarının gözden geçirilmesi, ayrıca yeni antiepileptik ilaçlardan levitirasetamın dirençli nöbet aktivitesindeki etkinliği üzerine deneyimimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

OLGU

Serimizdeki beş olgunun ikisi (%40) erkek, üçü (%60) kız idi. Olgular ortalama 29 yaşında (21-34) sağlıklı annelerden, biri prematüre diğerleri miadında doğum öyküsüne sahipti. Doğum sonrası tüm hastalar semptomsuz olup, ortalama 6,2 gün (2-14) sonra uyku hali, emmeme, uyandırılmama nedeniyle başvurdu. Yalnızca bir hastamızın ek olarak 10. günün-

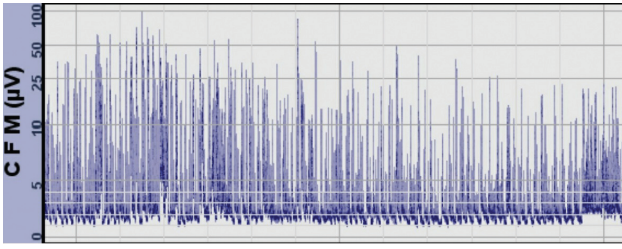
den sonra kol ve bacaklarda sıçrama şeklinde nöbetlerinin başladığı ve bir hastamızın ise idrar yapamama ve sarılık yakınması da mevcuttu. Olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Soygeçmişlerinde 3 numaralı hastanın postnatal 2. gününde nedeni bilinmeyen kardeş ölümünün ve 5 numaralı hastanın ise annesinin ilk gebeliğinin 9. gebelik haftasında spontan abortusla sonlandığı öğrenildi. Başvurudaki fizik muayenelerinde tüm hastalarımızın yenidoğan reflekslerinde azalma olup, letarjik görünümü mevcuttu. İzlemlerinde yüzeysel ve apneik solunumu gözlenen, arteriyel kan gazında solunumsal asidozu saptanan 4 hasta entübe edilerek mekanik ventilatörde izleme alındı ve tüm hastalara erken neonatal sepsis ön tanısıyla kan kültürü alınarak ampirik antibiyoterapi başlandı. Rutin laboratuvar tetkikleri bir hastamız dışında normal olup, lomber ponksiyonlarında patolojik bulgu saptanmayan ve enfeksiyon belirteçleri negatif olan tüm hastaların kültürlerinde üreme olmaması üzerine tedavileri 3. gün kesildi. Yalnızca 5 numaralı hastanın kan üre (32 mg/dL), kreatinin (1,3 mg/dL), sodyum (152 mEq/L) ve total bilirubin (21 mg/dL) düzeyleri yüksek saptanmış olup, olası akut bilirubin ensefalopatisi açısından klinik izlemi yapılarak yoğun fototerapi uygulandı ve hipernatremik dehidratasyonuna yönelik intravenöz sıvı desteği sağlandı. Fototerapi ve yeterli hidrasyon sonrası serum bilirubin düzeyleri azalıp, üre ve kreatinin değerleri normale dönerek yeterli idrar çıkışı sağlandı. Hastalarımızın postnatal ortalama 10. gün (3-18) gelişen konvülziyonları ve elektroensefalografisindeki (EEG) bulguları nedeniyle anti-epileptik (fenitoin-fenobarbital-midazolam) tedavile-

Tablo 1. NKH tanılı olguların sosyodemografik özellikleri.

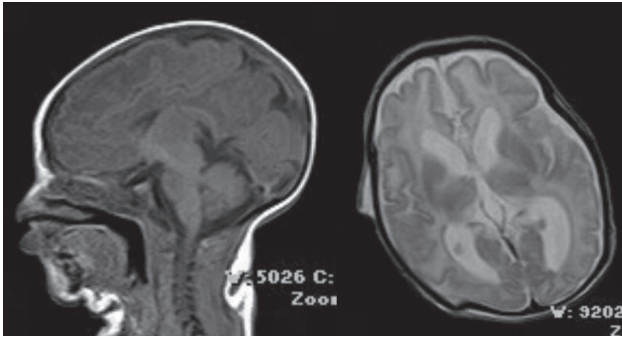
	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Gestasyon haftası	35	38	38	40	39
Doğum ağırlığı (g)	2080	3340	3020	3100	3250
Cinsiyet	Kız	Erkek	Kız	Kız	Erkek
Doğum şekli	C/S	C/S	C/S	NspVD	NspVD
Başvuruda postnatal yaş (gün)	5	2	3	14	7
Ebeveyninde akraba evliliği	Yok	Yok	Uzak akrabalık	1° kuzen evliliği	1° kuzen evliliği

C/S: Sezaryen doğum, NspVD: Normal spontan vajinal doğum.

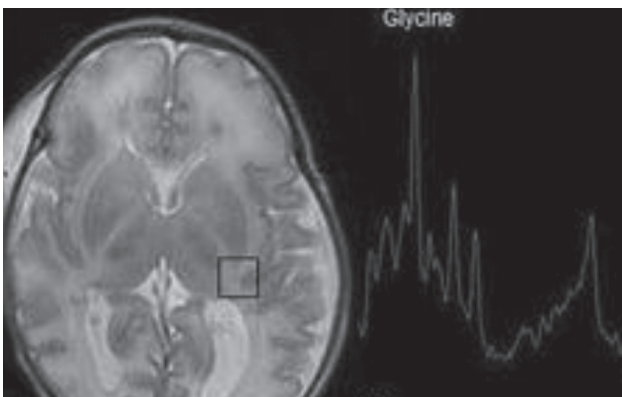
ri başlandı. Çoklu antiepileptik tedaviyle nöbetleri kontrol edilemeyince 4 hastaya levetirasetam eklendi. Bir hastada amplitüd-entegre EEG (aEEG) monitörizasyonunda, anormal zemin aktivitesi ve burst supresyon paterni (Resim 1) saptandı. Ağır hipotoni nedeniyle istenen kas enzimleri, plazma amonyak, laktat, pirüvat ve vitamin B12 düzeyleri normal bulundu. Hipotoniyle seyredebilecek doğumsal metabolizma hastalıkları açısından istenen tandem kütle spektrofotometrisinde (Tandem-MS) plazma glisin ve yüksek performanslı sıvı kromatografi



Resim 1. Olgu 3: Amplitüd-entegre elektroensefalografi: Anormal zemin aktivitesi ve burst supresyon paterni.



Resim 2. Olgu 2: Beyin manyetik rezonans görüntüleme: Yaygın serebral atrofi.



Resim 3. Olgu 1: Beyin manyetik rezonans spektroskopisi: Glisin pikinde belirgin artış.

(HPLC) yöntemi ile eşzamanlı çalışılan beyin omurilik sıvısı (BOS) glisin düzeyleriyle birlikte BOS/Plazma glisin oranları normal değerlerden yüksek saptandı. Santral hipotoni nedenlerine yönelik tüm hastalarımıza kraniyal görüntüleme yapıldı (Resim 2). Bir hastamızda hidrosefali saptanmış olup, takibinde patolojik artış olmaması nedeniyle ventriküloperitoneal (V/P) şant endikasyonu konulmadı. Tüm hastalarımızın manyetik rezonans spektroskopisi (MRS)'de belirgin yüksek glisin piki gösterildi (Resim 3). Bu bulgularla 5 hastaya NKH tanısı konularak dekstrometorfan, sodyum benzoat, folik asit ve piridoksin başlandı. Yüksek enerjili beslenme (orogastrik yolla adapte formül, sıvı yağ, maltodekstrinden zengin toz mama, intravenöz yüksek derişimli dekstroz ve 1 g/kg/gün lipit solüsyonu) başlanarak protein alımı kısıtlandı. Postnatal ortalama 23. gününde (16-31) dört hastamız ekstübe edilerek, postnatal ortalama 37. gününde (24-54) üçü levetirasetam, özel diyet ve fizik tedavi programıyla taburcu edildi. Ekstübe olup taburcu edilemeyen 4 numaralı hastanın tedavisine ek olarak ursodeoksikolik asit ve ketamin eklendi. Yaşamının 46. gününde araya giren nozokomiyal sepsis atağı nedeniyle kaybedildi. Taburcu edilen 5 numaralı hastanın ise 4 aylıkken aspirasyon pnömonisi nedeniyle öldüğü öğrenildi. Takiplerine ortalama 27 aydır (4-42) pediyatrik metabolizma hastalıkları ve nöroloji tarafından devam edilen 3 hastamız ise motor gelişim basamakları ve dil bilişsel kazanımları yaşlarına göre geri olup, işitsel (BAEP) ve görsel (VEP) beyin sapı uyarılmış potansiyelleri yapıldı. Bir hastamıza BAEP ve VEP testleri uygulanamadı. Hastalarımızdan hiçbirisine enzimatik analiz yapılamadı. Ancak birinin postmortem alınan periferik kan örneklerinden çalışılan mutasyon analizinde P proteinini kodlayan GLDC geninde mutasyon saptandı. Ebeveyni olası gelecek gebelikleri için prenatal tanı ve genetik danışma olanaklarının sağlanabileceği bir perinataloji merkezine yönlendirildi. Olguların klinik, laboratuvar, radyolojik ve elektrofizyolojik bulguları Tablo 2'de, tedavi ve prognoz özellikleri Tablo 3'te özetlendi.

Tablo 2. NKH tanılı olguların klinik, laboratuvar, radyolojik ve elektrofizyolojik bulguları.

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Yakınma	Emmeme, Letarji	Emmeme, Letarji	Emmeme, Letarji	Emmeme, Letarji, Sıçrama	Emmeme, Letarji, Sarılık, İdrar yapmama
Fizik Muayene	Hipotoni, YDR, DTR, Apne	Hipotoni, YDR, DTR, Apne	Hipotoni, YDR, DTR, Apne	Hipotoni, YDR, DTR, Apne	Hipotoni, YDR, DTR
MV Gereksinimi	+	+	+	+	-
Konvülziyon	Miyoklonik	Tonik	Miyoklonik	Miyoklonik	Miyoklonik
BOS/Plazma Glisin Oranı	0,18	0,24	0,19	0,15	0,11
EEG	BS/MEA	BS/MEA	Oksipital keskin diken dalga	BS/MEA	BS/MEA
BAEP/VEP	N/N	İşitme kaybı/N	N/N	Yapılamadı	N/N
Beyin MRG	Kortikalatrofi, KKA	Kortikalatrofi, KKA	Kortikalatrofi, KKA	Miyelinizasyonda Gecikme	Hidrocefali, Giruslarda Düzleşme
Beyin MRS	Glisin piki	Glisin piki	Glisin piki	Glisin piki	Glisin piki
Genetik Analiz	-	-	-	GLDC mutasyonu	-
Enzimatik Analiz	-	-	-	-	-

YDR: Yenidoğan refleksleri, DTR: Derin tendon refleksleri, MV: Mekanik ventilasyon, EEG: Elektroensefalogram, BS: Burstsüpresyon, MEA: Multifokal epileptik aktivite, BAEP: İşitsel beyin sapı uyarılmış potansiyeli, VEP: Görsel beyin sapı uyarılmış potansiyeli, N: Normal, KKA: Korpuskulozomagenезisi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, MRS: Manyetik rezonans spektroskopisi.

Tablo 3. NKH tanılı olgularda tedavi ve prognoz.

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Glisin Azaltıcı Tedavi	DMT, SBZ, Kofaktör	DMT, SBZ, Kofaktör	DMT, SBZ, Kofaktör	DMT, SBZ, Kofaktör, UDKA, Ketamin	DMT, SBZ, Kofaktör
Antiepileptik Tedavi	FB, FT, LEV	FB, FT, MDZ, LEV	FB, LEV	FB, LEV	FB
Sonuç	Sekelli sağkalım	Sekelli sağkalım	Sekelli sağkalım	Ölüm	Ölüm

FB: Fenobarbital, FT: Fenitoin, LEV: Levetirasetam, MDZ: Midazolam DMT: Dekstrometorfan, SBZ: Sodyum benzoat, Kofaktör: Folikasit+piridoksin, UDKA: Ursodeoksikolikasit.

TARTIŞMA

NKH, yenidoğan döneminde görülen miyoklonik ensefalopatinin önde gelen nedenlerinden birisidir. Neonatal NKH en sık görülen ve en ağır seyreden formdur ⁽¹⁾. Entoksikasyon tipi doğumsal metabolizma hastalıklarının en önemli örneklerinden biri olan NKH'de çoğu bebek doğumda normaldir. Ancak bir-

kaç gün içerisinde belirginleşen hipotoni ve yenidoğan reflekslerinin kaybıyla ilerleyici ensefalopati gelişir ⁽⁴⁾. Anamnez derinleştirildiğinde, doğuma yakın dönem antenatal ultrasonografilerde hıçkırık benzeri hareketlerin varlığı öğrenilebilir. Glisinin beyin sapı ve spinal kord üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle beslenme güçlüğü, komaya ilerleyen letarji, yardımcı solunum desteği gerektiren hipotoni, apne, otonomik bozukluklar; serebral korteksteki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine eksitator etkisiyle irritabilite ve miyoklonik nöbetlerle karakterize ağır ensefalopati tablosu oluşur ⁽⁵⁾. Başvuruda yaş dağılımları 2 ile 14 gün arasında değişen olgularımızın doğum sonrası değişen sürelerde normal olmaları ve giderek artan bir ensefalopati tablosu geliştirmeleri dikkat çekiciydi. Olgularımızın tamamı letarji, beslenememe ve ağır hipotoniyle başvurdu. Dört olgumuzda ise yardımcı ventilasyon desteği gerektiren apne ve miyoklonik konvülziyonlar gözlemlendi.

NKH'de idrar, kan ve BOS gibi vücut sıvılarında

glisin artışı tipiktir. Ancak hiperglisinemi ketotik veya nonketotik olabilir. Ketotik tip, ketoasidoz tablosuyla birlikte olup, sıklıkla organik asidemilere sekonder olarak gelişir. Nonketotik tipte ise keton negatif olup, kan gazı değişikliği yoktur, idrar organik asit analizi sonuçları normaldir ⁽⁶⁾. NKH’de BOS/serum glisin oranı 0,08’in üzerindedir (normali <0,02). Ancak BOS’da hücre bulunması durumunda yalancı pozitiflik olabilir ⁽⁵⁾. Yardımcı solunum desteği gerektirecek kadar ağır hipotoni ve ensefalopati kliniği olan, laboratuvarında hipoglisemi, ketozis ve asidozun olmadığı yenidoğanlarda NKH tanısından şüphelenildiğinde plazma, idrar ve BOS’da kesin glisin düzeyleri belirlenmelidir. Ancak, Tandem-MS’de izole glisin yüksekliği saptandığında, idrar organik asit incelemesi ve plazma açilkarbinitin değerlendirilmesiyle, yine de dikkatten kaçmış olabilecek olası organik asidemi varlığı dışlanmalıdır ⁽⁷⁾. Hastalarımızın tamamında plazma ve BOS glisin düzeyleriyle birlikte, BOS/Plazma glisin oranları normal değerlerden çok yüksek bulundu. Hiçbir hastamızda hipoglisemi, ketozis ve metabolik asidoz tespit edilmedi.

NKH hastalarının beyin MRG’de özellikle difüzyon ağırlıklı kesitlerde, doğumda miyelinize olmuş bölgelerde ve beyin sapında patolojik sinyal artışı, yaygın kortikal ve serebellar atrofi saptanır ⁽⁸⁾. Bazı hastalarda posterior fossanın yapısal anormallikleri ve ventriküler sistemde hidrosefali dilatasyon, bazıları ise korpus kallozum agenezisi gibi asosiyopatolojiler bulunabilir. MRS’de artmış glisin piki hastalık için tipiktir ⁽⁹⁾. Hastalarımızın üçünde MRG’de yaygın kortikal atrofi, ikisinde buna eşlik eden korpus kallozum agenezisi, birinde ise hidrosefali ve sulkus-girus paterninde bozulma dikkati çekmekteydi. Tüm hastalarımızın MRS’de belirgin yüksek glisin piki gösterildi.

EEG’de “burst supresyon” paterni patognomonik olmakla beraber, hipsaritmi, multifokal epileptiform anormallikler ve keskin diken dalgalar görülebilir ^(1,3,5). Bu bulgular hastalığa özgül olmamakla beraber, tanısız açıdan yardımcı öğelerdir. Hastalarımızın dördünde multifokal epileptik aktivite ve burst supres-

yon, birinde okspital bölgeden köken alan keskin diken dalga aktivitesi saptandı.

NKH’nin kesin tanısı, lenfositlerde veya karaciğer biyopsi örneklerinde enzim kompleksininin aktivitesinin ölçümü veya moleküler düzeyde genetik mutasyonun gösterilmesiyle konur ⁽¹⁾. Hastaların %75’te 9. kromozomun kısa kolunda P proteinini kodlayan GLDC geninde, %25’inde ise T proteinini kodlayan AMT geninde mutasyon vardır ⁽⁵⁾. Ancak genotip-fenotip ilişkisi bulunmamaktadır. Hastalığın koryon villus biyopsi örneklerinde yapılan enzimatik analiziyle prenatal tanı olanağı vardır ^(4,10). Hastalarımızdan hiç birisine enzimatik analiz yapılmadı. Ancak, birinin postmortem alınan periferik kan örneklerinden çalışılan mutasyon analizinde P proteinini kodlayan GLDC geninde mutasyon saptandı ve ailesi genetik danışmanlık ve prenatal tanı açısından bilgilendirildi.

NKH’de olguların çoğu yenidoğan döneminde kaybedilir. Yaşayanlarda uzun süreli prognoz kötüdür ⁽⁵⁾. İlerleyici serebral ve serebellar atrofiyle birlikte multifokal dirençli nöbetler ağır nörogelişimsel geriliğe yol açar ^(3,6). Kalıcı görme ve işitme kayıpları gelişebilir. Dil, bilişsel ve psikososyal alanlarda kazanımlar olmaz veya çok zayıftır. Neonatal başlangıçlı olguların 1/6’sında, daha geç başlangıçlı formların yaklaşık yarısında prognoz daha iyi olabilir ^(5,11). Hafif-orta zihinsel gerilik ve ekstrapiramidal sistem bulgularıyla seyreden böyle hastalarda nöbetler daha hafif olup, tekli antikonvülzan tedaviyle kontrol edilebilir. Hastalarımızın ikisi erken infantil dönemde kaybedilirken, üçünde ciddi nörolojik sekellerle sağ kalım sağlanabildi.

Hastalığın gidişatını değiştirecek özgün bir tedavi metodu bulunmamaktadır. Sınırlı tedavi seçeneklerinin asıl amacı santral sinir sistemindeki yüksek glisin düzeylerini azaltmak ve glisinin nörotransmitterler üzerindeki etkisini bloke etmektir ⁽⁵⁾. Glisin ve serinden kısıtlı diyet ve glisini hippurata dönüştürerek idrarla atılımını sağlayan sodyum benzoat (250-750 mg/kg/gün) klasik NKH tedavisinde etkilidir ^(1,5). Hedef plazma glisin düzeyini 250 µmol/L’nin altına düşürmektir. Ancak sodyum benzoatın BOS glisin

düzeylemelerine etkisi zayıf olup, kullanımını kısıtlayan nefrotoksik yan etkileri bulunmaktadır^(12,13). Dekstrometorfan ve ketamin NMDA reseptörlerinin inhibisyonu yoluyla etki gösterirler⁽¹⁴⁾. Ursodeoksikolik asit bağırsaklardaki glisini bağlayarak safrayla atılımını artırabilir⁽⁵⁾. Glisinin beyin hücreleri üzerindeki etkisini antagonize eden striknin ve diazepam gibi ilaçlar nöbet aktivitesinin engellenmesine katkı sağlayabilir. Son tercih olarak periton diyalizi ve kan değişimi uygulanabilir. Hastalarımıza glisinden fakir, yüksek kalorili diyetin yanı sıra sodyum benzoat, dekstrometorfan ve kofaktör (folik asit ve piridoksin) tedavisi uygulanmıştır. Yalnızca bir hastamızın tedavisine ursodeoksikolik asit ve ketamin eklenmiştir.

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde konvülsiyonlar antiepileptik ilaçlara son derece dirençli olabilir. Çoklu antiepileptiklerle dahi nöbet aktivitesi kontrol altına alınamayan olgularda neonatal dönemde kullanımını sınırlı, görece yeni antiepileptikler denenmek zorunda kalınabilir. Levetirasetam son yıllarda dört yaş üzeri çocukların parsiyel nöbetlerinde ek tedavi olarak önerilen yeni bir antiepileptiktir. Hem primer, hem de sekonder jeneralize epilepsilerde geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Bu ilaç plazma proteinlerine düşük bağlanması, lineer farmakokinetik özellik göstermesi, inaktif metabolitlere sahip olması, enzim induksiyonu yapmaması ve diğer antiepileptiklerle etkileşime girmemesi nedeniyle ideal farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere sahiptir⁽¹⁵⁾. Levetirasetamın bir diğer üstün özelliği de hayvan modellerinde diğer antiepileptiklerin aksine apopitoziste artışa yol açmamasıdır. Ayrıca epilepsi veya hipoksi-iskemi sonrası dönemde nörodejenerasyonu önlediği de gösterilmiştir^(16,17).

Levetirasetamın yenidoğanın dirençli konvülsiyonlarında kullanımıyla ilgili son yıllarda veriler mevcuttur. Shoemaker ve Rotenberg yaşları bir gün-3 ay arasındaki 10 hastaya fenobarbital, difenilhidantoin ve diazepam refrakter konvülsiyonları nedeniyle oral levetirasetam kullanmışlar ve yaşayan 7 hastada monoterapiyle nöbetleri tam olarak kontrol altına almışlardır^(18,19).

Frost ve ark.⁽²⁰⁾, yenidoğanları da içine alan çalışmalarında, 20 infantın 11'inde oral levetirasetamla konvülsiyon sıklığında %50 azalma saptamışlardır. Fürwentsches ve ark.⁽¹⁷⁾ 30 hafta ve 2000 g üzerinde, standart antiepileptiklere dirençli 6 yenidoğanda, oral levetirasetam kullanmış ve ciddi yan etki gözlenmesizin beş hastada tam yanıt almışlardır. Biz de ağır neonatal form NKH hastalığına ikincil, çoklu antiepileptiklere dirençli jeneralize myoklonik nöbeti olan 4 olgumuzda diğer antiepileptikler kesildikten sonra monoterapi olarak levetirasetam tedavisine başarılı yanıt aldık.

Sonuç olarak, bu makalede beş ağır neonatal form NKH olgusu sunularak, akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde, doğum sonrası belli bir süre iyilik halini takiben ağır hipotoni, dirençli konvülsiyonlar ve ensefalopati tablosuyla gelen, rutin laboratuvar bulguları normal olan infantlarda NKH'nin de düşünülmesi ve spesifik tetkiklerin zamanında istenerek erken tanınmasının önemine dikkat çekilmek istenmiştir. Ayrıca yeni antiepileptiklerden levetirasetamın dirençli nöbet aktivitesindeki etkinliği konusunda sınırlı deneyimimiz paylaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Applegarth DA, Toone JR. Nonketotic Hyperglycinemia (Glycine Encephalopathy): Laboratory Diagnosis. *Mol Genet Metab* 2001;74:139-146. <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3224>
2. Aliefendioğlu D, Aslan AT, Coskun T, Dursun A, Cakmak FN, Kesimer M. Transient nonketotic hyperglycinemia: Two case report sand literature review. *Pediatr Neurol* 2003;28:151-155. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(02\)00501-5](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(02)00501-5)
3. Demirel N, Bas AY, Zenciroğlu A, Aydemir C, Kalkanoglu S, Coskun T. Neonatal nonketotic hyperglycinemia: report of five cases. *Pediatr Int* 2008;50:121-123. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02513.x>
4. Mutlu M, Aslan Y, Saygın B. Non-ketotic hiperglycinemi: vaka sunumu. *J Child* 2011;11:29-31.
5. Ünal Ö, Haliloğlu G, Coşkun T. Epileptik Ensefalopatiler. In: Coşkun T, Yurdakök M (eds). Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014:221-263.
6. Burton BK. In born errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998;102:E69. <https://doi.org/10.1542/peds.102.6.e69>
7. Rossi S, Daniele I, Bastrenta P, Mastrangelo M, Lista G. Early myoclonic encephalopathy and nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 2009;41:371-374.

- <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.05.005>
8. Shah DK, Tingay DG, Fink AM, Hunt RW, Dargaville PA. Magnetic resonance imaging in neonatal nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol* 2005;33:50-52.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.01.002>
 9. Terek D, Koroglu OA, Gunes S, Yalaz M, Akisu M, Ucar SK, et al. Diagnostic tools of metabolic and structural brain disturbances in neonatal non-ketotic hyperglycinemia. *Pediatr Int* 2012;54:717-720.
<https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03591.x>
 10. İpek Öİ, Atay E, Duras G, Bozaykut A. Neonatal nonketotik hiperglisinemi. *Turk Arch Pediatrics* 2004;39:129-131.
 11. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, Scharer G, Van Hove JL. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:253-261.
<https://doi.org/10.1007/s10545-011-9398-1>
 12. Chung BHY, Wong KY, Lee JSK, Lam BCC. Non-ketotic hyperglycinemia: a case report and review on treatment. *HK J Paediatr (new Series)* 2002;7:152-156.
 13. Van Hove JL, VandeKerckhove K, Hennermann JB, Mahieu V, Declercq P, Mertens S, et al. Benzoate treatment and the glycine index in nonketotic hyperglycinaemia. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:651-663.
<https://doi.org/10.1007/s10545-005-0033-x>
 14. Taştekin A, Örs R, Özkan B, Deniz O. Rare case of neonatal hypotonia: Neonatal nonketotic hyperglycinemia. *Turk J Med Sci* 2002;32:73-75.
 15. Sharpe C, Haas RH. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures. *J Ped Neurol* 2009;7:79-83.
<https://doi.org/10.3233/JPN-2009-0275>
 16. Manthey D, Asimiadou S, Stefovská V, Kaindl AM, Fassbender J, Ikonomidou C, et al. Sulthiame but not levetiracetam exerts neuro-toxic effect in the developing rat brain. *Exp Neurol* 2005;193:497-503.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.01.006>
 17. Fürwentsches A, Busmann C, Ramantani G, Ebinger F, Philippi H, Pöschl J, et al. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: A pilot study. *Seizure* 2010;19:185-189.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.01.003>
 18. Shoemaker MT, Rotenberg JS. Safety and tolerability of levetiracetam in infants. *Epilepsia* 2005;46:160.
 19. Shoemaker MT, Rotenberg JS. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures. *J Chil Neurol* 2007;22:95-98.
<https://doi.org/10.1177/0883073807299973>
 20. Frost MD, Gustafson MC, Ritter FJ. Use of levetiracetam (LEV) in children under 2 years of age. *Epilepsia* 2002;(43 Suppl 7):57.