



Non-Ketotik Hiperglisinemide Mekanik Ventilasyondan Ayırmada Ketamin Etkin mi?

The Probable Effect of Ketamine on Ceasing from the Mechanical Ventilation

Mehmet Davutoğlu¹, Zehra Kılıç², Tahir Dalkıran¹, Yasemin Çoban¹, Nihal Karabel², Ahmet Çetinkaya²

¹Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

²Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Öz

Non-ketotik hiperglisinemi (NKH) otozomal resesif geçiş gösteren serumda ve özellikle beyin omurilik sıvısında glisinini aşırı birikimi ile karakterize nadir görülen, yaşamı tehdit eden doğuştan bir metabolik hastalıktır. Üç aylık kız çocuğu emmeme, solunum yetmezliği ve sık tekrarlayan nöbet geçirme yakınmalarıyla yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Fizik muayenesinde genel durumu kötü, hipotonik, letarjik, solunumu oldukça yüzeyseldi. Laboratuvar incelemelerinde kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek işlev testleri, serum elektrolitleri, kan gazı, C-reaktif protein, prokalsitonin, amonyak, laktat değerleri normal sınırlardaydı. Kan ve beyin omurilik sıvısı kültürlerinde üreme olmadı. Tandem mass ve idrar organik asit incelemesi normaldi. Elektroensefalografide burst süpresyon paterni (modifiye hipsaritmi) görünümü izlendi. Beyin omurilik sıvısında glisin düzeyi 10 kattan fazla artmış, beyin omurilik sıvısında glisin düzeyinin plazma glisine oranı 0,15 idi. Bu bulgularla non-ketotik hiperglisinemi tanısı konularak dekstrometorfan ve sodyum benzoat tedavisi başlandı. Apneik nöbetleri kontrol altına alınamayan solunum yetmezliği gelişen hasta mekanik ventilatör desteğine alındı. Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon + basınç desteği moduyla takip edilen hastanın tedavisine ketamin (2 mg/kg, iv) eklendi. Mekanik ventilasyon ihtiyacı yedinci günde ortadan kalktı. NKH tanısı konulan ve solunum desteğine ihtiyaç gösteren hastalarda ketamin tedavisi mekanik ventilatörden erken dönemde ayırmada yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Non-ketotik hiperglisinemi, solunum yetmezliği, ketamin

Abstract

Non-ketotic hyperglycinemia (NCH) is a life-threatening autosomal recessive hereditary metabolic disease characterized by accumulation of a large amount of glycine in serum and cerebrospinal fluids. A 3-month-old girl was referred to our intensive care unit due to poor feeding, respiratory failure and refractory seizures. Physical examination revealed poor general condition, hypotony, lethargia and quite shallow breathing. Her complete blood count, peripheral blood smear, liver and kidney function tests, serum electrolytes, blood gases, C-reactive protein, procalcitonin, ammonia and lactate levels were within the normal ranges. Her tandem mass and urine organic acid analyses were also normal. Blood and cerebrospinal fluid cultures were sterile. A suppression-burst pattern (modified hypsarrhythmia) was detected in electroencephalographic evaluation. The cerebrospinal fluid glycine level was elevated more than 10 folds and the cerebrospinal fluid glycine/plasma glycine ratio was 0.15. According to these laboratory findings, she was diagnosed with NCH and dextromethorphan and sodium benzoate therapies were initiated. Ventilatory support was provided due to respiratory failure. She was followed by the Synchronized intermittent mandatory ventilation + pressure support mode, and ketamine (2 mg/kg, iv) therapy was initiated. At the 7th day of this therapy, there was no need for mechanical ventilation anymore. This case gives us an idea about the efficiency of ketamine in ceasing NCH patients from mechanical ventilation at early stages of disease.

Keywords: Non-ketotic hyperglycinemia, respiratory failure, ketamine

Giriş

Non-ketotik hiperglisinemi (NKH) otozomal resesif geçiş gösteren, özellikle beyin omurilik sıvısında (BOS) glisinin aşırı birikimi ile karakterize nadir bir doğuştan metabolik hastalıktır. Hastalığın neonatal, infantil, geç başlangıçlı ve geçici olmak üzere başlıca dört tipi tanımlanmıştır. En ağır klinik seyir neonatal dönemde başlayanlarda bildirilmektedir. Doğumdan sonraki ilk günlerde emmeme, hipotoni, letarji, apne görülür ve ardından koma gelişir. Çoğunlukla ölümle sonuçlanır.^{1,2}

Hipotoni, dirençli nöbetler ve solunum yetmezliği ile başvuran ve NKH tanısı konulan üç aylık bir olguda, mekanik ventilatör desteğinden ayırmada ketamin tedavisinin etkin olabileceğini düşündürdü.

Olgu

Üç aylık kız çocuğu emmeme, solunum yetmezliği ve sık tekrarlayan nöbet geçirme yakınmalarıyla yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Hikayesinde miyadında, normal vajinal yolla zor bir doğumla dünyaya geldiği, birkaç saat sonra solunum sıkıntısı başladığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarken miyoklonik nöbetlerinin olduğu ve bu nedenle de fenobarbital tedavisi başlandığı öğrenildi. Soy geçmişinde anne baba arasında birinci dereceden akrabalık öyküsü vardı. Fizik muayenesinde; ateş 37,1 °C, kalp tepe atımı 140/dk, solunum sayısı 36/dk, kan basıncı 90/60 mm/Hg ve oksijen satürasyonu %95 idi (rezervuarlı maske ile oksijen alırken). Genel durumu kötü, hipotonik, letarjik, solunumu oldukça yüzeyseldi. Laboratuvar incelemelerinde kan sayımı, periferik yayma, karaciğer ve böbrek işlev testleri, serum elektrolitleri, kan gazı, C-reaktif protein, prokalsitonin, amonyak, laktat değerleri normal sınırlardaydı ve idrarda keton yoktu. BOS'da hücre görülmedi, protein ve şeker normal düzeylerdeydi. Kan ve BOS kültürlerinde üreme olmadı. Kranial manyetik rezonans incelemesinde kortikal atrofiye ikincil ventriküler dilatasyon mevcuttu. Tandem mass ve idrar organik asit incelemesi normaldi. Elektroensefalografide (EEG) burst süpresyon paterni (modifiye hipsaritmi) görünümü izlendi. Miyoklonik ve apneik konvülsiyonları için fenobarbital (5 mg/kg/gün) tedavisine ek olarak vigabatrin (40 mg/kg/gün) ve ACTH (30 U/m²/gün) tedavisi eklendi. Olgunun BOS glisin düzeyi: 361,644 micromol/L (5000-38000 micromol/L) ve plazma glisin düzeyi: 2514,11 micromol/L (232-740 micromol/L) olarak ölçüldü. BOS glisin düzeyi 10 kat artmış ve BOS glisin düzeyinin plazma glisin düzeyine oranı yaklaşık 0,15 idi (normali <0,02). Bu bulgularla NKH tanısı konularak dektrometorfan (5 mg/kg/gün) ve sodyum benzoat (250 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Vigabatrin tedavisi azaltılarak sonlandırıldı.

Apneik nöbetleri kontrol altına alınamayan, ileri derecede hipotonik ve letarjik olan, kan gazlarında CO₂ retansiyonu gelişen hasta entübe edildi. Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon + basınç desteği moduyla takip edilen hastanın tedavisine ketamin (2 mg/kg/gün, iki dozda) eklendi ve iki hafta süreyle kullanıldı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı yedinci günde ortadan kalkan hasta yoğun bakımdan çıkarılıp çocuk nöroloji servisine devredildi.

Tartışma

NKH otozomal resesif geçiş gösteren, glisin klivaj enzim aktivitesinde yetersizlikle karakterize nörometabolik bir bozukluktur. Glisin metabolizmasında rol oynayan bu enzim dört farklı komponentten (P, T, L, H) oluşur ve her bir yapıda meydana gelen yapısal mutasyonlar klinik tablonun ağırlık derecesini belirler. Hastaların %80'den fazlasında P protein pridoksal fosfatı içeren glisin dekarboksilaz (GLDC) geninde ve %15'de T proteini içeren aminometil transferaz (AMT) geninde defekt bildirilmiştir.²⁻⁵

NKH'de glisin klivaj enzim aktivitesindeki yetersizlik inhibitör bir nörotransmitter olan glisin seviyelerinin tüm vücut kompartmanlarında artışına neden olur. Glisinin artışı beyin sapı ve spinal kordda inhibisyona neden olurken, serebral kortekste N-metil D-aspartat (NMDA) üzerinden eksitasyona neden olur. NKH'de ağır santral sinir sistemi (SSS) hasarlanmasında NMDA'nın aşırı uyarılmasının etkisi üzerinde durulmaktadır. Yenidođan döneminde başlayan NKH, aksiyel hipotoni, ekstremitelerde spastisite, inatçı konvülsiyonlar ve ensefalopatiyle oldukça ağır klinik seyir gösterir. Sıklıkla solunum yetmezliği ve mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyarlar. Yaşayanlarda ağır düzeyde motor ve mental gelişme geriliği görülür.⁶ Olgumuza da yenidoğan döneminde inatçı konvülsiyonları nedeniyle fenobarbital tedavisi başlanmıştı. İnfansi döneminde olgunun hem hiponisisitesi daha belirgin hale gelmişti hem de nöbetleri sıklaşmış ve solunum sıkıntısı tabloya eklenmişti.

Tanıda mevcut klinik bulgulara ek olarak anne-baba akrabalığının olması bir kalıtsal metabolik hastalığı akla getirdi. Kan ve idrarda yapılan metabolik incelemelerinin normal olması ve EEG'de burst süpresyon paterni saptanması NKH tanısına yönlendirdi. NKH kesin tanısı GLDC ve AMT genlerindeki mutasyonların gösterilmesi ya da enzim aktivitesinin yetersizliği ile konulur. Ancak bunların yapılamadığı durumlarda kan ve idrarda glisin düzeylerinin yüksek olması özellikle de BOS/plazma glisin oranının 0,8'den fazla olmasının tanı değeri oldukça yüksektir.² Olguda zor doğum ve hipoksi öyküsü de olduğundan için tanıyı doğrulamak için yapılan BOS ve serum aminoasit analizinde BOS'da 10 kat artmış glisin düzeyi ve BOS/serum glisin oranının 0,15 bulunması NKH tanısını koydurdu. Teknik imkansızlıklardan dolayı genetik inceleme yapılamamıştır.

EEG'de sıklıkla burst süpresyon ya da keskin diken dalga kompleksleri görülebilir.⁷ Olgumuzda da burst süpresyon paterni (modifiye hipsaritmi) görünümü tespit edildi.

NKH tedavisinde glisin düzeylerinin azaltılması, NMDA reseptörlerinin aşırı stimülasyonunun önüne geçilmesi kısmi bir iyileşme sağlayabilir. Tedaviye erken dönemde başlanılmasının nörokognitif fonksiyonları olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir.⁸ Bu amaçla sodyum benzoat ve sodyum salisilat glisini bağlayıp idrarla uzaklaştıracak etkili olurken, dekstrometorfan ve ketamin NMDA reseptörlerini bloke ederek klinik ve laboratuvar parametrelerinde düzelmeye neden olabilmektedir.^{9,10} Ayrıca düşük proteinli diyet (1,5 gr/kg/gün) tedavisi de kullanılmaktadır.¹¹ Solunum yetmezliği, dirençli miyoklonik nöbetlerle yoğun bakım takibine aldığımız hastaya mevcut kullanılan sodyum benzoat, dekstrometorfan, fenobarbital tedavilerine ek olarak ketamin 2 mg/kg'dan başlandı. Ketamin tedavisiyle NMDA reseptör blokajının sağlanması, olgumuzda nöbet aktivitesi üzerine olumlu yansıdı. Nöbetleri azaldı, solunum yolu koruyucu refleksleri yerine geldi. Mekanik ventilasyon desteğinden ayrıldı.

İnatçı miyoklonik konvülziyonları ve solunum yetmezliği ile başvuran hipotonik infantlarda NKH düşünölmeli, özellikle mekanik ventilasyon desteğinden ayırmada sodyum benzoat ve dekstrometorfana ek olarak ketamin tedavisi de etkili olabilir.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen olgumuzun velisinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Deđerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Mehmet Davutođlu, Zehra Kılıç, Konsept: Mehmet Davutođlu, Tahir Dalkıran, Dizayn: Yasemin Çoban, Veri Toplama veya İşleme: Nihal Karabel, Analiz veya Yorumlama: Mehmet Davutođlu, Ahmet Çetinkaya, Literatür

Arama: Yasemin Çoban, Ahmet Çetinkaya, Yazan: Mehmet Davutođlu.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Swanson MA, Coughlin CR Jr, Scharer GH, Szerlong HJ, Bjoraker KJ, et al. Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann Neurol.* 2015;78:606-18.
2. Applegarth DA, Toone JR. Nonketotic hyperglycinemia (glycine encephalopathy): laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2001;74:139-46.
3. Hamosh A, Johnston MV. Nonketotic hyperglycinemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York, McGraw- Hill; 2001: 2065-78.
4. Toone JR, Applegarth DA, Coulter-Mackie MB, James ER. Biochemical and molecular investigations of patients with nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab.* 2000;70:116-21.
5. Kure S, Kato K, Dinopoulos A, Gail C, deGrauw TJ, et al. Comprehensive mutation analysis of GLDC, AMT and GCSH in nonketotic hyperglycinemia. *Hum Mutat.* 2006;27:343-52.
6. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, Scharer G, Van Hove JL. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inher Metab Dis.* 2012;35:253-61.
7. Rossi S, Daniele I, Bastrenta P, Mastrangelo M, Lista G. Early myoclonic encephalopathy and nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr Neurol.* 2009;41:371-4.
8. Bjoraker KJ, Swanson MA, Coughlin CR, Christodoulou J, Tan ES, et al. Neurodevelopmental Outcome and Treatment Efficacy of Benzoate and Dextromethorphan in Siblings with Attenuated Nonketotic Hyperglycinemia. *J Pediatr.* 2016;170:234-9.
9. Chien YH, Hsu CC, Huang A, Chou SP, Lu FL, et al. Poor outcome for neonatal-type nonketotic hyperglycinemia treated with high-dose sodium benzoate and dextromethorphan. *J Child Neurol.* 2004;19:39-42.
10. Suzuki Y, Kure S, Oota M, Hino H, Fukuda M. Nonketotic hyperglycinemia: proposal of a diagnostic and treatment strategy. *Pediatr Neurol.* 2010;43:221-4.
11. Hoover-Fong JE, Shah S, Van Hove JL, Applegarth D, Toone J, et al. Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology.* 2004;63:1847-53.