



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI MAVİ SERVİS OLGU SUNUMU

11 Ağustos 2023

ARAŞ. GÖR. DR. SEVGİ TALE



Olgu

- 9 aylık kız hasta

Şikayet

- Kusma
- Ellerde titreme
- Hipotonisite

Hikaye

- Bilinen bir hastalığı olmayan hasta dış merkeze gün içinde 1 kez kusma, gevşeklik ve ellerde titreme şikayeti olması üzerine başvurmuş.
- Morarma ve bilinç kaybı olmamış.

Özgeçmiş

- 35 yaşındaki annenin üçüncü gebeliği, yaşayan ikinci çocuğu
- 38 GH, NSVY, 3400gr doğmuş.
- Aşıları Sağlık Bakanlığı takvimine uygun olarak yapılmış.
- Gelişim basamakları yaşına uygun

Başını dik tutma 3. ay

Destekli oturma 6. ay

Desteksiz oturma 9. ay

Soygeçmiş

- Anne: 35 yaşında, hipotiroidi
- Baba: 41 yaşında, sağ-sağlıklı
- Anne baba arasında akrabalık yok

- 1. Çocuk: Kız, 12 yaşında, sağ-sağlıklı
- 2. Çocuk: Erkek, 4 aylıkken kaybedilmiş (metabolik hastalık?)
- 3. Çocuk: Hastamız

Fizik Muayene

- Baş çevresi: 46 cm (85 p)
- Boy: 68 cm (12 p), -1,18 SSS (SDS)
- Ağırlık: 9,7 kg (84 p), 1,01 SSS (SDS)

Vital Bulgular

- Ateş: 36.5 derece
- KTA: 150 atım/ dk (99p)
- Solunum Sayısı: 32 soluk/dk (10-90p)
- Kan Basıncı: 90/60 mmHg (75p)
- SPO2: % 97 (oda havasında)

Fizik Muayene

- Genel durum orta-kötü, bilinç açık.

- **Deri**

Turgor, tonus doğal.

- **Baş-Boyun**

Saç ve saçlı deri doğal, kafa yapısı simetrik. LAP yok.

- **Gözler**

Bilateral ışık refleksi var. Her yöne göz hareketleri doğal. Anizokori yok, pupiller izokorik.

Fizik Muayene

- **Solunum Sistemi**

Doğal

- **Dolaşım Sistemi**

S1+ S2+ Ritmik, ek ses yok. Üfürüm yok.

- **Gastrointestinal Sistem**

Batın rahat. Defans, rebound yok. Organomegali yok

- **Nörolojik sistem**

- Gelişim basamakları yaşına uygun

Desteksiz oturuyor, hecelemesi mevcut, DTR normal, tonus normal

Laboratuvar- Hemogram

- WBC: 10 000 mm³ (3500-10 000)
- NEU: 2600 mm³ (1000- 7500)
- LYM: 6700 mm³ (1000- 3000)
- Hb: 10.3 g/dl (11-13)
- MCV: 69.7 fL (70- 86)
- PLT: 168 000mm³ (150 000- 350 000)

Laboratuvar- Biyokimya

- Kalsiyum: 10.6 mg/dL
- Sodyum: 143 mmol/L
- Potasyum: 3.8 mmol/L
- Üre: 25 mg/dL
- Kreatinin: 0.4 mg/dL
- ALT: 52 U/L(15-45)
- AST:68 U/L(15-60)
- CRP: 1.6 mg/dL

Laboratuvar-Kan Gazi

- ph: 7,29
- **HCO₃: 12,1 mmol/L**
- Pco₂: 17,7 mmHg
- **Laktat: 48**

Patolojik Bulgular

- Kardeş ölüm öyküsü
- Hipotonisite
- ph:7,29
- **HCO₃:12,1 mmol/L**
- pCO₂:17,7 mmHg
- **Laktat: 48**

Klinik Seyir

- Dış merkezde acilde izlenen hasta
- Kardeş ölüm öyküsü, hipotonik ve laktik asidozu olmasından dolayı çocuk metabolizmaya danışılmış.
- Hastanın oral alımının kesilmesi, monitörize izlenmesi
- İdame %10 dektröz mayi ve bikarbonat defisit tedavisi başlanması ve hastanemize sevk edilmesi önerilmiş.

Klinik Seyir

- Hasta acil servisimize kabul edildi.
- Geliş vitalleri persentil aralığında olduğu görüldü.
- Fizik muaynesinde ek patoloji saptanmadı.

Klinik Seyir

- pH:7.46
- HCO₃: 22.4 mmol/L
- **Laktat: 97mg/dL**
- Amonyak: 89 µg/dL

- SF denk, 2 cc/kg HCO₃ mayi
- Koenzim Q10 1*100 mg
- Tiamin 1*100 mg
- Riboflovin 1*100 mg
- İleri tetkik ve tedavi amacıyla servise yatışı yapıldı.

Patolojik Bulgular

- Kardeş ölüm öyküsü
 - Geçici ellerde titreme, hipotonisite
 - Dirençli laktik asidoz
- pH:7,29
 - **HCO₃:12,1 mmol/L**
 - pCO₂:17,7 mmHg
 - **Laktat: 48**

Ön Tanılar?

Ek tetkik ?

Laktik Asidoz

- Laktat birikimi; laktatın artmış üretim ya da azalmış atılımına bağlı olarak görülür.
- Dokulara oksijen sunumu yetersiz olduğunda anaerobik metabolizma ve aşırı laktik asit üretimine yol açtığında ortaya çıkar.
- Normal aralığı 0,5-1,5 mmol/L' dir.

Laktik Asidoz

- *Laktik asidoz iki bölümde incelenir;*

1.Hiperlakemi: Serum laktat seviyeleri belirgin yüksek, pH normaldir.

- Bu dengesizlik laktik asidin aşırı üretiminden oluşur. TCA siklusu sağlamsa oluşan H⁺ iyonları hızla metabolize edilir, asidoz oluşmaksızın laktat düzeyi yükselir.

2.Laktik asidoz: Laktat seviyeleri yüksek, pH düşüktür.

Yenidoğan Döneminde Laktik Asidoz Düşündürecek Klinik Bulgular;

- **Dispnenin eşlik etmediği takipne:** Eforsuz, derin, sık soluma
- İlerleyen olgularda solunum eforunda artma, asidoz devam ederse solunum depresyonu
- **Kalp kası kasılmasında azalma:** Aritmi, kalp yetersizliği
- Bilinç düzeyi deđişikliđi, nöbet, beyin ödemi
- Tüm doku ve organ sistemlerine ait enerji yetersizliği bulgular

(Metabolik asidoz durumunda kas ve sinir hücrelerinin uyanılabilirliği enzim aktiviteleri ve hücre içi potasyum düzeyleri etkilenir. Tüm hücrelerde ATP sentezinde azalma ortaya çıkar.)

Laktik asidoza yol açabilecek nedenler:

- **A- Kalıtımsal nedenler**

- Primer nedenler:**

- a) Piruvat metabolizması bozuklukları
 - b) Piruvat dehidrogenaz eksikliği
 - c) Piruvat karboksilaz eksikliği
 - d) NADH oksidasyon defektleri
 - e) Mitokondrial Solunum Zinciri Defektleri

Laktik asidoza yol açabilecek nedenler:

Sekonder nedenler:

- a. Glukoneogenez defektleri
- b. Glikojen depo hastalığı tip 1
- c. Herediter fruktoz intoleransi
- d. Fruktoz 1,6 difosfataz eksikliği-
- e. Yağ asidi oksidasyon defektleri
- f. Biotin metabolizması bozuklukları

Laktik asidoza yol açabilecek nedenler:

B- Kazanılmış nedenler

- a) Hipoksi
- b) Dolaşım bozukluğu
- c) Şok
- d) Konjestif kalp yetersizliği
- e) Böbrek yetersizliği
- f) Karaciğer yetersizliği
- a) Akut pankreatit
- b) Akut lösemi
- c) Zehirlenmeler
- d) Etanol
- e) Metanol
- f) Tiamin yetersizliği

Laktik asidoza yol açabilecek nedenler:

C-Teknik nedenler:

- a) Uygun olmayan numune alımı
- b) Beklemiş kan

Laktik Asidoz durumunda alınması gereken laboratuvar tetkikleri:

1. Basamak laboratuvar tetkikleri:

- Tam kan sayımı
- Biyokimyasal tetkikler
- Koagulasyon
- Amonyak
- Keton

Laktik Asidoz durumunda alınması gereken laboratuvar tetkikleri:

2. Basamak laboratuvar tetkikleri

a) *Tandem MS ile açilkarnitin analizi:*

- Kuru kan örneğine alınır ve oda sıcaklığında saklanır



b) İdrarda organik asit analizi:

- Analiz zamanına kadar buzdolabında -20°C'de muhafaza edilir.

c) Kan aminoasit analizi:

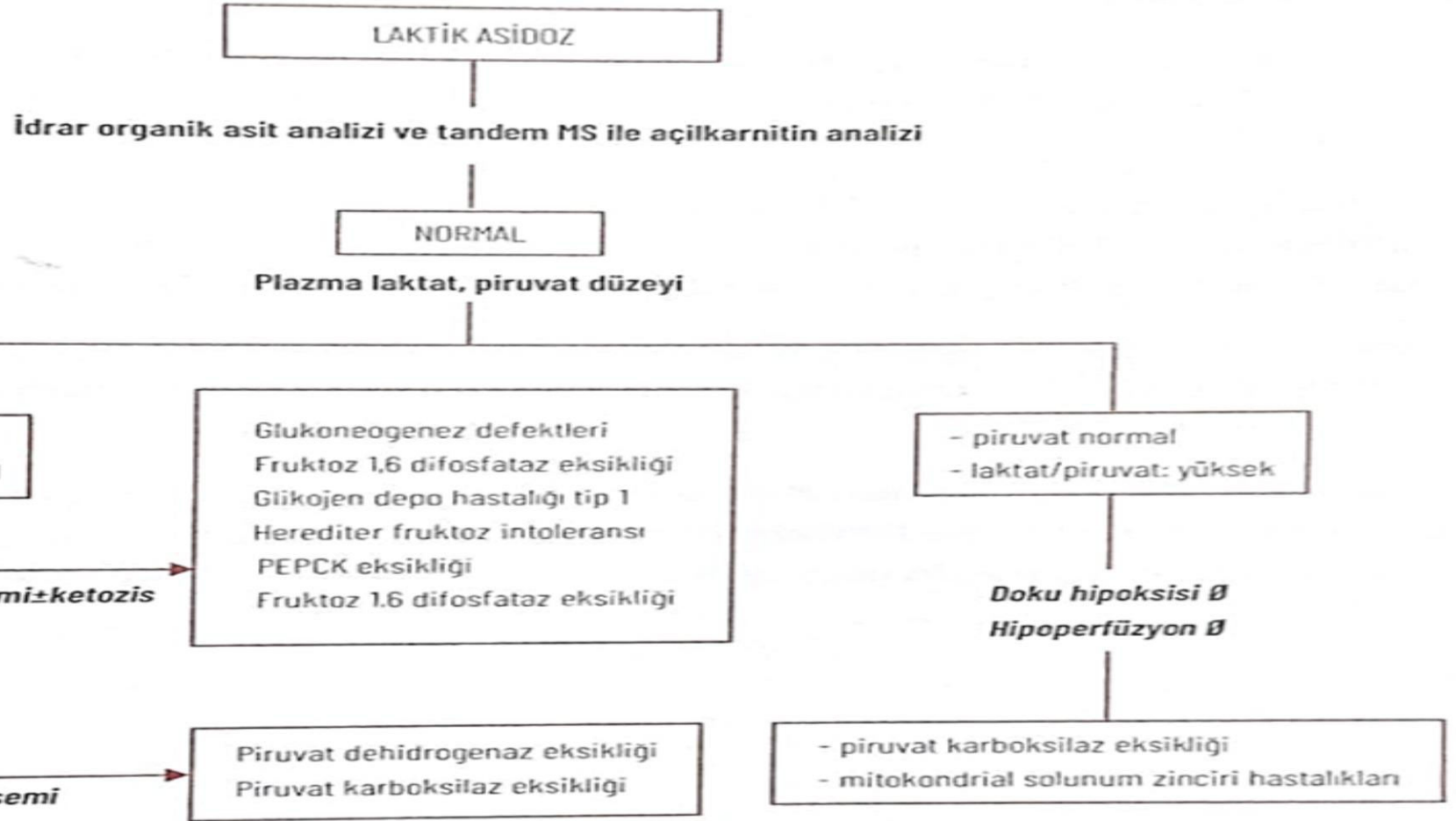
- Alınan numune hemen çalışılmayacaksa santrifüje edilerek ayrılan serum örneği -20°C'de muhafaza edilmelidir.

Ayırıcı Tanı



YAPILACAK İLK TETKİKLER: Plazma glukoz düzeyi, eş zamanlı plazma laktat/piruvat oranı, tandem MS ile açilkarnitin analizi, idrarda organik asit analizi, plazma kantitatif aminoasit analizi, idrar-kan ketonu.

Ayırıcı Tanı

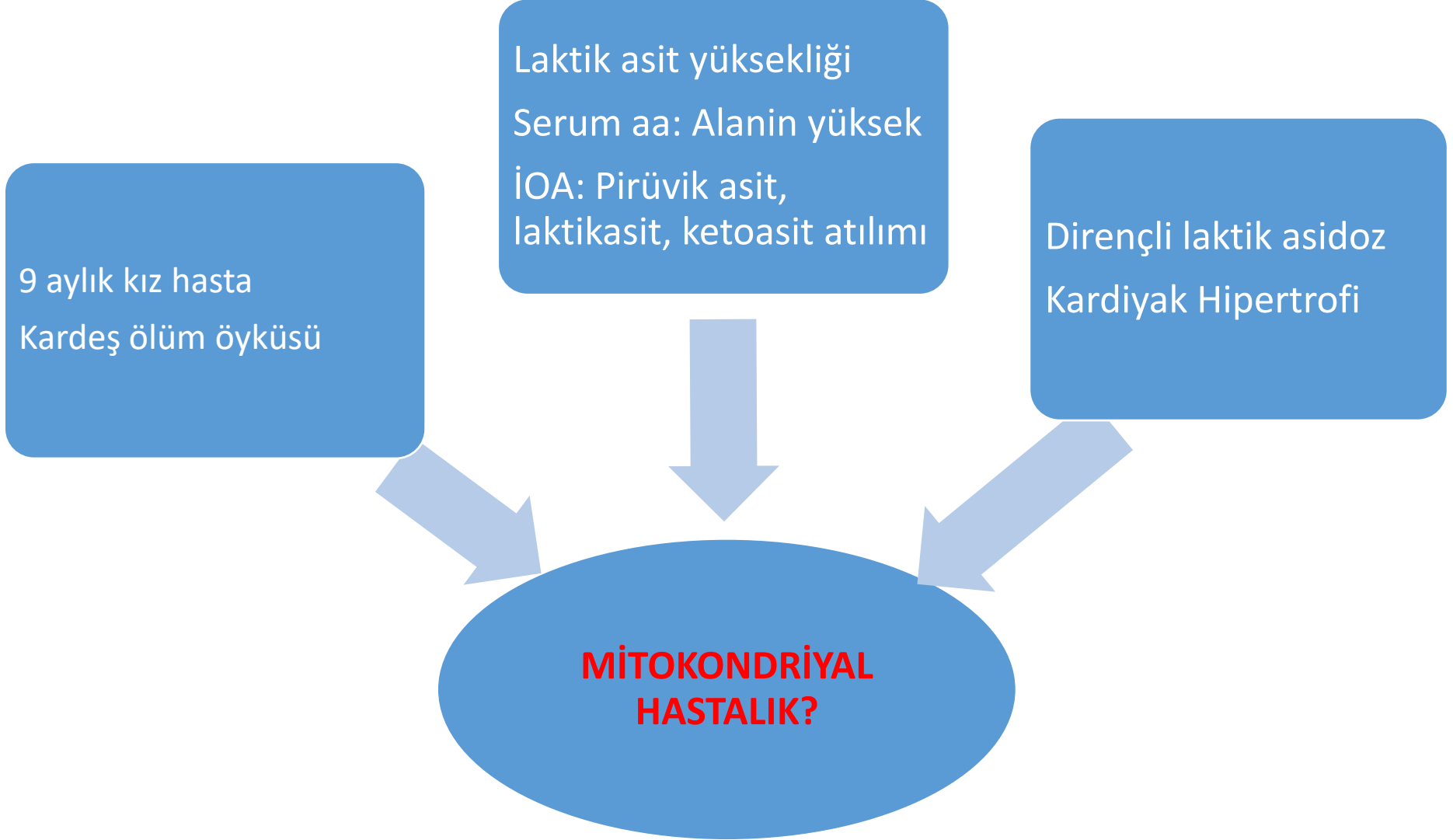


Klinik Seyir

- Hastanın günlük kan gazı ile takibi yapıldı.
- Hastanın HCO₃ düzeylerine göre mayi ile replasmanı yapıldı.
- Metabolik hastalıklar açısından çocuk kardiyojoloji tarafından EKO çekildi. PDA (sessiz) , IVS ve sol ventrikül arka duvar hipertrofisi görüldü. 2 ay sonra kardiyojoloji poliklinik kontrolü önerildi.
- Metabolik hastalıklar açısından göz hastalıklarına danışıldı. Metabolik hastalık lehine değerlendirilmedi.
- Metabolik hastalıklar taranması açısından abdominal usg çekildi. Belirgin abdominal patoloji izlenmedi, şeklinde sonuçlandı.

Klinik Seyir

- Hastadan idrar organik asitleri, serum amino asitleri ve tandem gönderildi. Serum amino asitleri ve tandem normal olarak sonuçlandı.
- İdrar organik asit laktik asit, piruvik asit, 2 ketoizokaproik asit, metilpiruvik asit değerleri artmış olarak sonuçlandı.



GENETİK ANALİZ

MTO1 c.1390C>T (p. Arg464Cys) homozigot yüksek olasılıkla patojen



Kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği - 10
(COXPD10)

TEDAVİ

1.Coenzim Q10 1x100mg

2.Riboflavin 1x100mg

3.Antiasidoz

4.Sodium dikloroasetat 25-50mg/kg/gün

Mitokondrial Hastalıklar



- Kendisine ait ribozom, mtDNA, nDNA, RNA'sı bulunan sitoplazmik yerleşimli
- Mitokondrial sitopatiler; nükleer ve mitokondrial DNA mutasyonlarına bağlı ortaya çıkar.
- Mitokondrial, otozomal resesif, dominant ve X-linked kalıtılabilmektedir.
- Santral ve periferik sinir sistemi ile kaslar olmak üzere birçok organı etkileyen, klinik belirti ve bulguları oldukça geniş bir hastalık grubudur.
- Tek organı etkileyen tipleri de mevcuttur.

Kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği - 10

- Kromozom 6q13 üzerindeki MTO1 (Mitokondriyal tRNA Translasyon Optimizasyonu 1) genindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonların neden olduğu OR geçişli hastalıktır
- Yüksek enerji ihtiyacı olan dokularda eksprese edilen bir protein olan MTO1 genellikle kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği-10 (COXPD10) eksikliği ile ilişkilendirilmiştir

Kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği - 10

- Patojenik mekanizma büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır
- MTO1 tRNA modifiye edici enzimdir.
- MTO1 eksikliği mitokondriyal tRNA'ların hem yapısını hem de işlevini etkiler
- MTO1 eksikliğinin tRNA'nın üçüncül yapılarını ve stabilitesini bozduğu gösterilmiştir.



Kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği - 10

- MTO1 eksikliği olan farelerden alınan fibroblastlar kullanılarak yapılan bir çalışmada;
- MTO1'in dokuya özgü mt-tRNA modifikasyonu yoluyla mitokondriyal translasyon hızını kontrol ettiği gösterilmiştir.
- Bu organa özgü patolojileri ve bildirilen fenotipik heterojenliği açıklar.



Kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği - 10

- Etkilenen bireylerde genelde bebeklik döneminde hipertrofik kardiyomiyopati ve laktik asidoz görülür.
- Bazı hastalarda gelişimsel gecikme, beslenme güçlüğü, nöbet, optik atrofi gibi diğer klinik özelliklerde görülebilir.
- Klinik spektrumu bilinenden daha geniştir.

LABORATUVAR

- Plazma laktat
- Plazma amino asitler
- İdrar organik asit ve idrar aminoasitler
- BOS laktat
- Kesin tanı için tüm ekzom analizi

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

- 2012 yılında ilk teşhis edilen MTO1 eksikliği vakasından bu yana birçok vakada
- L-karnitin, koenzim Q10, C vitamini, riboflavin, tiamin, dikloroasetat (DCA), E vitamini gibi çeşitli tedavilerde denenmiştir.
- MTO1'in FAD içeren bir enzim olduğu ve riboflavin takviyesi tedavi olarak araştırmış.
- Nöbetleri olan MTO1 eksikliği olan hastalarda ketojenik diyet düşünülebilir
- Kanıta dayalı etkili bir tedavisi bulunmamaktadır.

Sonuç

- Laktat, anaerobik glikolizin normal bir ürünüdür. Laktatın temel klinik önemi, şiddetli akut hastalıkta doku hipoksisinin bir sonucu olarak anaerobik glikolizin sıklıkla artmasıdır. Sonuç olarak, kan laktat konsantrasyonu artar.
- Laktatın doku hipoksisinin bir göstergesi olarak klinik değeri, normal doku perfüzyonuna ve yeterli oksijen sunumuna rağmen, örneğin laktat metabolizması/atılımı mekanizmaları tehlikeye girerse, hiperlaktateminin oluşabilmesi gerçeğiyle azalır. Nedeni ne olursa olsun, hiperlaktatemi sıklıkla kan pH'ında azalma ve bunun sonucunda laktik asidoz durumu ile ilişkilidir.
- Doku hipoksisi için özgül olmamasına rağmen laktat, tüm kritik hastalık formlarında değerli bir prognostik belirteçtir ve açıklanamayan metabolik asidoz ile başvuran hastaların araştırılmasında yararlı bir tanı aracıdır.

Sonuç

- Klinik kuşku esastır,
- Multidisipliner yaklaşım,
- Çözümü zaman ister,
- Düzenli veri kaydı yol göstericidir,
- Klinik gözlem ve tekrarlayan laboratuvar.

KAYNAKÇA

- Cerahhpaşa Pediatri Rutineri,Ankara Nobel Tıp Kitapevi,Editörler:Prof.Dr.Haluk Çokuğraş,Doç.Dr.Kenan Barut,Metabolizma,Bölüm: Yenidoğan döneminde laktik asidoza tanısalla yaklaşım,syf:574-579

Teşekkürler