

Non Ketotik Hiperglisinemi Tanılı Hastaların Retrospektif İncelenmesi

Retrospective Investigation of Patients with Non Ketotic Hyperglycinemia

Sema ATEŞ¹, Halil İbrahim YAKUT¹, Aynur Küçükçongar YAVAŞ¹, Mehmet GÜNDÜZ¹
Necati Emrecañ TÜRK¹

1. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
2. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Non Ketotik Hiperglisinemi (NKH), glisin yıkımında bozukluk sonucunda gelişen, nadir ve ağır seyreden doğumsal bir metabolizma hastalığıdır. Çalışmamızda NKH tanılı hastanın geriye dönük incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2007-Ağustos 2018 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tanı alıp, takip ve tedavi edilen Non Ketotik Hiperglisinemi tanılı 12 hastanın dosyası geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, etiyolojiye yönelik yapılan tetkik sonuçları, aldıkları tedaviler kaydedildi.

Bulgular: Ocak 2007 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında hastanemizde takip ve tedavi edilen NKH tanılı 12 hasta çalışmaya alındı. Hastaların anne ile babası arasında birinci derece akraba evliliği oranı %67 (n:8) olarak saptandı. Hastalarda en sık başvuru nedenleri emme emme idi. Hastaların %92 'sinde (n:11) Kranial MRG'da (Kranial magnetik rezonans görüntüleme) santral sinir sistemi anomalileri saptandı. Hastaların tamamında ilk bakılan kan ve BOS glisin düzeyi yüksek olup, BOS/plazma glisin oranının 0,08'in üzerinde olduğu görüldü. Genetik analiz tetkikinde 3 hastada (%25) Non Ketotik Hiperglisinemi açısından anlamlı mutasyon saptandı. 11 hasta (%92) en az ikili anti epileptik ve glisin azaltıcı tedavi alıyordu. Hastalarımızdan 7'si farklı yaşlarda kaybedilirken 4 hasta sekelli olarak yaşamını idame ettirmekteydi. 1 hastada ise sekel saptanmadı.

Sonuç: Amacımız, özellikle akılda tutulmadığında tanısı zor konulan NKH'nin tanı ve tedavi yaklaşımlarına ve Doğumsal Metabolik Hastalıkların (DMH) önemine vurgu yapmaktır. Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde sağlıklı doğmuş ancak emme güçlüğü, hipotoni, konvülsiyon ve ensefalopati tablosu gelişen yeni doğanlarda NKH daima akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: non ketotik hiperglisinemi, nöbet, doğumsal metabolik hastalık

ABSTRACT

Objective: Non ketotic hyperglycinemia (NKH) is a rare and severe congenital metabolic disorder that develops as a result of impaired glycine destruction. The aim of this study was to evaluate the patient with NKH retrospectively.

Material and Methods: In our study, the files of 12 patients diagnosed as Non-Ketotic Hyperglycinemia diagnosed and followed in Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital between January 2007 and August 2018 were retrospectively reviewed.

İletişim

Sorumlu Yazar: Sema ATEŞ

Adres: Ankara Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğt. ve Arşt. Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel: +90 (507) 613 41 88

E-Posta: drcici86@hotmail.com

Makale Geliş: 03.12.2018

Makale Kabul: 09.10.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.468603

Demographic characteristics of the patients, the results of the etiology and the treatments they received were recorded.

Results: Twelve patients with NKH who were followed up and treated at our hospital between January 2007 and August 2018 were included in the study. The ratio of first degree consanguineous marriages between mother and father was 67% (n: 8). The most common reasons for admission in patients were not sucking. Central nervous system anomalies were detected in 92% of patients (n: 11) in cranial MRI (cranial magnetic resonance imaging). Blood and CSF glycine levels were higher in all patients and CSF / plasma glycine ratio was higher than 0.08. Genetic analysis revealed that 3 patients (25%) had a significant mutation in terms of Non ketotic Hyperglycinemia 11 patients (92%) received at least two antiepileptic and glycine-reducing treatments. While 7 of our patients died at different ages, 4 patients were maintaining their life as sequelae No sequela was found in 1 patient.

Conclusion: Our aim is to emphasize the diagnosis and treatment approaches of NKH and the importance of congenital metabolic diseases (DMH). In our country, where consanguineous marriages are common, congenital metabolic diseases should be kept in mind in new born who are born healthy, but have difficulty in sucking, hypotonia and convulsion.

Keywords: non-ketotic hyperglycinemia, seizure, congenital metabolic disease

GİRİŞ

Non Ketotik Hiperglisinemi (NKH), yeni doğan ve erken süt çocukluğu döneminde ilerleyici seyir gösteren, otozomal resesif geçişli, nadir bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. Görülme sıklığı 1/250000 canlı doğum olup, temel metabolik defekt mitokondriyal glisin parçalayıcı enzim kompleksindeki aktivite eksikliğidir (1). Bu enzim kompleksinin veya kofaktörlerinin 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).

NKH; Neonatal, infantil, geç başlangıçlı ve geçici olmak üzere dört klinik formda görülür. En sık görülen Neonatal formunda, doğumda tamamen sağlıklı olan yenidoğanlarda; ağır hipotoni, beslenme güçlüğü, dirençli jeneralize veya miyoklonik nöbetler, apne, letarji ve koma görülür. Olguların çoğu ilk haftalarda kaybedilirken, yaşayanlarda ciddi nörolojik sekeller gelişir (3).

NKH'de hastalığın gidişatını değiştirecek özgün bir tedavi bulunmamaktadır. Sınırlı tedavi seçeneklerinin asıl amacı santral sinir sistemindeki yüksek glisin düzeylerini azaltmak ve glisinin nörotransmitterler üzerindeki etkisini bloke etmek-

tir. Bu amaçla glisinden kısıtlı diyetle ek olarak sodyum benzoat ve dextrometorfan tedavileri kullanılmaktadır (4).

Bu çalışmada hastanemizde Ocak 2007- Ağustos 2018 tarihleri arasında tanı alıp, takip ve tedavi edilen NKH tanılı hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2007-Ağustos 2018 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tanı alıp, takip ve tedavi edilen Non Ketotik Hiperglisinemi tanılı 12 hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların cinsiyeti, başvuru yaşı, ebeveynler arasında akrabalık varlığı, doğum haftası ve doğum ağırlıkları kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri ve fizik muayene bulguları incelendi. Etiyolojiye yönelik yapılan tetkiklerden, kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) Glisin düzeyleri, Kranial Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR), Elektroensefalografi (EEG) ve yapıldı ise genetik analiz sonuçları kaydedildi. BOS/kan glisin oranı normal değeri <0,02 olup Non Ketotik Hiperglisinemi için tanı düzeyi>0,08 olarak kabul edildi. Hastalara verilen anti epileptik ve glisin azaltıcı tedaviler incelendi. Hastaların son hali araştırılarak; sağ kalım ve exitus oranları, hayatta ise şu anki yaşı ve sekel durumu verilere kaydedildi.

Araştırma için Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan 2018/140 no'lu dosya numarası ile etik kurul onayı alındı.

İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik yapılmış olup tanı yaşı normal dağılıma uymadığından ortanca değer (Çeyrekler arası aralık (CAA)) olarak hesaplanmış, kategorik veriler ise sayı ve yüzde (%) olarak verilmiştir.

Tablo 2: Olguların klinik, laboratuvar radyolojik ve elektrofizyolojik bulguları.

	Yakınma	Konvülsiyon	BOS/Plazma Glisin Oranı	EEG	Kranial MRG	Genetik Analiz	Enzimatik Analiz
Olgu 1	Emmeme	VAR	0,13	MEA	MG/KKA	-	-
Olgu 2	Nöbet	VAR	0,12	MEA	KA	-	-
Olgu 3	Emmeme	VAR	0,14	HİPSARİTİMİ	MG/KKA/KA	NEGATİF	-
Olgu 4	Emmeme	VAR	0,16	HİPSARİTİMİ	MG/KKA/KA	GLDC	-
Olgu 5	Nöbet	VAR	0,13	MEA	NORMAL	NEGATİF	-
Olgu 6	Emmeme	VAR	0,65	MEA	HİDROSEFALİ	-	-
Olgu 7	Emmeme	VAR	0,12	MEA/BS	MG/KKA	TAKİPTE	-
Olgu 8	Emmeme,HA ,FU	VAR	0,15	MEA	MG/KKA	GLDC	-
Olgu 9	Emmeme,HA ,FU	VAR	0,22	MEA/BS	MG/KKA	AMT	-
Olgu 10	Emmeme,HA ,FU	VAR	0,11	HİPSARİTİMİ	MG/KKA/KA	NEGATİF	-
Olgu 11	Nöbet	VAR	0,6	NORMAL	KA	NEGATİF	-
Olgu 12	Emmeme,HA ,FU	YOK	0,2	Yok	KA	TAKİPTE	-

HA: Hareketlerde Azalma, FU: Fazla Uyuma, MEA: Mutifokal Epileptik Aktivite, BS: Burst Supresyon, MG: Myelinizasyonda Gerilik Kollozum Agenezisi, KA: Kortikal Atrofi

BULGULAR

Ocak 2007-Ağustos 2018 tarihleri arasında hastanemizde Non Ketotik Hiperglisinemi tanısıyla takip ve tedavi edilen 12 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 6'sı (%50) kız, 6'sı (%50) erkek olup ortanca başvuru yaşları 4 gün (CAA:11gün) idi. Hastaların 3'ünün (%25) doğum haftası 37haftadan küçük, 4'ü (%33) 2500gr ve altında doğmuş, 3'ü (%25) de gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığındaydı (SGA). Hastaların 7'si (%59) sezaryen ile 5'i (%41) normal spontan vajinal yol ile doğmuştu. Ebeveynler arasında birinci derece akraba evliliği oranı %67 (n:8) iken, 4 (%33) hastanın anne ile babası arasında akraba evliliği yoktu.

Hastaların ilk başvuru yakınmaları incelendiğinde; 9 (%75) hastada emmeme, 3 (%25) hastada nöbet geçirme mevcuttu. Ayrıca emmeme yakınması olan hastaların 4'ünde (%44) ek olarak hareketlerde azalma ve fazla uyuma şikâyeti de vardı. (Tablo 1). Etiyolojiye yönelik yapılan tetkiklerden Kranial MRG incelemesinde; hastaların 7'sinde (%59) korpus kallozum agenezisi ve myelinizasyonda gerilik saptandı ve bu hastaların 3'ünde ek olarak kortikal atrofi de mevcuttu.

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri.

	Gastasyon Haftası	Doğum Ağırlığı (g)	Cinsiyet	Doğum Şekli	Başvuru Yaşı (Gün)	Ebeveyninde akraba evliliği
Olgu 1	39	3.350	Erkek	NSVY	4	Yok
Olgu 2	40	2.200	Erkek	C/S	120	Yok
Olgu 3	38	3.000	Erkek	C/S	5	1° kuzen evliliği
Olgu 4	40	3.250	Kız	NSVY	3	1° kuzen evliliği
Olgu 5	34	1.640	Kız	C/S	1	1° kuzen evliliği
Olgu 6	40	3.000	Erkek	C/S	1	Yok
Olgu 7	39	3.400	Kız	NSVY	3	1° kuzen evliliği
Olgu 8	39	2.790	Erkek	NSVY	4	1° kuzen evliliği
Olgu 9	38	2.675	Kız	C/S	2	Yok
Olgu 10	41	2.600	Kız	NSVY	2	1° kuzen evliliği
Olgu 11	34	2.465	Erkek	C/S	21	1° kuzen evliliği
Olgu 12	35	2.500	Kız	C/S	24	1° kuzen evliliği

C/S: Sezaryen Doğum, NSVY: Normal Spontan Vajinal Yol ile Doğum.

Diğer hastaların 3'ünde (%25) sadece kortikal atrofi, 1'inde (%8) hidrosefali saptanırken, 1 (%8) hastada ise Kranial MRG normal olarak raporlandı. (Tablo 1). Hastaların tamamında ilk bakılan kan ve BOS glisin düzeyi yüksek olup, BOS/plazma glisin oranının 0,08'in üzerinde olduğu görüldü. Çekilen EEG raporlarında 7 (%59) hastada multifokal epileptik aktivite, 3 (%25) hastada hipsaritmi, 2 (%16) hastada ise multifokal epileptik aktivite ve burst supresyonun bir arada olduğu görüldü.

Gönderilen genetik analiz sonuçları Tablo'2 de görülmektedir. Hastaların 4'ünde (%33) genetik analiz negatif, 3'ünde (%25) Non Ketotik Hiperglisinemi açısından anlamlı mutasyon mevcut olup 2 (%17) hastada sonuç takibi devam etmekteydi. Diğer 3 (%25) ise hastada genetik analiz tetkiki yapılmamıştı.

Hastalara uygulanan tedavilerden antiepileptik ve glisin azaltıcı tedaviler incelendi. Hastalardan 11'i (%92) en az ikili antiepileptik tedavi alıyordu. Glisin azaltıcı tedavi; Glisin ve Serinden kısıtlı diyetle ek olarak 10 (%84) hastaya sodyum benzoat ve dextrometorfan, 1 (%8) hastaya sodyum benzoat, dextrometorfanla birlikte ketamin başlanmıştı. 1 (%8) hastaya ise (12 numaralı olgu) takibinde konvülyon gözlenmediği ve BOS ve kan glisin düzeyi sonuçlanmadan kaybedilmiş olduğu için antiepileptik ve glisin azaltıcı tedavi uygulanmamıştı (Tablo 3).

Tablo 3: Olgularda tedavi ve prognoz.

	Glisin Azaltıcı Tedavi	Antiepileptik Tedavi	Sonuç
Olgu 1	SBZ/DMT	FB, VB, TP, KB	ÖLÜM
Olgu 2	SBZ/DMT	FB, VB, KB, KM	SEKELLİ SAĞ KALIM
Olgu 3	SBZ/DMT	FB, VB, LS	ÖLÜM
Olgu 4	SBZ/DMT	VB, LS, KN	ÖLÜM
Olgu 5	SBZ/DMT	LS, KM	SEKELSİZ SAĞ KALIM
Olgu 6	SBZ/DMT	FB, LS	ÖLÜM
Olgu 7	SBZ/DMT	FB, LS	SEKELLİ SAĞ KALIM
Olgu 8	SBZ/DMT	FB, LS	ÖLÜM
Olgu 9	SBZ/DMT	FB,VB,TP,ACTH	SEKELLİ SAĞ KALIM
Olgu 10	SBZ/DMT	FB, LS	SEKELLİ SAĞ KALIM
Olgu 11	SBZ/DMT, KETAMİN	FB, LS, BF	ÖLÜM
Olgu 12	YOK	YOK	ÖLÜM

SBZ: Sodyum Benzoat, DMT: Dekstrometorfan, FB: Fenobarbital, VB: Vigabatrin, TP: Topiramet, KB: Klobazam, KM: Karbamazepin, LS: Levitirasetam, KN: Klonazepam, BF: Baklofen.

Hastaların şu anki yaşları ve hayatı idame durumları Tablo 3'de görülmektedir. Hastalarımızdan 7'si farklı nedenlerle kaybedilirken 4 hasta sekelli olarak yaşamını idame ettirmektedir. 1 hasta (5 numaralı olgu) ise 4 aylık olup sekelsiz yaşamaktaydı.

TARTIŞMA

Non Ketotik Hiperglisinemi, otozomal resesif geçişli, serum, idrar ve özellikle de BOS'da glisin düzeyinin yükselmesi ile karakterize nadir görü-

len doğumsal metabolik hastalıktır (1). Neonatal, infantil, geç başlangıçlı ve geçici tip olmak üzere tanımlanmış dört klinik formu vardır. En sık ve en ağır görülen formu Neonatal NKH'dir (3). Doğumsal metabolik hastalıklar, erken neonatal dönemde genellikle herhangi bir klinik bulgu vermezken, NKH'nin neonatal formu letarji, beslenme güçlüğü, kusma ve konvülyon gibi semptom ve bulgularla doğumdan sonraki ilk saatlerde klinik bulgu verebilir. Bu belirtiler hızla ilerleyerek ağır hipotoni, yeni doğan reflekslerinin kaybı, miyoklonik nöbetler, apne hatta neonatal dönemde koma ile sonuçlanabilir (5). Destekleyici tedavilere karşı etkilenmiş hastaların çoğu neonatal dönemde veya yaşamın ilk bir yılı içinde kaybedilir (6). Bunlar arasında yaşamını sürdürenlerin bir kısmında ise ağır nörolojik sekeller, psikomotor gerilik ve dirençli epileptik bozukluklar (miyoklonik ve/veya grand mal nöbetler) görülür (3). Çalışmamızda NKH tanılı 12 hastanın klinik özellikleri, tanıya yönelik yapılan tetkiklerin sonuçları takip ve tedavi süreçleri incelenmiştir.

Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde otozomal resesif geçişli doğumsal metabolik hastalıkların görülme sıklığı fazladır. 250.000 canlı yeni doğandan birinde görülen Non Ketotik Hiperglisinemi'nin otozomal resesif geçişli nedeniyle ülkemizde sıklığı artmıştır (7). Çalışmamızda NKH tanılı 12 hastanın ebeveynleri arasında birinci derece akraba evliliği oranı %67 (n: 8) olarak saptandı.

Entoksikasyon tipi doğumsal metabolizma hastalıklarının en önemli örneklerinden biri olan NKH'de çoğu bebek doğumda normaldir. Ancak postnatal 6saat ile 8 gün arasında belirginleşen hipotoni ve yeni doğan reflekslerinin kaybıyla ilerleyici ensefalopati gelişir (8). Anamnez derinleştirildiğinde, doğuma yakın dönem antenatal ultrasonografilerde hiçkırık 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 (9). Çalışmamızda ortanca başvuru yaşı 4 gün (ÇAA: 11gün) olan olgularımızın doğum sonrası değişen sürelerde normal olmaları ve giderek artan bir ensefalopati tablosu geliştirmeleri dikkat çekiciydi. Hastaların ilk başvuru yakınmaları incelendiğinde; 9 (%75) hastada emmeme, 3 (%25) hastada nöbet geçirme mevcuttu. Ayrıca emmeme yakınması olan hastaların 4'ünde (%44) ek olarak hareketlerde azalma ve fazla uyuma şikayeti de vardı. Hastaların ilerleyen takiplerinde 11 hastada konvülyon görüldüğü saptandı. 1 hasta konvülyon görülmeden 23 günlükken exitus olmuştu. NKH ile örtüşen yeni doğanda hiçkırık bulgusu hastalarımızın hiçbirinde gözlenmedi.

NKH'de idrar, kan ve BOS glisin artışı tipiktir. Ancak hiperglisinemi ketotik veya Non ketotik olabilir. Ketotik tip, ketoasidoz tablosuyla birlikte olup, sıklıkla organik asidemilere sekonder olarak gelişir. Non ketotik tipte ise keton negatif olup, kan gazı değişikliği yoktur, idrar organik asit analizi sonuçları normaldir (10). NKH'de BOS/serum glisin oranı 0,08'in üzerindedir (normali<0,02) (9). Çalışmamızda hastaların tamamında bakılan BOS ve

plazma glisin düzeyi yüksek olup, BOS/plazma glisin oranının 0,08'in üzerinde olduğu görüldü. Hiçbir hastamızda hipoglisemi, ketozis ve metabolik asidoz tespit edilmedi.

Metabolik hastalıklar merkezi sinir sistemi anomalileri ile birlikte olabilir. NKH'nin korpus kallozum anomalileri, beyin atrofi, serebral hemisferlerde myelinizasyon gecikmesi ve hidrosefali ile birlikteliğini bildiren yayınlar vardır (11, 12). Özellikle korpus kallozum anomalileri ile NKH birlikteliğine dikkat çekilmektedir. Çalışmamızda Kranial MRG sonuçlarına göre hastalarımızın 11'inde (%92) santral sinir sistemi anomalisi saptanmıştır.

NKH hastalarında EEG'de "burst supresyon" paterni patognomonik olmakla beraber, hipsaritm, multifokal epileptiform anormallikler ve keskin diken dalgalar görülebilir (1, 3, 9). Bu bulgular hastalığa özgül olmamakla beraber, tanıyı destekleyici öğelerdir. Çalışmamızda 7 (%59) hastada multifokal epileptik aktivite, 3 (%25) hastada hipsaritm, 2 (%16) hastada ise multifokal epileptik aktivite ile burst supresyonun bir arada olduğu görüldü. NKH kesin tanısı; moleküler düzeyde mutasyonun gösterilmesi veya enzim aktivitesini ölçümü ile konur (1). NKH hastalarının %75'inde GLDC geninde, %25'inde ise AMT geninde mutasyon vardır (9). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 4'ünde (%33) genetik analiz negatif, 3'ünde (%25) Non Ketotik Hiperglisinemi açısından anlamlı mutasyon mevcut olup 2 (%17) hastada sonuç takibi devam etmekteydi. Hastalarımızdan hiç birisine enzimatik analiz yapılmadı.

NKH 'de hastalığın gidişatını değiştirecek özgün bir tedavi metodu bulunmamaktadır. Sınırlı tedavi seçeneklerinin asıl amacı santral sinir sisteminde toksik etkileri olan yüksek glisin düzeylerini azaltmak ve glisinin nörotransmitterler üzerindeki etkisini bloke etmektir (9). Glisin ve serinden kısıtlı diyet ve glisinin idrarla atılımını sağlayan sodyum benzoat klasik NKH tedavisinde etkilidir (1, 9). Dekstrometorfan ve ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin kullanımı semptomları düzeltmede yardımcı olabilir (13). Ursodeoksikolik asit, barsaktaki glisini bağlayarak safra ile atılımını artırabilir (14). Yine, glisinin beyin hücreleri üzerindeki etkisini antagonize eden sitrikin ve diazepam gibi ilaçlar bulguların düzelmesini sağlayabilir (6, 14). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde konvülsyonlar dirençli hale gelip çoklu antiepileptik tedavilere ihtiyaç duyulabilir. Periton diyalizi ve kan değişimi son tercih olarak kullanılacak destek tedavileridir (4). Hastalarımızdan 1 tanesi henüz tanı konulamadan exitus olduğu için antiepileptik ve glisin azaltıcı tedavi almamıştı. Diğer 11 hasta glisin ve serinden kısıtlı diyet ile birlikte sodyum benzoat, dekstrometorfan ve en az ikili antiepileptik tedavi almakta iken 1 hastaya ek olarak ketamin de başlanmıştı. Hiçbir hastaya diyaliz veya kan değişimi uygulanmamıştı. NKH'de bulguların çoğu yeni doğan döneminde kaybedilir. Yaşayanlarda uzun süreli prognoz kötüdür (9). İlerleyici serebral ve serebellar atrofiyle birlikte multifokal dirençli nöbetler ağır nöro gelişimsel geriliğe yol açar (3, 10). Dil, bilişsel ve psikososyal alanlarda kazanımlar olmaz veya çok zayıftır. Kalıcı görme ve işitme kayıpları gelişebilir (9, 15).

Hastalarımızın 7'si infantil dönemde kaybedilirken, 4'ünde nörolojik sekellerle sağ kalım sağlanabildi. 1 hastanın (5 numaralı olgu) ise 4 aylık olup henüz sekelsiz yaşamını idame ettirdiği saptandı.

Sonuç olarak makalemizde 12 NKH tanılı olgu sunularak, akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde, doğum sonrası belli bir süre iyilik halini takiben emmeme, 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.

KAYNAKLAR

1. Applegarth DA, Toone JR. Non ketotic Hyperglycinemia (Glycine Encephalopathy) : Laboratory Diagnosis. *Mol Genet Metab* 2001;74:139-146. <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3224>.
2. Aliefendioglu D, Aslan AT, Coskun T, Dursun A, Cakmak FN, Kesimer M. Transient non ketotic hyperglycinemia: Two case reports and 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 non ketotic hyperglycinemia: report of five cases. *Pediatr Int* 2008;50:121-123. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02513.x>.
4. Olukman Ö, Çelik K, Katipoğlu N, Terek D, Kağnıcı M, Güzel O, Çalkavuk Ş, Arslanoğlu S. Yenidoğan döneminde non ketotik hiperglisinemi: Klinik özellikler, tanı ve tedavi. *Tepecik Eğit. Ve Araşt. Hast. Dergisi* 2017;27 (2) :143-149.
5. Tada K. Non ketotic hyperglycinemia: clinical and metabolic aspects. *Enzyme*1987;38 (1-4) :27-35.
6. Rezvani I. An Approach to In born Errors of Metabolism. Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007: 527-9.
7. İpek Öİ, Atay E, Duras G, Bozaykut A. Neonatal non ketotik hiperglisinemi. *Turk Arch Pediatrics* 2004;39:129-131.
8. Mutlu M, Aslan Y, Saygın B. Non-ketotik hiperglisinemi: vaka sunumu. *J Child* 2011;11:29-31.
9. 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.
10. 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>.
11. Paupe A, Bidat L, Sonigo P, Lenclen R, M, Ville Y. Prenatal diagnosis of hypoplasia of the corpus callosum in association with non-ketotic hyperglycinemia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 616-9.
12. Van Hove JL, Kishnani PS, Demaerel Pet al. Acute hydrocephalus in non ketotic hyperglycinemia. *Neurology* 2000; 54: 754-6.
13. Taştekin A, Örs R, Özkan B, Deniz O. Rarecase of neonatalhypotonia: Neonatal Non ketotic Hyperglycinemia. *Turk J MedSci* 2002;32:73-5.
14. Chung BHY, Wong KY, Lee JSK, Lam BCC. Non-ketotic Hyperglycinaemia: A Case Report and Review on Treatment. *HK J Paediatr (New Series)* 2002;7:152-6.
15. 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;35:253-261. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9398-1>.