

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Gürkan Gürbüz

HİPOTONİK BEBEKLERDE
GENETİK VE RADYOLOJİK İNCELEMENİN ÖNEMİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Selen GÜR

TEKİRDAĞ 2023

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez hazırlığım süresince bilgisi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Gürkan GÜRBÜZ hocam başta olmak üzere, sevgili hocalarım Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim SAMANCI, Prof. Dr. Mustafa Metin DONMA, Prof. Dr. Burçin NALBANTOĞLU, Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Özgür KIZILCA, Dr. Öğr. Üyesi Sinan TÜFEKÇİ, Dr. Öğr. Üyesi Nurşen CİĞERCİ GÜNAYDIN, her zaman sevgileri ve destekleriyle yanımda olan annem ve babama, sevgili kardeşime, birlikte çalışmaktan ve zaman geçirmekten keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan sevgili dostum Şule'ye sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HİPOTONİK BEBEK TANIMI	3
EPİDEMİYOLOJİ	3
HİPOTONİN DEĞERLENDİRİLMESİ	4
ETİYOLOJİ	6
HİPOTONİYE TANISAL YAKLAŞIM	30
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA	72
SONUÇLAR	76
ÖZET.....	77
SUMMARY.....	78
KAYNAKLAR.....	79
EKLER.....	88

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Santral ve periferik hipotoninin ayrımında yardımcı bulgular
- Tablo 2:** Santral hipotoni sebepleri
- Tablo 3:** Periferik hipotoni yapan hastalıklar
- Tablo 4:** Merkezi ve periferik sinir sistemi tutulumunda uygulanabilecek testler
- Tablo 5:** Tanımlayıcı özelliklerin dağılımları
- Tablo 6:** Ek hastalıkların dağılımları
- Tablo 7:** Olgulara ilişkin özelliklerin dağılımları
- Tablo 8:** Klinik özelliklerin dağılımları
- Tablo 9:** Tanılara ilişkin özelliklerin dağılımları
- Tablo 10:** Hipotoni tiplerine göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması
- Tablo 11:** Hipotoni tiplerine göre ek hastalıkların karşılaştırılması
- Tablo 12:** Hipotoni tiplerine göre olgulara ilişkin özelliklerin karşılaştırılması
- Tablo 13:** Hipotoni tiplerine göre klinik özelliklerin karşılaştırılması
- Tablo 14:** Hipotoni tiplerine göre final tanıları ve genetik tanıların karşılaştırılması
- Tablo 15:** Genetik tanı varlığına göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması
- Tablo 16:** Genetik tanı varlığına göre ek hastalıkların karşılaştırılması
- Tablo 17:** Genetik tanı varlığına göre olgulara ilişkin özelliklerin karşılaştırılması
- Tablo 18:** Genetik tanı varlığına göre klinik özelliklerin karşılaştırılması
- Tablo 19:** Genetik tanı türlerine göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması
- Tablo 20:** Genetik tanı türlerine göre ek hastalıkların karşılaştırılması

Tablo 21: Genetik tanı türlerine göre olgulara ilişkin özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 22: Genetik tanı türlerine göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 23: Monogenik tanı alan hastaların genetik bulguları

Tablo 24: Mikrodelesyonel hastalık tanısı alan hastaların genetik bulguları

Tablo 25: Kromozomal hastalık tanısı alan hastaların genetik bulguları

Tablo 26: Klinik tanı alan hastaların listesi



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Hipotoninin sebepleri
- Şekil 2:** Hipotoni tiplerinin dağılımı
- Şekil 3:** Final tanı türlerinin dağılımı
- Şekil 4:** Genetik tanı dağılımları
- Şekil 5:** Tanı koydurucu testlerin dağılımları



SİMGE VE KISALTMALAR

CK:	Creatine kinase
CGH:	Comperative genomic hybridization
CMG:	Charcot-Marie-Tooth
EMG:	Elektromiyografi
FISH:	Floresan in situ hibridizasyon
HİE:	Hipoksik iskemik ensefalopati
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
MSS:	Merkezi sinir sistemi
NCSS:	Number Cruncher Statistical System
NGS:	New generation sequencing
SMA:	Spinal müsküler atrofi
SP:	Serebral palsy
SS:	Standart Sapma
WES:	Whole exome sequencing

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotoni kas tonusunun azalmış olması anlamına gelir. Hipotonik bebek ise kollar, bacaklar, gövde ya da kraniyofasiyal kas tonusunda azalma olan infantları ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Tüm yaş gruplarını etkileyebilen hipotoni, doğumda belirgin olabileceği gibi yaşamın ilerleyen safhalarında da ortaya çıkabilir. Akut veya kronik, ilerleyici ya da stabil klinik gösterebilir.

Hipotonin değerlendirilmesinde anamnez en önemli aşamadır. Ayrıntılı aile öyküsü, gebelik ve doğum öyküsü ve eşlik eden hastalıklar öğrenilmelidir. Muayenede dismorfik bulgular, diğer organ anomalileri, nörogelişimsel basamakların takibi ve antropometrik ölçümler not alınmalı ve ayırıcı tanıda yol gösterici olarak kullanılmalıdır. Spontan postür gözlenmeli, kas tonusu ve kas gücü değerlendirmesi yapılmalıdır. Hipotoninin altında yatan hastalığın belirlenmesinde santral ve periferik hipotoni ayrımının yapılması ilk aşama olmalıdır. Gelişim geriliği, artmış derin tendon refleksleri, nöbet varlığı, dismorfik bulgular ve çoklu konjenital anomaliler santral hipotoniye düşündürürken; kas güçsüzlüğü, azalmış derin tendon refleksleri, miyopatik yüz görünümü, polihidroamniyoz öyküsü periferik hipotoniye düşündürür.

Hipotoni tek başına bir hastalık olmayıp, çeşitli hastalıkların bir bulgusu olduğu için insidansını belirlemek güçtür. Yine aynı sebeple hipotonin şiddeti de son derece değişkendir. Sinir sisteminin herhangi bir bölgesindeki bozukluktan kaynaklanabildiği için etiyolojisi çok çeşitlidir. Infantlarda hipotoninin en sık ve en önemli sebebi konjenital kalp hastalığı, sepsis ve elektrolit bozuklukları gibi sistemik hastalıklardır. Hipotonide santral sebepler periferik

hastalıklara göre daha sık görülür. Santral sebepler hipoksik iskemik ensefalopati, diğer ensefalopatiler, beyin hasarı, intrakraniyal kanama, sendromik hastalıklar ve metabolik hastalıklar gibi hastalıklardır. Periferik sebepler ise spinal müsküler atrofi, geçici edinilmiş yenidoğan miyastenisi, konjental miyopatiler ve konjenital miyotonik distrofi gibi hastalıklardır. Santral hipotoninin en sık sebebi hipoksik iskemik ensefalopati ve genetik hastalıklar iken, periferik hipotoninin en sık sebebi spinal müsküler atrofidir. Bazı hastalıklar hem santral hem de periferik hipotoni özelliklerini gösterebilir. Mitokondriyal hastalıklar bunlara örnektir.

Tedavi planlanması, ailenin prognozla ilgili bilgilendirilmesi ve genetik yönlendirme için hipotoniye sebep olan hastalığın bulunması çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda hipotonisi olan hastaların yaklaşık yarısında tanı klinikle koyulabildiği, geri kalanı için tanısal testlere ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. Tanısal testler oldukça fazladır ve gün geçtikçe artmaktadır. Hastanın fenotipine göre uygun tanısal test seçimi değişmektedir. Tanısal testler seçilirken hastanın öyküsü, eşlik eden hastalıkları ve muayene bulguları da göz önünde bulundurulmalıdır. Etiyolojik çalışmalarda kullanılan tanısal testler temel laboratuvar testleri, elektrofizyolojik çalışmalar, görüntüleme çalışmaları, moleküler genetik testler ve kas biyopsisidir. Hali hazırda hipotoninin etiyolojisini belirlemek için kullanılacak tanısal testleri standardize eden bir algoritma yoktur.

Hipotoni tanısı koymak nispeten kolay olsa da altta yatan hastalığı bulmak çok daha karmaşık bir tanısal süreç gerektirir. Bu süreçte başvuru tanısal testler yıllar içinde değişiklik göstermiştir. Artık eskiden başvuru kas ve sinir biyopsisi gibi invaziv çalışmaların yerini modern moleküler genetik testler ve biyokimyasal çalışmalar almaya başlamıştır.

Bu çalışmada amacımız hipotoni nedeniyle takip edilen hastaların etiyolojilerinin belirlenmesinde radyolojik ve genetik değerlendirmenin önemini belirlemek ve bu testler ışığında hastaların tanısal profilini çıkarmaktır.

GENEL BİLGİLER

HİPOTONİK BEBEK TANIMI

Hipotonik bebek, kollar, gövde ya da kraniyal kaslarda azalmış kas tonusu olan süt çocuklarını ifade etmek için kullanılan bir tanımdır. Çoğunlukla doğumdan itibaren belirgindir ve bu bebekler hareketle veya dinlenme halindeyken normal postürlerini koruyamadıkları için erken dönemde tanı alırlar (1). Hipotoni nöromusküler, genetik, merkezi sinir sistemi, yumuşak doku veya metabolizma kaynaklı pek çok bozuklukla ilişkili olabilirken bazen etiyolojisi bulunamamaktadır. Hipotonik bebeklerde altta yatan etiyolojisinin tanımlanması zor olmakla birlikte, prognoz öngörüsü için etiyolojinin bilinmesi gereklidir (2). Çocuklarda hipotoni tüm yaş gruplarında görülebilir. Akut veya kronik, ilerleyici veya durağan veya karmaşık bir klinik spektrumun parçası olabilir. Kas güçsüzlüğü hipotoniye eşlik etmeyebilir (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Hipotoni kendi başına bir hastalık olmayıp çeşitli hastalıklarda kendini gösterdiği için gerçek insidansının belirlenmesi zordur (4). Büyük çoğunluğu konjenital bir sebebe bağlıdır. Konjenital hipotoninin en sık sebebi hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) ve genetik anomalilere bağlı olup çoğunlukla santral hipotoni olarak kendini gösterir. Santral hipotoni hipotonilerin %60-80'ini oluşturmaktadır. Hipotoninin en sık genetik nedeni Down sendromudur ve onu Prader-Willi sendromu izler. Peroksizomal hastalıklar ve depo hastalıkları gibi metabolik hastalıklar nadir santral hipotoni nedenlerindedir.

Periferik sebepler ve bilinmeyen sebepler geri kalan kısmı oluşturur. Periferik sebepler en sık spinal müsküler atrofi (SMA), konjenital müsküler distrofi ve konjenital miyopatilerdir. SMA insidans 6000-10000 canlı doğumda birdir. Kazanılmış hipotoni toksinler ve infantil botulizm gibi enfeksiyöz nedenlere bağlı gelişir (5).

HİPOTONİN DEğERLENDİRİLMESİ

Hipotoni bebeklerin değerlendirilmesi anamnez ile başlar. Anamnezde öncelikle ayrıntılı aile öyküsü, gebelik ve doğum öyküsü alınmalıdır. Aile yks alınırken herhangi bir aile bireyinde hipotoni, kas hastalığı veya genetik hastalık olup olmadığı; ayrıca anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı ve ebeveynler ile kardeşlerin nöromotor gelişimleri sorgulanmalıdır. Prenatal öyküde annenin fetal hareketleri tarifi, polihidroamniyoz veya oligohidroamniyoz varlığı, annede hastalık, gebelikte enfeksiyöz ajanlara, ilaç ve alkole maruziyet, sezaryen doğumu gerektiren anormal fetal prezentasyon olup olmadığı öğrenilmelidir. Yenidoğan hikayesinde Apgar skoru, solunum desteği ihtiyacı olup olmadığı, beslenme güçlüğü, anormal postür ve nöbet olup olmadığı sorgulanmalıdır. Dismorfik bulgular ya da organlardaki anomaliler not edilmelidir. Eğer bebeğin yaşı birkaç aydan büyük ise yuvarlanma, bağımsız oturma ve yürüme gibi nörogelişimsel basamakların gerçekleşme zamanının öğrenilmesi gerekir (6).

Hipotoni etiyolojinin belirlenmesi için yapılabilecek birçok genetik, radyolojik, biyokimyasal vb. testler olmasına rağmen, bir bebekte hipotonisi tanısı ancak muayene ile konulabilmektedir. Nörolojik muayene hipotoni tanısında esas olmakla birlikte sistemik muayenenin de tanı koymada önemli yeri vardır. Baş evresi, boy ve ağırlık persentilleri, iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve morfoloji dahil fizik muayenenin yapılması gerekir (7).

Nörolojik muayene pasif tonus, kas gücü, eklem açıklığı, postural ve derin tendon reflekslerinin değerlendirilmesini içerir. Kas tonusu, kasın pasif harekete karşı gösterdiği dirençtir. Postural ve fazik olmak üzere iki tipi vardır. Postural tonus, aksiyal kasların tonusuna denir ve yer çekimine karşı postürü oluşturur. Fazik tonus ise ekstremite­lerin tonusunu ifade eder. Bir ekstremite ani şekilde ekstansiyon veya fleksiyona getirilerek değerlendirilir. Ekstremiteler hareket ettikçe ekstremite­lerin gevşek olduğu hissedilir. Burada dikkat edilmesi gereken, sağlıklı bebeklerin kas tonusu da oldukça değişkendir. Beslendikten sonra ve uykudan

önce bebeklerin kas tonusunda azalır ve hatta uyurken tüm bebeklerde tonusta belirgin azalma olur. Normal bir bebekte ekstremiteler değerlendirilmesinde eller ve ayakların bütün ekstremitelerle beraber hareket ettiği görülürken, hipotonik bebeklerde eller ve ayaklarda gevşeklik görülür. Kas tonusu baş pozisyonundan etkilendiği için muayene yapılırken başın orta hatta olmasına dikkat edilmelidir. Prematür bebeklerin term bebeklere göre kas tonusu daha düşüktür. Aynı şekilde term infantların da postterm infantlara göre daha düşük kas tonusları vardır.

Hipotonini saptanmasında spontan postürün gözlemlenmesi en önemli kısmı oluşturur. Spontan hareketler bu bebeklerde azalmış veya kaybolmuştur. Belirgin güçsüzlüğe bağlı olarak yer çekimine karşı hareket bulunmaz. Genellikle bebeklerin uyluk dış yüzeyi yatağa değecek şekilde bacaklar abduksiyonda, kollar ise vücuda paralel şekilde uzanmış veya başın kenarında salık bir şekilde fleksiyon duruşundadır. Muayene yapılırken bebeğin uyanık olmasına ve ortamın sessiz olmasına dikkat edilmelidir (3).

Bebeklerde kas tonusu değerlendirilmesinde kullanılacak çeşitli manevralar ve refleksler mevcuttur:

Traksiyon, infantlarda hipotoni değerlendirilirken kullanılan manevraların en yararlı ve hassas olanıdır. Bebek sırt üstü yatarken iki eli tutularak oturma pozisyonuna getirilir. Bu manevra sırasında yenidoğanlarda baş geride kalabilirken 2. aydan sonra baş düşmesi varsa da minimal düzeyde olmalıdır. 3. ayda baş düşmesi olmamalı ve manevra gerçekleştirilirken baş ve sırt aynı düzlemde olmalıdır. Pozisyon verilirken bebek kollarını fleksiyona getirerek çekmeye karşı koyma girişiminde bulunurken, alt ekstremiteleri de fleksiyon pozisyonuna getirir. Manevra sırasında kollar ve bacaklarda fleksiyon olmaması ve başın düşmesi hipotoni olarak değerlendirilir. Bu manevra boynun postural tonusunu, ayrıca kollar ve omzun fazik tonusunu değerlendirmeyi sağladığı için önemlidir.

Eşarp belirtisinde, yatan bebeğin eli tutularak belirgin dirençle karşılaşılana kadar göğüs üzerinden karşı tarafa doğru çekilir. Normal bir bebekte dirsek ancak çene ve göğüsün orta hattı düzeyine kadar getirilebilir. Ancak hipotonik bir bebekte dirsek hiçbir dirençle karşılaşılmadan kolaylıkla orta hattı geçer. Bu manevrayla omzun fazik tonusu değerlendirilir. Test gestasyonel yaştan, ligamentlerin esnekliğinden ve bebeğin uyanıklığından etkilenebilir.

Aksillar süspansiyonda, bebek omuzlarının altında tutularak düşey şekilde kaldırılır. Hipotonik bebekler muayene eden kişinin elinden kayma eğilimindedir, bacakları salıktır ve başı geriye düşer. Normal bebekler omuzlarıyla harekete karşı direnç gösterir, baş orta hattadır

ve alt ekstremitelerde bir miktar fleksiyon izlenir. Bu manevra daha çok omuzların fazık tonusunu değerlendirmede kullanılır ancak kafa kontrolünün değerlendirilmesiyle postüral tonus hakkında da bilgi verebilir.

Ventral süspansiyonda, muayene eden kişi bebeği yüz üstü göğüs ve karnından tutarak kaldırır. Bu durumdaki bebeğin pozisyonu büyük oranda gestasyonel yaşı ve uyanıklık düzeyine bağlıdır. Sağlıklı term bir bebek kısa süreli olarak kolları ve bacakları fleksiyonda, başlarını da yatay düzlemde tutabilirken, 2-4 ay civarında uzun süre bu pozisyonda durabilirler. Hipotonik bebekler ise muayene edenin elinin üzerinden ters “U” şeklinde sarkar; baş, kollar ve bacaklar salık şekilde durur.

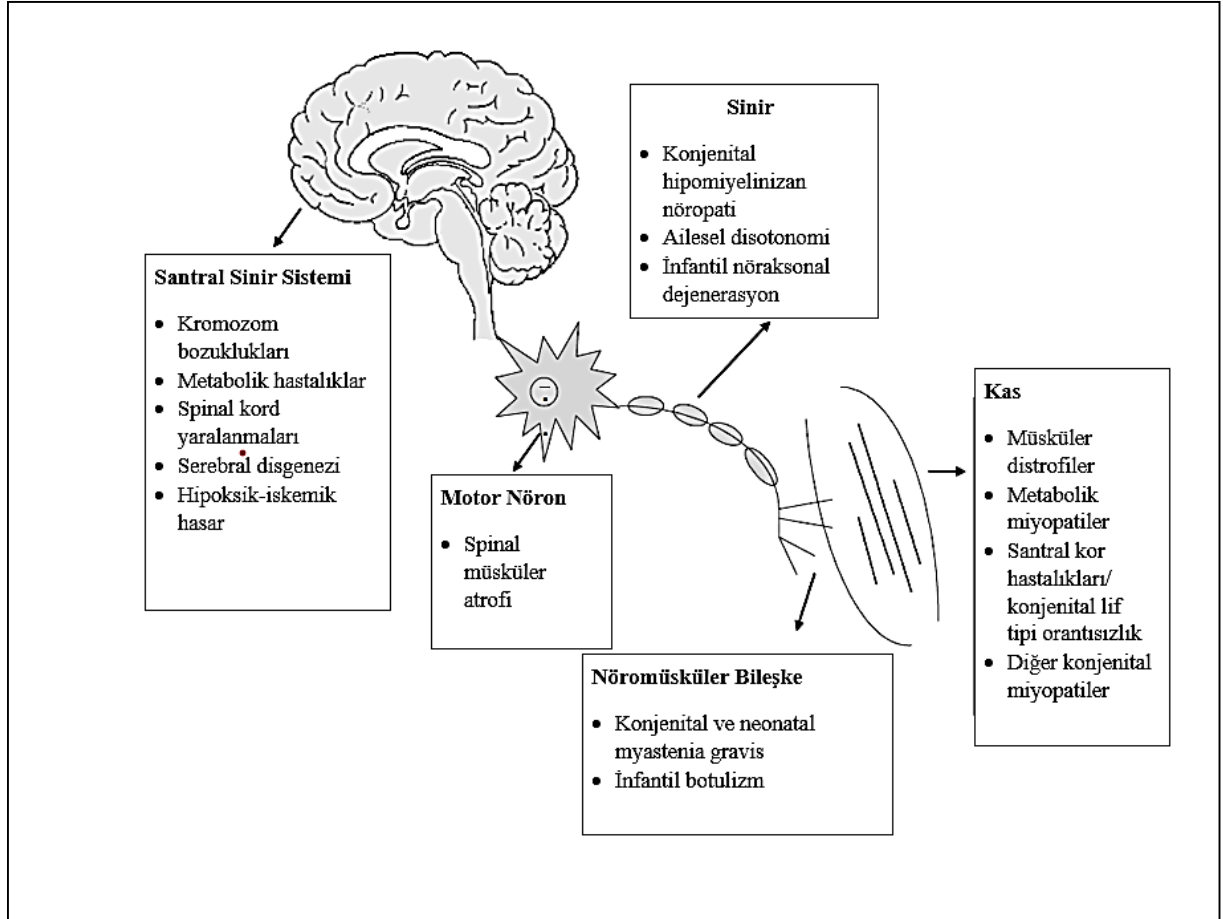
Derin tendon refleksleri hem hipotoni tanısında hem de patolojinin lokalize edilmesinde önemli bilgiler sağlar. Post-gestasyonel 33. haftadan itibaren bebeklerin derin tendon refleksleri alınabilir. Biceps, triseps ve patella refleksleri değerlendirilmelidir. Reflekslerin olmaması ya da az olması alt motor ünitenin (alfa motor nöron, periferik sinir, nöromüsküler bileşke, kas) defektini; normal veya artmış olması üst motor ünitenin (beyin, spinal kord) etkilendiğini gösterir (8).

ETİYOLOJİ

Hipotoni genellikle doğumda mevcuttur ve erken süt çocukluğu döneminde tanı alır. Hipotoninin birçok farklı sebebi vardır. Hipotonide kas, nöromüsküler bileşke, merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemine bağlı patolojilerde görülebilir. Ayrıca bazı genetik, metabolik ve endokrin hastalıklar, akut ve kronik hastalıklar da hipotoni ile kendini gösterebilir (5). Hipotoninin %50’sinin sebebi ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapılarak koyulabilmektedir (4).

Hipotonik bebekte altta yatan patoloji santral, periferik ve mikst tip olmak üzere 3 grupta incelenebilir. Çeşitli çalışmalarda hipotoninin %66-88 MSS kaynaklı olduğu saptanmıştır. Bazı konjenital hastalıklardaysa hem santral hem periferik patolojiler görülebilmektedir (9). Santral hipotoni HİE, beyin anomalileri veya hasarı, genetik veya kromozomal sendromlar, konjenital veya kazanılmış enfeksiyonlar ve metabolik hastalıklardan kaynaklanabilirken; periferik hipotoni SMA, myastenia gravis, ilaç veya toksin maruziyeti, kalıtsal nöropatiler, müsküler

distrofiler, konjenital veya metabolik miyopatiler ve konjenital miyotonik distrofilerden kaynaklanır (10) (Şekil 1).



Şekil 1. Hipotoninin sebepleri (11)

Santral Hipotoni

Santral hipotoni paralitik olmayan ve erken dönemde kas gücünün korunduğu hipotonidir. Santral hipotonide gelişim geriliği, nöbetler, dismorfik bulgular ve çoklu konjenital anomaliler görülebilir. Santral patoloji olduğu için artmış derin tendon refleksleri ve klonus görülür. Santral kaynaklı hipotonisi olan infantlarda gözle takip edememe, yüz hareketlerini taklit etmede başarısızlık, intrakraniyal anomaliler, ellerin yumruk şeklinde kapalı olması ve vertikal süspansiyonda makaslama gibi bulgular saptanabilir (Tablo 1). Santral kaynaklı hipotoni nedenleri sistemik hastalıklar ve bağ dokusu hastalıkları, serebral patolojiler ve spinal kord hastalıkları olarak gruplandırılabilir (7). HİE, intrakraniyal kanama, beyin malformasyonları,

progresif ensefalopatiler, spinal kord tümörleri, epidural apseler, transvers myelit, travma ve siringomyeli bu hastalıklarından bazılarıdır (8).

Tablo 1. Santral ve periferik hipotoninin ayırımında yardımcı bulgular (12)

Santral Hipotoni	Periferik Hipotoni
Gelişim geriliği	Spontan hareketlerin azaldığı güçsüzlük
Normal kreatin kinaz	Artmış ya da normal kreatin kinaz
Bilinçte azalma	Alert
Artmış derin tendon refleklere, klonus	Azalmış derin tendon refleklere
Nöbetler	Kas fasikülasyonu
Dismorfik bulgular, mikrosefali	Miyopatik yüz görünümü, oftalmopleji, pitozis, bulbar fonksiyon bozukluğu
Apne, düzensiz solunum	Uzamış solunum güçlüğü, solunum desteği ihtiyacı
Yüksek sesli, olağandışı ağlama	Yorgun, düşük sesli ağlama
Çoklu konjenital anomaliler	Polihidroamniyoz öyküsü

Sistemik Hastalıklar: İnfantlarda hipotoninin en sık ve en önemli nedeni sistemik hastalıklardır. Bunlardan en sık karşılaşılan konjenital kalp hastalıkları sonucu oluşan konjestif kalp yetmezliğidir. Bu infantlar tüm enerjilerini solunum ve kan akımı sağlamak için harcarlar. Fazla hareket etmezler ve ciddi derece kas güçsüzlüğü ve hipotoni görülebilir. Ancak akut hasta olan bu bebeklerde istemli hareketler az olduğundan kas gücü değerlendirilmesi zordur. Sepsisi olan bebeklerde de bazen çok ciddi hipotoni ile karşılaşılabılır ancak ana şikâyet nadiren hipotonidir. Çoğunlukla sepsis düşündürülen diğer bulgular eşlik eder. Ayrıca asidoz, hiperkalsemi, hipoksi, rikets, skorbüt, konjenital hipotroidi ve respiratuvar distreste de hipotoni

görülebilmektedir. Hipotoni ani başlangıçlı olduğunda sistemik ve metabolik hastalıkların özellikle araştırılması gerekir. Bu hastalıklar santral sinir sisteminde işlev bozukluğuna neden olduğu için hipotoni yapar (5) (Tablo 2).

Metabolik hastalıklar: Hipotoniye neden olabilen bir diğer hastalık grubu ise metabolik hastalıklardır. Bu hastalıklarda hipotoninin yanında belirgin bilinç değişiklikleri ve septik görünüm de mevcuttur ve ilk planda tanı koyulması zor hastalıklardır. Hipotoni ile ilişkili metabolik hastalıklar aminoasit ve organik asit metabolizma bozuklukları, peroksizomal bozukluklar (infantil Refsum hastalığı, infantil adrenolökodistrofi, Zellweger sendromu), açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği, depo hastalıkları (mannosidoz, Krabbe hastalığı, mukolipidoz tip IV, Tay-Sachs hastalığı) ve glutarik asidüri tip 1'dir (7).

Hipotonik, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan, sarılığı olan ve/veya nöbeti olan bebeklerde peroksizomal hastalıklar açısından çok uzun zincirli yağ asidi analizi yapmak gerekir. Peroksizomal hastalıklar spektrumunda Zellweger hastalığı en ağır form iken, infantil Refsum hastalığı en hafif formdur. Dismorfik bulgular basık yüz, geniş ön fontanel, geniş süturlar ve geniş nazal köprüdür.

Zellweger tipik olarak yenidoğan döneminde şiddetli hipotoni, beslenememe, dismorfik bulgular, konjenital katarakt, kondrodizplazi punktata ve nöbetler ile ortaya çıkar. Ölüm genellikle yaşamın ilk yılında apne ya da solunum yetmezliği sebebiyle olur. Neonatal adrenolökodistrofi ve infantil Refsum hastalığı süt çocukluğu ya da erken çocukluk döneminde hipotoni, gelişim geriliği, ilerleyici işitme kaybı ve retinal distrofiye bağlı görme bozuklukları ile kendini gösterebilir. Bu hastalarda lökodistrofi gelişebilir ve sonuç olarak ölüm gerçekleşir.

Tüm formlar 12 PEX geninden birindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal resesif kalıtılırlar. Tanı plazmada çok uzun zincirli yağ asitleri, fitanik asit ve pristanik asit düzeyleri ölçülerek koyulur. Yüksek C26 ve C26:1, C24/C22 ve C26/C22 oranları, fitanik asit ve pristanik asit düzeyleri tanı koydurucudur (13).

Tablo 2. Santral hipotoni sebepleri (3)

Santral hipotoni yapan hastalıklar		
Sık görülenler	Sık görülmeyenler	Nadir görülenler
Sepsis	Aminoasit metabolizması bozuklukları	Lowe sendromu
Kalp yetmezliği	Üre döngüsü bozuklukları	Zellweger sendromu
Asidoz	Peroksizomal bozukluklar	Neonatal adrenolökodistrofi
Hipoksi	Skorbüt	Mukolipidoz tip IV
Renal yetmezlik	Raşitizm	Tay-Sachs hastalığı
Down sendromu	Sotos sendromu	Gangliosidoz
Prader-Willi sendromu	Angelman sendromu	Mannosidoz
Fragile-X sendromu	Rett sendromu	İnfanıl nöroaksonal distrofi
Hipotiroidizm	Smith-Lemli-Opitz sendromu	Miller-Dieker sendromu
Maternal-fetal ilaç etkisi	Osteogenezis imperfekta	Metakromatik lökodistrofi
Stickler sendromu	Velokardiyofasiyal sendrom	Krabbe hastalığı
Marfan sendromu	Progresif ensefalopatiler	
Akondroplazi	Mitokondriyal hastalıklar	
Hipoksik iskemik ensefalopati	Yenidoğan spinal kord transeksiyonu	
İntrakraniyal kanama	Hipoksik myelopati	
Beyin malformasyonu	Arteriovenöz malformasyon	
İntraüterin enfeksiyon		
Postnatal beyin hasarı		
Progresif ensefalopatiler		
Miyelodisplazi		
Spinal kord tümörü		
Epidural apse		
Transvers myelit		
Travma		
Siringomyeli		

Glutarik asidüri tip 1, glutaril koenzim A dehidrojenaz enzim aktivitesinde azalmaya bağlı olarak gelişen nadir görülen otozomal resesif kalıtılan bir metabolik hastalıktır. Genellikle yaşamın 6-36. ayları arasında makrosefali, tekrarlayan ensefalopati atakları ile kendini gösterir ve kalıcı hareket bozukluklarına sebep olabilir. Hastaların %75'inde görülen ilerleyici makrosefali, aksiyal hipotoni ve çeşitli hareket bozuklukları ile birlikte görülen akut ensefalopati atakları belirgin özelliğidir. Hastalarda kalıcı hareket bozuklukları krizlere bağlı olarak gelişebilirken, %10-20 hastada kriz görülmemesine rağmen nörolojik sekeller oluşabilir. Bazı hastalar ise ensefalopatik kriz sırasında hayatını kaybedebilir (14).

Genetik hastalıklar: Eklem hiperekstansibilitesinin olduğu bağ dokusu hastalıklarından Stickler sendromu, akondroplazi ve Marfan sendromunda hipotoni saptanabilir.

Akondroplazi, yaklaşık olarak 20000 doğumda bir görülen, otozomal dominant kalıtılan, FGFR3 (Fibroblast growth factor receptor 3) geninin mutasyona uğraması sonucu oluşan bir iskelet displazisidir. %80'inde ebeveynlerde mutasyon olmadan, de novo mutasyon sonucu oluşur. Hipotoni, kısa kol, bacakla orantısız vücut, görece geniş bir kafa doğumda sıklıkla fark edilir. Bebeklik döneminde itibaren özellikle femur ve humerusu etkileyen, büyüme hızında azalma görülür. Ekstremitelerin proksimalinde kısalık olur. Ayrıca omurga bozukluklarına (kifoz, foreman magnum darlığı, spinal kanal darlığı, omur disk lezyonları) sekonder hidrosefali gelişebilir (15).

Marfan sendromu, 10000-20000 kişide bir görülen, FBN1 genindeki mutasyondan kaynaklanan, otozomal dominant kalıtılan bir bağ dokusu hastalığıdır. Klinik spektrumu geniştir. Tipik bulguları uzun boy, uzun ince kol ve parmaklar (araknodaktili), skolyoz, pektus ekskavatum ya da karinatum, kraniyosnozitoz, kalp defektleri (mitral kapak prolapsusu ve aort diseksiyonu), mavi sklera ve lens dislokasyonudur. Zihinsel gerilik görülmez.

Genetik ve kromozomal hastalıkların önemli sayıda hipotoninin sebebi olduğu düşünülmektedir. Çeşitli genetik hastalıklar hipotoniye sebep olabilir ve genetik testler yapılmadan bu hastalıklara tanı koymak güçtür. Bu hastalıklar genellikle santral hipotoni dismorfik görünüm, gelişim geriliği ve pozitif aile öyküsü ile kendini gösterir.

Down sendromu (Trizomi 21), en sık görülen sayısal kromozom anomalisidir. 1000 doğumda bir görülür. Hipotoninin en sık kromozomal nedenidir. Genellikle yenidoğan döneminde tanı konulabilir. Doğum ağırlıkları ve doğum boyları çoğunlukla normal izlenir. Hipotoni, mikrosefali, yukarı kıvrımlı palpebral fissür, epikantal kıvrım, düz burun köprüsü, artmış ense kalınlığı, düz oksiput, iri sarkan bir dil, simian çizgisi, sandalet parmak boşluğu ve zayıf Moro refleksi karakteristik bulgularıdır. Şiddetli hipotoni beslenme problemleri ve azalmış aktiviteye neden olabilir. Hipotoni ve ilişkili kas güçsüzlüğü çoğunlukla tüm hastalarda saptanırken, çocuklar büyüdükçe kas gücü giderek iyileşir ancak hipotoni devam eder. Down sendromlu çocuklarının yarısına yakınında konjenital kalp hastalığı bulunur. Atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, atrioventriküler kanal ve kapak hastalıkları görülebilir. Yine hastaların %10'unda gastrointestinal sistem anomalisi de vardır. Duodenal atrezi, anüler pankreas ve imperfore anüs en sık görülen gastrointestinal anomalileridir (16).

Prader-Willi sendromu, yaklaşık 10000 doğumda bir görülür. Genellikle yenidoğan döneminde belirgin hipotoni dışında belirgin tanımlanabilir bir bulgusu yoktur. Çocuk büyüdükçe büyüme geriliği, badem şekilli gözler, küçük el ve ayaklar, gelişme geriliği, boy kısalığı, hipogonadotropik hipogonadizm bulguları belirginleşmeye başlar. Down sendromunda olduğu gibi hipotoni ve ilişkili kas güçsüzlüğü erken dönemde belirginken, güçsüzlük zamanla azalır ancak hipotoni devam eder. Erken süt çocukluğunda etkilenmiş hastalarda nazogastrik sonda yardımı ile beslenmeyi gerektiren beslenme güçlüğü yaşanır ve büyüme geriliği sık görülür. 3-6 yaşlarında ise sürekli açlık hissi ve sonunda belirgin obezite ile sonuçlanan bir iştah bozukluğu vardır (17).

Angelman sendromu, orta veya şiddetli zihinsel yetersizlik, konuşmanın olmaması, kol ve bacaklarda ataksik hareketler, karakteristik kraniyofasiyal görünüm (prognatizm, mikrosefali), uygunsuz kahkaha ve nöbetler ile karakterize bir sendromdur. Nöbetler hastaların yaklaşık yüzde %80'inde görülür. Hipotoni tüm Angelman sendromlu hastalarda görülmez (18).

Fragile-X sendromu, yaklaşık olarak 2000 çocukta bir görülen, zihinsel yetersizliğin kalıtsal en sık sebebidir. Karakteristik kraniyofasiyal bulgular (iri kafa, belirgin alın, çene ve kulaklar), makroorşidizm, eklem laksitesi, geniş östaki borusu, mitral kapak prolapsusu, hafif-şiddetli zihinsel yetersizlik, otizm spektrum bozuklukları da dahil nörodavranışsal bozukluklar görülür (5).

Smith-Lemli-Opitz sendromu, santral hipotoni, prenatal ve postnatal büyüme geriliği, gelişme geriliği, Y şeklinde 2.-3. ayak parmağında sindaktili, yarı damak, katarakt, kalp defektleri, genital anomaliler ve dismorfik yüz görünümü (aşağı yönde palpebral fissürler, epikantal kıvrım, ptozis, mikrognati, antevort burun deliği) ile karakterizedir. Hastaların yüzde %70'i erkektir. Orta-şiddetli zihinsel gerilik görülür (19).

Rett sendromu çoğunlukla kızları etkileyen, MECP2 genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen, X'e bağlı dominant geçişli nörogelişimsel bir hastalıktır. Etkilenen erkeklerde hipotoni, mikrosefali ve nöbetlerle kendini gösteren şiddetli neonatal ensefalopati vardır ve tipik olarak 2 yaşından önce hayatlarını kaybederler. Kızlar yaşamın ilk 6-18 aylarında gelişim normal iken sonrasında gerilemeye başlar. Sonrasında amaca yönelik el hareketlerinin kaybı, sözel iletişim becerilerinin kaybı, yürüyüş apraksisi ve elleri yıkama, kıvrma ve el çırpma gibi stereotipik ve tekrarlayıcı el hareketleri görülür. Kızlarda edinilmiş mikrosefali görülür. Solunumsal sıkıntılar, periferik dolaşım bozuklukları, büyüme geriliği ve anormal kas tonusu saptanır. Otizm spektrum bozukluğu, nöbetler ve spastisite izlenir (20).

Sotos sendromu uzun boy, makrosefali, el ve ayaklarda vücuda orantısız büyüme, makrozomi, aşağı kıvrımlı palpebra ve hafif ventrikülomegali ile karakterizedir. Konjenital kalp anomalileri, zihinsel yetersizlik ve davranışsal problemler de görülebilir (21).

Williams sendromu, 7q11.23 mikrolezyonu sonucu oluşan nispeten sık görülen bir sendromdur. Santral hipotoni, hafif-orta bilişsel gerilik, konjenital kalp anomalileri ve epikantal katlantılar, periorbital doluluk, yıldız şeklinde irisler ve orta yüz hipoplazisi ile karakterize dismorfik yüz görünümü görülür (16).

Kabuki sendromu hipotoni ve beslenme problemleri ile ilişkili çoklu konjenital anomali sendromudur. Büyük çıkık kulaklar ve kalkık burnu içeren tipik yüz görünümü, yarı damak, diş anomalileri, mavi sklera, hafif-orta bilişsel yetersizlik, postnatal büyüme geriliği, kardiyak anomaliler, böbrek ve iskelet anomalileri görülür. Kesinleşmiş bir genetik testi ya da kalıtım paterni yoktur (5).

Lowe sendromu göz, santral sinir sistemi ve böbrek patolojileriyle karakterize OCRL genindeki mutasyonlara bağlı gelişen X'e bağlı kalıtılan genetik bir hastalıktır. Etkilenen tüm erkeklerde konjenital katarakt ve görmede azalma vardır. Santral hipotoni doğumda görülür ve derin tendon refleksleri genellikle yoktur. Hipotoni yaşla beraber düzelirken, motor gelişim

basamakları geri kalır. Neredeyse etkilenen tüm erkeklerde değişen derecelerde bilişsel yetersizlik görülür. Değişen derecelerde renal tübüler fonksiyon bozukluğu gelişir (22).

Coffin-Siris sendromu, otozomal dominant kalıtılan karakteristik klinik bulgularla seyreden nadir görülen bir konjenital sendromdur. ARID1A, ARID1B, SMARCA4, SMARCE1 genlerindeki varyasyonlar Coffin-Siris fenotipleri ile ilişkili saptanmış olmakla beraber hastaların yarısından fazlasında ARID1B mutasyonları görülmektedir (23). Bilişsel yetersizlik, postnatal büyüme ve gelişim geriliği, 5. el parmaklarındaki distal falanks ve tırnaklarda hipoplazi ya da aplazi, kaba yüz görünümü, santral hipotoni, tekrarlayan enfeksiyonlar, beslenme problemleri görülebilmektedir (24).

Serebral palsi: Serebral gelişim tamamlanmadan önce meydana gelen beyin hasarı sonucu oluşan statik bir nörolojik durumdur. Beyin gelişimi yaşamın ilk iki yılı boyunca devam ettiğinden prenatal, perinatal ve postnatal dönemlerde meydana gelen beyin hasarları serebral palsiye (SP) neden olabilir. SP vakalarının yüzde 80'i prenatal olarak meydana gelir ve çoğunun sebebi bilinmemektedir. Doğum komplikasyonlarının, bilişsel SP'nin yalnızca yüzde 6'sından sorumlu olduğu düşünülmektedir. SP için neonatal risk faktörleri 32 gestasyon haftasından erken doğmak, 2500 gramın altında doğum ağırlığına sahip olmak, intraüterin gelişme geriliği, intrakraniyal kanama ve travmadır. Hastaların yaklaşık yüzde 10-20'sinde SP postnatal olarak gelişir ve başlıca nedenleri bakteriyel menenjit, viral ensefalit, hiperbilirubinemi, motorlu taşıt kazası, düşmeler ve çocuk istismarıdır (25).

SP tanısında ilk fark edilen ipuçları motor gelişimde yavaşlama, anormal kas tonusu ve uygunsuz postürdür. Persistan primitif reflekslerin değerlendirilmesi önemlidir. SP'si olmayan infantlarda Moro refleksi nadiren 6. aydan sonra görülür ve 12 aydan önce el tercihi görülmez. Eğer spastik hemipleji varsa 12. aydan önce el tercihi görülebilir. Bu gibi belirtileri olan çocuklarda ilerleyici herediter nörolojik ve metabolik hastalıkların ekarte edilmesi önemlidir. Test seçiminde klinik tablo, semptomların gelişim şekli, aile öyküsü ve spesifik tanıları düşündüren diğer faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekir. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrason gibi testler tanı koymada yararlı olabilmektedir. İşitme ve görme bozuklukları, nöbetler, ağrı ve dokunma duyusu bozuklukları ve bilişsel fonksiyon bozukluklarının değerlendirildiği tam bir klinik değerlendirme tanıya yönlendirebilmektedir.

SP'li hastaların yüzde 70-80'inde spastik klinik özellikler vardır. Etkilenen ekstremitelerde derin tendon reflekslerinde artış, tremorlar, kaslarda hipertoniye, güçsüzlük ve parmak ucu yürüme ile birlikte karakteristik makaslama duruşu görülür. Stres dönemlerinde artan ve uykuda kaybolan, ellerin, ayakların, kol ve bacakların anormal yavaş hareketi ve kıvrılması ile karakterize atetoid ve diskinetik SP hastaların yüzde 10-20'sini etkiler. En nadir tip olan ataksik SP hastaların yüzde 5-10'unda görülür ve denge ve koordinasyonu etkiler. Hastalar geniş adımlama ile yürürler ve ince motor fonksiyon gerektiren günlük aktiviteleri güçleştiren intansiyonel tremorları vardır.

Bilişsel yetersizlik SP hastalarının yaklaşık üçte ikisinde görülür. Hastaların yarısında nöbet görülür. İşitme ve görmede bozukluk, anormal dokunma ve ağrı duyusu gibi nörolojik anormallikler ve büyüme problemleri yaygındır. SP tanım olarak ilerleyici değildir, bu nedenle kazanılmış yeteneklerini kaybeden ya da gelişmede yavaşlama görülen, refleksleri kaybolan ya da sıradışı vücut kokusuna sahip olan çocuklarda nörodejeneratif bozukluklara yol açabilen genetik, metabolik, müsküler ve nöronal tümör hastalıkları akla gelmelidir (26).

SP tedavisinde amaç kür sağlamak ya da normal duruma getirmek değil; hareketliliği, bilişsel gelişimi, sosyal ilişkileri ve bağımsızlığı sürdürmek için işlevselliği artırmak ve kabiliyetleri geliştirmektir. En iyi sonuçlar erken ve yoğun tedavi ile mümkündür (25).

SP'nin en önemli sebeplerinden bir tanesi hipoksik iskemik ensefalopatidir. Hipoksik iskemik ensefalopati yenidoğan dönemindeki şiddetli anoksik beyin hasarından kaynaklanan kompleks fizyolojik, hücresel ve moleküler değişiklikleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir (27). Neonatal HİE yaklaşık 1000 canlı doğumda 2-3 görülür. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran 1000'de 26'ya kadar çıkabilmektedir. HİE hastalarının yaklaşık %24'ü yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hayatlarını kaybetmektedir. Kalanlarda serebral palsi (SP) (%10-20), görme ve işitme ile ilgili problemler (%40) ve epilepsi, global gelişim geriliği ve otizm gibi motor ve davranışsal bozukluklar görülür (28).

Hipoksik iskemik hasar akut ya da kronik olarak, prenatal dönemde (hipotansiyon, şiddetli hipoksi veya enfeksiyon), perinatal dönemde (kord tıkanması/prolapsusu, plasenta ablasyonu ya da yetmezliği ve uterus rüptürü) ya da postnatal dönemde (şok, solunumsal ya da kardiyak arrest) dönemde gelişebilir. HİE tek bir olay olmayıp, ilk hasar sonrasında saatler ve günler süren ve nöronal hücre ölümlerine sebep olan devamlı bir süreçtir. HİE patofizyolojisi

oksidatif stres, mitokondriyal enerji üretiminde yetersizlik, glutaminerjik eksitotoksisite ve apoptozu içerir (29).

Hipoksik iskeminin beyin hasarı gelişimi üzerinde etkisi preterm ve term infantlarda genellikle farklı olmaktadır. Preterm infantlarda hipoksik hasar esas olarak beyin farklı bölümlerindeki beyaz ve gri cevher hasarı sonucu oluşur. Perinatal dönemde preterm bebeğin beyine aldığı hasar, bu dönemde beyindeki baskın hücre tipi olan preoligodentrositlerin çoğunlukla etkilenmesine ve böylece beyaz cevher hasarına neden olur. Term bebekteki hipoksik hasarda ise esas olarak bazal ganglion ve talamus etkilenmektedir (30).

Ensefalopatinin klinik belirtileri bilinç ve tonus değişiklikleri, azalmış primitif refleksler ve nöbetleri içerir. Sarnat ve arkadaşları tekrarlı muayenelerdeki gözlemlerdeki baz alarak öngörülen HİE şiddetini hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırmıştır. Hafif HİE, normal kas tonusu ve postüründe, primitif refleksleri normal alınan ancak 24 saatten kısa süre canlı derin tendon refleksleri, artmış uyarılabilirlik veya hafif bilinç baskılanması olan bebekleri; orta HİE, spontan hareketleri azalmış, obtundasyonda, zayıf primitif refleksleri olan, hipotonik ve nöbeti olabilen bebekleri; şiddetli HİE, 24 saatten uzun süredir belirgin hipotonik, aktivitesi azalmış, primitif refleksleri alınamayan ve komadaki bebekleri tanımlar. Şiddetli HİE’de elektroensefalografi anormaldir, konvülsiyon görülür.

Ensefalopatinin şiddeti mortalite ile ilişkilidir. Şiddetli ensefalopatisi olan çocuklarda mortalite oranı yüksek, hayatta kalanlarda ise kalıcı nörolojik sekel olma ihtimali oldukça fazladır. Bununla birlikte, hafif ensefalopatisi olanlar hayatta kalırlar, nöromotor ve bilişsel basamaklarda etkilenme beklenmez. Orta şiddette ensefalopatide ölüm ve sekel riski de orta düzeydedir (31).

Terapötik hipotermi doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde merkezi vücut ısısının 33,5°C’ye soğutulması ve 72 saat boyunca bu ısıda tutulması anlamına gelir ve HİE’nin mevcut standart tedavisidir. Bilimsel veriler terapötik hipoterminin ekso-oksidatif kaskadın kilit basamaklarını inhibe ettiğini göstermektedir. Bununla birlikte, tam bir nöroprotektif etki sağlamaz ve ancak kısmi olarak etkilidir. Tedaviden sonra bile nörolojik morbidite ve mortalite oranı yüksektir ve tedavi alanların %40-50’sini etkiler (32).

Kortikal gelişimsel malformasyonlar: Kortikal formasyon bozuklukları serebral korteks yapısındaki anormalliklerle karakterize heterojen bir gruptur. Enfeksiyon ya da iskemi gibi dış etkenlerle bir genin işlevindeki bozulma ya da anormal gen üretimi sonucu normal gen ekspresyonun yetersizliği sebebiyle normal gelişim sekansındaki duraklamalardan kaynaklanır. Kortikal formasyon bozukluklarının farklı sınıflandırmaları mevcuttur.

Serebral korteksin gelişimi 3 aşamaya ayrılır: hücre proliferasyonu, hücre migrasyonu ve son olarak kortikal organizasyon. Hücresel proliferasyon aşamasında hem nöronal hem de glial öncü hücreler üretilirken, migrasyon sırasında bu hücreler üretim bölgesinden hedef bölgelere doğru yönlendirilir. Hücresel ağların oluşumu kortikal organizasyon aşamasında gerçekleşir. Bu hastalıklar proliferasyon, migrasyon ya da organizasyon aşamasında meydana gelebilmektedir. Kortikal formasyon bozuklukları gelişimsel geriliğin ve epilepsinin önemli nedenlerindedir (33).

Anormal hücre proliferasyonundan kaynaklanan kortikal formasyon bozuklukları çok fazla ya da çok az nöron olmasından ya da anormal hücre oluşumlarından kaynaklanır. Mikrolizensefali çok az nöron, hemimegalensefali çok fazla hücreden ve fokal kortikal displazi anormal hücrelerden kaynaklanır. Nöronal migrasyon bozuklukları nöronal migrasyonun durması sonucu oluşan klasik lizensefali, nöronların aşırı migrasyonu sonucu oluşan kaldırım taşı lizensefali ve ektopik nöronal migrasyon sonucu oluşan heterotopiyi içerir. Kortikal organizasyon bozuklukları prenatal iskemi ya da enfeksiyonlardan kaynaklanır. Polimikrogiri beyin yüzeyel kısımlarının hasarından kaynaklanırken, şizensefali beyin tam katman olarak hasarı sonucu oluşur (34).

MRG kortikal formasyon bozukluklarının tanısı için önemli bir araçtır. Morfolojiyi, dağılımı ve bozukluğun boyutunu göstermek için MRG gereklidir. Dahası MRG ile ilişkili konjenital anomalileri ve sendromları belirleyerek genetik anomali hakkında fikir verebilir.

Klasik lizensefali hastaları komplet formda pürüzsüz beyin yüzeyine sahipken, daha sık görülen inkomplet formda alt frontal ve temporal loblar boyunca bir miktar girus oluşumu olan pürüzsüz yüzeye sahiptirler. Hastalar komplet formda nöbetler ve gelişim geriliği ile kendini gösterirken, inkomplet formda nöbetler, hipotoni, mikrosefali (%50) ve dismorfik yüz bulguları (%30) ile kendini gösterir (35).

Spinal kord hastalıkları: Meningomiyelose embriyolojik gelişimin 28.-30. günlerinde tamamlanan norulasyon fazının bozuklukları sonucu gelişen nadir bir hastalıktır. Kranial bölgeden kaudal bölgeye doğru bir kapalı tüp oluşumu gerçekleşir. Bu yüzden norulasyonun erken aşamalarında etkilenim olursa defekt kranial bölgede olurken, geç dönemde etkilenim olursa defekt kaudal bölgede olur. Bu hastaların yaklaşık %75'i erişkin yaşlara kadar yaşar ancak ömür boyu tedavi ve bakım ihtiyaçları vardır. Bu sebeple mümkün olan en erken zamanda cerrahi düzeltme gereklidir ve önerilmektedir. Özellikle ilk 48 saatte müdahale edildiğinde sonuçlar olumludur. Chiari malformasyonu ve diastematomiyeli gibi ek nörolojik patolojiler meydana gelebilir. Mevcut cilt lezyonları, defektin boyutu, beyin omurilik sıvısı sızıntısı, immatürite, ürolojik ve ortopedik patolojiler de tedavi planı açısından önemlidir. Bu sebeple tedavide multidisipliner yaklaşım şart olmaktadır. Hidrosefali de meningomiyelose eşlik edebilir ya da sonradan oluşabilir (36).

Siringomyeli kelime anlamı olarak spinal kord içindeki boşluk demektir ve tipik olarak ilerleyici, kronik bir durumdur. Lezyon çoğunlukla C2 ve T9 düzeyinde bulunmakla birlikte konus medullaristen beyin sapına kadar olan bölgelerde görülebilir. Tahmini prevalansı farklı bölgelerde 100.000'de 1,94'ten 100,000'de 8,4'e kadar değişebilmekte ancak bu farklılığın sebebi bilinmemektedir (39).

Çocuklarda siringomyeli genellikle başta Chiari malformasyonu ve gergin omurilik sendromu olmak üzere çeşitli konjenital anomali varlığında gelişir. Ancak menenjit, spinal travmadan yıllar sonra ya da tümörlerle birlikte de görülebilir.

Sirinks klinik olarak asemptomatik olup spinal kord görüntülemelerinde insidental olarak saptanabilir. Semptomu olan hastalarda diğer spinal kord lezyonlarında olduğu gibi baş bölgesini etkilemeyen bilateral motor ve duyu bulgu ve belirtileri görülebilir. Hastalar genellikle sırt, omuz ve ekstremitelerde ağrı, güçsüzlük, katılık gibi belirtiler gösterir. Spinotalamik yoldaki fiberlerin hasarına bağlı olarak, özellikle ellerde olan ekstremitelerde sıcak veya soğuk duyusu kaybı ve sırt ve kollar boyunca pelerin benzeri ağrı ve ısı duyusu kaybı sıklıkla görülür. Mesane ve bağırsak disfonksiyonuyla spinal kord disfonksiyonunun son dönemine kadar nadiren rastlanır. Belirtilerin şiddeti ve süresi genellikle dalgalı bir seyir gösterir ve her hastada bu belirtiler özellikle lezyonun yeri ve büyüklüğüne bağlı olarak farklı kombinasyonlarda görülür (38).

Benign sebepler: Benign konjenital hipotoni gelişimsel basamaklarda gerilik ile kendini gösteren progresif olmayan nöromusküler bir bozukluk olup dışlama tanısıdır. Merkezi sinir sistemi olgunlaştıkça hipotoni düzelir. Generalize simetrik kas gevşekliği ve artmış eklem mobilitesi karakteristik özelliklerindedir. İlerleyen dönemde eklem çıkıkları görülebilir. Dışlama tanısı olduğu için anamnezin başka nörolojik hastalıklara yönlendirmemesi gerekir. Rutin laboratuvar testleri normal sınırlarda bulunur. Kas tonusu normale dönse de ilerleyen yaşlarda bilişsel gerilik, öğrenme güçlüğü ve diğer serebral anomali sekelleri insidansı artmıştır (5).

Periferik Hipotoni

Ekstremiteleri yer çekimine karşı hareket ettirememeye kendini gösteren kas güçsüzlüğü ön boynuz hücresi, periferik sinirler, nöromusküler bileşke ve iskelet kası patolojileri gibi alt motor nöron disfonksiyonunu düşündürür. Periferik kas güçsüzlüğü olan hastalarda genellikle bilişsel bozukluk görülmez ancak güçsüzlüğün şiddetine bağlı olarak ince ve kaba motor becerilerde gecikme olabilir (16) (Tablo 3).

Ön boynuzun etkilendiği hastalıklar: Spinal müsküler atrofi, spinal kord ve beyin sapındaki ön boynuz hücre dejenerasyonuna ve kaybına bağlı olarak gelişen progresif kas güçsüzlüğü ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. SMA periferik hipotoninin en sık sebeplerindedir ve hastalığın tipine göre belirtileri prenatal dönemden yetişkin döneme kadar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir.

Hastaların bilişsel fonksiyonları tüm tiplerde normaldir. Prenatal SMA'da doğumda yüzde minimal güçsüzlük ile birlikte artrogripozis multipleks konjenita ve hipotoni olur. Werdnig-Hoffman hastalığı olarak da adlandırılan SMA tip 1'de hayatın ilk 6 ayında başlayan hipotoni, kaba motor hareketlerde gerilik, hafif kontraktürler ve tendon reflekslerinin yokluğu ile kendini gösterir. Hastalarda paradoksal solunum ve beslenme güçlüğü görülür ve beslenme desteği sağlanmalıdır. Bu hastalar hiçbir zaman desteksiz oturamazlar. Ölüm infant dönemde yutma güçlüğü ve solunum yetmezliği sebebiyle gerçekleşir. SMA tip 2 6. aydan sonra kas güçsüzlüğü ve %70'inde derin tendon reflekslerinin yokluğu ile kendini gösterir. Bu hastaların çoğu desteksiz oturabilir (39).

Tablo 3. Periferik hipotoni yapan hastalıklar (3)

Periferik hipotoni yapan hastalıklar		
Sık görülenler	Sık görülmeyenler	Nadir görülenler
Spinal müsküler atrofi	Pompe hastalığı	Konjenital miyastenik sendromlar
Post enfeksiyöz polinöropati	Toksik ajanlar	Konjenital miyopatiler
Toksik nöropatiler	Post-nöromüsküler bloke edici ajanlar	Metabolik miyopatiler
İnfanıl botulizm	Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati	Mitokondriyal miyopatiler
İnfanıl miyasteni	Charcot-Marie-Tooth hastalığı	Dev aksonal nöropatii
Geçici edinilmiş yenidoğan miyastenisi	Hereditör duyuşsal ve otonom nöropatiler	Poliomiyelit
Miyotonik distrofi	Möbius sendromu	İncontinentia pigmenti
Dermatomiyozit		Fazio-Londe hastalığı
Duchenne müsküler distrofisi		Brown-Vialetto-Van Laere sendromu
Becker müsküler distrofisi		Krabbe hastalığı
		Metakromatik lökodistrofi

SMA tip 2’de yaşam beklentisi hastalığın şiddetine göre 30-50 yıl arasında değişir. Kugelberg-Welander sendromu olarak da adlandırılan SMA tip 3 genellikle 10 aydan sonra başlar ve hatta bazı hastalar yürüyebilir. Proksimal kas güçsüzlüğü 2-3 yaşlarında sık düşme ya da merdiven çıkamama ile kendini gösterir ve bacaklar kollardan daha çok etkilenir. Yaşam beklentisi normaldir. SMA tip 4 yetişkinlikte ortaya çıkan kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. SMN1 hastalıktan sorumlu ana gendir ve SMA tanılı hastaların %95-98’inde bu gende bulunan ekzon 7’de homozigot delesyon vardır (40).

Diyafragmatik SMA veya respiratuvar distresi ile birlikte infanıl SMA, erken başlangıçlı SMA hastalarının %1’ini etkileyen infanıl SMA’nın nadir bir varyantıdır. Klinik tablo diyafragmatik palsiye bağılı solunum yetmezliğiyle başlar ve sıklıkla proksimal kasların etkilendiği SMA tip 1’den farklı olarak distal kaslarda belirgin güçsüzlük ve zayıflıkla devam

eder. Prognozu genellikle iyi değildir. Mekanik ventilasyon sağlanmazsa erken ölüm gerçekleşir. Hastalık otozomal resesif kalıtım gösterir ve infantil SMA ile karıştırılabilir. Her iki hastalık da hem klinik hem de genetik olarak heterojenlik gösterir (41).

Periferik sinirlerin etkilendiği hastalıklar: Charcot-Marie-Tooth hastalığı, herediter motor ve duyu nöropatiler ya da Charcot-Marie-Tooth (CMT) polinöropatileri, distal kaslarda güçsüzlük ve atrofi ile ilişkili, duyu kaybı, azalmış derin tendon refleksi ve azalmış sinir iletim hızının (<38m/s) görüldüğü heterojen bir hastalık grubudur. Hastalığın kronik seyri dolayısıyla ayak deformiteleri (pes kavus), çekiç parmak ve yüksek ayak kemeri görülür (42).

En sık görülen herediter nöropati tipidir. Demiyelinizan ya da aksonal tipleri vardır. Bu yavaş ilerleyen hastalık grubunun tipik ortaya çıkma yaşı 5 ile 25 yaş arasındadır ve çoğu tipte yaşam beklentisi normaldir. Kalıtımı otozomal resesif, otozomal dominant ya da X'e bağlı olabilmekle birlikte en sık otozomal dominant şekilde kalıtılır (43). CMT'den sorumlu 80'den fazla gen olduğu bilinmektedir. CMT tip 1A'da görülen PMP22 duplikasyonu CMT'nin en sık sebebidir. CMT tip 1A %10 oranında sporadik olarak görülür (44).

Dejerine-Sottas sendromu ya da herediter motor ve duyu nöropati tip 3, süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan şiddetli bir demiyelinizan alt tiptir ve sinir iletim hızı saniyede 10 metreden yavaştır. Periferik sinir biyopsisinde miyelinli liflerde ileri derecede azalma, soğan başı görünümü ya da Schwann hücrelerinde düzleşme görülür. Kalıtımı PMP22, MPZ ya da EGR2 mutasyonu ile birlikte tipik olarak otozomal resesiftir. Konjenital hipomiyelinizan nöropati, şiddetli nöropati, arefleksiyi birlikte distal kas güçsüzlüğü ve saniyede 10 metreden yavaş sinir iletim hızı ile karakterizedir. Klinik olarak Dejerine-Sottas sendromundan ayırt edilmesi zordur. Konjenital hipomiyelinizan nöropati hastalarında aktif miyelinizasyon azlığı ve genellikle yokluğuyla birlikte soğan başı oluşumu görülür. Kalıtımı otozomal resesif olup, hem MPZ hem de EGR2'de mutasyon olduğu bulunmuştur (45).

Nöromusküler bileşkenin etkilendiği hastalıklar: İnfantil botulizm, tüm yeryüzündeki topraklarda ve balda bulunan, spor oluşturan, anaerobik, gram pozitif bir basil olan Clostridium Botulinum'un ürettiği nörotoksinler sonucu oluşur. Sporların yutulması toksinlerin sentezlenmesine ve bebeğin bağırsaklarından emilmesine sebep olur. Hastalık yaşamın 6. haftası ile 9. ayı arasında görülebilmekte ve 2 ila 3 ay arasında pik yapmaktadır. İlk bulgu kabızlık olup bunu kranial sinir anomalileri, hipotoni, hiporefleksi ve solunum

güçlükleri izler. Bazı bebeklerde zayıf ağlama, emme güçsüzlüğü, gag refleksinde bozulma ve oral alımda azalma görülür. Oküler hareketlerin kaybı, pitozis, midriyazis ve yüz kaslarında güçsüzlük görülebilir (46). Şiddetli vakalarda geç dönemde solunum arrestine kadar gidebilen solunum güçlüğü görülür (47). Kesin tanı gaita örneğinde botulinum toksininin gösterilmesi ya da örnekten Clostridium Botulinum'un izole edilmesi ile konulur. Elektromiyografide (EMG) nöromüsküler iletimdeki presinaptik blokajın görülmesi erken tanıya yardımcıdır (48).

Konjenital miyastenik sendromlar: Nöromüsküler bileşkenin yapısı ve işlevinden sorumlu genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak nöromüsküler iletimin bozulmasından kaynaklanırlar. Çoğunlukla otozomal resesif katılım gösterirler. Belirtiler doğumdan yetişkinliğe kadar herhangi bir dönemde başlayabilmekle birlikte genellikle yaşamın ilk 2 yılında ortaya çıkar. Oküler, bulbar ve ekstremitte kaslarını etkilenirken, kalp kasında ve düz kaslarda etkilenim görülmez. Hipotoni, beslenme güçlüğü, ifadesiz yüz, giderek zayıflayan ağlama, pitozis ve apneye ilerleyebilen solunum problemleri karakteristik özellikleridir. Karakteristik klinik bulgular, ailede miyasteni öyküsü, anormal EMG yanıtı ve asetilkolin reseptör antikollarının negatif olması konjenital miyastenik sendromu tanısına yönlendirmektedir (49).

Geçici edinilmiş yenidoğan miyastenisi, myastenia gravis tanılı annelerin bebeklerinde görülür. Annede bulunan asetilkoline karşı oluşmuş antikolların plasentadan pasif transfüzyonla bebeğe geçmesi ve nöromüsküler iletimi bozması sonucu oluşur. Semptomlar postnatal 2 ila 3. günlerde ortaya çıkar ve 6. haftada tamamen düzelir. Hastalığın şiddeti plasentadan geçen antikor miktarı ile doğru orantılıdır. Bebeklerde beslenme güçlüğü, hipotoni, çığneme ve yutma güçsüzlüğü ve sıklıkla zayıf ağlama ve ifadesiz yüz görülür. Tedavi semptomatiktir ve kan değişimi, solunum desteği ve intravenöz immünglobulini içerir (4).

Aminoglikozidler ve magnezyum: Aminoglikozidler gram negatif bakterilere karşı etkilidir ve yenidoğanlar ve infantlarda sepsis veya menenjitte şüphelenildiğinde kullanılırlar. Böbreklerde ve kulakta toksisiteye ve nöromüsküler kavşakta blokaja neden olabilirler (50). Maksimum nöromüsküler blokajı gentamisinini yaptığı bulunmuştur (51). Preterm bebeklerde böbrek fonksiyonları immatür olduğu için serumda ilaç düzeyi daha yüksek olup, nöromüsküler kavşak etkilenimi daha çoktur. Klinik bulguları kas güçsüzlüğü ve hipotonidir. İnfantil botulizm ve miyastenik sendromu gibi nöromüsküler kavşak bozuklukları olanlarda aminoglikozidlerden kaçınılmalıdır (52).

Preeklampitik gebelerde konvulzyonun anne ve bebek üzerine olumsuz etkileri olmaktadır. Bu sebeple nöbet riskinin azaltılması ve klinik sonuçların iyileştirilmesi için magnezyum sülfat gibi anti-konvulzan tedaviler verilmektedir (53). Yenidoğanlarda hipermagnezemi anneye verilen magnezyum sülfat tedavisi, yenidoğana verilen magnezyum tedavisi ve prematüriteye ya da asfiksiye bağlı olarak böbrekten magnezyum atılımındaki azlığa bağlı olarak görülebilir (54). Magnezyumun özellikle solunum kaslarında nöromüsküler bileşkede asetilkolini inaktive ettiği bilinmektedir ve beyne direkt olarak etki etmez. Yüksek magnezyum nöromüsküler bileşkedeki iletimi bozar. Magnezyum sülfat tedavisi alan annelerin bebeklerinde generalize hipotoni, azalmış derin tendon refleksleri, apne, bradikardi, beslenme güçlüğü ve şiddetli vakalarda solunum güçlüğü ve ileusa bağlı abdominal distansiyon ile kendini gösteren hipermagnezemi olabilir ve hatta septik şoku taklit edebilir.

Hipomagnezeminin tedavisi, magnezyum idrarla atılırken yakın takip ve destek tedavisi sağlanmasıdır. Hidrasyonu optimize etmek ve üriner akımı artırmak için intravenöz sıvılar verilebileceği gibi, fazla magnezyumun renal atılımına yardımcı olmak için kıvrım diüretikler de verilebilir. Akut vakalarda magnezyumun direkt inhibitörü olarak intravenöz kalsiyum verilebilir (55).

Kasın etkilendiği hastalıklar: Konjenital miyotonik distrofi: Ciddi kas güçsüzlüğü ve solunum yetmezliği olan tüm yenidoğanlarda akla gelmesi gereken bir tanıdır. Prenatal öyküde fetal hareketlerin azalması veya polihidroamniyoz olabilir. Bebeklerde ayrıca yüksek damak ve kalkık üst dudak ile birlikte yüzde diplesi görülür. Zayıf ağlama ve emme de etkilenen bebeklerin %75'inde görülür. Diyafragmatik ve interkostal kasların etkilenmesi, pulmoner immatürite, aspirasyon pnömonisi ve/veya serebral bozukluklardan kaynaklanan solunum yetmezliği yüksek mortaliteye sebep olur (56). Ancak hayatta kalanlarda hipotoni düzelme gösterir. Yüzde güçsüzlük sabit kalabileceği gibi daha da ilerleyebilir ve konuşmanın gecikmesine ve aspirasyon riskinin yüksek kalmasına sebep olabilir. Senkop ve çarpıntı varlığında elektrokardiyogram önemlidir. Potansiyel asemptomatik kardiyak iletim bozukluklarının tespiti için yıllık tarama yapılmalıdır. Etkilenen çocukların yaklaşık yarısında değişen şiddetlerde bilişsel gerilik görülebilmektedir (57).

Konjenital miyotonik distrofi, DMPK geninin bir bölümünde CTG trinükleotid tekrarında artıştan kaynaklanır ve otozomal dominant kalıtım gösterir. Normal CTG tekrar sayısı 5 ile 35 arasında değişmektedir. 35 ile 49 arası tekrar sayısı olan kişiler asemptomatiktir

ancak stabilite azalmıştır ve çocuklarında tekrar sayısında artma riski vardır. Konjenital miyotonik distrofi 200'den fazla CTG tekrarında olur. Artışlar daha sık aneden geçer ve annede tanı almış ya da almamış hafif miyotonik distrofi olması muhtemeldir. Miyotonik distrofi tip 1 şüphesinde anneye miyopatik yüz ve elde tutma hareketinin gevşemesinde yavaşlama ya da refleks çekici ile kasılan kasın gevşemesinde yavaşlama ile kendini gösteren uzamış kas gevşemesi açısından muayene yapılmalıdır (16).

Konjenital müsküler distrofiler, kastaki temel yapısal proteinlerin yokluğu ya da eksikliğine sebep olan gen defektleri sonucu oluşur ve otozomal resesif kalıtılırlar. Merozin adı da verilen, laminin- $\alpha 2$ protein zincirinin kısmen ya da tam eksik olmasına göre iki ana gruba ayrılırlar. Merozin (laminin) eksikliği konjenital müsküler distrofinin klasik formunda ve Fukuyama konjenital müsküler distrofide görülür (58). Klinik özellikleri, şiddetli erken fetal formdan yetişkin döneme kadar sağ kalımı olan nispeten hafif forma kadar değişir (59).

Klasik konjenital müsküler distrofiler primer laminin- $\alpha 2$ protein eksikliğinden kaynaklanıp, tüm konjenital müsküler distrofilerin %30-40'undan sorumludurlar (60). Protein eksikliğinin düzeyi kas güçsüzlüğünün ve komplikasyonların şiddetiyle ilişkilidir. Bebeklikte ya da erken çocukluk döneminde hipotoni, kifoskolyoz ve eklem kontraktürleri gibi çeşitli semptomları vardır. Hastalar nöromotor gelişim basamaklarında geri kalır ve çoğunlukla yürüyemezler. Solunum yetmezliği yaygın görülür ve çoğunlukla solunum desteği ihtiyacına ilerler. Serum CK seviyeleri genellikle çok yüksektir. Yaşamın 6. ayından sonra çoğu hastanın beyin MRG'sinde T2 ağırlıklı görüntülerde artmış sinyal yoğunluğu ile beyaz cevherde spesifik değişim paterni görülür (61). Çoğu hastada zekâ normal olsa da birkaçında nöbetler ve bilişsel gerilik görülebilir. Ayrıca azalmış sinir iletim hızları da gözlenebilir (62). Hastaların kas biyopsisinde dejenerasyon ve rejenerasyon ile birlikte kas lifi nekrozu gibi distrofik değişiklikler görülür. Kas fibrozisinde belirgin artış çoğunlukla son evre kas hastalığı bulgusudur (63).

Ulrich konjenital müsküler distrofisinin en sık görülen ikinci konjenital müsküler distrofi olduğu düşünülmektedir. Konjenital proksimal eklem kontraktürleri, tortikollis ve distal eklemlerde hiperelastisite ile ilişkili kifoskolyozun kombinasyonu ile karakterizedir. Motor fonksiyon kazanımı oldukça değişkendir. Bazı hastalar asla yürüyemezken bazıları zamanında yürür, bazıının yürümesi ise 4 yaşını bulabilir. Ciltte foliküler hiperkeratozis gibi bulguları olabilir. Zeka normaldir ve solunum yetmezliği görülür. Kreatinin kinaz (CK, creatine kinase)

düzeyi normal aralıkta ya da normalin maksimum 5 katı kadar yüksek olabilir. Tanı için genellikle genetik inceleme ve kas biyopsisinden doku kollajen 4 ve fibroblast kültür analizleri gerekir (64). $\alpha 2$ ve $\alpha 3$ kollajen 4 zincirini etkileyen 21q22 ve 2q37 homozigot ve bileşik heterozigot gen mutasyonları fenotipin sebebidir (65). İskelet kaslarında histolojik olarak lif boyutunda değişiklikler, kas lifi nekrozu ve bağ dokusu birikimde artış gibi anormallikler görülür. Özellikle ciltte ve/veya iskelet kasında kollajen 4 ekspresyonu normal olduğunda, kas MRG'si de tanıda kullanılabilir. Hastaların uyluk kaslarında kollajen ekspresyonu düzeyinden bağımsız olarak yaygın yamalı sinyal değişiklikleri görülür (64).

Rijit omurga sendromu selenoprotein N'yi kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanır. Klinik bulgular genellikle motor gelişim basamakları normal olan ve kontraktürü olmayan bir çocukta yaşamın ilk yılında fark edilen belirgin boyun güçsüzlüğü ile birlikte aksiyal hipotoni ve güçsüzlüktür. Cerrahi olarak düzeltilemeyen şiddetli ilerleyici skolyoz gelişmediği sürece yetişkin döneme kadar yürüyebilirler. Özellikle uyluk iç kısmında olmak üzere tüm kas kütlelerinde azalma vardır. En belirgin klinik özelliği omurgada rijidite ve omurganın ekstansör kaslarındaki kontraktürlerden kaynaklanan ve 3 ila 12 yaşlarında gelişen skolyozdur. Kostalardaki rijiditeye bağlı olarak vital kapasite düşüktür ve zamanla azalır. Diyafragmatik güçsüzlüğün de durumu kötüleştirilmesi ile solunum yetmezliği meydana gelir. Çoğunlukla hastaların yürüme gibi fonksiyonel becerileri ile solunumsal sıkıntıları arasında uyumsuzluk vardır. Çoğu hasta yaşamın ilk on yılında solunum desteğine ihtiyaç duyar. CK düzeyi normal ya da hafif artmış olabilir. İskelet kası biyopsisi lif boyutlarında değişkenlikle birlikte miyopatik bulgular ve endomisyal fibrozisde artış gösterir (66).

Walker-Warburg sendromunun klasik özellikleri yaygın kas güçsüzlüğü, hipotoni, beyinde şiddetli nöronal migrasyon defekti ve göz anomalileridir (67). Otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Ölüm tipik olarak doğumdan birkaç ay sonra gerçekleşir. Görüntülemelerde saptanan polimikrogiri olsun ya da olmasın tip 2 lizensefali varlığı, serebellar hipoplazi, Dandy-Walker malformasyonu ve korpus kallozumun olmaması bu sendromla yakından ilişkilidir ve tanıyı doğrulamada yardımcıdır. O-mannoziltransferaz POMT1 enzimini kodlayan gen lokusundaki mutasyon birçok hastada saptanmıştır (68).

Barth sendromu, Xq28 üzerindeki TAZ genindeki mutasyona bağlı meydana gelir (69). İskelet miyopatisi, kardiyomiyopati, nötropeni ve büyüme geriliği ile karakterize X'e bağlı kalıtılan bir hastalıktır. Kas güçsüzlüğü ve çabuk yorulma karakteristiktir ve nöromotor gelişim

basamaklarında gerilik ve/veya yüz kaslarında zayıflık ile kendini gösterebilir. Güçsüzlük ilerleyici değildir ve hastalar tipik olarak 2 yaşına kadar yürümeye başlar (70). En önemli bulgusu tipik olarak biventriküler dilatasyon ya da sol ventrikül sıkışması olarak kendini gösteren kardiyomiyopatidir (71). Kardiyak fonksiyon bozukluğu genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkar ve prenatal ultrasonda gebeliğin son trimesterinde görülmüştür (72). Kardiyomiyopati medikal kalp yetmezliği tedavisine yanıt verir ve stabil kalabildiği gibi yavaş şekilde iyiye gidebilir. Ancak bazı hastalarda nakil ihtiyacına giden kardiyomiyopati ve ani ventriküler taşikardi görüldüğü bildirilmiştir (73). Nötropeni hafif seviyeden, özellikle enfeksiyon zamanlarında mutlak yokluğa kadar görülebilir. Endokrin yetmezlikler ve iskelet displazileri görülebilse de çoğu hastada orantılı büyüme geriliği mevcuttur (74). Okul çağındaki bazı çocuklarda hafif bir öğrenme güçlüğü olabilse de tipik olarak bilişsel yetenekler normaldir. Biyokimyasal bozukluklar idrarda artmış 3-metilglutakonik asit düzeyi ve düşük plazma kolesterolünü içerir (74).

Pompe hastalığı (Glikojen depo hastalığı tip 2), alfa-1,4 glikozidaz enzim eksikliğinden kaynaklanan, nadir görülen bir otozomal resesif hastalıktır. Klasik infantil tipte enzim aktivitesi %1'in altındadır. Yenidoğan döneminde belirgin hipotoni, büyüme geriliği, hipertrofik kardiyomiyopati görülür. Sıklıkla yaşamın ilk yılında kardiyak ve solunumsal sıkıntılar nedeniyle kaybedilirler. EKG de kısa PR aralığı ve geniş QRS kompleksi karakteristiktir. Kesin tanı kas biyopsisinde asit maltaz enzim aktivitesinin az görülmesi ile konulur. İnfantil tip pompe hastalığında enzim replasman tedavisi verilir ve tedaviye ne kadar erken başlanırsa hasta için o kadar iyi olur (75).

Konjenital miyopati, genelde doğumda karakteristik ancak patognomik olmayan yapısal anomalilerle kendini gösteren bir grup kas hastalığıdır. Bebeklerde hipotoni, güçsüzlük, hiporefleksi, nöromotor gelişim basamaklarında gerilik, beslenme güçsüzlükleri, yüzde mimiksizlik, mikrognati ve yüksek damak gibi belirtilerle kendini gösterir. Başka sistemik hastalık yoksa serum CK seviyesi genellikle normaldir. EMG genellikle polifazik motor potansiyelde düşük amplitüd gösterir. Tanı koymada en yardımcı inceleme kas biyopsisinin histokimyasal ve elektron mikroskopik incelemesidir. Konjenital lif tipi orantısızlık, nemalin miyopatisi, santral kor hastalığı ve miyotübüler miyopati morfolojik olarak ayırt edilebilen miyopatilerdendir (76).

Santral kor hastalığı doğumdan itibaren hipotonik olan bebeklerin tip 1 liflerinde iyi sınırlı merkezlerle karakterize ilerleyici olmayan ya da yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Konjenital hipotoni, proksimal kas güçsüzlüğü, gelişim basamaklarında gecikme ve kalça çıkıklığı, kifoskolyoz ve parmakta fleksiyon kontraktürleri gibi iskelet deformiteleri tanımlanmıştır. Tanı kas biyopsisi ile koyulur. Kas biyopsisinde tip 1 kas liflerinde oksidatif enzim aktivitesinin az olduğu spesifik dairesel alanlar görülür. Bu alanlar çoğunlukla merkezde yerleşmiştir ancak merkezin dışında da yerleşebilir. Otozomal dominant kalıtılan ve sporadik vakalar mevcuttur (77). %90'ından fazlasında kas kasılması sürecindeki kalsiyum iletiminden sorumlu ryanodin reseptör geninde mutasyon vardır (78). Hastalık, bazı anestezipler ve iskelet kası gevşeticilere maruziyetle tetiklenen malign hipertermiye yatkınlık ile yakından ilişkilidir (79).

Nemalin miyopatisinde konjenital hipotoni, yaygın kas güçsüzlüğü, skolyoz ve yüksek damak sıklıkla bulunur. Bazen hastalarda artrogripozis mülipleks konjenita gibi iskelet ve kas deformiteleri bulunabilir. Bazı hastalarda hipertrofik kardiyomiyopati gözlenmiştir (80). Kliniği yenidoğan döneminde başlayan diyafram ve solunum kaslarını da içeren yaygın kas güçsüzlüğünden, daha geç dönemde başlayan ve yavaş ilerleyen vakalara kadar değişir. Şiddetli neonatal, daha hafif olan "klasik" ve geç başlangıçlı formları otozomal resesif kalıtılır ancak çocukluk çağında başlayan otozomal dominant formları da vardır. Sorumlu genler ACTA1, CFL2, NEB, TPM2, TPM3 ve TNNT1'i içerir (84).

Miyotübüler miyopatinin X'e bağlı formu hafiften şiddetliye değişen kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Şiddetli (klasik) X'e bağlı miyotübüler miyopati prenatal olarak polihidroamniyoz ve fetal hareketlerde azalma, yenidoğan döneminde şiddetli hipotoni ve solunum yetmezliği ile kendini gösterir (85). Etkilenen erkeklerde kronik ventilatör bağımlılığı ve motor basamaklarda ciddi gerilik görülürken, solunum desteği başarısız olursa infant dönemde yüksek mortalite görülebilir. Orta şiddette X'e bağlı miyotübüler miyopatisi olan erkekler, şiddetli tiptekilere göre nörogelişimsel basamakları daha hızlı kat ederken, solunum desteğine ihtiyaç duymayabilirler ya da yenidoğan döneminde ya da geceleri aralıklı solunum desteği almaları yeterli olabilir. Genellikle nörogelişimsel basamaklarda hafif bir gecikme gösterip yürüyebilirler ve miyopatik yüz görünümleri yoktur. Kas güçleri genellikle zamanla iyiye gider. X'e bağlı miyotübüler miyopati taşıyıcısı olan kızlar genellikle asemptomatik olurken, nadiren semptom gösterenler olabilir. X'e bağlı miyotübüler miyopati tanısı ciddi neonatal hipotonisi ve/veya kas güçsüzlüğü olan erkek bebeklerde, özellikle de X'e bağlı

kalıtımı düşündüren pozitif aile öyküsü varlığında veya kriptorşidizm ve uzun el ve ayak parmaklarıyla birlikte 90'dan büyük baş ve boy persentili olduğunda düşünölmelidir. Etkilenen bireylerin %60-99'unda MTM1 mutasyonu saptanmıştır (83).

Konjenital lif tipi orantısızlık, klinik özellikleri alt ekstremitelerde hafif kas güçsüzlüğünden, infantlarda ilerleyici olmayan kas güçsüzlüğü, eklem kontraktürleri ve iskelet deformiteleri ile birlikte ciddi etkilenime kadar değışebilen bir hastalıktır. Birçok miyopatinin hastalık sürecinde benzer özellikler görölebildiğinden, tip 1 liflerin küçük boyutlu olması artık bu hastalığın karakteristik bulgusu olarak sayılmamaktadır. Bu hastalığın saf formu insülin reseptör gen mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli formlarında bile prognozu nispeten iyidir. Bu sebeple tedavi seçeneklerinin değlendirilmesi için tanı koyulması önemlidir (84).

Karnitin palmitoil transferaz eksikliği tip 2 metabolik miyopatiler, enerji ihtiyacının olduğu ancak glukozun bulunmadığı sürelerde enerji homeostazının sağlanmasında esas olan yağ asidi oksidasyonunun otozomal resesif kalıtılan bir bozukluğudur. Karnitin palmitoil transferaz eksikliği tip 2 eksikliğinin ölümcül neonatal form, hepatokardiyomusküler infantil form ve değışen yaşlarda görölen miyopatik form olmak üzere üç fenotipi vardır. Ölümcül neonatal form doğum ile postnatal 4. gün arasında karaciğer yetmezliği, hipoketotik hipoglisemi, kardiyomiyopati ve solunum sıkıntısı ile kendini gösterir. Karaciğer kalsifikasyonu, kistik displastik böbrekler ve nöronal migrasyon defektleri eşlik eden diğer konjenital anomalilerdir (85).

Hiperamonyemi ve metabolik asidoz sık görülürken, total ve serbest serum karnitin düzeyi azalmış, uzun zincirli açil karnitinler ve lipidler artmıştır. İnfantil form 6 ay ile 2 yaş arasında akut karaciğer yetmezliği, hipoketotik hipoglisemi, geçici hepatomegali ve periferik nöropati ile ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %50'sinde dilate ya da hipertrofik kardiyomiyopati ya da aritmiler gibi kalp tutulumu görülür. Ataklar açlık ya da hastalık gibi durumlarda ortaya çıkabilirken bazen tetikleyen faktör olmayabilir. Laboratuvar değeri neonatal form ile benzerdir. Kardiyak aritmilere ya da Reye sendromuna bağılı olarak ani ölüm görölebilir (86).

Miyopatik formun başlangıç yaşı oldukça değışken olup 4 yaşından 50 yaşına kadar ortaya çıkabilir. Kas güçsüzlüğü ve miyoglobüri ile birlikte tekrarlayan miyalji atakları görülür. Ataklar arasında klinik bulgu yoktur. En sık tetikleyici faktör egzersiz, daha sonra enfeksiyonlar ve açlık iken atakların sebebi bilinemeyebilir. Miyoglobüriye bağılı akut böbrek yetmezliği ya da solunum kasları tutulursa ortaya çıkan solunum yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden olaylar

görülebilmektedir. Tanıda önce açil karnitin profili taraması ile karakteristik dağılım gösterilir. Daha sonra hastalığa sebep olan mutasyonları %95 gösteren karnitin palmitoil transferaz eksikliği tip 2 enzim analizi ya da molekül testi yapılır. Yanlış anlamlı mutasyonlar genellikle miyopatik form ile ilişkili iken kırpma mutasyonları neonatal ya da infantil mutasyon ile ilişkilidir. Tedavi açlıktan kaçınma ve uzun zincirli yağ asidi alımının azaltılmasıdır. Yüksek karbonhidratlı ve düşük yağlı diyet, miyopatik formda özellikle egzersizden önce ve sonra önerilir. Yüksek konsantrasyonlu glukoz infüzyonu araya giren enfeksiyonlarda verilirken, miyoglobüriye bağlı böbrek yetmezliğini önlemek için hidrasyon sağlanmalıdır (87).

Mikst Tip Hipotoni

Bilişsel gerilik ile birlikte global gelişim geriliği, kas güçsüzlüğü ve/veya paralizi ve artmış CK düzeyinin olması (olmayabilir) ön planda alt ve üst motor nöron hasarını düşündürür. Bu hastalıklardan şüphelenildiğinde beyin MRG ve ilgili yardımcı testler istenmelidir. Tanı koymada genellikle en yararlı testler EMG ve kas biyopsisidir. Walker-Warburg sendromu, Fukuyama tip konjenital m.üsk. distrofi, mitokondriyal ensefalomiyopatiler, konjenital glikozilasyon bozuklukları, Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, Marinesco-Sjogren sendromu ve Canavan hastalığı kombine hipotoni tablosunun görüldüğü hastalıklardandır (16).

Mitokondriyal ensefalopatiler: Hemen hemen tüm organları etkileyebilen, son derece değişken bir hastalık grubu olan mitokondriyal hastalıklarda tipik olarak yüksek oksidatif metabolizma ihtiyacı olması nedeniyle beyin ve iskelet kaslarını tutar. Mitokondriyal hastalıklar mitokondriyal deoksiribonükleik asitteki (DNA) anomalilere bağlı olanlar ve nükleer DNA'daki mutasyonlara bağlı olanlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Çoğu mitokondriyal DNA hastalığında belirli hücre tiplerinde mitokondrinin bir kısmının anormal olması anlamına gelen heteroplazmi sonucu olurken, Leber herediter optik nöropatisi tüm mitokondriyalde anormallik olması (homoplazmi) sonucu oluşur.

Mitokondriyal hastalıkların ortaya çıkışı son derece değişkendir ve herhangi bir yaşta herhangi bir organ tutulumu ile ortaya çıkabilir. Doğumda ya da ilk 2 yaşta başlayan hipotoni, egzersiz intoleransı ile kendisini gösteren miyopati, nöbetler veya migrenlerle kendi gösteren ensefalopati, ataksi, kardiyomiyopati, eksternal oftalmopleji, sensörinörol işitme kaybı, optik

atrofi ve diyabetes mellitus genel klinik özellikleridir. Mitokondriyal hastalıktan şüphelenildiğinde üç nesil soy ağacı çıkarılması esastır. Mitokondriyal DNA mutasyonları yalnızca anne tarafından kalıtılır ve babada hastalığın olması bu ihtimali ortadan kaldırır (ancak nükleer DNA anomalisi göz önünde bulundurulmalıdır). Serum laktat düzeyi yüksek olabilir ancak serum pirüvat düzeyi azalmış ve böylece laktat/pirüvat oranı yüksektir. Plazma açıl karnitin profili, plazma aminoasitleri ve idrar organik asitleri de yardımcı testlerdendir. Tüm mitokondriyal genom sekans analizi ya da mitokondriyal DNA nokta mutasyon taraması günümüzde mümkündür. Kas hastalığı klinik belirtileri olmadığında bile kas biyopsisi son derece değerlidir (88).

HİPOTONİYE TANISAL YAKLAŞIM

Hipotoni tanısı koymak nispeten kolay olsa da altta yatan hastalığı bulmak çok daha karmaşık bir tanisal süreç gerektirir. Ancak tedavi planlanması, ailenin prognozla ilgili bilgilendirilmesi ve genetik yönlendirme için hipotoniye sebep olan hastalığın bulunması çok önemlidir. Tanisal testler seçilirken hastanın fenotipi, anamnezi, eşlik eden hastalıkları ve muayene bulguları göz önünde bulundurulmalıdır. Etiyolojik çalışmalarda kullanılan tanisal testler temel laboratuvar testleri, elektrofizyolojik çalışmalar, görüntüleme çalışmaları, moleküler genetik testler ve kas biyopsisidir (12). Çalışmalar hipotoni tanısıyla takip edilen hastaların %50'sinin anamnez ve muayene ile etiyojisinin belirlenebildiğini göstermiştir. Hipotonik infantlarda uygun medikal ve genetik değerlendirmenin karyotip analizi, DNA bazlı tanı testleri ve kraniyal görüntülemeyi içerdiği düşünülmektedir (5).

Temel Laboratuvar Tetkikleri

Hipotonik bebeğin laboratuvar testleri ilk planda sistemik hastalıkların ekartasyonuna yönelik olarak yapılır. Sepsis taraması (kan, idrar ve serebrospinal sıvı kültürleri ve analizi), karaciğer fonksiyon testleri, amonyak, glukoz, kalsiyum, magnezyum ve kreatinini kapsayacak şekilde serum elektrolit ölçümleri, tam kan sayımı ve idrar toksikolojisi rutin çalışılması gereken tetkiklerdendir. Eğer hepatosplenomegali varsa ve transfontanel ultrasonda kalsifikasyonlar mevcutsa TORCH (toksoplazmozis, rubella, sitomegalovirüs, herpes virüs enfeksiyonları) analizleri ve sitomegalovirüs için idrar kültürü yapılmalıdır (5)(Tablo 4).

Doğum travması nedeniyle serum kreatinin düzeyi yükselebilir ve genellikle bir hafta içinde normale döner. İntramüsküler K vitamini enjeksiyonu da yüksek serum CK düzeyine sebep olabilir. Konjenital hipotiroidizm ve Pompe hastalığı yüksek serum CK düzeyi ile kendini gösterebilir. Buna rağmen, periferik hipotoni, paralitık güçsüzlük ve kontraktürleri olan hastalarda belirgin artmış CK düzeyi varsa konjenital müsküler distrofi açısından ileri değerlendirme yapılmalıdır (89).

Tablo 4. Merkezi ve periferik sinir sistemi tutulumunda uygulanabilecek testler (12)

Merkezi sinir sistemi tutulumu	Periferik sinir sistemi tutulumu
Tiroid fonksiyon testleri	Tiroid fonksiyon testleri
İntraüterin enfeksiyonlar	Serum elektrolitleri
Serum ve idrar aminoasitleri	Serum magnezyum
Açıl karnitin profili	Serum kreatin kinaz
Toksikoloji	Serum vitamin B12 düzeyi
Metabolik tarama	Serum asetilkolinesteraz antikoru
Yenidoğan taraması	Elektromiyografi
Kromozomal çalışmalar	Kas biyopsisi
Manyetik rezonans görüntüleme	Genetik testler

Klinik bulgular kompleks multisistem tutulumunu düşündürüyorsa metabolik hastalık taraması yapılmalıdır. Asidoz varlığında plazma aminoasitleri ve idrar organik asitleri, serum laktat, pirüvat, amonyak ve açıl karnitin profili istenmelidir. Peroksizomal hastalıklar açısından değerlendirme yapmak için çok uzun zincirli yağ asitleri ve plazmalojenler istenir. Eğer çocuk güçsüz ise ve hipotoni bulgusu varsa karnitin eksikliği ya da müsküler distrofi tanısına yardımcı olması için CK ve açıl karnitin/karnitin konsantrasyonuna bakılmalıdır (5).

Görüntüleme Tetkikleri

Kraniyal görüntüleme tetkikleri (ultrason, bilgisayarlı tomografi ve MRG) edinsel lezyonlar, hipoksik hasar, intrakraniyal kanama, beyin malformasyonları ve ek MSS tutulumlarını ayırt etmeye yardımcı olur (90). MRG yapısal anomalileri, nöronal migrasyon defektlerini, bazal gangliada sinyal anomalilerini (mitokondriyal hastalıklar) ya da beyin sapı bozukluklarını (Joubert sendromu) gösterebilir. Lowe sendromunda derin beyaz cevher değişiklikleri görülebilirken, Smith-Lemli-Opitz sendromunda kospus kallosum anomalileri görülebilir. Spinal MRG travmatik miyelopati, sirinks ya da spinal defektlerin ekarte edilmesini sağlar (91).

Elektrofizyolojik Çalışmalar

Alt motor ünite lezyonlarından kaynaklanan hipotonide invaziv testlerin yapılması gerekir. Sinir ileti hızı ölçümü ve EMG çalışmaları alt motor üniteyi etkileyen hastalıkların değerlendirilmesinde yararlıdır. EMG, SMA tanısını desteklemede kullanılır ve oldukça doğru sonuçlar verir (92). Motor ünite potansiyellerinin kısa süreli ve düşük amplitüdü olması ve erken katılım göstermesi miyopati bulgularıdır. Yavaş sinir ileti hızı ve ileti bloğu periferik sinir hastalığını gösterir. Sinir ileti hızı ve EMG çalışmaları hereditör motor ve duyu nöropatilerinin araştırılmasında ve aksonal ya da demiyelinizan formalarının ayırımında yararlıdır. Nöromusküler bileşke bozuklukları (konjenital miyastenik sendromlar, infatil botulizm) düşünüldüğünde de EMG faydalıdır (93).

Sitogenetik ve Moleküler Biyolojik Testler

Santral hipotonisi olan yenidoğanda karyotip analizi, mikroarray karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH, comparative genomic hybridization) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yapılması düşünülmelidir. Karyotip analizi kromozomal duplikasyonlar, delesyonlar ve trizomiler (Down sendromu gibi) gibi bazı sitogenetik defektleri ortaya çıkarır. FISH analizi mikrodelesyon ve dizomileri gösterir. Moleküler testler invaziv olmadan hızlı ve spesifik tanı avantajı sağlar. DNA'ya dayalı tanı testleri Prader-Willi sendromu ve SMA tanısını koyar. SMN genindeki delesyonun saptanması ve miyotonik distrofiadaki üçlü tekrar sayısındaki artışların saptanması için direkt mutasyon analizi kullanılır. Moleküler genetik testlerin

ulaşılabilirliğinin artmasıyla yenidoğan dđneminde yapılan kas biyopsisi gibi invaziv testlerin yerini direkt gen analizi ve tđm ekzom analizi (WES, whole exome sequencing) gibi testler almıştır (64).

Monogenik hastalıklar bir gendeki değişiklikten kaynaklanan ve tipik ailesel kalıtım paterni gđsteren hastalıklardır. Bunlara օrnek olarak SMA, Coffin-Siris sendromu ve nonketotik hiperglisinemi verilebilir.

Mikrodelesyon sendromları beş milyon bazdan daha kđçük kromozomal delesyonların sebep olduğu ve konvensiyonel sitogenetik metodlarla ve yđksek rezolđsyonlu karyotip çalışmalarıyla saptanamayacak kadar kđçük olan genetik sendromlardır. FISH ve array CGH ile tanı alabilirler. Angelman sendromu ve Prader-Willi sendromu bunlara օrnektir.

Kromozomal hastalıklar kromozom sayısı veya yapısında meydana gelen değişikliklerden kaynaklanır. Bu hastalıklar karyotip inceleme ile tanı alır. En sık gօrđlen օrneđi Down sendromudur.

Kas Biyopsisi

Elektrofizyolojik testler normal olsa bile miyopati ve mđskđler distrofilardan řđphelenildiđinde kas biyopsisi yapılması dđřđnđlmelidir. Konjenital miyopati, konjenital mđskđler distrofi ya da metabolik miyopatisi olan yenidoğanlarda invaziv bir test olan kas biyopsisinin yapılması gerekli değildir. Kas proteinlere karşı oluşan antikorları gđsteren immđnohistolojik teknikler օzellikle konjenital mđskđler distrofi ve konjenital miyopati tanısında faydalıdır. Elektron mikroskopisi anormal organeller, inklđzyonlar ve depo materyalleri ile ilgili faydalı bilgiler sağlayabilir. Konjenital mđskđler distrofi ve konjenital miyopatilerin histopatolojik օzelliklerinin benzer olması sebebiyle kesin tanı molekđl testler ile koyulur. Çağımızda genetik testlerin yaygınlaşması ve ulaşılabilirliğinin kolaylaşması neticesinde kas biyopsisi rutin gđnlđk pratikte daha nadir olarak kullanılmaktadır (94).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda hipotoni nedeniyle Ekim 2019-Ekim 2022 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde takipli olan 170 hasta belirlenip, seçilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Katılımcıların 23 parametreden oluşan olgu rapor formları poliklinik epikrizlerinden yararlanarak doldurulmuştur.

Olgularımızın protokol numarası, doğum tarihi, hipotoni tanısı alma yaşı, tarafımız nöroloji polikliniğine başvuru yaşı, cinsiyeti, var ise dismorfik özellikleri ve ek hastalıkları, gestasyonel haftası, doğum şekli, doğum kilosu, gebelik ve doğum komplikasyonlarının varlığı, yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü, yenidoğan konvülsiyonu varlığı ve ebeveynler arasında akraba evliliği olup olmadığı sorgulanmıştır.

Olgularımızın baş çevresi standart sapmaları (ss), hipotoni tipleri belirlenip, istenmiş tetkiklerinden laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntüleme raporları ve çalışılmış ise genetik inceleme ve sonuçları kayıt altına alınmıştır. Laboratuvar çalışmalarından kreatin kinaz, vitamin B12 düzeyleri taranıp, yapılmışsa metabolik testlerinden amonyak, laktat, Tandem MS, çok uzun zincirli yağ asitleri, idrar organik asitleri, idrar aminoasitleri ve plazma aminoasitleri sonuçları incelenmiştir. Olgularımızın yapılmış ise EMG raporları not edilmiştir. Olgularımızın kraniyal ve istendiye spinal manyetik rezonans görüntüleme raporları radyolojik inceleme olarak ele alınmıştır. Genetik tetkiklere başvurulduysa bu testler karyotip inceleme, array CGH, tek gen analizi (SMN vb.) ve WES olarak gruplandırılmıştır. Olgularımızın ulaşıldıysa son tanıları kayıt altına alınmıştır.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel

metodlar (ortalama, ss, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanılmıştır. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test, Fisher-Freeman-Halton exact test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



BULGULAR

Çalışma Ekim 2019-Ekim 2022 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesinde %38,2'si (n=65) kız, %61,8'i (n=105) erkek, toplam 170 olguyla yapılmıştır (Tablo 5). Çalışmaya katılanların yaşları 1 ile 132 ay arasında değişmekte olup, ortalama yaş $32,12 \pm 21,04$ ay olarak saptanmıştır. Olguların %11,2'sinin (n=19) 1 yaşın altında, %78,8'inin (n=134) 1-5 yaş arasında, %10'unun (n=17) 5 yaşın üzerinde oldukları görülmüştür.

Araştırmaya katılan olguların başvuru yaşları 1 ile 121 ay arasında değişmekte olup; ortalama başvuru yaşı $13,52 \pm 17,35$ aydır. Başvuru yaş grupları incelendiğinde ise olguların %66,5'i (n=113) 1 yaşın altında, %31,2'si (n=53) 1-5 yaş arası, %2,4'ü (n=4) 5 yaş üstündedir.

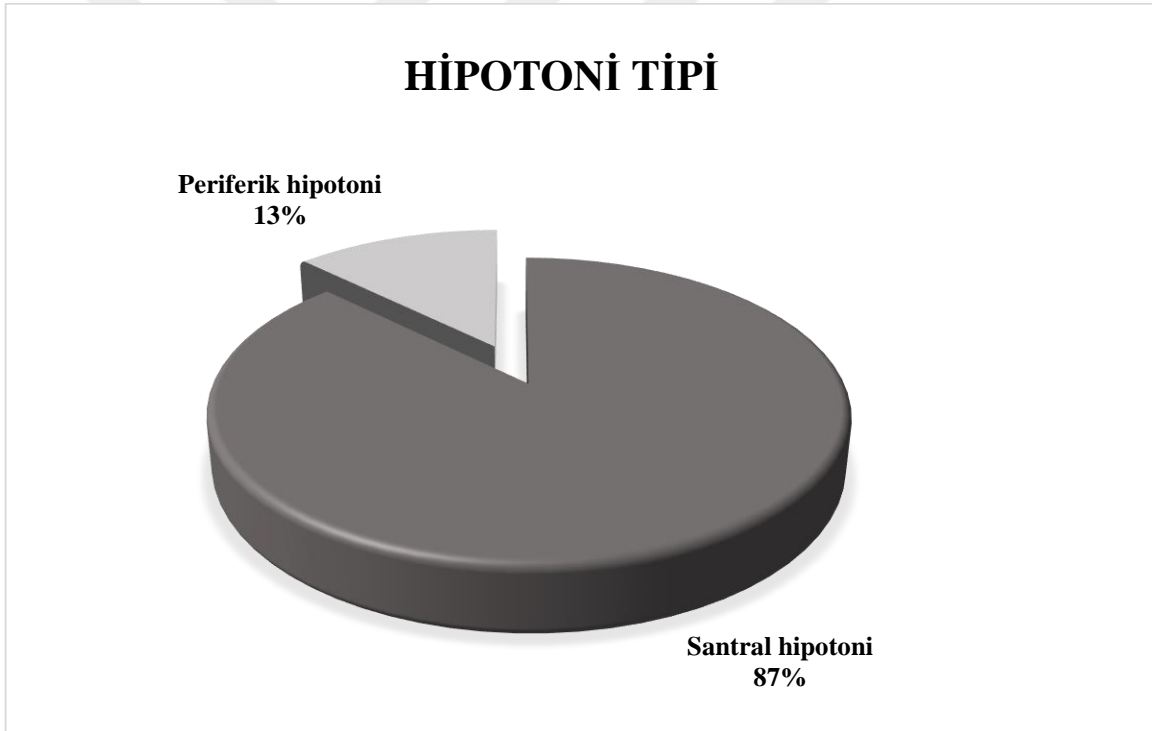
Olguların tanı alma yaşları 1 ile 124 ay arasında değişmekte olup; ortalama yaş $12,70 \pm 16,28$ aydır. Tanı alma yaş grupları incelendiğinde ise olguların %70,5'i (n=98) 1 yaşın altında, %26,6'sı (n=37) 1-5 yaş arasında, %2,9'u (n=4) 5 yaşın üzerinde tanı aldıkları görülmüştür.

Olguların %87,3'ünün (n=145) hipotoni tipleri santral iken; %12,7'sinin (n=21) periferik olduğu görülmüştür. Mikst hipotoni vakası çalışmamızda sadece dört vaka ile görülmüştür. Bu vakalar tanımlanamayan grup olarak değerlendirilmiş ancak istatistiksel analize dahil edilmemişlerdir (Şekil 2).

Tablo 5. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımları

		n (%)
Cinsiyet	Kız	65 (38,2)
	Erkek	105 (61,8)
Yaş (ay)	<i>Ort±Ss</i>	32,12±21,04
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	28 (1-132)
	<1 yaş	19 (11,2)
	1-5 yaş	134 (78,8)
	>5 yaş	17 (10,0)
Başvuru yaşı (ay)	<i>Ort±Ss</i>	13,52±17,35
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8 (1-121)
	<1 yaş	113 (66,5)
	1-5 yaş	53 (31,2)
	>5 yaş	4 (2,4)
Tanı alma yaşı (n=139)	<i>Ort±Ss</i>	12,70±16,28
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8 (1-124)
	<1 yaş	98 (70,5)
	1-5 yaş	37 (26,6)
	>5 yaş	4 (2,9)
Hipotoni tipleri	Santral	145 (87,3)
	Periferik	21 (12,7)

Araştırmaya katılan olguların %87,1'inde (n=148) ek hastalık olduğu görülmüştür. Olguların %27,6'sında (n=47) Epilepsi, %10'unda (n=17) Hidrosefali, %0,6'sında (n=1) İnfantil kore, %29,4'ünde (n=50) gelişim geriliği, %24,72sinde (n=42) Kardiyak anomali, %12,4'ünde (n=21) solunumsal hastalıklar, %12,42ünde (n=21) Gastrointestinal anomali, %3,5'inde (n=6) Endokrinolojik problemler, %13,5'inde (n=23) Genitoüriner anomali ve hastalıklar, %20'sinde (n=34) Ortopedik sorunlar, %4,7'sinde (n=8) işitme kaybı, %21,8'inde (n=37) Oftalmolojik problemler, %4,1'inde (n=7) Psikiyatrik rahatsızlıklar, %0,6'sında (n=1) Metabolik hastalıklar, %3,52inde (n=6) Karın duvar hernisi, %1,22sinde (n=2) konuşma bozukluğu, %2,4'ünde (n=4) Dermatolojik problemler, %1,8'inde (n=3) Hematolojik hastalıklar, %1,2'sinde (n=2) İmmünolojik hastalıklar olduğu görülmüştür (Tablo 6).



Şekil 2. Hipotoni tiplerinin dağılımı

Tablo 6. Ek hastalıkların dağılımları

	n (%)
Ek hastalık	
Var	148 (87,1)
Yok	22 (12,9)
<hr/>	
Epilepsi	47 (27,6)
Hidrocefali	17 (10,0)
İnfanıl kore	1 (0,6)
Gelişim geriliği	50 (29,4)
Kardiyak anomali	42 (24,7)
Solunumsal hastalıklar	21 (12,4)
Gastrointestinal anomaliler	21 (12,4)
Endokrinolojik problemler	6 (3,5)
Genitoüriner anomaliler	23 (13,5)
Ortopedik sorunlar	34 (20,0)
İşitme kaybı	8 (4,7)
Oftalmolojik problemler	37 (21,8)
Psikiyatrik rahatsızlıklar	7 (4,1)
Metabolik hastalıklar	1 (0,6)
Karın duvar hernisi	6 (3,5)
Konuşma bozukluğu	2 (1,2)
Dermatolojik problemler	4 (2,4)
Hematolojik hastalıklar	3 (1,8)
İmmünolojik hastalıklar	2 (1,2)

Tablo 7. Olgulara ilişkin özelliklerin dağılımları

		n (%)
Baş çevresi persentili	<-2 SS	65 (38,2)
	(-2 SS) - (+2 SS)	97 (57,1)
	>2 SS	8 (4,7)
Dismorfik özellik	Var	69 (40,6)
	Yok	101 (59,4)
Doğum tipi	Normal doğum	50 (29,4)
	Sezaryen doğum	120 (70,6)
Gestasyonel yaş	<37 hafta	73 (42,9)
	37-42 hafta	97 (57,1)
	>42 hafta	0 (0)
Doğum kilosu	<1500 gram	35 (20,6)
	1500-2500 gram	36 (21,2)
	2500-4000 gram	96 (56,5)
	>4000 gram	3 (1,8)
Gebelik ve doğum komplikasyonu	Var	84 (49,4)
	Yok	86 (50,6)
Küvöz bakımı	Var	108 (63,5)
	Yok	62 (36,5)
Yenidoğan konvülsiyonu	Var	32 (18,8)
	Yok	138 (81,2)
Akraba evliliği	Var	39 (22,9)
	Yok	131 (77,1)

Araştırmaya katılan olguların baş çevresi persentilleri incelendiğinde; %38,2'sinin (n=65) -2 SS altında, %57,1'inin (n=97) -2 SS ile +2 SS arasında, %4,7'sinin (n=8) +2 SS üzerinde olduğu görülmüştür. Olguların %40,6'sının (n=69) dismorfik özellikleri olduğu görülmüştür. Olguların %29,4'ünün (n=50) doğum tipi normalken; %70,6'sının (n=120) sezaryen olduğu görülmüştür.

Araştırmaya katılan olguların gestasyonel yaşları incelendiğinde; %42,92'u (n=73) 37 hafta altında, %57,1'i (n=97) 37 ile 42 hafta arasında oldukları görülmüştür. Olguların doğum kiloları incelendiğinde; %20,6'sının (n=35) 1500 gram altında, %21,2'sinin (n=36) 1500-2500 gram arasında, %56,2'sinin (n=96) 2500-4000 gram arasında ve %1,8'inin (n=3) 4000 gram üzerinde olduğu görülmüştür. Olguların %49,4'ünde (n=84) gebelik ve doğumda komplikasyon olduğu görülmüştür. Araştırmaya katılan olguların %63,5'inde (n=108) küvöz bakımı, %18,8'inde (n=32) yenidoğan konvülsiyonu, %22,9'unda (n=39) akraba evliliği olduğu görülmüştür (Tablo 7).

Tablo 8. Klinik özelliklerin dağılımları

		n (%)
Kreatinin kinaz	Normal	159 (93,5)
	Yüksek	11 (6,5)
Vitamin B12	Normal	127 (74,7)
	Düşük	4 (2,4)
	Yüksek	39 (22,9)
MRG	Normal	82 (48,2)
	Patolojik	88 (51,8)
MRG patolojik sonuçları	Hidrocefali	12 (7,1)
	Periventriküler lökomalazi	27 (15,9)
	Beyaz cevher hastalığı	1 (0,6)
	Korpus kallozum aplazi veya hipoplazisi	7 (4,1)
	Frontotemporal atrofi	6 (3,5)

	Total serebral atrofi	13 (7,6)
	Serebellar atrofi	2 (1,2)
	Pontoserebellar hipoplazi	1 (0,6)
	Kalsifikasyon	2 (1,2)
	Siringomiyeli	2 (1,2)
	Kortikal gelişimsel malformasyonlar	3 (1,8)
	Gliotik alanlar	10 (5,9)
	Serebellar vermian hipoplazisi	1 (0,6)
	Ensefalosel	1 (0,6)
EMG	Normal	9 (5,3)
	Patolojik	8 (4,7)
	Yapılmadı	153 (90,0)
Metabolik tetkikler	Normal	115 (67,6)
	Patolojik	6 (3,5)
	Yapılmadı	49 (28,8)
Genetik analiz	Var	108 (63,5)
	Yok	62 (36,5)
Karyotip	Normal	89 (52,4)
	Patolojik	8 (4,7)
	Yapılmadı	69 (40,6)
	Tetkik ediliyor	4 (2,4)
Array CGH	Normal	64 (37,6)
	Patolojik	13 (7,6)
	Yapılmadı	90 (52,9)
	Tetkik ediliyor	3 (1,8)
Tek gen	Normal	27 (15,9)
	Patolojik	8 (4,7)

	Yapılmadı	135 (79,4)
WES	Normal	10 (5,9)
	Patolojik	36 (21,2)
	Yapılmadı	115 (67,6)
	Tetkik ediliyor	9 (5,3)

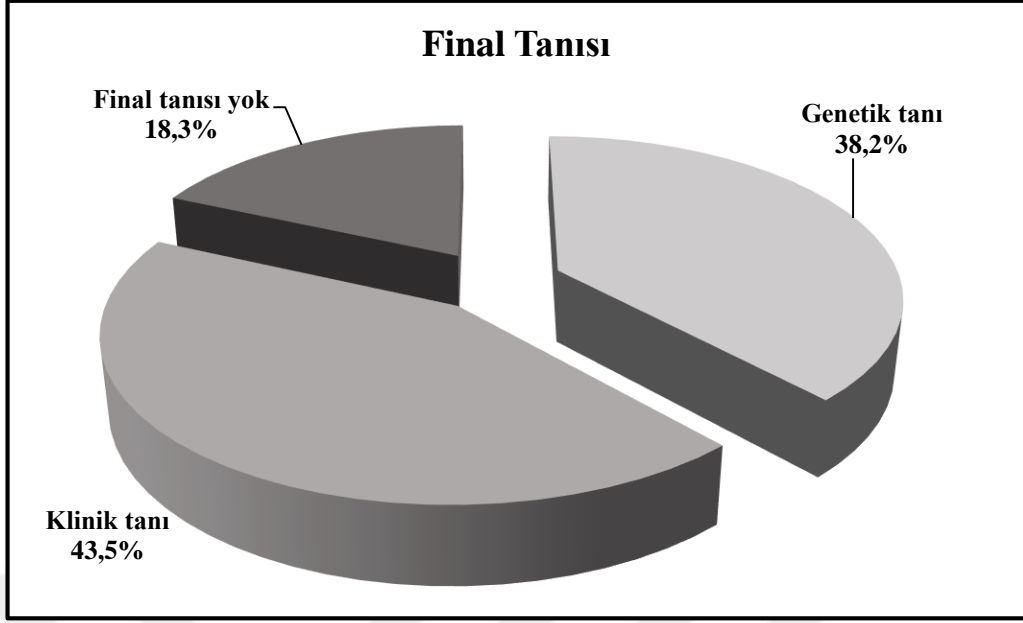
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; **EMG:** Elektromiyografi; **CGH:** Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon; **WES:** Tüm ekzom analizi.

Araştırmaya katılan olguların %93,5'inin (n=159) CK düzeylerinin normalken; %6,5'inin (n=11) yüksek olduğu görülmüştür. Olguların 74,7'sinin (n=127) vitamin B12 düzeyleri normal, %2,4'ünün (n=4) düşük ve 22,9'unun (n=39) yüksek olduğu görülmüştür.

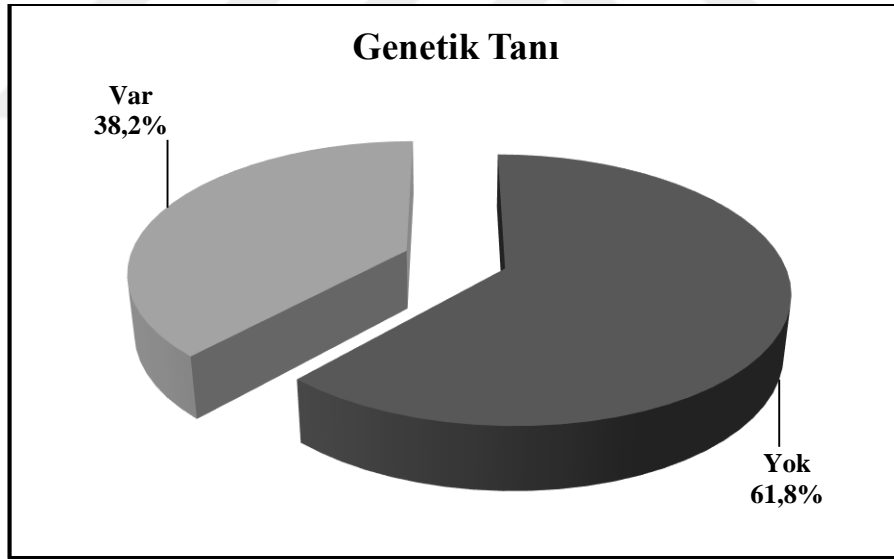
Olguların %48,2'sinin (n=82) MRG sonuçları normalken; %51,8'inin (n=88) patolojik olduğu görülmüştür. Olguların MRG patolojik sonuçları incelendiğinde; %7,1'inin (n=12) hidrosefali, %15,9'unun (n=27) periventriküler lökomalazi, %0,6'sının (n=1) beyaz cevher hastalığı, %4,1'inin (n=7) korpus kallozum aplazi veya hipoplazisi, %3,5'inin (n=6) frontotemporal atrofi, %7,6'sının (n=13) total serebral atrofi, %1,2'sinin (n=2) serebellar atrofi, %0,6'sının (n=1) pontoserebellar hipoplazi, %1,2'sinin (n=2) kalsifikasyon, %1,2'sinin (n=2) siringomiyeli, %1,8'inin (n=3) kortikal gelişimsel malformasyonlar, %5,9'unun (n=10) gliotik alanlar, %0,6'sı (n=1) serebellar vermian hipoplazisi, %0,6'sı (n=1) ensefalosel olduğu görülmüştür.

Araştırmaya katılan olguların %5,3'ünün (n=9) EMG sonuçları normal, %67,6'sının (n=115) metabolik tetkikleri normal çıkmıştır. Olguların %63,5'inde (n=108) genetik analiz yapılmış olduğu görülmüştür. Olguların %52,4'ünün (n=89) karyotip analizi, %37,6'sının (n=64) array CGH, %15,9'unun (n=27) tek gen ve %5,9'unun (n=10) WES test sonuçlarının normal olduğu görülmüştür (Tablo 8).

Araştırmaya katılan olguların %81,8'inin (n=139) final tanısının var olduğu, %1,8'inin (n=3) olmadığı görülürken; %16,5'inin (n=28) ise tetkiklerinin devam ettiği görülmektedir. Olguların final tanı türleri incelendiğinde; %38,2'si (n=65) genetik tanı, %43,5'i (n=74) klinik tanı iken; %18,3'ünün (n=31) final tanısı olmadığı görülmüştür (Şekil 3)(Tablo 9).



Şekil 3. Final tanı türlerinin dağılımı



Şekil 4. Genetik tanı dağılımı

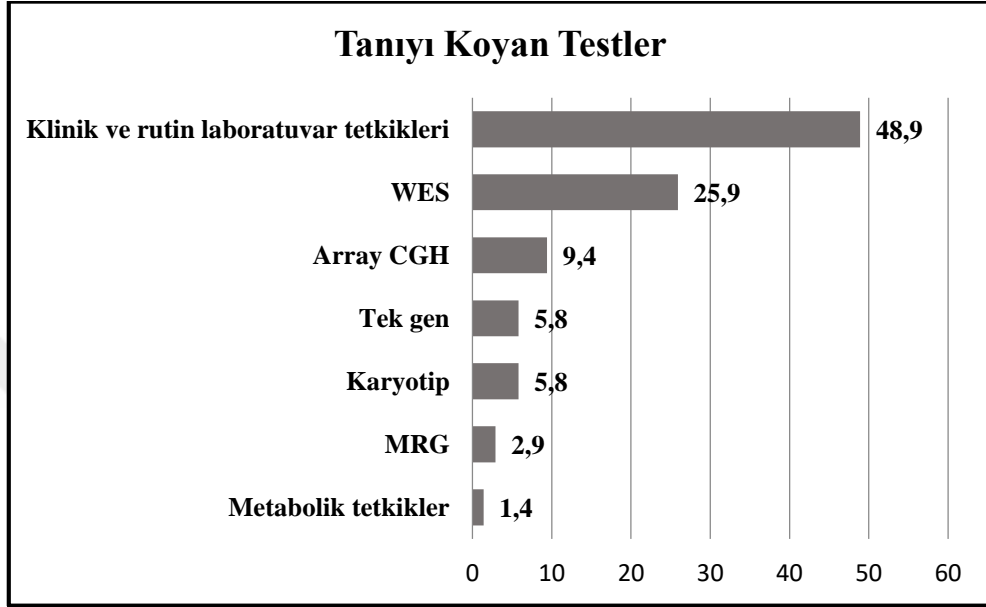
Tablo 9. Tanılara ilişkin özelliklerin dağılımları

		n (%)
Final tanısı	Var	139 (81,8)
	Yok	3 (1,8)
	Tetkikleri devam ediyor	28 (16,5)
Final tanı türü	Genetik tanı	65 (38,2)
	Klinik tabı	74 (43,5)
	Final tanısı yok	31 (18,3)
Genetik tanı	Yok	105 (61,8)
	Var	65 (38,2)
Genetik tanı türü	Monogenik	48 (73,8)
	Mikrodelesyonel	7 (10,8)
	Kromozomal	10 (15,4)
Tanıyı koyan test	Klinik ve rutin laboratuvar tetkikleri	68 (48,9)
	Metabolik tetkikler	2 (1,4)
	Karyotip analizi	8 (5,8)
	Array CGH	13 (9,4)
	Tek gen analizi	8 (5,8)
	WES	36 (25,9)
	MRG	4 (2,9)

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; **CGH:** Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon; **WES:** Tüm ekzom analizi.

Olguların %38,2'ine (n=65) genetik tanı konulmuştur; %61,8'inde (n=105) görülmemiştir (Şekil 4). Olguların genetik tanı türleri incelendiğinde; %73,8'inin (n=48) monogenik, %10,8'inin (n=7), mikrodelesyonel, %15,4'ünün (n=10) kromozomal hastalık olduğu görülmüştür.

Tanıyı koyan testler incelendiğinde; olguların %48,9'unun tanısının (n=68) klinik ve rutin laboratuvar tetkikleri, %1,4'ünün (n=2) metabolik tetkikler, %5,8'inin (n=8) karyotip analizi, %9,4'ünün (n=13) array CGH, %5,8'inin (n=8) tek gen analizi, %25,9'unun (n=36) WES, %2,9'unun (n=4) MRG ile konulduğu görülmüştür (Şekil 5).



Şekil 5. Tanı koydurucu testlerin dağılımları

Kız olguların hipotoni tipinin periferik olma oranı, erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,045$; $p<0,05$). Hipotoni tiplerine göre olguların başvuru yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). 1 yaşından küçük olan olguların hipotoni tipi santral olma oranı periferik olmasından daha yüksekken, 1-5 yaş arasındaki olguların daha düşüktür. Hipotoni tiplerine göre olguların tanı alma yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). 1 yaşından küçük olan olguların hipotoni tipinin santral olma oranı periferik olmasından daha yüksekken, 1-5 yaş arasındaki olguların daha düşüktür. Hipotoni tiplerine göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hipotoni tiplerine göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

		Hipotoni Tipleri		
		Santral (n=145)	Periferik (n=21)	<i>p</i>
Cinsiyet	Kız	50 (34,5)	12 (57,1)	<i>^a0,045*</i>
	Erkek	95 (65,5)	9 (42,9)	
Yaş (ay)	<1 yaş	17 (11,7)	1 (4,8)	<i>^b0,579</i>
	1-5 yaş	114 (78,6)	17 (81)	
	>5 yaş	14 (9,7)	3 (14,3)	
Başvuru yaşı (ay)	<1 yaş	104 (71,7)	7 (33,3)	<i>^b0,002**</i>
	1-5 yaş	38 (26,2)	13 (61,9)	
	>5 yaş	3 (2,1)	1 (4,8)	
Tanı alma yaşı (n=139)	<1 yaş	91 (77,1)	5 (27,8)	<i>^b0,001**</i>
	1-5 yaş	24 (20,3)	12 (66,7)	
	>5 yaş	3 (2,5)	1 (5,6)	

^aPearson Chi-Square Test; ^bFisher Freeman Halton Test; ** $p<0,01$; * $p<0,05$

Hipotoni tiplerine göre olguların ek hastalık varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hipotoni tipi santral olan olgularda epilepsi görülme oranı, periferik olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,012$; $p<0,05$). Hipotoni tipi periferik olan olgularda gelişim geriliği ve gastrointestinal anomali görülme oranı, santral olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,043$; $p=0,031$; $p<0,05$). Hipotoni tiplerine göre olguların diğer ek hastalık varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Hipotoni tiplerine göre olguların baş çevresi persentilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Hipotoni tipi santral olan olguların baş çevresi persentili -2 SS'den küçük olma oranı, periferik olanlardan daha yükseken; baş çevresi persentili -2 SS ile +2 SS arasında olanların daha düşüktür.

Hipotoni tipi santral olan olguların gestasyonel yaşı 37 haftanın altında olma oranı, periferik olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Hipotoni tiplerine göre olguların doğum kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Hipotoni tipi santral olan olguların doğum kilosu 1500 gram altında, 1500-2500 gram arasında ve 4000 gram üzerinde olma oranı, periferik grubundakilerden daha fazlayken; 2500-4000 gram arasında olması daha azdır.

Hipotoni tipi santral olan olguların gebelik ve doğum komplikasyonu görülme oranı, periferik grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Hipotoni tipi santral olan olguların küvöz bakımı görülme oranı, periferik grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,013$; $p<0,05$). Hipotoni tipi santral olan olguların yenidoğan konvülsiyonu görülme oranı, periferik grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,015$; $p<0,05$). Hipotoni tipi periferik olan olguların akraba evliliği görülme oranı, santral grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,024$; $p<0,05$). Hipotoni tiplerine göre olguların dismorfik özellikleri ve doğum tipleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 11. Hipotoni tiplerine göre ek hastalıkların karşılaştırılması

	Hipotoni Tipleri		<i>p</i>
	Santral (n=145)	Periferik (n=21)	
Ek hastalık			
Var	125 (86,2)	19 (90,5)	<i>^c0,743</i>
Yok	20 (13,8)	2 (9,5)	
Epilepsi	45 (31,0)	1 (4,8)	<i>^a0,012*</i>
Hidrocefali	16 (11,0)	1 (4,8)	<i>^c0,699</i>
Gelişim geriliği	38 (26,2)	10 (47,6)	<i>^a0,043*</i>
Kardiyak anomali	35 (24,1)	5 (23,8)	<i>^a0,974</i>
Solunumsal hastalıklar	15 (10,3)	5 (23,8)	<i>^c0,141</i>
Gastrointestinal anomali	15 (10,3)	6 (28,6)	<i>^c0,031*</i>
Endokrinolojik problemler	4 (2,8)	2 (9,5)	<i>^c0,167</i>
Genitoüriner anomaliler	20 (13,8)	3 (14,3)	<i>^c1,000</i>
Ortopedik sorunlar	29 (20,0)	5 (23,8)	<i>^c0,772</i>
İşitme kaybı	8 (5,5)	0 (0)	<i>^c0,598</i>
Oftalmolojik problemler	35 (24,1)	2 (9,5)	<i>^c0,167</i>
Psikiyatrik rahatsızlıklar	6 (4,1)	1 (4,8)	<i>^c1,000</i>
Karın duvar hernisi	5 (3,4)	1 (4,8)	<i>^c0,562</i>
Dermatolojik problemler	4 (2,8)	0 (0)	<i>^c1,000</i>

^aPearson Chi-Square Test; ^cFisher Exact Test; **p<0,01; *p<0,05

Tablo 12. Hipotoni tiplerine göre olgulara ilişkin özelliklerin karşılaştırılması

		Hipotoni Tipleri		<i>p</i>
		Santral (n=145)	Periferik (n=21)	
Baş çevresi persantili	<-2 SS	60 (41,4)	1 (4,8)	^b 0,001**
	(-2 SS) -(+2 SS)	79 (54,5)	18 (85,7)	
	>2 SS	6 (4,1)	2 (9,5)	
Dismorfik özellik	Var	59 (40,7)	10 (47,6)	^a 0,547
	Yok	86 (59,3)	11 (52,4)	
Doğum tipi	Normal doğum	39 (26,9)	10 (47,6)	^a 0,052
	Sezaryen doğum	106 (73,1)	11 (52,4)	
Gestasyonel yaş	<37 hafta	69 (47,6)	2 (9,5)	^a 0,001**
	37-42 hafta	76 (52,4)	19 (90,5)	
Doğum kilosu	<1500 gram	35 (24,1)	0 (0)	^b 0,001**
	1500-2500 gram	35 (24,1)	0 (0)	
	2500-4000 gram	72 (49,7)	21 (100)	
	>4000 gram	3 (2,1)	0 (0)	
Gebelik ve doğum komplikasyonu	Var	78 (53,8)	3 (14,3)	^a 0,001**
	Yok	67 (46,2)	18 (85,7)	
Küvöz bakımı	Var	96 (66,2)	8 (38,1)	^a 0,013*
	Yok	49 (33,8)	13 (61,9)	
Yenidoğan konvülsiyonu	Var	32 (22,1)	0 (0)	^c 0,015*
	Yok	113 (77,9)	21 (100)	
Akraba evliliği	Var	28 (19,3)	9 (42,9)	^c 0,024*
	Yok	117 (80,7)	12 (57,1)	

^aPearson Chi-Square Test; ^bFisher Freeman Halton Test; ^cFisher Exact Test, ***p*<0,01; **p*<0,05.

Tablo 13. Hipotoni tiplerine göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Hipotoni Tipleri		p
		Santral (n=145)	Periferik (n=21)	
Kreatinin kinaz	Normal	137 (94,5)	19 (90,5)	^c 0,617
	Yüksek	8 (5,5)	2 (9,5)	
Vitamin B12	Normal	107 (73,8)	17 (81,0)	^b 0,317
	Düşük	3 (2,1)	1 (4,8)	
	Yüksek	35 (24,1)	3 (14,3)	
MRG	Normal	64 (44,1)	15 (71,4)	^a 0,019*
	Patolojik	81 (55,9)	6 (28,6)	
EMG	Normal	3 (2,1)	5 (23,8)	^b 0,001**
	Patolojik	1 (0,7)	7 (33,3)	
	Yapılmadı	141 (97,2)	9 (42,9)	
Metabolik tetkikler	Normal	98 (67,6)	14 (66,7)	^b 0,914
	Patolojik	5 (3,4)	1 (4,8)	
	Yapılmadı	42 (29)	6 (28,6)	
Genetik analiz	Var	83 (57,2)	21 (100)	^a 0,001**
	Yok	62 (42,8)	0 (0)	
Karyotip	Normal	72 (49,7)	14 (66,7)	^b 0,574
	Patolojik	8 (5,5)	0 (0)	
	Yapılmadı	62 (42,8)	7 (33,3)	
	Tetkik ediliyor	3 (2,1)	0 (0)	
Array CGH	Normal	51 (35,2)	12 (57,1)	^b 0,143
	Patolojik	10 (6,9)	2 (9,5)	
	Yapılmadı	82 (56,6)	7 (33,3)	
	Tetkik ediliyor	2 (1,4)	0 (0)	
Tek gen	Normal	16 (11)	9 (42,9)	^b 0,001**

	Patolojik	2 (1,4)	6 (28,6)	
	Yapılmadı	127 (87,6)	6 (28,6)	
WES	Normal	8 (5,5)	2 (9,5)	^b0,008**
	Patolojik	25 (17,2)	10 (47,6)	
	Yapılmadı	104 (71,7)	8 (38,1)	
	Tetkik ediliyor	8 (5,5)	1 (4,8)	

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; **EMG:** Elektromyografi; **CGH:** Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon; **WES:** Tüm ekzom analizi.

^aPearson Chi-Square Test; ^bFisher Freeman Halton Test; ^cFisher Exact Test, **p<0,01; *p<0,05.

Tablo 14. Hipotoni tiplerine göre final tanıları ve genetik tanıların karşılaştırılması

		Hipotoni Tipleri		p
		Santral (n=145)	Periferik (n=21)	
Final tanısı	Var	118 (81,4)	18 (85,7)	^b0,333
	Yok	2 (1,4)	1 (4,8)	
	Tetkikleri devam ediyor	25 (17,2)	2 (9,5)	
Final tanı türü	Genetik tanı	45 (31,0)	18 (85,7)	^b0,001**
	Klinik tanı	73 (50,3)	0 (0)	
	Final tanısı yok	27 (18,6)	3 (14,3)	
Genetik tanı	Yok	100 (69,0)	3 (14,3)	^a0,001**
	Var	45 (31,0)	18 (85,7)	
Genetik tanı türü (n=65)	Monogenik	30 (66,7)	16 (88,9)	^b0,074
	Mikrodelesyonel	5 (11,1)	2 (11,1)	
	Kromozomal	10 (22,2)	0 (0)	

^aPearson Chi-Square Test; ^bFisher Freeman Halton Test, **p<0,01

Hipotoni tipi periferik olan olguların MRG sonucunun normal olma oranı, santral grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,019$; $p<0,05$). Hipotoni tiplerine göre olguların EMG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Periferik grubundaki olguların EMG sonuçları normal ve patolojik olma oranı, santral grubundakilerden daha fazlayken; EMG yapılmama oranı daha azdır.

Hipotoni tipi periferik olan olgulara genetik analiz yapılma oranı, santral grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Hipotoni tiplerine göre olguların tek gen sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Periferik hipotoni grubundaki olguların tek gen sonuçları normal ve patolojik olma oranı, santral hipotoni grubundakilerden daha fazlayken; tek gen yapılmama oranı daha azdır. Hipotoni tiplerine göre olguların WES sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Periferik hipotoni grubundaki olguların WES sonuçları patolojik olma oranı, santral grubundakilerden daha fazlayken; WES yapılmama oranı daha azdır. Hipotoni tiplerine göre olguların CK, vitamin B12, metabolik tetkikler, karyotip ve array CGH sonuçları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 13).

Hipotoni tiplerine göre olguların final tanı türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Hipotoni tipi periferik olan olguların final tanısının genetik olma oranı, santral grubundakilerden daha fazlayken; klinik ve tanı almama oranı daha azdır. Hipotoni tipi periferik olan olguların genetik tanı var olması, santral grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Hipotoni tiplerine göre olguların final tanıları ve genetik tanı türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 15. Genetik tanı varlığına göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

		Genetik Tanı		<i>p</i>
		Yok (n=105)	Var (n=65)	
Cinsiyet	Kız	41 (39,0)	24 (36,9)	^a 0,782
	Erkek	64 (61,0)	41 (63,1)	
Yaş (ay)	<1 yaş	13 (12,4)	6 (9,2)	^b 0,185
	1-5 yaş	85 (81)	49 (75,4)	
	>5 yaş	7 (6,7)	10 (15,4)	
Başvuru yaşı (ay)	<1 yaş	84 (80,0)	29 (44,6)	^b 0,001**
	1-5 yaş	20 (19,0)	33 (50,8)	
	>5 yaş	1 (1,0)	3 (4,6)	
Tanı alma yaşı (n=139)	<1 yaş	69 (93,2)	29 (44,6)	^b 0,001**
	1-5 yaş	5 (6,8)	32 (49,2)	
	>5 yaş	0 (0)	4 (6,2)	

^aPearson Chi-Square Test; ^bFisher Freeman Halton Test, **p<0,01

Genetik tanı varlığına göre olguların başvuru yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Genetik tanı var olan olguların başvuru yaşları 1 ile 5 yaş arasında olma oranı, genetik tanısı olmayanlardan daha fazlayken; 1 yaşın altında olma oranı daha azdır. Genetik tanı varlığına göre olguların tanı alma yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Genetik tanı var olan olguların tanı alma yaşı 1 ile 5 yaş arasında olma oranı, genetik tanısı olmayanlardan daha fazlayken; 1 yaşın altında olma oranı daha azdır. Genetik tanı varlığına göre olguların cinsiyetleri ve yaşları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 16. Genetik tanı varlığına göre ek hastalıkların karşılaştırılması

	Genetik Tanı		<i>p</i>
	Yok (n=105)	Var (n=65)	
Ek hastalık			
Var	88 (83,8)	60 (92,3)	^a 0,109
Yok	17 (16,2)	5 (7,7)	
Epilepsi	31 (29,5)	16 (24,6)	^a 0,487
Hidrocefali	12 (11,4)	5 (7,7)	^a 0,430
Gelişim geriliği	26 (24,8)	24 (36,9)	^a 0,091
Kardiyak anomali	24 (22,9)	18 (27,7)	^a 0,478
Solunumsal hastalıklar	9 (8,6)	12 (18,5)	^a 0,057
Gastrointestinal anomali	10 (9,5)	11 (16,9)	^a 0,154
Endokrinolojik problemler	2 (1,9)	4 (6,2)	^c 0,204
Genitoüriner anomaliler	11 (10,5)	12 (18,5)	^a 0,139
Ortopedik sorunlar	20 (19,0)	14 (21,5)	^a 0,693
İşitme kaybı	2 (1,9)	6 (9,2)	^c 0,055
Oftalmolojik problemler	31 (29,5)	6 (9,2)	^a 0,002**
Psikiyatrik rahatsızlıklar	2 (1,9)	5 (7,7)	^c 0,108
Karın duvar hernisi	3 (2,9)	3 (4,6)	^c 0,676
Dermatolojik problemler	2 (1,9)	2 (3,1)	^c 0,637

^aPearson Chi-Square Test; ^cFisher Exact Test, **p<0,01

Tablo 17. Genetik tanı varlığına göre olgulara ilişkin özelliklerin karşılaştırılması

		Genetik Tanı		<i>p</i>
		Yok (n=105)	Var (n=65)	
Baş çevresi persantili	<-2 SS	36 (34,3)	29 (44,6)	^b 0,425
	(-2SS) - (+2SS)	64 (61,0)	33 (50,8)	
	>2SS	5 (4,8)	3 (4,6)	
Dismorfik özellik	Var	31 (29,5)	38 (58,5)	^a 0,001* *
	Yok	74 (70,5)	27 (41,5)	
Doğum tipi	Normal doğum	26 (24,8)	24 (36,9)	^a 0,091
	Sezaryen doğum	79 (75,2)	41 (63,1)	
Gestasyonel yaş	<37 hafta	53 (50,5)	20 (30,8)	^a 0,012*
	37-42 hafta	52 (49,5)	45 (69,2)	
Doğum kilosu	<1500 gram	30 (28,6)	5 (7,7)	^b 0,001* *
	1500-2500 gram	27 (25,7)	9 (13,8)	
	2500-4000gram	45 (42,9)	51 (78,5)	
	>4000 gram	3 (2,9)	0 (0)	
Gebelik ve doğum komplikasyonu	Var	61 (58,1)	23 (35,4)	^a 0,004* *
	Yok	44 (41,9)	42 (64,6)	
Küvöz bakımı	Var	76 (72,4)	32 (49,2)	^a 0,002* *
	Yok	29 (27,6)	33 (50,8)	
Yenidoğan konvülsiyonu	Var	28 (26,7)	4 (6,2)	^a 0,001* *
	Yok	77 (73,3)	61 (93,8)	
Akraba evliliği	Var	20 (19,0)	19 (29,2)	^a 0,125
	Yok	85 (81,0)	46 (70,8)	

^aPearson Chi-Square Test; ^bFisher Freeman Halton Test, **p<0,01; *p<0,05.

Genetik tanı varlığına göre olguların ek hastalık varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Genetik tanısı var olan olgularda oftalmolojik problemler görülme oranı, genetik tanısı olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). Genetik tanı varlığına göre olguların diğer ek hastalık varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16).

Genetik tanı var olan olguların dismorfik özellik görülme oranı, genetik tanı olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Genetik tanı var olan olguların gestasyonel yaşı 37 ile 42 hafta arasında olma oranı, genetik tanı olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,012$; $p<0,05$). Genetik tanı varlığına göre olguların doğum kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Genetik tanısı olan olguların doğum kiloları 2500 ile 4000 gram arasında olma oranı, genetik tanısı olmayanlardan daha fazlayken; 1500 gram altında ve 4000 gram üstünde olma oranı daha azdır.

Genetik tanı var olmayan olgularda gebelik ve doğum komplikasyonu görülme oranı, genetik tanı olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$). Genetik tanı var olmayan olgularda küvöz bakımı olma oranı, genetik tanı olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). Genetik tanı var olmayan olgularda yenidoğan konvülsiyonu görülme oranı, genetik tanı olanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Genetik tanı varlığına göre olguların baş çevresi persantili, doğum tipleri ve akraba evliliği olma durumları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 17).

Genetik tanı var olan olguların MRG sonuçları normal olma oranı, genetik tanısı olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Genetik tanı varlığına göre olguların EMG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,005$; $p<0,01$). Genetik tanı var olan olguların EMG sonucu patolojik olma oranı, genetik tanısı olmayanlardan daha fazlayken; EMG yapılmama oranı daha azdır. Genetik tanı varlığına göre olguların metabolik tetkik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,005$; $p<0,01$). Genetik tanı var olan olgulara metabolik tetkik yapılmama oranı, genetik tanısı olmayanlardan daha fazlayken; metabolik tetkik sonuçları normal olma oranı daha azdır (Tablo 18).

Tablo 18. Genetik tanı varlığına göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Genetik Tanı		p
		Yok (n=105)	Var (n=65)	
Kreatinin kinaz	Normal	99 (94,3)	60 (92,3)	^c 0,750
	Yüksek	6 (5,7)	5 (7,7)	
Vitamin B12	Normal	79 (75,2)	48 (73,8)	^b 0,896
	Düşük	2 (1,9)	2 (3,1)	
	Yüksek	24 (22,9)	15 (23,1)	
MRG	Normal	35 (33,3)	47 (72,3)	^b 0,001**
	Patolojik	70 (66,7)	18 (27,7)	
EMG	Normal	4 (3,8)	5 (7,7)	^b 0,005**
	Patolojik	1 (1,0)	7 (10,8)	
	Yapılmadı	100 (95,2)	53 (81,5)	
Metabolik tetkikler	Normal	89 (84,8)	26 (40,0)	^b 0,001**
	Patolojik	2 (1,9)	4 (6,2)	
	Yapılmadı	14 (13,3)	35 (53,8)	
Genetik analiz	Var	43 (41,0)	65 (100)	^a 0,001**
	Yok	62 (59,0)	0 (0)	
Karyotip	Normal	38 (36,2)	51 (78,5)	^b 0,001**
	Patolojik	0 (0)	8 (12,3)	
	Yapılmadı	63 (60,0)	6 (9,2)	
	Tetkik ediliyor	4 (3,8)	0 (0)	
Array CGH	Normal	27 (25,7)	37 (56,9)	^b 0,001**
	Patolojik	0 (0)	13 (20,0)	
	Yapılmadı	75 (71,4)	15 (23,1)	

	Tetkik ediliyor	3 (2,9)	0 (0)	
Tek gen	Normal	16 (15,2)	11 (16,9)	<i>^b0,001**</i>
	Patolojik	0 (0)	8 (12,3)	
	Yapılmadı	89 (84,8)	46 (70,8)	
WES	Normal	10 (9,5)	0 (0)	<i>^b0,001**</i>
	Patolojik	0 (0)	36 (55,4)	
	Yapılmadı	86 (81,9)	29 (44,6)	
	Tetkik ediliyor	9 (8,6)	0 (0)	

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; **EMG:** Elektromyografi; **CGH:** Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon; **WES:** Tüm ekzom analizi.

^aPearson Chi-Square Test; ^bFisher Freeman Halton Test; ^cFisher Exact Test, **p<0,01; *p<0,05

Genetik tanı varlığına göre olguların karyotip sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Genetik tanısı var olan olguların karyotip sonuçları normal ve patolojik olma oranı, genetik tanısı olmayanlardan daha yükseken; karyotip testi yapılmama ve tetkiklerin devam etme oranı daha düşüktür. Genetik tanı varlığına göre olguların array CGH sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Genetik tanısı var olan olguların array CGH sonuçları normal ve patolojik olma oranı, genetik tanısı olmayanlardan daha yükseken; array CGH testi yapılmama ve tetkiklerin devam etme oranı daha düşüktür. Genetik tanı varlığına göre olguların tek gen sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Genetik tanısı var olan olguların tek gen sonuçları patolojik olma oranı, genetik tanısı olmayanlardan daha yükseken; tek gen testi yapılmama oranı daha düşüktür. Genetik tanı varlığına göre olguların WES sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Genetik tanısı var olan olguların WES sonuçları patolojik olma oranı, genetik tanısı olmayanlardan daha yükseken; WES sonucu normal, WES testi yapılmama ve tetkiklerin devam etme oranı daha düşüktür. Genetik tanı varlığına göre olguların CK ve vitamin değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 18).

Tablo 19. Genetik tanı türlerine göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

		Genetik Türleri			^b <i>p</i>
		Monogenik (n=48)	Mikro delesyonel (n=7)	Kromozomal (n=10)	
Cinsiyet	Kız	18 (37,5)	3 (42,9)	3 (30,0)	0,842
	Erkek	30 (62,5)	4 (57,1)	7 (70,0)	
Yaş (ay)	<1 yaş	4 (8,3)	0 (0)	2 (20,0)	0,056
	1-5 yaş	39 (81,3)	6 (85,7)	4 (40,0)	
	>5 yaş	5 (10,4)	1 (14,3)	4 (40,0)	
Başvuru yaşı (ay)	<1 yaş	22 (45,8)	2 (28,6)	5 (50,0)	0,843
	1-5 yaş	23 (47,9)	5 (71,4)	5 (50,0)	
	>5 yaş	3 (6,3)	0 (0)	0 (0,0)	
Tanı alma yaşı	<1 yaş	19 (39,6)	2 (28,6)	8 (80,0)	0,052
	1-5 yaş	26 (54,2)	5 (71,4)	1 (10,0)	
	>5 yaş	3 (6,3)	0 (0)	1 (10,0)	

^bFisher Freeman Halton Test

Genetik türlerine göre olguların cinsiyetleri, yaşları, başvuru yaşları ve tanı alma yaşları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 20. Genetik tanı türlerine göre ek hastalıkların karşılaştırılması

	Genetik Türleri			^b p
	Monogenik (n=48)	Mikro delesyonel (n=7)	Kromozomal (n=10)	
Ek hastalık				
Var	44 (91,7)	7 (100)	9 (90,0)	1,000
Yok	4 (8,3)	0 (0)	1 (10,0)	
Epilepsi	10 (20,8)	2 (28,6)	4 (40,0)	0,408
Hidrosefali	4 (8,3)	0 (0)	1 (10,0)	1,000
Gelişim geriliği	16 (33,3)	4 (57,1)	4 (40,0)	0,453
Kardiyak anomali	12 (25)	2 (28,6)	4 (40,0)	0,657
Solunumsal hastalıklar	8 (16,7)	0 (0)	4 (40,0)	0,112
Gastrointestinal anomali	7 (14,6)	1 (14,3)	3 (30,0)	0,414
Endokrinolojik problemler	3 (6,3)	0 (0)	1 (10,0)	0,715
Genitoüriner anomaliler	10 (20,8)	1 (14,3)	1 (10,0)	0,873
Ortopedik sorunlar	10 (20,8)	4 (57,1)	0 (0)	0,013*
İşitme kaybı	5 (10,4)	0 (0)	1 (10,0)	1,000
Oftalmolojik problemler	5 (10,4)	0 (0)	1 (10,0)	1,000
Psikiyatrik rahatsızlıklar	2 (4,2)	2 (28,6)	1 (10,0)	0,062
Karın duvar hernisi	2 (4,2)	1 (14,3)	0 (0)	0,352
Dermatolojik problemler	2 (4,2)	0 (0)	0 (0)	1,000

^bFisher Freeman Halton Test, *p<0,05

Tablo 21. Genetik tanı türlerine göre olgulara ilişkin özelliklerin karşılaştırılması

		Genetik Türleri			<i>^bp</i>
		Monogenik (n=48)	Mikro delesyonel (n=7)	Kromozomal (n=10)	
Baş çevresi persantili	<-2SS	16 (33,3)	5 (71,4)	8 (80,0)	0,053
	(-2SS)-(+2SS)	29 (60,4)	2 (28,6)	2 (20,0)	
	>2sd	3 (6,3)	0 (0)	0 (0)	
Dismorfik özellik	Var	24 (50)	4 (57,1)	10 (100)	0,007**
	Yok	24 (50)	3 (42,9)	0 (0)	
Doğum tipi	Normal doğum	18 (37,5)	4 (57,1)	2 (20,0)	0,295
	Sezaryen doğum	30 (62,5)	3 (42,9)	8 (80,0)	
Gestasyonel yaş	<37 hafta	13 (27,1)	2 (28,6)	5 (50,0)	0,394
	37-42 hafta	35 (72,9)	5 (71,4)	5 (50,0)	
Doğum kilosu	<1500 gram	4 (8,3)	0 (0)	1 (10,0)	0,100
	1500-2500gram	5 (10,4)	0 (0)	4 (40,0)	
	2500-4000gram	39 (81,3)	7 (100)	5 (50,0)	
	>4000 gram	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)	
Gebelik ve doğum komplikasyonu	Var	15 (31,3)	2 (28,6)	6 (60,0)	0,235
	Yok	33 (68,8)	5 (71,4)	4 (40,0)	
Küvöz bakımı	Var	24 (50)	2 (28,6)	6 (60,0)	0,515
	Yok	24 (50)	5 (71,4)	4 (40,0)	
Yenidoğan konvülsiyonu	Var	3 (6,3)	0 (0)	1 (10,0)	0,712
	Yok	45 (93,8)	7 (100)	9 (90,0)	
Akraba evliliği	Var	16 (33,3)	3 (42,9)	0 (0)	0,062
	Yok	32 (66,7)	4 (57,1)	10 (100)	

^bFisher Freeman Halton Test, **p<0,01

Genetik türlerine göre olgularda ek hastalık görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Genetik türlerine göre olguların ortopedik sorunların görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,013$; $p<0,05$). Mikrodelesyonel gruptaki olgularda ortopedik sorunların görülme oranı, monogenik grubundakilerden daha fazladır. Kromozomal grubundaki olgularda ortopedik sorunların görülme oranı, monogenik ve mikrodelesyonel grubundakilerden daha azdır. Genetik türlerine göre olgularda diğer ek hastalıkların görülme durumları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 20).

Genetik türlerine göre olguların dismorfik özellik görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,007$; $p<0,01$). Kromozomal tanı grubundaki olgularda dismorfik özellik görülme oranı, monogenik ve mikrodelesyonel tanı grubundakilerden daha fazladır. Genetik türlerine göre olguların baş çevresi persantili, doğum tipleri, gestasyonel yaşları, doğum kiloları, gebelik ve doğum komplikasyonu olma durumları, küvöz bakımları, yeni doğan konvülsiyonu olma durumları ve akraba evliliği olma durumları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 21).

Genetik türlerine göre olguların metabolik tetkikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). Kromozomal grubundaki olguların metabolik tetkik sonuçları normal ve patolojik olma oranı, monogenik ve mikrodelesyonel grubundakilerden daha azdır. Monogenik grubundakilerin metabolik tetkik yapılamama oranı, mikrodelesyon ve kromozomal grubundakilerden daha azdır.

Genetik türlerine göre olguların karyotip sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Kromozomal grubundakilerin karyotip sonuçları normal olma oranı monogenik ve mikrodelesyonel grubundakilerden daha azken; patolojik olma oranı daha fazladır. Monogenik grubundakilere karyotip yapılamama oranı, mikrodelesyon ve kromozomal grubundakilerin daha fazladır.

Genetik türlerine göre olguların Array CGH sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Monogenik grubundakilerin array CGH sonuçları normal olma oranı, mikrodelesyonel ve kromozomal grubundakilerin daha fazladır. Mikrodelesyonel grubundakilerin array CGH sonuçları patolojik olma oranı, monogenik ve kromozomal grubundakilerden daha yüksektir. Kromozomal grubundakilerin array CGH yapılmama oranı, monogenik ve mikrodelesyonel grubundakilerden daha yüksektir.

Tablo 22. Genetik tanı türlerine göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Genetik Türleri			<i>^bp</i>
		Monogenik (n=48)	Mikro delesyonel (n=7)	Kromozomal (n=10)	
Kreatinin kinaz	Normal	44 (91,7)	7 (100)	9 (90,0)	1,000
	Yüksek	4 (8,3)	0 (0)	1 (10,0)	
Vitamin B12	Normal	35 (72,9)	4 (57,1)	9 (90,0)	0,599
	Düşük	2 (4,2)	0 (0)	0 (0)	
	Yüksek	11 (22,9)	3 (42,9)	1 (10,0)	
MRG	Normal	35 (72,9)	4 (57,1)	8 (80,0)	0,602
	Patolojik	13 (27,1)	3 (42,9)	2 (20,0)	
EMG	Normal	4 (8,3)	0 (0)	1 (10,0)	0,685
	Patolojik	7 (14,6)	0 (0)	0 (0)	
	Yapılmadı	37 (77,1)	7 (100)	9 (90,0)	
Metabolik tetkikler	Normal	25 (52,1)	1 (14,3)	0 (0,0)	0,002**
	Patolojik	4 (8,3)	0 (0)	0 (0,0)	
	Yapılmadı	19 (39,6)	6 (85,7)	10 (100)	
Genetik analiz	Var	48 (100)	7 (100)	10 (100)	-
	Yok	-	-	-	
Karyotip	Normal	42 (87,5)	7 (100)	2 (20,0)	0,001**
	Patolojik	0 (0)	0 (0)	8 (80,0)	
	Yapılmadı	6 (12,5)	0 (0)	0 (0,0)	
	Tetkik ediliyor	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)	
Array CGH	Normal	37 (77,1)	0 (0)	0 (0,0)	0,001**
	Patolojik	5 (10,4)	6 (85,7)	2 (20,0)	
	Yapılmadı	6 (12,5)	1 (14,3)	8 (80,0)	
	Tetkik ediliyor	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Tek gen	Normal	10 (20,8)	1 (14,3)	0 (0)	0,287
	Patolojik	7 (14,6)	1 (14,3)	0 (0)	
	Yapılmadı	31 (64,6)	5 (71,4)	10 (100)	
WES	Normal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,001**
	Patolojik	36 (75,0)	0 (0)	0 (0)	
	Yapılmadı	12 (25,0)	7 (100)	10 (100)	
	Tetkik ediliyor	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; **EMG:** Elektromyografi; **CGH:** Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon; **WES:** Tüm ekzom analizi.

^bFisher Freeman Halton Test, **p<0,01

Genetik türlerine göre olguların WES sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Monogenik grubundakilerin WES sonuçları patolojik olma oranı, mikrodelsiyonel ve kromozomal grubundakilerin daha fazlayken, WES testi yapılmama oranı daha azdır. Genetik türlerine göre olguların CK, vitamin, MRG, EMG ve tek gen test sonuçları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 23. Monogenik tanı alan hastaların genetik bulguları

	GEN	ZİGOSİTE	VARYANT	KALITIM	İLİŞKİLİ HASTALIK
1	COL5A1	HETEROZİGOT	NM_001278074.1:c.3852+2T>C	OD	EHLER DANLOS SEND. TİP 1 OMIM:130000
2	GCDH	HOMOZİGOT	Chr19:NM_000159.3:c.1204C>T	OR	GLUTARİK ASİDÜRİ TİP 1 OMIM:231670
3	GJB2	HETEROZİGOT	NM_004004.6:c.35delG	OD	SAĞIRLIK, OTOZOMAL DOMİNANT 3A OMIM:601544
4	SYNE2	HETEROZİGOT	NM_182914.3:c.5284G>T	OD	EMERY-DREİFUSS TİP 5 OMIM:612999
5	Xq28	HETEROZİGOT	arr(GRCh38)Xq28(153438774_154121747)x2	X'E BAĞLI RESESİF	MECP2 DUPLİKASYON

					SENDROMU OMIM:300260
6	SET	HETEROZİGOT	NM_003011.4:c.1A>T	OD	BİLİŞSEL GELİŞİMSEL HASTALIK OTOZOMAL DOMİNANT 58 OMIM:618106
7	SELENON	HETEROZİGOT	NM_020451.3:c.1421A>C	OR/OD	RİJİT OMURGA SENDROMU OMIM:602771
8	ZEB2	HETEROZİGOT	NM_014795.4:c.1046del	OD	MOVAT WILSON SENDROMU OMIM:235730
9	BCAP31	HEMİZİGOT	NM_001139441.1:c.627de IT	X'E BAĞLI RESESİF	SAĞIRLIK DİSTONİ SANTRAL HİPOMİYELİNİZASYO N SENDROMU OMIM:300475
10	AMT	HOMOZİGOT	NM_000481.3:c.878- IG>A	OR	NONKETOTİK HİPERGLİSİNEMİ OMIM:605899
11	KMT2A	HETEROZİGOT	NM_001197104.1:c.4575 G>A(p.Trp1525Ter)	OD	WIEDEMANN- STEİNER SENDROMU OMIM:605130
12	AARS1	HOMOZİGOT	c.704A>G (p.K235R)	OD	CHARCOT-MARİE- TOOTH SENDROMU TİP2N OMIM:613287
13	GAA	HETEROZİGOT	c.2303C>T (p.P768L)	OR	POMPE HASTALIĞI OMIM:232300
14	POMC	HOMOZİGOT	c.304C>T (p.Q102*)	OR	POMC EKSİKLİĞİNE BAĞLI KIZIL SAÇ, ADRENAL YETMEZLİK, OBEZİTE OMIM:609734
15	ERCC2	HOMOZİGOT	NM_000400.4:c.2164C>T (p.Arg722Trp, rs121913026)	OR	TRİKOTİYODİSTROFİ OMIM:601675
16	CLCN7	HETEROZİGOT	CHR16:NM_001114331.3 :c.1259dupG (p.S421fs*155)	OD	OSTEOPETROZİS OTOZOMAL DOMİNANT 2 OMIM:166600
17	FGFR3	HETEROZİGOT	NM_001163213.1:c.1144 G>A (p.Gly382Arg)	OD	AKONDROPLAZİ OMIM:100800
18	HARS1	HETEROZİGOT	CHR5:NM_001258040.3:c .112C>T (p.L38F)	OD	CHARCOT-MARİE- TOOTH SEND. TİP2W OMIM:616625

19	GNE	HETEROZİGOT	CHR9:NM_001128227.3:c.2179G>A (p.Val727Met),	OD	SYALÜRİ OMIM:269621
20	ARID1A	HETEROZİGOT	CHR1:NM_006015.6:c.2345A>C (p.H782P)	OD	COFFİN SİRİS SENDROMU 2 OMIM:614607
21	DOCK6	BİRLEŞİK HETEROZİGOT	NM_020812.4:c3517C>T (p.R1173W) ve NM_020812.4:c.6004G>T (p.E2002*)	OR	ADAMS OLİVER SENDROMU 2 OMIM:614219
22	MORC2	HETEROZİGOT	CHR22:NM_014941.3:c.2621C>T (p.A874V)	OD	CHARCOT-MARİE- TOOTH SEND. TİP 2Z OMIM:616688
23	SLC17A8	HETEROZİGOT	c.842A>G (p.N281S)	OD	İŞİTME KAYBI OD TİP 25 SENDROMU OMIM:605583
24	SLC17A8	HETEROZİGOT	c.842A>G (p.N281S)	OD	İŞİTME KAYBI OD TİP 25 SENDROMU OMIM:605583
25	CEP290	HOMOZİGOT	CHR12:NM_025114.4:c.3176delT (p.I1059fs*6)	OR	LEBERİN KONJENİTAL KÖRLÜĞÜ 10 OMIM:611755
26	ARID1B	HETEROZİGOT	c.6700_6701delCT (p.Leu2234Glyfs*7)	OD	COFFİN SİRİS SENDROMU OMIM:135900
27	ARID1B	HETEROZİGOT	CHR6:NM_001374820.1:c.2316dupC (p.T773fs*73)	OD	COFFİN SİRİS SENDROMU TİP 1 OMIM:135900
28	ZNF462	HETEROZİGOT	CHR9:NM_021224.6:c.3163G>A (p.Glu1055Lys)	OD	WEİSS-KRUSZKA SENDROMU OMIM:618619
29	KCNMA1	HETEROZİGOT	Chr10:NM_001161352.2:c.2116A>T (p.Met706Leu),	OD	LİANG-WANG SENDROMU OMIM:618729
30	SPARC	HOMOZİGOT	CHR5:NM_003118.4:c.57+1G>T	OR	OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TİP 17 OMIM:616507
31	MECP2	HETEROZİGOT	c.799C>T (p.R267*)	X'E BAĞLI DOMİNA NT	RETT SENDROMU OMIM:312750
32	THOC6	HOMOZİGOT	CHR16:NM_024339.5:c.299G>A (p.Trp100Ter)	OR	BEAULİEU- BOYCOTT-INNES SENDROMU OMIM:613680
33	GRIA2	HETEROZİGOT	NM_000826.6:c.1382A>T	OD	KONUŞMA BOZUKLUĞU VE DAVRANIŞ ANORMALLİKLERİ

					İLE GİDEN NÖROGELİŞİMSEL HASTALIK OMIM:618917
34	CCDC78	HETEROZİGOT	NM_001031737.3:c.43_49 dupTCTCGGC (p.R17fs*41),	OD	SENTRONÜKLEER MİYOPATİ TİP 4 OMIM:614807
35	RYR1	HETEROZİGOT	Chr19:NM_000540.2:c.97 96A>C	OD	KİNG-DENBOROUGH SENDROMU OMIM:619542
36	RAB3GAP 2	HOMOZİGOT	CHR1:NM_012414.4:c.12 77G>A (p.Arg426His)	OR	WARBURG MİKRO SENDROMU OMIM:614225
37	ARID1A	HETEROZİGOT	NM_006015.6:c2718C>G (p.Asn906Lys)	OD	COFFİN SİRİS SENDROMU 2 OMIM:614607
38	NSD1	HETEROZİGOT	CHR5:NM_022455.c.6165 _c.6170delCTTCAA	OD	SOTOS SENDROMU OMIM:117550
39	SEMA3A	HOMOZİGOT	NM_006080,3:c.1406G>A (p.Trp469Ter)	OD	HİPOGONADOTROPİ K HİPOGONADİZM 16 OD OMIM:614897
40	GBE1	HOMOZİGOT	arr(GRCh38)3p12.2(81536 218_81700597)x1	OR	ANDERSEN HASTALIĞI OMIM:232500
41	Xq28	HETEROZİGOT	arr(GRCh37)Xq28(152697 283_153387918)x2,	X'E BAĞLI RESESİF	MECP2 DUPLİKASYON SENDROMU OMIM:300260
42	SMN1	HOMOZİGOT	DelE7-E8	OR	SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TİP 1 OMIM:253300
43	SMN1	HOMOZİGOT	DelE7-E8	OR	SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TİP 1 OMIM:253300
44	SMN1	HOMOZİGOT	DelE7-E8	OR	SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TİP 1 OMIM:253300
45	SMN1	HOMOZİGOT	DelE7-E8	OR	SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TİP 1 OMIM:253300
46	SMN1	HOMOZİGOT	DelE7-E8	OR	SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TİP 1 OMIM:253300
47	SMN1	HOMOZİGOT	DelE7-E8	OR	SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TİP 1 OMIM:253300

48	SMN1	HOMOZİGOT	DelE7-E8	OR	SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TİP 2 OMIM:253550
----	------	-----------	----------	----	---

OD: Otozomal dominant; **OR:** Otozomal resesif; **OMIM:** Online Mendelian Inheritance in Man.

Çalışmamızda saptanan 48 monogenik hastalık tanıları tabloda gösterilmiştir (Tablo 23). 7 hastada SMA, 4 hastada Coffin Siris sendromu, 3 hastada ise Charcot-Marie Tooth sendromu saptanmıştır. 2 hastada MECP2 duplikasyon sendromu görülmüşken, 1 hasta da Rett sendromu tanısı almıştır.

Tablo 24. Mikrodelesyonel hastalık tanısı alan hastaların genetik bulguları

	DİSMORFİK ÖZELLİK	AKRABA EVLİLİĞİ	ANORMAL ARRAY CGH	SAPTANAN ANORMALLIK
1	+	-	+	arr(GRCh37)15q11.2q13.1(23648792_28544359)x1 ANGELMAN SENDROMU (OMIM:105830)
2	+	+	+	22q11.2 delesyonu DİGEORGE SENDROMU (OMIM:188400)
3	+	+	+	arr(GRCh37)2q24.3q31.3(165429235_181417009)x1 2q31.1 MİKRODELESYON SENDROMU (OMIM:-)
4	+	+	+	arr(GRCh38)11p15.5p12(203788_38506056)x2 hmz(0.3) BECKWİTH WİEDEMANN SENDROMU (OMIM:130650)
5	+	-	+	15q11.2 delesyonu ANGELMAN SENDROMU (OMIM:105830)
6	-	+	+	arr(GRCh37)9p24.3(1591811_1759811)x1 KROMOZOM 9q24.3 DELESYON SENDROMU (OMIM:154230)
7	+	-	+	arr cgh(hg 19)22q13.31-q13.33(44,554,083-51,224,252)x1 PHELAN-MCDERMİD SENDROMU (OMIM:606232)

Çalışmamızda saptanan mikrolelesyonel hastalıklar tabloda gösterilmiştir (Tablo 24). 2 hastamızda Angelman sendromu, 1 hastada Beckwith-Wiedemann, 1 hastada da Di-George sendromu saptanmıştır.

Tablo 25. Kromozomal hastalık tanısı alan hastaların genetik bulguları

	ANALİZ SONUCU	SON TANI
1	46 XY t(4;20)(q12;q13.3)	t(4;20)
2	46 XY der(8)t(3q?;8q?)	DERİVATİF 8
3	47 XY +21	DOWN SENDROMU (OMIM:190685)
4	47 XY +21	DOWN SENDROMU (OMIM:190685)
5	47 XY +21	DOWN SENDROMU (OMIM:190685)
6	46 XX der(14;21)(q10;q10) +21	DOWN SENDROMU (OMIM:190685)
7	47 XY +21	DOWN SENDROMU (OMIM:190685)
8	47 XX +21	DOWN SENDROMU (OMIM:190685)
9	47 XX +21	DOWN SENDROMU (OMIM:190685)
10	47 XY +21	DOWN SENDROMU (OMIM:190685)

Çalışmamızda saptanan kromozomal hastalıklar tabloda gösterilmiştir (Tablo 25). Down sendromu tanısı alan hastalarımızın bir tanesinde Robertsonian translokasyonu saptanmıştır.

Tablo 26. Klinik tanı alan hastaların listesi

Serebral palsi (Preterm doğum nedeniyle)	44
Serebral palsi (HİE nedeniyle)	10
Serebral palsi (Neonatal hipoglisemi nedeniyle)	2
Benign hipotoni	5
Biotidinaz eksikliği	1
CHARGE sekansı	1
FRYNS sendromu	1
Ketogluterik asidüri	1
Konjenital CMV enfeksiyonu	1
Konjenital sifiliz enfeksiyonu	1
Kortikal gelişimsel malformasyon: Kortikal displazi	1
Kortikal gelişimsel malformasyon: Lizensefali	1
Kortikal gelişimsel malformasyon: Şizensefali	1
Lowe sendromu	1
Pontoserebellar hipoplazi tip 8	1
Oksipital ensefalosel	1
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu	1
Tanı almamış	31
Toplam	105

Çalışmamızda 31 hastada kesin tanıya ulaşılmamış olup, 74 hastada klinik tanı konulmuştur (Tablo 26). Klinik tanı alan hastalarımızın büyük çoğunluğu serebral palsi tanısı ile izlenmektedir. Serebral palsi ile takip edilen hastaların etiyolojisinde sırasıyla preterm doğum öyküsü, HİE ve neonatal hipoglisemi düşünülmüştür.

TARTIŞMA

Hipotoni pediatristlerin ve çocuk nörologlarının sık karşılaştığı bir hasta grubunu oluşturur. Sık görülmesine rağmen tanı süreci her zaman kolay olmamaktadır. Bu konuda önceki çalışmalar vakaları daha çok klinik bulgular üzerinden değerlendirirken bizim çalışmamız hastaları hem klinik hem radyolojik hem de genetik açıdan değerlendirilmesi ile diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda santral hipotoni yapan sebeplerin baskın olduğunu saptadık. Santral hipotoni oranı diğer çalışmalarda %50 ile %87 arasında değişmektedir ve bizim çalışmamızla paraleldir (95,96). Mikst hipotoni vakası çalışmamızda sadece dört vaka ile görülmüştür. Bu vakalar tanımlanamayan grup olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel analize dahil edilmemişlerdir.

Vakaların çoğunluğunun çocuk nörolojisi polikliniğine 1 yaşından önce başvurduğu ve özellikle santral hipotonilerin periferallere göre daha erken tanı aldığı görülmüştür. Özellikle bu oran santral hipotonilerde daha fazladır. Santral hipotonilere eşlik eden bilişsel yetersizlik, konvülsiyon gibi gürültülü semptomların olması ailelerde nöroloğa erken başvuru sebebi olabileceği düşünüldü.

Preterm doğum, neonatal konvülsiyonlar, maternal gestasyonel problemler, mikrosefali olması santral sinir sistemi problemlerini işaret eden bulgulardır. Bu bulgular beklendiği üzere santral hipotonilerde belirgin olarak yüksektir. Klinikte hipotoni nedeniyle incelenen vakalarda iyi bir doğum öyküsü ve fizik muayene hipotoninin santral ve periferik olması konusunda bizi aydınlatır. Önceki çalışmalar da hipotoni tanısında klinik bulguların önemini vurgulamış ve

çalışmamızla paralel olarak sadece klinik bulgularla tanı alan hastaların oranını yaklaşık 50% olarak bildirmişlerdir (97-100).

Santral hipotonilerin yaklaşık 50%'sine klinik bulgularla tanı koyulması temel fizik muayene ve anamnezin önemini vurgulamaktadır.

Tanı koymaya yardımcı testlerden beyin MRG, anamnez ve fizik muayeneden sonra en çok destek alınan yöntemdir. Kortikal gelişim anormallikleri, HİE'ye sekonder sekel gliotik değişiklikler, TORCH enfeksiyonlarına ve Aicardi-Goutierrez sendromu ve Adams Oliver sendromu gibi genetik hastalıklara bağlı kalsifikasyonlar MRG'de görülerek bizi tanıya götürebilmektedir. Literatürde tanıya en çok yardımcı olan testin beyin MRG olduğu gösterilmiştir (101).

Bu çalışmada da hastaların 51.8%'ine klinik bulgular ve beyin MRG bulguları birlikte değerlendirilerek tanı koyulmuştur. En sık görülen MRG bulgusu periventriküler lökomalazidir ve preterm doğum sekeli için neredeyse tipiktir. HİE tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü olan vakalarda beyin MRG bulguları şüpheli vakaları aydınlatır ve erken tanı imkânı verir. Bu bulgulara dayanarak santral hipotoni düşünülen bir vakada anamnez ve fizik muayeneden sonra ilk istenecek tetkik beyin MRG olması gerektiği düşünülmüştür. Periferik hipotoni saptanan bir vakada ise beyin MRG'nin başlangıç testlerinden olması gerekmez.

Santral hipotoni ile başvuran vakalarda karyotiplendirme, micro array CGH ilk başvuru olan kromozomal çalışmalardır. Bu testlerle Down sendromu, Prader Willi sendromu gibi sık görülen sendromik santral hipotoni sebepleri ile daha nadir görülen mikrolezyon sendromları tanı alabilmektedirler. Vakaların 65'inde (%38) genetik bir tanısı vardı. Bu tanılardan 48'i tek gen (monogenik) mutasyonları, 10'unda kromozomal değişiklikler, 7'sinde de mikrolezyon sendromları saptanmıştır. Periferik hipotonisi olan vakaların %85.7'sinin genetik tanı aldığı ancak bu oranın santral hipotonide çok daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu oran farklılığının sebebi, santral sebeplerin büyük bir kısmının hipoksik iskemik ensefalopati, preterm doğuma bağlı intraventriküler kanama gibi genetik olmayan tanılardan oluşmasıdır. Laugel ve ark.'nın 144 vakalık çalışmasında periferik hipotoni 22 vakada gözlenmiş bu vakaların üçü hariç hepsi genetik tanı almıştır (101). Bu oran çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Yenidoğan döneminde hipotoni ve solunum sıkıntısı hipotonik bebeklerin ilk bulgusu olabildiği Haliloğlu tarafından bildirilmiştir (12). Neonatal dönemde hipotoni tanısı alan

vakalar doğum eylemindeki çıkış hareketlerini tamamlayamaması ve solunum eforunun olmaması sebebiyle hipoksiye maruz kalıp yanlılıkla HİE tanısı almış olabilirler. Bu sebeple bu vakalarda yeni nesil sekanslama (NGS, next generation sequencing) ile genetik panel çalışılması en pratik ve tanı koydurucu test olduğu vurgulanmıştır (12,102).

Çalışmamızda da mikst tip hipotoni düşünülen ve beyin MRG bulgusuyla pontoserebellar hipoplazi tip 8 tanısı alan hasta, halen çocuk yoğun bakım ünitesinde solunum yetmezliği ve emmeme nedeniyle yatmakta olup genetik test sonuçları beklenmektedir.

Karyotiplendirme ve array CGH ile tanı alamayan hastalarda hipotoninin tipine göre hedefli klinik gen paneli ve tüm ekzom sekanslama tetkiklerinin çalışılması son zamanlarda popülerdir. Klinik ekzom sekanslamanın daha uygun maliyetli olduğu, WES'in ise daha geniş spektrumu ile tanı alana kadar geçen zamanı ve tedavisi olan hastalıklardaki tedavisiz geçen süreyi azalttığı bilinmektedir (99,103-104).

Çalışmamızda 36 (21.2%) vaka WES ile tanı almıştı. WES ile tanı alan vakalar genetik tanısı olanların yarısından fazlasını oluşturduğundan hipotoni tanısında WES'in önemi tartışılmazdır. Waldrop ve ark.'nın hipotoni tanısı alan ancak kesin tanısı olmayan 31 vaka ile yaptığı çalışmada, tüm vakalara WES çalışıldığı ve vakaların 39%'sinin genetik tanı aldığı görüldü. Bu çalışmadaki WES ile tanı koyma oranı bizim çalışmamızdan biraz fazla olup benzerdir (103). WES gelişmekte ülkeler için oldukça pahalı bir tetkik gibi görünse de hastaların kısa zamanda tanı alması, tek gen analizleri ile uzun süren tetkik sürelerinin kısalması, ailelerin poliklinik muayenesi için işe gitmediği günlerin azalması, poliklinik yoğunluğunun azalması gibi sebeplerle daha uygun maliyetli olduğu düşünülmektedir (99, 104,106).

On vakada array CGH, karyotip analizi ve WES normal saptandı. WES'e rağmen tanı alamayan hastaların veri tabanına genotipik ve fenotipik bulgularının girilmesi, yeni genlerin veya patojenik mutasyonların saptanmasını sağlayacaktır.

Hipotonik bebeğin prototip hastalığı olan SMA tedavi seçenekleri olan bir hastalık olduğundan erken tanınması ve tedavisinin başlanması önem taşımaktadır (106-107).

Çalışmamızda yedi hastada SMA tip 1 saptanmış bunların tamamı muayene sonrası SMA'dan şüphelenilerek tek gen analizi ile SMN geni çalışılması ile tanı almıştır. Bu SMA hastalığının klinisyenlerce yeterince tanınırlığının ve bilinirliğinin olduğunu göstermektedir.

Türkiye’de yeni başlayan yenidoğan döneminde SMA taraması başlaması ile vakaların daha da erken tanı alacağını ve tedavinin daha erken başlanacağını düşünmekteyiz.

Vitamin B12 eksikliği gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur ve birçok nörolojik hastalığa sebep olmaktadır (108). Çocukluk çağında B12 eksikliğine bağlı görülen nörolojik sorunlarından en önemlileri epilepsi ve hipotonidir (109-110).

Gelişmekte olan ülke olarak değerlendirilen ülkemizde de vitamin B12 eksikliği sık görülmektedir (111). Bu sıklığa rağmen çalışmamızda sadece dört vakada Vitamin B12 eksikliği saptanmıştır. Saptanan vakaların hiçbiri birincil olarak vitamin B12 eksikliğine bağlı hipotonik bebek olmayıp, eksikliklerin tamamı hastaların primer hastalıklarına sekonder gelişen beslenme problemleri sonucu gelişmiştir. Vakalarımız arasında birincil vitamin B12 eksikliğine bağlı hipotonik bebek saptanmamasının sebebi sağlık merkezimizin Türkiye’nin diğer bölgelerine göre sosyoekonomik olarak daha gelişmiş bir bölgede yer alması, sağlık çalışanlarına ulaşımının kolay olması, sağlıklı beslenme hakkında bilgilendirmenin daha fazla olmasının sebep olduğu düşünülmüştür.

Hipotonik bebeğin değerlendirilmesi bazen çok karmaşık olsa da iyi bir anamnez ve fizik muayene ile çoğu vaka tanı almaktadır. Santral hipotoni düşünülen vakalarda yardımcı test olarak beyin MRG ilk tercihtir ve çoğu zaman tanı koydurucudur. Klinik bulgular ve beyin MRG ile tanı alamayan hastalarda zaman kaybetmeden WES yapılması tanı koyma süresini kısaltır ve tanı alana kadar tedavisiz geçen süreyi kısaltır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda santral hipotoni saptanan olguların sayısı, periferik hipotoniye göre oldukça fazlaydı.
2. Hastalarımızın son tanılarına çoğunlukla klinik ve rutin laboratuvar testleri ile ulaşılmıştır. Bunu sırasıyla genetik analiz ve görüntüleme yöntemleri izlemiştir.
3. Santral hipotonisi olanlar periferik hipotonisi olanlara göre daha erken yaşta polikliniğe başvurmuş ve daha erken tanı almışlardır.
4. Santral hipotonisi olanlarda gebelik ve doğum komplikasyonları görülme oranı, yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü, epilepsi, mikrosefali görülme oranı periferik hipotonisi olanlara göre daha yüksektir.
5. Periferik hipotonisi olanlarda anormal EMG ve WES sonucu görülme oranı santral hipotonisi olanlara göre daha yüksektir.
6. Santral hipotonisi olanlarda MRG'de patoloji saptanma oranı ve genetik analiz yapılma oranı daha yüksektir.
7. Periferik hipotonisi olanlarda genetik tanı alma oranı santral hipotonisi olanlara göre daha yüksektir.
8. Dismorfik bulgusu olan hastaların genetik testlerle tanı alma oranı daha yüksektir.
9. Kromozomal hastalığı olanlarda dismorfik özellik görülme oranı, monogenik ve mikrolelesyonel hastalığı olanlara göre daha fazladır.
10. Genetik tanı alan hastalarımızda tanıya sırasıyla WES, array CGH, tek gen ve karyotip analizi ile gidilmiştir.

ÖZET

Hipotonik bebeklerde altta yatan etiyojinin tanımlanması zor olmakla birlikte, prognoz öngörüsü için ve eğer varsa tedavisi için etiyojinin bilinmesi gereklidir. Son yıllarda genetik teknolojilerin gelişmesi ve yaygınlaşması ile hastaların tanı alma olasılığı artmıştır. Anamnez, fizik muayene, temel biyokimyasal ve radyolojik tetkikler ile tanı alamayan hastalarda sırasıyla karyotip analizi, array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ve tüm ekzom analizinden yararlanılabilir. Bu çalışmada hipotonik infant tanısı ile izlenen olgularda temel fizik muayene ve anamnezin yanında genetik ve radyolojik değerlendirmelerin öneminin ve tanısal değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Vakaların öz ve soygeçmişleri, laboratuvar sonuçları, radyolojik incelemeleri ve varsa genetik testleri retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edilmiştir. İnfantil dönemden beri hipotonisitesi saptanan, takiplerine düzenli devam eden vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Takipsiz vakalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışma 2019-2022 tarihleri arasında hastanemiz çocuk nörolojisi polikliniğine hipotoni tanısı ile refere edilen %38,2'si (n=65) kız, %61,8'i (n=105) erkek, toplam 170 olguyla yapılmıştır. Olguların %87,3'ünün (n=145) hipotoni tipleri santral iken; %12,7'sinin (n=21) periferik olduğu görülmüştür. Olguların yalnızca dört tanesinde mikst tip hipotoni gözlenmiştir. Olguların %48,2'sinin (n=82) manyetik rezonans görüntüleme sistem sonuçları normalken; %51,8'inin (n=88) patolojik olduğu görülmüştür. Olguların manyetik rezonans görüntüleme patolojik sonuçları incelendiğinde en sık patoloji %15,9'unda (n=27) periventriküler lökomalazi olarak görülmüştür. Vakaların 65'i (%38,2) genetik olarak tanı almıştı. Genetik tanı alan hastaların yarısından fazlasında tanıya tüm ekzom analizi ile ulaşılmıştır.

Santral hipotoni düşünülen vakalarda yardımcı test olarak beyin manyetik rezonans görüntüleme ilk tercihtir. Klinik bulgular ve beyin MRG ile tanı alamayan hastalarda zaman kaybetmeden tüm ekzom analizi yapılması tanı alana kadar tedavisiz geçen süreyi kısaltır.

Anahtar Kelimeler: Hipotoni, Genetik Analiz, Manyetik Rezonans Görüntüleme

THE IMPORTANCE OF RADIOLOGICAL AND GENETIC EXAMINATION IN HYPOTONIC INFANT

SUMMARY

Although it is sometimes difficult to define the underlying etiology in hypotonic infants, it is necessary to know the etiology for prognosis prediction and treatment. In recent years, with the development of genetic technologies, the probability of diagnosis of patients has increased. In patients who can not be diagnosed by patient's medical history, physical examination, basic laboratory and radiological screenings, genetic tests such as karyotype analysis, array-based Comparative Genomic Hybridization and whole exome sequencing can be used, respectively. In this study, it is aimed to investigate the importance and diagnostic yield of genetic and radiological evaluations as well as history taking and basic physical examination in cases followed up with a diagnosis of hypotonia.

Patients' medical histories, laboratory results, radiological examinations, and genetic tests, if any, of the cases were obtained retrospectively from the patients' clinic files. Cases whose hypotonia has been detected since the infantile period and whose follow-up periods on going regularly were included in the study. Cases who lost the follow-up were excluded.

The study was conducted with a total of 170 cases, 38.2% (n=65) female and 61.8% (n=105) male, who were referred to the pediatric neurology out-patient clinic between 2019 and 2022 with the diagnosis of hypotonia. Hypotonia type was central in 87.3% (n=145) of the cases and 12.7% (n=21) were peripheral. Mixed type hypotonia was observed in only four of the cases. Brain magnetic resonance imaging screenings were normal in 48.2% (n=82) and 51.8% (n=88) were found abnormal. The most common brain magnetic resonance imaging abnormality was periventricular leukomalacia in 15.9% (n=27). Sixty-five (38.2%) of the cases were diagnosed genetically. More than half of the patients with a genetic diagnosis were diagnosed by whole exome sequencing.

Conclusion: Brain magnetic resonance imaging is the first choice as an adjunctive test in cases with suspected central hypotonia. In patients who can not be diagnosed with clinical findings and brain magnetic resonance imaging, performing whole exome sequencing test without losing time shortens the duration between patient visit to diagnosis.

Key Words: Hypotonia, Genetic Analysis, Magnetic Resonance Imaging

KAYNAKLAR

1. Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev.* 2003 Oct;25(7):457-76. doi: 10.1016/s0387-7604(03)00066-4. PMID: 13129589.
2. Martin K, Inman J, Kirschner A, Deming K, Gumbel R, Voelker L. Characteristics of hypotonia in children: a consensus opinion of pediatric occupational and physical therapists. *Pediatr Phys Ther.* 2005 Winter;17(4):275-82. doi: 10.1097/01.pcp.0000186506.48500.7c. PMID: 16357683.
3. Konersman C. Hipotoni, güçsüzlük ve inme. Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D (Editörler). *Nelson Pediatrik Semptomaya Dayalı Tanı*, 1. baskı. Ankara: Nobel tıp kitabevleri; 2019. s.455-456.
4. Kaler J, Hussain A, Patel S, Majhi S. Neuromuscular Junction Disorders and Floppy Infant Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2020 Feb 8;12(2):e6922. doi: 10.7759/cureus.6922. PMID: 32071826; PMCID: PMC7008760.
5. Peredo DE, Hannibal MC. The floppy infant: evaluation of hypotonia. *Pediatr Rev.* 2009 Sep;30(9):e66-76. doi: 10.1542/pir.30-9-e66. PMID: 19726697.
6. Harris SR. Congenital hypotonia: clinical and developmental assessment. *Dev Med Child Neurol.* 2008 Dec;50(12):889-92. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03097.x. PMID: 19046184.
7. Bayram E, Yiş U, Kurul SH. Hipotonik İnfant: Klinik Ve Etiyolojik Değerlendirme. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012; 26(3): 219-228.
8. Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. *Semin Pediatr Neurol.* 2008 Mar;15(1):10-20. doi: 10.1016/j.spen.2008.01.003. PMID: 18342256.
9. Fahey M. Floppy baby. *J Paediatr Child Health.* 2015 Apr;51(4):355-6. doi: 10.1111/jpc.12871. PMID: 25828175.
10. Sparks SE. Neonatal hypotonia. *Clin Perinatol.* 2015 Jun;42(2):363-71, ix. doi: 10.1016/j.clp.2015.02.008. PMID: 26042909.
11. Leyenaar J, Camfield P, Camfield C. A schematic approach to hypotonia in infancy. *Paediatr Child Health.* 2005 Sep;10(7):397-400. doi: 10.1093/pch/10.7.397. PMID: 19668647; PMCID: PMC2722561.
12. Haliloglu G. Neonatal presentations of neuromuscular disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022 May;38:A6-A11. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.04.003. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35570117.
13. Lee PR, Raymond GV. Child neurology: Zellweger syndrome. *Neurology.* 2013 May 14;80(20):e207-10. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182929f8e. PMID: 23671347; PMCID: PMC3908348.

14. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR. Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type 1. *J Pediatr*. 2000 Nov;137(5):681-6. doi: 10.1067/mpd.2000.108954. PMID: 11060535.
15. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jan 3;14(1):1. doi: 10.1186/s13023-018-0972-6. PMID: 30606190; PMCID: PMC6318916.
16. Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Jul;53(7):586-99. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03918.x. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21418198.
17. Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 1456–61.
18. Guerrini R, Carrozzo R, Rinaldi R, Bonanni P. Angelman syndrome: etiology, clinical features, diagnosis, and management of symptoms. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 647–61.
19. Lin AE, Ardinger HH, Ardinger RH Jr, Cunniff C, Kelley RI. Cardiovascular malformations in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 68: 270–8.
20. Schanen NC, Kurczynski TW, Brunelle D, Woodcock MM, Dure LS 4th, Percy AK. Neonatal encephalopathy in two boys in families with recurrent Rett syndrome. *J Child Neurol* 1998; 13: 229–31.
21. Türkuçar S, Canpolat M, Kaçar AB, Gümüş H, Per H, Kumandaş S. Sotos Sendromlu Bir Olgu Sunumu. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2014; 8(2): 94-97.
22. Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol*. 2016 Dec;31(12):2201-2212. doi: 10.1007/s00467-016-3343-3. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27011217; PMCID: PMC5118406.
23. Gossai N, Biegel JA, Messiaen L, Berry SA, Moertel CL. Report of a patient with a constitutional missense mutation in SMARCB1, Coffin-Siris phenotype, and schwannomatosis. *Am J Med Genet A*. 2015 Dec;167A(12):3186-91. doi: 10.1002/ajmg.a.37356. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26364901.
24. Kosho T, Miyake N, Carey JC. Coffin-Siris syndrome and related disorders involving components of the BAF (mSWI/SNF) complex: historical review and recent advances using next generation sequencing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014 Sep;166C(3):241-51. doi: 10.1002/ajmg.c.31415. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25169878.
25. Krigger KW. Cerebral palsy: an overview. *Am Fam Physician*. 2006 Jan 1;73(1):91-100. PMID: 16417071.
26. Bass N. Cerebral palsy and neurodegenerative disease. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:504-7.

27. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg*. 2020 Apr;120(2):277-288. doi: 10.1007/s13760-020-01308-3. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32112349.
28. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr*. 2015 Apr;169(4):397-403. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269. PMID: 25685948.
29. Marcelino T, de Lemos RP, Miguel P, Netto C, Pereira Silva L, Matte C. 2015 Effect of maternal exercise on biochemical parameters in rats submitted to neonatal hypoxia-ischemia. *Brain Res* 1622:91–101.
30. Gonzalez FF, Ferriero DM. Therapeutics for neonatal brain injury. *Pharmacol Ther*. 2008 Oct;120(1):43–53.
31. Glass HC. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018 Feb;24(1, Child Neurology):57-71. doi: 10.1212/CON.0000000000000557. PMID: 29432237.
32. Higgins RD, Raju T, Edwards AD, Azzopardi DV, Bose CL, Clark RH, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Hypothermia Workshop Speakers and Moderators. Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: an executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD workshop. *J Pediatr*. 2011 Nov;159(5):851-858.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.004. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21875719; PMCID: PMC3263823.
33. Barkovich J, Raybaud C. Neuroimaging in disorders of cortical development. *Neuroimaging Clin N Am* 2004;14:231–54, vii
34. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology*. 2001 Dec 26;57(12):2168-78. doi: 10.1212/wnl.57.12.2168. PMID: 11785496.
35. Abdel Razek AA, Kandell AY, Elsorogy LG, Elmongy A, Basett AA. Disorders of cortical formation: MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Jan;30(1):4-11. doi: 10.3174/ajnr.A1223. Epub 2008 Aug 7. PMID: 18687750; PMCID: PMC7051699.
36. İstemem İ, Arslan A, Olguner SK, Açık V, Ökten Aİ, Babaoğlan M. Shunt timing in meningomyelocele and clinical results: analysis of 80 cases. *Childs Nerv Syst*. 2021 Jan;37(1):107-113. doi: 10.1007/s00381-020-04786-1. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32632579.
37. Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, Uehara R, et al.. Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. *J Neurol Sci*. 2012 Feb 15;313(1-2):147-52. doi: 10.1016/j.jns.2011.08.045. Epub 2011 Sep 25. PMID: 21943925.
38. Vandertop WP. Syringomyelia. *Neuropediatrics*. 2014 Feb;45(1):3-9. doi: 10.1055/s-0033-1361921. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24272770.

39. Iannaccone ST, Browne RH, Samaha FJ, Buncher CR. Prospective study of spinal muscular atrophy before age 6 years. DCN/SMA Group. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 187–93.
40. Bussaglia E, Clermont O, Tizzano E, Lefebvre S, Bürglen L, Cruaud C, et al. A frame-shift deletion in the survival motor neuron gene in Spanish spinal muscular atrophy patients. *Nat Genet.* 1995 Nov;11(3):335-7. doi: 10.1038/ng1195-335. PMID: 7581461.
41. Grohmann K, Schuelke M, Diers A, Hoffmann K, Lucke B, Adams C, et al. Mutations in the gene encoding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nat Genet.* 2001 Sep;29(1):75-7. doi: 10.1038/ng703. PMID: 11528396.
42. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. 1998 Sep 28 [updated 2022 Sep 29]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301532.
43. Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 12;20(14):3419. doi: 10.3390/ijms20143419. PMID: 31336816; PMCID: PMC6679156.
44. Jani-Acsadi A, Ounpuu S, Pierz K, Acsadi G. Pediatric Charcot-Marie-Tooth disease. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Jun;62(3):767-86. doi: 10.1016/j.pcl.2015.03.012. Epub 2015 Apr 15. PMID: 26022174.
45. Nelis E, Haites N, Van Broeckhoven C. Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies. *Hum Mutat* 1999; 13: 11–28.
46. Simcock PR, Kelleher S, Dunne JA. Neuro-ophthalmic findings in botulism type B. *Eye* 1994; 8: 646–8.
47. Richardson WH, Frei SS, Williams SR. A case of type F botulism in southern California. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 383–7.
48. Brown LW. Differential diagnosis of infant botulism. *Rev Infect Dis.* 1979 Jul-Aug;1(4):625-9. doi: 10.1093/clinids/1.4.625. PMID: 233167.
49. Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Feb 26;14(1):57. doi: 10.1186/s13023-019-1025-5. PMID: 30808424; PMCID: PMC6390566.
50. Kent A, Turner MA, Sharland M, Heath PT. Aminoglycoside toxicity in neonates: something to worry about? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Mar;12(3):319-31. doi: 10.1586/14787210.2014.878648. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24455994.
51. Paradelis AG, Triantaphyllidis C, Giala MM. Neuromuscular blocking activity of aminoglycoside antibiotics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1980 Feb;2(1):45-51. PMID: 6121961.

52. Dupuis JY, Martin R, Tétrault JP. Atracurium and vecuronium interaction with gentamicin and tobramycin. *Can J Anaesth.* 1989 Jul;36(4):407-11. doi: 10.1007/BF03005339. PMID: 2569365.
53. Kent A, Kecskes Z, Cochrane T. Magnesium sulfate for term infants following perinatal asphyxia (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 2. Art. No.: CD004494. DOI: 10.1002/14651858.CD004494.pub2.
54. Hyun HS, Choi HS, Kim JK, Ahn SY, Yoo HS, Kim ES, et al. Idiopathic severe hypermagnesemia in an extremely low birth weight infant on the first day of life. *Korean J Pediatr.* 2011 Jul;54(7):310-2. doi: 10.3345/kjp.2011.54.7.310. Epub 2011 Jul 31. PMID: 22025925; PMCID: PMC3195797.
55. Kamity R. *Common Problems in the Newborn Nursery*. Cham: Springer International Publishing; 2019. Hypotonia in the newborn; pp. 171–182.
56. Schara U, Schoser BG. Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 71–9.
57. de Leon MB, Cisneros B. Myotonic dystrophy 1 in the nervous system: from the clinic to molecular mechanisms. *J Neurosci Res* 2008; 86: 18–26.
58. Dubowitz V. Congenital muscular dystrophy: an expanding clinical syndrome. *Ann Neurol.* 2000 Feb;47(2):143-4. doi: 10.1002/1531-8249(200002)47:2<143::aid-ana2>3.0.co;2-y. Erratum in: *Ann Neurol* 2000 Apr;47(4):554. PMID: 10665483.
59. Lisi MT, Cohn RD. Congenital muscular dystrophies: new aspects of an expanding group of disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Feb;1772(2):159-72. doi: 10.1016/j.bbadis.2006.09.006. Epub 2006 Sep 20. PMID: 17097859.
60. Muntoni F, Brockington M, Torelli S, Brown SC. Defective glycosylation in congenital muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 205–9.
61. Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 635–49.
62. Pegoraro E, Fanin M, Trevisan CP, Angelini C, Hoffman EP. A novel laminin alpha2 isoform in severe laminin alpha2 deficient congenital muscular dystrophy. *Neurology.* 2000 Oct 24;55(8):1128-34. doi: 10.1212/wnl.55.8.1128. PMID: 11071490.
63. Cohn RD, Herrmann R, Sorokin L, Wewer UM, Voit T. Laminin- α 2 chain-deficient congenital muscular dystrophy: variable epitope expression in severe and mild cases. *Neurology* 1998; 51: 94–100.
64. Mercuri E, Lampe A, Allsop J, Knight R, Pane M, Kinali M, et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2005 Apr;15(4):303-10. doi: 10.1016/j.nmd.2005.01.004. PMID: 15792870.
65. Camacho Vanegas O, Bertini E, Zhang RZ, Petrini S, Minosse C, Sabatelli P, et al. Ullrich scleroatonic muscular dystrophy is caused by recessive mutations in collagen

- type VI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jun 19;98(13):7516-21. doi: 10.1073/pnas.121027598. Epub 2001 May 29. PMID: 11381124; PMCID: PMC34700.
66. Ferreiro A, Quijano-Roy S, Pichereau C, Moghadaszadeh B, Goemans N, Bönnemann C, et al. Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multimincore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet*. 2002 Oct;71(4):739-49. doi: 10.1086/342719. Epub 2002 Aug 21. PMID: 12192640; PMCID: PMC378532.
 67. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, Curry CJ, Greenberg F, Grix A, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet*. 1989 Feb;32(2):195-210. doi: 10.1002/ajmg.1320320213. PMID: 2494887.
 68. Beltrán-Valero de Bernabé D, Currier S, Steinbrecher A, Celli J, van Beusekom E, van der Zwaag B, et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet*. 2002 Nov;71(5):1033-43. doi: 10.1086/342975. Epub 2002 Oct 4. PMID: 12369018; PMCID: PMC419999.
 69. Bione S, D'Adamo P, Maestrini E, Gedeon AK, Bolhuis PA, Toniolo D. A novel X-linked gene, G4.5, is responsible for Barth syndrome. *Nat Genet* 1996; 12: 385–9.
 70. Barth PG, Valianpour F, Bowen VM, Lam J, Duran M, Vaz FM, et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet A*. 2004 May 1;126A(4):349-54. doi: 10.1002/ajmg.a.20660. PMID: 15098233.
 71. Schlame M, Ren M. Barth syndrome, a human disorder of cardiolipin metabolism. *FEBS Lett* 2006; 580: 5450–5.
 72. Cardonick EH, Kuhlman K, Ganz E, Pagotto LT. Prenatal clinical expression of 3-methylglutaconic aciduria: Barth syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 983–8.
 73. Spencer CT, Bryant RM, Day J, Gonzalez IL, Colan SD, Thompson WR, et al. Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):e337-46. doi: 10.1542/peds.2005-2667. Epub 2006 Jul 17. PMID: 16847078.
 74. Mazzocco MM, Kelley RI. Preliminary evidence for a cognitive phenotype in Barth syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 102: 372–8.
 75. Bay LB, Denzler I, Durand C, Eiroa H, Frabasil J, Fainboim A, et al. Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr*. 2019 Aug 1;117(4):271-278. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2019.eng.271. PMID: 31339275.
 76. Bodensteiner J. Congenital myopathies. *Neurol Clin*. 1988 Aug;6(3):499-518. PMID: 3065597.
 77. Bornemann A, Goebel HH. Congenital myopathies. *Brain Pathol*. 2001 Apr;11(2):206-17. doi: 10.1111/j.1750-3639.2001.tb00393.x. PMID: 11303796; PMCID: PMC8098536.

78. Wu S, Ibarra MC, Malicdan MC, Murayama K, Ichihara Y, Kikuchi H, et al. Central core disease is due to RYR1 mutations in more than 90% of patients. *Brain*. 2006 Jun;129(Pt 6):1470-80. doi: 10.1093/brain/awl077. Epub 2006 Apr 18. PMID: 16621918.
79. McCarthy TV, Quane KA, Lynch PJ. Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat*. 2000;15(5):410-7. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200005)15:5<410::AID-HUMU2>3.0.CO;2-D. PMID: 10790202.
80. Skyllouriotis ML, Marx M, Skyllouriotis P, Bittner R, Wimmer M. Nemaline myopathy and cardiomyopathy. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 319–21.
81. Bruno C, Minetti C. Congenital myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4: 68–73.
82. Pierson CR, Tomczak K, Agrawal P, Moghadaszadeh B, Beggs AH. X-linked myotubular and centronuclear myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 555–64.
83. Tanner SM, Orstavik KH, Kristiansen M, Lev D, Lerman-Sagie T, Sadeh M, et al. Skewed X-inactivation in a manifesting carrier of X-linked myotubular myopathy and in her non-manifesting carrier mother. *Hum Genet*. 1999 Mar;104(3):249-53. doi: 10.1007/s004390050943. PMID: 10323249.
84. Imoto C, Nonaka I. The significance of type 1 fiber atrophy (hypotrophy) in childhood neuromuscular disorders. *Brain Dev*. 2001 Aug;23(5):298-302. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00213-3. PMID: 11504599.
85. Bonnefont JP, Demaugre F, Prip-Buus C, Saudubray JM, Brivet M, Abadi N, et al. Carnitine palmitoyltransferase deficiencies. *Mol Genet Metab*. 1999 Dec;68(4):424-40. doi: 10.1006/mgme.1999.2938. PMID: 10607472.
86. Wieser T, Deschauer M, Olek K, Hermann T, Zierz S. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: molecular and biochemical analysis of 32 patients. *Neurology*. 2003 Apr 22;60(8):1351-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000055901.58642.48. PMID: 12707442.
87. Olpin SE, Afifi A, Clark S, Manning NJ, Bonham JR, Dalton A, et al. Mutation and biochemical analysis in carnitine palmitoyltransferase type II (CPT II) deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2003;26(6):543-57. doi: 10.1023/a:1025947930752. PMID: 14605500.
88. Filosto M, Mancuso M. Mitochondrial diseases: a nosological update. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 211–21.
89. Yozawitz E, Delfiner L, Moshé SL. Neonatal hypotonia. *NeoReviews*. 2018 Aug;19(8):e445-e455. <https://doi.org/10.1542/neo.19-8-e445>
90. Fay AJ. Neuromuscular Diseases of the Newborn. *Semin Pediatr Neurol*. 2019 Dec;32:100771. doi: 10.1016/j.spen.2019.08.007. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31813523.

91. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol*. 2001 Jul;25(1):32-7. doi: 10.1016/s0887-8994(01)00277-6. PMID: 11483393.
92. David WS, Jones HR Jr. Electromyography and biopsy correlation with suggested protocol for evaluation of the floppy infant. *Muscle Nerve*. 1994 Apr;17(4):424-30. doi: 10.1002/mus.880170410. PMID: 8170489.
93. Engel AE. 73(rd) ENMC International Workshop: congenital myasthenic syndromes. 22-23 October, 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2001 Apr;11(3):315-21. doi: 10.1016/s0960-8966(00)00189-9. PMID: 11297949.
94. Thompson R, Spendiff S, Roos A, Bourque PR, Warman Chardon J, Kirschner J, et al. Advances in the diagnosis of inherited neuromuscular diseases and implications for therapy development. *Lancet Neurol*. 2020 Jun;19(6):522-532. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30028-4. Epub 2020 May 26. PMID: 32470424.
95. Birdi K, Prasad AN, Prasad C, Chodirker B, Chudley AE. The floppy infant: retrospective analysis of clinical experience (1990-2000) in a tertiary care facility. *J Child Neurol*. 2005 Oct;20(10):803-8. doi: 10.1177/08830738050200100401. PMID: 16417874.
96. Dua T, Das M, Kabra M, Bhatia M, Sarkar C, Arora S, et al. Spectrum of floppy children in Indian scenario. *Indian Pediatr*. 2001 Nov;38(11):1236-43. PMID: 11721063.
97. Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol*. 2004 Jun;19(6):439-42. doi: 10.1177/088307380401900608. PMID: 15446393.
98. AlBanji MH, AlSaad AN, AlAnazi RF, Aleisa ZA, Alam DS, Alhashim AH. Utility of Hypotonia Diagnostic Investigations: A 12-year Single Center Study. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Oct 21;25:100665. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100665. PMID: 33101984; PMCID: PMC7578558.
99. Johnston HM. The floppy weak infant revisited. *Brain Dev*. 2003 Apr;25(3):155-8. doi: 10.1016/s0387-7604(02)00168-7. PMID: 12689691.
100. Özyaydın E, Ürey T, Gündüz M, Güven A, Köse G. Hipotonik İnfantların Ayırıcı Tanısında Algoritma Faydalı mıdır? 53 Olgunun Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2013 Ekim; 7(3): 128-133.
101. Laugel V, Cossée M, Matis J, de Saint-Martin A, Echaniz-Laguna A, Mandel JL, et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr*. 2008 May;167(5):517-23. doi: 10.1007/s00431-007-0539-3. Epub 2007 Jul 20. PMID: 17641914.
102. François-Heude MC, Walther-Louvier U, Espil-Taris C, Beze-Beyrie P, Rivier F, Baudou E, et al. Evaluating next-generation sequencing in neuromuscular diseases with neonatal respiratory distress. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 Mar;31:78-87. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.01.011. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33667896.

103. Waldrop MA, Pastore M, Schrader R, Sites E, Bartholomew D, Tsao CY, et al. Diagnostic Utility of Whole Exome Sequencing in the Neuromuscular Clinic. *Neuropediatrics*. 2019 Apr;50(2):96-102. doi: 10.1055/s-0039-1677734. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30665247.
104. Floriach-Robert M, Cabello A, Simón De Las Heras R, Mateos Beato F. Hipotonía neonatal de causa muscular: análisis de 50 casos [Neonatal hypotonia of muscular origin: analysis of 50 cases]. *Neurologia*. 2001 Jun-Jul;16(6):245-53. Spanish. PMID: 11423041.
105. Miller VS, Delgado M, Iannaccone ST. Neonatal hypotonia. *Semin Neurol*. 1993 Mar;13(1):73-83. doi: 10.1055/s-2008-1041110. PMID: 8511422.
106. Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR. Spinal Muscular Atrophy. *Semin Pediatr Neurol*. 2021 Apr;37:100878. doi: 10.1016/j.spen.2021.100878. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33892848.
107. Butterfield RJ. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. *Semin Pediatr Neurol*. 2021 Jul;38:100899. doi: 10.1016/j.spen.2021.100899. Epub 2021 May 29. PMID: 34183144; PMCID: PMC8243405.
108. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 May 27;3(2):200-214. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002. PMID: 31193945; PMCID: PMC6543499.
109. Acıpayam C, Güneş H, Güngör O, İpek S, Sarışık N, Demir NŞ. Cerebral atrophy in 21 hypotonic infants with severe vitamin B12 deficiency. *J Paediatr Child Health*. 2020 May;56(5):751-756. doi: 10.1111/jpc.14733. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31868292.
110. Pavone P, Sullo F, Falsaperla R, Greco F, Crespo A, Calvo A, et al. Vitamin B12 Deficiency and West Syndrome: An Uncommon but Preventable Cause of Neurological Disorder. Report on Three Cases, One of Them with Late Onset during Vitamin B12 Treatment. *Neuropediatrics*. 2021 Aug;52(4):333-336. doi: 10.1055/s-0041-1725013. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33657632.
111. Calik M, Aktas MS, Cecen E, Piskin IE, Ayaydın H, Ornek Z, et al. The association between serum vitamin B12 deficiency and tension-type headache in Turkish children. *Neurol Sci*. 2018 Jun;39(6):1009-1014. doi: 10.1007/s10072-018-3286-5. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29520674.

EKLER

Ek.1 ETİK ONAY FORMU



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Hipotenik Bebeklerde Genetik ve Radyolojik İncelemenin Önemi		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Dr. Öğr. Üyesi Gürkan Gürbüz / TNKÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	27.09.2022		
	Araştırma Protokol Numarası	2022.173.09.20		
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input type="checkbox"/>	Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	45 ₺		
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili		Katılım *	
		E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Birol TOPÇU	Biyostatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR

İmza:

Ek.2 OLGU RAPOR FORMU

OLGU RAPOR FORMU

HASTANIN PROTOKOL NUMARASI:	DOĞUM TARİHİ:
TANI KONULMA TARİHİ:	
EK HASTALIKLARI:	
CİNSİYET:	<input type="radio"/> KIZ <input type="radio"/> ERKEK
BAŞ ÇEVRESİ PERSANTİLİ:	<input type="radio"/> <-2SD <input type="radio"/> -2SD / +2 SD <input type="radio"/> >+2SD
DİSMORFİK ÖZELLİKLER:	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK
DOĞUM TİPİ:	<input type="radio"/> NSVY <input type="radio"/> C/S
GESTASYONEL YAŞ:	<input type="radio"/> <37W <input type="radio"/> 37-42W <input type="radio"/> >42W
DOĞUM KİLOSU:	<input type="radio"/> <1500 <input type="radio"/> 1500-2500 <input type="radio"/> 2500-4000 <input type="radio"/> >4000
GEBELİK VE DOĞUM KOMPLİKASYONU:	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK
KÜVÖZ BAKIMI:	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK
YENİDOĞAN KONVULZİYONU:	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK
AKRABALIK:	<input type="radio"/> VAR <input type="radio"/> YOK
BAŞVURU YAŞI:	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 0-2 YAŞ <input type="radio"/> >2 YAŞ
HİPOTONİ TİPİ:	<input type="radio"/> SANTRAL <input type="radio"/> PERİFERİK <input type="radio"/> MİKST
CK:	<input type="radio"/> YÜKSEK <input type="radio"/> NORMAL <input type="radio"/> DÜŞÜK
B12:	<input type="radio"/> YÜKSEK <input type="radio"/> NORMAL <input type="radio"/> DÜŞÜK
MRI:	<input type="radio"/> NORMAL <input type="radio"/> PATOLOJİK
EMG:	<input type="radio"/> NORMAL <input type="radio"/> PATOLOJİK
METABOLİK TETKİKLER:	<input type="radio"/> NORMAL <input type="radio"/> PATOLOJİK
GENETİK TEST:	<input type="radio"/> KARYOTİP <input type="radio"/> ARRAY CGH <input type="radio"/> WES
FİNAL TANI:	

*GENETİK TANI ALANLARIN GENETİK MUTASYONLARI EKLENECEK.