

Yenidoğan Döneminde Hiperamonemi İle Başvuran Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Periton Diyalizinin Etkinliği

Muhittin Çelik¹, Heybet Tüzün¹, Osman İyi¹, Mehmet Nuri Özbek¹, Serhat Samancı¹

1 Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Diyarbakır

2 Diyarbakır Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrin-Metabolizma Kliniği, Diyarbakır

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

- * Metabolik hastalıklı bebeklerin çoğu,
 - * Zamanında doğan ve
 - * İlk günlerde iyi görünen bebeklerdir.
 - * Doğumdan birkaç gün sonra katabolik sürecin gelişmesi ve metabolitlerin birikmesi sonucu ciddi hastalık tablosu gelişir.
 - * Klinik bulgular:
 - letarji,
 - beslenme intöleransı,
 - kusma, hipo-hipertoni,
 - hipoglisemi,
 - konvülziyon gibi non-spesifik bulgular olup genellikle sepsis olarak değerlendirilirler

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

- * Birçok metabolik hastalık (organik asidemi ve üre-siklus defektleri gibi hastalıklar) yenidoğan döneminde ciddi hiperamonemi ile ortaya çıkar.
- * Neonatal hiperamonemi prevalansı 1/9.000 canlı doğum olup üre-siklus defektleri yenidoğan döneminde en sık hiperamonemiye yol açan genetik hastalıktır.

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

* Üre-siklus defektlerinde

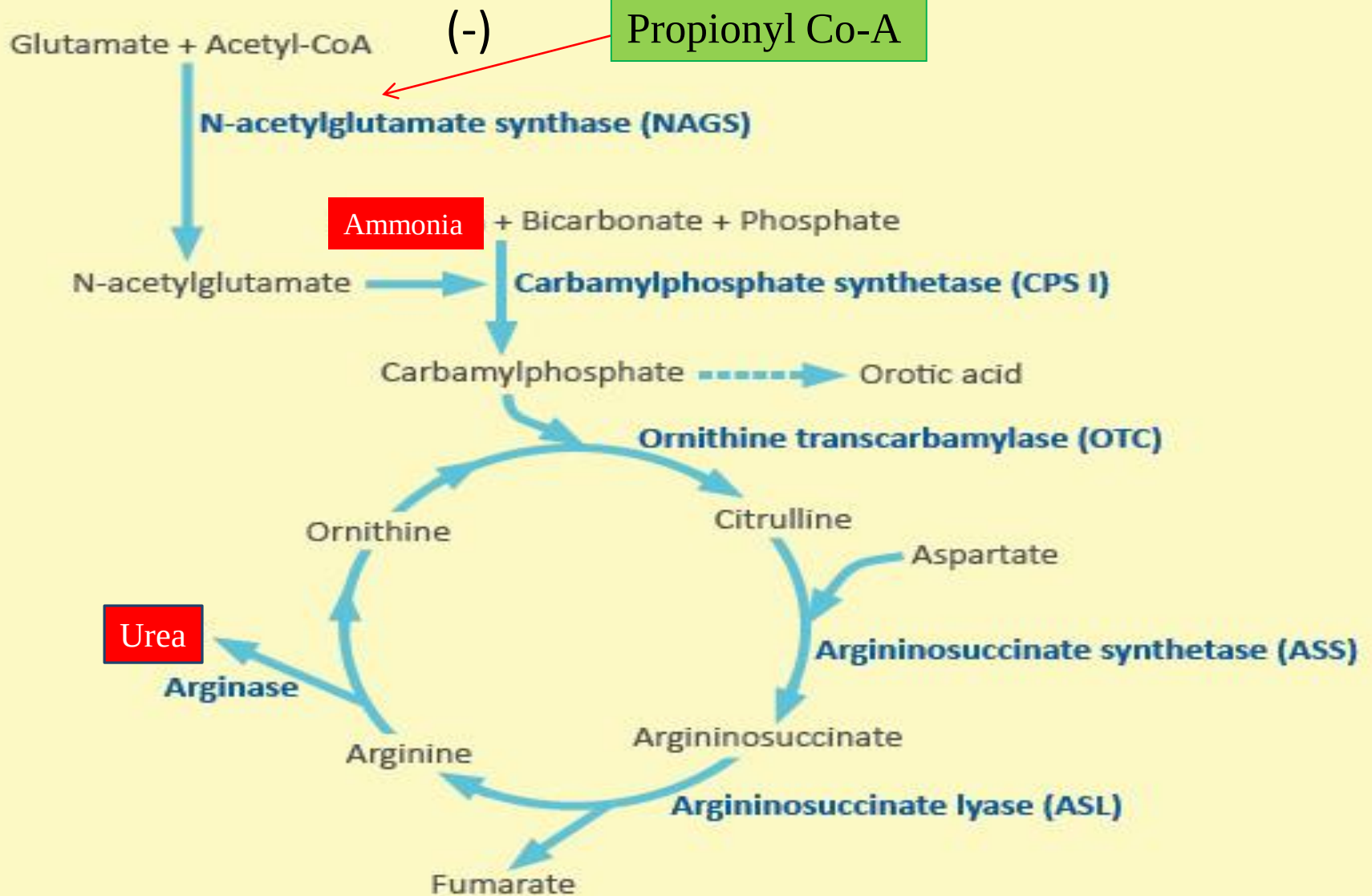
- üre yapımıyla ilgili bir enzimin defekti amonyak ve glisin düzeylerinde artışa yol açarak ciddi nörolojik hasara yol açar .

* Organik asidemilerde

- mitokondrilerde biriken asetil-CoA'nın üre siklus enzimlerini inhibisyonu sonucu sekonder amonyak yüksekliği görülür.

1. Bachmann C. Inherited hyperammonemias. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM (eds) Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2nd edn. Springer, Berlin, pp 2003. 261–276
2. Coude FX, Sweetman L, Nyhan WL. Inhibition by propionyl coenzyme A of N-acetylglutamate synthetase in rat liver mitochondria. J Clin Invest 1979;64:1544–1548
3. Saudubray JM, Ogier H, Bonnefont JP et al. Clinical approach to inherited metabolic diseases in the neonatal period: 20-year survey. J Inherit Metab Dis 1989;12:25–41

Urea Cycle



GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

* Amonyak yüksekliği geri dönüşümsüz nörolojik hasara yol açar.

* Acil olarak tedavi edilmelidir.

* **Tedavi**

1. **Konservatif yöntemler;**

- a) Anabolizmayı uyararak katabolik sürecin durdurulması,
- b) Yüksek kalorili ve
- c) Proteinden fakir diyeti kapsar.

2. **Farmakolojik yöntemler;**

- a) Carglumic asit,
- b) L-arginin,
- c) Na-benzoat/Na-fenilbiturat.

3. **İnvazif Yöntemler**

- a) periton dializi
- b) hemodializ/hemodiafiltrasyon

Bu tedaviler amonyağın hızlı uzaklaştırmasında etkili olamamaktadır.

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

- * Hemodializ/hemodiafiltrasyon, periton dializinden daha hızlı amonyağı uzaklaştırırken, günümüzde kısa ve uzun dönem sonuçları üzerine hangi tedavi seçeneğinin daha olumlu olduğu tartışmalıdır.
- * Bu çalışmamızda Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Yenidoğan Kliniği'ne Ocak 2013-Mayıs 2015 tarihleri arasında hiperamonemi nedeni ile periton diyalizi uygulanan 14 hastanın erken dönem sonuçları analiz edildi.

1. Pela I, Seracini D, Donati MA, Lavoratti G, Pasquini E, Materassi M Peritoneal dialysis in neonates with inborn errors of metabolism: is it really out of date? *Pediatr Nephrol* 2008;23:163–168
2. Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:910–918
3. Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D, Pastore A, Rizzo C, Orzalesi M, Sabetta G, Rizzoni G, Bartuli A. Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. *Pediatr Nephrol* 2001;16:862–867

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

* **Olguların demografik özellikleri**

(doğum haftası, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, başvuru günleri, anne-baba akrabalık durumları, başvuru şikayetleri) kaydedildi.

* **Metabolik hastalık tanıları,**

* **Laboratuvar değerleri**

- Geliş amonyak düzeyi,
- Amonyağın başlangıç değerine göre %50 düşme süresi,
- Amonyağın >200 µg/dl'e kalma süresi kaydedildi.
- Kan gazı (pH, HCO₃, BE)

* **Olguların metabolik hastalık tanıları,**

- metabolizma uzmanı konsültasyonu ile kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, tandem-MASS ile konuldu.

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

* Destek Tedavileri:

- **Protein** alımları kesilerek yüksek.
- **Glükoz** (10-12 mg/kg/gün) ve lipid (2 gr/kg/gün) infüzyonu başlandı.
 - Kan şekerleri 250 mg/dl'in üzerinde olanlara insülin infüzyonu (0.05-0.1 ünite/kg/saat) başlandı ve kan şekeri 180 mg/dl'nin altına indiğinde infüzyon durduruldu.
- **Carglumeric asit** (250 mg/kg yükleme, 100 mg/kg/gün idame-peroral)
- **Karnitin** (100-200 mg/kg/gün-peroral),
- **B12 vit** 1 mg/gün IM,
- **Biotin** 10 mg/gün-peroral,
- **Na-Benzoyat** (250 mg/kg/gün-4 dozda-peroral)
- **Arginin** (250-350 mg/kg/gün-peroral) (üre siklus defekti düşünülen olgularda)
- Gereken hastalarda antikonvülzan, sıvı-elektrolit, dolaşım solunum desteği verildi.

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

* **Periton Dializi endikasyonları**

- Amonyak düzeyi $>1000 \mu\text{g/dl}$ olan hastalara hemen,
- Amonyak $500-1000 \mu\text{g/dl}$ arasında olan ve medikal tedaviye rağmen en geç 4. saatte $500 \mu\text{g/dl}$ altına düşmeyen veya yükselmeye devam eden hastalara periton diyalizi uygulandı.
- Amonyak düzeyi $200 \mu\text{g/dl}$ altına indiğinde diyalize son verildi.
- Diyaliz kateteri (single-cuff Tenckhoff kateteri) çocuk cerrahisi tarafından göbekten 3-5 cm aşağıda olacak şekilde takıldı.

* **Peritonit tanısı**

- * Klinik bulguların varlığı ve periton sıvısında mikroorganizma üremesi olarak tanımlandı.

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

* **Demografik Bulgular:**

- * Term bebek, 7'i (%50) erkek, APGAR skorları 1.dk'da 7- 9, 5.dk'da 8-10 idi. Postnatal anne sütü almış ve herhangi bir sorun yoktu.

- * Hastaların 8'i ÜSD, kalan 6'sı ise OA idi.

5 olgu neonatal dönemde 1 olgu 4.ayda toplam 6 olgu ex oldu.

Ex olan olguların **5'i ÜSD 1'i OA**

Olgular 2 gruba ayrılarak incelendi

Grup I: Yaşayan olgular,

Grup II: Ex olgular.

Grupların demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (**Tablo 1-2**).

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

Tablo 1

Hasta numarası/ Cinsiyet	Doğum Kilosu (g)	Başvuru günü	Anne-baba akrabahk	Kaçıncı çocuk/Ex kardeş	İlk amonyak değeri (mg/dl)	Tanı	Şikayet	Sonuç
1/K	3000	2	1. derece kuzen	2/0	8984	ASA	Beslenme güçlüğü Solunum güçlüğü Apne	Orta etkilenme
2/E	2600	2	yok	6/0	1425	Organik asidemi	Beslenme güçlüğü Solunum güçlüğü Apne	Normal
3/E	2720	3	1. derece kuzen	6/4	1079	MMA	Beslenme güçlüğü	Normal
4/K	2900	28	1. derece kuzen	3/0	1664	PPA	Konvülsiyon	Hafif etkilenme
5/E	3050	3	yok	1/0	1359	sitrulinemi	Beslenme güçlüğü Solunum güçlüğü Kusma Konvülsiyon	Ex (14. Gün)
6/K	2900	2	2. derece kuzen	6/2	1219	ASA	Beslenme güçlüğü Morarma	Ex (4. Gün)
7/K	3050	2	3. derece kuzen	2/1	2151	sitrulinemi	Beslenme güçlüğü Solunum güçlüğü Kusma Konvülsiyon	Orta etkilenme
8/E	3035	3	1. derece kuzen	7/2	1083	sitrulinemi	Beslenme güçlüğü Solunum güçlüğü Kusma	Ex 7.gün
9/K	3300	3	1. derece kuzen	2/0	4290	sitrulinemi	Beslenme güçlüğü Solunum güçlüğü	Ex 3. gün
10/E	3700	20	1. derece kuzen	3/0	1940	PPA	Konvülsiyon	Normal
11/K	3000	3	1. derece kuzen	3/1	9330	Organik asidemi	Beslenme güçlüğü Konvülsiyon	Ex 6.gün
12/E	2000	22	2. derece kuzen	5/0	672	sitrulinemi	Beslenme güçlüğü	Hafif etkilenme
13/E	3700	6	1. derece kuzen	5/3	1033	ÜSD	Solunum güçlüğü Konvülsiyon	Ex 4. ay
14/K	3000	7	1. derece kuzen	2/0	1641	PPA	Solunum güçlüğü Konvülsiyon Apne	Normal

		Grup I (n: 8)	Grup II (n: 6)	P value
Metabolik defekt				
	ASA	1	0	0,368
	MMA	1	0	0,368
	Organik asidemi	1	1	0,826
	PPA	3	0	0,301
	sitrulinemi	2	4	0,311
	ÜSD	0	1	0,881
Amonyak Düzeyi ve Değişimi, Ort±SS, Median (IQR)				
	Başlangıç, µg/dl	2444,5±2683,45 1652,5 (1165,5-2098,25)	3052,33±3320,4 1289 (1070,5-5550)	0,796
Amonyak % Değişim, Ort±SS, Median (IQR)				
	Başlangıç/12.Saat	64,63±22,6 65,42 (55,56-84,4)	33,38±37,7 42,24 (13,5-61,36)	0,028
	Başlangıç/24.Saat	78,44±20,45 81,19 (75,01-92,07)	35,6±53,18 44,37 (-1,82-82,3)	0,041
	Başlangıç/48.Saat	92,94±2,17 93,58 (90,5-94,43)	61,35±44,67 88,56 (6,67-90,32)	0,02
	Başlangıç/72.Saat	93,58 (90,5-94,43) 95,1 (94,18-95,67)	88,56 (6,67-90,32) 86,27 (24,66-90,3)	0,003
Amonyak >200 µg/dl kalma süresi, saat, Ort±SS, Median (IQR)		33,38±35,75 19,5 (9,25-46,5)	108,33±89,11 96 (25,5-186)	0,045
Amonyanın %50'ye düşme süresi, saat Ort±SS, Median (IQR)		16,13±9,2 12 (12-21)	12±0 12 (12-12)	0,656

GİRİŞ

MATERYAL-
METOD

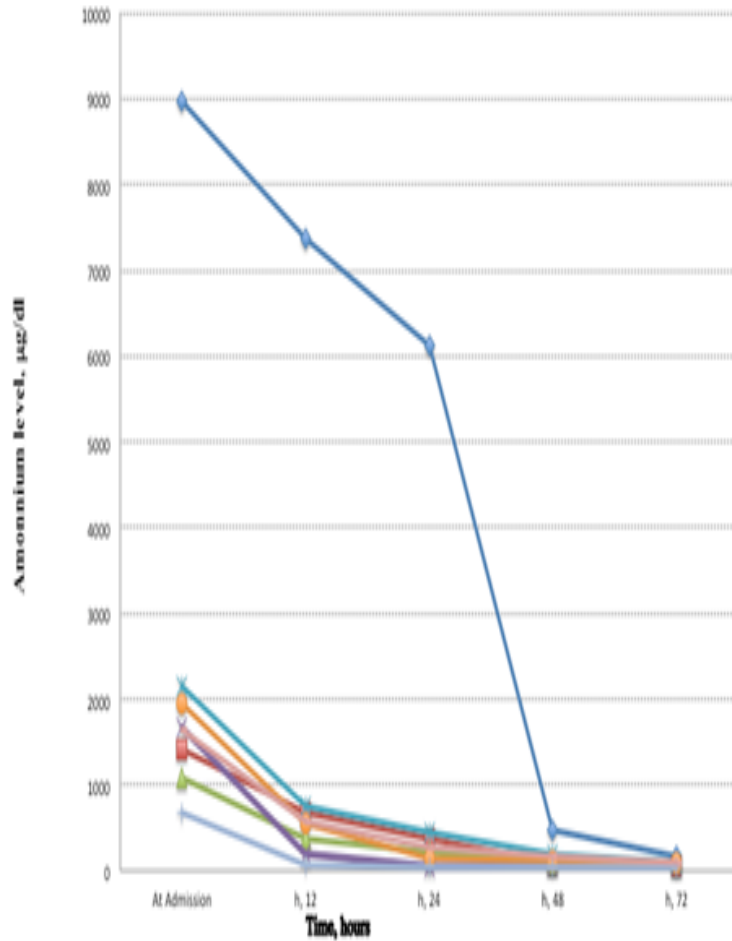
BULGULAR

TARTIŞMA

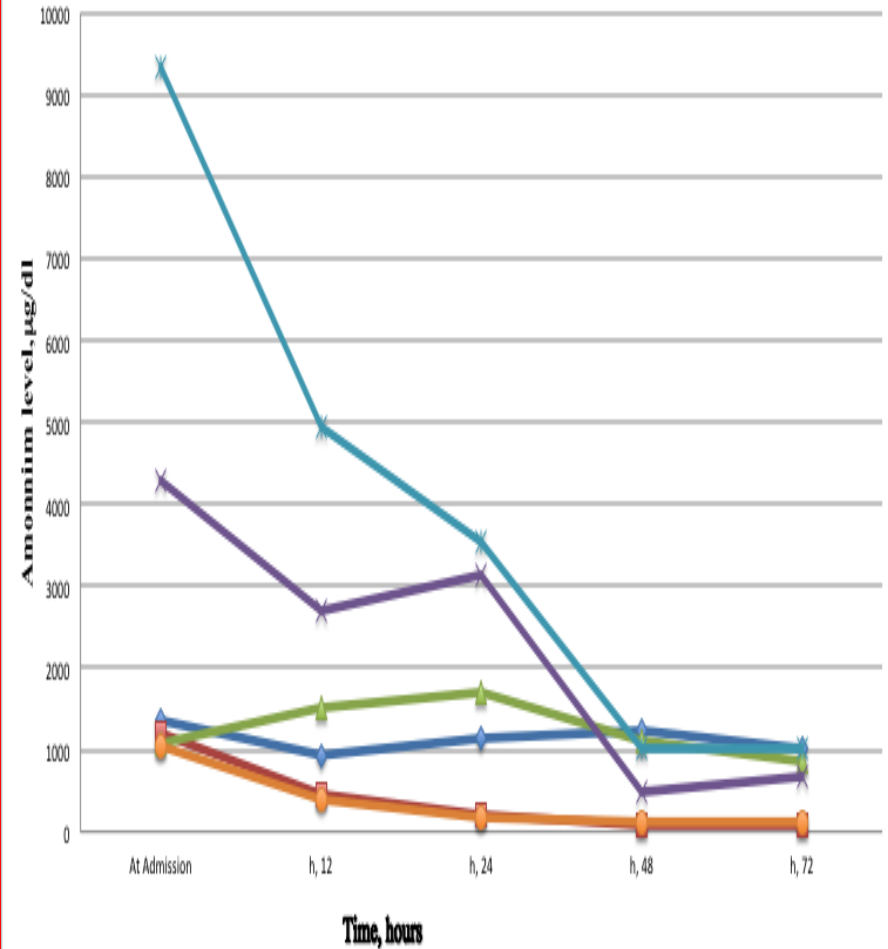
SONUÇ

Şekil 1: Amonyak değerlerinin zamana göre değişimi

Grup I



Grup II



Tablo 4: Grup II amonyak değerlerinin sonuca etkileri

* Grup II olgularında

- * Başlangıç-12.saat Amonyak % Değişim duyarlılık 83,33, Özgüllük 75, Pozitif kestirim değeri 71,4, Negatif kestirim değeri 85,7, LR(+) değeri 3,33 bulunmuştur
- * Başlangıç-12.Saat % değişim değeri <60,79 olan bir hastanın ex olma riski >60,79 olan bir hastadan 3,33 kat fazladır.

	Cut Off	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	LR (+)
Başlangıç-12.Saat	≤60,79	83,33	75,00	71,4	85,7	3,33
Başlangıç-24.Saat	≤62,09	66,67	87,50	80,0	77,8	5,33
Başlangıç-48.Saat	≤90,25	83,33	87,50	83,3	87,5	6,67
Başlangıç-72.Saat	≤92,22	83,58	87,57	83,4	87,5	6,67

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

- * Entoksikasyon tip doğumsal metabolik hastalıklarda ilk belirteçler genellikle klinik ile birlikte hipoglisemi, asid-baz dengesizliği ve hiperamonemidir.
- * Yenidoğan bebeklerde doğumdan sonra protein alımı ile birlikte amonyak üretim hızının yüksek olmasına karşın böbreklerden atılım yavaş olması nedeni ile amonyak değerleri hızla artar.

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

- * Kan amonyak değerinin ($1355 \mu\text{g/dl}$) $800 \mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde 24 saat sürmesi veya
- * Koma durumunun 2-3 gün sürmesi geri dönüşümsüz hasara yol açtığı bildirilmektedir.
- * Bu nedenle yüksek amonyak değerlere sahip yenidoğan bebeklerde medikal tedavi ile birlikte dializ uygulanması önerilmektedir.
- * Dializ tedavisi olarak periton dializi (PD), hemodializ (HD), continuous renal replacment therapy (CRRT) kullanılabilmektedir.

1.Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. Nephrol Dial Transplant 1999;14:910–918
Wong KY, Wong SN, Lam SY, Tam S, Tsoi NS. Ammonia clearance by peritoneal dialysis and continuous arteriovenous hemodiafiltration. Pediatr Nephrol 1998;12:589–591
2.Pela I, Seracini D, Donati MA, Lavoratti G, Pasquini E, Materassi M Peritoneal dialysis in neonates with inborn errors of metabolism: is it really out of date? Pediatr Nephrol 2008;23:163–168

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

* **Enns ve ark. 25 yıllık çok merkezli**

- 299 ÜSD olgunun hiperamonemi atağında
- phenylacetate, benzoate, diyet ve dializ tedavilerinin etkinliğini değerlendirmişlerdir.
- Bu çalışmada peak amonyak değeri 1000 $\mu\text{mol/L}$ 'nin (1714 $\mu\text{g/dl}$) üzerinde olan yenidoğan bebeklerde sağ kalım oranı %38 olarak bildirmişleridir.
- Yenidoğanlarda hiperamonemik koma varlığında HD ile birlikte medikal tedavi önermişleridir.

* **Tsai ve ark 2014 yılındaki**

- 15 olguluk yenidoğan ve çocuk hastalardan oluşan serilerinde aralıklı HD'in ise daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. N Engl J Med 2007;256:2282–2292

Tsai IJ, Hwu WL, Huang SC, Lee NC, Wu ET, Chien YH, Tsua YK. Efficacy and safety of intermittent hemodialysis in infants and young children with inborn errors of metabolism. Pediatr Nephrol 2014;29:111–116

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

* **Pela ve ark (2008).**

- PD uyguladıkları 7 yenidoğan olguluk çalışmalarında
- Dializ modalitesinden ziyade
- Bebeklerin komada kalma süreleri ve tanılarının daha önemli olduğunu, PD'nin güncel ve avantajlı bir seçenek olarak devam ettiğini bildirmişlerdir.

* **Pica ve ark (2015).**

- 45 yenidoğan olgu
- 23 olguya PD, 22 olguya CRRT (CVVHD-CAVHD) veya HD uygulamıştır.
- HD ile amonyak diğer modalitelere göre daha hızlı uzaklaştırıldığı saptanmasına rağmen PD uygulanan hastalarda komada kalma süresi daha kısa bulunmuştur.
- PD ile CRRT arasında amonyak düşürme hızı açısından fark saptanmamıştır.

Dializ modalitelerinin sonuçlar ile ilişkili bulunmadığını, karbamoil fosfat sentetaz eksikliği olan olgularında ölüm riskinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

1.Pela I, Seracini D, Donati MA, Lavoratti G, Pasquini E, Materassi M Peritoneal dialysis in neonates with inborn errors of metabolism: is it really out of date? *Pediatr Nephrol* 2008;23:163–168

2.Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, De Palo T, Papadia F, Montini G, Materassi M, Donati MA, Verrina E, Schiaffino MC, Pecoraro C, Iaccarino E, Vidal E, Burlina A, Emma F. Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. *Pediatr Nephrol* 2015;30:839–847

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

- * **Bilgin ve ark. (2014)**
- * Metabolik hastalık nedeni ile 9 olguya PD uygulanmıştı.
- * Toksik metabolitlerin yarılanma zamanı ve
- * Amonyanın $>200 \mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde kalış süresinin ciddi nörolojik hasarlanma veya ex oranı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdi.
- * 4 olguda (2'si peritonit, 2'si tıkanıklık) PD bağlı komplikasyon gelişmişti.

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

- * Teorik olarak HD ve CRRT amonyağın uzaklaştırılmasında daha etkili olmasına rağmen sağkalım ve nörolojik hasarlanma üzerine etkili olup olmadığı hala tartışmalıdır.
- * Bununla birlikte birçok çalışmada yüksek amonyak değerlerinde (1,500 $\mu\text{mol/L}$) (2,671 $\mu\text{g/dl}$) CRRT'nin kullanılması önerilmektedir.

1.Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM et al. Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. Nephrol Dial Transplant 2010;25:1257-65
3.Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, De Palo T, Papadia F, Montini G, Materassi M, Donati MA, Verrina E, Schiaffino MC, Pecoraro C, Iaccarino E, Vidal E, Burlina A, Emma F. Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. Pediatr Nephrol 2015;30:839–847

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

* Çalışmamızda

- Çalışmamızda 14 olgudan 6'sı kaybedildi.
- Ex olan olgular incelendiğinde; başlangıç-12. saatteki amonyak değerindeki % değişim oranı daha düşüktü ve % değişim değeri <60.79 olan hastaların ölüm riskleri 3.33 kat fazla olarak saptanmıştı.
- Ayrıca amonyak değerinin 200 µg/dl üstünde kalma süresi de daha uzun olarak bulunmuştu.
- Ex olan olguların tanıları değerlendirildiğinde ise 6 olgunun 5'inin ÜSD, sadece 1'inin OA olduğu, ÜSD'de ölüm riskinin 8.33 kat yüksek olduğu görülmektedir.
- Bu sonuçlarla amonyağın düşme hızı veya 200 µg/dl üstünde kalma süreleri sonuçlar üzerinde etkili faktörler olmakla birlikte esas belirleyici olanın metabolik tanı olduğunu düşünmekteyiz.

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

* CRRT uygulaması PD'ye göre

- * Özel ekip/ekipman gerekli,
- * hipotansiyon,
- * hipotermi,
- * devrede tıkanıklık daha sık görülmektedir.

* CRRT belirli merkezlerde uygulanabilmekte ve hastaların bu merkezlere sevki ve devrede gelişen tıkanıklık ciddi zaman kaybına ve sonuçta daha uzun süre hiperamonemiye maruz kalma ile sonuçlanabileceği göz ardı edilmemelidir.

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

- * PD ise teknik olarak kolay olduğu için hemen hemen her yenidoğan ünitesinde uygulanabilmektedir .
- * Çalışmamızda PD uygulama sonrası 3 olguda tıkanıklık ve bir olguda peritonit gelişmişti.
- * Literatürde rijit periton kateteri ile komplikasyon oranları daha yüksek bildirilmiş olup kateter ilişkili komplikasyon oranlarımızın bildirilenden az olması Tenckhoff kateter kullanmamıza bağlı olabilir.

GİRİŞ

MATERYAL
-METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

SONUÇ:

- * Hiperamonemili yenidoğan bebeklerde PD, uygulama kolaylığı ve her yenidoğan ünitesinde uygulanabilirliği nedeni ile CRRT yapma imkanı olmayan ünitelerde güvenle kullanılabilir.
- * Erken dönem sonuçları üzerinde amonyağın uzaklaştırma hızından ziyade metabolik tanı esas belirleyici faktör olarak belirlendi. ÜSD'de mortalite OA'den daha yüksek bulunmuş olup çok yüksek amonyak değerlerindeki ÜSD'i düşünülen olgularda CRRT uygulanması tercih edilebilir.

TEŞEKÜRRERLER

