



**Doğuştan Metabolik Hastalıkların
Tedavisinde Ekstrakorporeal Yöntemler**
Extracorporeal Methods in Treatment of Inborn Errors
of Metabolism

İlknur Tolunay¹, Rıza Dinçer Yıldızdaş¹, Özden Özgür Horoz¹,
Ercüment Petmezci¹, Faruk Ekinci¹, Neslihan Mungan¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Türkiye.

ABSTRACT

Inborn errors of metabolism are hereditary disorders that are related to the accumulation of toxic substances or deficiency of proteins because of enzymatic blokage in the metabolic pathways. Treatment should be quick and aggressive as inborn errors of metabolism might lead to organ damage and even death. This article discusses extracorporeal methods like exchange transfusion, peritoneal dialysis, hemodialysis, plasmapheresis and extracorporeal membran oxygenation for acute management of inborn errors of metabolism apart from medical therapies.

Key words: Extracorporeal treatments, inborn errors of metabolism, pediatric intensive care unit.

ÖZET

Doğuştan metabolik hastalıklar, metabolik yollarda kesinti sonucu kesintinin ardında biriken maddelere veya son ürünün yapılamamasına bağlı bir grup kalıtsal hastalıktır. Doğuştan metabolik hastalıklar organ hasarı, sekel, hatta ölümlü sonuçlanabilecek durumlara yol açabildiğinden tedavide hızlı ve agresif davranmak gereklidir. Bu yazıda medikal tedaviler dışında kan değişimi, periton diyalizi, hemodiyaliz, plazmaferez, ekstrakorporeal membran oksijenasyon gibi ekstrakorporeal tedavi yöntemleri tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Doğuştan metabolik hastalık, ekstrakorporeal tedavi yöntemleri, çocuk yoğun bakım ünitesi.



Giriş

Doğuştan metabolik hastalıklar (DMH), metabolik yollarda kesinti sonucu kesintinin ardında biriken maddelere veya son ürünün yapılamamasına bağlı olarak gelişen hastalıklardır. Akriba evliliğinin sık olduğu ülkemizde DMH' lara daha sık rastlanmaktadır¹. Organik asidemiler, üre siklus defektleri, amino asit metabolizması bozuklukları akut ensefalopati ile ortaya çıkabilir. Semptomlar santral sinir sisteminde biriken toksik metabolitlere bağlıdır. Toksik metabolitlerin gebelikte plasenta tarafından temizlenmesi nedeniyle bebek doğumda normaldir. Ancak haftalar veya aylar içinde belirtiler ortaya çıkar. Letarji, zayıf beslenme gibi bulgular sıklıkla sepsis ile karıştırılır. Metabolik olarak tedavi edilmemiş hastalarda koma, nöbet, anormal kas tonusu, beyin ödemi, intrakranial hemoraji gelişebilir. Doğuştan metabolik hastalıklara bağlı akut ensefalopatinin en önemli laboratuvar bulgusu amonyak yüksekliğidir. Hastaların nörolojik ve gelişimsel prognozu amonyak yüksekliği ve süresi ile ilişkili olduğundan tedavide hızlı ve agresif davranmak gereklidir².

Artmış anyon açıklı metabolik asidozu olan hastalarda başta organik asidemiler olmak üzere metabolik hastalıklar akla gelmeli plazma laktat düzeyi kontrol edilmelidir. Plazma laktat pürüvat oranı hesaplanmalıdır. Normal plazma laktat/pürüvat oranı (≤ 25) pürüvat dehidrogenaz veya glukoneogenez defektine işaret ederken, yüksek plazma laktat/pürüvat oranı pürüvat karboksilaz eksikliği, solunum zincir defekti, mitokondrial myopatileri akla getirmelidir².

Sonuç olarak, DMH şüphesi veya tanısı olan bir hastanın tedavisinde hızlı davranmak, medikal ve uygun ekstrakorporeal tedavi yöntemlerini içeren tedavi planını oluşturmak gereklidir. Tedavinin ana başlıkları, hastanın hemodinamik olarak dengede tutulduğu destek tedavisi, hastanın katabolik süreçte kalmaması için enteral veya parenteral uygun beslenme planı oluşturulması, ekstrakorporeal tedaviler (ECT) açısından değerlendirme ve vitaminler, kofaktör gibi hastalığa özgül tedavilerin verilmesi şeklinde olmalıdır³.

Bu yazıda medikal tedaviler dışında kan değişimi, periton diyalizi, hemodiyaliz, hemofiltrasyon, hemodiyafiltrasyon, plazmaferez, ekstrakorporeal membran oksijenasyon gibi ekstrakorporeal tedaviler tartışılacaktır.

Kan Değişimi

Teorik olarak, total vücut sıvısına dağılan metabolitlerin kan değişimi ile uzaklaştırılması yetersiz gibi düşünülse de 1970' li yılların sonu ve 1980' li yılların ilk yarısında yüksek volüm ile yapılan kan değişimlerinin bazı metabolik hastalıklarda faydalı olduğu gösterilmiştir^{4,5}. Wendel ve arkadaşları, Mapple Syrup Urine Disease (MSUD) tanısı olan iki yenidoğanda kan değişimi ile plazma dallı zincirli aminoasit ve dallı zincirli alfa keto asit seviyesinin düştüğünü göstermiştir⁴. 15 günlük kız hastaya yatışının üçüncü saatinde kan değişimi başlanmış, 2700 ml (840 ml/kg) kan ile 20 saat boyunca (130-140 ml/saat) tedavi devam edilmiştir. 10 günlük kız hastaya üç saat içinde kan değişimi başlanmış, 2000 ml (570 ml/kg) kan ile 15 saat boyunca (130-140 ml/saat) tedavi devam edilmiştir⁴. Batshaw ve Brusilow üre siklus defektine bağlı hiperamonyemik koma tanısı olan 31 hastada kan değişimi ve periton diyalizi tedavi etkinliğini karşılaştırdıkları çalışma sonucunda periton diyalizinin daha etkin olduğunu belirtmişlerdir⁵. Ancak kan değişimi toksik metabolit uzaklaştırma ve amonyak düşürmede etkili olsa da hiçbir zaman periton diyalizi ve hemodiyalitik yöntemler kadar etkili olmadığı günümüzde bilinmektedir³.

Periton Diyalizi

Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu, hipertonic solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyona yol açmaları, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Periton diyalizinin etkinliğini peritondaki kan akımı, vasküler membran, periton diyaliz sıvısının akım hızı ve sıvının içeriği belirler³. Gortner L ve arkadaşları, 16-120 saat periton diyalizi ile tedavi edilen hastalarda klinik iyileşmenin PD başladıktan 16-72 saat sonra gözlendiğini belirtmiştir⁶. Propionik asidemi hastalarında amonyak, glisin, alanin ve propionic asit konsantrasyonunun düzelmesi 24-72 saat sürmektedir. Hiperamonyemi olan (1,000-2,500 µmol/l) sitrulinemili iki infanttın biri periton diyalizi ile başarılı bir şekilde tedavi edilirken diğerinde biyokimyasal yanıt alınamamıştır⁶. Kasapkara ve arkadaşları medikal tedaviye yanıtız propionik asidemi hastasının periton diyalizi ile tedavi edildiğini, 24 saat periton diyalizi uygulandıktan sonra kan amonyak düzeyinin 1187 µg/dL' den 267 µg/dL' ye düştüğünü ve metabolik asidozun düzeldiğini gözlemlemiştir⁷. Pela ve arkadaşları 7 hastalık serilerinde 3 hasta eksitus olsa da yaşayan 4 hastanın mental olarak iyi durumda olduğu göz önünde bulundurulduğunda hiperamonyemisi ciddi olmayan vakalarda periton diyalizinin hala etkili bir tedavi olarak

görülmesi gerektiği sonucuna varmışlardır⁸. Ünal ve arkadaşlarına göre DMH' lar yenidoğanlarda periton diyalizi endikasyonlarının ilk sıralarında yer almaktadır⁹. MSUD, sitrülünemi, metil malonik asidemi, propionik asidemi, glutarik asidüri tip 2 periton diyalizi ile tedavi ettikleri DMH arasındadır. Periton diyalizi 20-30 ml/kg diyalizat ile bir saatlik döngüler (15 dk doldur, 30 dk beklet, 15 dk boşalt) şeklinde yapılmıştır. Periton diyaliz kateteri ile ilişkili problemler %40 oranında görülmüş, sızıntı, minör kanama, kateterin yerinden çıkması ve oklüzyon olarak sıralanmıştır⁹. Ünal ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında iki proponik asidemi, 2 metil malonik asidemi, 2 sitrulinemi, 3 MSUD olmak üzere 9 hastanın amonyak düzeyleri 531-1533 µmol/l arasında olup toksik metabolit yarılanma süresi 23 saat olarak belirtilmiştir¹⁰. Yaşayan 5 hastadan 3' ü normal mental gelişim göstermiştir. Bir hastada orta, 1 hastada ağır mental gerilik gelişmiştir¹⁰.

Periton diyalizi hemodiyalize göre daha kolay, yatak başı uygulanan bir yöntem olup ekstrakorporeal dolaşım olmadığından vasküler kateter ve antikoagülan uygulama gerekliliği yoktur⁹. Etkinliğinin tam olarak belirlenememesi, düşük ultrafiltrasyon hızı, periton sıvısının neden olduğu solunum güçlüğü, sıvı elektrolit dengesizliği ve enfeksiyon riski dezavantaj olmasına rağmen periton diyalizi bugün için DMH tedavisindeki yerini korumaktadır.

Renal Replasman Tedavileri (RRT)

Hemodiyaliz (HD) kanın, pompalar yardımıyla membrandan geçirilerek konsantrasyon farkından gelen itici güç (diffüzyon) sayesinde sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesi olarak tanımlanabilir¹¹. Diffüzyon ile üre, kreatin gibi küçük (<500 d) moleküller temizlenebilir. Klirens, solütün moleküler ağırlığına, konsantrasyon farkına ve membran yüzey alanına bağlıdır. Aralıklı HD, belirli bir programa göre kısa sürelerde diffüzyon prensibi ile hızlı diyalizat akımıyla yapılan tedavi şeklidir. Solüt klirensi ve ultrafiltrasyon kapasitesi yüksek olup, antikoagülasyon gereksinimi azdır. Ancak kardiyovasküler instabilite, postdiyalitik rebound, hipotansiyon, disequilibrium sendromu ve intrakranial basınç artışına neden olabilir¹¹.

Hemofiltrasyon (HF) sırasında kan, yüksek geçirgenliği olan membranın bir tarafından akarken hidrostatik basınç etkisiyle su membranın bir tarafından diğer tarafına hareket eder. Bu hareket sırasında diffüzyonla taşınamayan molekülleri de beraberinde sürükler. Kandan küçük (<500 d), orta (500-5000 d) ve büyük (>5000 d) moleküller temizlenebilir. Klirens, solütün moleküler ağırlığına değil ultrafiltrasyon hızına bağlıdır. Devamlı hemofiltrasyon uzun

zaman periyodunda konveksiyon ve/veya diffüzyon yolu ile yavaş diyalizat akım hızında yapılan tedavi şekli olup yoğun bakımlarda tercih edilir. Yavaş diyalizat akımının devamlı uygulanması sürekli sıvı ve solut klirensine yol açarken, sıvı elektrolit dengesi daha iyi kontrol edilebilir, hastanın hemodinamik olarak daha stabil kalması sağlanır ve devamlı hemofiltrasyon intrakraniyal basınç artışı yapmaz¹¹.

Hemodiyalitik yöntemler DMH tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bu konuda literatürdeki ilk vaka serisi Sadowski ve arkadaşlarına ait olup verilerini 1994 yılında yayınlamışlardır¹². Hiperamonyemi, renal/renovasküler hastalık ve akut böbrek yetmezliği olan beş kg ve altındaki 33 infanтта hemodiyaliz uygulanmıştır. Vakaların sekizi DMH olup bu hastalıklar metilmalonik asidemi, ornititranskarbamilaz eksikliği, karbamilfosfat sentaz eksikliği ve arginosüksinik asit sentaz eksikliği olarak sıralanmaktadır. Amonyak düzeyi 1178-2500 mg/dl arasında olan infantlara ortalama 4.5 gün (1-7 gün), günlük 3(1-5) saat hemodiyaliz uyguladıklarını, %63 hastada tedavi sırasında hipotansiyon geliştiğini, %13 hastanın inotrop ihtiyacı gösterdiğini belirtmişlerdir. Sadowski ve ark' na göre hemodiyalitik yöntemler hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Sağ kalım oranı DMH grubunda %75 olup hastaların hiçbiri hemodiyaliz veya ilişkili yan etkiler nedeniyle kaybedilmemiştir¹².

Picca ve arkadaşları, hemodiyalitik yöntemler arasındaki farklılığı araştırmışlar, devamlı arteriovenöz hemodiyaliz (CAVHD) ile tedavi edilen 4 hasta, devamlı venovenöz hemodiyaliz (CVVHD) ile tedavi edilen 4 hasta ve aralıklı hemodiyaliz ile tedavi edilen 2 hastanın sonuçlarını paylaşmışlardır¹³. Hastalara karbamilfosfat sentaz eksikliği, propionik asidemi, arjinosüksinik sentaz eksikliği, arjinosüksinik liyaz eksikliği veya metil malonik asidemiye bağlı medikal tedaviye yanıtız hiperamonyemi nedeniyle ekstrakorporeal tedavi uygulanmıştır. İlk 24 saat içinde tüm yöntemler amonyak seviyesini belirgin azaltmış, bu düşüşe paralel olarak hastalarda spontan göz açma ve ağrılı uyarana yanıt verme şeklinde nörolojik iyileşme gözlenmiştir. İyi prognoz gösteren hastalarda toplam koma süresi kötü prognoz gösterenlere göre daha kısa olup, iyi prognoz gösteren hastaların diyaliz öncesi koma süresinin 33 saatten daha az olduğu belirtilmektedir. Hastalarda amonyak düzeyinin yarıya düşme süresi tüm yöntemlerde benzerdir. CAVHD ve CVVHD sırasında, hemodiyalitik tedavi öncesinde arrest öyküsü olan bir hasta hariç kardiyovasküler instabilite gözlenmemiş ancak HD yapılan iki hastada ciddi hipotansiyon gelişmiştir. Picca ve ark' na göre hastaların prognozu diyaliz yönteminden daha çok amonyak düzeyinin azaltılma zamanına bağlıdır¹³.

Hemodiyaliz veya periton diyalizi ile tedavi edilen hastaların karşılaştırmalı sonuçlarına göre DMH tedavi etmede hemodiyalitik yöntemler periton diyalizine üstündür^{14,15}. Schaefer ve arkadaşları, 1988 ve 1993 yıllarında arasında DMH akut tedavisinde periton diyalizinin öncelikle uygulandığını (5 hasta), 1993 yılından sonra hemodiyalize (7 hasta) başladıklarını belirtmektedir. Dört MSUD, 3 propionik asidemi, 5 üre siklus defekti olan 12 hastadan elde edilen sonuçlara göre, amonyak ve lösinin %50 azalma süresi devamlı venovenöz hemodiyaliz(CVVHD) tedavisinde periton diyalizi(PD) tedavisinden daha kısa olup CVVHD ile diyaliz süresi daha azdır. MSUD' lu hastalarda CVVHD ile lösin konsantrasyonu 10 kat daha hızlı azalmaktadır ve CVVHD kan amonyak düzeyini düşürmekte daha etkilidir. Schaefer ve ark' na göre amonyak ve lösin gibi toksik metabolit azalma süresi kısa olan hastaların prognozu daha iyi olup hemodiyaliz hastalar tarafından iyi tolere edilen bir tedavi yöntemidir¹⁴.

Arbeiter ve arkadaşları da benzer sonuçlara ulaşmış, ayrıca hemodiyalitik yöntemle tedavi edilen hastaların yaşam şansının yüksek, nörolojik sekel oranlarının düşük olduğunu belirtmişlerdir¹⁵. Hiperamonyemi eşlik eden 8 sitrülünemi, 3 ornitin transkarbamilaz eksikliği, 2 metilmalonik asidemi, 3 karbamilfosfat sentaz eksikliği, 1 propionik asidemi, 1 glutarik asidemi II, 1 argininemi ve 2 tanı konamayan toplam 21 hastadan 17 hastaya CVVHD, 4 hastaya PD uygulanmıştır. Plazma amonyak %50 azalma süresi CVVHD ile PD' den kısa bulunmuştur(CVVHD:4,7±2,5 saat, PD:13,5±6,2 saat). Amonyak düzeyini 200 µmol/l altına indirmek için gereken süre CVVHD ile daha kısadır (CVVHD:22,4±18,1 saat PD:35,0±24,1 saat). Uygulanan diyaliz süresi CVVHD' de daha kısadır (CVVHD: 42,0±30,4 saat PD:59,4±87,2 saat). CVVHD uygulanan hastaların 6 aylık yaşam oranı %82 olup %43 hasta sekelsiz iyileşmiş, %43 hastada orta mental gerilik, %14 hastada ciddi mental gerilik gözlenmiştir. Periton diyalizi uygulanan hastaların yaşam oranı %50 olup yaşayan 2 hastada orta mental gerilik olduğu görülmüştür. Arbeiter ve ark' na göre CVVHD ile tedavi edilen hastaların yaşam oranı daha yüksek, mental gerilik oranı daha düşük olup, hiperamonyeminin eşlik ettiği DMH tedavisinde CVVHD, PD' den daha etkili bir tedavidir¹⁵.

Kar yin Wong ve arkadaşları, üre siklus defektine bağlı hiperamonyemisi olan hastaların periton diyalizi ve devamlı arteriovenöz hemodiyafiltrasyon (CAVHD) ile tedavi sonrası sonuçlarını paylaşmışlardır¹⁶. Amonyak klirensi CAVHD ile akım 300 ml/st iken 7.45ml/dk/m², akım 600 ml/st iken 10.55 ml/dk/m² olarak hesaplanmıştır. Periton diyalizi sırasında 2.15 ml/dk/m² amonyak klirensi olup diyalizat akım hızı ve siklus volümünü arttırmakla 10,1 ml/dk/m² ye kadar çıkmaktadır. Ancak volüm artışının küçük çocuklarda solunum

sıkıntılarına neden olabileceği akılda tutulmalıdır¹⁶. McBryde ve arkadaşları, argininosüksinat sentaz eksikliği olan yenidoğan hastalarında amonyak ve aminoasitlerin hemodiyalitik klirensini ölçmüşler ve hemodiyaliz ile amonyak dışında amonyak üretimine neden olan prekürsörlerin de temizlendiğini göstermişlerdir. Bu nedenle hemodiyalitik yöntemlerin daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır¹⁷.

Çocuk Yoğun Bakım ünitemizde Ekim 2013-2014 tarihleri arasında yapılan 56 hemodiyafiltrasyon işleminde renal nedenlerin yanında en sık neden metabolik hastalıklardır. Metil malonik asidemi, organik asidemi, MSUD, lizozomal depo hastalığı ve herediter fruktoz intoleransı tanıları olan 11 kız, 8 erkek toplam 19 hastaya metabolik asidoz, ensefalopati ve/veya hiperamonyemi nedeniyle hemodiyafiltrasyon yapılmıştır. Hastaların 17'si servise devir edilmiş, 2 hasta sepsis ve multiorgan yetmezliği sonucu kaybedilmiştir. Deneyimlerimiz ve sonuçlarımız metabolik asidoz ve/veya hiperamonyeminin eşlik ettiği DMH' da erken başlanan hemodiyalitik yöntemlerin etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir.

Terapötik Plazmaferez

Plazmaferez büyük molekül ağırlıklı yapıları (Otoantikörler, immunkompleksler, kriyoglobulin, kolesterol-lipoproteinler) kandan uzaklaştırmak için tasarlanmış ekstrakorporeal kan arıtma tekniğidir¹⁸. Büyük molekül ağırlıklı yapıların ekstravasküler ve intravasküler alanda dengeye ulaşmaları yavaş olduğundan seanslar 24-48 saatte bir uygulanmaktadır¹⁸.

Terapötik plazmaferezi teknik olarak seçmek için aşağıdakilerden en az biri karşılanmalıdır¹⁸:

1. Uzaklaştırılacak molekül büyük (≥ 15000 d) ve daha ucuz yöntemler uzaklaştırmada yetersiz olmalı
2. Yarı ömrü uzun olmalı
3. Molekül toksik, konvansiyonel tedavilere dirençli ve uzaklaştırma klinik olarak endike olmalı

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda spontan iyileşme oluncaya veya karaciğer allogreft kullanılıncaya kadar destek için, çeşitli gruplar bioartifisyel destek sistemlerinin kullanımını bildirmiş ancak ilk sınırlı veriler ümit verici olsa da bu teknolojilerin yaygın klinik uygulaması henüz tanımlanmamıştır¹⁹. Plazmaferez akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda koagülopatiyi düzeltmek ve sistemik dolaşımdan toksinleri uzaklaştırmak için uygulanan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuklarda plazmaferezin en önemli avantajı, kan

ürünlerinin transfüzyonundan kaynaklanan masif sıvı yükü riski olmaksızın koagülopatinin düzeltilebilmesidir. Singer ve arkadaşlarına göre koagülopatinin düzelmesi normalde karaciğer tarafından sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin değişmesinin sonucudur¹⁹. Kısa yarılanma göz önüne alındığında, büyük yarar olasılıkla faktör VII düzeylerinin düzenlenmesi sonucu olup plazmaferez çocuklarda volüm yükü olmadan ve renal fonksiyonlar korunarak koagülasyonun düzeltilmesi imkanı sağlanmaktadır¹⁹.

Hipertrigliseridemi kan trigliserit düzeyinin >500 mg/dl olmasıdır ve ateroskleroz, stroke, insulin direnci, koroner arter hastalığı riskinde artışa neden olmaktadır²⁰. Serum düzeyi 1000 mg/dl üzerine çıktığında akut pankreatit ve mortalite risk artmaktadır. Plazmaferez konvansiyonel tedavilere dirençli hipertrigliseridemi hastaları için alternatif bir tedavidir²⁰. Familial hiperkolesterolemi hastaları için lipid aferez tedavisi kategori I olarak belirtilmiştir²¹.

Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon (ECMO)

Sistemik kan akımı ve/veya gaz değişiminin ihtiyacı karşılayamayacak şekilde aksadığı kalp ve/veya akciğer sorunu olan hastalarda mekanik olarak solunum ve dolaşım desteği sağlama uygulamasıdır²².

Doğuştan metabolik hastalıklarda ECMO hemodiyalitik yöntemler ile birlikte kullanılmıştır. İlk kez 1996 yılında Summer ve arkadaşları, arginosüksinat liyaz eksikliği tanısı koydukları hiperamonyemik yenidoğana farmakolojik tedaviye yanıtız hiperamonyemi ve beyin ödemi nedeniyle 2 saat ECMO ve hemodiyaliz birlikte uygulamış, ardından hemodiyaliz tedavisini sona erdirip 10 saat ECMO devam etmişlerdir²³. Hemodiyaliz başladıktan sonra hastanın pupil yanıtındaki düzelmeye ile birlikte spontan aktivitesinin iyileştiği belirtilmektedir. Hasta ECMO sonlandırıldıktan 2 saat sonra ekstübe edilmiştir. 18 aylık kontrolünde hafif nörolojik gerilik dışında muayenesinin normal olduğu belirtilmektedir.

Karbamilfosfatsentaz I eksikliği olan bir diğer hiperamonyemik yenidoğana farmakolojik tedaviye yanıtız hiperamonyemi ve hipotansiyon nedeniyle 90 dk ECMO ve hemodiyaliz birlikte uyguladıktan sonra amonyak düzeyi 35 µmol/l olduğunda hemodiyalizi sonlandırmışlar, 7 gün ECMO devam etmişlerdir. Sonuç olarak, yüksek akımlı ECMO ve hemodiyaliz birlikte uygulandığında amonyak klirensi artmakta bu tedavi daha iyi nörolojik gidişat ve düşük mortalite oranı sunmaktadır²³. 2009 yılında Mizuguchi ve arkadaşları, propionik asidemiye bağlı metabolik asidoz, hiperlaktatemi ve kardiyak disfonksiyon gelişen

bir hastada ECMO+HDF deneyimlerini paylaşmışlardır²⁴. Özellikle enerji metabolizmasını ilgilendiren PPA gibi hastalıklarda görülen kardiyak disfonksiyon tedavisinde hemodiyalitik yöntemlerle ECMO ile birlikte kullanılabilir²⁴.

Tablo 1. Hiperamonyemik Hastada Hemodiyalitik Tedavi

| Amonyak düzeyi (µmol/l) | Tanı konmamış hasta | Üre siklüs defekti tanılı hasta | Yorum |
|-------------------------|---|--|---|
| 250-500 | Ensefalopati veya erken amonyak yüksekliği varsa hemodiyaliz için hazırlık yap. 3-6 saatte amonyak düzelmeyorsa hemodiyaliz başla | Ensefalopati veya erken amonyak yüksekliği varsa demodiyaliz* için hazırlık yap. 3-6 saatte amonyak düzelmeyorsa hemodiyaliz başla | Elektrolit sonuçlarına göre sodyum potasyum ekle. |
| 500-1000 | Hemodiyaliz başla | Hemodiyaliz başla | İlaç dozlarını tekrarla |
| >1000 | Spesifik tedaviye devam veya palyatif tedaviyi değerlendir | Kuratif tedavi veya palyatif bakım açısından değerlendir | |

Sonuç

DMH şüphesi veya tanısı olan hastalarda medikal tedaviler yanında ekstrakorporeal tedavi yöntemlerini içeren tedavi planı erken dönemde ve gecikmeden uygulandığında organ hasarı, uzun dönemde nörolojik sekel riskini, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.

Kaynaklar

1. Kara A. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatrik metabolizma hastalıkları ve beslenme polikliniğinde tanı alan veya takibe giren kalıtsal metabolik hastalığı olan hastaların tanıların, klinik ve laboratuvar bulgularının analizi ile takip sonuçlarının değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 2012.
2. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. Pediatrics. 1998;102:1-9.
3. Ogier H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. Semin Neonatol. 2002;7:17-26.
4. Wendel U, Langenbeck U, Lombeck I, Bremer HJ. Exchange transfusion in acute episodes of maple syrup urine disease. Eur J Pediatr. 1982;138:293-96.

5. Batshaw ML, Brusilov SW. Treatment of hyperammonemic coma caused by inborn errors of ureasynthesis. *J Pediatr.* 1980;97:893-900.
6. Gortner L, Leupold D, Pohlandt F, Bartmann P. Peritoneal dialysis in the treatment of metabolic crises caused by inherited disorders of organic and amino acid metabolism. *Acta Paediatr Scand.* 1989;78:706-11.
7. Kasapkara ÇS, Akar M, Yıldırım ZN, Tüzün H, Kanar B, Özbek MN. Severe renal failure and hyperammonemia in a newborn with propionic acidemia: effects of treatment on the clinical course. *Ren Fail.* 2014;36:451-2.
8. Pela I, Seracini D, Donatti 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;23:163-8.
9. Ünal S, Bilgin L, Gündüz M, Uncu N, Azili MN, Tiryaki T. The implementation of neonatal peritoneal dialysis in a clinical setting. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2012;25:2111-4.
10. Bilgin L, Ünal S, Gündüz M, Uncu N, Tiryaki T. Utility of peritoneal dialysis in neonates affected by inborn errors of metabolism. *J Paediatr Child Health.* 2014;50:531-5.
11. Butt WW, Skippen WP, Jouvet P. Renal replacement therapies. In *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*, 4th ed (Ed DG Nichols): 564-84. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
12. Sadowski RH, Harmon EH, Jabs K. Acute hemodialysis of infants weighing less than five kilograms. *Kidney Int.* 1994;45:903-6.
13. Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D, Pastore A, Rizzo C, Orzalesi M et al. Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:862-7.
14. Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayapetek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:910-8.
15. Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM, Bonzel KE, Dohna-Schwake C, Ludwig H et al. Continuous venovenous haemodialysis and continuous peritoneal dialysis in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1257-65.
16. Wong KY, Wong SN, Lam SY, Tam S, Tsoi NS. Ammonia clearance by peritoneal dialysis and continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:589-91.
17. Mc Bryde KD, Kudelka TL, Kershaw DB, Brophy PD, Gardner JJ, Smoyer WE. Clearance of amino acids by hemodialysis in argininosuccinate synthetase deficiency. *J Pediatr.* 2004;144:536-40.
18. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: core curriculum. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:1180-96.
19. Singer AL, Olthoff KM, Kim H, Rand E, Zamir G, Shaked A. Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Ann Surg.* 2001;234:418-24.
20. Seda G, Meyer JM, Amundson DE, Daheshia M. Plasmapheresis in the management of severe hypertriglyceridemia. *Critical Care Nurse.* 2013;33:18-24.

21. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidence-based approach from the writing committee of the american society for apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apheresis*. 2013;28:145-284.
22. Cingöz F, Tatar H. Çocuklarda ekstrakorporeal membran oksijenatör kullanımı. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;16:50-7.
23. Summer M, Pietsch J, Deshpande J, Schulman G. Effective hemodialysis and hemofiltration driven by an extracorporeal membrane oxygenation pump in infants with hyperammonemia. *J Pediatr*. 1996;128:379-82.
24. Mizuguchi K, Hoshino H, Kubota M. Extracorporeal membrane oxygenation in a patient with propionic acidaemia: a therapeutic option for cardiac failure. *J Inher Metab Dis*. 2009;32:37–S40.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

İlknur Tolunay
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: ilknurtolunay@gmail.com