

ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI

Dr. Burcu VURAL

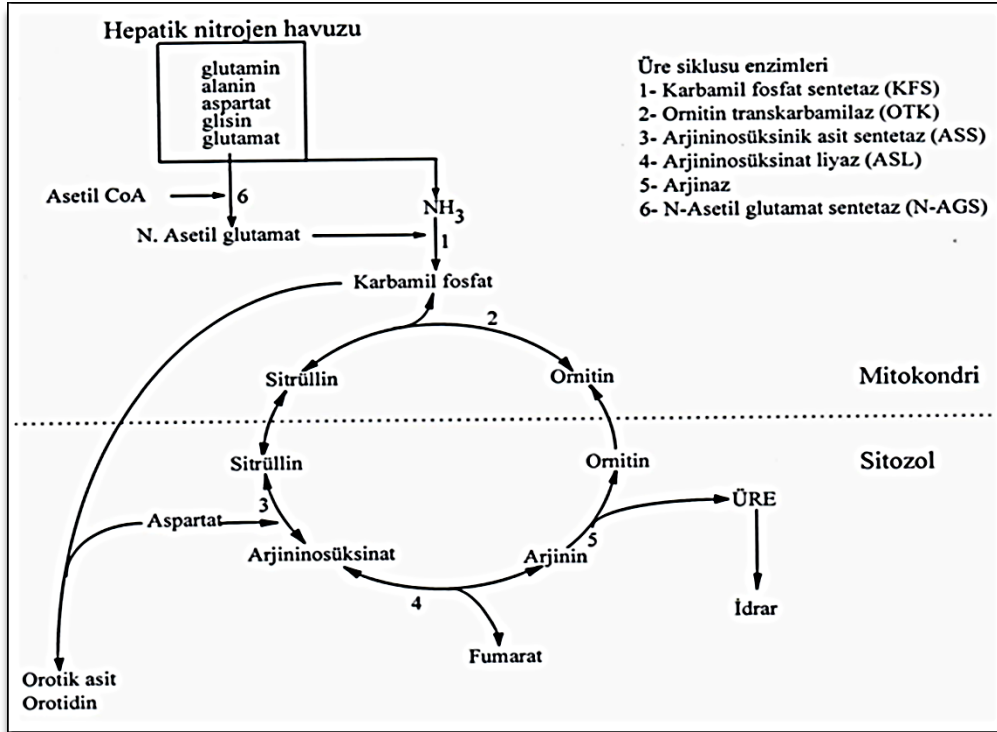
Seminer Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Gonca KILIÇ YILDIRIM

TANIM

Krebs-Henseleit veya üre döngüsü olarak bilinen, aminoasitlerin katabolizması ile oluşan atık nitrojenin üreye dönüşmesini sağlayan ardışık reaksiyonlar dizisinde yer alan enzimlerin, kofaktörlerin veya transport proteinlerin eksikliği ile ortaya çıkan kalıtsal metabolik hastalıklara üre döngüsü bozuklukları denir.

ETİYOLOJİ VE GENETİK

Altı ardışık enzimatik basamaktan oluşan üre döngüsü üç mitokondrial [N-asetilglutamat Sentetaz (NAGS), Karbamoilfosfat Sentetaz 1(KPS1), Ornitin transkarbamilaz (OTC)] ve üç sitoplazmik enzim [Arjininosüksinat Sentetaz (ASS), Arjinosüksinat Liyaz (ASL), Arjinaz 1(ARG1)] ile tamamlanır. Bu enzimlerden bazıları doğrudan substrat oluşumundan, bazıları ise katalizör görevi olan kofaktör oluşumundan sorumludur. Örneğin NAGS AsetilCoA ve glutamattan oluşan ve KPS1'in kofaktörü olan N-asetilglutamat sentezinden sorumludur.

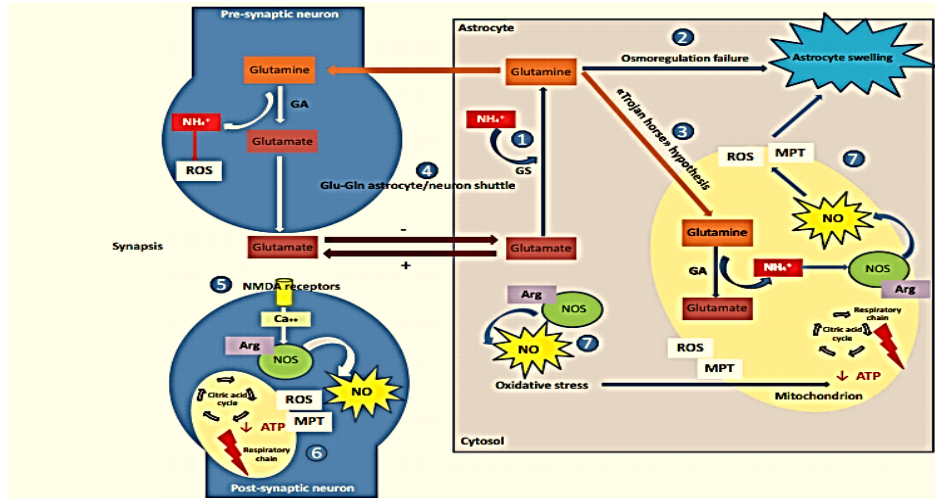


Ayrıca mitokondrinin iç membranında yerleşimli iki taşıyıcı protein; ORNT1 (Eksikliği: Hiperornitinemi-Hiperamonemi-Homositrülinuri Sendromu) ve sitrin (Eksikliği: Sitrülinemi tip 2) üre döngüsü için gereklidir.

Bu enzimlerin hepsi OTC (X' e bağlı) dışında otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır.

PATOGENEZ

Metabolik bir toksin olan amonyağın üre döngüsündeki bir blok nedeni ile üreye dönüşmemesi sonucunda ortaya çıkan hiperamonyemi ve buna bağlı gelişen nörotoksisite patogeneze sorumludur.



Amonyak nörotoksisitesinin ana mekanizmalarının şematik gösterimi (1)

① Serum amonyak düzeyi arttığında; amonyak kan-beyin bariyerini geçer. Beyin üre döngüsüne sahip olmadığından, amonyak detoksifikasyonu sadece astrositik enzim glutamin sentaz (GS) tarafından glutamin sentezine dayanır.

② Yüksek hücre içi glutamin konsantrasyonu astrosit osmoregülasyonunu bozar, bu da astrosit şişmesine yol açar.

③ Glutaminin mitokondride glutaminaz (GA) tarafından glutamat ve NH_4^+ iyonuna parçalanması en önemli role sahiptir.

④, ⑤ Amonyum iyonunun artışı astrosit ve nöron arasındaki glutamat/glutamin mekiğinin dinamiğini bozarak glutamatın ekstrasellüler miktarının artmasına neden olur.

⑤ Artan glutamat seviyeleri temel olarak N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla nöronların hiperstimülasyonuna yol açar.

⑥ ⑦ NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, hücre içi kalsiyumda artışa yol açarak kalsiyum bağımlı yolları aktive edip NO oluşumunu da içine alan birçok yolağın aktive olmasına neden olur. Aşırı NO oluşumu, hem nöronlarda hem de astrositlerde mitokondriyal disfonksiyon, serbest radikal birikimine neden olarak ensefalopatiye katkıda bulunur.

Üre döngüsü bozuklukları (UCD) sonucunda oluşan hiperamonyemiler **primer hiperamonyemi** olarak bilinir. Üre döngüsü dışında döngünün çalışmasını bozan diğer metabolik nedenler **sekonder hiperamonyemi** nedenleridir (Tablo 1).

Tablo 1: Hiperamonyemi ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar (2)

Primer Hiperamonyemiler (Kalıtsal Hastalıklar)
<i>Üre Döngüsü Bozuklukları</i>
Karbamil Fosfat Sentetaz-1 Eksikliği Ornitin Transkarbamilaz Eksikliği Arjinosüksinat Sentetaz Eksikliği (Sitrülinemi Tip 1) Arjinosüksinat Liyaz Eksikliği (Arjinosüksinik Asidüri) Arjinaz-1 Eksikliği (Arjininemi) N-Asetil Glutamat Sentetaz Eksikliği
<i>Üre Döngüsü Ara Metabolitlerinin Transport Bozuklukları</i>
Lizinürik Protein Intoleransı Hiperamonemi-Hiperornitinemi-Homositrülinüri Sendromu Sitrin Eksikliği (Sitrülinemi Tip 2)
<i>Organik Asidemiler</i>
Propiyonik Asidemi Metilmalonik Asidemi İzovalerik Asidemi B-Ketotiyolaz Eksikliği Multiple Karboksilaz Eksikliği Glutarik Asidemi Tip 1 3-Hidroksi-3-Metilglutarik Asidüri
<i>Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları</i>
Orta Zincirli Açıl Koa Dehidrogenaz Eksikliği Sistemik Karnitin Eksikliği Uzun Zincirli Yağ Asidi Oksidasyon Defektleri Ve İlişkili Diğer Bozukluklar
<i>Diğer Metabolik Hastalıklar</i>
Pirüvat Karboksilaz Eksikliği (Neonatal form) Ornitin Aminotransferaz Eksikliği (Yenidoğanlar ve bebeklerde) Yenidoğanın Geçici Hiperamonemisi Hiperamonemi ile Birlikte Giden Konjenital Hiperinsülinizm
Sekonder hiperamonyemiler (Kazanılmış Bozukluklar)
Özellikle yenidoğan döneminde şiddetli seyreden sistemik hastalıklar Yenidoğanda sistemik herpes simpleks virüs enfeksiyonu Karaciğer yetmezliği Üreaz pozitif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonları İlaçlar: Valproat, L-asparajinaz, ribavirin, etanol Parenteral beslenme, fazla protein yükü Gastrointestinal kanamalar

SIKLIK

Avrupa intoksikasyon tipi metabolik hastalıklar hasta kayıt sistemi ve üre döngüsü bozuklukları birliğinin 2013 yılında yayınlanan raporuna göre;

Üre döngüsü bozukluklarının tümü 35.000 canlı doğumda bir görülmekle birlikte sırasıyla en sık OTC (1/56.500), ASL (1/218.750), ASS (1/250.000), ARG (1/950.000), KPS1 (1/1.300.000) ve en az NAGS, sitrin eksikliği ve HHH (<1/2.000.000) görüldüğü bildirilmiştir (3).

KLİNİK BULGULAR

Çoğu kalıtsal metabolik hastalıkta olduğu gibi üre döngüsü bozuklukları da yenidoğandan yetişkine kadar her yaşta ortaya çıkabilir. Ortaya çıkış yaşını belirleyen esas faktörler **rezidüel enzim aktivitesi** (genetik mutasyon) ve **vücudun karşılaştığı streştir** (enfeksiyon, cerrahi girişimler, diyet değişiklikleri...).

Üre döngüsü bozuklukları başlangıç şekline göre sınıflandırılabilir:

1. Preseptomatik form: Doğum öncesi tanı veya yenidoğan tarama testleri ile tanımlanır.

2. Yenidoğan başlangıçlı formu: Yenidoğan döneminde hiperamonyemi ile ilişkili nörolojik semptomlarla kendini gösterir. Sıklıkla beslenmeden 24-72 saat sonra akut hiperamonyemi tablosunun bulguları hastanın esas kliniğini oluşturur. Letarji, hipotoni, konvülsiyonlar, koma, beslenme güçlüğü, kusma, dehidratasyon, hepatomegali, hiperamonyemi başlangıçta solunum merkezini uyardığı için takipne veya hiperpne, ardından solunum merkezinin baskılanması ile apne ve solunum yetmezliği meydana gelir. Yenidoğanda akut hiperamonyemi tablosu sepsis ile kolaylıkla karışır. Bu nedenle sepsis düşünülen her yenidoğanda etiyoloji araştırılmasında mutlaka amonyak düzeyi bakılmalıdır.

3. Geç başlangıçlı form: Yenidoğan döneminden sonra ortaya çıkan tablo akut hiperamonyeminin klinik belirti ve bulgularını taşıyabildiği gibi, kronik amonyak yüksekliğinin silik bulgularını da barındırabilir (Ataksi, tremor, akut hemipleji, dizartri, halüsinasyonlar, inatçı kusmalar). Büyüme geriliği, sıklık kusmalar, inatçı baş ağrıları, saldırgan davranışlar, dalgalı kişilik halleri gibi daha genel bulgular yenidoğan dönemi sonrası kronik hiperamonyeminin diğer bulgularıdır.

Nedeni bilinmeyen her ensefalopati olgusunda; nörolojik ve gastrointestinal bulguları bir arada taşıyan, bilinç değişikliği ve özellikle beslenme öyküsünde etten kaçınma öyküsü olan tüm hastalarda kan amonyak düzeyine bakılmalıdır.

Arjinaz eksikliği (spastik dipleji) tipik olarak akut başlangıçlı hiperamonyemi ile karakterize değildir. Gelişme geriliği, ilerleyici spastisite, nöbetler, hepatomegali, nörodejenerasyon görülür.

ASL eksikliğinde ise saç değişiklikleri tipiktir (trikoreksiz nodoza). Hastalarda hafif transaminaz yüksekliği, pıhtılaşma faktörü anormalliklerinden kaynaklanan kanama eğilimi, kronik hepatopati görülebilir.



Trikoreksis nodoza, ASL eksikliği

TANI

Bir hastada metabolik asidoz olmadan hiperamonyemi ve normal kan şekeri seviyesi olduğunda üre döngüsü bozukluklarından şüphelenilmelidir (4).

Üre döngüsü bozukluklarında en temel laboratuvar bulgusu kanda amonyak yüksekliğidir. Hiperamonyeminin doğrulanması durumunda diğer testlerin (kan gazları, glukoz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar-kan amino asitleri ve açılkarbitinler, idrar orotik ve idrar organik asit analizi) yapılması gerekir.

Plazma amonyak düzeyi bireyin yaşına (Tablo 2) ve kullanılan yöntemle göre değişebilir (5).

Plazma amonyak düzeyinin güvenilir olarak ölçülebilmesi için örnekler; periferik dolaşımı kötü veya nöbet geçirmiş hastalarda santral venöz katater ile alınmalıdır. Elektif şartlarda ise hasta aç iken ya da beslenmeden en az 4-6 saat sonra alınmalı ve soğuk zincir kurallarına uygun şekilde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Kan alırken zorlanma, laboratuvara geç ulaştırma, hemoliz, buz içinde transport olmaması, sigara teması gibi birçok faktör ve bazı ilaçlar (valproat, L-asparaginaz) amonyak artışına yol açabilir. Lipemik serumda amonyak yüksek ölçülebilir.

Tablo 2: Yaşlara göre normal amonyak değerleri (5)

Yaşa Göre Normal Amonyak Değerleri (Association Of Clinical Biochemistry)	
Prematüre yenidoğan:	<150 µmol/L (255 µg/dl)
Term yenidoğan:	<100 µmol/L (170 µg/dl)
Süt çocuğu ve çocuklar:	<40 µmol/L (68 µg/dl)
Adölesan ve yetişkinler:	11–32 µmol/L (19–54 µg/dl)

Amonyak ölçümü için en çok kullanılan iki birim arasında dönüşüm şu formül ile yapılır:

$$\mu\text{g/dl} \times 0.5872 = \mu\text{mol/L}$$

- Hiperamonyemi kavramı yenidoğanlarda 110 µmol/L, çocuk ve erişkinlerde 80 µmol/L'nin üzerinde ölçülen amonyak düzeyleri için geçerlidir.
- Kalıtsal metabolik hastalık yenidoğanlarda 200 µmol/L, çocuk ve erişkinlerde 100 µmol/L üstünde saptanan değerlerde düşünölmelidir.
- Primer hiperamonyemi genellikle 500 µmol/L'nin üstünde ölçölen; sekonder hiperamonyemi ise 200 µmol/L altında kalan amonyak değerlerinde düşünöülür.
- Üre döngü bozukluklarında ürenin oluşamaması ile paralel olarak kan üre azotu (BUN) düzeyi düşük (genelde < 3 mg/dl) beklenir (6).

Hiperamonyeminin başlangıcında solunumsal alkaloz tabloya egemen iken, tablonun ilerlemesi ile metabolik asidoza (normal anyon açıklığı olan) yerini bırakır. Tabloda baştan itibaren hiperamonyemi ile birlikte metabolik asidozun varlığı; özellikle yüksek anyon açığı olması organik asidemi ve yağ asidi oksidasyon kusurlarını düşünödürür. Bu durumda idrar organik asit analizi yanı sıra kan laktat ve pirüvat düzeyleri de ölçölmelidir.

Karaciğer fonksiyonlarında başlangıçta bozukluk beklenmemekle birlikte; ilerleyen dönemlerde, ortaya çıkan çeşitli metabolitlerin doğrudan toksisitesi, enzim eksikliği nedenli oluşamayan ürünlerin

eksikliği, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres veya bozulmuş trikarboksilik asit yolu nedeniyle karaciğer zedelenmesi ortaya çıkabilir. Üre döngüsü enzim bozuklukları patolojisi; steatoz, glikojen depolanması ve başta mitokondriyal disfonksiyon olmak üzere bozulmuş organel işlevleri gibi karaciğer tutulumunun ortak özelliklerini gösterir. Klinik olarak akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hatta hepatosellüler karsinom ile komplike olabilir. Karaciğer tutulumu UCD'de enzimatik eksikliğe göre farklılık gösterir. Ornitin transkarbamilaz eksikliği, akut karaciğer yetmezliği, argininosüksinik asidüri kronik karaciğer yetmezliği ve siroz ile daha fazla ilişkilidir (4).

Üre döngüsünün farklı yerindeki bloklar değişik amino asit yüksekliklerine neden olur. Bu bilgilere dayanarak olası enzim eksikliği öngörülebilmektedir.

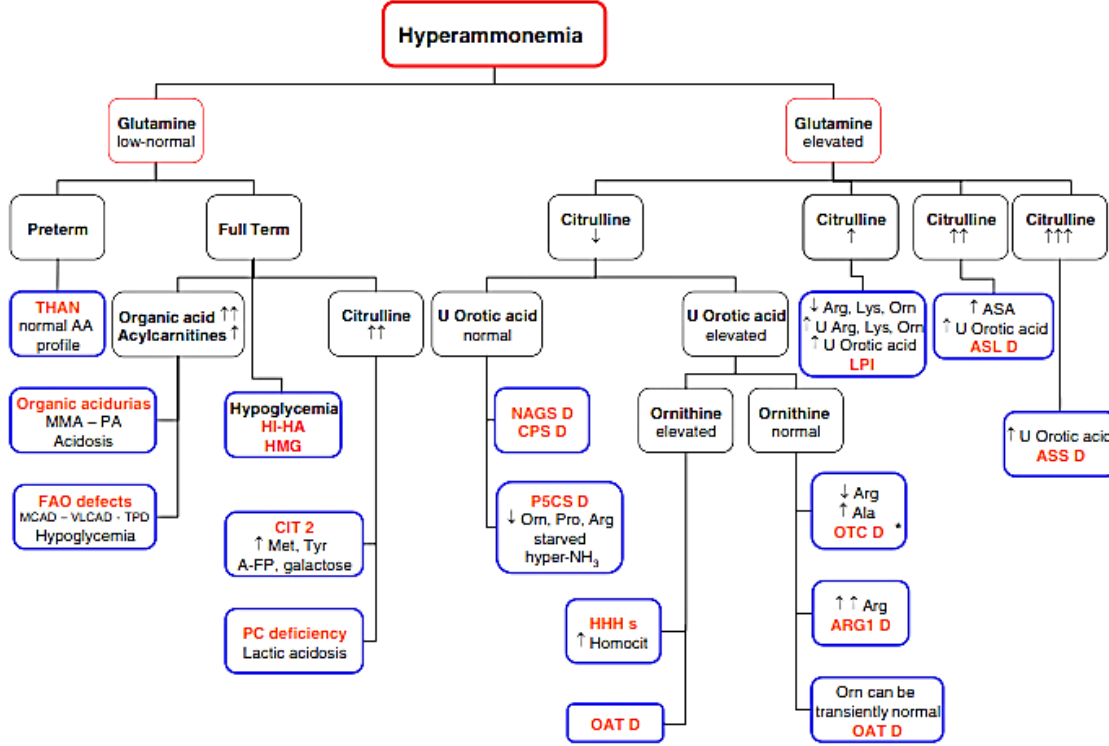
Örneğin;

- **ARG eksikliği:** Plazma arginin > 300 µmol / L
- **ASL eksikliği:** Yüksek konsantrasyonlarda argininosüksinik asit düzeyleri
- **ASS eksikliği (Sitrulinemi tip 1):** Argininosüksinik asit yokluğunda yüksek plazma sitrülünü
- **OTC eksikliği:** Düşük sitrulin ve argininin plazma konsantrasyonları ile birlikte idrarda orotik asit varsa düşünülür.
- **CPS1 veya NAGS eksikliği:** İdrar orotik asit düşük/normal + plazma sitrulin ve arginin konsantrasyonları düşük
- **HHH sendromu:** Hiperamonemi + yüksek kan ornitin düzeyi + homositrülinüri

Düşük enzim aktivitesi tanısaldır. Enzimatik analiz için karaciğer dokusu, bağırsak mukozası, eritrositler ve fibroblastlar kullanılabilir. Tanıyı doğrulamak için genetik analiz yapılmalıdır.

Tablo 3: Üre döngüsü bozukluklarında tanısal algoritma (7).

7 no'lu kaynaktan alıntıdır.



PRENATAL TANI

Prenatal tanı amacıyla ASS ve ASL eksikliklerinde ilk trimesterde koryon villus örnekleme ya da daha ileri gebelik haftalarında amniyosentez ile alınacak olan hücreler, hücre kültürlerinde çoğaltılarak enzim çalışmaları yapılabilir. Enzim çalışmasının yanında 14-16 hafta ya da daha önce amniyon sıvısında sitrülin ve arjininosüksinik asit düzeyi ölçümü yapılabilir. CPS-1, NAGS, OTC ve ARG-1 eksikliklerinde enzim çalışmaları yetersiz kalmaktadır. Tüm hastalık tiplerinin prenatal saptanması için ise genetik analiz kullanılabilir. Ancak genetik analiz yapılabilmesi için indeks vakada hastalığa neden olan genetik değişikliğin bilinmesi gerekmektedir. Şiddetli vakalarda hamileliğin sonlandırılması birçok ülkede mevcuttur.

Risk altında olan bebeklere doğumu takiben düşük proteinli diyet ve nitrojen düşürücü tedavilerin başlanmasının hayatı tehdit edici hiperamonyemi gelişmesini önlemesi nedeniyle prenatal tanı büyük önem taşır.

YENİDOĞAN TARAMASI

Yenidoğan bebeklerin metabolik hastalıklar açısından taranması ilk kez 1960'lı yılların başında fenilketonürinin taranması ile başlamıştır. Ulusal Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı kapsamında ülkemizde taranan hastalıklar şunlardır: Konjenital hipotiroidi, fenilketonüri, biyotinidaz eksikliği, kistik fibrosis ile bazı pilot illerde konjenital adrenal hiperplazidir.

Metabolik hastalık taramasında ardışık kütle spektrometresi (tandem mass spectrometry) ilk kez Millington ve ark. tarafından ortaya atılmış, ardından Chace ve ark. ile diğer araştırmacılar bu yöntemi geliştirerek tarama programına dâhil etmişlerdir. Ardışık kütle spektrometresi teknolojisi ile 'bir test-bir hastalık' anlayışı yerini 'bir test-birçok hastalık' anlayışına bırakmıştır. Genişletilmiş yenidoğan taraması ardışık kütle spektrometresi kullanılarak serbest karnitin, karnitin esterleri, amino asitlerin ölçümü ile yapılan yenidoğan taramasıdır. Bu yöntem ile aminoasit metabolizması bozuklukları, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve organik asidüriler taranabilmektedir (8).

Yenidoğan taraması ile saptanabilen üre döngüsü bozuklukları ASS, ASL, ARG-1 eksikliği ile HHH sendromu ve sitrülünemi tip 2'dir. Henüz ülkemizde ulusal neonatal tarama programında yer almayan üre döngüsü bozukluklarından sitrülünemi tip 1 ve arjininosüksinik asidüri için ABD'de yenidoğan taraması yapılmaktadır (9). Glutamin molekülünün stabil olmayan yapısı nedeniyle duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması, NAGS eksikliği, CPS-1 eksikliği ve OTC eksikliğinde yenidoğan taramasının yapılmasını güçleştirmektedir (10).

TEDAVİ

Tüm entoksikasyon tipi kalıtsal metabolik hastalıklarda olduğu gibi üre döngü bozukluklarının tedavisi de akut ve kronik süreç tedavileri olarak ikiye ayrılır.

Akut süreç tedavisi

Hiperamonyemi ile ilişkili koma süresi nörolojik sekel riski ile doğrudan ilişkilidir. Amonyak oluşumunu en aza indirmek ve oluşan amonyağın atılımını artırmak hiperamonyemi tedavisinin iki esas ilkesidir.

Tıbbi tedaviye paralel olarak; hayatı tehdit eden hiperamonyemi durumunda **ekstrakorporeal detoksifikasyon yöntemleri** ile amonyağın en kısa sürede uzaklaştırılması önerilmektedir. Aralıklı hemodiyaliz veya hemodiyafiltrasyon, plazma amonyak konsantrasyonunu azaltmak için en etkili tedavilerdir. Sürekli hemodiyafiltrasyon daha fazla güvenlik ve tolere edilebilirlik nedeniyle yenidoğanlarda sıklıkla kullanılır. Sürekli venovenöz hemodiyaliz (SVVHD) veya sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon (SVVHDF) daha iyi hemodinamik tolerans ile sürekli ve etkili amonyak klirensi sağlayabilir. Hemodiyalizin sonlandırılması ile plazma amonyak düzeylerinde akut artış olabilmektedir. Rebound etki SRRT ile daha azdır (11). Hemodiyaliz yöntemlerinden herhangi biri amonyak klirensi için tavsiye edilirken, periton diyalizi etkisizdir. Periton diyalizi, sadece başka bir diyaliz yöntemi uygulanamayacaksa veya hasta hızlı bir şekilde transfer edilemeyecekse kullanılmalıdır (Etkinliğinin düşük olması, solunum zorluğu, infeksiyon riski, glukoz yükü ve protein kaybı gibi olumsuz yönleri nedeni ile).

Hemodiyaliz hazırlamanın birkaç saat sürmesi ve zaman kaybının beyin hasarı ile ilişkili olması nedeniyle hızlı amonyak azaltımı sağlamak için diğer tedavi seçenekleri paralel olarak yapılmalıdır. Amonyak üretiminin azaltılması için intravenöz L arginin hidroklorür ve azot giderici ajanlar (sodyum fenilasetat, sodyum benzoat, N-karbamil glutamat) uygulanabilir.

•Bir mol sodyum benzoat bir mol glisin ile birleşerek hippürik asit oluşturur ve böylece glisinin yapısındaki nitrojenin atılması sağlanır.

•Bir mol sodyum fenilasetat iki mol glutamat ile birleşerek fenilasetilglutamini (FAGN) oluşturur ve idrarla atılır.

•Sodyum fenilbütirat ise vücuda alındığında sodyum fenilasetata dönüşür.

•N-karbamil glutamat, N-asetil glutamat yerine geçerek CPS-1 enzimin aktive ederek etki eder.

•L-arjinin hidroklorür üre döngüsünün hem ürünü hem de ara metaboliti olan arjinin gibi davranarak substrat-enzim etkileşimi ile döngünün hızlanmasını sağlayarak etki eder.

Her 1 gram sodyum benzoat ve sodyum fenilbütirat sırasıyla 7 mmol ve 5,4 mmol sodyum içerdiğinden hastaya bu ilaçlar ile verilmiş olan günlük sodyum miktarı hesaplanarak sıvı içeriği ayarlanmalıdır. Aksi takdirde iyatrojenik hipernatremi gelişebilir. Aynı zamanda hipotonik sıvılardan da kaçınılmalıdır. Hiperamonyemiye ikincil gelişen beyin ödeminin tedavisinde mannitol tedavisi etkisizdir. Hipotonik sıvılar bu durumun yönetimini daha da zorlaştırabilir.

Akut hiperamonyemi sırasında beslenmenin temel amacı, azot alımını azaltmak, aynı zamanda da endojen protein yıkımını önlemektir. Akut fazda protein alımı durdurulmalıdır. Beslenme şekli hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir. Bilinç bulanıklığı, ensefalopati bulguları ön planda olan hastalarda intravenöz yol tercih edilmelidir. Protein kaynaklarının tamamen kesilme sürecinin 48 saatten uzun olmaması gerekir. Endojen katabolik sürecin tetiklenmemesi için bu saatten sonra esansiyel amino asitlerin verilmesi gerekmektedir. İnsülinli veya insüliniz yüksek doz glukoz infüzyonu ile yüksek enerji alımı sağlanmalıdır. Bu durumun geçerli olmadığı tek hastalık sitrülünemi tip 2'dir.

İlk tercih edilecek solüsyon uygun elektrolitli %10'luk dekstroz solüsyonudur. Bu hastalarda hiperglisemi gelişebileceğinden kan şekeri takibi yapılmalıdır. Hiperglisemi durumunda dekstroz solüsyonunun derişimini azaltmak yerine anabolizan bir hormon olan insülin infüzyonu başlanmalıdır. İnsülin 0,05 ünite/kg/saat dozunda başlanabilir ve ihtiyaca göre 0,3 ünite/kg/saat dozuna kadar arttırılabilir. Hiperglisemi yüksek laktat düzeyleri (> 3 mmol / L) ile beraberse insülini arttırmak yerine glikoz infüzyon hızı azaltılmalıdır.

Enerji ihtiyacının dekstroz ile karşılanamadığı durumlarda intravenöz lipid emülsiyonları 1-3 gr/kg/gün dozunda verilebilir. Amonyak düzeyleri güvenli aralıklara gelir gelmez (100 µmol/L=170 µg/dL'nin altına indiğinde); diyetle protein eklenmeli, protein kısıtlaması 48 saati geçmemelidir. Hastanın atak öncesinde aldığı protein miktarına kademeli olarak 2-3 gün içerisinde çıkılmalıdır. Proteinli beslenme sırasında amonyak düzeylerinde hızlı yükselme olmaması için başlangıçta doğal protein yerine esansiyel amino asitleri (EAA) içeren özel ürünler kullanılır. Hastaların enerji ve protein ihtiyacı yaşa göre belirlenmeli, atak döneminde verilecek enerji miktarı yaşa göre alması gereken bazal enerji miktarının %120'si olmalıdır.

Amonyak detoksifikasyon tedavisi başlatıldıktan iki saat sonra amonyak düzeyi mutlaka değerlendirilmelidir.

- Plazma amonyak düzeyi normalin üstünde ancak 100 µmol/L'nin altında ise protein alımı durdurulur ve glukoz konsantrasyonu yüksek IV sıvı verilir.
- 100-250 µmol/L arasında ise nitrojen düşürücü ilaçlara, tekli veya ikili olarak (yani sodyum benzoat tek başına ya da sodyum fenilasetat ile birlikte) başlanabilir. Ayrıca L-arjinin de aynı anda verilebilir.

- İntervenöz sodyum benzoat ve fenilasetat tedavisi plazma amonyak düzeyi 300 µmol/L (510 µg/dL)' ye kadar olan düzeylerde etkindir. Daha yüksek amonyak düzeylerinde ya da intravenöz sodyum benzoat ve fenilasetat elde edilemiyorsa bir an önce ekstrakorporeal yöntemlerle amonyağın temizlenmesine başlanmalıdır.
- Plazma amonyak düzeyi 250- 500 µmol/L ise tüm ilaçlar mutlaka intravenöz yolla verilmelidir. Yukarıda sayılan başlangıç önlemlerine ek olarak hemodiyaliz ya da hemodiyafiltrasyon hazırlıkları da yapılmalıdır.
- Özellikle de ensefalopati bulguları olan ve/veya erken dönemde kan amonyak düzeyi çok yüksek olan hastalarda ilaçlar hızlıca intravenöz yoldan verilmeli, 3-6 saat içinde hızlı bir amonyak düşüşü yoksa ekstrakorporeal yöntemlere başlanmalıdır.
- Plazma amonyak düzeyi 500-1000 µmol/L arasında ise hasta doğrudan hemodiyaliz/hemodiyafiltrasyona alınmalıdır. (7)

Pratikte diğere bir önemli nokta da antiepileptik seçimidir. Valproik asit kullanımını sağlıklı bireylerde bile amonyak yüksekliği yapabileceği için üre döngü bozukluklarında nöbetin semptomatik tedavisinde kullanılmamalıdır.

Kronik süreç tedavisi

Ömür boyu protein kısıtlaması, sodyum benzoat ve sodyum fenilbutirat gibi oral nitrojen bağlayıcılar, L-arjinin ve L-sitrülin ilavesi ve katabolik olaylardan kaçınma (enfeksiyon, açlık) tedavinin esaslarını oluşturur.

Tedavideki amaç plazma amonyak düzeyinin 40-80 µmol/L (38-136 µg/dL), plazma glutamin düzeyinin ise 800-1000 µmol/L'nin altında tutmaktır. İlk atakta tanı konup hiperamonyeminin düzeltilmesinden sonra önemli olan atakların önlenmesidir.

Sitrülinemi tip II ve NAGS eksikliğinin tedavisinde farklılıklar bulunmaktadır. NAGS eksikliğinde diyet gereksinim duymadan sadece karbamilglutamat'in eklenmesi yeterli iken; sitrülinemi tip II de karbonhidrat kısıtlanması, yüksek protein, L-arjinin ve pirüvat eklenmesi yapılmalıdır.

Hastaların uzun süreli beslenmelerinde temel amaç hiperamonyemik atakları önleyecek kadar protein kısıtlaması yapmak, aynı zamanda normal büyüme ve gelişmeye izin verecek kadar protein vermektir. Enerji ihtiyaçları yalnızca yaşa göre değil, özellikle malnütrisyonu olan çocuklarda yaşa ve boya göre ideal ağırlıkları gözönüne alınarak belirlenmelidir. Özel tıbbi ürün ile beslenen hastaların protein ve kalori desteği verilirken bir yandan da yeterli miktarda esansiyel yağ asitleri, vitamin ve mineralleri alması sağlanmalıdır.

Hastalığın uzun dönem komplikasyonları arasında büyüme geriliği, nörogelişimsel gerilik, öğrenme güçlüğü, konuşma bozukluğu, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, mental retardasyon, spastisite, konvülziyonlar ve hepatomegali yer alır.

Karaciğer Nakli

Karaciğer nakli birçok metabolik hastalıkta olduğu gibi üre döngüsü bozukluklarında da en kesin ve küratif tedavi seçeneğidir (İlaçla tedavi edilebilen NAGS eksikliği hariç). On altı vakalık bir seride karaciğer naklinin metabolik fonksiyonları tam olarak düzelttiği ancak hastanın nörolojik prognozunu

değiştirmediği gösterilmiştir. Hastanın nörogelişimsel sonuçları en fazla nakil öncesindeki hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (12). Karaciğer nakli uygulanan hastaların protein kısıtlı diyetle beslenmesi ve nitrojen düşürücü ilaçları kullanması gerekmez.

Erken karaciğer naklinin ciddi beyin hasarını önleyebildiği ve böylece bilişsel sonuçlarda iyileşme şansı sağladığı gösterilmiştir. şiddetli yenidoğan başlangıcı olan tüm hastalarda (NAGS eksikliği hariç), geri dönüşümsüz beyin hasarını önlemek için karaciğer nakli 1 yaşından önce dşnlmeli ve yapılmalıdır (13). Bununla birlikte, artan karaciğer nakli ile ilişkili komplikasyonlar ve düşük sağkalım oranları nedeniyle en az 3 ay ve / veya 5 kg vücut ağırlığına ulaşana kadar nakil ertelenmelidir (14,15).

Organ naklinin de kendi içerisinde belirli risklerinin ve komplikasyonlarının olması, uygun donör bulununcaya kadar hastaların hiperamonyemi geliştirme ve nörolojik olarak etkilenme riskinin olması gibi nedenlerle son yıllarda **hepatosit nakli** gündeme gelmiştir. Hepatosit naklinin daha kısa sürmesi, hücrelerin bir kateter aracılığı ile uygulanabilmesi, hastanede yatış sresinin kısa olması gibi avantajları olmakla birlikte, organ nakli gibi immünsüpresif tedavi gerektirmektedir ve küratif bir tedavi olduğu konusunda yeterli veri yoktur. Ağır klinik seyre sahip hastalarda karaciğer nakline kadar zaman kazanmak ve bu sayede gelişimsel etkilenmeyi en aza indirmek amacıyla uygulanabilir (16,17).

Gen Tedavisi

Tamamı genetik geçişli olan üre döngüsü bozukluklarının tedavisinde diğer bir seçenek de gen tedavileridir. Henüz deneysel aşamada olan gen tedavileri in vitro olarak bir vektör aracılığı ile hatalı olan genetik kodun düzeltilmesi temeline dayanır. Bu amaçla ilk kez OTC eksikliği için deneysel çalışma tasarlanmıştır. OTC aktivitesi düşük olan farelerde yapılan deneylerde enzim aktivitesinin %60-70 oranında arttığı gösterilmiştir, ardından tüm üre döngüsü bozuklukları için de benzer deneysel çalışmalar oluşturulmuştur (18-20).

PROGNOZ

Üre döngüsü bozukluklarında prognoz hastalığın başlangıç yaşı, başlangıçtaki amonyak düzeyi ve amonyak yksekliliğinin süresi gibi faktörlere bağlıdır. Erken tanı ve hızlı ve yoğun tedavi rejimlerinin kullanılmasının neonatal başlangıçlı olguların mortalitesinin azalmasında ve amonyak düzeylerinin çok yüksek dzeyelele ulaşmasını önleyerek hastalığın nörolojik sonuçları üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir.

Tanıya zgl mortalite riskine bakıldığında ise (neonatal ve geç başlangıçlı olgular birlikte değerlendirildiğinde) CPS-1 eksikliği %42 ile birinci sırada yer almaktadır. Bunun ardından OTC eksikliği (%11), ASS eksikliği (%7) ve ASL eksikliği (%6) gelmektedir (21).

Prognozu belirleyen en önemli faktörler; hastalığın başlangıç yaşı, hiperamonyeminin şiddeti ve sresidir. Nörolojik komplikasyonlar ve psikomotor gelişim açısından yenidoğan döneminde gelişen koma sresinin 12 saatten uzun ve amonyak düzeyinin 300 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üstünde olması kötü prognostik kriterlerdir.

Belirgin intrakraniyal basınç artışı bulgularının olması, amonyak yüksekliğinin üç günden daha uzun süre devam etmesi ve en yüksek amonyak düzeyinin $>1000 \mu\text{mol/L}$ ($>1700 \mu\text{g/dL}$) olması nörolojik prognozu en çok etkileyen faktörler olarak sayılmaktadır.

Atakların şiddetinin yanında sıklığı da önemli bir faktördür. Geç başlangıçlı olgularda tekrarlayan atakları olan hastaların çoğunda öğrenme güçlüğü, entelektüel kapasitede azalma olduğu bilinmektedir. 2006 yılında başlatılan bir prospektif çalışmaya göre 8 yılın sonunda veriler incelendiğinde neonatal başlangıçlı olguların %66'sında, geç başlangıçlı olguların ise %25'inde kısıtlı entelektüel kapasite, duyu ve davranış kontrolü ile ilgili problemler, dikkat ve yürütücü işlevlerde azalma olduğu görülmüştür (22-25).

KAYNAKLAR

1. Inherited hyperammonemias: a Contemporary view on pathogenesis and diagnosis Evelina Mainesa , Giovanni Piccolib , Antonia Pascarellac , Francesca Coluccic and Alberto B. Burlinac Figure 2
2. Özlem Saritaş Nakip, Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda İzlenen Üre Döngüsü Bozukluğu Olan 85 Hastanın Klinik Ve Laboratuvar Özelliklerinin Geriye Dönük İncelenmesi (Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 2017, Sayfa 4, Tablo1.1)
3. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013; 110:179-180.
4. Bigot A, Tchan MC, Thoreau B, Blasco H, Maillot F. Liver involvement in urea cycle disorders: a review of the literature. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40:757–69.
5. Hawke L. Ammonia (plasma, blood). http://www.acb.org.uk/wha_twedo/science/-AMALC.aspx. Published 2012. Accessed 26 March 2019. Urea cycle disorders—update
6. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:32.
7. Johannes Häberle & Alberto Burlina & Anupam Chakrapani, et al, “Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision”, *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2019;42:1199.
8. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group. Tandem mass spectrometry in newborn screening. *Genetics in Medicine* 2000;2(4):267-9.
9. Lichter-Konecki U. Defects of the urea cycle. *Transl Sci Rare Dis*. 2016(1):23-43.
10. Haberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:32.
11. Cavagnaro Santa María F, Espinosa RJ, Guerra Hernández P. Continuous venovenous hemofiltration in neonates with hyperammonemia. A case series. *Rev. Chil. Pediatr*. 2018, 89, 74-78.

12. Whittington PF, Alonso EM, Boyle JT, Molleston JP, Rosenthal P, Emond JC, et al. Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis*. 1998; 21 Suppl 1:112-8
13. McBride KL, Miller G, Carter S, Karpen S, Goss J, Lee B. Developmental outcomes with early orthotopic liver transplantation for infants with neonatal-onset urea cycle defects and a female patient with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics*. 2004;114:e523–e526.
14. Noujaim HM, Mayer DA, Buckles JA, Beath SV, Kelly DA, McKiernan PJ, et al. Techniques for and outcome of liver transplantation in neonates and infants weighing up to 5 kilograms. *J Pediatr Surg*. 2002;37:159–64.
15. Sundaram SS, Alonso EM, Whittington PF. Liver transplantation in neonates. *Liver Transpl*. 2003;9:783–8.
16. Puppi J, Tan N, Mitry RR, Hughes RD, Lehec S, Mieli-Vergani G, et al. Hepatocyte transplantation followed by auxiliary liver transplantation--a novel treatment for ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Transplant*. 2008;8(2):452-7.
17. Chowdhury JR, Chowdhury NR, Strom SC, Kaufman SS, Horslen S, Fox IJ. Human hepatocyte transplantation: gene therapy and more? *Pediatrics*. 1998;102:647-8.
18. Ye X, Robinson MB, Batshaw ML, Furth EE, Smith I, Wilson JM. Prolonged metabolic correction in adult ornithine transcarbamylase-deficient mice with adenoviral vectors. *J Biol Chem*. 1996;271(7):3639-46.
19. Deignan JL, Cederbaum SD, Grody WW. Contrasting features of urea cycle disorders in human patients and knockout mouse models. *Mol Genet Metab*. 2008;93(1):7-14.
20. Cunningham SC, Spinoulas A, Carpenter KH, Wilcken B, Kuchel PW, Alexander IE. AAV2/8-mediated correction of OTC deficiency is robust in adult but not neonatal Spf(ash) mice. *Mol Ther*. 2009;17(8):1340-6.
21. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J, Members of the Urea Cycle Disorders C. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2014;113(1-2):127-30.
22. Lichter-Konecki U. Defects of the urea cycle. *Transl Sci Rare Dis*. 2016(1):23-43
23. Ah Mew N, Krivitzky L, McCarter R, Batshaw M, Tuchman M, Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research N. Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. *J Pediatr*. 2013;162(2):324-9.
24. Krivitzky L, Babikian T, Lee HS, Thomas NH, Burk-Paull KL, Batshaw ML. Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. *Pediatr Res*. 2009;66(1):96-101.
25. Waisbren SE, Gropman AL, Members of the Urea Cycle Disorders C, Batshaw ML. Improving long term outcomes in urea cycle disorders-report from the Urea Cycle Disorders Consortium. *J Inher Metab Dis*. 2016;39(4):573-84.