




HİPERAMONYEMİ VE ÜRE SİKLUŞ DEFEEKTLERİ

Dr. Banu Kadiođlu Tufan

29.04.09

- 
- Aminoasit katabolizması sonucu amonyak oluşur ve bu da **Üre Siklusu** (Krebs-Henseleit) enzimleri ile detoksifiye edilir
 - Üre, amonyak metabolizmasının son ürünüdür

■ Amonyak düzeyi

- Prematüre Yenidoğanlarda: $<150 \mu\text{mol/L}$
- Term Yenidoğanlarda: $<100 \mu\text{mol/L}$
- Süt çocuğu ve büyük çocuklarda: $<40 \mu\text{mol/L}$

Serum Amonyak düzeyi ($\mu\text{mol/L}$)	KLİNİK VE TANISAL ANLAMI
< 100	<ul style="list-style-type: none">* Belirgin klinik bulgu görülmez* Genel durumu kötü olan YD'larda ayırıcı tanıya götürmez* Daha büyük çocuklarda metabolik hastalık ön belirtisi olabilir, tekrarı gerekir
100-300	<ul style="list-style-type: none">* Letarji, konfüzyon, kusma görülebilir* Metabolik hastalıklara ikincil artmayı yansıtabilir
300-500	<ul style="list-style-type: none">* Belirgin ensefalopati tablosu oluşur* Öncelikle ÜRE SIKLUS DEFEKTLERİNİ düşündürür
500-2000	<ul style="list-style-type: none">* Koma ve konvulziyonla seyreder* Yenidoğan başlangıçlı ÜRE SIKLUS DEFEKTLERİNİ düşündürür

Sıklık

- Üre siklus defekti sıklığı 1/20000-25000 canlı doğum
- Ancak yenidoğan döneminde buna yönelik bir tarama programı olmadığı için gerçek sıklığı bilinmiyor

Mortalite/Morbidite

- Progresif hiperamonyemi beyin ödemi, koma ve ölümlle sonuçlanır
- Mortalite daha çok ilk hiperamonyemi atağında
 - Tedaviye dirençli hastalarda
 - İlk atak tanısını geç alan hastalarda görülür
- Hiperamonyemi geri dönüşsüz nörotoksisite ve SSS'nde hücre nekrozuna neden olabilir
- Tekrarlayan ataklar entellektüel fonksiyonlarda ilerleyici azalmaya yol açar

PROGNOZ

- **Hiperamonyemi düzey ve süresine**
- **Hastalığın başlangıç yaşına**
 - Yenidoğan döneminde tanı almak kötü
 - Süt çocuğu ve büyük çocukluk döneminde tanı almak daha iyi prognoz göstergesidir

Hiperamonyemi Atakları

- Araya giren hastalık
- Diyete uyumsuzluk
- Tedaviye uyumsuzluk
- Stres
 - Cerrahi
 - Kaza
 - Okul stresi
 - Gebelikile tetiklenir



Hayatta Kalma Süresi

- 0 – 30 gün arasında ilk hiperamonyemik atağı geçirmiş olmak en kötü prognozu gösterir
 - 11 yıllık takipte olguların %65'i ölümlle sonuçlanmıştır
- Geç süt çocukluğu döneminde tanı alma iyi prognoz göstergesi olup
 - 11 yıllık takipte bu hastaların sadece %13'ü ölümlle sonuçlanmıştır

Amonyak Nörotoksitesi

- Beyinde üretilen amonyak glutamin sentaz enzimi ile glutamine detoksifiye edilir
- Yüksek amonyak düzeyleri beyinde NMDA ve GABA reseptörlerini indükleyerek glutamat taşıyıcı molekülleri azaltır. Beyinde GABA ve glutamin miktarı artar;
 - Membran geçirgenliği↑
 - İntrakranial basınç↑
 - Beyin ödemi



Cinsiyet

- Hiperamonyemi genetik formlarını daha çok üre siklus defektleri oluşturduğu için kız erkek oranı eşittir.
- Üre siklus defektlerinde genetik geçiş otozomal resesif tiptedir
- Sadece Ornitin transkarbamilaz eksikliğinde X'e bağlı geçiş söz konusudur. Bu hastalık grubunda erkekler hasta, kızlar taşıyıcı veya klinik olarak etkilenmiş olabilirler

Yaş

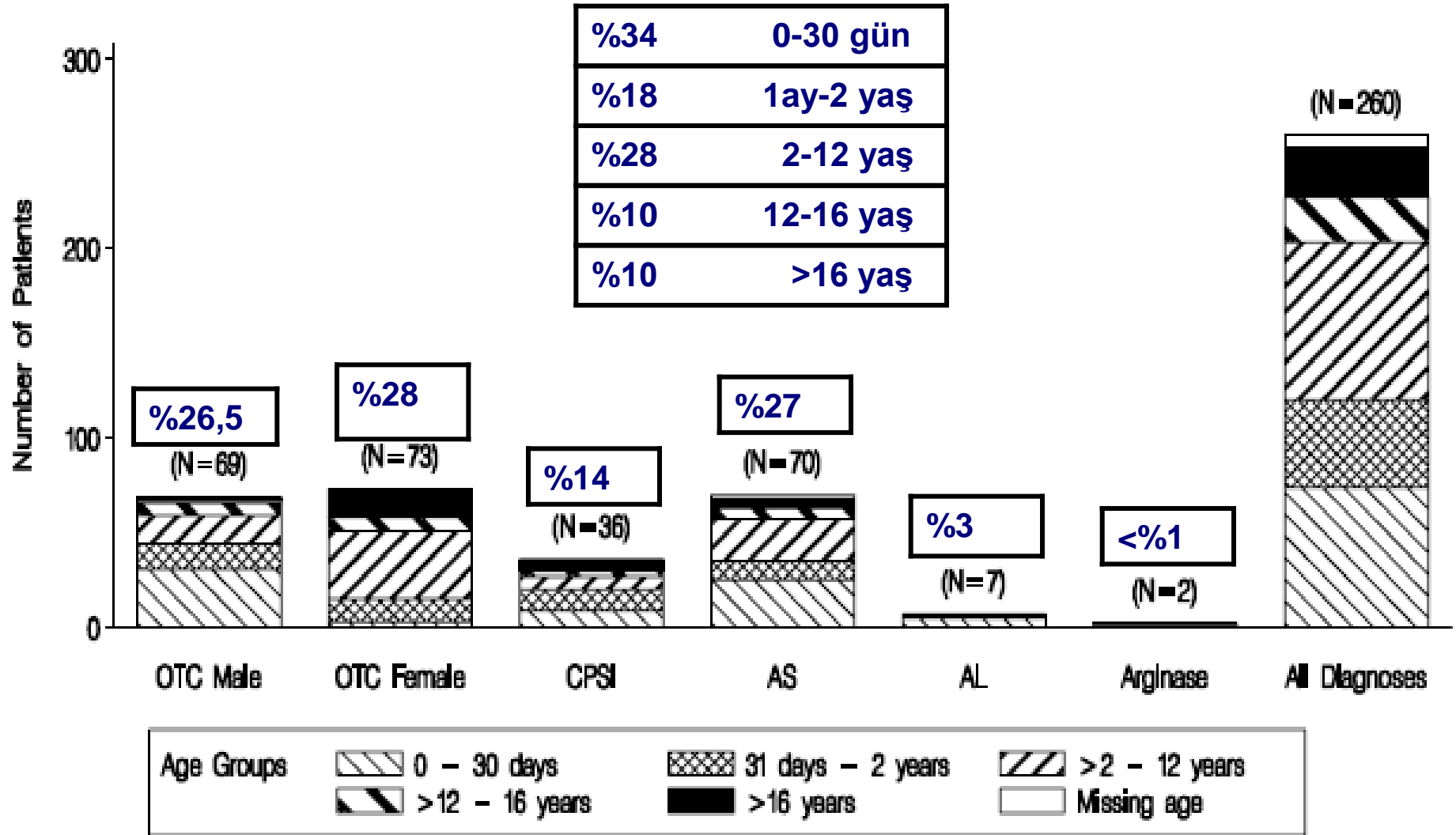
- Üre siklus defekti ile oluşan hiperamonyemi her yaşta görülebilir
 - Ortalama tanı yaşı **2 yaş**
 - En erken 1 günlük
 - En geç 53 yaştagörülen olgular bildirilmiştir
- İlk hiperamonyemi atağı olguların 1/3'nde yenidoğan döneminde görülürken 2/3'ü diğer çocukluk çağlarında ve erişkin dönemde görülür

- **Ornitin transkarbamilaz eksikliğinde** tipik olarak yaşlara göre dağılımdan bahsedilebilirken diğer üre siklus defektlerinde böyle bir durum yoktur

- **OTC eksikliği tanısı**

- Erkeklerde ortalama 6 aylıkken
- Kızlarda ortalama 10 yaşında konur
- Kızlarda atakların %92'si 2 yaş üzerinde ortaya çıkar

Üre Siklus Defektleri ve Yaşlara Göre Dağılımı



Klinik

- Üre siklus defekti klinikte çok çeşitli şekillerde karşımıza çıkabilir
- Hiperamonyemi kliniği:
 - İştahsızlık
 - **İrritabilite**
 - Solunum düzensizliği
 - **Kusma**
 - Dezoryantasyon
 - Beyin ödemi
 - **Letarji**, somnolans, koma, ölüm (tedavisiz dönemde)

KLİNİK – Yaşlara göre

■ Yenidoğan Dönemi

- Doğumda normal
 - Proteinli beslenmeyi takiben
 - Emmede azalma
 - Kusma
 - Takipne
 - Letarji-koma
 - Konvulziyon

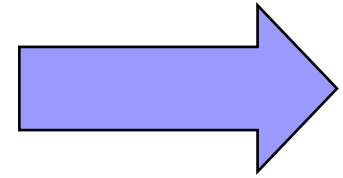
■ Süt çocuğu ve

■ Büyük çocuklarda

- Kusma atakları
- Ataksi
- Mental konfüzyon
- Ajitasyon-irritabilite



- Summar ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada (2008) 260 üre siklus defekti tanısı almış hastada ataklarda semptom ve bulguların sıklığı değerlendirilmiştir



Semptomlar	İlk atak (n=260)	Tekrarlayan ataklar(n=715)	Herhangi bir atak n=975
HER HANGİ BİR SEMPTOM	240(%92,3)	670(%93,7)	910(%93,3)
NÖROLOJİK	208 (%80)	532 (%74,4)	740 (%75,9)
Bilinçte azalma	164(%63,1)	365(%51)	529(%54,3)
Mental durum dğş	83(%31,9)	268(%37,5)	351(%36)
Motor fonks. Bozulma	78(%30)	155(%21,7)	233(%23,9)
Nöbet	25(%9,6)	34(%4,8)	59(%6,1)
GASTROİNTESTİNAL	85(%32,7)	340(%47,6)	425(%43,6)
Kusma	50(%19,2)	242(%33,8)	292(%29,9)
İştahsızlık	24(%9,2)	75(%10,5)	99(%10,2)
Diyare	9(%3,5)	58(%8,1)	67(%6,9)
Bulantı	9(%3,5)	31(%4,3)	40(%4,1)
Konstipasyon	0	9(%1,3)	9(%0,9)
EŞLİK EDEN DURUMLAR	118(%45,4)	299(%41,8)	417(%42,8)
İnfeksiyon	75(%30)	252(%35,2)	330(%33,8)
Solunum	16(%6,2)	57(%8)	73(%7,5)
Renal	17(%6,5)	12(%1,7)	29(%3,0)
Kardiyovasküler	10(%3,8)	3(%0,4)	13(%1,3)
Hematolojik	7(%2,7)	6(%0,8)	13(%1,3)
Hepatik	3(%1,2)	1(%0,1)	4(%0,4)
GENEL BULGULAR	35(%13,5)	84(%11,7)	119(%12,2)
Ateş	17(%3,5)	56(%7,8)	73(%7,5)
Dehidratasyon	11(%4,2)	26(%3,6)	37(%3,8)
Hipotermi	5(%1,9)	1(%0,1)	6(%0,6)
Kilo kaybı	2(%0,8)	2(%0,3)	4(%0,4)
Büyüme geriliği	0	1(%0,1)	1(%0,1)

Fizik İnceleme

- Vital bulgular: Hipotermi, takipne, apne
- Vücut ağırlığı-Boy: Büyüme geriliği
- Göz dibi incelemesinde: papil ödem
- Karın muayenesi: Hafif HMG veya N
- Nörolojik muayene: **zayıf koordinasyon**, disdiadokokinezi, hipotoni, hipertoni, ataksi, tremor, nöbet, **letarji**, dekortike-deserebre postür

Laboratuvar

- Klinik semptom ve bulguların hiperamonyemiye desteklemesi halinde derhal AMONYAK düzeyi bakılmalıdır

Laboratuvar

■ Karaciğer fonksiyon testleri:

- Protrombin zamanı
- Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- Albumin
- Serum transaminazları
- Alkalen fosfataz
- Bilürubin düzeyleri

mutlaka bakılmalı ve **Karaciğer Yetmezliği** ayırıcı tanısı yapılmalıdır



Laboratuvar

■ Plazma Aminoasit Düzeyleri

- Üre siklus defektlerinde spesifik amino asit(sitrüllin, arjininosüksinik asit) yüksekliği
- Karaciğer yetmezliğinde ise plazma aminoasitlerinde jeneralize yükseklik olur

■ İdrar organik asit Düzeyleri (organik asidemiler, orotik asit düzeyi tespiti)

■ İdrar aminoasit düzeyleri (ASA,LPI,3H sendromu)

■ Serum laktat düzeyi (Mitokondriyal hastalıklar)

■ Kan Gazı

■ BUN düzeyi

■ N-karbamoyil-L-glutamik asit düzeyi

Laboratuvar

- **HİPERAMONYEMİ**

- BUN ↓

- Kan gazında pH **N** veya hafif ↑

- Kan şekeri **N**

- Kan ketonu **N**

■ Hiperamonyemiye eşlik eden

- Glutamin
 - Aspartik asid
 - Alanin**
- } ↑
- CPS / **OTC** eksikliği
-
- İdrarda orotik asit ↑
- OTC eksikliği
-
- Plazma sitrüllin yüksekliği ↑
- ASS eksikliği
-
- Plazma arjininosüksinikasit ↑
- ASL eksikliği
-
- Plazma arjinin ↑
- Argjinaz eksikliği

Tedavi

- Hiperamonyemi tedavisi amonyağın direkt nörotoksik etkilerinden dolayı önemli bir tıbbi acildir
 1. Başlangıç tedavisi protein alımının kısıtlanıp/kesilmesi
Protein dışı kaynaklardan kalori alımının artırılması
 2. Altta yatan hastalığın tanısı hızla konulup buna yönelik tedavi verilmesi
 3. Hemodiyaliz / Periton Diyalizi
 4. İntravenöz sodyum fenilasetat+sodyum benzoat (Ammonul)
 5. Arjinin / Sitrülin
 6. Diyet

■ Hiperamonyemi / Üre Siklus Defekti ön tanısıyla izlenmeye başlanan hastada amonyak üretimini kısıtlamak için;

□ Hastanın dışardan protein alımı kesilir

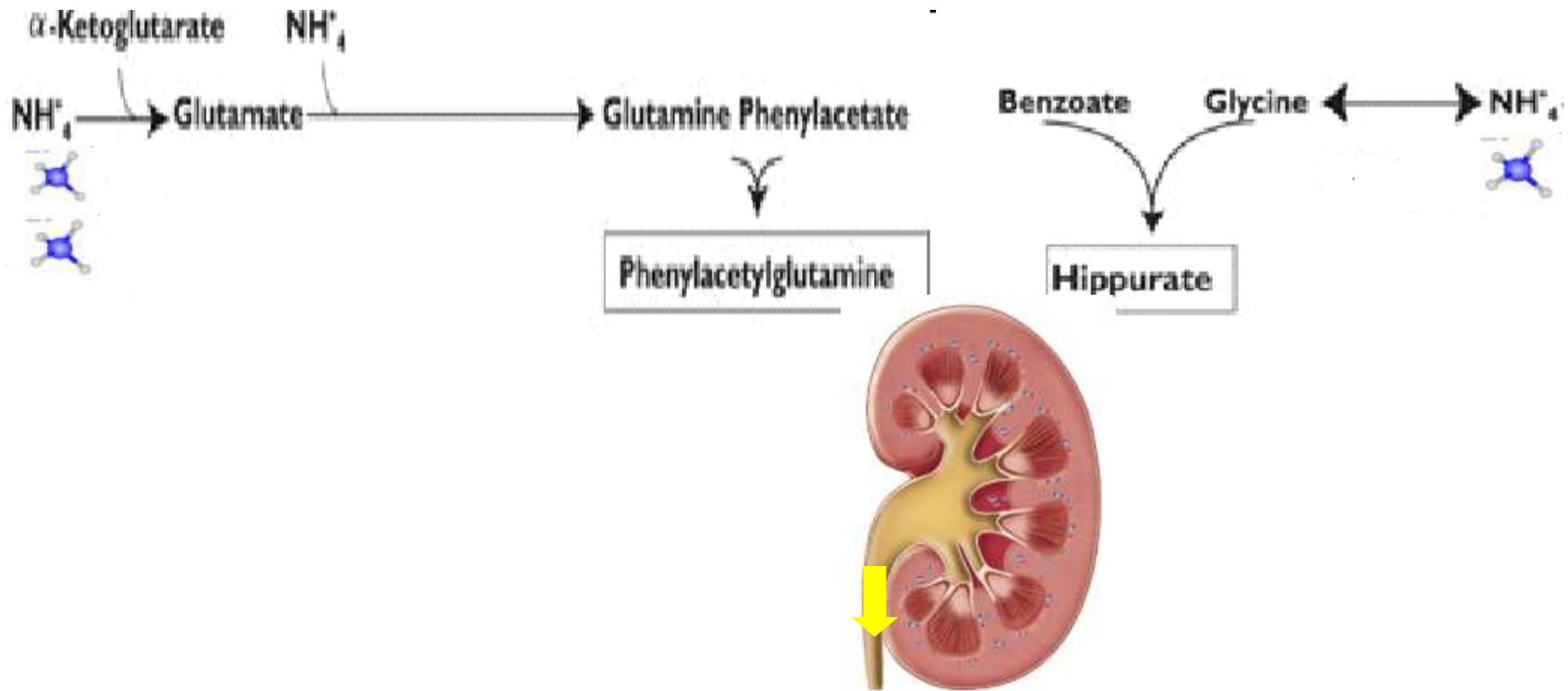
□ Endojen olarak kaslardan protein katabolizmasını kısıtlamak için kalori alımı karbonhidrat ve lipid yoluyla artırılır

□ Protein olarak esansiyel aminoasit karışımı 0,25gr/kg/gün olarak az miktarda verilebilir

Na Fenilasetat+Na Benzoat (Ammonul)

- Amonyak düzeyini düşürmede en etkili ilaçtır
- Sadece **santral yol** ile uygulanabilir
- Yükleme dozu: 250 mg/kg iv 90-120dk infüzyon
- İdame dozu: 250 mg/kg/gün iv 24 sa infüzyon
- Uygulanacak doz 25 mL/kg %10 dekstoz ile sulandırılmalıdır
- Penisilin, probenesisid, valproat, steroidler, oral Na fenilbütirat ile birlikte kullanılmamalıdır
- Na birikimi, ödem, bulantı, kulak çınlaması gibi yan etkileri vardır

Ammonul ile Amonyak Uzaklaştırılması



■ Hastanın amonyak düzeyi

- Protein kısıtlanması
- Artırılmış kalori
- Uygun sıvı elektrolit tedavisi
- Na benzoat+ Na fenilasetat infüzyonu ile kontrol altına alınamazsa veya çok yüksek amonyak düzeyleri mevcutsa

HEMODİYALİZ / PERİTON DİYALİZİ
yöntemine başvurulur



Arjinin:

- OTC ve CPS eksikliğinde arjinin **esansiyel aminoasit** haline gelir
- Üre siklusuna, ornitin ve N-asetil glutamat sağladığı için, amonyak arjininosüksinik asit ve sitriline dönüşerek daha az toksik maddeler olarak idrarla atılır
- İV ve PO formları vardır

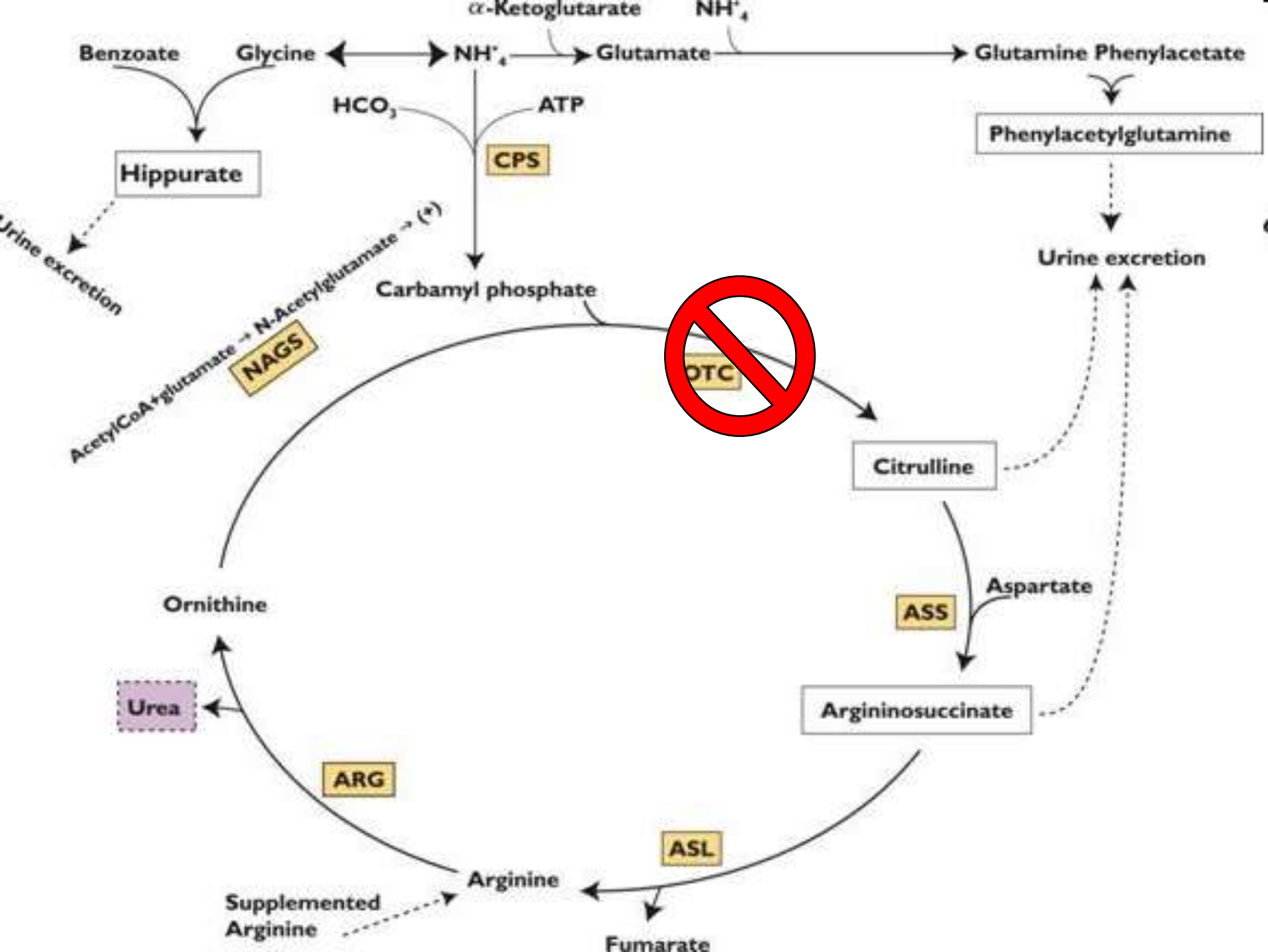
Sitrülin:

- Aspartat oluşturmak için amonyağı kullanır ve amonyak klirensine katkıda bulunur
- Ağır gidişli, arjinine yanıt vermeyen durumlarda kullanılabilir

****Arjinaz eksikliği olanlarda Arjinin ve Sitrulin verilmesi kontrendikedir***

Diğer Tedavi Yöntemleri

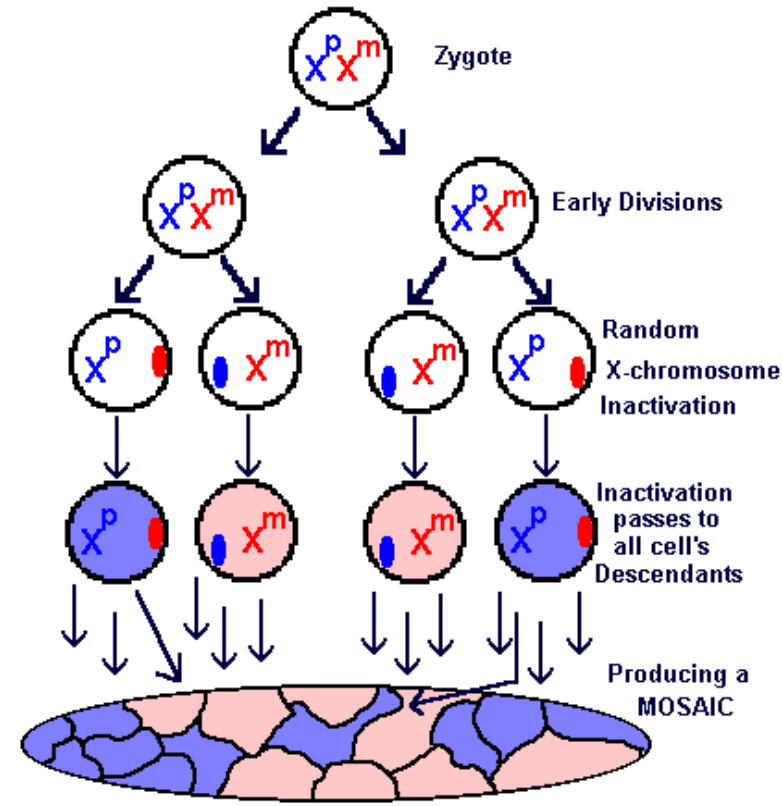
- **Karaciğer transplantasyonu**
- **Karaciğer hücre transplantasyonu**
- **Gen Tedavisi**



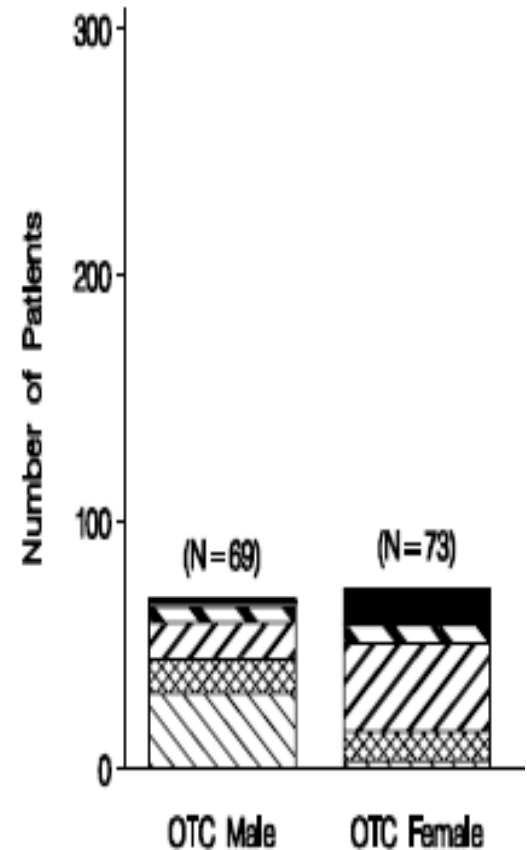
Ornitin Transkarbamilaz Eksikliği (OTC)

- Üre siklus defektleri arasında **en sık** görülür
- Karaciğerde mitokondriyal yerleşimli bir enzimdir
- Karbomoyil fosfat ile ornitinin birleşip sitrüllini oluşturduğu basamakta kesinti vardır

- **Sıklık:** 1:80,000 canlı doğum
- **Görülme yaşı:** Yenidoğan dönemi ve erişkin çağa kadar herhangi bir dönemde bulgu verebilir
- **Cinsiyet:** Diğer ÜSD ve pek çok genetik geçişli metabolik hastalıktan farklı olarak ***X'e bağlı geçiş*** söz konusudur
- Hastalığı taşıyan erkeklerde klinik, hayatın herhangi bir döneminde çıkabilirken, heterozigot kızlarda da klinik bulgu ölümcül seyredebilecek ağırlıkta çıkabilir




- Kızlarda semptomlar hepatositlerdeki gen mutasyonunun oranına göre değişkindir
- Taşıyıcı kızlarda açlık, hastalık gibi metabolik stres durumlarında artan kan amonyak düzeyi görülür
- Bilinç deęişiklikleri, psödopsikotik ataklar görülebilir

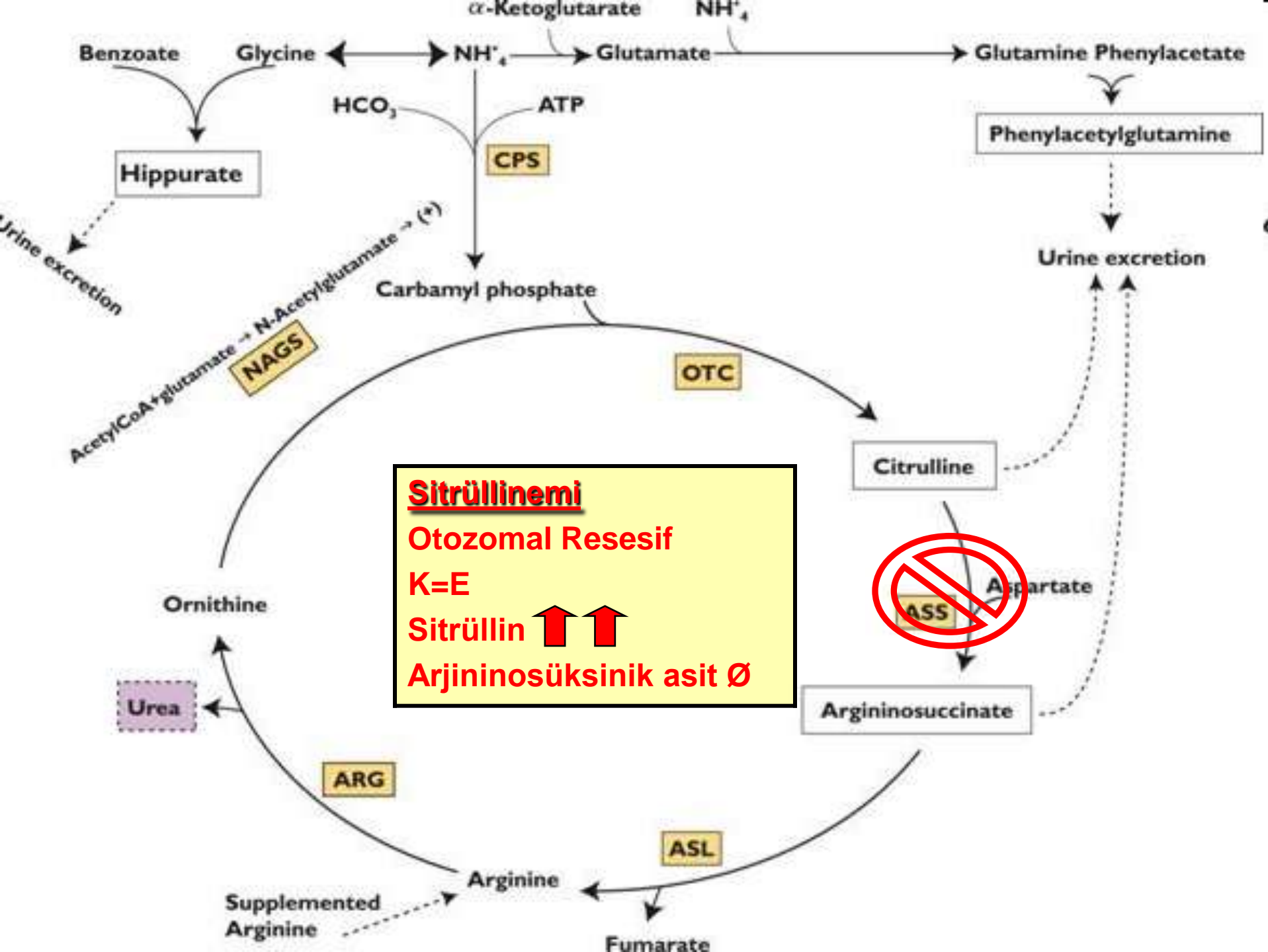


- OTC geni X kromozomu p21.1 bölgesinde yerleşmiştir

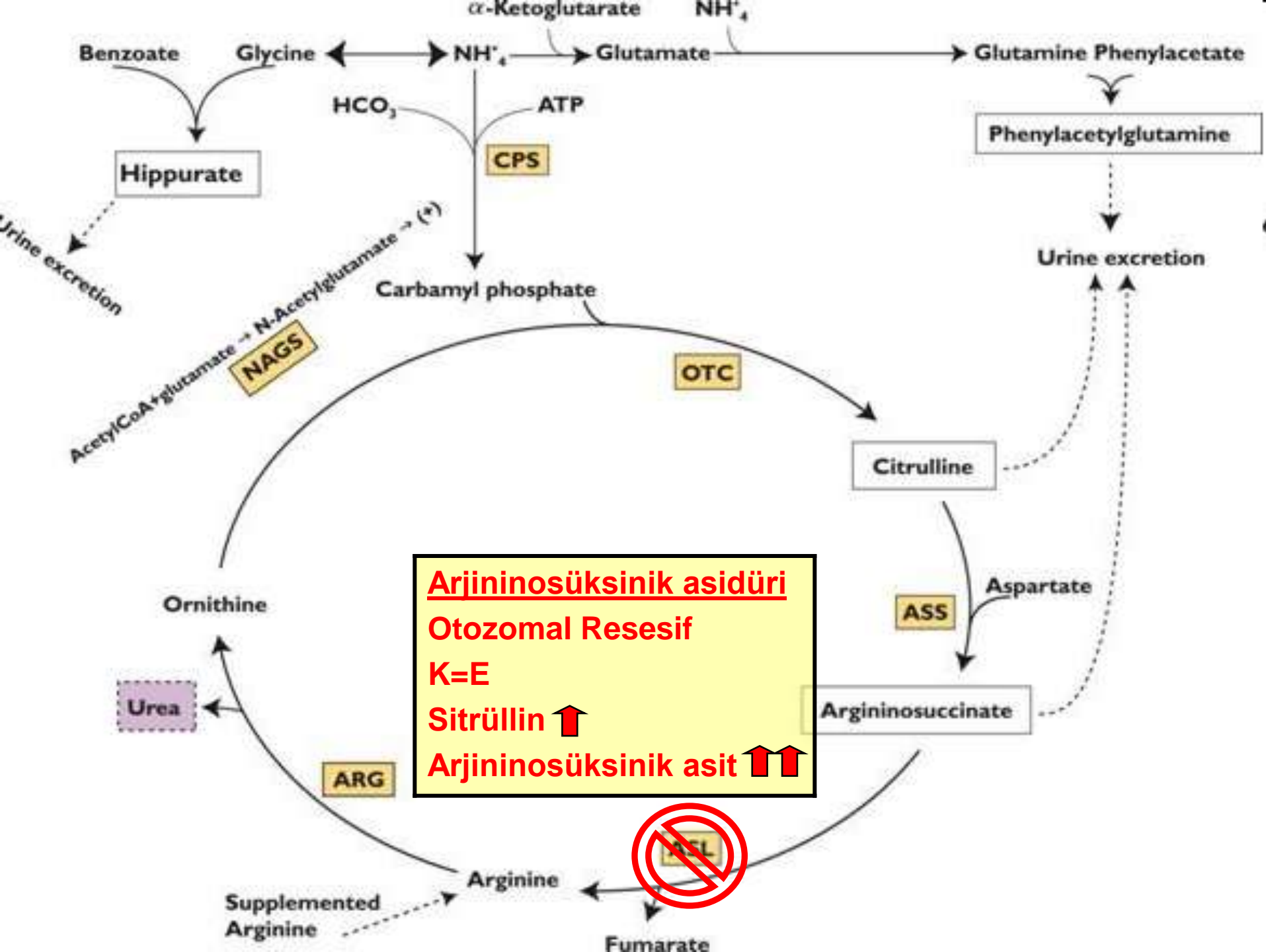
- Şu ana kadar tanımlanmış 341 farklı OTC gen mutasyonu vardır
 - 149'u yenidoğan başlangıçlı hastalıkla
 - 70 mutasyon erkeklerde geç başlangıçlı hastalıkla ilişkilidir

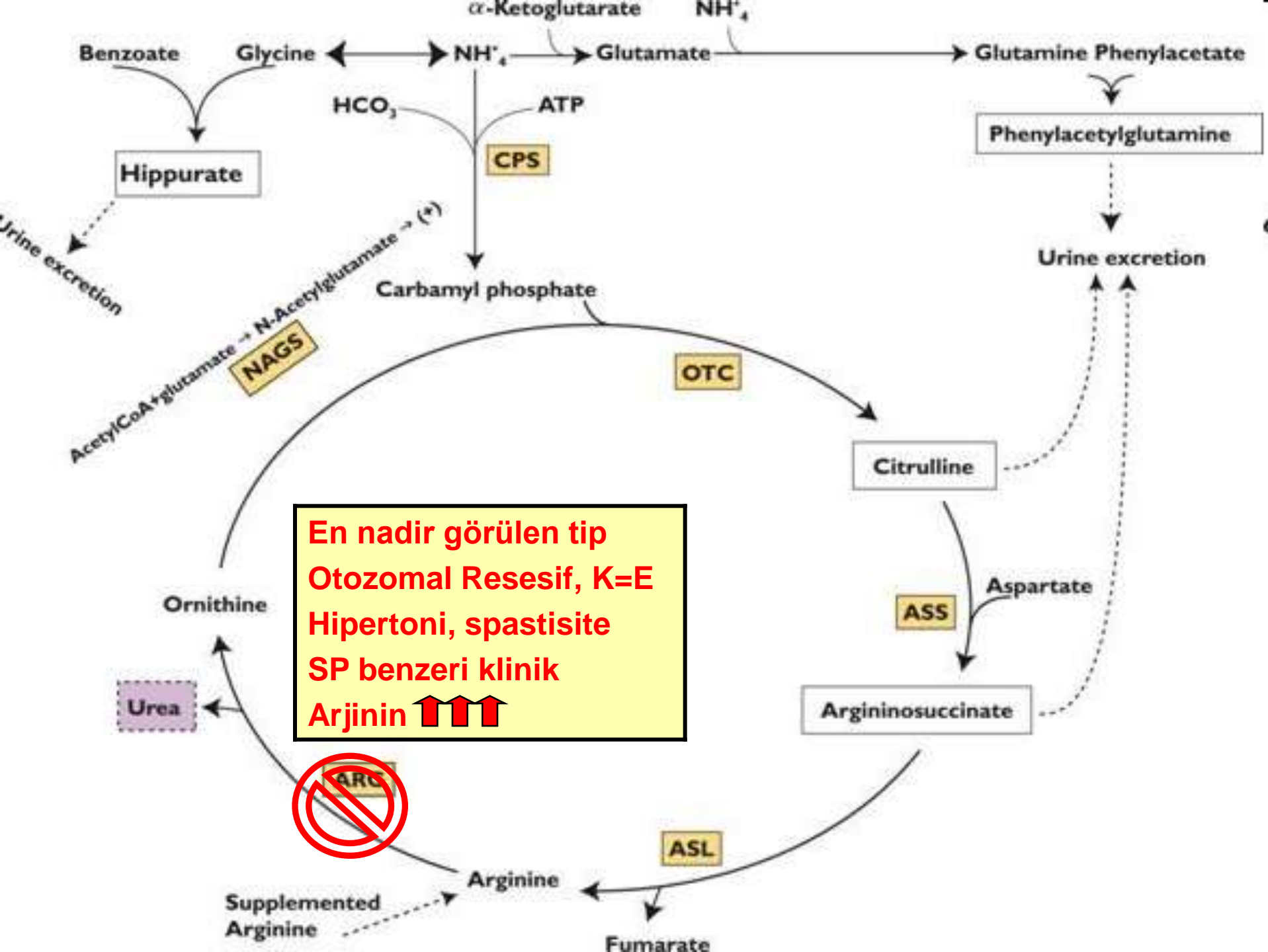


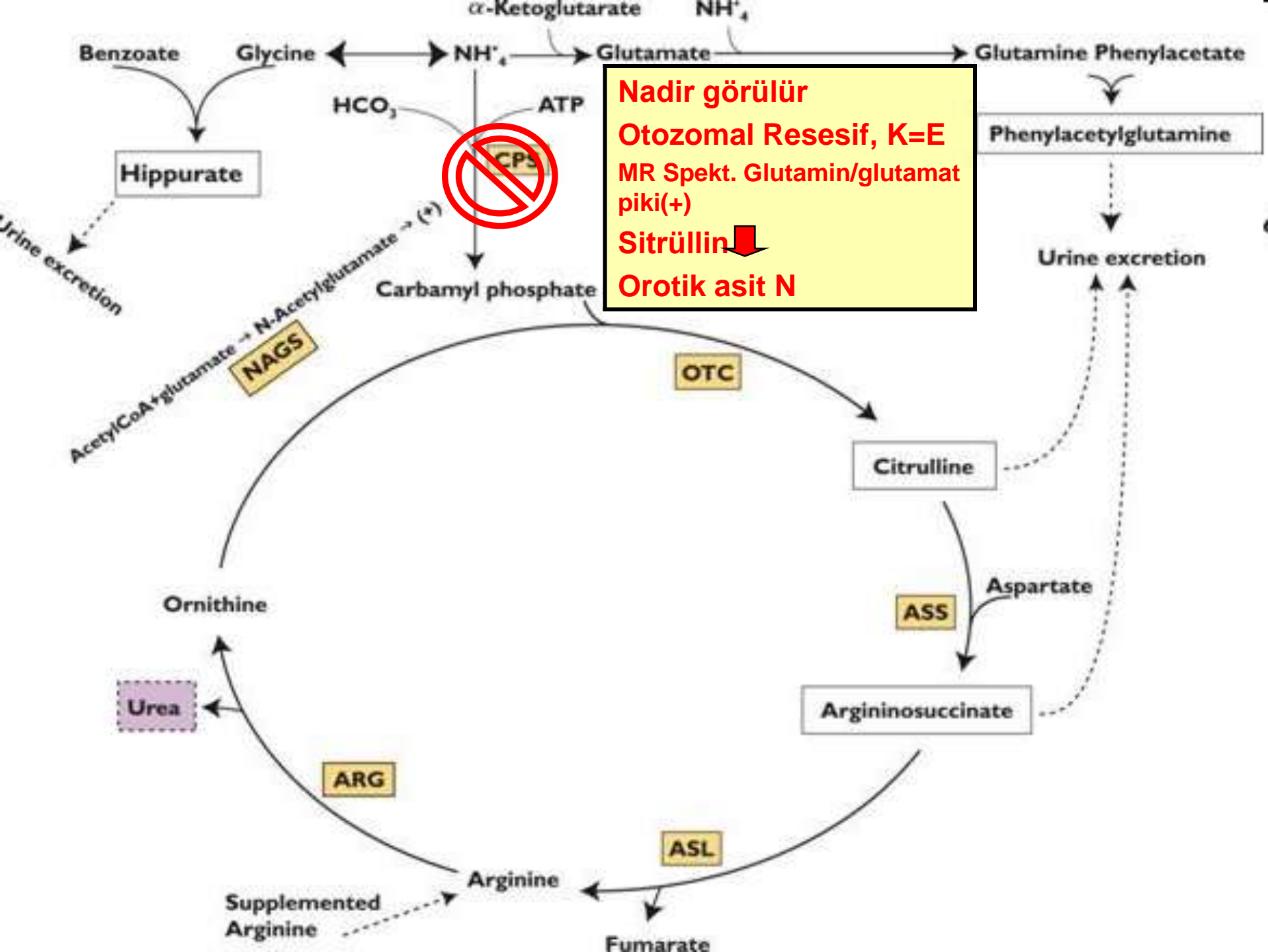
- 
- Moleküler inceleme ile enzim eksikliği gösterilebilir
 - Moleküler inceleme özellikle ***prenatal tanıda*** yardımcıdır



Sitrüllinemi
Otozomal Resesif
K=E
Sitrüllin ↑↑
Arjininosüksinik asit Ø









TEŞEKKÜRLER