

# *Üre döngüsü enzim defektleri*

## Hastalar, ebeveynler ve aileler için bir rehber

*Jane Gick*



[www.e-imd.org](http://www.e-imd.org)

## İçerik

### 3. Giriş

### 4. Metabolik işlevler

### 4. Vücudun proteini işleyişi

### 5. Üre döngüsü

### 6. Semptomlar nelerdir?

### 7. Tedavi

Tedavinin amaçları

Akut hastalık sırasında acil tedavi rejimi

### 9. Uzun süreli tedavi

Diyet

Karaciğer nakli

### 11. İlaçlar

### 11. Çocuğum bu hastalığa nasıl sahip oldu?

### 12. Kalıtım nasıl oluyor?

### 13. X – e bağlı kalıtım

### 14. Çocuğumu gelecekte neler bekliyor?

### 15. Hamilelik

### 16. Seyahat

### 17. Terimler sözlüğü

## Giriş

Sizde ya da çocuğunuzda bir üre döngüsü enzim defekti teşhis edildi.

Bu tarz bir hastalığı anlamak en başta; özellikle de doğal olarak çok endişeli olduğunuz ve birden pek çok tıbbi bilgi aldığınız bir zamanda kolay değildir.

Hastalığın anlatıldığı bu kitapçığı rahatlıkla okuyup doktorunuza, hemşirenize ya da diyetisyeninize sormak istediğiniz soruları not alabilirsiniz.

## Metabolik işlevler

Sağlıklı ve zinde olabilmek için vücudumuzu düzenli olarak enerji ve doku onarımı için gerekli olan besinlerle beslemeliyiz.

Yediğimiz besinler küçük parçalara bölünürler. Bazı parçalar büyüme ve onarım için kullanılır; bazıları açlık zamanlarında kullanılmak üzere saklanır; bazıları da artık olarak vücuttan atılır. Bu, sadece temel prensipleri tanımlamaktadır. Aslında çok daha karmaşık bir mekanizma bulunmaktadır.

## Vücudun proteini işleyişi

İçinde protein bulunan besinlerden bazıları yumurta, süt, balık, et, peynir ve ekmektir. Sindirim sırasında protein yıkılarak kana karışması ve büyüme ve onarım için kullanılmak üzere küçük moleküllere ya da 'yapıtaşlarına' dönüştürülür. v



Biftek ya da bir bardak sütün yıkılması sonucu aminoasit adı verilen 20 ayrı 'yapıtaşı' oluşur. Bu aminoasitler kana karışırlar ve ihtiyaç duyuldukları hücrelere giderler.

Normalde biz vücudumuzun

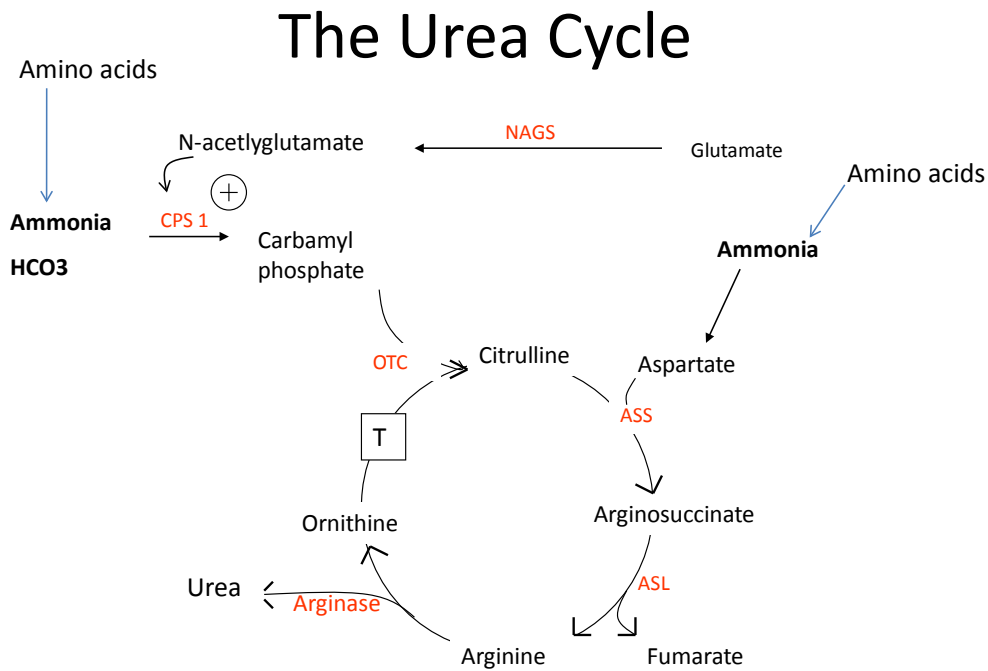
ihtiyaç duyduğundan çok daha fazla protein tüketiyoruz. Arta kalan proteinler enzimler tarafından amonyak ve organik asitleri de içeren küçük parçalara bölünürler. Vücut fazla miktarda amonyak ve organik asidi tolere edemediğinden bunlar, karaciğerde zararsız formlara dönüştürülüp vücuttan atılır.



# Üre döngüsü

Protein metabolizmasının yanısıra biraz da üre döngüsünü anlamak yardımcı olacaktır. Daha önce de belirtildiği gibi vücudun amonyağı atması gerekmektedir. Bu karaciğerdeki 'üre döngüsü' tarafından gerçekleştirilir. Bu siklusta zararlı amonyak adım adım üreye dönüştürülür. Üre de vücuttan atılır.

Üre döngüsünü kontrol eden birçok enzim bulunmaktadır. Üre döngüsü enzim defektlerinde aşağıdaki şekilde belirtilen altı enzimden biri doğru işlev göstermemektedir.



Üre döngüsü enzim defektleri burada sıralanmıştır:

**NAGS – N-asetilglutamat sentetaz eksikliği**

**CPS1 – Karbamil fosfat sentetaz eksikliği**

**OTC – Ornitin transkarbamilaz eksikliği**

**ASS – Sitrülinemi ya da Argininosüksinat sentetaz eksikliği**

**ALL – Argininosüksinik asidemi ya da Argininosüksinat liyaz eksikliği**

**Arginaz – Arginaz eksikliği**

## Semptomlar nelerdir?

Semptomlar kişiden kişiye değişebileceği gibi farklı yaşlarda da ortaya çıkabilir.

Doğumdan sonraki ilk haftalarda, artık annenin plasentası üzerinden beslenemeyen yenidoğan hasta olabilir. Bebek sütten kesilip ek gıda ile beslenmeye başladığında alınan protein miktarı üre döngüsünün kapasitesini zorlayabilir. Bu durumdaki bebek genellikle uykulu bir hal, hızlı nefes alıp verme ve kusma gösterir. Bebeğin solunumuna destek vermek ve kandaki amonyak seviyesi düşürmek için hastaneye yatmak gereklidir.



Yaşı daha büyük, herhangi bir rahatsızlığı olmayan çocuklar da birdenbire ağır hasta olabilirler. Metabolizmal 'dekompenzasyon' adı verilen bu durum soğuk algınlığı gibi bir hastalık ile tetiklenebilir. Bazen fazlaca protein içerikli besin tüketmek de (örn. bir kutlama ya da tatil sırasında) yukarıda belirtilen semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir. Doktor beslenme alışkanlıkları hakkında sorular sorduğunda, genellikle ebeveynler çocuğun tek taraflı beslendiğini belirtirler. Bunun nedeni çocuğun aslında onlar farkında olmadan az proteinli bir diyet yapıyor olmasıdır. Genellikle akut bir hastalık ve beslenme hikayesindeki önemli noktalar üre döngüsü enzim defekti tanısı için gerekli tahlillerin yapılmasına yol açar.

Belirli aralıklarla kusma ve uykulu hal şikayeti olan ergen bir hasta grubu da bulunmaktadır. Bu grubun damardan sıvı tedavisi için kısa süreli hastanede yatması gerekebilir. Aynı şikayetlerle birden fazla hastane yatışı gerçekleştiğinde doktor genellikle şüphelenip daha detaylı tetkikler yaparak üre döngüsü enzim defekti tanısı koyabilir.



# Tedavi

## Tedavinin amaçları

Tedavinin esas amacı kandaki amonyak seviyesini düşük tutmaktır. Enfeksiyon ya da tüketilen protein miktarındaki artış gibi durumlarda kandaki amonyak seviyesi artabilir. Hastalık ve enfeksiyon sırasında vücut, enerji sağlamak için depoladıklarını yıkmaya başlar. Bunların arasında proteinler de yıkılıp kana karışır ve böylece kandaki amonyak seviyesi artar.



## Akut hastalık sırasında acil tedavi rejimi

Eğer çocuğunuz kendini hasta hissediyorsa acil rejim ile tedavi edilmelidir. Acil tedavi rejimi istisnasız bütün üre döngüsü enzim defekti hastaları için gereklidir. Bu tedavi yöntemi kişiden kişiye farklılık gösterir.

Acil tedavide yüksek şeker içeren bir enerji içeceği verilir. Bu içeceğin çocuğunuz kendini iyi hissetmediğinde ve normal diyetine devam edemediğinde verilmesi gerekir. Bu içecek herhangi bir yan etkisi olmayan, zararsız bir sıvıdır. Bu yüksek kalorili sıvıyı tüketmek vücudun enerji üretmek için hücreleri yıkmasını ve zararlı maddelerin kanda artmasını önler. Bu tedaviye geç başlamak tehlikeli olabilir. Kendinizi emin hissetmediğiniz herhangi bir durumda metabolizmal hastalıklar ekibinize danışınız.



Acil tedavi rejimi çocuğunuz için özel belirlenir; düzenli olarak güncellenip çocuğunuzun yaş ve kilosuna uygun adapte edilir. Bir hastalık sırasında acil rejime titizlikle uyulması ve çocuğunuzun gün ve gece boyunca düzenli aralıklarla verilen şekerli içeceği öngörülen dozda alabilmesi çok önemlidir.

Diyetisyeniniz sizi acil diyet rejimi hakkında bilgilendirecek ve size uyulması gereken kuralları yazılı verecektir.

Acil diyet rejimi uygulanırken çocuğunuz kusmaya devam ediyor ve iyileşme belirtileri göstermiyorsa mutlaka

- doktorunuza danışıp hastanede randevu alınız,
- ya da acil servise gidiniz,
- ya da randevu alabileceğiniz çocuk hastalıkları bölümünü arayınız.

Hastanede ağızdan başlanılan acil tedavi rejimi glikoz infüzyonu olarak damardan verilecektir. Bu sayede mide dinlenebilecek ve gerekli şeker oranı damar üzerinden vücuda alınacaktır. Damardan verilen glikoz infüzyonu esnasında ağızdan yüksek miktarda sıvı alınmasının zorlanmasına gerek yoktur. Çocuğunuzun iyileşme durumuna göre şekerli içecek ve normal diyet rejimi adım adım tekrar uygulanabilir.

Hastanedeki süreçte kan değerlerinin normalleştiğinden emin olabilmek için kan testleri ve amonyak ölçümlerinin yapılması gerekecektir. Hastalık sırasında amonyak kolayca yükselebileceğinden düzenli kontrol edilmelidir.



Eğer çocuğunuz glikoz infüzyonuna rağmen yeterli ya da hızlı bir şekilde iyileşme göstermezse ek tedaviye ihtiyaç duyulacaktır. Amonyak değerlerinin çok yükselmesi uyku hali, irritabilite ve bilinç bulanıklığı şeklinde kendini gösterebilir. Bu beynin etkilendiğine dair bir uyarıdır. Bu durumun oluşmasını engellemek için damardan ilaçlarla tedavi gerekebilir. Çocuğunuz bu ilaçları zaten ağızdan ya da sonda yolu ile alıyor olabilir. Kullanılan ilaçlar sodyum fenilbütirat, sodyum benzoat ve N-karbamilglutamattır (etkileri kitapçığın ileri bölümlerinde açıklanacaktır). Diğer bir ilaç Arginin, üre döngüsünün amonyağı arındırmak için daha kuvvetli çalışmasına yardımcı olur. Eğer bütün bu ilaçlara rağmen çocuğunuzun hastalığının şiddeti ve kandaki amonyak seviyesi azalmazsa yoğun bakım ünitesine yatış ve diyaliz ünitesi desteği gerekli olacaktır. Diyaliz ünitesinde hastanın kendi kanı zararlı maddelerden arındırılarak hastaya geri verilir.



## Uzun süreli tedavi

### Diyet

Üre döngüsü enzim defekti hastaları genelde proteini düşük bir diyet izlerler ya da az proteinli beslenmeye özen göstermeleri önerilir.

Proteinin aza indirgenmesi üre döngüsünün işlev yükünün azaltılması açısından önemlidir. Amaç beslenmede vücudun büyüme ve doku onarımı için yetecek derecede ve aynı zamanda çocuğunuzun tolere edebileceği kadar protein bulunmasıdır. Yaş ilerledikçe yavaşlayan büyüme hızı ile tolere edilen protein miktarı azalmaktadır.



Diyetisyeniniz size proteini nasıl ölçeceğinizi öğretecektir. Bu şekilde diyetin içindeki protein miktarını ölçüp kontrol edebilirsiniz. Ölçülmesi gereken besinler sadece protein içeren besinlerdir. Proteinsiz diğer besinler serbestçe ve tartılmadan tüketilebilir.

Sıkça besin ya da mamalara karşı tiksinden dolayı yeterli derecede kaloriyi ağızdan beslenme ile sağlamak mümkün olamamaktadır. Bu durumda sonda ile beslenmek gerekmektedir.

Burundan mideye ulaşan çok ince bir sonda üzerinden besinler ya da mamalar verilebilir. Bu tür sondaların uzun süreli kullanılması tavsiye edilmemektedir. Eğer uzun bir süre boyunca sonda ile beslenmeye ihtiyaç duyulacağı düşünülüyorsa mideye beslenme hortumu (PEG) yerleştirilmesi gerekebilir. Bu beslenme hortumu küçük bir ameliyat ile doğrudan karına ve mide duvarına açılan bir deliğe yerleştirilir. Derinin altına yerleştirilen küçük bir disk beslenme hortumunu sabitler. Beslenme hortumundan besin ya da mama verilmediği zamanlarda hortum sıkıştırılarak kapatılıp kıyafetin altında bulunur.

## Karaciğer nakli

Üre döngüsü enzim defektlerinde, standart ve genel terapilerin uygulanması zorlaştığı durumlarda karaciğer nakli artarak kullanılan bir tedavi yöntemi olmaktadır.

## İlaçlar

Uzun süreli tedavide kandaki amonyak seviyesini düşük tutmak için çeşitli ilaçlar kullanılır. Bunlar farklı kombinasyonlarda verilir ve her hastaya özel belirlenir. Hiç ilaç almayan hastalar da bulunmaktadır.

**ARGİNİN:** Üre döngüsünde bulunan bir aminoasittir. Arginin, arginaz eksikliğinde kullanılmaz. Ek arginin alımı üre döngüsünün daha etkili çalışmasına yardımcı olur.

**KARGLUMİK ASİT:** Bir diğer adı da N-CARBAMİLGLUTAMAT: N-asetilglutamat sentetaz eksikliğinde tercih edilen, üre döngüsünü tekrar harekete geçirmek için kullanılan bir ilaçtır. Ayrıca üre döngüsü defekti şüphesi olduğunda tetkik ya da tedavi denemesinin bir parçası olarak kullanılabilir

**SİTRÜLLİN:** Bazı hastalarda arginin yerine kullanılabilir. Sitrüllinemide kullanılmaz.

**SODYUM BENZOAT:** Bu ilaç da amonyak seviyesini düşürür. Sodyum fenilbütirata ben.zer işlev gösterir.

**SODYUM FENİLBÜTİRAT:** Bu ilaç amonyak seviyesini düşürmek için kullanılır.

*Bütün ilaçları doktorunuz tavsiye ettiği ve reçetelediği şekilde kullanmanız çok önemlidir.*



## Çocuğum bu hastalığa nasıl sahip oldu?

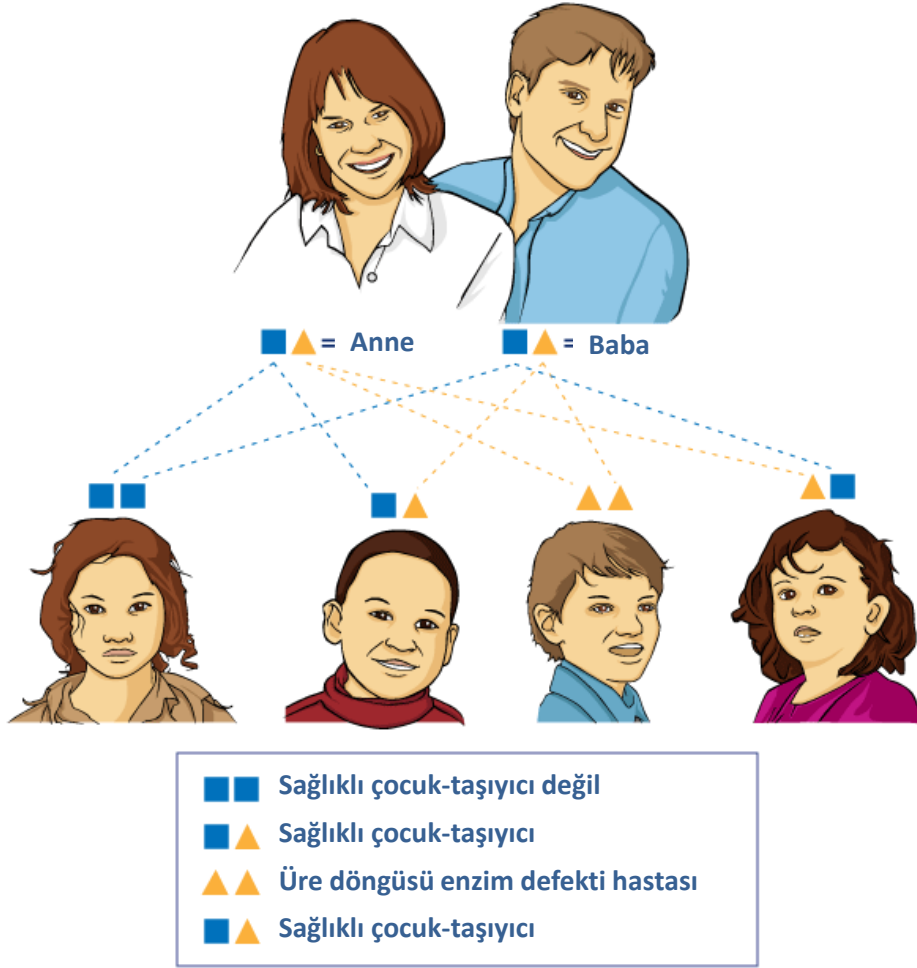
Üre döngüsü enzim defektleri genel olarak genetik hastalıklardır. Hamilelikte yaşanan herhangi bir durumdan dolayı kaynaklanmazlar. Genetik hastalıklar kalıtsaldır. Bu kalıtımın nasıl olduğu burada açıklanacaktır.

Eğer bir gen hem anne hem de babadan çocuğa geçiyorsa bu duruma otozomal resesif denir.

İnsan vücudunda her birey yaklaşık yedi genetik bozukluk taşımaktadır. Eğer siz ve eşiniz/partneriniz aynı genetik bozukluğu taşıyorsanız, her hamilikte bebeğinizde üre döngüsü enzim defekti olma ihtimali dörtte bir (1:4) olacaktır. Bu ihtimal her hamilelik için geçerlidir.

## Kalıtım nasıl oluyor?

Aşağıda kalıtımın nasıl olduğu gösterilmektedir:



Cinsel birleşme sırasında hangi sperm ve hangi yumurtanın bir araya geleceği önceden belirlenemez. Annenin bir yumurtası ile babanın bir spermi birleşerek fetüsü oluştururlar.

Yumurtanın ve spermin her hücresinin çekirdeğinde kalıtsal bilgilerin bulunduğu, kromozomlardan oluşan DNA bulunur. Bu kalıtsal bilgiler çocuğun saçının ya da gözünün renginin yanısıra herhangi bir genetik hastalığı konusunda da belirleyicidir.

## X – e bağlı kalıtım

Bir kişinin cinsiyeti, cinsiyet kromozomlarına bağlıdır. Bunlar X ve Y kromozomlarıdır. Kızda iki X, erkekte ise bir X ve bir Y kromozomu bulunur.

En sık görölen üre döngüsü enzim defektlerinden birisi Ornitin transkarbamilaz (OTC) eksikliğidir. Bu X'e bağlı kalıtılan bir hastalıktır. X'e bağlı kalıtım, bu hastalığın anne ve babadan bebeğe X kromozomu ile geçtiğini ifade eder. Eğer bebek kız ise, bulunan iki X kromozomundan sağlıklı olanı diğer defekt olanı dengeleyebilir. Erkek bebeklerde ise yalnızca bir X kromozomu bulunduğundan, o defekti kompanze edecek başka bir X kromozomu yoktur ve bu yüzden de erkeklerde hastalığın seyri daha şiddetli olmaktadır. Nadir de olsa, kalıtsal olmayan üre döngüsü enzim defektleri de vardır. Böyle bir durumda sonraki hamileliklerde de çocuğun üre döngüsü enzim defekti ile doğma ihtimali çok düşüktür. Bütün üre döngüsü defektlerinde mutlaka bir genetik uzmanına danışılmalı ve hastalığın kalıtsal olup olmadığı belirlenmelidir.

Bir genetik uzmanı ile çocuğunuzun hastalığı hakkında görüşme fırsatınız olacaktır.



## Çocuğumu gelecekte neler bekliyor?

Daha önce de belirtildiği gibi üre döngüsü enzim defektlerinin şiddeti farklılık gösterebilir. Bazı hafif seyirli durumlarda metabolizmal hastalıklar uzmanının hastayı senede bir kere muayene etmesi yeterli olabilir. Bu hasta grubunda doktor yıllık detaylı muayene ile yaş ilerledikçe ortaya çıkabilecek değişiklikleri belirleyebilir. Yaş ilerledikçe besindeki protein miktarını azaltmak ve ilaç tedavisine başlamak gerekebilir.

Daha şiddetli bir hastalık seyri gösteren hastaların metabolizmal hastalıklar uzmanı bir ekip tarafından düzenli takibi önemlidir. Bu hastalar genellikle metabolizmal hastalıklar uzmanının yanısıra fizyoterapist, ergoterapist, konuşma terapisti, sosyal hizmetler görevlisi, çocuk doktoru ve hemşiresinin de desteğine ihtiyaç duyarlar.

Hastalığı şiddetli olan çocuklar gelişme ve öğrenme güçlüğü gösterebilirler. Bu durumda çocuğun gidebileceği okulun ve okulda alacağı desteğin uygunluğunun düzenli olarak değerlendirilmesi gerekebilir.

## Hamilelik



Üre döngüsü enzim defektleri oldukça ciddi hastalıklar olarak görülmektedir. Tedaviler sürekli olarak iyileştirilmekte ve sürdürülen araştırmalar hastalığın uzun süreli seyrinin gelişmesine öncülük etmektedir. Hastalığın seyrinin bireyde görülen organik asideminin türüne ve şiddetine bağlı olduğu unutulmamalıdır.

Hamilelik dinç ve sağlıklı bir vücutta belirli bir stres ve yorgunluğa yol açar. Üre döngüsü enzim defekti hastasında hamileliğin etkisi ile bu stres oranı artar ve gerekli önlemler ve takipler yapılmadığı takdirde anne ve çocuk için sorun yaratabilir.

Aktif cinsel hayatı bulunan bayan hastaların uygun ve güvenilir bir şekilde korunmaları tavsiye edilmektedir. Eğer mümkün ise bütün hamilelikler planlanmalıdır ve metabolizmal hastalıklar doktoru ile tıbbi önlem ve takiplerin belirlenmesi için önceden görüşülmelidir.

Hamileliğiniz sırasında takipleriniz metabolizmal hastalıklar uzmanı ve kadın doğum uzmanı tarafından yapılacaktır. Bu sayede anne ve çocuğun en iyi desteği alması sağlanacaktır. Yüksek bir ihtimalle takipleriniz daha sık gerçekleşecek ve ilaç ya da diyet tedavinizde değişiklikler yapılacaktır.

## Seyahat

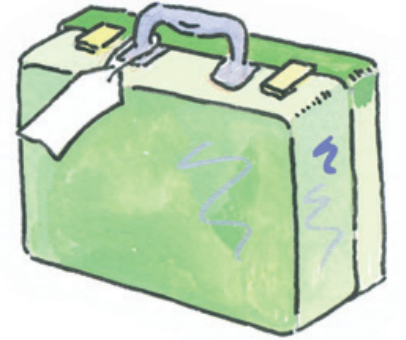


Seyahat günlük hayatın bir parçasıdır ve organik asidemi hastaları için de herhangi bir sorun oluşturmamalıdır. Yine de uzun seyahatlere çıkmadan önce belirli önlemler almakta fayda vardır.

Seyahat edeceğiniz yerin yakınında hastalanmanız halinde gidebileceğiniz uygun bir hastanenin olup olmadığını kontrol ediniz.

Diyet ve ilaç tedavinize ara vermeden devam etmeniz çok önemlidir. Yanınızda seyahatiniz süresince yeterli miktarda diyet malzemesi ve ilaç olduğundan emin olunuz.

Yanınızda, doktorunuz tarafından hazırlanacak, hastalığınız hakkında yazılı bilgi bulundurunuz. Ayrıca bu amaç için hazırlanmış, hastalığınız ve tedavisi ile ilgili bilgi içeren acil yardım kartları bulunmaktadır. Doktorunuz belki uzun süre kalacağınız bir yerde sizinle orada ilgilenebilecek bir doktor tavsiye edebilir.



# Terimler sözlüğü

**Akut:** ani, birden

**Aminoasit:** proteinlerin yapı taşı

**Amonyak:** proteinlerin yıkımı sonucu vücutta oluşan zararlı bir madde

**Kronik:** uzun süreli

**Dekompenzasyon:** vücutta bir hastalığın başlaması sonucu hücre ve dokularda depo edilmiş proteinlerin yıkımını anlatan metabolik bir terimdir. Bu yıkım genellikle ishal, kusma ya da hafif bir enfeksiyon ile oluşur.

**Eliminasyon:** vücudun idrar ve ishal yolu ile artık maddelerden arınması

**Enzim:** kimyasal reaksiyonların daha hızlı gerçekleşmesi için gerekli bir kimyasal madde

**PEG:** mide duvarından doğrudan mideye yerleştirilen beslenme hortumu

**Intravenöz:** damardan

**Sonda:** burundan mideye ulaşan bir beslenme hortumu

**Oral:** ağızdan

**Pediyatrist:** çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı.

**Üre:** amonyak daha az zararlı olan üreye çevrilip idrar ile vücuttan atılır.

Daha fazla bilgi ve hasta organizasyonlarının iletişim bilgileri için

**[www.e-imd.org](http://www.e-imd.org)**

adresini ziyaret ediniz.

Eğer tedaviniz ya da üre döngüsü enzim defektleri hakkında herhangi bir sorunuz var ise lütfen metabolizmal hastalıklar uzmanınız, hemşireniz, diyetisyeniniz ya da doktorunuza başvurunuz.

Bu broşür Avrupa Birliği tarafından Sağlık Programı çerçevesinde maddi destek gören E-IMD programının dahilindedir. Daha fazla bilgi için:

**[http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm)**

E-IMD, Eurowilson network'e bu broşürdeki grafiklerin temini için çok teşekkür eder.

**[www.eurowilson.org](http://www.eurowilson.org)**