

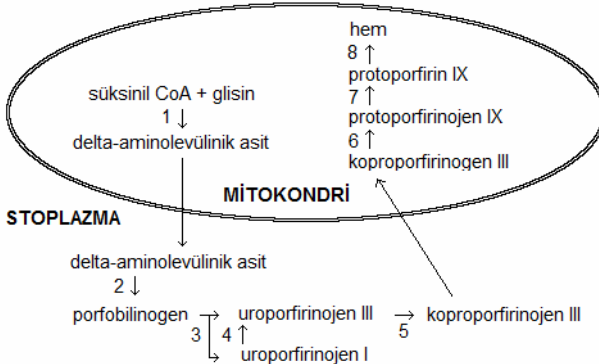
## δ-AMİNOLEVULİNİK ASİT

**Diğer adı ve kısaltmalar:** Delta aminolevulinik asit, δ-ALA, DALA, ALA.

**Kullanım amacı:** Porfiriya olasılığını değerlendirmek, çeşitli porfiriya türleri arasında ayırıcı tanı yapmak ve hastalık teşhisi alan kişileri izlemek amacıyla kullanılır. Ayrıca kurşun zehirlenmesi olasılığının araştırılması sırasında da kullanılabilir.

### Genel bilgiler:

- Hem, porfirinler olarak adlandırılan bileşik ailesinin en önemli üyesidir. Hem proteinleri adı verilen çok sayıda proteinde prostetik grup olarak görev yapar. Hem grubunun bulunduğu proteinler genellikle oksijen taşınmasında veya oksidasyon reaksiyonlarında rol oynarlar. Hemoglobin, miyogloblin, sitokromlar, triptofan oksijenaz, katalaz ve peroksidaz enzimleri, hem grubun görev aldığı başlıca proteinlerdir. Bu proteinler yıkılıma uğradıklarında, protein kısımları yeniden kullanıldığı halde, hem grubunun yeniden kullanımı sözkonusu değildir. Hem grubu bilirubine dönüştürülerek safra yoluyla vücuttan atılır.
- Hem sentezi, prekürsörlerinden biri olan süksinil-CoA'nın yalnızca orada bulunması sebebiyle mitokondride başlayan, bazı ara basamakları sitoplazmada gerçekleştikten sonra, yine mitokondride tamamlanan, 8 farklı enzimin rol aldığı reaksiyonlar zinciri sonucunda gerçekleşir.



*Porfirin sentezinin şematik gösterimi. 1)ALA sentaz, 2)ALA dehidrataz, 3)Uroporfirinojen I sentaz, 4)Uroporfirinojen III sentaz, 5)Uroporfirinojen dekarboksilaz, 6)Koproporfirinojen oksidaz, 7)Protoporfirinojen oksidaz, 8)Ferroşelataz.*

*([http://www.porphyrin.net/porphynet/mediporph/netbiochem/hi\\_media/higifs/pathway.gif](http://www.porphyrin.net/porphynet/mediporph/netbiochem/hi_media/higifs/pathway.gif))*



- **Delta-aminolevulinik asit**, porfirin sentezinin ilk aşamasında, ALA sentetaz enziminin katalizlediği reaksiyon sonucunda süksinil CoA ile glisinin birleşmesiyle üretilir. Memelilerde karaciğer hücrelerinin ve kemik iliğindeki eritroid seri öncü hücrelerinin mitokondrilerinde gerçekleşen bu reaksiyon, porfirin sentezinin hız kısıtlayan basamağını oluşturur. ALA dehidratat enzimi tarafından katalizlenen ikinci aşama ise sitozolde gerçekleşir. İki delta-aminolevulinik asit molekülünün kondansasyonu sonucunda, iki molekül su çıkışı ile porfobilinojen sentez edilir. ALA dehidratat çinko ihtiva eden bir enzimdir ve kurşun tarafın tarafından inhibe edilir. Bu sebeple kurşun zehirlenmelerinde porfirin sentezi, bu aşamada duraksar. Porfirin halkası olarak da adlandırılan siklik tetrapirrol halkası, 4 porfobilinojen molekülünün birleşmesiyle oluşur. İlk kademede Uroporfirinojen I sentaz enzimi 4 porfobilinojen molekülünün lineer olarak bağlanmasını sağlar. Molekülün siklik hale dönüşmesi spontan olarak gerçekleşir. Normal koşullarda uroporfirinojen I'in tamamı, uroporfirinojen III sentaz enzimi tarafından uroporfirinojen III'e dönüştürülür. Ancak uroporfirinojen III sentaz enzimi ile ilişkili defektten kaynaklanan **konjenital eritropoetik porfiria**'de uroporfirinojen I konsantrasyonunda belirgin derecede artma meydana gelir. Şiddeti farklılık gösteren klinik tablolar sergileyen bu hastalıkta, ışığa duyarlılıkla karakterize cilt lezyonlarına ek olarak kıkırdak ve kemik dokusu ile ilişkili sorunlar da görülür. Hipertrikoz, eritrodonti ve idrarın kırmızımsı renkte görünümü hastalığın diğer bulgularını oluşturabilir. Yine değişebilen derecede hemolitik anemi ve splenomegali de bulunabilir. Bu aşamaya kadar oluşan ara ürünler yani porfirinojenler renksizdir. Ancak ışığa maruz kaldıklarında porfirine dönüşerek renkli hale gelirler.

Uroporfirinojen III, uroporfirinojen dekarboksilaz enziminin etkisiyle önce koproporfirinojen I'e ve hemen ardından da koproporfirinojen III izomerine dönüşür. Koproporfirinojen III, stoplazmadan mitokondriye girer ve hem sentezinin sonraki aşamaları burada gerçekleşmeye devam eder. Koproporfirinojen oksidaz, protoporfirinojen IX sentezini, protoporfirinojen oksidaz ise protoporfirin IX sentezini katalizler. Hem sentezinin son aşaması olan, protoporfirine demir eklenmesi reaksiyonu ise ferrozelataz veya hem sentaz adı verilen enzim tarafından gerçekleştirilir.

- Hem sentezinde rol alan enzimlerden herhangi birinin aktivitesinde yetersizlik olması üretimde yavaşlamaya sebep olur. Enzim aktivitesi düşük olan aşamadan önceki ara ürünlerin konsantrasyonlarının vücut sıvılarında, dokularda, idrarda ve dışkıda artması sonucunda ortaya



çıkan hastalık tablolarına **porfiring** denir. Farklı enzimlerde defekt oluşması sonucunda meydana gelen başlıca altı çeşit porfiring tablosu tanımlanmıştır. İlgili gende defekt sonucunda meydana gelen porfiringların çoğu otozomal dominant karakter gösterir. Genlerden birinde defekt olması, yani heterozigot mutasyon bulunması durumunda ilgili enzim aktivitesinin yaklaşık %50 oranında azalmasına neden olur. Aktivite azalmasına rağmen, vücudun ihtiyaç duyduğu miktarda hem sentezinin gerçekleşmesi mümkün olduğundan, hastada anemi gelişmez. Ancak üretim zincirinin, defektli enzim öncesinde yer alan ara ürünlerin konsantrasyonunda aşırı miktarda birikim meydana gelerek porfiring tablosu gelişir. Porfiring tabloları, etkilenen enzime, aşırı miktarda porfiring üretimini yapan dokuya (hepatik, eritropoetik) veya klinik belirtilere göre (nörolojik, psikiyatrik, kutaneöz) adlandırılır.

- Nörolojik ve psikiyatrik belirti ve bulgulara sebep olan porfiringlar genel olarak akut ataklar şeklinde ortaya çıkan klinik bir tabloya sebep olur. Bu sebeple bunlara akut porfiringlar da denir. **Akut intermittan porfiring**, **variegat porfiring** ve **herediter koproporfiring** bu grupta yer alır. Çoğu zaman bazı ilaçların kullanımı, stres, diyet değişikliği ve bazı toksik maddelerle temas sonucunda ortaya çıkan akut ataklar sırasında, hastalar beyin hasarı veya beyinsel fonksiyon bozukluğu olasılığını düşündüren nörolojik veya psikiyatrik bir hastalık tablosu sergileyebilir. Depresyon, konfüzyon, halüsinasyon ve havale geçirme, otonomik nöropati, karın ağrısı, bulantı, kabızlık, üriner retansiyon, taşikardi, hipertansiyon, gibi belirti ve bulgular görülür. Hastalığın akut safhasında hastanın yaşamını tehdit edecek derecede şiddetli olabilen bu belirti ve bulgular, ataklar arasında kalan dönemlerde çok hafif şiddette devam edebilir.
- Kutaneöz porfiringlarda ise fotosensitiviteye bağlı kronik seyirli bir klinik tablo mevcuttur. Bu grupta yer alan ve en sık görülen porfiring çeşidi olan **porfiring cutanea tarda**, bazen diğer porfiringlar gibi kalıtsal bir hastalık olarak görülmekle birlikte, çoğunlukla karaciğer hasarı sonucunda ortaya çıkan enzim yetersizliği nedeniyle meydana gelir. Aynı zamanda **eritropoetik protoporfiring** olarak da adlandırılan, protoporfiring'da güneş ışığına maruz kalan cilt bölgelerinde yanıklara bağlı kızarıklık ve kaşıntı görülür. Ancak genellikle nedbe gelişmez. Çok nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalık olan **konjenital eritropoetik porfiring**'da ise aşırı derecedeki fotosensitivite sebebiyle, ışığa maruz kalan bölgelerde yaygın nedbeler meydana gelebilir.

**Test sonucunun yorumu:**



- İdrarla delta-aminolevulinik asit atılımı artışı, porfirin sentezinde rol oynayan enzimlerin kalıtsal yetersizliğine (porfiriolar) veya ALA dehidrataz enzim aktivitesinin başka herhangi bir nedenle azalmasına bağlı olarak görülür. İdrarla delta-aminolevulinik asit atılımında artışa yol açan kalıtsal yetersizlikler, **ALA dehidrataz eksikliğine bağlı porfria**, **akut intermittan porfria**, **herediter koproporfria** ve **variegate porfria**'dır. ALA dehidrataz eksikliği dışında kalan porfria tabloları, akut porfria veya nörojenik porfria olarak da adlandırılır.
- ALA dehidrataz enzim aktivitesinin düşmesine yol açan, genetik dışı nedenlerin en başında akut kurşun ve diğer ağır metal entoksikasyonları gelir. Kronik kurşun entoksikasyonunda, Tip I tirozinemide, alkolizmde, alkolün sebep olduğu hepatitlerde ve gebelikte de idrarla atılan delta-aminolevulinik asit miktarında bir miktar artma meydana gelebilir.
- Hangi tür porfria'da, hangi örnekte, hangi metabolitin arttığı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Bu tablodan faydalanılarak porfria türünün belirlenmesi için, ayrıca üroporfirin, koproporfirin ve diğer porfirin izomerlerinin de ölçülmesi gerekir.

	İdrar ALA ve PBG*	İdrar porfirinleri	Fekal porfirinler	Eritrosit porfirinleri
Akut intermittan porfria	↑Artar	Uroporfirin*	N	N
Variegate porfria	↑Artar	↑Koproporfirin	↑Protoporfirin Koproporfirin	N
Herediter koproporfria	↑Artar	↑Koproporfirin	↑Koproporfirin	N
Porfria cutanea tarda	N	↑Uroporfirin 7-karboksil	↑zokoproporfirin	N
Protoporfria	N	N	Protoporfirin	↑ Protoporfirin
Konjenital eritropoetik porfria	N	Uroporfirin Koproporfirin	↑Koproporfirin	Uroporfirin Koproporfirin

\*Yalnızca akut atak sırasında yüksek bulunabilir.

(Kaynak: <http://labtestsonline.org/understanding/analytes/porphyrines/tab/test>)

**Numune:** 24 saatlik idrar. 25 mL %50 asetik asit veya 10 mL 6N HCl üzerine toplanan 24 saatlik idrarın hacmi ölçüldükten sonra 30 mL'si laboratuvara gönderilmelidir. Numunenin toplandığı sırada idrar karanlık ve soğuk ortamda muhafaza edilmeli, 24 saatlik idrar miktarı belirtilmelidir. Numunenin toplanmaya başlanmasından önceki 24 saat içinde ve numunenin toplandığı dönemde, alkol kullanımından sakınılması gereklidir.

**Çalışma yöntemi:** Kromatografi, spektrofotometri



---

**Referans aralığı:** 0 - 7 mg/gün.