

# Üre Döngüsü Enzim Eksikliği Tanısı ile İzlenen 20 Hastanın Klinik ve Moleküler Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Sekiz Yeni Mutasyon ile Çukurova Üniversitesi Deneyimi

## Evaluation of Clinical and Molecular Features of 20 Patients with Urea Cycle Enzyme Deficiency: Cukurova University Experience with Eight New Mutations

Deniz KOR<sup>1</sup>, Berna SEKER YILMAZ<sup>2</sup>, Fatma Derya BULLUT<sup>1</sup>, Sebile KILAVUZ<sup>1</sup>, Halise Neslihan ÖNENLİ MUNGAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Metabolizma Bölümü, Mersin, Türkiye

13<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism. 5-8 September, 2017. Rio de Janeiro, Brazil' Kongresinde sunulmuştur.



### ÖZ

**Amaç:** Üre döngüsü birincil olarak karaciğerde amonyaktan üreinin üretildiği bir metabolik yoldur. Üre döngüsü enzim eksiklikleri bu metabolik yolun doğuştan gelen hatalarıdır. Karbamoilfosfat sentaz (CPS-1), ornitin transkarbamilaz (OTC), argininosüksinat sentaz (ASS), argininosüksinat liyaz (ASL), arginaz (ARG) ve N-asetilglutamat sentaz (NAGS) eksiklikleri nedeniyle üre döngüsünde azot atılımının azalması hiperamonemiye neden olur. Sık görülen belirti ve bulgular bulan-tı-kusma, iştahsızlık, hiperamonemi, yağlı karaciğer, hepatomegali, karaciğer yetmezliği, konvülsiyonlar, uykuya meyil, koma ve zihinsel geriliktir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada, Türkiye'nin güneyindeki üre döngüsü enzim eksikliği tanısı alan 20 hastanın klinik verileri, mutasyon analizleri ve prognozları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 17 aileden 20 hasta (12 kız / 8 erkek) alındı. Başlıca başvuru yakınmaları; gelişim basamaklarında gerilik, diğer nörolojik bulgular, beslenme zorluğu, kusma, takipne, ailede nedeni bilinmeyen çocuk ölüm öyküsü olması ve şüpheli yenidoğan taraması sonuçlarıydı. Ebeveynlerin çoğu (15/17) akrabaydı. Aile öyküsü oranı 8/17 idi. Ortalama semptom yaşı üç gün (0 gün-3 yıl)'di. Yenidoğan döneminde başvuran 12 hastada hiperamonemi vardı. Dokuz hasta-sitrullinemi tip 1, altı hasta arginaz eksikliği, iki hasta CPS-1 eksikliği, bir hasta OTC eksikliği, bir hasta ASL eksikliği ve bir hasta NAGS eksikliği tanısı aldı. Hastaların genetik analizleri 14 farklı mutasyondan sekiz yeni mutasyon saptandı. Akut metabolik kriz sırasında beş hasta öldü.

**Sonuç:** Literatürde OTC eksikliği en sık görülen form olmasına rağmen, üre döngüsü enzim eksiklikleri arasında literatürde bildirilene göre daha yüksek oranda sitrullinemi saptadık. Otozomal resesif kalıtsal hastalıkların daha fazla oranda görülmesine katkıda bulunan akraba evliliği sıklığının yüksek olmasına rağmen, hastalarımızda genetik heterojenite gözlenmiştir. Ayrıca bu değerlendirme ile üre döngüsü enzim eksikliklerinin mutasyon spektrumuna sekiz yeni mutasyon daha eklenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Hiperamonemi, Mutasyon, Üre döngüsü bozuklukları

### ABSTRACT

**Objective:** The urea cycle is a pathway by which urea is produced from ammonia primarily in the liver. Urea cycle disorders are inborn errors of this metabolic pathway. Decreased excretion of nitrogen in the urea cycle due to deficiencies of carbamoylphosphate synthase (CPS-I), ornithine transcarbamylase (OTC), argininosuccinate synthase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase (ARG) and N-acetylglutamate synthase (NAGS) causes hyperammonemia. Frequently seen sign and symptoms are nausea-vomiting, loss of appetite, failure to thrive, hyperammonemia, liver failure, fatty liver, hepatomegaly, convulsions, stupor, coma and mental-motor retardation.

**Material and Methods:** In this study, the clinical data, mutations, and prognosis of 20 patients with UCD from the south part of Turkey were evaluated retrospectively.

**Results:** 20 patients (12F/8M) from 17 families were enrolled in the study. Symptoms were poor feeding, neurological problems, and nausea-vomiting. Most of the parents (15/17) were consanguineous. The family history rate was 8/17. The median age of symptoms was three days (0 days-3 years). Twelve patients presenting in the neonatal period had hyperammonemia. Nine patients had citrullinemia, six arginase deficiency, two CPS-I deficiency, one OTC deficiency, one ASL deficiency, and one NAGS deficiency. Genetic analyses of the patients revealed eight novel mutations out of the 14 different mutations. Five patients died during an acute metabolic crisis.

**Conclusion:** OTC deficiency is the most common form in the literature but we observed a higher percentage of citrullinemia type 1 than reported in the literature among urea cycle disorders. Genetic heterogeneity was observed in a screened cohort in spite of the high rate of consanguineous marriages in Turkey, which is considered to be an important factor contributing to the higher incidences of autosomal recessive hereditary diseases. Eight new mutations were also added to the genotypic spectrum of the disorder with the current analysis.

**Key Words:** Hyperammonemia, Mutation, Urea cycle disorders

## GİRİŞ

Üre döngüsü birincil olarak karaciğerde amonyaktan ürenin üretildiği bir metabolik yoldur. Bu yolda görev alan beş enzim, iki membran taşıyıcısı ve bir kofaktör sentez enziminden herhangi birinin eksikliği sonucu üre döngüsü enzim eksiklikleri (ÜDEE) ortaya çıkmaktadır (1). Bu enzimler karbamoil fosfat sentetaz1 (CPS-1), ornitin transkarbamilaz (OTC), arjininosüksinat sentetaz (ASS), arjininosüksinat liyaz (ASL) ve arjinaz 1 (ARG-1)'dir. Taşıyıcı proteinler aspartat-glutamat taşıyıcısı ile ornitin-sitrülin taşıyıcısıdır. Kofaktör sentez enzimi ise N-asetilglutamat sentetaz'dır (NAGS). Enzimlerden NAGS, CPS-1 ve OTC mitokondriyal matrikste, ASS, ASL ve ARG-1 ise sitozolik yerleşimlidir. Taşıyıcı proteinler mitokondri iç membranında yer almaktadır. OTC eksikliği dışındaki tüm ÜDEE'ler otozomal resesif olarak kalıtılır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre üre döngüsü enzim eksikliği sıklığının 35000 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. En fazla görülen üre döngüsü enzim eksikliği ise OTC'dir. Bunu arjininosüksinik asidüri (ASA) ve sitrülünemi izlemektedir. En az görülen ise arjininemi'dir (<1:1.000.000 canlı doğum) (2). Üre döngüsü enzim eksiklikleri her yaşta klinik bulgu verebilirler. Genel olarak neonatal başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere iki grupta değerlendirilebilirler. Neonatal başlangıçlı formda klinik tabloya hiperamonemi bulguları hâkimdir; beslenmenin reddi, kusma, hızlı soluk alıp verme, ilerleyici letarji, tiz sesli ağlama gibi özgün olmayan bulgular görülür. Geç başlangıçlı formlarında tabloya hakim olan nöropsikiyatrik bulgular; öğrenme güçlüğü, nörogelişimsel gecikme veya gerileme, spastik paraparezi, psikiyatrik sorunlar, korea ve görme kaybıdır. Arginaz eksikliğinde ilerleyici spastik dipleji, ani kişilik değişiklikleri, psikoz, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve davranış bozuklukları görülmektedir (2,3). Tanı ve ayırıcı tanı için, klinik şüphe halinde plazma amonyak, idrar ve plazma aminoasit düzeyleri ile idrar orotik asit ölçümü öncelikle yapılmalıdır. Genetik danışma ve prenatal tanı için mutasyon analizi önemlidir. Temel tedavi prensibi, düşük proteinli diyet ve esansiyel aminoasit desteğiyle beraber sitrülün ve/veya arjinin ve amonyak oluşumunu azaltan ajanlar (sodyum benzoat, sodyum fenilbütirat) ve karglumik asitin kullanımınıdır (4). Akut atakların tedavisinde nörolojik zararları en aza indirebilmek için ekstrakorporeal detoksifikasyon yöntemlerinin uygulanması gerekebilmektedir. Bu çalışma bölgemizdeki ÜDEE'li hastaların klinik ve genetik özelliklerini vurgulamak ve farkındalığı arttırmak için yapıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda 2007-2017 yılları arasında izlenen ve düzenli kayıtları olan, ÜDEE tanısı almış 20 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, mutasyon analiz sonuçları ve prognozları geriye dönük olarak incelendi.

## BULGULAR

Çalışmaya 17 aileden 20 hasta (12K/8E) alındı. 17 ailenin 15'inde anne ve baba arasında akraba evliliği vardı. Aile öyküsü %47 (8/17) oranında pozitifti. Hastaların başlıca başvuru yakınmaları; gelişim basamaklarında gerilik, yürüme problemleri, nöbet gibi nörolojik bulguların yanı sıra beslenme zorluğu, kusma, takipne, ailede nedeni bilinmeyen çocuk ölüm öyküsü olması ve şüpheli yenidoğan taraması sonuçlarıydı. Yakınmalarının başlangıç yaşı doğum-18 ay arası, ortalama tanı yaşı ise 5 gün-9 yaş arasındaydı. Tüm hastaların %35'i (n=7) yaşamın ilk 30 günü içinde bulgu verirken, %65'i (n=13) daha ileri yaşlarda bulgu vermişti. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verildi. Olguların tanı dağılımı; dokuz sitrülünemi tip 1, altı arjininemi, iki CPS-1 eksikliği, bir OTC eksikliği, bir ASL ve bir de NAGS eksikliği şeklindeydi. Yedi aileden gelen dokuz sitrülünemi hastası değerlendirildiğinde, yakınmaların başlama yaşının 0-6 ay ve tanı yaşlarının 5 gün-8 ay arasında değiştiği görüldü. Dört hasta ilk haftada, üç hasta 1-2 ay arasında, geç bulgu veren iki hasta ise yaklaşık 8 aylıkken tanı alabilmişti. Bir-iki ay arasında tanı alan bir hastanın hipoksik doğum öyküsü nedeniyle tanı sürecinin uzadığı, tek yumurta ikizi olan diğer iki olgunun da Kıbrıs'ta yenidoğan tarama programı sonucunda şüphelenilerek amonyak düzeylerinin yüksek saptandığı, üçünün de bu nedenlerle bir akut dönem sonrasında hastanemize getirildiği öğrenildi. Dört aileden gelen altı arjininemili olgu ilk klinik bulgu yaşları (8 ay-3 yaş) ile tanı yaşları (3-9 yaş) arasındaki ciddi farklılık ve gecikme nedeniyle nörolojik bulgularla getirilmişti. CPS-1 eksikliği tanısı alan iki hastanın yakınmalarının başlama yaşları 1-3 gün olup, her ikisi de ilk haftada tanı almıştı. Biri Türk diğeri Suriye'li olan olgular aynı, daha önceden tanımlanmamış mutasyona sahiptiler. İlginç olarak bir kız hastada OTC eksikliği saptandı. Olgunun 18 aylıkken kusma ve karın ağrısı yakınmaları başlamış ancak 28 aylıkken kliniğimize başvurusu sonrası tanı

alabilmişti. ASL eksikliği hastası üç günlükken emmeme nedeniyle başvurmuş ve ilk haftada tanı almıştı. NAGS eksikliği olan hasta iki günlükken emmeme nedeniyle başvurusunda ÜDEE düşünülmesine rağmen özgün tanı dört aylıkken konulabilmişti. Sadece 10 hastanın hastaneye ilk başvurusunda hiperamoni saptanmıştı. Karaciğer disfonksiyonu yedi hastada olup, metabolik asidoz dört hastada vardı. Üç hastada kreatin kinaz (CK) yüksekliği mevcuttu. Plazma amonyak düzeyi arjininemi hastalarının hepsinde ve OTC eksikliği olan bir hastada normal bulunmuştu. Genetik olarak c.1085G>T (p.G362V) mutasyonuna sahip iki hastada plazma amonyak düzeyi normal iken bu hastalar dışındaki tüm sitrülünemili olgularda amonyak yüksekliği mevcuttu. Karaciğer disfonksiyonu üç arjininemi, iki sitrülünemi, bir OTC eksikliği ve bir CPS eksikliği olan hastada mevcuttu. CPS-1 eksikliği olan ve aynı mutasyona sahip iki hastanın birinde hipertransaminazemi varken diğerinde karaciğer disfonksiyonu saptanmadı. Genetik incelemeyle 17 ailede 14 farklı mutasyon saptandı. Bu mutasyonların sekizi daha önceden tanımlanmamış yeni mutasyonlardı (Tablo II). İzlemede beş hasta akut metabolik dekompanzasyon nedeniyle kaybedildi. Uzun dönem komplikasyonlar arasında 18 hastada büyüme geriliği ve 19 hastada ise zihinsel gerilik vardı.

## TARTIŞMA

Üre döngüsü enzim eksikliklerinin ülkemizdeki gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, OTC eksikliği dışında tümü otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkların, yüksek oranda akraba evliliği olan ülkemizde gelişmiş ülkelere göre daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Nitekim hasta grubumuza bakıldığında akraba evliliği % 88 (15/17) ve benzer aile öyküsünün % 47 (8/17) oranında olduğu görülmüştür. Hastalarımızın hastaneye başvuru nedenleri arasında gelişim basamaklarında gerilik, yürüme problemleri, nöbet gibi nörolojik bulguların yanı sıra, beslenme zorluğu, kusma, takipne, yenidoğan taraması ve ailede nedeni bilinmeyen çocuk ölüm öyküsü olması olup, literatürle benzerlik gösterdikleri saptanmıştır. Çok merkezli bir çalışmada üre döngüsü enzim eksiklikleri arasında en sık OTC'nin olduğu görülmüştür (5). İsviçre'de yapılan diğer bir çalışmada ise neonatal başlangıçlı ÜDEE'leri değerlendirildiğinde en sık sitrülünemi'nin görüldüğü bildirilmiştir (6). Ülkemizde yapılan bir çalışmada sitrülünemi, bir diğer çalışmada ise CPS-1 ve ASL eksikliği en sık görülen ÜDEE olarak bildirilmişlerdir (7,8). Çalışmamızda ÜDEE'leri arasında en sık sitrülünemi görüldü. Üre döngüsü enzim eksiklikleri,

**Tablo I:** Olguların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri.

No	Yaş (ay)	Tanı yaşı	Akrabalık/Aile öyküsü	İlk semptom yaşı / ilk semptom	Orotik asit	Asidoz***	Amonyak düzeyi** (µmol/L)	CK (<190U/L)	AST(0-40U/L)/ALT(0-40U/L)
1*	Ex	120 gün	+/-	1 gün/ Emmeme, huzursuzluk	+	-	695	1147	39/34
2*	Ex	5 gün	+/-	1 gün/ Huzursuzluk, ağlama	-	-	600		69/80
3*	46	69 gün	+/-	3 gün/ Emmeme, nefes almada zorluk	-	-	392		25/21
4*	52	27 ay	-/-	18 ay/ Kusma, karın ağrısı	+	-	45		133/122
5	21	48 gün	+/+	35 gün/ Yenidoğan taramasında amonyak yüksekliği		-	685		23/14
6	Ex	48 gün	+/+	35 gün/ Yenidoğan taramasında amonyak yüksekliği		-	583		32/16
7	16	55 gün	+/-	1 gün/ Nefes almada zorluk			296		30/29
8*	Ex	15 gün	+/-	3 gün/ Nefes almada zorluk, emmeme	+	+	730	-	54/41
9	18	5 gün	+/+	3 gün/ Nefes almada zorluk, emmeme	+	+	1783		239/164
10	22	8 ay	+/-	6 ay/ Gelişim basamaklarında gecikme	-	-	17		86/87
11	Ex	6 gün	-/+	2 gün/ Emmeme, inleme, huzursuzluk	+	+	800		26/41
12	52	7 gün	-/+	2 gün/ Ailede nedeni bilinmeyen ölüm		-	81	75	29/29
13	204	244 gün	+/+	4.5 ay/ Kusma	+	-	42	2000	23/21
14	Ex	8 gün	+/+	3 gün/ Emmeme, inleme, huzursuzluk	+	+	1314	382	35/49
15*	121	53 ay	+/+	2 yaş/ Gelişim basamaklarında gecikme		-	53		70/102
16*	176	108 ay	+/+	2 yaş/ Gelişim basamaklarında gecikme		-	18		89/94
17*	74	53 ay	+/-	3 yaş/ Yürürken yürüyemez olma	+	-	19	139	40/35
18	90	35 ay	+/+	2 yaş/ Nöbet, yürüme bozukluğu	+	-	46	109	35/24
19	109	60 ay	+/+	2 yaş/Nöbet, yürüme bozukluğu	+	-	29	112	23/13
20*	60	36 ay	+/+	8 ay/ Oturamama	+	-	89		59/124

\*İlk kez bu çalışma ile tanımlanmış mutasyona sahip hasta, \*\*Referans aralığı yenidoğanlarda <110 µmol/L, çocuk ve erişkinlerde <80 µmol/L, \*\*\* Dekompanse metabolik asidoz.

**Tablo II:** Olguların genetik özellikleri ve son durumu.

No	Gen	Protein etkisi (Mutasyon)(homozigot)	Son Durum
1*	NAGS	p.544Qfs*252(c.128dupC)	Ex
2*	CPS1	p.P1017A(c.3049C>G)	Ex
3*	CPS1	p.P1017A(c.3049C>G)	Psikomotor retarde
4*	OTC	p.S81P(c.241T>C)	Psikomotor retarde
5	ASS1	IVS12+5G>A(c.970+5G>A)	Psikomotor retarde
6	ASS1	IVS12+5G>A(c.970+5G>A)	Ex
7	ASS1	p.G117S(c.349G>A)/ p.L290P(c.869T>C) (Birleşik heterozigot)	Psikomotor retarde
8*	ASS1	IVS11-2A>T (c.839-2A>T)	Ex
9	ASS1	p.G390A(c.1168G>A)	Psikomotor retarde
10	ASS1	p.G362V (c.1085G>T)	Psikomotor retarde
11	ASS1	p.R363Q(c.1088G>A)	Ex
12	ASS1	p.G362V (c.1085G>T)	Normal
13	ASS1	IVS12+5G>A(c.970+5G>A)	Psikomotor retarde
14	ASL	IVS6+1G>A(c.446+1G>A)	Ex
15*	ARG1	IVS6-2A>G (c.666-2A>G)	Psikomotor retarde
16*	ARG1	IVS6-2A>G (c.666-2A>G)	Psikomotor retarde
17*	ARG1	IVS1-3C>G (c.58-3C>G)	Psikomotor retarde
18	ARG1	Homozigot delesyon	Psikomotor retarde
19	ARG1	Homozigot delesyon	Psikomotor retarde
20*	ARG1	IVS2+1G>A(c.130+1G>A)	Psikomotor retarde

\*İlk kez bu çalışma ile tanımlanmış mutasyona sahip hasta.

intoksikasyon tipi kalıtsal bir metabolik hastalık olduğu için arjininemi ve kız OTC hastaları dışındakilerin yaşamın ilk günlerinde bulgu vermesi beklenir. Hasta grubumuzda arjininemi ve kız OTC hariç tutulduğunda olguların 8/13'ünün ilk haftada bulgu verdiği görüldü. Üre döngüsü enzim eksikliklerinin en belirgin laboratuvar bulgusu hiperamonemidir. Ancak arjininemi ve kız OTC hastalarında plazma amonyak düzeylerinin normal olabilmesi tanıda gecikmelere neden olabilmektedir. Hastalarımızın 10'unda hastaneye ilk başvuruda hiperamonemi saptanmıştı. Literatürle benzer şekilde arjininemi ve OTC eksikliği olan hastalarımızda plazma amonyak düzeyleri yüksek bulunmadı. İlginç olarak, homozigot c.1085G>T(p.G362V) mutasyonuna sahip üç sitrülünemi hastasının birinde izlemde plazma amonyak düzeyinin yükseldiği gözlenirken, aynı mutasyonuna sahip diğer ikisinde normal kaldığı görüldü. Üre döngüsü enzim eksikliklerinde hafif-orta düzeyde hipertransaminazemi olabilir (4,9). Hastalarımızın yedisinde karaciğer disfonksiyonu vardı. Dört yenidoğan dönemindeki olguda kan gazında beklenen respiratuvar alkalozun yerine metabolik asidoz olduğu görüldü. Bu durum bize respiratuvar alkaloz bulgusunun yenidoğanlarda yerini geç dönemde metabolik asidoza bırakabileceğini, bu nedenle kan gazı incelemesinin ayırıcı tanıda dikkatli bir şekilde anlamlandırılması gerektiğini gösterdi. Hastaların üçünde

CK yüksekliği saptandı, bu hastaların hiçbiri arjininemi değildi. Periferik sinir hasarına bağlı olabileceği düşünülürdü. Ancak CK yüksekliğinin nedeni ortaya konamadı. Mutasyon spektrumunun değerlendirilmesinde 17 ailede 14 farklı mutasyon saptandı. Bunlardan sekizi yeni mutasyondur. Bu bulgu bölgemizdeki genetik çeşitliliği göstermek açısından önemlidir. Üre döngüsü enzim eksikliklerinin mortalite ve sekel oranı hem genişletilmiş yenidoğan tarama programlarının güncel hale gelmesi ile erken tanının sağlanması, hem de daha etkin tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla son yıllarda belirgin olarak azalmıştır. Ancak ülkemizde ÜDEE'leri yenidoğan tarama programı kapsamında yer almaması, hekimlerin kalıtsal metabolik hastalıklar konusunda farkındalıkların yetersiz olması ve yüksek oranda akraba evliliği yapılması nedenleriyle yüksekliğini sürdürmektedir. Alt gruplara göre bakıldığında mortalitesi en yüksek olanların sırasıyla CPS-1, OTC, ASA olduğu bildirilmektedir (10). Olgularımız arasında üç ASS, bir ASL ve bir NAGS eksikliği akut metabolik dekompanzasyon sırasında kaybedilmişti. Ülkemizdeki, belki de bölgemizdeki bu farklılığın bir nedeni sitrülünemi'nin daha sık görülmesi olabilir. Uzun dönem komplikasyonlar olarak hastaların 18'inde büyüme geriliği ve 19'unda mental-motor gerilik vardı. Altısı arjininemi'li toplam 11 hastanın tanı anında bile nörolojik etkilenimleri vardı. Bu gibi ağır ve geriye dönüşümsüz komplikasyonların bir diğer önemli nedeninin ise olumsuz sosyoekonomik koşulların tedaviye uyumu aksatmasıyla gelişen ve tekrarlayan metabolik ataklar olabileceği düşünülürdü.

Sonuç olarak tüm ÜDEE'lerine bakıldığında literatürde en sık bildirilen tipin OTC eksikliği olduğu düşünülürse de ülkemizde sitrülünemi tip 1'in daha sık olduğunu gözlemlendi. Mortalite oranının halen çok yüksek (% 25) olduğu görüldü. Bu nedenle yenidoğan döneminde özgün olmayan ve çoğu zaman sepsis ile karıştırılan bulguların varlığında, genelinde kalıtsal metabolik özelinde de üre döngüsü enzim eksikliklerinin de düşünülüp, acil tetkikler arasında plazma amonyak düzeyi, kan gazı, kan şekeri ve keton ölçümlerine de yer verilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Bu değerlendirme ile ayrıca üre döngüsü enzim eksikliklerinin mutasyon spektrumuna sekiz yeni mutasyon daha eklendi. Sonuçlarımız ÜDEE'lerinde farklı alt grupların sıklığı, genotipik çeşitliliği ve genotip-fenotip ilişkisini ortaya koymada bir adım olup, ülke verilerinin belirlenmesi için çok merkezli çalışmaların yapılmasına ve yenidoğan tarama programı kapsamının genişletilmesine ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatrics International* 2014;56:506-9.
2. Lichter-Konecki U. Defects of the urea cycle. *Transl Sci Rare Dis* 2016;1:23-43.
3. Maillot F, Blasco H, Lioger B, Bigot A, Douillard C. Diagnosis and treatment of urea cycle disorders in adult patients. *Rev Med Interne* 2016;37:680-4.

4. 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.
5. Nettesheim S, Kölker S, Karall D, Häberle J, Posset R, Hoffmann GF, et al. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders - cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:111.
6. Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, Beblo S, Burlina A, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:116.
7. Tokatli A, Coskun T, Ozalp I. Fifteen years' experience with 212 hyperammonaemic cases at a metabolic unit. *J Inher Metab Dis* 1991;14:698-706.
8. Kalkan Uçar S, Canda E, Köse M, Kaçınıcı M, Altun Köroğlu Ö, Çalkavur Ş, et al. Presentation and management of classical urea cycle disorders: Lessons from our experience. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi* 2016;6:89-96.
9. Steiner RD, Cederbaum SD. Laboratory evaluation of urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138: 21-9.
10. 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: 127-30.