



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ENTİTÜSÜ  
VE  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Özden DURMUŞ GÖNÜLTAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY

İSTANBUL- 2018

## ÖNSÖZ

*Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürü ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,*

*Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülden Fatma Gökçay'a,*

*Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin her aşamasında bana yol gösteren Uzm. Dr. Meryem Karaca, Uzm. Dr. Dilek Kürkçü Güneş, Uzm. Dr. Nafiye Emel Çakar, Uzm. Dr. Seda Güneş ve Uzm. Dr. Mehmet Cihan Balcı'ya*

*Ayrıca tezimin hazırlanması sırasında tecrübesinden faydalandığım, yardım ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Murat Sütçü, Uzm. Dr. Manolya Kara Acar ve Uzm. Dr. Zeynep Hızlı'ya,*

*Tüm çalışmam boyunca bana sonsuz destek veren başta Ümmügül Kılıç, Rafet Demir ve Zülal Beyazıt olmak üzere tüm Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı çalışanlarına,*

*Laboratuvar verilerinin toplanması aşamasında bana sabırla destek olan Çocuk Beslenme ve Metabolizma Laboratuvar sorumlusu Fatma Güdek Kılıç'a,*

*Bu yoğun ve zorlu süreçte hep yanımda olan Dr. Elif Köseoğlu Yıldırım, Dr. Büşra Gürpınar, Dr. Cansu Durak, Dr. Cansu Yılmaz Yeğit, Dr. Sezin Aydemir, Dr. Gülşah Kavrul Kayaalp, Dr. Sümeyra Gedik, Dr. Özge Kangallı olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki diğer değerli uzman, asistan doktor, hemşire arkadaşlarıma ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı çalışanlarına,*

*Yaşamım boyunca her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren değerli aileme,*

*Her zaman meslek hayatımdaki çalışmalarımı destekleyen ve yanımda olan sevgili eşime,*

*Her şeyin ötesinde, yoğun tıpta uzmanlık eğitim dönemimde çoğu zaman vaktinden çaldığım, yanında olamadığım, özlediğim, kıymetlim, bir tanecik kızım, Elif'ime,*

*Sonsuz teşekkürler...*

*Dr. Özden DURMUŞ GÖNÜLTAŞ*

*İstanbul 2018*

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar .....	vi
ŞEKİLLER .....	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET .....	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER .....	6
2.1. ÜRE DÖNGÜSÜ.....	6
2.2. ÜRE DÖNGÜSÜ BASAMAKLARI .....	6
2.3. ÜRE DÖNGÜSÜNÜN İŞLEVLERİ.....	7
2.4. ÜRE DÖNGÜSÜNÜN DÜZENLENMESİ .....	8
2.5. ENDOJEN NİTROJEN KAYNAKLARI .....	8
2.5.1. İntrahepatik Kaynaklar.....	8
2.5.2. Ekstrahepatik Kaynaklar .....	9
2.6. ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI .....	9
2.6.1. Prevelans .....	10
2.6.2. Genetik Özellikler .....	10
2.6.3. Klinik Özellikler .....	10
2.6.4. Tanı .....	13
2.6.5. Amonyak Toksisitesi.....	15
2.6.6. Ayırıcı Tanı .....	17
2.6.7. Tedavi.....	18

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	<b>21</b>
3.1. VAKALARIN SEÇİLMESİ.....	21
3.2. TANIMLAR VE SINIFLANDIRMA .....	22
3.3. VERİLERİN ANALİZİ.....	25
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>69</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>75</b>
<b>7. KAYNAKÇA</b> .....	<b>76</b>
<b>8. EKLER</b> .....	<b>86</b>
EK-1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU .....	86
EK-2: ETİK KURUL KARARI .....	89
EK-3: ÖZGEÇMİŞ .....	90

## TABLolar

<b>Tablo 1.</b>	UCD' de Tanımlanmış Gen Lokasyonları ve Kalıtım Şekilleri.....	10
<b>Tablo 2.</b>	UCD Hastalarında Hiperamonyemi Krizini Tetikleyen Faktörler .....	11
<b>Tablo 3.</b>	UCD' lerde Akut ve Kronik Olarak İzlenen Semptom ve Bulgular .....	14
<b>Tablo 4.</b>	UCD' lerde Laboratuvar Bulguları.....	15
<b>Tablo 5.</b>	Hiperamonyemi Tedavisi .....	20
<b>Tablo 6.</b>	Vakalarda Saptanan Genetik Mutasyonlar .....	27
<b>Tablo 7.</b>	Tanıların Dağılımı ve Tanı Yöntemleri.....	28
<b>Tablo 8.</b>	Akraba Evliliği, Kardeş Ölüm Öyküsü ve Yaşayan Hasta Kardeş Varlığının Tanılara Göre Dağılımı .....	31
<b>Tablo 9.</b>	İlk Bulgu Yaşının Tanılara Göre Dağılımı.....	33
<b>Tablo 10.</b>	Demografik Veriler .....	35
<b>Tablo 11.</b>	Başvuru ve İzlemdaki Klinik Bulguların Tanılara Göre Dağılımı .....	37
<b>Tablo 12.</b>	Başvuru Bulgularının Sistemlere ve Tanılara Göre Dağılımı .....	41
<b>Tablo 13.</b>	Başvuruda OTCD Vakalarında Görülen Bulguların Sistemlere ve Cinsiyete Göre Sıralaması .....	43
<b>Tablo 14.</b>	İzlemdaki Bulguların Sistemlere ve Tanılara Göre Dağılımı.....	47
<b>Tablo 15.</b>	İzlemda OTCD Vakalarında Görülen Bulguların Sistemlere ve Cinsiyete Göre Sıralaması .....	49
<b>Tablo 16.</b>	Başvuru ve İzlem Bulgularının Sistemlere ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı .....	50
<b>Tablo 17.</b>	Başvuru Bulgularının Sistemlere ve İlk Bulgu Yaşlarına Göre Dağılımı .....	53
<b>Tablo 18.</b>	Beslenme Tedavisi, Amonyak Temizleyici ve Döngü Destekleyici Kullanım Oranlarının Dağılımı .....	55
<b>Tablo 19.</b>	Atak Sayısı ve Yıllık Ortalama Atak Sayısı Dağılımı.....	56
<b>Tablo 20.</b>	Tanımlara ve Cinsiyetlere Göre Vakaların Atak Geçirme Durumlarının Dağılımı .	57
<b>Tablo 21.</b>	Atak Geçirme Durumuna Göre Beslenme Tedavisine, Amonyak Temizleyici ve Döngü Destekleyici Kullanımına Uyum Durumlarının Değerlendirilmesi .....	58

<b>Tablo 22.</b>	Tüm Vakaların Plazma Amonyak ve Glutamin Düzeylerinin Dağılımı .....	59
<b>Tablo 23.</b>	İdrar Orotik Asit, Plazma Sitrülin, Arjinin ve Arjininosüksinik Asit Düzeylerinin Dağılımı .....	60
<b>Tablo 24.</b>	Ortalama Plazma Amonyak Düzeylerine Göre KR MR-TFUSG’de Patolojik bulgu, Denver Gelişimsel Tarama Testi II-WISC-R Testlerinde Anormal Sonuç ve EEG’ de Patolojik Dalga Varlığının Değerlendirilmesi.....	62
<b>Tablo 25.</b>	Ortalama Plazma Glutamin Düzeylerine Göre KR MR-TFUSG’de Patolojik bulgu, Denver Gelişimsel Tarama Testi II-WISC-R Testlerinde Anormal Sonuç ve EEG’ de Patolojik Dalga Varlığının Değerlendirilmesi.....	63
<b>Tablo 26.</b>	Ortalama Plazma Amonyak ve Glutamin Düzeylerine Göre İzlem Sırasında İzlenen Santral Sinir Sistemi Bulgularının Değerlendirilmesi .....	64
<b>Tablo 27.</b>	İlk Bulgu Yaşı ve Klinik Tanı Yaşlarına Göre Denver Gelişimsel Tarama Testi II ve WISC-R test Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	64
<b>Tablo 28.</b>	Beslenme Tedavisi, Amonyak Temizleyici Kullanımı ve Döngü Destekleyici Kullanımı Uyumuna Göre DENVER-WISCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi... 65	
<b>Tablo 29.</b>	Esansiyel Amino Asit Eksiliği ile Beslenme Tedavisine Uyum İlişkisi .....	65
<b>Tablo 30.</b>	Ortalama Plazma Amonyak ve Glutamin Düzeylerine Göre Mortalite Oranlarının Değerlendirilmesi .....	66
<b>Tablo 31.</b>	Atak Sayısı ve Düzenli Takip Varlığına Göre Mortalite Oranlarının Değerlendirilmesi .....	67
<b>Tablo 32.</b>	Beslenme Tedavisi, Amonyak Temizleyici Kullanımı ve Döngü Destekleyici Kullanımı Uyumuna Göre Mortalite Oranlarının Değerlendirilmesi.....	67

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b>	Atık Azotun Uzaklaştırılması: Üre Döngüsü ve Azot Ekskresyonunun Alternatif Yolları .....	7
<b>Şekil 2.</b>	Vakaların Cinsiyet Dağılımı ve Mortalite Durumu .....	26
<b>Şekil 3.</b>	Tanıların Dağılımı.....	28
<b>Şekil 4.</b>	Cinsiyet ile Tanı İlişkisi.....	29
<b>Şekil 5.</b>	Soy Geçmiş Özellikleri: Akraba Evliliği, Kardeş Ölümü ve Yaşayan Hasta Kardeş Varlığı .....	30
<b>Şekil 6.</b>	İlk Bulgu Yaşlarının Dağılımı .....	32
<b>Şekil 7.</b>	İlk Bulgu Yaşı ile Tanı İlişkisi.....	33
<b>Şekil 8.</b>	Klinik Tanı Yaşlarının Dağılımı .....	34
<b>Şekil 9.</b>	Başvuru ve İzlemdaki Klinik Bulguların Dağılımı.....	36
<b>Şekil 10.</b>	Tanıllara Göre Başvuru ve İzlemdaki Klinik Bulguların Dağılımı .....	37
<b>Şekil 11.</b>	Başvuru Bulgularının Sistemlere Göre Dağılımı.....	39
<b>Şekil 12.</b>	İzlemdaki Bulguların Sistemlere Göre Dağılımı .....	45
<b>Şekil 13.</b>	Beslenme Tedavisi ve Tedaviye Uyum Dağılımı .....	54
<b>Şekil 14.</b>	Amonyak Temizleyici Kullanımı ve Kullanıma Uyum Dağılımı .....	54
<b>Şekil 15.</b>	Döngü Destekleyici Kullanımı ve Kullanıma Uyum Dağılımı .....	55
<b>Şekil 16.</b>	Atak Sayısı Dağılımı.....	56
<b>Şekil 17.</b>	Tüm Tedavi Boyunca Gözlenen Ortalama Plazma Amonyak ve Glutamin Düzeyleri Dağılımı .....	59
<b>Şekil 18.</b>	Plazma Amonyak Düzeyindeki Patolojiye Göre KR MR-TFUSG’de Patolojik Bulgu, Denver Gelişimsel Tarama Testi II-WISC-R Testlerinde Anormal Sonuç ve EEG’ de Patolojik Dalga Varlığı .....	61
<b>Şekil 19.</b>	Plazma Glutamin Düzeyindeki Patolojiye Göre KR MRG-TFUSG’de Patolojik Bulgu, Denver Gelişimsel Tarama Testi II-WISC-R Testlerinde Anormal Sonuç ve EEG’ de Patolojik Dalga Varlığı .....	63



## KISALTMALAR

<b>Asetil KoA</b>	: Asetil koenzim A
<b>ARG1</b>	: Arjinaz
<b>ARGD</b>	: Arjinaz eksikliği
<b>ASL</b>	: Arjininosüksinat liyaz
<b>ASLD</b>	: Arjininosüksinat liyaz eksikliği
<b>ASS</b>	: Arjininosüksinat sentetaz
<b>ASSD</b>	: Arjininosüksinat sentetaz eksikliği
<b>CPS</b>	: Karbamoil fosfat sentetaz
<b>CPSD</b>	: Karbamoil fosfat sentetaz eksikliği
<b>DEHAB</b>	: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
<b>DENVER II</b>	: Denver gelişimsel tarama testi 2
<b>EEG</b>	: Elektro ensefalografi
<b>HHH Sendromu</b>	: Hiperornitemi, hiperamonyemi, homositrülinüri sendromu
<b>KMD</b>	: Kemik mineral dansitesi
<b>L</b>	: Litre
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>Mmol</b>	: Milimol
<b>µmol</b>	: Mikromol
<b>KMRG</b>	: Kranial Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NAGS</b>	: N-asetil glutamat sentaz
<b>NAGSD</b>	: N-Asetil glutamat sentaz eksikliği
<b>OR</b>	: Otozomal resesif

<b>OTC</b>	: Ornitin transkarbamoilaz
<b>OTCD</b>	: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği
<b>PEM</b>	: Protein enerji malnütrisyonu
<b>pg</b>	: Pikogram
<b>UCD</b>	: Urea cycle disorders (�re döngüsü bozuklukları)
<b>WISC-R</b>	: Weschler intelligence scale for children



## ÖZET

**GİRİŞ:** Üre döngüsü bozuklukları (UCD) nadir görülen doğumsal metabolizma hastalıklarındandır. Yaşamın ilk günlerinden ilerleyen dönemine kadar her yaşta ve çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Erken tanı, hızlı ve uygun tedavi morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır.

**AMAÇ:** Üre döngüsü bozukluğu tanısı almış hastaların demografik verilerini, klinik ve laboratuvar bulgularını incelemek, morbidite ve mortalitelerini etkileyen prognostik faktörlerini, doğal ve tedavi altındaki seyrini belirleyerek hastalığın erken tanı ve doğru tedavisine katkıda bulunmak amaçlandı.

**YÖNTEM:** İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'na 1988 – 2016 yılları arasında başvuran ve başvuru sırasında UCD ön tanısı ile değerlendirilen 0-65 yaş arası 116 vakanın poliklinik dosyaları, epikrizleri ve laboratuvar kayıtları retrospektif olarak incelendi. On vakada UCD tanısı dışlandı. 106 vaka UCD tanısı aldı. Bu 106 vakanın 57'si UCD tanısı aldığı halde bazı verilerin yetersizliğinden dolayı çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grubunu klinik ve laboratuvar bulguları ile UCD tanısı kesinleştirilmiş ve verileri yeterli olan 49 vaka oluşturdu. Vakaların prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait bilgiler, hastanemiz bilgisayar veri tabanından, vakaların epikrizlerinden ve poliklinik dosyalarından elde edildi. Elde edilen veriler istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya %61,2'si (n=30) kız ve %38,8'i (n=19) erkek olmak üzere toplam 49 vaka dahil edildi. Çalışmaya katılan vakaların yaşları 6 gün ile 65 yaş arasında değişmekte olup, ortalama  $14,4 \pm 12,1$  yıl olarak saptandı. Vakaların %55,1'i (n=27) ilk bir yaş içinde tanı almıştı; kesin tanıları belirlenirken %71,4'ünde (n=35) moleküler, %12,2'sinde (n=6) enzimatik tanı yöntemi, üç vakada her ikisi, %22,4'ünde (n=11) klinik tanı yöntemi kullanılmıştı. Vakaların %32,7'si (n=16) ornitin transkarbamoilaz eksikliği (OTCD), %32,7'si (n=16) arjininosüksinat sentetaz eksikliği (ASSD), %12,2'si (n=6) arjininosüksinat liyaz eksikliği (ASLD), %10,2'si (n=5) karbamoilfosfat sentetaz eksikliği (CPSD), %6,1'i (n=3) arjinaz eksikliği (ARGD) ve %6,1'i (n=3) N-asetil glutamat sentetaz eksikliği (NAGSD) tanısı ile izlenmekteydi. En sık başvuru bulguları %44,9 (n=22) oranı ile nöromotor gelişme geriliği ve kusmaydı. Vakaların yıllık atak sayıları ortalama  $0,71 \pm 1,21$  atak/yıl, medyan 0,28 atak/yıl, dağılım: (0,01- 6) atak olarak saptanmıştır. Çalışma grubumuzdaki vakaların %81,6'sı (n=40) sağ iken %18,4'ü (n=9) tanı ve izlem sürecinde ölmüştü. Ortalama plazma

amonyak ve glutamin düzeyleri ile vakaların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ); düzeyleri yüksek olan vakaların mortalite oranları yüksek bulundu.

**SONUÇ:** Akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemizde, X' e bağılı kalıtılan OTCD hariç otozomal resesif geçiş gösteren UCD'lerde, hastalığın önlenmesi ve erken tanı açısından bu konudaki farkındalığın artması önemlidir. Hiperamonyemi atakları ile seyreden UCD'lerin morbidite ve mortalitesi, erken tanı, hızlı ve uygun tedavi yöntemleri ile azaltılabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Üre döngüsü bozuklukları, hiperamonyemi.



## SUMMARY

**BACKGROUND:** Urea cycle disorders (UCD) are inborn errors of metabolism that can present with a wide variety of clinics at any age from the immediate newborn to later in life. Early diagnosis, rapid and appropriate treatment are key to improving outcomes.

**OBJECTIVES:** The aim of this study was to evaluate demographic datas, clinical and laboratory findings and determine prognostic factors affecting morbidity and mortality.

**METHODS:** The demographic and clinical data of patients with UCD, diagnosed and treated in Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nutrition and Metabolism between 1988-2016 were acquired from hospital records. The outpatient clinics, epicrisis and laboratory records of 116 patients aged 0-65 years evaluated with UCD prediagnosis were retrospectively reviewed. In ten patients, UCD was excluded. 106 patients definited the UCD diagnosis. 57 patient were not included in the study because of the insufficiency of the data even though they received the UCD diagnosis. 49 patients were enrolled in the study. The information about the patient's prenatal, natal and postnatal periods was obtained from the computer database of our hospital, the epicrisis and the polyclinic files. The obtained data were evaluated by statistical methods.

**RESULTS:** Study group consisted of 61.2% (n = 30) women and 38.8% (n = 19) men. Mean age was  $14.4 \pm 12.1$  years (6 day-65 years). Twenty-seven patients (55.1%) were diagnosed within the first year of life. The definite diagnosis was made by molecular method in 35 patient (71.4%), enzymatic diagnostic method in 6 (12.2%), both methods in three patients and in 11 (22.4%) clinical diagnosis was definitively diagnosed. Data of 49 patients were collected: 16 (32.7%) patients with ornithine transcarbamoylase deficiency (OTCD), 16 (32.7%) patients with Argininosuccinate synthetase deficiency (ASSD), 6 (12,2%) patients with argininosuccinate lyase (ASLD), 5 (10,2%) patients with carbamoylphosphate synthetase deficiency (CPSD), 3 (6,1%) patients with arginase deficiency (ARGD), 3( 6,1%) patients with N-acetyl glutamate synthetase deficiency (NAGSD). The most frequent findings were neuromotor retardation and vomiting in 22 (44.9%) patients. The number of attacks was  $0.71 \pm 1.21$  (0.01-6) attacks/year. In our study group, 81.6% (n = 40) were alive and 18.4% (n = 9) died in the diagnosis and follow-up period. There was a statistically significant difference between the mean plasma ammonia, glutamine levels and the mortality rates of the cases ( $p < 0,05$ ); mortality rates were high in cases with high levels.

**CONCLUSION:** In our country where the rate of consanguineous marriages is high, it is important that the awareness of this disease and early diagnosis increase in terms of prevention of the disease in autosomal recessive UCDs, exception of the X-linked OTCD. The morbidity and mortality of UCDs with hyperammonemic episodes can be reduced by early diagnosis, rapid and appropriate treatment methods.

**Key words:** Urea cycle disorders, hyperammonemia



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üre döngüsü toksik olan amonyumun detoksifiye edilerek suda çözünebilen üreye dönüştüğü metabolik yoldur.

Üre döngüsü basamaklarında yer alan enzimlerin kısmi ya da tam eksikliği sonucu ortaya çıkan üre döngüsü bozukluklarında (UCD) klinik tablolar çeşitlilik gösterir (1). Doğumdan sonraki ilk birkaç gün içerisinde ciddi hiperamonyemik koma gibi tipik bulgularla karşımıza çıkabileceği gibi yaşamın ilerleyen dönemlerinde katabolik süreçler, yüksek protein alımı ve bazı ilaçların kullanımı sonucunda, akut karaciğer hasarı, açıklanamayan nöropsikiyatrik bulgular, spastisite ve otizm benzeri bulgular ile de ortaya çıkabilir (2). Bu klinik tabloların ortaya çıkışında esas faktör olan hiperamonyeminin, süresi ve ağırlığının beyin hasarı ile güçlü bir ilişkisi olduğundan üre döngüsü bozukluklarının zamanında tanı ve tedavisi hastaların nörogelişimsel prognozları açısından oldukça önemlidir (2). Bu nedenle üre döngüsü bozukluklarının tanınması, erken tanısı, uygun tedavi ve izlem ilkelerinin uygulanması morbidite ve mortalitenin azaltılması için önemlidir.

Bu çalışma ile üre döngüsü bozukluğu tanılı hastaların demografik özelliklerini belirlemeyi, tanıda ve izlemde görülen klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirerek aralarındaki ilişkileri incelemeyi, tedaviye uyum, atak sayısı gibi parametrelerin prognoz üzerine etkilerini belirlemeyi ve tüm bu bilgiler doğrultusunda mortalite ve morbiditeyi azaltmaya yönelik alınabilecek önlemleri saptamayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÜRE DÖNGÜSÜ

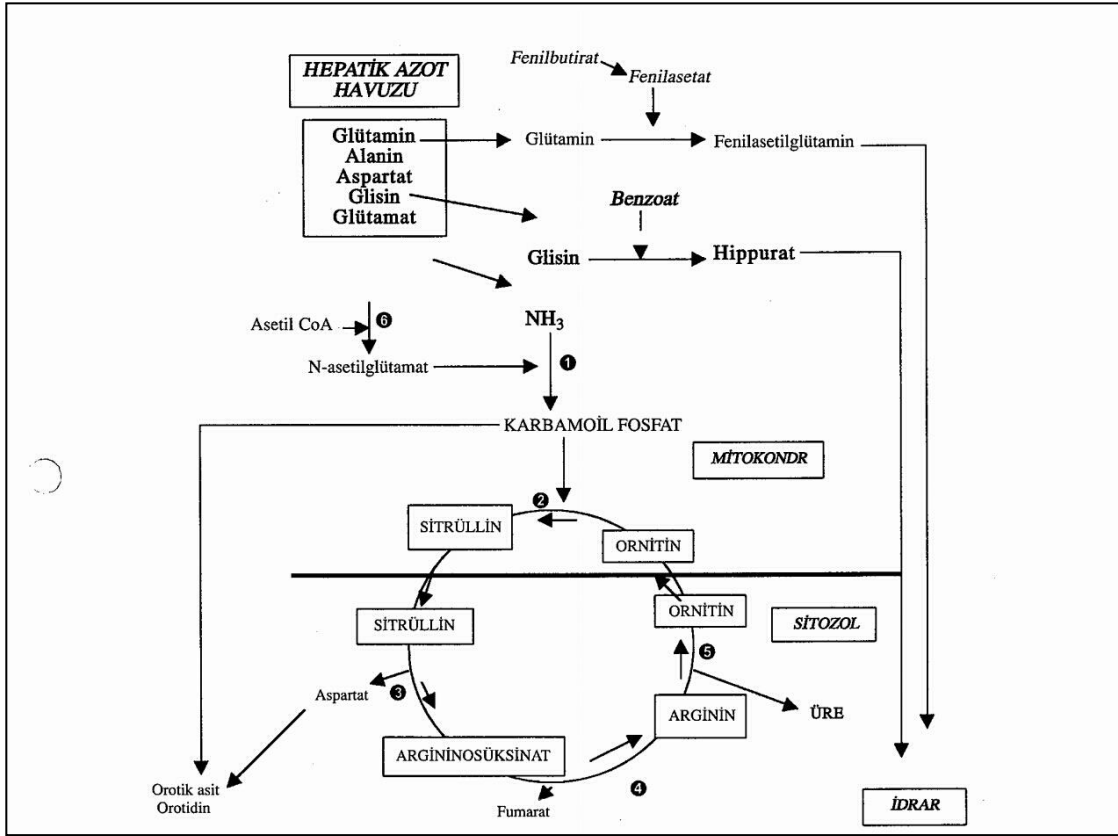
Üre döngüsü ilk kez 1932 yılında Krebs ve Hanseleit tarafından tanımlanmıştır (3). Bu döngü atık nitrojenin vücuttan uzaklaştırılması için elzem bir yolak olup yalnızca karaciğerde periportal hepatositlerde gerçekleşmektedir (1,4). Döngü sonucunda toksik olan amonyak detoksifiye edilerek suda çözünebilir bir madde olan üreye dönüşür. Aynı zamanda endojen arjinin, ornitin ve sitrülünün yapımı sağlanır (2).

### 2.2. ÜRE DÖNGÜSÜ BASAMAKLARI

Üre döngüsü beş adet biyokimyasal reaksiyondan oluşur (5). Bu döngüde karbamoil fosfat sentetaz (CPS), ornitin transkarbamoilaz (OTC), argininosüksinat sentetaz (ASS), argininosüksinat liyaz (ASL) ve arginaz (ARG1) enzimleri görev alır (Şekil 1). Ayrıca asetilkoenzim A (asetil -KoA) ve glutamatın kondansasyonunda rol alarak, CPS' nin tam aktivitesi için gerekli olan N-asetil glutamatın sentezlenmesini sağlayan N-asetil glutamat sentetaz (NAGS) da bu döngüde dolaylı olarak rol alan önemli bir enzimdir (1). Bu reaksiyonlardan NAGS, CPS ve OTC' nin katalizlediği reaksiyonlar mitokondride gerçekleşirken ASS, ASL ve ARG1' in katalizlediği reaksiyonlar sitozolde gerçekleşir (1).

Amonyak; glutamin, glutamik asit, alanin, aspartik asit ve glisin gibi öncül maddelerden kaynaklanarak CPS aracılığı ile karbamoilfosfata dönüşür; bu reaksiyonun eksiksiz gerçekleşebilmesi için de N-asetil glutamat gereklidir. Karbamoil fosfat OTC' nin katalizlediği bir reaksiyonla ornitinle birleşerek sitrülünü oluşturur. Son ürün sitrülün ise aspartat ile birlikte argininosüksinatı üretir. Bu reaksiyonu ASS katalize eder. Daha sonra ASL ile argininosüksinat arginin ve fumarata parçalanır. Argininin kendisi arginaz ile parçalanarak üre salınırken bir yandan da ornitin oluşur. Üre döngüsünde ornitin taşıyıcı olarak rol oynar (Şekil 1) (1).





**Şekil 1.** Atık Azotun Uzaklaştırılması: Üre Döngüsü ve Azot Ekskresyonunun Alternatif Yolları

1:Karbamoilfosfat sentetaz; 2:Ornitin transkarbamilaz; 3:Arjinosüksinat sentetaz; 4:Arjinosüksinat liyaz; 5:Arjinaz; 6:N- asetilglutamat sentetaz; KoA: Koenzim A. (1)

Her üre molekülü iki atom azot atığından oluşur; biri amonyaktan, diğeri aspartattan kaynaklanır. Aspartat desteği mitokondriyal taşıyıcılara (shuttle), özellikle aspartat-glutamat taşıyıcısı olan SLC25A13' e bağımlıdır (1).

### 2.3. ÜRE DÖNGÜSÜNÜN İŞLEVLERİ

Üre döngüsünün iki ana görevi vardır: 1) Nitrojenin üreye çevirilmesi 2) Endojen arjinin üretimi.

Bu döngünün bikarbonatın atılması ve dolayısıyla pH dengesinin sağlanması üzerine de rolü olduğu öne sürülmüş, ancak bu hipoteze karşı çıkan görüşler olmuştur (6). Tam ya da tama yakın enzim eksikliği olan UCD olgularındaki pH değişikliğinin hiperamonyeminin solunum merkezi üzerindeki uyarıcı etkisine bağlı olduğu, diğer olgulardaki pH değişikliğinin ise çok küçük olduğu bildirilmiştir (4). Ayrıca kısmi hepatektomi sonrası ürogenizde azalma olan hastaların asit-baz dengesinde herhangi bir etkilenme görülmemiş ve bu durum hepatik

üre sentezinin asit-baz dengesi üzerine düşük bir etkisi olduğunun ya da etkisi olmadığına bir kanıtı olarak yorumlanmıştır (7).

Yapılan çalışmalarda fetüste üre döngüsü enzim aktivitesinin 10 ile 13. gestasyon haftasında ortaya çıktığı, 20. gestasyon haftasında hemen hemen doğumdaki aktivite düzeyine ulaştığı, bunun da erişkin enzim aktivitesinin yaklaşık %50 ile %90' ına eşit olduğu bildirilmiştir (8,9).

## **2.4. ÜRE DÖNGÜSÜNÜN DÜZENLENMESİ**

Üre döngüsünün düzenlenme mekanizmaları henüz net olarak bilinmemektedir. Örneğin yüksek protein alımı sonrasında üriner yolla uzaklaştırılan üre azotunun %80' i diyetle alınan nitrojen iken, düşük protein alımı sonrasında bu oran %46 olarak saptanmıştır ve bu düzenlenemenin fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır (10). Bununla birlikte fareler ve primatlarda yapılan çalışmalarda da diyetle alınan azot miktarı arttıkça tüm hepatik üre döngüsü enzimlerinin aktivitelerinde artış olduğu gözlenmiştir. Bu düzenlenme mekanizmaları oldukça karmaşıktır. Alınan nitrojen ve enerjinin kalitesinin (11), bu durumu transkripsiyonel faktörleri etkileyerek düzenleyebileceği düşünülmektedir (12,13). Hormonal faktörler de bu düzenlemede rol almaktadır (10,13,14). Bir diğer dikkat çeken nokta da amonyak, arjinin, ornitin, glutamin gibi düşük molekül ağırlıklı maddelerin rolüdür (5).

## **2.5. ENDOJEN NİTROJEN KAYNAKLARI**

Biyosentetik yollarda kullanılamayan atık nitrojenin üreye dönüştürülmesi, çeşitli organlar, karaciğer ve intrasellüler kompartman arasındaki ilişkilerle sağlanan oldukça karmaşık bir olaydır. Bununla birlikte amonyak ve aspartatın ürogenizde kullanılan nitrojen için kaynak olduğu yıllardır bilinmektedir ancak amino asit nitrojeninin amonyak ve aspartata dönüşümü henüz net olarak anlaşılamamıştır (5).

### **2.5.1. İntrahepatik Kaynaklar**

Periportal hepatositlerin çoğunlukla transaminasyon ve ürogenezi katalizleyen enzimleri içerdiği, perivenöz hepatositlerin ise daha çok glutamatın glutamin/amonyak ve ketoglutarata amidasyon veya deamidasyonunu katalizleyen enzimleri içerdiği bildirilmiştir (15). Ancak glutaminin karaciğerde deamine edilmesine rağmen yapılan bazı çalışmalar CPS reaksiyonunun esas amonyak kaynağı olmayabileceğini göstermiş ve ekstrahepatik glutamin metabolizmasının CPS reaksiyonu için önemli bir kaynak olduğunu düşündürmüştür (16-18).

## **2.5.2. Ekstrahepatik Kaynaklar**

### **2.5.2.1. Bağırsaklar**

Windmueller ve Spaeth' in fare bağırsakları ile yaptığı çalışmalarda glutamin içindeki nitrojenin, üre prekürsörü olan amonyak, sitrülün ve alanine dönüşerek portal dolaşıma katıldığı, sonrasında alanin ve amonyağın karaciğere alınırken, sitrülünün böbreklere taşınarak arjinine dönüştürüldüğü izlenmiştir (19-21). Farelerde yapılan çalışmalarda böbreğe sitrülün alımının intestinal sitrülün salınım hızı ile hemen hemen aynı olduğu gösterilmiştir.

### **2.5.2.2. Böbrekler**

Renal glutaminaz aktivitesinin bir sonucu olarak, renal vendeki amonyak konsantrasyonunun renal arterdekine göre daha fazla olması, böbreklerin doğrudan CPS reaksiyonunda kullanılacak amonyumun ekstrahepatik kaynağı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca sitrülün ve aspartatin renal arjininosüksinat sentetaz aracılığı ile arjinin oluşturması da bir diğer atık nitrojen kaynağını oluşturmaktadır (5).

### **2.5.2.3. Kas Dokusu**

Bağırsaklar dışında glutaminin esas kaynağı kaslardır. Glutaminin kaslardan doğrudan dolaşıma salındığı net olarak in vivo ve in vitro çalışmalarla kanıtlanmıştır (22-24). Kas glutamin sentezinin biyosentetik mekanizmaları henüz netlik kazanmış olmasa da glutamin sentazın rolü olduğu bilinmektedir (22). Amidasyon için gerekli olan amonyum kaynağı net olarak bilinmese de pürin nükleotid deaminasyonunun bunun için bir yol olduğu düşünülmektedir (25,26). Kaslarda pirüvatın transaminasyonu sonucu oluşan alanin, ürogeniz için bir diğer önemli nitrojen öncülüdür (5).

## **2.6. ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI**

Üre döngü bozuklukları, üre döngüsü enzimleri olan CPS1, OTC, ASS, ASL, ARG1' in eksikliğinden kaynaklanır. Ayrıca CPS1 ve mitokondriyal ornitin-sitrülün taşıyıcı sisteminin temel aktivatörü olan N-asetil glutamatın eksikliğine neden olan N-asetil glutamat sentaz enziminin eksikliğini de kapsamaktadır (2)

### 2.6.1. Prevelans

UCD prevalansı 1:8000-1:44.000 olarak bildirilmektedir ancak güvenilir olmayan yenidoğan taramaları ve tanı almadan kaybedilen yenidoğan vakaları nedeniyle öngörülen sıklığı tam olarak yansıtmadığı düşünülebilir (2,27,28).

### 2.6.2. Genetik Özellikler

Tüm üre döngüsü enzimlerinin genleri tanımlanmış ve çeşitli mutasyonlar saptanmıştır (29) (Tablo 1).

**Tablo 1.**UCD' de Tanımlanmış Gen Lokasyonları ve Kalıtım Şekilleri (29).

HASTALIK	KALITIM ŞEKLİ	GEN	GEN LOKASYONU
Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği	OR	CPS 1	2q34
Ornitin transkarbamoilaz eksikliği	X' e bağlı	OTC	Xp11.4
Arjinosüksinat sentetaz eksikliği	OR	ASS1	9q34.11
Arjinosüksinat liyaz eksikliği	OR	ASL	7q11.21
Arjinaz eksikliği	OR	ARG 1	6q23.2
N-asetil glutamat sentaz eksikliği	OR	NAGS	17q21.31

(CPS: Karbamoilfosfat sentetaz, OTC: Ornitin transkarbamoilaz, ASS1: Arjinosüksinat sentetaz, ASL: Arjinosüksinat liyaz, ARG1: Arjinaz, NAGS: N-asetil glutamat sentaz, OR: Otozomal resesif).

X' e bağlı geçiş gösteren OTC eksikliği dışında bu bozuklukların tamamı otozomal resesif geçişlidir. OTC eksikliği X' e bağlı geçiş gösterdiği için aile öyküsü dikkatle alınmalı ve annenin taşıyıcılık durumu mutasyon incelemesi ile değerlendirilmelidir (1).

### 2.6.3. Klinik Özellikler

Üre döngüsündeki herhangi bir bozukluk iki sonuca neden olur. Birincisi, arjinin birikimine neden olan arjinaz eksikliği dışındaki enzim eksikliklerinde, arjinin esansiyel bir aminoasit haline gelir (30). İkincisi, nitrojen atomları enzim eksikliğinin tipine göre çeşitli moleküllerin içinde birikir; ancak bununla birlikte tedavi ile kontrol altında olmayan tüm enzim eksikliklerinde plazma amonyak ve glutamin düzeyleri de artar (5). Meydana gelen bu biyokimyasal değişiklikler sonucunda da çok çeşitli klinik belirtiler ortaya çıkar.

UCD' nin klinik bulguları sıklıkla katabolik olaylar, yüksek protein alımı ve belirli ilaçların kullanımıyla tetiklenen hiperamonyemi krizleri ile herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir (2). Kadınlarda bu durumların dışında ilk kez gebelik ve postpartum dönemde açıklanamayan nörolojik semptomlarla da açığa çıkabilir (Tablo 2). Literatürde bu şekilde ortaya çıkan CPS1D-OTCD-ASSD vakaları bildirilmiştir (31,32).

**Tablo 2.**UCD Hastalarında Hiperamonyemi Krizini Tetikleyen Faktörler (2)

- Enfeksiyonlar
- Ateş
- Kusma
- Gastrointestinal kanama
- Azalmış enerji ve protein alımı (cerrahi öncesi açlık, postnatal ağır tartı kaybı vs.)
- Postpartum dönemde uterus involüsyonu ve katabolizması (özellikle OTCD kadınlarda)
- Kemoterapi, yüksek doz glukokortikoid
- Uzamış ya da ağır egzersiz
- Genel anestezi altında cerrahi
- Aşırı protein alımı
- İlaçlar: Özellikle valproat ve L- asparaginaz, topiramet, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, pirimidon, furosemid, hidroklorotiazid, salisilat

(UCD: Üre döngüsü bozukluğu)

UCD'de çok çeşitli klinik bulgular izlenebilmektedir ve bu bulgular Tablo 3' te özetlenmiştir. En sık, spesifik olmayan nörolojik semptomlar görülür. Yenidoğanda herhangi bir nörolojik semptom ya da herhangi bir yaşta gelişen akut ensefalopatide UCD mutlaka akla gelmelidir. Hepatik, gastrointestinal ve psikiyatrik semptomlar ikinci sıklıkta görülmektedir (2). ASLD' nin erken başlangıçlı tiplerinde izlenen hepatomegali, yine ASLD' de görülen ve trichoreksis nodosa olarak adlandırılan saç shaftı anomalileri, ARGD1 ve HHH sendromunda görülen ve hiperamonyemi krizlerinden bağımsız olarak çocukluk çağında başlayan ilerleyici spastik dipleji bu grubun spesifik semptomlarıdır (5,33-38).

Akut karaciğer hasarı OTCD, ASSD ve HHH sendromlu hastalarda ilk belirti olarak da bildirilmiştir (39-44). Nadir olmakla birlikte tedaviyle düzelen metabolik inme (inme benzeri ataklar), hiperamonyemi ya da beyin ödemi olmadan gelişen serebral palsy, kore, geçici ya da uzun süren kortikal vizüel kayıplar, muhtemelen tedavi ile ilişkili malnutrisyona

bağlı dermatitler, otizm benzeri semptomlar, çocukluk çağındaki gelişimsel problemler ve puberte sonrasında görülen diğer epizodik psikiyatrik semptomlar tek belirti olabilir (45-59).

Herhangi bir yaşta görülen açıklanamayan bilinç değişikliği ve nörolojik belirtiler, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve intoksikasyon şüphesinde mutlaka plazma amonyak ölçümü yapılmalıdır.

Bazen de semptomlar gizlidir; özellikle yenidoğan döneminde ve çeşitli tıbbi girişimlerden sonra ortaya çıkar (2).

CPS, OTC, ASS ve ASL eksilikleri kendi içlerinde ve birbirleri arasında klinik bulgular açısından oldukça benzerlik gösterdiği gibi, aynı zamanda büyük farklılıklar da içermektedir. Bu klinik bulgular yenidoğan döneminde ortaya çıkarak mortal seyredebileceği gibi, yaşamın herhangi bir döneminde farklı ağırlıkta da ortaya çıkabilir (5).

Benzerlik gösteren klinik bulgular tüm enzim eksikliklerinde ortak görülen hiperamonyemiye bağlı olarak gelişmektedir. Değişkenlik gösteren klinik tablolardan ise farklı mutasyonlar ve bu mutasyonlar nedeniyle oluşan enzim aktivitelerindeki farklılıklar sorumlu tutulmaktadır (5).

Tam enzim eksiklikleri doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde hiperamonyemik koma gibi tipik klinik belirtilerle birlikte görülüp %50 mortal seyrederken, sağ kalan vakalarda tekrarlayan hiperamonyemi atakları ve ciddi gelişme geriliği görülmektedir (60-63). Kısmi enzim eksiklikleri ise ileri yaşlarda ve çok çeşitli kliniklerle ortaya çıkarken erken ölüm riskinde artışa neden olmaktadır. (61,64).

Klinik bulguların şiddetindeki değişkenliğin farklı enzim eksikliklerinin metabolik sonuçlarına bağlı olabileceği gibi genomik faktörlerle de ilgili olabileceği düşünülmektedir. (5).

Klinik seyrin şiddetinde görülen değişkenlik, OTC heterozigot kadınlarda karakteristiktir (65,66), bunun yanında genetik değişikliğin ağırlığına göre tüm UCD'lerde bu değişkenlik görülebilir (67-70). Öyle ki aynı genetik değişikliğin aynı ailenin farklı bireylerinde, aynı zamanda, ağır ya da hafif bir şekilde ortaya çıkabildiği OTCD ve CPS1D vakaları bildirilmiştir (71-73).

Üre döngüsü bozukluklarında tipik olarak görülen triad hiperamonyemi, ensefalopati ve solunumsal alkalozdur (5).

UCD' ler semptomların başlangıç zamanına göre de sınıflandırılırlar:

- 1) Erken (yenidoğan) başlangıçlı UCD' ler
- 2) Geç (yaşamın ilerleyen döneminde) başlangıçlı UCD' ler.

Yenidoğan, hiperamonyemi gelişimine yatkınlığın görece fazla olduğu yaş dönemidir (1). Genelde prenatal ve perinatal dönemde herhangi bir risk faktörü olmayan, doğum sürecinde ve sonraki 24 saatte herhangi bir sorun yaşamayan term bebeklerdir. Yenidoğan döneminde başlangıç gösteren tiplerde klinik seyir tipiktir (5). Sıklıkla 24-72 saat içerisinde emmede azalma ve letarji gelişir. Saatler içerisinde kusma, letarjide artış ve hipotermi gelişir. Herhangi bir risk faktörü olmayan term bir bebekte sepsis nadir görülmesine rağmen bazen sepsis düşünülerek yanlış tanı alırlar (74,75). Başlangıçta görülen solunumsal alkaloz sıklıkla gözden kaçır ve tanınmaz. Solunumsal alkaloz ensefalopatinin en erken objektif bulgusudur. Aynı zamanda hemodinamik problemler başlamadan önce izlenen değişmez bir bulgudur (5).

#### **2.6.4. Tanı**

Tanı klinik ve laboratuvar bulgular, enzim analizi ve moleküler analiz ile konur. Prenatal tanı mümkündür.

UCD katabolik olaylar, yüksek protein alımı ya da bazı ilaçların kullanımı ile tetiklenen akut ya da kronik tablolar ile herhangi bir yaşta karşımıza çıkabilir. Bazı vakalarda tetikleyen faktör bilinmemektedir. Klinik belirtiler ve semptomlar özgün olmasa da sıklıkla nörolojik, gastrointestinal ve psikiyatrik semptomlardır (Tablo 3). Bu nedenle sağlık çalışanlarının bu hastalıklar konusunda farkındalığının olması önemlidir. Anahtar soruların sorulması ve soy geçmişin detaylı bir şekilde sorgulanması zorunludur (2).

**Tablo 3.**UCD’ lerde Akut ve Kronik Olarak İzlenen Semptom ve Bulgular (2)

<b><u>AKUT</u></b>	<b><u>KRONİK</u></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Ensefalit ya da ilaç intoksikasyonunu taklit eden bilinç değişikliği (sommelans ve letarjiden komaya kadar değişebilen )</b></li><li>• <b>Akut ensefalopati</b></li><li>• <b>Nöbet (sıklıkla bilinç bulanıklığı ile birlikte)</b></li><li>• <b>Ataksi (sıklıkla bilinç bulanıklığı ile birlikte)</b></li><li>• <b>İnme benzeri ataklar</b></li><li>• <b>Geçici görme kaybı</b></li><li>• <b>Kusma ve ilerleyici iştah kaybı</b></li><li>• <b>Karaciğer yetmezliği</b></li><li>• <b>Çoklu organ yetmezliği</b></li><li>• <b>Periferik dolaşım bozukluğu</b></li><li>• <b>Postpartum psikoz</b></li><li>• <b>Psikiyatrik semptomlar (halüsinasyon, paranoya, mani, emosyonel değişiklikler ve kişilik değişiklikleri)</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Konfüzyon, letarji</b></li><li>• <b>Migren benzeri baş ağrısı, tremor, ataksi, dizartri</b></li><li>• <b>Asteriksis (erişkinlerde)</b></li><li>• <b>Öğrenme güçlüğü, nörogelişimsel gecikme, mental retardasyon</b></li><li>• <b>Kore, serebral palsy</b></li><li>• <b>Kortikal görme kaybı</b></li><li>• <b>Progresif spastik dipleji ya da quadripleji (ARG1 eksikliği ve HHH sendromunda tanımlanmış )</b></li><li>• <b>Proteinden kaçınma</b></li><li>• <b>Karın ağrısı, kusma</b></li><li>• <b>Büyüme gelişme geriliği</b></li><li>• <b>Hepatomegali, karaciğer enzimlerinde yükseklik</b></li><li>• <b>Psikiyatrik semptomlar: hiperaktivite, değişken duygudurum, agresyon</b></li><li>• <b>Kendine zarar verme</b></li><li>• <b>Otizm benzeri semptomlar</b></li><li>• <b>Frajil saç (ASLD için tipik )</b></li><li>• <b>Dermatit</b></li><li>• <b>Spesifik nöropsikolojik fenotip (heterozigot OTC kadınlarda)</b></li><li>• <b>Epizodik bulgu ve semptomlar</b></li></ul>

#### **Yenidoğan**

- **Sepsis benzeri tablo, ısı düzensizliği**
- **Solunum distressi, hiperventilasyon**

Klinik bulgular ile UCD’ den şüphelenildiği durumlarda acil olarak ilk 30 dakika içerisinde plazma amonyak ölçümü yapılmalıdır. Eğer hiperamonyemi saptanırsa temel biyokimyasal tetkikler ile birlikte acil olarak plazma amino asitleri, açilkarnitin profili, idrarda organik asit ve orotik asit ölçümleri yapılmalıdır (Tablo 4) ve tedavi için sonuçların çıkması beklenmemelidir. Kaybedilen vakalarda DNA izolasyonu için antikoagülanlı tüplere kan



almak, serum, idrar, beyin omurilik sıvısı gibi örnekleri dondurarak saklamak önerilir (77-78). Bu noktada özellikle amonyak yüksek saptanırsa diğer metabolik araştırmalar hızlıca ancak özgün tedavi geciktirilmeden yapılmalıdır (2). UCD' ye özgü laboratuvar bulguları Tablo 4' te özetlenmiştir.

**Tablo 4.**UCD' lerde Laboratuvar Bulguları (2).

<b>HASTALIK</b>	<b>Arjinin</b>	<b>Sitrülin</b>	<b>Orotik asit</b>	<b>Arjininosüksinik asit</b>
<b>CPSD</b>	↓	↓	N	N
<b>OTCD</b>	↓	↓	↑↑↑	N
<b>ASSD</b>	↓	↑↑↑	↑	N
<b>ASLD</b>	↓↓	↑↑	↑	↑↑↑
<b>ARGD</b>	↑↑↑	N	↑	N
<b>NAGSD</b>	↓	↓	N	N

(UCD: Üre döngüsü bozukluğu, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, OTCD: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, ASSD: Arjininosüksinat sentetaz eksikliği, ASLD: Arjininosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği, NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği).

Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi tanı aşamasında UCD' lerde de güvenilir bir özgeçmiş ve soy geçmiş sorgulaması şarttır. Bu sorgulamada nedeni açıklanamayan yenidoğan ölümleri, ailedeki nörolojik veya psikiyatrik problemler, akraba evliliği öyküsü (otozomal resesif olanlarda sık), hastanın ve aile bireylerinin proteinden kaçınması ve hastada ilaç alım öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır (2).

### **2.6.5. Amonyak Toksisitesi**

Hiperamonyemi UCD' lerde sıklıkla görülen, yetersiz nitrojen detoksifikasyonunun özgün olmayan bir göstergesidir (76). Semptomatik bir yenidoğanda (daha büyük bir hastada değil) hiperamonyeminin yokluğu UCD olasılığını çok büyük oranda dışlar. Hastanın klinik sonucu, hiperamonyeminin süresi ve zirve değeri ile orantılı olduğu için acil durumlarda hızlıca amonyak ölçümü yapmak çok önemlidir (60,62,77,78). Bir yenidoğanda solunumsal alkaloz görüldüğü zaman hızlıca amonyak ölçümü yapılmalıdır çünkü UCD' lerin akut tablolarında %50 oranında solunumsal alkaloz görülür (61). Bu durum hiperamonyeminin solunum sistemi üzerindeki uyarıcı etkisine bağlıdır (2). Ancak diğer taraftan hiç asit baz dengesizliği görülmeyebilir (79).

Amonyanın solunumsal sistem üzerindeki etkisinin yanısıra bir diğer etkisi de merkezi sinir sistemi üzerinde görülür ki birçok klinik bulgu amonyağın merkezi sinir sistemi üzerindeki toksik etkisi sonucunda ortaya çıkar. Hiperamonyemi sonucunda gelişen nörolojik

semptomlar nöronal patoloji olmaksızın sadece amonyak etkilerine bağlı olarak meydana gelmektedir (5).

Farklı nedenlere bağlı gelişen dekompanse karaciğer hastalıklarındaki ensefalopatiye amonyak dışında birçok farklı toksin de neden olurken, UCD' lerde görülen akut ensefalopatinin tek nedeni hiperamonyemidir (5).

Amonyak kan beyin bariyerinden çeşitli moleküllerin geçişini etkileyerek, doğrudan merkezi sinir sisteminin metabolizmasını ve işlevlerini etkilemektedir. Kan beyin bariyerindeki taşıyıcı sistemleri etkileyerek, hafif ve orta molekül ağırlıklı maddelerin geçişini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca büyük nötral amino asitler ve aromatik amino asitlerin transportunda birbiriyle ilişkili olağan dışı transportlara neden olarak, amonyak detoksifikasyonu sırasında üretilen glutamin ile değiş tokuşlarının akışını artırmaktadır (80-82).

Bozulmuş aromatik amino asit transportu, intraserebral katekolamin (serotonin ve dopamin) sentezini değiştirmek suretiyle, oktopamin ve feniletılamin gibi hatalı nörotransmitter yapımına neden olarak nörotransmisyonu da etkilemektedir (82).

Amonyum, birer amonyak tutucu olan, nitrik oksit öncülü arjinin ve ornitin gibi katyonik amino asitlerin kan beyin bariyerinden geçişini kolaylaştırarak, glukoz ve kreatin gibi enerji metabolitlerinin transportunu da etkilemektedir. Tüm bunlara ek olarak amonyak doğrudan ya da karaciğer hasarı ilişkili inflamatuvar sitokinlerin sinerjisi ile etki ederek, çeşitli boyutlardaki moleküllerin kan beyin bariyerinden sızmasını sağlar. Bu durum serebral ödemin vazojenik komponentinden sorumludur (82). Çalışmalar ve klinik gözlemler, artmış intrakranyal basınca neden olan beyin ödeminin, hiperamonyemiye karşı gelişen primer fizyolojik yanıt olduğunu göstermiştir. Etkilendiği kanıtlanan tek beyin hücresi olan astrositlerin şişmesi sonucunda meydana gelmektedir (5).

Beyin ödeminde, kortikal giruslarda düzleşme ve serebellar tonsillerde herniasyon esas nöropatolojik değişikliklerdir. Işık ve elektron mikroskopisinde pleomorfik mitokondri ile birlikte astrositlerde şişme açıkça görülürken, nöron, akson, dendrit, oligodendroglia ve sinapslarda patolojik değişiklikler olmaz (5).

Hücre hacmi, glial hücre hacmi de dahil büyük oranda intrasellüler organik osmolarite metabolizmasına bağlıdır (80). Hiperamonyemi astrosit içine glutamin akımını ve astrosit içindeki glutamin sentezini ATP bağımlı bir reaksiyonla artırır (5). Astrositler glutamin

sentazdan zengindir (5,81,82). Çalışmalar hiperamonyemideki ödemin esas nedeninin astrosit içinde biriken glutamin ve onun osmotik etkisi olduğunu göstermiştir (83).

Bu durumun tek etken olmadığını gösteren çalışmalar vardır (84). Takahashi ve arkadaşları çalışmalarında hiperamonyemisi ve glutamin yüksekliği olan farelere glutamin sentaz inhibitörü vermiş ve beyin ödemi gelişmediğini gözlemiştir (84). Bu nedenle glutamin ve onun osmotik etkisinin yanısıra glutamin sentaz aktivitesinin de hiperamonyemide görülen beyin ödeminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (5).

Hiperamonyemide beyin kan akımı da etkilenmektedir. Deneysel hiperamonyemilerde sıklıkla gözlenen beyin akımındaki patolojik değişiklikler, serebral kapillerler ve venlerin astrositlerle olan sıkı ilişkisi ile ilgilidir (80,85-88).

Çalışmalar birçok faktörün amonyak nörotoksitesinde rolü olduğunu gösterse de esas neden glutaminin osmotik etkisidir ve bu fizyopatoloji literatürde 'Truva atı hipotezi' olarak adlandırılmaktadır (86).

#### **2.6.6. Ayırıcı Tanı**

Erken başlangıçlı UCD sıklıkla yanlış olarak yenidoğan sepsisi tanısı almaktadır. Bir yenidoğanda sepsis tanısını düşündürecek bir klinik bozulma görüldüğünde hiperamonyemi ayırıcı tanıda ilk olarak akla gelmelidir (2). Yenidoğanda hiperamonyemi UCD'den kaynaklanabileceği gibi karaciğer hasarı ya da konjenital enfeksiyon gibi ikincil nedenlere bağlı olarak da gelişebilir. Bazı işlemler amonyak yapımını artırarak veya amonyak detoksifikasyonunu azaltarak UCD benzeri bir tablo oluşturabilir (78-89,90-93).

Prematüre bebeklerde, portal sistemdeki duktus venosus şantından dolayı oluşan ve normal kan glutamin düzeyleri ile karakterize yenidoğanın geçici hiperamonyemisi görülebilir (94).

Kronik karaciğer hasarı, amanita phalloides gibi eksojen intoksikasyonlar, valproik asit gibi ilaçlar, portokaval şant, Reye sendromu, direk amonyak üretiminde artışa neden olan asparajinaz tedavisi, üreaz pozitif intestinal bakterilerin aşırı çoğalması ya da üriner enfeksiyon gibi klinik tablolar, protein katabolizmasına yol açan myelom, kemoterapi, steroid tedavisi, travma, gastrointestinal kanama gibi nedenler ve aşırı nitrojen yüküne sebep olan total parenteral beslenme, glisinli solüsyon ile irrigasyonun yapıldığı transüretal prostat

rezeksiyonu gibi durumlar da uzun dönemde ortaya çıkan hiperamonyemi tetikleyebilir (34,62,95-97).

Ayrıca hiperamonyemi durumunda mutlaka ayırıcı tanıda propionik asidemi, metilmalonik asidemi, multiple karboksilaz eksikliği, izovalerik asidemi, glutarik asidemi tip 2, 3-hidroksi 3-metilglutarik asidüri gibi organik asidemiler, orta zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluğu başta olmak üzere yağ asidi oksidasyon bozuklukları gibi metabolik hastalıklar da düşünülmelidir (98).

### **2.6.7. Tedavi**

Hiperamonyemide prognoz hiperamonyeminin şiddeti ve süresiyle kuvvetle ilişkilidir (63,80). Bu nedenle hiperamonyeminin acil tedavisi esastır.

Akut tedavinin temel prensipleri protein alımının kesilmesi, intravenöz glukoz desteğinin başlanması, mevcut amonyak düzeyinin düşürülmesi, esansiyel aminoasit desteğinin verilmesi ve hiperamonyemi tetikleyen faktörlerin yönetimidir (2) (Tablo 5).

Sodyum benzoat, sodyum fenilasetat, sodyum fenilbütirat UCD tedavisinde kullanılan amonyak temizleyicilerdir. Sodyum benzoat etkisini amonyağın benzoata bağlanması ile gösterir. Amonyak benzoata bağlandıktan sonra glisin ile konjuge olur ve hipurat olarak idrarla atılır. Sodyum fenilasetat etkisini glutamine bağlanarak gösterir. Glutamin fenilasetat ile konjuge olarak fenilasetilglutamin oluşumunu sağlar. Böylece nitrojen idrarla atılır. Sodyum fenilbütirat ise sodyum fenilasetata dönüşen bir ön ilaçtır; glutaminin konjugasyonunu sağlayarak etki eder (28,78,99-103).

NAGSD tanılı hastalarda eksik olan NAGS yerine kullanılan karglumik asit de üre döngüsünün devamlılığını sağlayan bir diğer önemli ilaçtır.

Sodyum benzoat, sodyum fenilasetat ve sodyum fenilbütirat tüm UCD' lerde kullanılabilirken, karglumik asit NAGSD tanılı hastalarda, N asetil glutamat sentaz inhibisyonu sonucu oluşan organik asidemilere bağlı, aynı mekanizma ile oluşan valproik asit gibi ilaçlara bağlı hiperamonyemi tablolarında ve nedeni henüz netleşmemiş hiperamonyemisi olan hastalarda kullanılabilir. (78,104).

Arjinin ve sitrülün de amonyağın vücuttan uzaklaştırılmasını kolaylaştıran döngü destekleyicilerdir. Ancak sitrülün ASSD' de, arjinin de ARGD' de kullanılmamalıdır (78,104).

Uzun dönem tedavinin temel prensipleri ise düşük proteinli diyet, esansiyel amino asit desteği, vitamin ve mineral desteği, amonyak düzeyinin kontrolüne yönelik medikal tedavi, acil enerji ieeđi ile uygun ve gerekli olgularda karaciğer transplantasyonudur (2).



**Tablo 5.Hiperamonyemi Tedavisi (2)**

Amonyak Düzeyi ( $\mu\text{mol/L}$ )	Tanımsız Hasta	UCD Tanılı Hasta	Açıklama
<b>Normal değer in üst sınırında</b>	Protein alımını kes. IV Glukoz $\pm$ İnsülin*. 3 saate bir amonyak ölçümü yap.	Protein alımını kes. IV Glukoz $\pm$ İnsülin*. 3 saatte bir amonyak ölçümü yap.	Protein alımını 24 saat kes (en fazla 48 saat) Katabolizmayı tetiklediğinden kan değışiminden kaçın.
<b>100 &lt;Amonyak &lt;250 150 &lt;Amonyak &lt;250**</b>	Tedaviye amonyak temizleyici ve IV L- Arjinin ekle.  Karbamilglutamat, karnitin, vitamin B12, biotin **	L-Arjinin tedavisine ek olarak L-Sitrülin başla (NAGSD, CPSD, OTCD).  Sodyum benzoat, sodyum fenilbütirat, sodyum fenilasetat dozunu artır ya da IV infüzyona başla.  Kusma yoksa nazogastrik ile beslemeyi düşün.	Eğer hiperglisemi ya da laktat yüksekliğı gelişirse glukoz perfüzyon hızını azaltmak yerine insülin dozunu artır.  Hipotonik sıvıları kullanmaktan kaçın.
<b>250 &lt;Amonyak&lt;500</b>	Ensefalopati ve/veya erken dönemde yüksek amonyak değeri varsa ya da erken başlangıçlı hastalık varsa hemodiyafiltrasyon için hazırlıklara başla.  3-6 saat içerisinde hızlı amonyak düşüşü sağlanmazsa hemodiyafiltrasyona başla.	Ensefalopati ve/veya erken dönemde yüksek amonyak değeri varsa ya da erken başlangıçlı hastalık varsa hemodiyafiltrasyon için hazırlıklara başla.  3-6 saat içerisinde hızlı amonyak düşüşü sağlanmazsa hemodiyafiltrasyona başla.	Elektrolit sonuçlarına göre tedaviye sodyum ve potasyum ekle  Sodyum benzoat ya da sodyum fenilbütirat kullanılıyorsa sodyum alımına dikkat et***
<b>500 &lt;Amonyak&lt;1000</b>	Hemodiyafiltrasyona başla.	Hemodiyafiltrasyona başla.	Organik asidemilerde sodyum benzoat kullanımı ile ilgili kaygılar mevcut. Tekrarlayan bolus ilaç uygulamalarından kaçın.
<b>Amonyak &gt;1000</b>	Spesifik tedaviye devam edip etmeyeceğimizi veya palyatif bakıma başlamayı değerlendirin	Spesifik tedaviye devam edip etmeyeceğimizi veya palyatif bakıma başlamayı değerlendirin	Fosfat düzeylerini izleyip hemodiyalizle erken dönemde özel olarak desteklemek

\*30 dakika sonra ve devamında saatlik kan şekeri takibi yap; bazı yenidoğanlar insüline duyarlı olurlar

\*\*İntravenöz sodyum benzoat ve sodyum fenilasetat kullanılabilir: 250mg/kg IV/ 90-120 dakikalık infüzyon, sonrasında 250mg/kg 24 saatlik devamlı infüzyon başla.

\*\*\*1 gram sodyum benzoat veya sodyum fenilbütirat, 7mmol ve 5,4mmol sodyum içermektedir.

(IV: İntravenöz, UCD: Üre döngüsü bozukluğu, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, OTCD; Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği,).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. VAKALARIN SEÇİLMESİ

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'na 1988 – 2016 yılları arasında başvuran ve başvuru sırasında UCD ön tanısı ile değerlendirilen 0-65 yaş arası 116 vakanın poliklinik dosyaları, epikrizleri ve laboratuvar kayıtları retrospektif olarak incelendi. On vakada yapılan tetkikler sonucunda UCD tanısının dışlandığı, 106 vakanın ise UCD tanısı aldığı tespit edildi. Bu 106 vakanın 57'si UCD tanısı aldığı halde verilerin yetersizliğinden dolayı çalışmaya dahil edilemedi. Çalışma grubunu klinik ve laboratuvar bulguları ile UCD tanısı kesinleştirilmiş ve verileri yeterli olan 49 vaka oluşturdu. Vakaların prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait bilgiler, hastanemiz bilgisayar veri tabanından, vakaların epikrizlerinden ve poliklinik dosyalarından elde edildi. Tarama verileri eksik olan yedi vakanın ailesine ulaşılarak eksik verileri tamamlandı. Dokuz vakanın klinik izlem sırasında öldükleri öğrenildi ve bu vakalar da çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 49 vakanın;

1. Kimlik bilgileri, yaşı, cinsiyeti,
2. İlk bulgu yaşı, klinik tanı yaşı, tanıli izlem süresi,
3. Öz geçmiş bilgileri (doğum öyküsü, takip düzeni, atak sayısı),
4. Soy geçmiş bilgileri (akraba evliliği, kardeş ölüm öyküsü, yaşayan hasta kardeş öyküsü),
5. Başvuru ve izlem sırasında gözlenen klinik bulgular,
6. Üre döngüsü vakalıkları ile ilişkili özel laboratuvar değerleri
7. Kranial görüntüleme, EEG, gelişim ve IQ testi değerlendirmeleri,
8. KMD değerlendirmeleri,
9. Vakaların tedaviye uyumları oluşturulan formlara aktarıldı.

Çalışma grubunun demografik özelliklerinin, klinik ve laboratuvar bulgularının, tedaviye uyum, atak sayısı gibi parametrelerin prognoz üzerine etkilerinin uygun istatistiksel yöntem kullanılarak saptanması amaçlandı.

### 3.2. TANIMLAR VE SINIFLANDIRMA

Veriler aşağıdaki şekilde tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır.

**Yaş:** Yaşamın ilk 0-4 haftası yenidoğan dönemi, 1ay – 12 ay arası süt çocukluğu dönemi, 1-3 yaş arası oyun çocukluğu dönemi, 4-5 yaş arası okul öncesi dönem, kızlarda 6-10 yaş arası erkeklerde 6-12 yaş arası okul çocukluğu dönemi, kızlarda 10-16 yaş arası erkeklerde 12-18 yaş arası puberte dönemi ve kızlarda 16 yaş üzeri erkeklerde 18 yaş üzeri yetişkinlik dönemi olarak sınıflandırıldı (1).

**Kardeş ölüm öyküsü:** Vaka ile benzer laboratuvar ve klinik bulgular gösteren ve / veya UCD tanısı ile izlenen kardeş ölüm öyküsü olarak tanımlandı.

**Yaşayan hasta kardeş öyküsü:** Vaka ile benzer laboratuvar ve klinik bulgular gösteren ve / veya UCD tanısı ile izlenen yaşayan hasta kardeş öyküsü olarak tanımlandı.

**Merkezi sinir sistemi bulguları:** Vakaların başvurusundan önce, başvuru sırasında ve izlemleri süresince görülen, başka nedenler ile açıklanamayan ensefalopati, epizodik konfüzyon, koma, psikoz, konvülsiyon, ataksi, ekstrapiramidal bulgular, hipotonisite, hipertonisite, nöromotor gelişme geriliği, spastik dipleji ve mikrosefali UCD' ye bağlı merkezi sinir sistemi bulguları olarak sınıflandırıldı.

**Gastrointestinal sistem bulguları:** Vakaların başvurusundan önce, başvuru sırasında ve izlemleri süresince görülen, başka nedenler ile açıklanamayan proteinden kaçınma, kusma, hepatomegali, splenomegali, karaciğer yetmezliği, hepatosteatoz, karaciğerde fibrozis, sarılık, kolestaz, PEM ve hematemez UCD' ye bağlı gastrointestinal sistem bulguları olarak sınıflandırıldı.

**Otonom sinir sistemi:** Vakaların başvurusundan önce, başvuru sırasında ve izlemleri süresince görülen, başka nedenler ile açıklanamayan ısı düzensizliği UCD' ye bağlı otonom sinir sistemi bulgusu olarak sınıflandırıldı.

**Solunum sistemi:** Vakaların başvurusundan önce, başvuru sırasında ve izlemleri süresince görülen, başka nedenler ile açıklanamayan solunum yetmezliği UCD' ye bağlı solunum sistemi bulgusu olarak sınıflandırıldı.

**Hematopoetik sistem bulgusu:** Vakaların başvurusundan önce, başvuru sırasında ve izlemleri süresince görülen başka nedenlere bağlı olmadığı düşünülen anemi UCD' ye bağlı olabilecek hematopoetik sistem bulgusu olarak sınıflandırıldı.



**Göz- saç- cilt bulguları:** Vakaların başvurusundan önce, başvuru sırasında ve izlemleri süresince görülen başka nedenlere bağlı olmadığı düşünülen strabismus, dermatit ve alopesi UCD' ye bağlı olabilecek göz- saç- cilt bulguları olarak sınıflandırıldı.

**Diğer bulgular:** Vakaların başvurusundan önce, başvuru sırasında ve izlemleri süresince görülen başka nedenlere bağlı olmadığı düşünülen osteopeni, osteoporoz, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, işitme kaybı ve skolyoz UCD' ye bağlı olabilecek diğer bulgular olarak sınıflandırıldı.

**UCD' deki özel laboratuvar bulgularının referans aralıkları:** Laboratuvar değerlerinin referans aralıkları yaşa göre belirlendi. Plazma amonyak değeri yenidoğan döneminde <100 µmol/L, 1 ay üzerinde <50 µmol/L normal olarak kabul edildi. Plazma glutamin değerinin referans aralığı 12 yaş altında 475-746 µmol/L, 12 yaş üzerinde 466-798 µmol/L, plazma sitrülün değerinin referans aralığı 12 yaş altında 8-47 µmol/L, 12 yaş üzeri 19-47 µmol/L, plazma arjinin değerinin referans aralığı yenidoğan döneminde 37-71 µmol/L, 1 ay-12 yaş arası 32-142 µmol/L, 12 yaş üzeri 28-96 µmol/L, tüm yaş gruplarında plazma arjininosüksinik asit değerinin referans aralığı <1 µmol/L, idrar orotik asit değerinin referans aralığı yenidoğan döneminde < 3,4 mmol/mol kreatinin, 1 ay-6 ay arası <2,35 mmol/mol kreatinin, 6 ay üzeri <1,44 mmol/mol kreatinin olarak kabul edildi (94).

**Esansiyel amino asitlerin değerlendirilmesi:** Kantitatif amino asit analizi ile ölçülen esansiyel amino asitler için normal referans aralıkları belirlendi. Plazma lösin değerinin referans aralığı 55-164 µmol/L, plazma izolösin değerinin referans aralığı 31-83 µmol/L, plazma valin değerinin referans aralığı 79-278 µmol/L, plazma metyonin değerinin referans aralığı 11-30 µmol/L, plazma fenilalanin değerinin referans aralığı 35-150 µmol/L, plazma treonin değerinin referans aralığı 48-140 µmol/L, plazma lizin değerinin referans aralığı 77-200 µmol/L, plazma histidin değerinin referans aralığı 41-106 µmol/L, plazma triptofan değerinin referans aralığı 5-70 µmol/L olarak kabul edildi (94). Bunların birinin ya da daha fazlasının belirtilen referans aralığının altında olması esansiyel amino asit eksikliği olarak tanımlandı.

**Kraniyal MRG & TFUSG Değerlendirmesi:** Vaka dosyalarından ve hastanemiz bilgisayar veri tabanından vakaların Radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiş ve raporlanmış olan KR MRG-TF USG bulguları değerlendirildi. Üre döngüsü bozukluğuna bağlı gelişmiş olabileceği düşünülen radyolojik bulgular (beyin ödemi, kanama, infarkt,

kortikal atrofi, atrofi ilişkili ventrikülomegali) anormal kranial görüntülüne bulguları olarak tanımlandı.

**EEG Değerlendirmesi:** Vaka dosyalarından elde edilen, Çocuk Nöroloğu tarafından değerlendirilmiş olan EEG' ler normal ve anormal olarak sınıflandırıldı. Zemin aktivitesinde fokal ya da generalize yavaşlama olanlar ile epileptik aktivite gösterenler anormal olarak kabul edildi.

**Denver Gelişimsel Tarama Testi II & WISC-R testi Değerlendirmesi:** Vaka dosyalarından elde edilen, psikolog tarafından uygulanarak değerlendirilen Denver Gelişimsel Tarama Testi II ve WISC-R testleri normal ve anormal olarak sınıflandırıldı. 0-6 yaş arasındaki bireylere yapılan Denver Gelişimsel Tarama Testi 2' de taranan dört alandan (kişisel-sosyal, ince motor, dil ve kaba motor) iki ya da daha fazlasında objektif ve önemli bir gecikme olması anormal olarak kabul edildi. 6-16 yaş arasındaki bireylere yapılan WISC-R testinde ise sözel alanda yer alan alt testler (genel bilgi, yargılama, aritmetik, benzerlikler ve sözcük dağarcığı) ve performans alanında yer alan alt testler (resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme ve şifre) ile yapılan değerlendirme sonucunda <80 puan anormal olarak kabul edildi.

**Osteopeni – Osteoporoz Değerlendirmesi:** Vaka dosyalarından elde edilen KMD ölçümleri değerlendirildi.  $-1 > Z \text{ skoru} > -2,5$  osteopeni,  $Z \text{ skoru} \leq -2,5$  osteoporoz olarak kabul edildi.

**Beslenme uyumu:** Vakaların, UCD tanısı aldıktan sonra başlanan protein kısıtlı diyeti düzenli olarak tüketmesi ve metabolik kontrolünün istenen sınırlarda olması 'beslenmeye uyumu var', tüketimde uyumsuzluk ve metabolik kontrolün sağlanamaması ise 'beslenmeye uyumu yok' şeklinde yorumlandı.

**İlaç tedavisine uyum:** Vakaların, UCD tanısı aldıktan sonra başlanan amonyak temizleyicileri (sodyum benzoat, sodyum fenilasetat, sodyum fenilbütirat) ve döngü destekleyicileri (l-arginin, l-sitrülin, karglumik asit) düzenli olarak kullanması 'amonyak temizleyicilerin / döngü destekleyicilerin kullanımına uyum var', düzensiz olarak kullanması ya da kullanmaması uyum yok şeklinde yorumlandı.

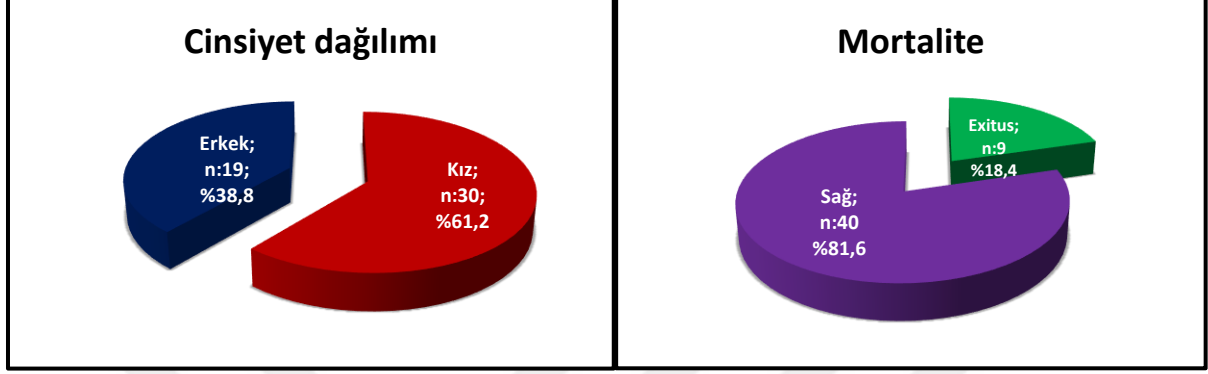
### 3.3. VERİLERİN ANALİZİ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık en az  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya %61,2'si (n=30) kız ve %38,8'i (n=19) erkek olmak üzere toplam 49 vaka dahil edildi. Çalışma grubumuzdaki vakaların %81,6'sı (n=40) sağ iken %18,4'ü (n=9) tanı ve izlem sürecinde ölmüştü (Şekil 2).



Şekil 2. Vakaların Cinsiyet Dağılımı ve Mortalite Durumu

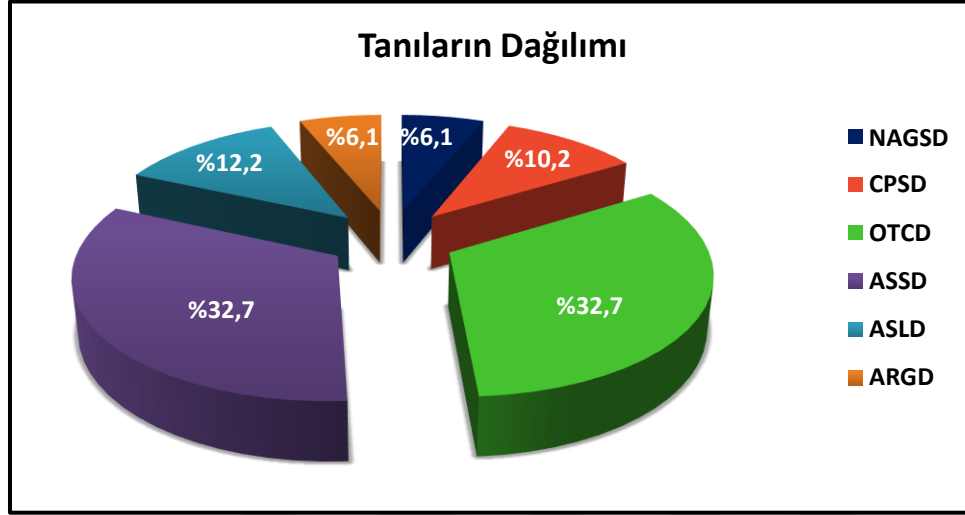
Çalışma grubuna alınan vakaların kesin tanıları belirlenirken %71,4'ünde (n=35) moleküler tanı yöntemi, %12,2'sinde (n=6) enzimatik tanı yöntemi (üç vakada enzimatik tanı yöntemi ve moleküler tanı yöntemi birlikte kullanılmıştı) ve %22,4'ünde (n=11) klinik tanı yöntemi kullanılmıştı (Tablo 6 – 7).

**Tablo 6.** Vakalarda Saptanan Genetik Mutasyonlar

<i>VAKA</i>	<i>MUTASYON</i>
<i>NAGSD 1</i>	Exon6: c.1450 T>C (p.W484R) Homozigot (chromosome 17q2131)
<i>NAGSD 2,3</i>	EXON6: c.1450T>C (p.Trp484Arg) Homozigot
<i>CPSD 1</i>	EXON25: c.3037_3039delGTG (p.Val1013del) Homozigot
<i>CPSD 2</i>	c.872 T>C p.(Phe291Ser) Heterozigot
<i>OTCD 1</i>	EXON5: c482A>G (p.Asn161Ser) Heterozigot
<i>OTCD 2</i>	EXON1: c.26 T>G (p.Leu9x) Heterozigot
<i>OTCD 3</i>	EXON1: c.67 C>T (p.Arg23X) Heterozigot
<i>OTCD 4</i>	EXON4: c.386G>A (p.Arg129His) Heterozigot
<i>OTCD 5</i>	c449delCCinsAAT Heterozigot
<i>OTCD 6</i>	464 C>A (A155E) Heterozigot
<i>OTCD 7</i>	EXON3: c.264_266delAAG (del89R) Heterozigot
<i>OTCD 8</i>	c998 C>A Heterozigot
<i>OTCD 9</i>	EXON9: c.913C>T (p.Pro305Ser) Hemizigot
<i>OTCD 10</i>	EXON5: c.511 C>G (p.Gln171Glu) Hemizigot
<i>OTCD 11</i>	EXON2: c.172T>C (p.Trp58Arg) Hemizigot
<i>OTCD 12</i>	452 T>C (L151P) Hemizigot
<i>ASSD 1</i>	EXON13: c.910C>T (p.Arg304Trp) Homozigot
<i>ASSD 2,3</i>	EXON14: c.1085 G>T (p.Gly362Val) Homozigot
<i>ASSD 4,5,6</i>	EXON15: c.1168G>A (p.Gly390Arg) Homozigot
<i>ASSD 7</i>	EXON8: c.535 T>C (p.Trp179Arg) Homozigot
<i>ASSD 8</i>	EXON12: c.787G>A (p.Val263Met) Homozigot
<i>ASSD 9</i>	EXON7: c.490 G>C (p.A162P) Homozigot
<i>ASSD 10</i>	EXON5: c.349 G>A (p.Gly117Ser) Homozigot
<i>ASSD 11</i>	EXON9: c.571 G>A (p.Glu191Lys) Homozigot
<i>ASSD 12</i>	EXON12: c.794 G>A (p.Arg265His) Homozigot
<i>ASSD 13</i>	c.773+49C>T p.Gly259* Homozigot
<i>ASLD 1,2</i>	EXON3: c.230G>T (p.Gly77Val) Homozigot
<i>ASLD 3</i>	EXON11: c.905delG (p.Arg302Leufs*10) Homozigot
<i>ARGD 1</i>	EXON4: c.383A>G (p.Asp128Gly) Homozigot
<i>ARGD 2</i>	EXON7: c.703G>A (p.Gly235Arg) Homozigot

(NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, OTCD: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, ASSD: Arjinosüksinat sentetaz eksikliği, ASLD: Arjinosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği)

Çalışma grubundaki vakalarda altı farklı üre döngüsü bozukluğu izlendi. Vakaların %32,7'si (n=16) OTCD, %32,7'si (n=16) ASSD, %12,2'si (n=6) ASLD, %10,2'si (n=5) CPSD, %6,1'i (n=3) NAGSD ve %6,1'i (n=3) ARGD tanısı ile izlenmekteydi (Şekil 3) (Tablo 7).



Şekil 3. Tanıların Dağılımı

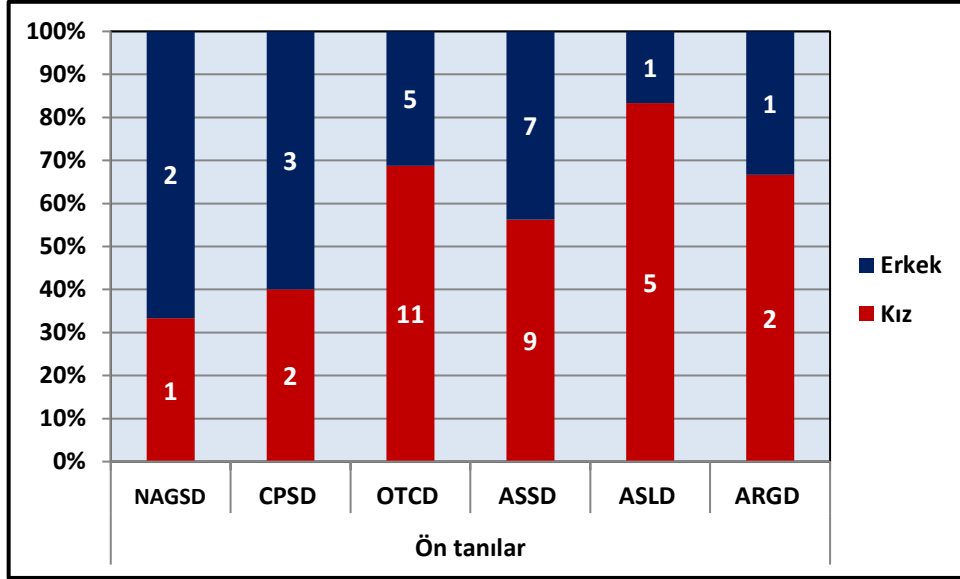
(NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, OTCD: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, ASSD: Arjinosüksinat sentetaz eksikliği, ASLD: Arjinosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği)

Tablo 7. Tanıların Dağılımı ve Tanı Yöntemleri

		n (%)
<b>Tanı</b>	<b>NAGSD</b>	3 (6,1)
	<b>CPSD</b>	5 (10,2)
	<b>OTCD</b>	16 (32,7)
	<b>ASSD</b>	16 (32,7)
	<b>ASLD</b>	6 (12,2)
	<b>ARGD</b>	3 (6,1)
<b>Moleküler tanı</b>	<b>Yok</b>	14 (28,6)
	<b>Var</b>	35 (71,4)
<b>Enzimatik tanı</b>	<b>Yok</b>	43 (87,8)
	<b>Var</b>	6 (12,2)

(NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, OTCD: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, ASSD: Arjinosüksinat sentetaz eksikliği, ASLD: Arjinosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği).

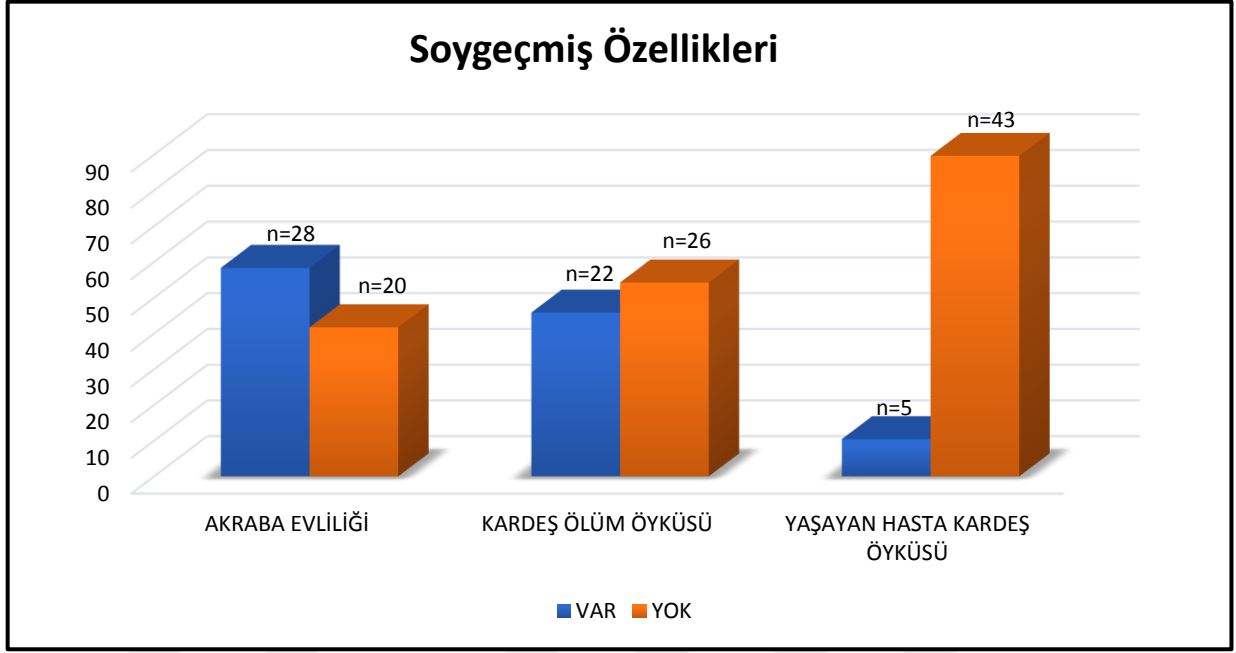
X'e bağlı geçiş gösteren OTCD tanılı vakaların %68.8'inin (n=11) kız, %31.3'ünün (n=5) erkek olduğu gözlenirken, otozomal resesif geçiş gösteren OTCD dışı vakaların (n=33) %57,5' i (n=19) kız, %42,4' ü (n=14) erkek idi; NAGSD tanılı vakaların %33.3'ünün (n=1) kız, %66.7'sinin (n=2) erkek, CPSD tanılı vakaların %40.0'mının (n=2) kız, %60.0'mının (n=3) erkek, , ASSD tanılı vakaların %56.3'ünün (n=9) kız, %43.8'inin (n=7) erkek, ASLD tanılı vakaların %83.3'ünün (n=5) kız, %16.7'sinin (n=1) erkek ve ARGD tanılı vakaların %66.7'sinin (n=2) kız, %33.3'ünün (n=1) erkek olduğu gözlendi (Şekil 4).



**Şekil 4.** Cinsiyet ile Tanı İlişkisi

(NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, OTCD: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, ASSD: Arjinosüksinat sentetaz eksikliği, ASLD: Arjinosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği).

Vakaların soy geçmiş özelliklerine bakıldığında %58,3'ünün (n=28) anne babası arasında akraba evliliği var iken, %41,7'sinde (n=20) akraba evliliği yoktu. Vakaların %45,8'inde (n=22) kardeş ölüm öyküsü var iken %54,2'sinde (n=26) kardeş ölüm öyküsü yoktu. Vakaların %10,4'ünde (n=5) yaşayan hasta kardeş öyküsü var iken %89,6'sında (n=43) yaşayan hasta kardeş öyküsü yoktu. Bir vaka evlat edinildiğinden anne baba arasında akrabalık durumu, kardeş ölüm öyküsü ve yaşayan hasta kardeş varlığı değerlendirilemedi (Şekil 5)



**Şekil 5.** Soy Geçmiş Özellikleri: Akraba Evliliği, Kardeş Ölümü ve Yaşayan Hasta Kardeş Varlığı

Soy geçmiş özellikleri tanıllara göre değerlendirildiğinde, anne baba arasında akraba evliliği oranı sıklık sırasına göre NAGSD tanılı vakaların %100'ünde (n=3), CPSD tanılı vakaların %80.0'inde (n=4), ASSD tanılı vakaların %62.5'inde (n=10), ASLD tanılı vakaların %50.0'sinde (n=3), ARGD tanılı vakaların %50.0'sinde (n=1) ve OTCD tanılı vakaların %43.8'inde (n=7) mevcuttu (Tablo 8).

Kardeş ölüm öyküsü CPSD tanılı vakaların %100'ünde (n=5), NAGSD tanılı vakaların %66.7'sinde (n=2), OTCD tanılı vakaların %56.3'ünde (n=9), ASSD tanılı vakaların %31.3'ünde (n=5) ve ASLD tanılı vakaların %16.7'sinde (n=1) mevcuttu (Tablo 8). Kardeş ölüm öyküsü olan dokuz OTCD vakasının ölen kardeşlerinin cinsiyetleri incelendiğinde, yedi vakanın ölen kardeşlerinin erkek olduğu görüldü; iki vakanın ise ölen kardeşinin cinsiyet bilgisine ulaşılamadı (Tablo 8).

Yaşayan hasta kardeş öyküsü NAGSD tanılı vakaların %33.3'ünde (n=1), ASLD tanılı vakaların %33.3'ünde (n=2) ve OTCD tanılı vakaların %12.5'inde (n=2) mevcuttu (Tablo 8).



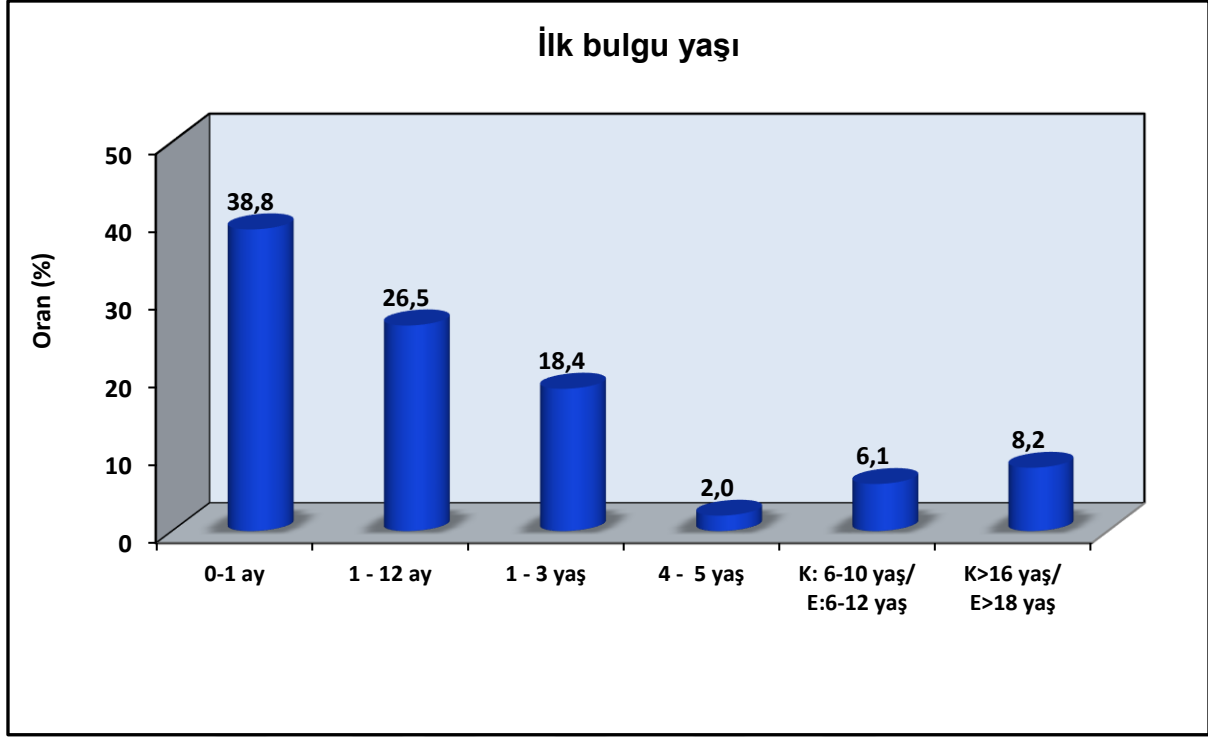
**Tablo 8.** Akraba Evliliği, Kardeş Ölüm Öyküsü ve Yaşayan Hasta Kardeş Varlığının Tanılara Göre Dağılımı

		Tanılar						
		Toplam (n=48)	NAGSD (n=3)	CPSD (n=5)	OTCD (n=16)	ASSD (n=16)	ASLD (n=6)	ARGD (n=2)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Akraba evliliği (n=48)</b>	<b>Yok</b>	20 (41,7)	0 (0)	1 (20)	9 (56,3)	6 (37,5)	3 (50,0)	1 (50,0)
	<b>Var</b>	28 (58,3)	3 (100)	4 (80)	7 (43,8)	10 (62,5)	3 (50,0)	1 (50,0)
<b>Kardeş ölümü (n=48)</b>	<b>Yok</b>	26 (54,2)	1 (33,3)	0 (0)	7 (43,8)	11 (68,8)	5 (83,3)	2 (100)
	<b>Var</b>	22 (45,8)	2 (66,7)	5 (100)	9 (56,3)	5 (31,3)	1 (16,7)	0 (0)
<b>Hasta kardeş (n=48)</b>	<b>Yok</b>	43 (89,6)	2 (66,7)	5 (100)	14 (87,5)	16 (100)	4 (66,7)	2 (100)
	<b>Var</b>	5 (10,4)	1 (33,3)	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)

(NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, OTCD: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, ASSD: Arjininosüksinat sentetaz aketikliği, ASLD: Arjininosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği)

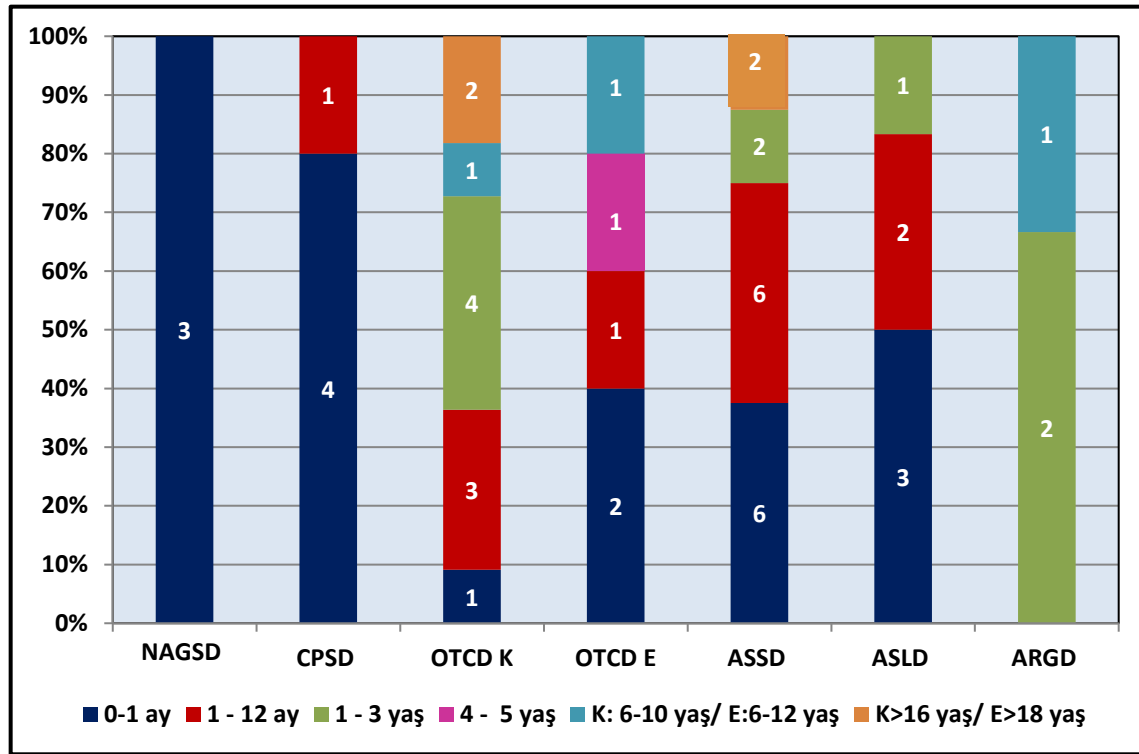
Çalışmaya katılan vakaların yaşları 6 gün ile 65 yaş arasında değişmekte olup, ortalama 14,4±12,1 yaş olarak saptandı.

Vakaların ilk bulgu yaşları incelendiğinde sıklık sırasına göre %38.8'inin (n=19) yenidoğan döneminde (0-1 ay), %26.5'inin (n=13) süt çocukluğu döneminde (1-12 ay), %18.4'ünün (n=9) oyun çocukluğu döneminde (1-3 yaş), %2.0'sinin (n=1) okul öncesi dönemde (4-5 yaş), %6.1'inin (n=3) okul çocukluğu döneminde (kızlarda 6-10 yaş, erkeklerde 6-12 yaş) ve %8.2'sinin (n=4) erişkinlik döneminde (kızlarda 16 yaş üzeri, erkeklerde 18 yaş üzeri) olduğu görüldü. Puberte döneminde (kızlarda 16 yaş üzeri, erkeklerde 18 yaş üzeri) başvuran vaka yoktu (Şekil 6).



**Şekil 6.** İlk Bulgu Yaşlarının Dağılımı

Vakaların ilk bulgu yaşının tanılarına göre dağılımı incelendiğinde NAGSD tanılı vakaların %100'ünün (n=3) 0-1 ay; CPSD tanılı vakaların %80,0'inin (n=4) 0-1 ay ve %20,0'sinin (n=1) 1-12 ay; OTCD kızların %27,2'sinin (n=3) 1-12 ay arası, %36,3'ünün (n=4) 1-3 yaş, %9,1'nin (n=1) 6-10 yaş, %18,1'inin (n=2) erişkinlik döneminde (bir vaka yenidoğan döneminde tarama testi ile tanı almıştı); OTCD erkeklerin %40'nın (n=2) 0-1 ay, %20'sinin (n=1) 1-12 ay, %20'sinin 4-5 yaş ve %20'sinin 6-12 yaş; ASSD tanılı vakaların %37,5'inin (n=6) 0-1 ay, %37,5'inin (n=6) 1-12 ay, %12,5'inin (n=2) 1-3 yaş ve %12,5'inin (n=2) kızlarda 16 yaş üzeri, erkeklerde 18 yaş üzeri; ASLD tanılı vakaların %50,0'sinin (n=3) 0-1 ay, %33,3'ünün (n=2) 1-12 ay ve %16,7'sinin (n=1) 1-3 yaş; ARGD tanılı vakaların %66,7'sinin (n=2) 1-3 yaş ve %33,3'ünün (n=1) kızlarda 6-10 yaş arası, erkeklerde 6-12 yaş arası ilk kez bulgu verdiği görüldü (Şekil 7) (Tablo 9).



Şekil 7. İlk Bulgu Yaşı ile Tanı İlişkisi

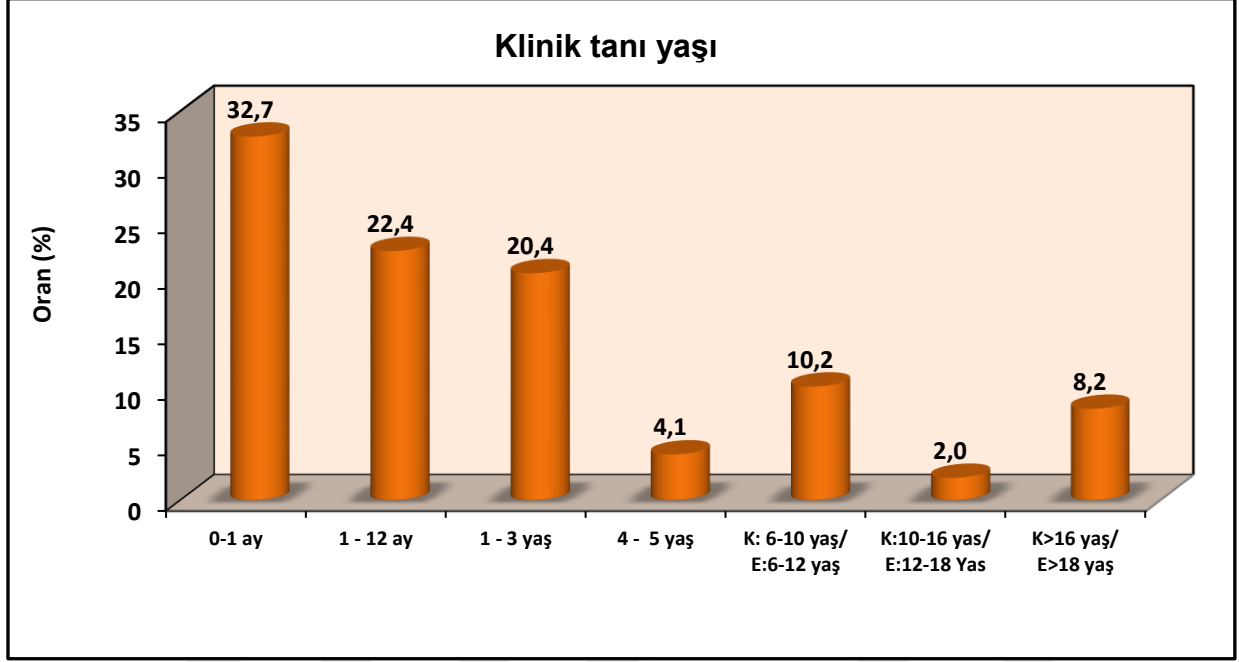
(NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, OTCD K: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, ASSD: Arjinosüksinat sentetaz eksikliği, ASLD: Arjinosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği, K: Kız, E: Erkek)

Tablo 9. İlk Bulgu Yaşının Tanılara Göre Dağılımı

	Tanılar						
	NAGSD (n=3)	CPSD (n=5)	OTCD Kız (n=10)	OTCD Erkek (n=5)	ASSD (n=16)	ASLD (n=6)	ARGD (n=3)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>İlk bulgu yaşları</b>							
0-1 ay	3 (100)	4 (80,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	6 (37,5)	3 (50,0)	0 (0)
1-12 ay	0 (0)	1 (20,0)	3 (27,2)	1 (20,0)	6 (37,5)	2 (33,3)	0 (0)
1-3 yaş	0 (0)	0 (0)	4 (36,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	1 (16,7)	2 (66,7)
4-5 yaş	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
K:6-10 yaş/E:6-12 yaş	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	1 (20,0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)
K>16yaş/E>18 yaş	0 (0)	0 (0)	2 (18,2)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0)	0 (0)

(NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, OTCD: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, ASSD: Arjinosüksinat sentetaz eksikliği, ASLD: Arjinosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği, K:Kız, E:Erkek)

Vakaların klinik tanı yaşı incelendiğinde %32.7'sinin (n=16) 0-1 ay, %22.4'ünün (n=11) 1-12 ay, %20.4'ünün (n=10) 1-3 yaş, %4.1'inin (n=2) 4-5 yaş, %10.2'sinin (n=5) kızlarda 6-10 yaş, erkeklerde 6-12 yaş, %2.0'sinin (n=1) kızlarda 10-16 yaş arası, erkeklerde 12-18 yaş arası ve %8.2'sinin (n=4) kızlarda 16 yaş üzeri, erkeklerde 18 yaş üzeri tanı aldığı görüldü (Şekil 8).



**Şekil 8.** Klinik Tanı Yaşlarının Dağılımı (K: Kız, E: Erkek)

Vakaların takip düzenleri incelendiğinde %79.6'sının (n=39) takiplerine düzenli olarak devam ettiği, %20.4'ünün (n=10) ise takiplerine düzenli olarak devam etmediği görüldü (Tablo 10).

Vakaların demografik verileri Tablo 10' da özetlendi.

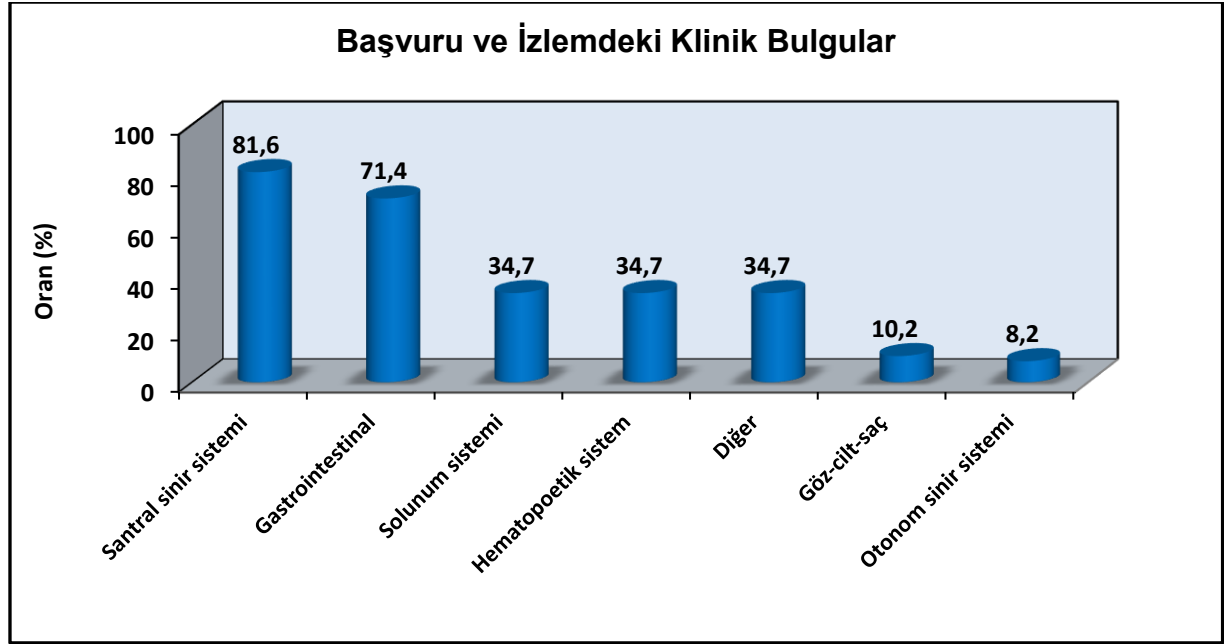
**Tablo 10.** Demografik Veriler

<i>Demografik özellikler</i>		<b>n (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>	<i>Kız</i>	<b>30 (61,2)</b>
	Erkek	19 (38,8)
<b>Yaş</b>	<i>Dağılım (Medyan)</i>	6gün–65yaş (12,5 yaş)
	<i>Ort±Ss</i>	14,4±12,1 yaş
<b>İlk bulgu yaşı</b>	<i>0-1 ay</i>	<b>19 (38,8)</b>
	1-12 ay	13 (26,5)
	1-3 yaş	9 (18,4)
	4-5 yaş	1 (2,0)
	K:6-10yaş/E:6-12 yaş	3 (6,1)
	K>16yaş/E>18yaş	4 (8,2)
	<b>Klinik tanı yaşı</b>	<i>0-1 ay</i>
1-12 ay		11 (22,4)
1-3 yaş		10 (20,4)
4-5 yaş		2 (4,1)
K:6-10yaş/E:6-12yaş		5 (10,2)
K:10-16yaş/E:12-18yaş		1 (2,0)
K>16 yaş/E>18 yaş		4 (8,2)
<b>Düzenli takip</b>	<i>Var</i>	<b>39 (79,6)</b>
	Yok	10 (20,4)
<b>Mortalite</b>	<i>Sağ</i>	<b>40 (81,6)</b>
	Ex	9 (18,4)

(K:Kız, E:Erkek)

Vakaların başvuru ve izlem dönemindeki klinik bulguları incelendiğinde; sırasıyla %81.6'sında (n=40) santral sinir sistemi, %71.4'ünde (n=35) gastrointestinal sistem, %34.7'sinde (n=17) solunum sistemi, %34.7'sinde (n=17) hematopoetik sistem, %34.7'sinde

(n=17) diğ er sistemler, %10.2'sinde (n=5) göz-cilt-saç ve %8.2'sinde (n=4) otonom sinir sistemi bulguları saptandı (Ş ekil 9).



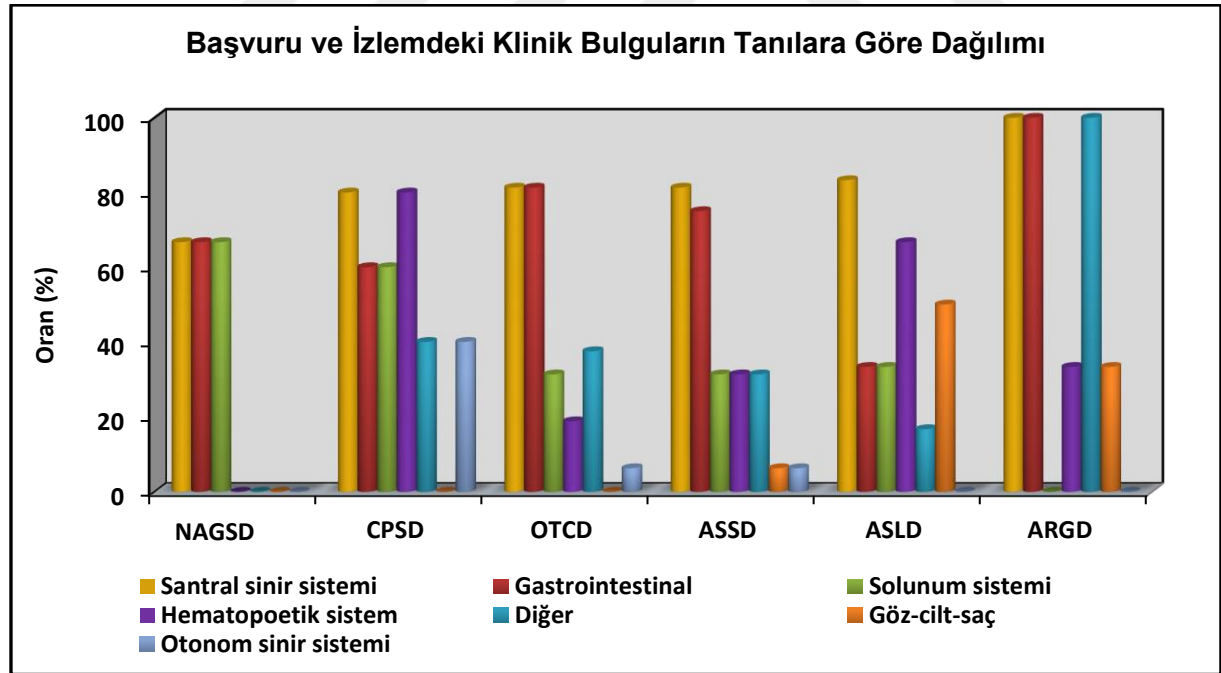
Ş ekil 9. Başvuru ve İzlemdaki Klinik Bulguların Dağılımı

Başvuru ve izlem sırasında gözlenen bulguların tanılarına göre dağılımı incelendiğinde **NAGSD tanılı vakalarda** (n=3) santral sinir sistemi (n=2), gastrointestinal sistem (n=2) ve solunum sistemi (n=2) bulguları; **CPSD tanılı vakalarda** santral sinir sistemi (n=4), hematopoetik sistem (n=4), gastrointestinal sistem (n=3), solunum sistemi (n=3), otonom sinir sistemi (n=2) ve diğ er sistem bulguları (n=2); **OTCD tanılı vakalarda** santral sinir sistemi (n=13), gastrointestinal sistem(n=13), diğ er sistem bulguları (n=6), solunum sistemi (n=5), hematopoetik sistem (n=3) ve otonom sinir sistemi (n=1); **ASSD tanılı vakalarda** santral sinir sistemi (n=13), gastrointestinal sistem (n=12), diğ er sistem bulguları (n=5), solunum sistemi (n=5), hematopoetik sistem (n=5), otonom sinir sistemi (n=1) ve göz-cilt-saç (n=1) bulguları; **ASLD tanılı vakalarda** santral sinir sistemi (n=5), hematopoetik sistem (n=4), göz-cilt-saç (n=3) bulguları, gastrointestinal sistem (n=2), solunum sistemi (n=2) ve diğ er sistem bulguları (n=1), **ARGD tanılı vakalarda** santral sinir sistemi (n=3), gastrointestinal sistem (n=3), diğ er sistem bulguları (n=3), hematopoetik sistem (n=1) ve göz-cilt-saç (n=1) bulguları görülmüştü (Tablo 11) (Ş ekil 10).

**Tablo 11.** Başvuru ve İzlemdaki Klinik Bulguların Tanılara Göre Dağılımı

Sistemlere Göre Bulgular	Tanı						
	Toplam (n=49)	NAGSD (n=3)	CPSD (n=5)	OTCD (n=16)	ASSD (n=16)	ASLD (n=6)	ARGD (n=3)
Santral sinir	40 (81,6)	2 (66,7)	4 (80)	13 (81,3)	13 (81,3)	5 (83,3)	3 (100)
Gastrointestinal	35 (71,4)	2 (66,7)	3 (60)	13 (81,3)	12 (75)	2 (33,3)	3 (100)
Solunum	17 (34,7)	2 (66,7)	3 (60)	5 (31,3)	5 (31,3)	2 (33,3)	0 (0)
Hematopoetik	17 (34,7)	0 (0)	4 (80)	3 (18,8)	5 (31,3)	4 (66,7)	1 (33,3)
Diğer	17 (34,7)	0 (0)	2 (40)	6 (37,5)	5 (31,3)	1 (16,7)	3 (100)
Göz-cilt-saç	5 (10,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	3 (50)	1 (33,3)
Otonom sinir	4 (8,2)	0 (0)	2 (40)	1 (6,3)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)

(NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, OTCD: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, ASSD: Arjinosüksinat sentetaz eksikliği, ASLD: Arjinosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği)



**Şekil 10.** Tanılara Göre Başvuru ve İzlemdaki Klinik Bulguların Dağılımı

*UCD'de sadece başvuru sırasında görülen bulgular incelendi (şekil 11) (tablo 12-16):*

**Santral sinir sistemi bulguları** tüm vakaların %81.6'sında (n=40) mevcut idi. Sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=22), ensefalopati (n=18), konvülziyon (n=18) ve hipotonisite (n=13) izlendi (Şekil 12). **Kızların** %76.7'sinde (n=23) santral sinir sistemi bulguları görülürken sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=12), ensefalopati (n=11), konvülziyon (n=10) ve hipotonisite (n=7) izlendi. **Erkeklerin** %89.5'inde (n=17) santral sinir sistemi bulguları görülürken sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=10), konvülziyon (n=8), ensefalopati (n=7) ve hipotonisite (n=6) izlendi.

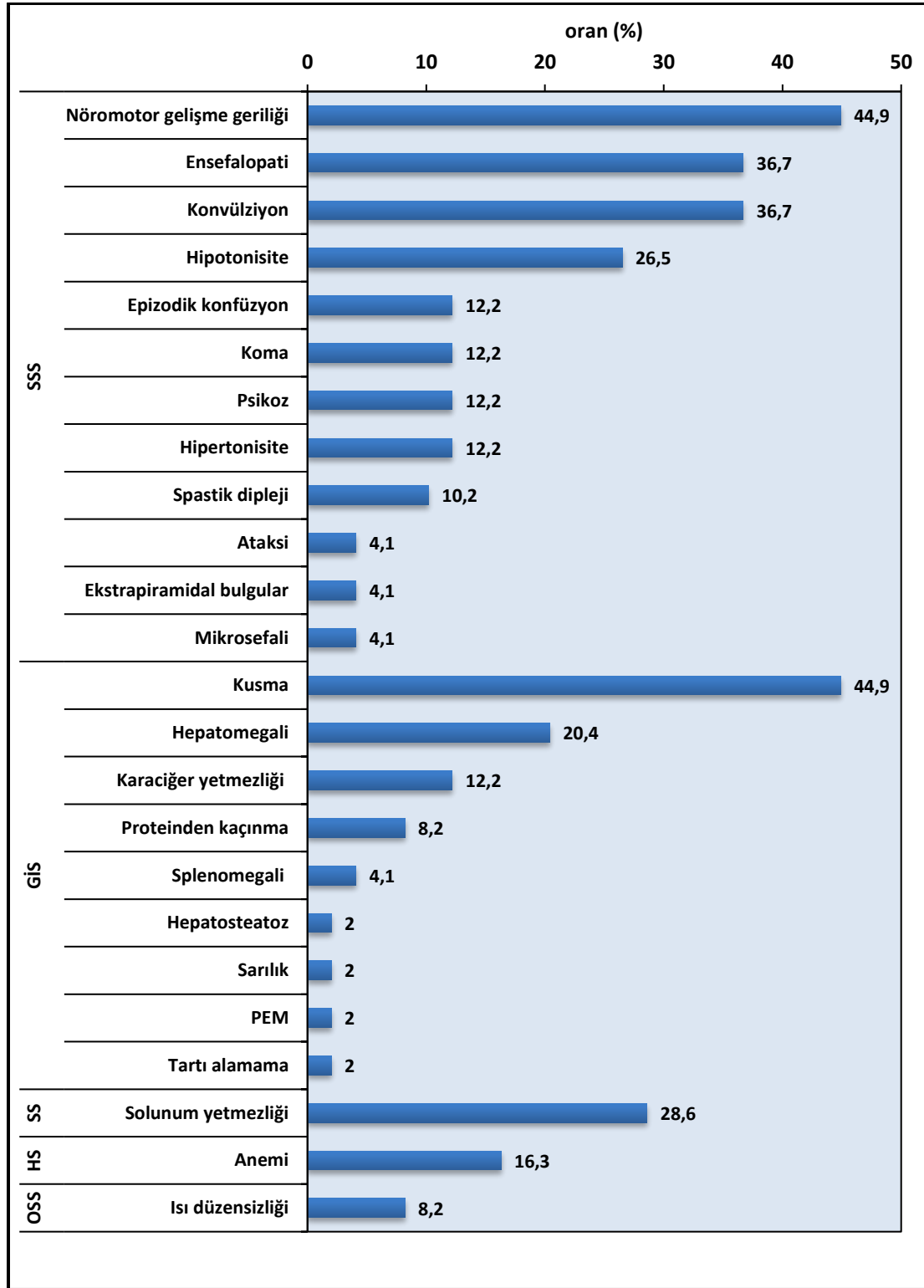
**Otonom sinir sistemi bulgusu (ısı düzensizliği)** tüm vakaların %8.2'sinde (n=4) mevcut idi (Şekil 12). **Kızların** %6.7'sinde (n=2), **erkeklerin** de %10.5'inde (n=2) otonom sinir sistemi bulgusu (ısı düzensizliği) izlendi.

**Gastrointestinal sistem bulguları** tüm vakaların %65.3'ünde (n=32) mevcut idi. Sırasıyla kusma (n=22), hepatomegali (n=10), karaciğer yetmezliği (n=6) ve proteinden kaçınma (n=4) izlendi (Şekil 12). **Kızların** %70.0'inde (n=21) gastrointestinal sistem bulguları görülürken sırasıyla kusma (n=13), hepatomegali (n=8), karaciğer yetmezliği (n=5) ve proteinden kaçınma (n=4) izlendi. **Erkeklerin** %57.9'unda (n=11) gastrointestinal sistem bulguları görülürken sırasıyla kusma (n=9) ve hepatomegali (n=2) izlendi.

**Solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği)** vakaların %28.6'sında (n=14) mevcut idi (Şekil 12). **Kızların** %23.3'ünde (n=7), **erkeklerin** de %36.8'inde (n=7) solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği) izlendi.

**Hematopoetik sistem bulgusu (anemi)** tüm vakaların %16.3'ünde (n=8) mevcut idi (Şekil 12). **Kızların** %20.0'sinde (n=6), **erkeklerin** de %10.5'inde (n=2) hematopoetik sistem bulgusu (anemi) izlendi.





**Şekil 11.** Başvuru Bulgularının Sistemlere Göre Dağılımı (PEM: Protein enerji malnütrisyonu)

Başvuru bulgularının sistemlere ve tanılarına göre dağılımı incelendiğinde CPSD tanısı alan 5 vakanın %100'ünde (n=5), ARGD tanısı alan 3 vakanın %100'ünde (n=3), ASLD tanısı alan 6 vakanın %83.3'ünde (n=5), ASSD tanısı alan 16 vakanın %81.3'ünde (n=13) ve

NAGSD tanısı alan 3 vakanın %66.7'sinde (n=2) başvuruda bulgu saptanmıştı (Tablo 12). Bulgusu olmayanlar tanıli kardeş ve tarama testi ile tanı almıştı.

Başvuruda, **NAGSD tanısı** alan vakaların %66.7'sinde (n=2) santral sinir sistemi bulguları mevcut idi; sırasıyla konvülsiyon (n=2), ensefalopati (n=1) ve hipotonisite (n=1) izlenmişti. **CPSD tanısı** alan vakaların %80.0'inde (n=4) santral sinir sistemi bulguları mevcut idi; sırasıyla konvülsiyon (n=4), ensefalopati (n=4) ve hipotonisite (n=3) izlenmişti. **ASSD tanısı** alan vakaların %81.3'ünde (n=13) santral sinir sistemi bulguları mevcut idi; sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=7), ensefalopati (n=7), hipotonisite (n=5), konvülsiyon (n=3) ve epizodik konfüzyon (n=3) izlenmişti. **ASLD tanısı** alan vakaların %83.3'ünde (n=5) santral sinir sistemi bulguları mevcut idi; sırasıyla en çok nöromotor gelişme geriliği (n=4) ve konvülsiyon (n=3) izlenmişti. **ARGD tanısı** alan vakaların %100'ünde (n=3) santral sinir sistemi bulguları mevcut idi; sırasıyla en çok nöromotor gelişme geriliği (n=3), spastik dipleji (n=3) ve hipertonisite (n=2) izlenmişti (Tablo 12).

Başvuruda, **NAGSD, ASLD ve ARGD tanısı** alan vakalarda otonom sinir sistemi bulgusu hiç izlenmemişti. **CPSD tanısı** alan vakaların %40.0'ında (n=2), **ASSD tanısı** alan vakaların ise %6.3'ünde (n=1) otonom sinir sistemi bulgusu (ısı düzensizliği) izlenmişti (Tablo 12).

Başvuruda **NAGSD tanısı** alan vakaların %66.7'sinde (n=2) gastrointestinal sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla kusma (n=1), sarılık (n=1) ve tartı alamama (n=1) izlenmişti. **CPSD tanısı** alan vakaların %40.0'ında (n=2) gastrointestinal sistem bulguları mevcut idi; en çok kusma (n=2) izlenmişti. **ASSD tanısı** alan vakaların %68.8'inde (n=11) gastrointestinal sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla kusma (n=9), karaciğer yetmezliği (n=4) ve hepatomegali (n=1) izlenmişti. **ASLD tanısı** alan vakaların %33.3'ünde (n=2) gastrointestinal sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla kusma (n=1), hepatomegali (n=1) ve splenomegali (n=1) izlenmişti. **ARGD tanısı** alan vakaların %66.7'sinde (n=2) gastrointestinal sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla hepatomegali (n=1), karaciğer yetmezliği (n=1) ve PEM (n=1) izlenmişti (Tablo 12).

Başvuruda **ARGD tanısı** alan vakalarda solunum sistemi bulgusu hiç izlenmemişti. **NAGSD tanısı** alan vakaların %66.7'sinde (n=2), **CPSD tanısı** alan vakaların %60.0'ında (n=3), **ASSD tanısı** alan vakaların %31.3'ünde (n=5) ve **ASLD tanısı** alan vakaların %16.7'sinde (n=1) solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği) mevcut idi (Tablo 12).

Başvuruda **NAGSD tanısı** alan vakalarda hematopoetik sistem bulgusu izlenmemiştir. **CPSD tanısı** alan vakaların %20.0'sinde (n=1), **ASSD tanısı** alan vakaların %12.5'inde (n=2), **ASLD tanısı** alan vakaların %50.0'sinde (n=3) ve **ARGD tanısı** alan vakaların %33.3'ünde (n=1) hematopoetik sistem bulgusu (anemi) mevcut idi (Tablo 12).

**Tablo 12.** Başvuru Bulgularının Sistemlere ve Tanılara Göre Dağılımı

Başvuru bulguları	Tanılar				
	<b>NAGSD</b> (n=3)	<b>CPSD</b> (n=5)	<b>ASSD</b> (n=16)	<b>ASLD</b> (n=6)	<b>ARGD</b> (n=3)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Başvuruda bulgu var</b>	2 (66,7)	5 (100)	13 (81,3)	5 (83,3)	3 (100)
<b>Santral sinir sistemi</b>	2 (66,7)	4 (80)	13 (81,3)	5 (83,3)	3 (100)
Konvülsiyon	2 (66,7)	4 (80)	3 (18,8)	3 (50)	1 (33,3)
Ensefalopati	1 (33,3)	4 (80)	7 (43,8)	1 (16,7)	1 (33,3)
Hipotonisite	1 (33,3)	3 (60)	5 (31,3)	1 (16,7)	0 (0)
Koma	0 (0)	2 (40)	2 (12,5)	1 (16,7)	0 (0)
Psikoz	0 (0)	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	1 (33,3)
Epizodik konfüzyon	0 (0)	0 (0)	3 (18,8)	0 (0)	0 (0)
Ataksi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)
Ekstrapiramidal bulgular	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)
Hipertonisite	0 (0)	0 (0)	2 (12,5)	1 (16,7)	2 (66,7)
Nöromotor gelişme geriliği	0 (0)	1 (20)	7 (43,8)	4 (66,7)	3 (100)
Spastik dipleji	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	3 (100)
Mikrosefali	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)
<b>Otonom sinir sistemi</b>	0 (0)	2 (40,0)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)
Isı düzensizliği	0 (0)	2 (40,0)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)
<b>Gastrointestinal</b>	2 (66,7)	2 (40)	11 (68,8)	2 (33,3)	2 (66,7)
Kusma	1 (33,3)	2 (40)	9 (56,3)	1 (16,7)	0 (0)
Sarılık	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tartı alamama	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Splenomegali	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)
Karaciğer yetmezliği	0 (0)	0 (0)	4 (25)	0 (0)	1 (33,3)
Hepatomegali	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	1 (16,7)	1 (33,3)
PEM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)
<b>Solunum sistemi bulgusu</b>	2 (66,7)	3 (60)	5 (31,3)	1 (16,7)	0 (0)
Solunum yetmezliği	2 (66,7)	3 (60)	5 (31,3)	1 (16,7)	0 (0)
<b>Hematopoetik sistem</b>	0 (0)	1 (20)	2 (12,5)	3 (50)	1 (33,3)
Anemi	0 (0)	1 (20)	2 (12,5)	3 (50)	1 (33,3)

(NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, ASSD: Arjininosüksinat sentetaz akesikliği, ASLD: Arjininosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği, PEM: Protein enerji malnütrisyonu)

OTCD tanısı alan 16 vakanın %93.8'inde (n=15) başvuruda bulgu mevcut idi. OTCD tanılı vakalar cinsiyete göre incelendiğinde ise **kızların** %90.9'unda (n=10), **erkeklerin** ise %100'ünde (n=5) başvuruda bulgu mevcut idi (Tablo 13).

Başvuruda **OTCD tanısı alan tüm vakaların** %81.3'ünde (n=13) santral sinir sistemi bulgusu mevcut idi; sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=7), konvülziyon (n=5) ve ensefalopati (n=4) izlenmişti. **Kızların** %72.7'sinde (n=8) santral sinir sistemi bulgusu mevcut idi; sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=3), konvülziyon (n=3) ve ensefalopati (n=3) izlenmişti. **Erkeklerin** %100'ünde (n=5) santral sinir sistemi bulgusu mevcut idi; sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=4) ve konvülziyon (n=2) izlenmişti (Tablo 13).

Başvuruda **OTCD tanısı alan tüm vakaların** %6.3'ünde (n=13) otonom sinir sistemi bulgusu (ısı düzensizliği) mevcut idi. Otonom sinir sistemi bulgusu (ısı düzensizliği) **kızlarda** hiç izlenmezken **erkeklerin** %20.0'sinde (n=1) izlenmişti (Tablo 13).

Başvuruda **OTCD tanısı alan tüm vakaların** %81.3'ünde (n=13) gastrointestinal sistem bulgusu mevcut idi; sırasıyla kusma (n=9), hepatomegali (n=7) ve proteinden kaçınma (n=4) izlenmişti. **Kızların** %10.9'unda (n=10) gastrointestinal sistem bulgusu mevcut idi; sırasıyla kusma (n=6), hepatomegali (n=6) ve proteinden kaçınma (n=4) izlenmişti. **Erkeklerin** %60.0'ında (n=3) gastrointestinal sistem bulgusu mevcut idi; sırasıyla kusma (n=3) ve hepatomegali (n=1) izlenmişti (Tablo 13).

Başvuruda **OTCD tanısı alan tüm vakaların** %18.8'inde (n=3) solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği) mevcut idi. **Kızların** %9.1'inde (n=1), **erkeklerin** ise %40.0'ında (n=2) solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği) izlenmişti (Tablo 13).

Başvuruda **OTCD tanısı alan tüm vakaların** %6.3'ünde (n=1) hematopoetik sistem bulgusu (anemi) mevcut idi. **Kızların** %9.1'inde (n=1) hematopoetik sistem bulgusu (anemi) izlenmişti. **Erkeklerde** ise hematopoetik sistem bulgusu izlenmemiştir (Tablo 13).

**Tablo 13.** Başvuruda OTCD Vakalarında Görülen Bulguların Sistemlere ve Cinsiyete Göre Sıralaması

Başvuru bulguları	OTCD		
	Toplam (n=16) n (%)	Kız (n=11) n (%)	Erkek (n=5) n (%)
<b>Başvuruda bulgu</b>	15 (93,8)	10 (90,9)	5 (100)
<b>Santral sinir sistemi</b>	13 (81,3)	8 (72,7)	5 (100)
Nöromotor gelişme geriliği	7 (43,8)	3 (27,3)	4 (80)
Konvülziyon	5 (31,3)	3 (27,3)	2 (40)
Ensefalopati	4 (25,0)	3 (27,3)	1 (20)
Epizodik konfüzyon	3 (18,8)	2 (18,2)	1 (20)
Psikoz	3 (18,8)	2 (18,2)	1 (20)
Hipotonisite	3 (18,8)	2 (18,2)	1 (20)
Ataksi	1 (6,3)	1 (9,1)	0 (0)
Ekstrapiramidal bulgular	1 (6,3)	1 (9,1)	0 (0)
Hipertonisite	1 (6,3)	0 (0)	1 (20)
Koma	1 (6,3)	0 (0)	1 (20)
Spastik dipleji	1 (6,3)	0 (0)	1 (20)
Mikrosefali	1 (6,3)	1 (9,1)	0 (0)
<b>Otonom sinir sistemi</b>	1 (6,3)	0 (0)	1 (20)
Isı düzensizliği	1 (6,3)	0 (0)	1 (20)
<b>Gastrointestinal</b>	13 (81,3)	10 (90,9)	3 (60)
Kusma	9 (56,3)	6 (54,5)	3 (60)
Hepatomegali	7 (43,8)	6 (54,5)	1 (20)
Proteinden kaçınma	4 (25)	4 (36,4)	0 (0)
Splenomegali	1 (6,3)	1 (9,1)	0 (0)
Karaciğer yetmezliği	1 (6,3)	1 (9,1)	0 (0)
Hepatosteatoz	1 (6,3)	1 (9,1)	0 (0)
<b>Solunum sistemi bulgusu</b>	3 (18,8)	1 (9,1)	2 (40)
Solunum yetmezliği	3 (18,8)	1 (9,1)	2 (40)
<b>Hematopoetik sistem</b>	1 (6,3)	1 (9,1)	0 (0)
Anemi	1 (6,3)	1 (9,1)	0 (0)

(OTCD: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği).

***UCD' de sadece izlemde görülen bulgular incelendi (şekil 12) (tablo 14-16):***

**Santral sinir sistemi bulgusu** tüm vakaların %71.4'ünde (n=35) mevcut idi; sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=28), konvülziyon (n=15), ensefalopati (n=11) ve hipotonisite (n=7) izlenmişti (Şekil 13). **Kızların** %66.7'sinde (n=20) santral sinir sistemi bulguları mevcut idi; sırasıyla en çok nöromotor gelişme geriliği (n=14), konvülziyon (n=9),

ensefalopati (n=7) ve epizodik konfüzyon (n=3) izlenmişti. **Erkeklerin** %78.9'unda (n=15) santral sinir sistemi bulguları mevcut idi; sırasıyla en çok nöromotor gelişme geriliği (n=14), konvülziyon (n=6), hipertonisite (n=5) ve ensefalopati (n=4) izlenmişti.

**Otonom sinir sistemi bulgusu (ısı düzensizliği)** tüm vakaların %2.0'sinde (n=1) mevcut idi (Şekil 13). **Kızların** %3.3'ünde (n=1) otonom sinir sistemi bulgusu izlenirken, **erkeklerde** hiç izlenmemişti.

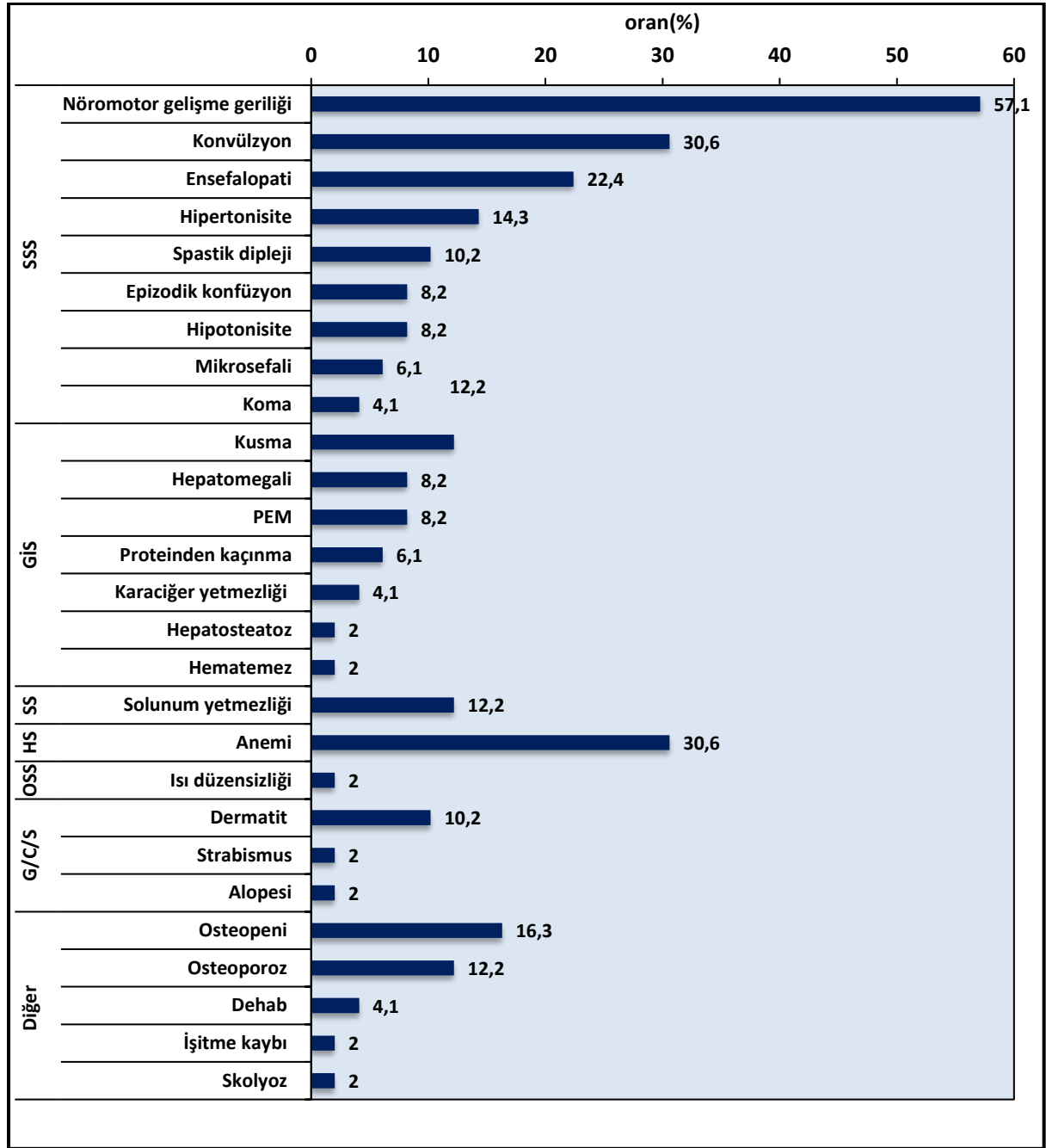
**Gastrointestinal sistem bulguları** tüm vakaların %34.7'sinde (n=17) mevcut idi; sırasıyla kusma (n=6), hepatomegali (n=4), PEM (n=4) ve proteinden kaçınma (n=3) izlenmişti (Şekil 13). **Kızların** %36.7'sinde (n=11) gastrointestinal sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla hepatomegali (n=4) ve proteinden kaçınma (n=3) izlenmişti. **Erkeklerin** %31.6'sında (n=6) gastrointestinal sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla kusma (n=4) ve PEM (n=2) izlenmişti.

**Solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği)** tüm vakaların %12.2'sinde (n=6) mevcut idi (Şekil 13). **Kızların** %10.0'unda, **erkeklerin** ise %15.8'inde (n=3) solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği) izlenmişti.

**Hematopoetik sistem bulgusu (anemi)** tüm vakaların %30.6'sında (n=15) mevcut idi (Şekil 13). **Kızların** %36.7'sinde (n=11), **erkeklerin** ise %21.1'inde (n=4) hematopoetik sistem bulgusu (anemi) izlenmişti.

**Göz-cilt-saç bulguları** tüm vakaların %12.2'sinde (n=6) mevcut idi; sırasıyla en çok dermatit (n=5), strabismus (n=1) ve alopesi (n=1) izlenmişti (Şekil 13). **Kızların** %20.0'sinde (n=6) göz-cilt-saç bulguları mevcut idi; sırasıyla en çok dermatit (n=5), strabismus (n=1) ve alopesi (n=1) izlenmişti. **Erkeklerde** ise göz-cilt-saç bulgusu izlenmemişti.

**Diğer sistem bulguları** tüm vakaların %34.7'sinde (n=17) mevcut idi; sırasıyla en çok osteopeni (n=8) ve osteoporoz (n=6) izlenmişti (Şekil 13). **Kızların** %40.0'ında (n=12) diğer sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla en çok osteopeni (n=6) ve osteoporoz (n=4) izlenmişti. **Erkeklerin** %26.3'ünde (n=5) diğer sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla en çok osteopeni (n=2) ve osteoporoz (n=2) izlenmişti.



**Şekil 12.** İzlemdeki Bulguların Sistemlere Göre Dağılımı (PEM: Protein Enerji Malnütrisyonu, DEHAB: Dikkat eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu)

İzlemde izlenen bulguların tanılara göre dağılımı incelendiğinde **NAGSD tanısı** alan vakaların %100'ünde (n=3) santral sinir sistemi bulguları mevcut idi; sırasıyla konvülzyon (n=2) ve mikrosefali (n=2) izlenmişti. **CPSD tanısı** alan vakaların %80.0'inde (n=4) santral sinir sistemi bulguları mevcut idi; sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=3) ve ensefalopati (n=3) izlenmişti. **ASDD tanısı** alan vakaların %62.5'inde (n=10) santral sinir sistemi bulguları mevcut idi; sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=9) ve konvülzyon (n=5) izlenmişti. **ASLD tanısı** alan vakaların %100'ünde (n=6) santral sinir sistemi bulguları mevcut idi;

sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=6) ve konvülziyon (n=3) izlenmişti. **ARGD tanısı** alan vakaların %100'ünde (n=3) santral sinir sistemi bulguları mevcut idi; sırasıyla spastik dipleji (n=3), nöromotor gelişme geriliği (n=2), ensefalopati (n=2) ve konvülziyon (n=2) izlenmişti (Tablo 14).

İzlemde otonom sinir sistemi bulgusu sadece **CPSD tanısı** alan vakaların %20.0'inde (n=1) mevcut iken diğer gruplarda izlenmemiştir (Tablo 14).

İzlemde gastrointestinal sistem bulgusu **NAGSD tanısı** alan vakaların %33.3'ünde (n=1) mevcut idi, sadece bir vakada kusma izlenmişti; **CPSD tanısı** alan vakaların %40.0'ında (n=2) mevcut idi; bir vakada kusma, bir vakada hematemez izlenmişti. **ASSD tanısı** alan vakaların %31.3'ünde (n=5) gastrointestinal sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla kusma (n=4), hepatomegali (n=1) ve PEM (n=1) izlenmişti. **ASLD tanısı** alan vakaların %16.7'sinde (n=1) gastrointestinal sistem bulguları mevcut idi; sadece bir vakada hepatomegali ve PEM izlenmişti. **ARGD tanısı** alan vakaların %100'ünde (n=3) gastrointestinal sistem bulguları mevcut idi; bir vakada karaciğer yetmezliği, bir vakada hepatosteatoz ve bir vakada PEM izlenmişti (Tablo 14).

İzlemde **CPSD tanısı** alan vakaların %40.0'ında (n=2), **ASLD tanısı** alan vakaların %16.7'sinde (n=1) solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği) mevcut idi. Diğer tanı gruplarında solunum sistemi bulgusu izlenmemiştir (Tablo 14).

İzlemde **CPSD tanısı** alan vakaların %80.0'ininde (n=4), **ASSD tanısı** alan vakaların %25.0'inde (n=4), **ASLD tanısı** alan vakaların %50.0'sinde (n=3) ve **ARGD tanısı** alan vakaların %33.3'ünde (n=1) hematopoetik sistem bulgusu (anemi) mevcut idi. **NAGSD tanısı** alan vakalarda ise hematopoetik sistem bulgusu izlenmemiştir (Tablo 14).

İzlemde **ASSD tanısı** alan vakaların %12.5'inde (n=2) göz-cilt-saç bulguları mevcut idi; bir vakada strabismus, bir vakada dermatit izlenmişti. **ASLD tanısı** alan vakaların %50.0'sinde (n=3) göz-cilt-saç bulguları mevcut idi; sırasıyla en çok dermatit (n=3) ve alopesi (n=1) izlenmişti. **ARGD tanısı** alan vakaların %33.3'ünde (n=1) göz-cilt-saç bulguları mevcut idi; sadece bir vakada dermatit izlenmişti. **NAGSD ve CPSD tanısı** alan vakalarda ise göz-cilt-saç bulgusu izlenmemiştir (Tablo 14).

İzlemde **CPSD tanısı** alan vakaların %40.0'ında (n=2) diğer sistem bulguları mevcut idi; bir vakada osteopeni, bir vakada osteoporoz izlenmişti. **ASSD tanısı** alan vakaların %31.3'ünde (n=5) diğer sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla osteoporoz (n=2) ve DEHAB



(n=2) izlenmişti. **ASLD tanısı** alan vakaların %16.7'sinde (n=1) diğer sistem bulguları mevcut idi; sadece bir vakada osteopeni izlenmişti. **ARGD tanısı** alan vakaların %100'ünde (n=3) diğer sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla osteopeni (n=2) ve osteoporoz (n=1) izlenmişti. **NAGSD tanısı** alan vakalarda diğer sistem bulguları izlenmemiştir (Tablo 14).

**Tablo 14.** İzlemdaki Bulguların Sistemlere ve Tanılara Göre Dağılımı

İzlem bulguları	Tanılar				
	NAGSD	CPSD	ASSD	ASLD	ARGD
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Santral sinir sistemi</b>	3 (100)	4 (80)	10 (62,5)	6 (100)	3 (100)
Konvülsiyon	2 (66,7)	2 (40)	5 (31,3)	3 (50)	2 (66,7)
Mikrosefali	2 (66,7)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)
Ensefalopati	1 (33,3)	3 (60)	1 (6,3)	1 (16,7)	2 (66,7)
Nöromotor gelişme geriliği	1 (33,3)	3 (60)	9 (56,3)	6 (100)	2 (66,7)
Hipotonisite	1 (33,3)	2 (40)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)
Hipertonisite	1 (33,3)	0 (0)	2 (12,5)	2 (33,3)	1 (33,3)
Koma	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Epizodik konfüzyon	0 (0)	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	0 (0)
Spastik dipleji	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	3 (100)
<b>Otonom sinir sistemi</b>	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Isı düzensizliği	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Gastrointestinal</b>	1 (33,3)	2 (40)	5 (31,3)	1 (16,7)	3 (100)
Kusma	1 (33,3)	1 (20)	4 (25)	0 (0)	0 (0)
Proteinden kaçınma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatomegali	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	1 (16,7)	0 (0)
Karaciğer yetmezliği	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)
Hepatosteatoz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)
PEM	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	1 (16,7)	1 (33,3)
Hematemez	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Solunum sistemi bulgusu</b>	0 (0)	2 (40)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)
Solunum yetmezliği	0 (0)	2 (40)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)
<b>Hematopoetik sistem</b>	0 (0)	4 (80)	4 (25)	3 (50)	1 (33,3)
Anemi	0 (0)	4 (80)	4 (25)	3 (50)	0 (0)
<b>Göz-cilt-saç</b>	0 (0)	0 (0)	2 (12,5)	3 (50)	1 (33,3)
Strabismus	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)
Dermatit	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	3 (50)	1 (33,3)
Alopesi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)
<b>Diğer</b>	0 (0)	2 (40)	5 (31,3)	1 (16,7)	3 (100)
Osteopeni	0 (0)	1 (20)	1 (6,3)	1 (16,7)	2 (66,7)
Osteoporoz	0 (0)	1 (20)	2 (12,5)	0 (0)	1 (33,3)
DEHAB	0 (0)	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	0 (0)
İşitme kaybı	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)

(NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, ASSD: Arjininosüksinat sentetaz eksikliği, ASLD: Arjininosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği, PEM: Protein enerji malnütrasyonu, DEHAB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu).

İzlemde, **OTCD tanısı alan vakaların** %56.3'ünde (n=9) santral sinir sistemi bulgusu mevcut idi; sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=7), ensefalopati (n=3) ve epizodik konfüzyon (n=2) izlenmişti. **Kızların** %45.5'inde (n=5) santral sinir sistemi bulgusu mevcut idi; sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=3), ensefalopati (n=3) ve epizodik konfüzyon (n=2) izlenmişti. **Erkeklerin** %80.0'inde (n=4) santral sinir sistemi bulgusu mevcut idi; sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=4), konvülziyon (n=1), hipertonisite (n=1) ve spastik dipleji (n=1) izlenmişti (Tablo 15).

İzlemde, **OTCD tanısı alan vakaların** hiçbirinde otonom sinir sistemi bulgusu izlenmemiştir (Tablo 15).

İzlemde, **OTCD tanısı alan vakaların** %31.3'ünde (n=5) gastrointestinal sistem bulgusu mevcut idi; sırasıyla proteinden kaçınma (n=3), hepatomegali (n=2), karaciğer yetmezliği (n=1) ve PEM (n=1) izlenmişti. **Kızların** %36.4'ünde (n=4) gastrointestinal sistem bulgusu mevcut idi; sırasıyla en çok proteinden kaçınma (n=3), hepatomegali (n=2) ve karaciğer yetmezliği (n=1) izlenmişti. **Erkeklerin** %20.0'sinde (n=1) gastrointestinal sistem bulgusu mevcut idi; sadece bir vakada PEM izlenmişti (Tablo 15).

İzlemde, **OTCD tanısı alan vakaların** %18.8'inde (n=3) solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği) mevcut idi; **kızların** %9.1'inde (n=1), **erkeklerin** %40.0'inde (n=2) izlenmişti (Tablo 15).

İzlemde, **OTCD tanısı alan vakaların** %18.8'inde (n=3) hematopoetik sistem bulgusu (anemi) mevcut idi. **Kızların** %27.3'ünde (n=31) hematopoetik sistem bulgusu (anemi) izlenirken, **erkeklerde** izlenmemiştir (Tablo 15).

İzlemde, **OTCD tanısı alan vakaların** %37.5'inde (n=6) diğer sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla osteopeni (n=3), osteoporoz (n=2) ve skolyoz (n=1) izlenmişti. **Kızların** %54.5'inde (n=6) diğer sistem bulguları mevcut idi; sırasıyla osteopeni (n=3), osteoporoz (n=2) ve skolyoz (n=1) izlenmişti. **Erkeklerde** ise diğer sistem bulguları izlenmemiştir (Tablo 15).

**Tablo 15.** İzlemede OTCD Vakalarında Görülen Bulguların Sistemlere ve Cinsiyete Göre Sıralaması

Takip bulguları	OTCD		
	Toplam (n=16)	Kız (n=11)	Erkek (n=5)
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Santral sinir sistemi</b>	9 (56,3)	5 (45,5)	4 (80)
Nöromotor gelişme geriliği	7 (43,8)	3 (27,3)	4 (80)
Ensefalopati	3 (18,8)	3 (27,3)	0 (0)
Epizodik konfüzyon	2 (12,5)	2 (18,2)	0 (0)
Koma	1 (6,3)	1 (9,1)	0 (0)
Konvülsiyon	1 (6,3)	0 (0)	1 (20)
Hipertonisite	1 (6,3)	0 (0)	1 (20)
Spastik dipleji	1 (6,3)	0 (0)	1 (20)
<b>Gastrointestinal</b>	5 (31,3)	4 (36,4)	1 (20)
Proteinden kaçınma	3 (18,8)	3 (27,3)	0 (0)
Hepatomegali	2 (12,5)	2 (18,2)	0 (0)
Karaciğer yetmezliği	1 (6,3)	1 (9,1)	0 (0)
PEM	1 (6,3)	0 (0)	1 (20)
<b>Solunum sistemi bulgusu</b>	3 (18,8)	1 (9,1)	2 (40)
Solunum yetmezliği	3 (18,8)	1 (9,1)	2 (40)
<b>Hematopoetik sistem</b>	3 (18,8)	3 (27,3)	0 (0)
Anemi	3 (18,8)	3 (27,3)	0 (0)
<b>Diğer</b>	6 (37,5)	6 (54,5)	0 (0)
Osteopeni	3 (18,8)	3 (27,3)	0 (0)
Osteoporoz	2 (12,5)	2 (18,2)	0 (0)
Skolyoz	1 (6,3)	1 (9,1)	0 (0)

(OTCD: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, PEM: Protein enerji malnütrisyonu)

**Tablo 16.** Başvuru ve İzlem Bulgularının Sistemlere ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı

	Başvuru			İzlem		
	Toplam	Kız	Erkek	Toplam	Kız	Erkek
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Santral sinir sistemi</b>	40 (81,6)	23 (76,7)	17 (89,5)	35 (71,4)	20 (66,7)	15 (78,9)
Nöromotor gelişme geriliği	22 (44,9)	12 (40,0)	10 (52,6)	28 (57,1)	14 (46,7)	14 (73,7)
Ensefalopati	18 (36,7)	11 (36,7)	7 (36,8)	11 (22,4)	7 (23,3)	4 (21,1)
Konvülsiyon	18 (36,7)	10 (33,3)	8 (42,1)	15 (30,6)	9 (30)	6 (31,6)
Hipotonisite	13 (26,5)	7 (23,3)	6 (31,6)	4 (8,2)	2 (6,7)	2 (10,5)
Epizodik konfüzyon	6 (12,2)	4 (13,3)	2 (10,5)	4 (8,2)	3 (10)	1 (5,3)
Koma	6 (12,2)	4 (13,3)	2 (10,5)	2 (4,1)	2 (6,7)	0 (0)
Psikoz	6 (12,2)	5 (16,7)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipertonisite	6 (12,2)	2 (6,7)	4 (21,1)	7 (14,3)	2 (6,7)	5 (26,3)
Spastik dipleji	5 (10,2)	2 (6,7)	3 (15,8)	5 (10,2)	2 (6,7)	3 (15,8)
Ataksi	2 (4,1)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ekstrapiramidal bulgular	2 (4,1)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mikrosefali	2 (4,1)	2 (6,7)	0 (0)	3 (6,1)	1 (3,3)	2 (10,5)
<b>Otonom sinir sistemi</b>	4 (8,2)	2 (6,7)	2 (10,5)	1 (2,0)	1 (3,3)	0 (0)
Isı düzensizliği	4 (8,2)	2 (6,7)	2 (10,5)	1 (2,0)	1 (3,3)	0 (0)
<b>Gastrointestinal</b>	32 (65,3)	21 (70)	11 (57,9)	17 (34,7)	11 (36,7)	6 (31,6)
Kusma	22 (44,9)	13 (43,3)	9 (47,4)	6 (12,2)	2 (6,7)	4 (21,1)
Hepatomegali	10 (20,4)	8 (26,7)	2 (10,5)	4 (8,2)	4 (13,3)	0 (0)
Karaciğer yetmezliği	6 (12,2)	5 (16,7)	1 (5,3)	2 (4,1)	2 (6,7)	0 (0)
Proteinden kaçınma	4 (8,2)	4 (13,3)	0 (0)	3 (6,1)	3 (10)	0 (0)
Splenomegali	2 (4,1)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatosteatoz	1 (2)	1 (3,3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (5,3)
Sarılık	1 (2)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PEM	1 (2)	1 (3,3)	0 (0)	4 (8,2)	2 (6,7)	2 (10,5)
Tartı alamama	1 (2)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hematemez	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (3,3)	0 (0)

<b>Solunum sistemi</b>	14 (28,6)	<b>7 (23,3)</b>	<b>7 (36,8)</b>	6 (12,2)	3 (10,0)	3 (15,8)
Solunum yetmezliği	14 (28,6)	7 (23,3)	7 (36,8)	6 (12,2)	3 (10,0)	3 (15,8)
<b>Hematopoetik sistem</b>	8 (16,3)	6 (20,0)	2 (10,5)	15 (30,6)	<b>11 (36,7)</b>	<b>4 (21,1)</b>
Anemi	8 (16,3)	6 (20,0)	2 (10,5)	15 (30,6)	11 (36,7)	4 (21,1)
<b>Göz-cilt-saç</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (12,2)	6 (20,0)	0 (0)
Strabismus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)	1 (3,3)	0 (0)
Dermatit	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (10,2)	5 (16,7)	0 (0)
Alopesi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)	1 (3,3)	0 (0)
<b>Diğer</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (34,7)	12 (40,0)	5 (26,3)
Osteopeni	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (16,3)	6 (20,0)	2 (10,5)
Osteoporoz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (12,2)	4 (13,3)	2 (10,5)
DEHAB	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4,1)	1 (3,3)	1 (5,3)
İşitme kaybı	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (3,3)	0 (0)
Skolyoz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (3,3)	0 (0)

(PEM: Protein enerji malnütrisyonu, DEHAB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu)

Başvurudaki bulgular ilk bulgu yaşına göre sınıflandırıldığında **ilk bulgu yaşı 0-1 ay arası** olan vakaların %84.2'sinin (n=16) başvuruda bulgusu mevcut idi. Santral sinir sisteminde sırasıyla ensefalopati (n=10), konvülsiyon (n=9) ve hipotonisite (n=8) izlenmişti. Vakaların %63.2'sinde (n=12) gastrointestinal sistem bulgusu mevcut idi; sırasıyla kusma (n=9) ve hepatomegali (n=2) izlenmişti. Vakaların %21.1'inde (n=4) otonom sinir sistemi bulgusu (ısı düzensizliği), %52.6'sında (n=10) solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği) ve %15.8'inde (n=3) hematopoetik sistem bulgusu (anemi) izlenmişti (Tablo 17).

İlk bulgu yaşı **1-12 ay arası** olan vakaların %76.9'unun (n=10) başvuruda bulgusu mevcut idi. Santral sinir sisteminde sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=8), hipotonisite (n=4) ve konvülsiyon (n=4); gastrointestinal sistemde sırasıyla kusma (n=6) ve hepatomegali (n=4) izlenmişti. Vakaların %15.4'ünde (n=2) solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği) ve %23.1'inde (n=3) hematopoetik sistem bulgusu (anemi) izlenmişti (Tablo 17).

İlk bulgu yaşı **1-3 yaş arası** olan vakaların %100'ünde (n=9) başvuruda bulgu mevcut idi. Santral sinir sisteminde sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=5), konvülsiyon (n=4) ve

ensefalopati (n=3); gastrointestinal sistemde sırasıyla kusma (n=4) ve hepatomegali (n=4) izlenmişti. Vakaların %11.1'inde (n=1) solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği) ve %11.1'inde (n=1) hematopoetik sistem bulgusu (anemi) izlenmişti (Tablo 17).

İlk bulgu yaşı **4-5 yaş arası** olan sadece bir vaka vardı ve bu vakada başvuruda bulgu mevcut idi. Bu vakada santral sinir sistemi bulgularından ensefalopati, koma, konvülziyon ve nöromotor gelişme geriliği; gastrointestinal sistem bulgularından ise sadece kusma izlenmişti (Tablo 17).

İlk bulgu yaşı **kızlarda 6-10 yaş, erkeklerde 6-12 yaş arası** olan vakaların %100'ünde (n=3) başvuruda bulgu mevcut idi. Santral sinir sisteminde sırasıyla nöromotor gelişme geriliği (n=3), spastik dipleji (n=1), hipertonisite (n=1), ataksi (n=1), psikoz (n=1) ve ensefalopati (n=1) ; gastrointestinal sistemde sırasıyla proteinden kaçınma (n=1), karaciğer yetmezliği (n=1) ve hepatosteatoz (n=1) izlenmişti. Hematopoetik sistem bulgusu (anemi) vakaların %33.3'ünde (n=1) izlenmişti (Tablo 17).

Puberte döneminde (kızlarda 10-16 yaş, erkeklerde 12-18 yaş arası) hiç başvuru olmamıştı.

İlk bulgu yaşı **kızlarda 16 yaş, erkeklerde 18 yaş üzeri** olan vakaların %100'ünde (n=4) başvuruda bulgu mevcut idi. Santral sinir sisteminde sırasıyla ensefalopati (n=3) ve psikoz (n=3); gastrointestinal sistemde sırasıyla proteinden kaçınma (n=2), karaciğer yetmezliği (n=2) ve kusma (n=2) izlenmişti. Solunum sistemi bulgusu (solunum yetmezliği) vakaların %25.0'inde (n=1) izlenmişti (Tablo 17).

**Tablo 17.** Başvuru Bulgularının Sistemlere ve İlk Bulgu Yaşlarına Göre Dağılımı

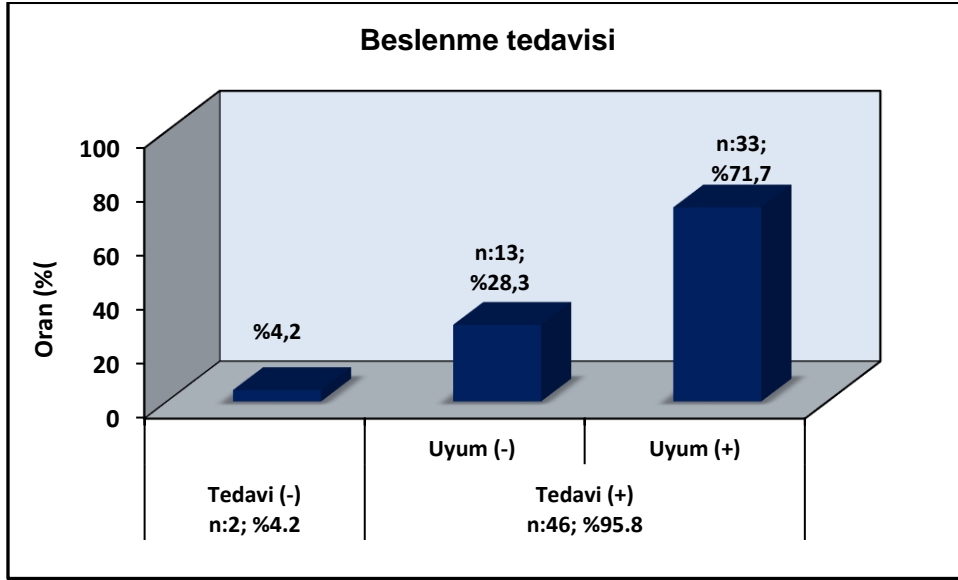
Başvuru bulguları	İlk bulgu yaşı					
	0-1 ay	1-12 ay	1-3 yaş	4-5 yaş	K:6-10yaş E:6-12yaş	K>16yaş E>18yaş
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Başvuruda bulgu</b>	16 (84,2)	10 (76,9)	9 (100)	1 (100)	3 (100)	4 (100)
<b>Santral sinir sistemi</b>	16 (84,2)	8 (61,5)	9 (100)	1 (100)	3 (100)	3 (75)
Ensefalopati	10 (52,6)	0 (0)	3 (33,3)	1 (100)	1 (33,3)	3 (75)
Konvülziyon	9 (47,4)	4 (30,8)	4 (44,4)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Hipotonisite	8 (42,1)	4 (30,8)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nöromotor gelişme geriliği	5 (26,3)	8 (61,5)	5 (55,6)	1 (100)	3 (100)	0 (0)
Koma	4 (21,1)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (25)
Hipertonisite	3 (15,8)	1 (7,7)	1 (11,1)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Epizodik konfüzyon	2 (10,5)	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)	0 (0)	2 (50)
Psikoz	1 (5,3)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (33,3)	3 (75)
Spastik dipleji	1 (5,3)	1 (7,7)	2 (22,2)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Mikrosefali	1 (5,3)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ataksi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	1 (25)
Ekstrapiramidal bulgular	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50)
<b>Otonom sinir sistemi</b>	4 (21,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Isı düzensizliği	4 (21,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Gastrointestinal</b>	12 (63,2)	6 (46,2)	7 (77,8)	1 (100)	2 (66,7)	4 (100)
Kusma	9 (47,4)	6 (46,2)	4 (44,4)	1 (100)	0 (0)	2 (50)
Hepatomegali	2 (10,5)	4 (30,8)	4 (44,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Splenomegali	1 (5,3)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Karaciğer yetmezliği	1 (5,3)	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)	1 (33,3)	2 (50)
Sarılık	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tartı alamama	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Proteinden kaçınma	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (33,3)	2 (50)
Hepatosteatoz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
PEM	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Solunum sistemi bulgusu</b>	10 (52,6)	2 (15,4)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (25)
Solunum yetmezliği	10 (52,6)	2 (15,4)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (25)
<b>Hematopoetik sistem</b>	3 (15,8)	3 (23,1)	1 (11,1)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Anemi	3 (15,8)	3 (23,1)	1 (11,1)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)

(K: Kız, E: Erkek, PEM: Protein enerji malnütrisyonu)

Esansiyel amino asit eksikliği vakaların %46.9'unda (n=23) izlenmişti. KR MRG-TFUSG'de patolojik bulgu vakaların %59.3'ünde (n=16) izlenirken, Denver Gelişimsel Tarama Testi II - WISC-R testlerinde anormal sonuç vakaların %63.6'sında (n=21), EEG' de patolojik dalga vakaların %29.8'inde (n=14) izlenmişti. KMD ölçümleri değerlendirildiğinde

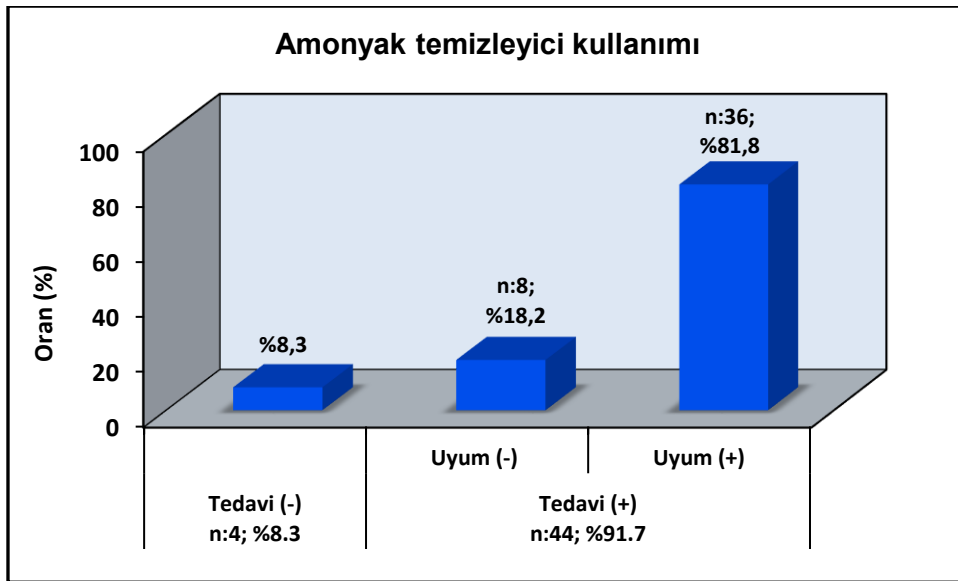
vakaların %28.6'sının (n=6) Z skoru normal, %47.6'sının (n=10) Z skoru -1 ile -2,5 arasında, %23.8'inin (n=5) Z skoru -2,5 ve altında izlenmişti.

Vakalarda beslenme tedavisi alma oranı %95.8 (n=46) idi; %4.2'si (n=2) beslenme tedavisi almamaktaydı. Beslenme tedavisine uyum %71.7 (n=33) iken uyumsuz olanların oranı %28.3 (n=13) idi. (Şekil 13) (Tablo 18).



Şekil 13. Beslenme Tedavisi ve Tedaviye Uyum Dağılımı

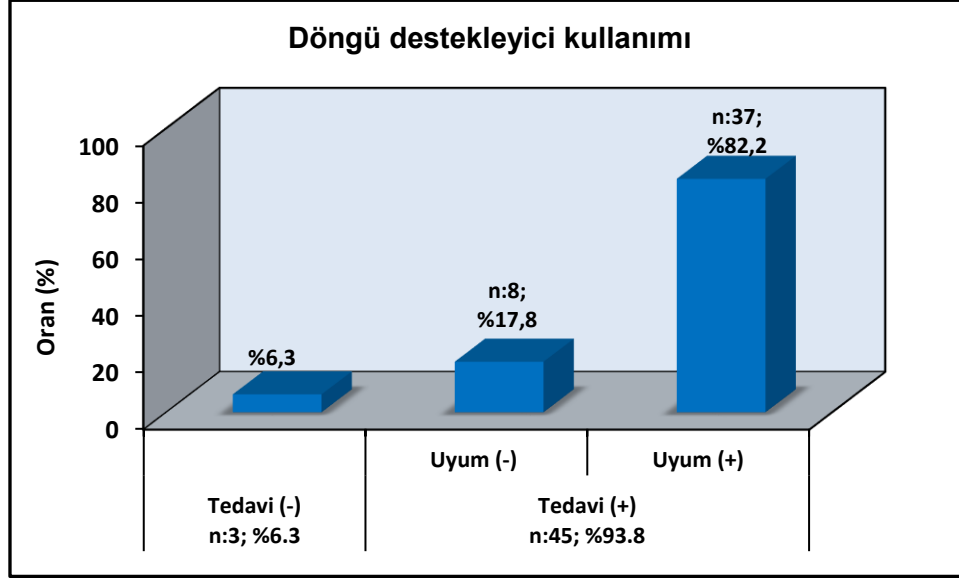
Vakalarda amonyak temizleyici kullanım oranı %91.7 (n=44) idi; %8.3'ü (n=4) amonyak temizleyici kullanmamaktaydı. Amonyak temizleyici kullanımında uyum %81.8 (n=36) iken uyumsuz olanların oranı %18.2 (n=8) idi (Şekil 14) (Tablo 18).



Şekil 14. Amonyak Temizleyici Kullanımı ve Kullanıma Uyum Dağılımı



Vakalarda döngü destekleyici kullanım oranı %93.8 (n=45) idi, %6.3'ü (n=3) döngü destekleyici kullanmamaktaydı. Döngü destekleyici kullanımında uyum %82.2 (n=37) iken uyumsuz olanların oranı %17.8 (n=8) idi (Şekil 15) (Tablo 18).



Şekil 15. Döngü Destekleyici Kullanımı ve Kullanıma Uyum Dağılımı

Tablo 18. Beslenme Tedavisi, Amonyak Temizleyici ve Döngü Destekleyici Kullanım Oranlarının Dağılımı

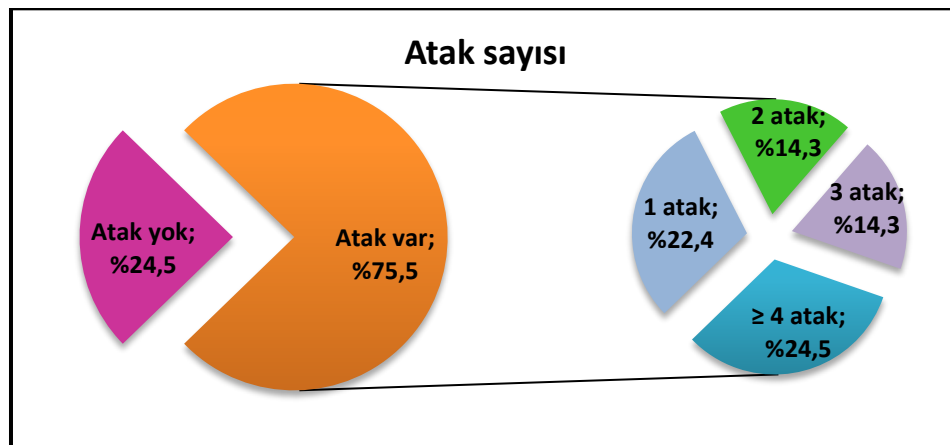
		n	%
<b>Beslenme tedavisi (n=48)</b>	<b>Var</b>	46	95,8
	<b>Yok</b>	2	4,2
<b>Beslenme tedavisine uyum (n=46)</b>	<b>Var</b>	33	71,7
	<b>Yok</b>	13	28,3
<b>Amonyak temizleyici kullanımı (n=48)</b>	<b>Var</b>	44	91,7
	<b>Yok</b>	4	8,3
<b>Amonyak temizleyici kullanımına uyum (n=44)</b>	<b>Var</b>	36	81,8
	<b>Yok</b>	8	18,2
<b>Döngü destekleyici kullanımı (n=48)</b>	<b>Var</b>	45	93,8
	<b>Yok</b>	3	6,3
<b>Döngü destekleyici kullanımına uyum (n=45)</b>	<b>Var</b>	37	82,2
	<b>Yok</b>	8	17,8

Çalışmaya katılan vakalarda atak geçirme oranı %75.5 (n=37) iken %24.5'i (n=12) hiç atak geçirmemişti. Atak geçiren vakaların atak sayısı ortalama  $3.11 \pm 2.29$ , medyan 3, dağılım: (1 -11) idi. Atak sayısı değerlendirildiğinde vakaların %29.7'sinin (n=11) bir kez, %18.9'unun (n=7) iki kez, %18.9'unun (n=7) üç kez, %32.4'ünün (n=12) ise dört ve üzeri atak geçirdiği görüldü (Tablo 19) (Şekil 17).

Çalışmaya katılan vakaların yıllık ortalama atak sayıları hesaplandığında ise ortalama  $0.71 \pm 1.21$ , medyan 0.28, dağılım: (0.01- 6) olarak saptanmıştır (Tablo 19) (Şekil 16).

**Tablo 19.** Atak Sayısı ve Yıllık Ortalama Atak Sayısı Dağılımı

<i>Atak sayısı ve yıllık atak sayısı</i>		<i>n (%)</i>
<b>Atak geçirme</b>	<b>Yok</b>	12 (24,5)
	<b>Var</b>	37 (75,5)
<i>Dağılım (Medyan)</i>		1-11 (3)
<i>Ort±Ss</i>		3,11±2,29
<b>İzlem boyunca geçirilen atak sayısı (n=37)</b>	<b>1 atak</b>	11 (29,7)
	<b>2 atak</b>	7 (18,9)
	<b>3 atak</b>	7 (18,9)
	<b>≥ 4 atak</b>	12 (32,4)
	<i>Dağılım (Medyan)</i>	0,01-6(0,28)
<b>Yıllık ortalama atak sayısı (n=37)</b>	<i>Ort±Ss</i>	0,71±1,21



**Şekil 16.** Atak Sayısı Dağılımı

Tanılara göre atak geçirme durumları incelendiğinde sırasıyla NAGSD tanılı vakaların %100'ü (n=3), CPSD tanılı vakaların %100'ü (n=5), OTCD tanılı vakaların %62.5'i (n=10),

ASSD tanılı vakaların %75.0'i (n=12), ASLD tanılı vakaların %66.7'si (n=4) ve ARGD tanılı vakaların %100'ü (n=3) atak geçirirken; OTCD tanılı vakaların %37.5'i (n=6), ASSD tanılı vakaların %25.0'i (n=4) ve ASLD tanılı vakaların %33.3'ü (n=2) hiç atak geçirmemişti (Tablo 20)

**Atak geçirme durumunun cinsiyet ve tanılara göre dağılımı incelendiğinde kızlarda;** NAGSD tanılı vakaların %100'ü (n=1), CPSD tanılı vakaların %100'ü (n=2), OTCD tanılı vakaların %54.5'i (n=6), ASSD tanılı vakaların %33.3'ü (n=3), ASLD tanılı vakaların %40.0'ı (n=2) ve ARGD tanılı vakaların %100'ü (n=2) atak geçirirken; OTCD tanılı vakaların %45.5'i (n=5), ASSD tanılı vakaların %66.7'si (n=6) ve ASLD tanılı vakaların %60.0'ı (n=3) hiç atak geçirmemişti (Tablo 20).

**Erkeklerde;** NAGSD tanılı vakaların %100'ü (n=2), CPSD tanılı vakaların %100'ü (n=3), OTCD tanılı vakaların %80.0'i (n=4), ASSD tanılı vakaların %85.7'si (n=6), ASLD tanılı vakaların %100'ü (n=1) ve ARGD tanılı vakaların %100'ü (n=1) atak geçirirken; OTCD tanılı vakaların %20.0'si (n=1) ve ASSD tanılı vakaların %14.3'ü (n=1) hiç atak geçirmemişti (Tablo 20).

**Tablo 20.** Tanılara ve Cinsiyetlere Göre Vakaların Atak Geçirme Durumlarının Dağılımı

Tanılar	n (%)	Tüm vakalarda atak geçirme (n=49)		Kızlarda atak geçirme (n=30)		Erkeklerde atak geçirme (n=19)	
		Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>NAGSD</b>	3 (6,1)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
<b>CPSD</b>	5 (10,2)	5 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
<b>OTCD</b>	16 (32,7)	10 (62,5)	6 (37,5)	6 (54,5)	5 (45,5)	4 (80,0)	1 (20,0)
<b>ASSD</b>	16 (32,7)	12 (75,0)	4 (25)	6 (66,7)	3 (33,3)	6 (85,7)	1 (14,3)
<b>ASLD</b>	6 (12,2)	4 (66,7)	2 (33,3)	3 (60,0)	2 (40,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
<b>ARGD</b>	3 (6,1)	3 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
<b>Toplam</b>	<b>49 (100)</b>	<b>37 (75,5)</b>	<b>12 (24,5)</b>	<b>20 (66,7)</b>	<b>10 (33,3)</b>	<b>17 (89,5)</b>	<b>2 (10,5)</b>

(NAGSD: N-asetil glutamat sentaz eksikliği, CPSD: Karbamoilfosfat sentetaz eksikliği, OTCD: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, ASSD: Arjininosüksinat sentetaz eksikliği, ASLD: Arjininosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği).

Atak varlığı ile beslenme, amonyak temizleyici ve döngü destekleyici tedavilere uyum arasındaki ilişki incelendiğinde atak geçiren vakaların %77.7'sinde, atak geçirmeyen vakaların ise %50.0'sinde beslenme tedavisine uyum mevcut idi. Vakaların atak geçirme durumlarına göre beslenme tedavisine uyum oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 21).

Atak geçiren vakaların %86.1'inde, atak geçirmeyenlerin ise %62.5'inde amonyak temizleyicisi kullanımına uyum mevcut idi. Vakaların atak geçirme durumlarına göre amonyak temizleyicisi kullanımına uyum oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 21).

Atak geçiren vakaların %86.1'inde, atak geçirmeyenlerin ise %66.7'sinde döngü destekleyici kullanımına uyum mevcut idi. Vakaların atak geçirme durumlarına göre döngü destekleyici kullanımına uyum oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 21).

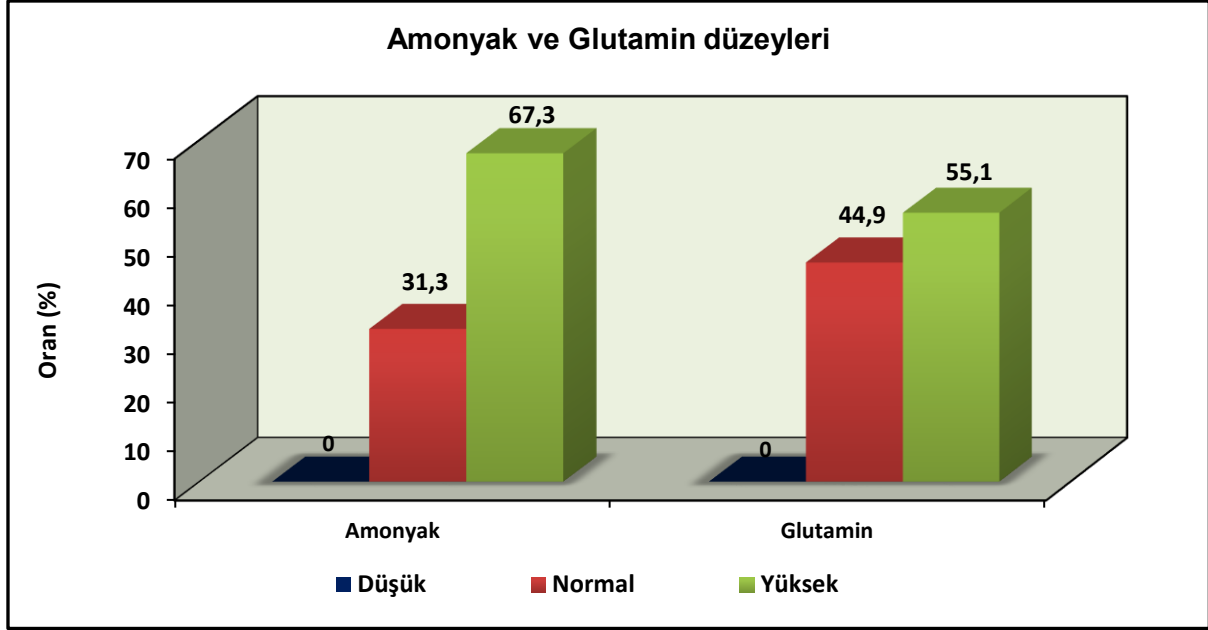
**Tablo 21.** Atak Geçirme Durumuna Göre Beslenme Tedavisine, Amonyak Temizleyici ve Döngü Destekleyici Kullanımına Uyum Durumlarının Değerlendirilmesi

		Atak Geçirme Durumu		Test değeri; $\chi^2$	p
		Evet	Hayır		
		n (%)	n (%)		
<b>Beslenme tedavisine uyum</b>	<b>Var</b>	28 (77,7)	5 (50,0)	2,979	<b><sup>b</sup>0,117</b>
	<b>Yok</b>	8 (22,2)	5 (50,0)		
<b>Amonyak temizleyici kullanımına uyum</b>	<b>Var</b>	31 (86,1)	5 (62,5)	2,453	<b><sup>b</sup>0,145</b>
	<b>Yok</b>	5 (13,9)	3 (37,5)		
<b>Döngü destekleyici kullanımına uyum</b>	<b>Var</b>	31 (86,1)	6 (66,7)	1,862	<b><sup>b</sup>0,326</b>
	<b>Yok</b>	5 (13,9)	3 (33,3)		

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

Ortalama plazma amonyak düzeyleri incelendiğinde; vakaların %31.3'ünün (n=15) düzeyinin normal, %67.3'ünün (n=33) ise yüksek olduğu görüldü (Şekil 17) (Tablo 22).

Ortalama plazma glutamin düzeyleri incelendiğinde; vakaların %44.9'unun (n=22) düzeyinin normal, %55.1'inin (n=27) ise yüksek olduğu görüldü (Şekil 17) (Tablo 22).



**Şekil 17.** Tüm Tedavi Boyunca Gözlenen Ortalama Plazma Amonyak ve Glutamin Düzeyleri Dağılımı

**Tablo 22.** Tüm Vakaların Plazma Amonyak ve Glutamin Düzeylerinin Dağılımı

n=49	Min-Mak	Ort±SD (medyan)	Ortalama düzey		
			Düşük	Normal	Yüksek
<b>NH<sub>3</sub> (µmol/L)</b> (n=48)	3-1803	119,28±98,36 (80)	0 (0)	15 (31,3)	33 (67,3)
<b>Glutamin</b> (n=49)	19-2655	768,47±229,38 (739)	0 (0)	22 (44,9)	27 (55,1)

Ortalama idrar orotik asit düzeyleri incelendiğinde; OTCD tanılı vakaların (n=16) altısının idrar orotik asit düzeyi verisine ulaşamadı; altı vakanın da moleküler yöntem ile OTCD tanısı kesinleştirilmişti. İdrar orotik asit verisine ulaşılan on vakanın %90' ının (n=9) beklendiği gibi orotik asit düzeyi yüksek saptandı. Sadece bir vakada normal değer görüldü; vakanın moleküler yöntem ile tanısı kesinleştirilmişti (Tablo 23).

OTCD dışı 16 vakada idrar orotik asit düzeyi ölçülmüştü. Bu vakaların %68,7' sinin (n=11) düzeyinin normal, %31,2' sinin (n=5) düzeyinin yüksek olduğu görüldü. İdrar orotik düzeyi yüksek olan OTCD dışı vakalar ASSD ve ASLD tanılı idi (Tablo 23).

ASSD tanılı vakaların ortalama plazma sitrülün düzeyleri incelendiğinde; vakaların %100' ünün (n=16) düzeyi yüksek saptandı (Tablo 23).

ARGD tanılı vakaların ortalama plazma arjinin düzeyleri incelendiğinde; vakaların %100' ünün (n=3) düzeyi yüksek saptandı(Tablo 23).

ASLD tanılı vakaların ortalama plazma arjininosüksinik asit düzeyleri incelendiğinde; vakaların %100' ünün (n=6) düzeyi yüksek saptandı (Tablo 23).

**Tablo 23.** İdrar Orotik Asit, Plazma Sitrülün, Arjinin ve Arjininosüksinik Asit Düzeylerinin Dağılımı

	Min-Mak	Ort±SD (medyan)	Ortalama düzey		
			Düşük	Normal	Yüksek
<b>Orotik asit (OTCD) (n=10)</b>	2,20-335	50,92±101,39 (14,9)	0 (0,0)	1 (10,0)	9 (90,0)
<b>Orotik asit (OTCD dışı vakalar) (n=16)</b>	0,25-16,8	4,3±4,2 (2,9)	0 (0,0)	11 (68,7)	5 (31,2)
<b>Sitrülün (ASSD) (n=16)</b>	14-3400	956,43±561,7 (1050)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (100,0)
<b>Arjinin (ARGD) (n=3)</b>	101-670	388,66±44,56 (366)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
<b>Arjininosüksinik asit (ASLD) (n=6)</b>	1,5-1933	407,21±335,7 (303,4) DEĞİŞTİR	0 (0)	0 (0,0)	6 (100,0)

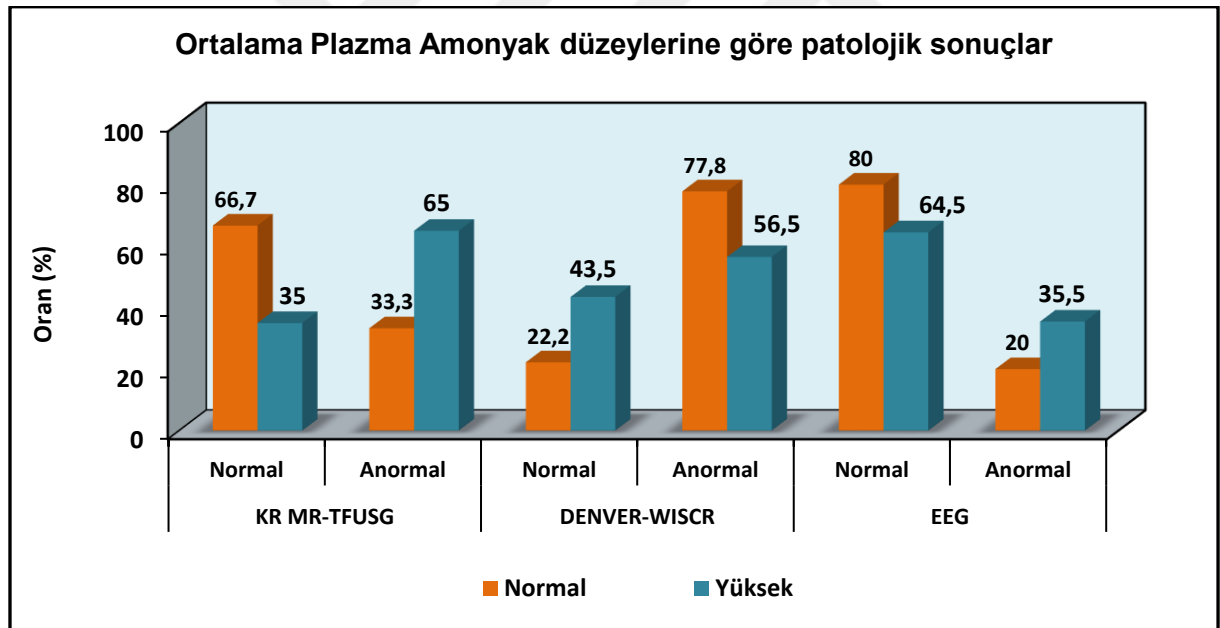
(OTCD: Ornitin transkarbamoilaz eksikliği, ASSD: Arjininosüksinat sentetaz aketikliği, ASLD: Arjininosüksinat liyaz eksikliği, ARGD: Arjinaz eksikliği).

Ortalama plazma amonyak düzeyi ile KR MR-TFUSG' de patolojik bulgu varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde amonyak düzeyi yüksek vakaların %65.0'inde (n=13), amonyak düzeyi normal vakaların ise %33.3'ünde (n=2) KR MR-TFUSG sonucunda patolojik bulgu olduğu görüldü. Plazma amonyak düzeylerine göre vakaların KR MR-TFUSG

sonucunda patolojik bulgu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 18) (Tablo 24).

Ortalama plazma amonyak düzeyi ile Denver Gelişimsel Tarama Testi II-WISC-R testlerinde anormal sonuç varlığı incelendiğinde amonyak düzeyi yüksek vakaların %56.5'inde ( $n=13$ ), amonyak düzeyi normal vakaların ise %77.8'inde ( $n=7$ ) sonuçların anormal olduğu görüldü. Plazma amonyak düzeylerine göre vakaların Denver Gelişimsel Tarama Testi II-WISC-R testlerinde anormal sonuç görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 18) (Tablo 24).

Ortalama plazma amonyak düzeyi ile EEG' de patolojik dalga varlığı incelendiğinde amonyak düzeyi yüksek vakaların %35.5'inde ( $n=11$ ), amonyak düzeyi normal vakaların ise %20.0'sinde ( $n=3$ ) sonuçların anormal olduğu görüldü. Plazma amonyak düzeylerine göre vakaların EEG'sinde patolojik dalga görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 18) (Tablo 24).



**Şekil 18.** Plazma Amonyak Düzeyindeki Patolojiye Göre KR MR-TFUSG'de Patolojik Bulgu, Denver Gelişimsel Tarama Testi II-WISC-R Testlerinde Anormal Sonuç ve EEG' de Patolojik Dalga Varlığı

(KR MRG:Kranial manyetik rezonans görüntüleme, TF-USG: Transfontanel ultrasonografi, WISC-R: Weschler intelligence scale for children, EEG: Elektroensefalografi)

**Tablo 24.** Ortalama Plazma Amonyak Düzeylerine Göre KR MR-TFUSG’de Patolojik bulgu, Denver Gelişimsel Tarama Testi II-WISC-R Testlerinde Anormal Sonuç ve EEG’ de Patolojik Dalga Varlığının Değerlendirilmesi

		NH3		Test değeri; $\chi^2$	p
		Normal	Yüksek		
		n (%)	n (%)		
<b>KR MRG-TFUSG de bulgu varlığı (n=26)</b>	<b>Normal</b>	4 (66,7)	7 (35,0)	1,896	<sup>b</sup> 0,169
	<b>Anormal</b>	2 (33,3)	13 (65,0)		
<b>DENVER-WISCR sonucu (n=32)</b>	<b>Normal</b>	2 (22,2)	10 (43,5)	1,247	<sup>b</sup> 0,422
	<b>Anormal</b>	7 (77,8)	13 (56,5)		
<b>EEG sonucu (n=46)</b>	<b>Normal</b>	12 (80,0)	20 (64,5)	1,145	<sup>b</sup> 0,331
	<b>Anormal</b>	3 (20,0)	11 (35,5)		

(KR MRG:Kranial manyetik rezonans görüntüleme, TF-USG: Transfontanel ultrasonografi, DENVER: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, WISC-R: Weschler intelligence scale for children, EEG: Elektroensefalografi)

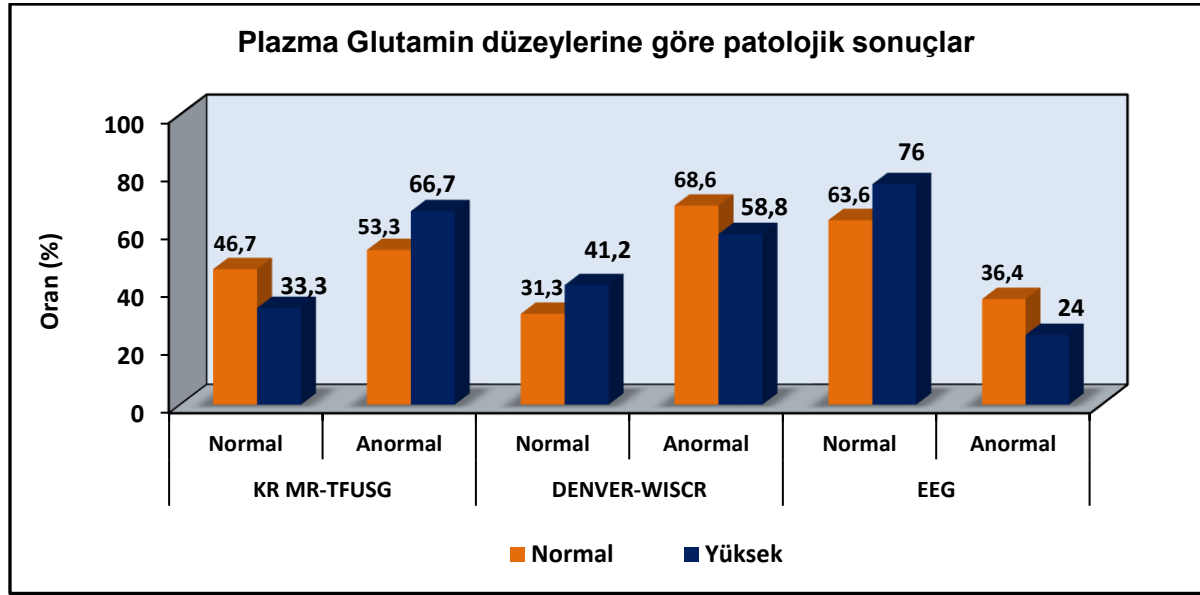
<sup>b</sup>Fisher’s Exact Test

Ortalama plazma glutamin düzeyi ile KR MR-TFUSG’ de patolojik bulgu varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde glutamin düzeyi yüksek vakaların %66.7’sinde (n=8), glutamin düzeyi normal vakaların ise %53.3’ünde (n=8) KR MR-TFUSG sonucunda patolojik bulgu olduğu görüldü. Plazma glutamin düzeylerine göre vakaların KR MR-TFUSG sonucunda patolojik bulgu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Şekil 19) (Tablo 25).

Ortalama plazma glutamin düzeyi ile Denver Gelişimsel Tarama Testi II-WISC-R testlerinde anormal sonuç varlığı incelendiğinde glutamin düzeyi yüksek vakaların %58.8’inde (n=10), glutamin düzeyi normal vakaların ise %68.8’inde (n=11) sonuçların anormal olduğu görüldü. Plazma glutamin düzeylerine göre vakaların Denver Gelişimsel Tarama Testi II- WISC-R testlerinde anormal sonuç varlığı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Şekil 19) (Tablo 25).

Ortalama plazma glutamin düzeyi ile EEG’ de patolojik dalga varlığı incelendiğinde glutamin düzeyi yüksek vakaların %24.0’ünde (n=6), normal vakaların ise %36.4’ünde (n=8) sonuçların anormal olduğu görüldü. Plazma glutamin düzeylerine göre vakaların EEG’ sinde patolojik dalga görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Şekil 19) (Tablo 25).





**Şekil 19.** Plazma Glutamin Düzeyindeki Patolojiye Göre KR MRG-TFUSG’de Patolojik Bulgu, Denver Gelişimsel Tarama Testi II-WISC-R Testlerinde Anormal Sonuç ve EEG’ de Patolojik Dalga Varlığı

(KR MRG: Kranial manyetik rezonans görüntüleme, TF-USG: Transfontanel ultrasonografi, WISC-R: Weschler intelligence scale for children, EEG: Elektroensefalografi)

**Tablo 25.** Ortalama Plazma Glutamin Düzeylerine Göre KR MR-TFUSG’de Patolojik bulgu, Denver Gelişimsel Tarama Testi II-WISC-R Testlerinde Anormal Sonuç ve EEG’ de Patolojik Dalga Varlığının Değerlendirilmesi

		Glutamin		Test değeri; $\chi^2$	p
		Normal	Yüksek		
		n (%)	n (%)		
<b>KR MR-TFUSG</b> (n=27)	<b>Normal</b>	7 (46,7)	4 (33,3)	0,491	<sup>b</sup> 0,696
	<b>Anormal</b>	8 (53,3)	8 (66,7)		
<b>DENVER-WISCR</b> (n=33)	<b>Normal</b>	5 (31,3)	7 (41,2)	0,351	<sup>c</sup> 0,554
	<b>Anormal</b>	11 (68,8)	10 (58,8)		
<b>EEG</b> (n=47)	<b>Normal</b>	14 (63,6)	19 (76,0)	0,855	<sup>c</sup> 0,355
	<b>Anormal</b>	8 (36,4)	6 (24,0)		

(KR MRG:Kranial manyetik rezonans görüntüleme, TF-USG: Transfontanel ultrasonografi, DENVER: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, WISC-R: Weschler intelligence scale for children, EEG: Elektroensefalografi)

<sup>b</sup>Fisher’s Exact Test

<sup>c</sup>Pearson Ki-kare Test

Vakaların ortalama plazma amonyak ve glutamin düzeylerine göre izlem sırasında görülen santral sinir sistemi bulguları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 26)

**Tablo 26.** Ortalama Plazma Amonyak ve Glutamin Düzeylerine Göre İzlem Sırasında İzlenen Santral Sinir Sistemi Bulgularının Değerlendirilmesi

		Santral sinir sistemi bulgusu (izlem)		Test değeri; $\chi^2$	P
		Var	Yok		
		n (%)	n (%)		
<b>Glutamin</b>	<b>Normal (n=22)</b>	16 (72,7)	6 (27,3)	0,033	<sup>c</sup> <b>0,856</b>
	<b>Yüksek (n=27)</b>	19 (70,4)	8 (29,6)		
<b>Amonyak</b>	<b>Normal (n=15)</b>	10 (66,7)	5 (33,3)	0,183	<sup>b</sup> <b>0,738</b>
	<b>Yüksek (n=33)</b>	24 (72,7)	9 (27,3)		

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

<sup>c</sup>Pearson Ki-kare Test

Vakaların ilk bulgu yaşları ve klinik tanı yaşlarına göre Denver Gelişimsel Tarama Testi II ve WISC-R testleri sonuçları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 27).

**Tablo 27.** İlk Bulgu Yaşı ve Klinik Tanı Yaşlarına Göre Denver Gelişimsel Tarama Testi II ve WISC-R test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		DENVER-WISCR sonucu		Test değeri; $\chi^2$	p
		Normal	Anormal		
		n (%)	n (%)		
<b>İlk bulgu yaşı</b>	<b>0-1 ay</b>	5 (38,5)	8 (61,5)	1,436	<sup>d</sup> <b>1,000</b>
	<b>1-12 ay</b>	4 (36,4)	7 (63,6)		
	<b>1-3 yaş</b>	3 (42,9)	4 (57,1)		
	<b>4-5 yaş</b>	0 (0)	1 (100)		
	<b>K:6-10yaş/E:6-12yaş</b>	0 (0)	1 (100)		
<b>Klinik tanı yaşı</b>	<b>0-1 ay</b>	5 (45,5)	6 (54,5)	3,596	<sup>d</sup> <b>0,692</b>
	<b>1-12 ay</b>	4 (50,0)	4 (50,0)		
	<b>1-3 yaş</b>	3 (33,3)	6 (66,7)		
	<b>4-5 yaş</b>	0 (0)	1 (100)		
	<b>K:6-10yaş/E:6-12yaş</b>	0 (0)	3 (100)		
	<b>K:10-16yaş/E:12-18yaş</b>	0 (0)	1 (100)		

<sup>d</sup>Fisher-Freeman-Halton Test (DENVER: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, WISC-R: Weschler intelligence scale for children, K:Kız, E:Erkek)

Beslenme tedavisine, amonyak temizleyici kullanımına ve döngü destekleyici kullanımına uyumlarına göre vakaların Denver Gelişimsel Tarama Testi II- WISC-R testleri sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 28).

**Tablo 28.** Beslenme Tedavisi, Amonyak Temizleyici Kullanımı ve Döngü Destekleyici Kullanımı Uyumuna Göre DENVER-WISCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		DENVER-WISCR sonucu		Test değeri; $\chi^2$	p
		Normal	Anormal		
		n (%)	n (%)		
<b>Beslenme tedavisine uyum</b>	<b>Var</b>	8 (36,4)	14 (63,6)	0,026	<sup>b</sup> 1,000
	<b>Yok</b>	3 (33,3)	6 (66,7)		
<b>Amonyak temizleyici kullanımına uyum</b>	<b>Var</b>	8 (34,8)	15 (65,2)	0,093	<sup>b</sup> 1,000
	<b>Yok</b>	2 (28,6)	5 (71,4)		
<b>Döngü destekleyici kullanımına uyum</b>	<b>Var</b>	9 (37,5)	15 (62,5)	0,189	<sup>b</sup> 1,000
	<b>Yok</b>	2 (28,6)	5 (71,4)		

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test (DENVER: Denver Gelişimsel Tarama Testi II, WISC-R: Weschler intelligence scale for children)

Beslenme tedavisine uyumlarına göre vakaların esansiyel amino asit eksiliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 29).

**Tablo 29.** Esansiyel Amino Asit Eksiliği ile Beslenme Tedavisine Uyum İlişkisi

		Esansiyel amino asit eksiliği		Test değeri; $\chi^2$	p
		Var	Yok		
		n (%)	n (%)		
<b>Beslenme tedavisine uyum</b>	<b>Var</b>	14 (63,6)	19 (79,2)	1,366	<sup>c</sup> 0,243
	<b>Yok</b>	8 (36,4)	5 (20,8)		

<sup>c</sup>Pearson Ki-kare Test

Ortalama plazma amonyak düzeyi yüksek vakaların mortalite oranı %24,2 (n=8) iken, ortalama plazma amonyak düzeyi normal vakaların hepsi yaşamakta idi. Amonyak düzeylerine göre vakaların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptandı ( $p=0.044$ ;  $p<0.05$ ); amonyak düzeyi yüksek vakalarda mortalite görülme oranı, normal düzeyde olanlardan daha yüksekti (Tablo 30).

Ortalama plazma glutamin düzeyi yüksek vakaların mortalite oranı %29,6 ( $n=8$ ) iken , glutamin düzeyi normal vakaların mortalite oranı %4.5 ( $n=1$ ) saptandı. Glutamin düzeylerine göre vakaların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.030$ ;  $p<0.05$ ); glutamin düzeyi yüksek vakalarda mortalite görülme oranı, normal düzeyde olanlardan daha yüksekti (Tablo 30).

**Tablo 30.** Ortalama Plazma Amonyak ve Glutamin Düzeylerine Göre Mortalite Oranlarının Değerlendirilmesi

		Mortalite		Test değeri; $\chi^2$	<i>p</i>
		Var	Yok		
		n (%)	n (%)		
<b>Amonyak (n=48)</b>	<b>Normal</b>	0 (0)	15 (100)	4,364	<sup>b</sup> <b>0,044*</b>
	<b>Yüksek</b>	8 (24,2)	25 (75,8)		
<b>Glutamin (n=49)</b>	<b>Normal</b>	1 (4,5)	21 (95,5)	5,087	<sup>b</sup> <b>0,030*</b>
	<b>Yüksek</b>	8 (29,6)	19 (70,4)		

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

\* $p<0.05$

Atak geçiren ve geçirmeyen vakaların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 31).

Atak sayılarına göre vakaların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 31).

Düzenli takip varlığına göre vakaların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 31).

**Tablo 31.** Atak Sayısı ve Düzenli Takip Varlığına Göre Mortalite Oranlarının Değerlendirilmesi

		Mortalite		Test değeri; $\chi^2$	p
		Var (n=9)	Yok (n=40)		
		n (%)	n (%)		
Atak varlığı (n=49)	Var	9 (24,3)	28 (75,7)	3,576	<b>0,090</b>
	Yok	0 (0)	12 (100)		
Atak sayısı (n=37)	1 atak	4 (36,4)	7 (63,6)	1,720	<b><sup>d</sup>0,708</b>
	2 atak	2 (28,6)	5 (71,4)		
	3 atak	1 (14,3)	6 (85,7)		
	≥ 4 atak	2 (16,7)	10 (83,3)		
Düzenli takip (n=49)	Var	8 (20,5)	31 (79,5)	0,587	<b><sup>b</sup>0,663</b>
	Yok	1 (10)	9 (90,0)		

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

<sup>d</sup>Fisher-Freeman-Halton Test

Beslenme tedavisi, amonyak temizleyici kullanımı ve döngü destekleyici kullanımına uyumlarına göre vakaların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 32).

**Tablo 32.** Beslenme Tedavisi, Amonyak Temizleyici Kullanımı ve Döngü Destekleyici Kullanımı Uyumuna Göre Mortalite Oranlarının Değerlendirilmesi

		Mortalite		Test değeri; $\chi^2$	p
		Var	Yok		
		n (%)	n (%)		
Beslenme tedavisine uyum	Var	6 (18,2)	27 (81,8)	0,051	<b><sup>b</sup>1,000</b>
	Yok	2 (15,4)	11 (84,6)		
Amonyak temizleyici kullanımına uyum	Var	7 (19,4)	29 (80,6)	0,212	<b><sup>b</sup>1,000</b>
	Yok	1 (12,5)	7 (87,5)		
Döngü destekleyici kullanımına uyum	Var	7 (18,9)	30 (81,1)	0,185	<b><sup>b</sup>1,000</b>
	Yok	1 (12,5)	7 (87,5)		

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

## **İstatistiksel İncelemeler**

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık en az  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.



## 5. TARTIŞMA

Üre döngüsü bozuklukları hayatın herhangi bir döneminde çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir (2). Çalışmamızdaki vakalar da literatür ile uyumlu olarak farklı yaş gruplarına ve 6 gün-65 yaş gibi geniş bir yaş aralığına dağılmıştı.

UCD' lerde, X' e bağlı kalıtılan OTCD hariç, otozomal resesif kalıtım nedeniyle kadın erkek oranının hemen hemen eşit izlendiği bildirilmektedir (2). Çalışmamızda OTCD dışı vakaların (n=33) %57,5' i (n=19) kız, %42,4' ü (n=14) erkek idi. OTCD tanılı vakaların ise %68.8'i (n=11) kız, %31.3'ü (n=5) erkekti. OTCD tanılı vakaların kardeş ölüm öyküsü ayrıntılı olarak irdelendiğinde dokuz vakanın kardeş ölüm öyküsü olduğu görüldü; bu vakaların yedisinin ölen kardeşi erkek idi, diğer iki vakanın cinsiyet bilgisine ulaşılamamıştı. Bu durum çalışmamızdaki erkek vaka sayısının beklenenden az olmasının, erkek vakaların tanı alamadan ölme oranının yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Summar ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı metaanalizde, incelenen 260 olgunun 40' ı (%15,3) izlem sırasında ölmüştü (3). Bizim çalışmamızda olgularımızın %81,6' sı (n=40) yaşarken %18,4' ü (n=18,4) izlemleri sırasında ölmüştü ve bu sonuç literatür ile uyumlu bulundu.

Çoğunlukla otozomal resesif geçiş gösteren doğumsal metabolizma hastalıklarında akraba evliliklerinin varlığı hastalıkların görülme sıklığını arttırmaktadır (5). Ülkemizde akraba evliliği sıklığı %23,2 oranında görülürken (105), çalışmamızda %58,3 (n=28) gibi yüksek bir oran gözlemlendi. Özellikle otozomal resesif geçen UCD' lerde akraba evliliği varlığının önemi bir kez daha vurgulandı. Literatürde, X'e bağlı resesif geçiş gösteren OTCD' de akraba evlilik oranı %35 olarak bildirilirken (106), çalışmamızda OTCD vakalarında akraba evliliği oranı %43,8 (n=7) saptandı. X' e bağlı kalıtılmasına rağmen otozomal resesif hastalıklar gibi yüksek oranda akraba evliliği saptanması üzerine, anne baba arasında akrabalık saptanan vakaların moleküler tanıları incelendi; bir vaka hariç diğer altı vakanın OTCD tanısı moleküler yöntemler ile kesinleştirilmişti, Tanıda bir problem yoktu. Toplumla göre yüksek akrabalık oranı açıklanamadı.

Tüm hastalıklarda olduğu gibi UCD vakalarında da özgeçmiş ve soy geçmiş sorgulaması önemlidir (2). Bu sorgulamada nedeni açıklanamayan yenidoğan ölümleri, kardeş ölüm öyküsü, yaşayan hasta kardeş varlığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Çalışmamızda olguların %54,2'sinde (n=26) kardeş ölüm öyküsü ve %10,4'ünde (n=5) yaşayan hasta kardeş

öyküsü mevcuttu. Bu veriler doğrultusunda soy geçmiş özelliklerinin, vakaların özellikle tanı aşamasında uyarıcı olması gerektiği bir kez daha vurgulandı.

Literatürde en sık görülen üre döngüsü bozukluğu OTCD olarak bildirilmiştir (2,5,28). Summar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk sırada OTCD, ikinci sırada ASSD, 3. sırada CPSD, 4. sırada ASLD ve 5. sırada da ARGD izlenmişti (3). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak %32,7 oranıyla en sık OTCD görüldü. Literatürden farklı olarak OTCD ile aynı sıklıkta yani %32,7 oranıyla ASSD görüldü. İkinci sırada ASLD (%12,2) görülürken, literatürle uyumlu olarak en az ARGD (%6,1) izlendi.

Literatürde UCD'lerin ilk bulgu yaşı yenidoğan döneminden erişkinliğe kadar çok geniş bir aralıkta bulunmaktaydı ve tanılara göre farklılık göstermekteydi. OTCD erkekler sıklıkla 0-1 ay arasında bulgu verirken, OTCD kadınlar sıklıkla ilerleyen dönemde bulgu vermişlerdi. OTCD erkek vakaların %46'sı 0-1 ay, %19'u 1 ay-2 yaş arasında olmak üzere çoğunlukla iki yaş altında tanı alırken, OTCD kadın vakaların %80'i 2 yaş üzerinde tanı almıştı. CPSD'lerin %27'si 0-1 ay, %30'u 1 ay-2 yaş ve %19'u 2-12 yaş arasında; ASSD'lerin %37'si 0-1 ay, %14'ü 1 ay-2 yaş ve %33'ü 2-12 yaş arasında tanı almıştı. ASLD tanılı yedi vakanın beşi 0-1 ay, bir vaka altı yaş ve bir vaka da 14 yaşta tanı almıştı. ARGD tanılı iki vaka mevcuttu; biri postnatal üçüncü gün, diğeri ise 19 yaşında tanı almıştı (3). Literatürle uyumlu olacak şekilde bizim çalışmamızda da ilk bulgu yaşı tanılara göre farklılık göstermekteydi. Çalışmamızda OTCD erkeklerin %40'nın (n=2) 0-1 ay, %20'sinin (n=1) 1-12 ay, %20'sinin 4-5 yaş ve %20'sinin 6-12 yaş olmak üzere ağırlıkta iki yaş altında, ASSD tanılı vakaların %37.5'inin (n=6) 0-1 ay ve %37.5'inin (n=6) 1-12 ay arasında, ASLD tanılı vakaların %50.0'sinin (n=3) 0-1 ay arasında, bulgu verdiği görüldü. ARGD tanılı üç vakanın ikisi 1-3 yaş arasında tanı alırken bir vaka yedi yaşında tanı almıştı. Bu veriler literatür ile uyumlu bulundu (105). OTCD kızların %27.2'sinin (n=3) 1-12 ay arası, %36,3'ünün (n=4) 1-3 yaş, %9,1'nin (n=1) 6-10 yaş arası, %18,1'inin (n=2) erişkinlik dönemi olmak üzere çoğunun üç yaş altında; CPSD tanılı vakaların ise %80.0'inin (n=4) 0-1 ay aralığında ilk klinik bulguyu verdiği görüldü. Bu veriler literatür ile farklılık göstermekteydi (3). Literatürde belirtilen ile çalışmamızda saptadığımız klinik başlangıç yaşları arasındaki farklılıkların, genetik ve enzim aktiviteleri farklılıklarına ve vaka sayımızın azlığına bağlı olabileceği düşünüldü.

Summar ve arkadaşlarının metaanalizinde olguların %92,3'ünün başvuru sırasında bulgusu vardı. Yine bulguların sistemlere göre dağılımına bakıldığında nörolojik semptomlar



%80 ile birinci sırada, gastrointestinal semptomlar %85 ile ikinci sırada yer almaktaydı (3). Çalışmamızda sonuçlar benzer saptandı. Olgularımızın %87,7' sinde başvuru sırasında her hangi bir sistem ile ilgili en az bir bulgu vardı. Bulguların sistemlere göre dağılımına baktığımızda ise nörolojik bulgular %81,6 ile birinci sırada, gastrointestinal bulgular %65,3 ile ikinci sırada, solunum sistemi bulguları ise %28,6 ile üçüncü sıradaydı. Sonuçlar literatür ile benzerlik göstermekteydi (3).

Summar ve arkadaşlarının metaanalizinde nörolojik bulgulardan mental retardasyon %39 ile birinci sırada, öğrenme güçlüğü %35 ile ikinci sırada, tonus değişiklikleri %25 ile üçüncü sırada yer alıyordu (3). Bizim çalışmamızda da nöromotor retardasyon %44,9 oranında en sık izlenen nörolojik bulgu olarak saptandı; bu sonuç literatür ile uyumluydu. Ancak literatürden farklı olarak ensefalopati ve konvülsiyon %36,7 oranı ile ikinci sırada, hipotonisite ise %26,5 ile üçüncü sırada yer almaktaydı.

Summar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gastrointestinal sistem bulgularından kusma %19,2 ile birinci, iştahsızlık %9,2 ile ikinci, bulantı %3,5 ile üçüncü sıradaydı (3). Bizim çalışmamızda ise kusma %44,9 ile birinci, hepatomegali %20,4 ile ikinci, karaciğer yetmezliği ise %12,2 oranı ile üçüncü sırada idi. Gastrointestinal sistemin en sık bulgusu olan kusma literatür ile uyumlu bir şekilde bizim çalışmamızda da en sık bulgu olmuştu ancak diğer bulgular farklılık göstermişti; vakalarımızda karaciğer etkilenmesi de gözlenmişti.

Summar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada solunum sistemi bulguları %6,2, hematolojik bulgular %2,7, hipotermi %1,9 saptanmıştı (3). Bizim çalışmamızda ise solunum sistemi bulguları %28,5, anemi %16,3 ve ısı düzensizliği %8,2 olmak üzere daha yüksek oranda bulundu. Görülen bulgular literatür ile uyumlu idi ancak bizim çalışmamızda görülme oranları artmıştı.

İlk klinik bulguların yaşlara göre dağılımına baktığımızda, 0-1 aylık dönemde %84,2, 1-12 ay arası dönemde %61,5, 1-3 yaş arası dönemde %100, 4-5 yaş arası dönemde %100 ve kızlarda 6-10 yaş arası, erkeklerde 6-12 yaş arası dönemde %100 oranıyla nörolojik bulgular en sık izlenen klinik bulgu olmuştu. 0-1 ay arasında en sık %52,6 oranıyla ensefalopati izlenmişti; bu sonuç yenidoğan döneminde öncelikli olarak ve sıklıkla görülen ensefalopati tablosunu (2) desteklemekteydi. Literatürde beyin olgunlaşmasının azalması ile amonyak nörotoksitesinin arttığı belirtilmekte iken (2) çalışmamızda beyin olgunlaşmasının artmış olduğu dönemlerde de yüksek oranda nörolojik bulgular görülmüştü. Bu durum amonyak nörotoksitesinin dışında başka birçok faktörün de nörolojik bulguların gelişmesinde rol

alabileceğini düşündürdü. Nitekim UCD' lerde santral sinir sistemini etkileyen tek faktörün hiperamonyemi olmadığı birçok literatürde de belirtilmiştir (81-83).

Literatürde, izlem döneminde nörolojik bulgular %74 ile birinci sırada, kusma %33 ile ikinci sırada yer alırken, solunum sistemi bulguları %8' e çıkmış, hematolojik bulgular %0,8' e gerilemişti (3). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak nörolojik bulgular %71,4 ile birinci sırada, gastrointestinal bulgular en sık kusma olarak %34,7 ile ikinci sırada saptandı. Başvuru anında görülmeyen osteopeni, osteoporoz gibi diğer sistem bulguları %34,7, dermatit, alopesi gibi saç-cilt bulguları da %12,2 oranı ile ortaya çıkmıştı. Bu durumun UCD' lerin izleminde gözlenebilen vitamin ve mineral eksikliklerine (2) bağlı olabileceğini düşündük.

Summar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vakaların %34' ü 0-1 ay, %18' i 1ay-2 yaş döneminde tanı almıştı; %48' i ise 2 yaş sonrasında tanı almıştı (3). Vakalarımızın klinik tanı yaşları incelendiğinde ise %32,7' si 0-1 ay, %22,4' ü 1-12 ay ve %20,4' ü 1-3 yaş arası dönemde tanı almıştı. Bu veriler ilk bulgu yaşı ile paralel nitelikteydi ve literatürle uyumlu olarak vakaların büyük çoğunluğunun en çok ilk bir ayda olmak üzere iki yaş öncesinde tanı aldığını gösterdi.

Tanı ve izlem süresince saptanan ve nörotoksisiteden sorumlu olan plazma amonyak ve glutamin değerlerinin ortalama düzeyleri incelendiğinde vakaların %67,3' ünde ortalama amonyak düzeyi ve %55,1' inde ortalama plazma glutamin düzeyi yüksek bulundu. Literatürde daha çok atak dönemlerindeki plazma amonyak ve glutamin değerleri ile ilgili çalışmalar mevcuttu (107). Biz çalışmamızda atak ve izlem dönemindeki tüm laboratuvar değerlerinin ortalama düzeylerini aldığımızdan literatürde benzer bir veri saptanmadı.

Nagata ve arkadaşlarının 49 UCD vakasıyla yaptığı çalışmada erken başlangıçlı vakaların izleminde kranial görüntüleme patolojik bulgu, nörogelişimsel testler ve IQ testlerinde gerilik ve EEG' de patolojik dalga görülme oranı, ileri yaş başlangıçlı vakalara göre daha fazla görülmüştü. Bu durumun bireyin hastalıktan etkilenme yaşı ile oluşan beyin hasarı arasındaki ilişkiyi net bir şekilde ortaya koyduğu bildirilmişti (108). Çalışmamızda tüm UCD vakalarının %59,3' ünde kranial görüntüleme patolojik bulgu, %63,6' sında nörogelişimsel testler ve IQ testinde düşüklük ve %29,8' inde EEG' de patolojik dalga saptandı. Nörogelişimsel test ve IQ testi anormal olan vakaların (n=21) sekizi (%38) 0-1 aylık dönemde, yedisi (%33,3) 1-12 aylık dönemde ve dördü (%19) 1-3 yaş arası dönemde klinik tanı almıştı. Çalışmamızda da bir kez daha görüldü ki hastalıktan etkilenme yaşı

düştükçe, oluşan nörotoksisite bulguları artmaktaydı ancak yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ )

Atak geçirme durumu ile ilgili literatür verilerine bakıldığında Summar ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada (3) ortalama yıllık atak sayısı 2,2 atak/yıl ile 2,8 atak/yıl arasında değişmekteydi ve aynı tanıya sahip farklı vakalarda da çok farklı atak sayıları olabileceği vurgulanmaktaydı. Tek vakada görülen toplam atak sayısının bilinen en yüksek değeri OTCD tanılı bir kadın vakada 77 olarak saptanmıştı (3). Bizim çalışmamızda yıllık ortalama atak sıklığı 0,01 atak/yıl ile 6 atak/yıl arasında değişmekteydi ve yine tek vakada görülen toplam atak sayısının bilinen en yüksek değeri 11 olarak saptandı. Vakalarımızın yıllık atak sıklığı ortalama  $0.71 \pm 1.21$ , medyan 0.28, dağılım: (0.01- 6) olarak saptandı. Tüm bu farklılıkların mevcut mutasyonların farklılıklarına, farklı mutasyonlardaki farklı enzim aktivitelere, atakları tetikleyen faktörlerin her vakada farklı yoğunlukta görülmesine, ayrıca vakalarımızın metabolik kontrolü ve hasta takip başarısına bağlı olabileceği düşünüldü.

UCD vakalarının mortaliteleri ile ilgili verilere bakıldığında Unsinn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en yüksek mortalite oranı %43,4 ile OTCD ve %33,3 ile CPSD tanılı vakalarda görülmüştü (107). Çalışmamızda ölen vaka sayısı dokuzdu. En yüksek mortalite oranı %66,6 ile NAGSD tanılı vakalarda görülmüştü; üç vakanın ikisi ölmüştü; NAGSD tanılı vakalardan biri postmortem tanı almıştı ve spesifik tedavi kullanma şansı olmamıştı, diğer vaka spesifik tedavisini almış, iyi yanıt vermiş ancak sosyal güvence yetersizliği nedeniyle tedavide kesinti sonucu kaybedilmişti. Vaka sayısı da az olduğundan mortalite oranının yüksek bulunduğu düşünüldü. CPSD vakalarının (n=5) %40'ı (n=2), OTCD vakalarının (n=16) %25'i (n=4) ve ASSD vakalarının (n=16) %6,2'si ölmüştü; ASLD ve ARGD tanılı vakalarda mortalite hiç gözlenmemişti. Tüm bu verilerin literatürden farklı olduğu gözlemlendi (107). Vakaların mortalite oranları arasındaki bu farklılıkların mevcut mutasyonlardaki ve enzim aktivitelindeki farklılıklara, ayrıca geçirilen atakların ağırlığı ve sıklığı arasındaki farklılıklara, tedaviye erişim eksikliği, beslenme tedavisinin uygulanmasındaki güçlükler veya medikal tedaviye uyumdaki sorunlar gibi çoklu nedenlere bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda ölen vakaların ortalama plazma amonyak ve glutamin değerlerine baktığımızda, ortalama plazma amonyak düzeyi yüksek vakaların (n=33) mortalite oranı %24,2 (n=8) , ortalama plazma glutamin düzeyi yüksek vakaların (n=27) mortalite oranı %29,6 (n=8) saptandı. Ortalama plazma amonyak ve glutamin düzeylerine göre vakaların

mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ); düzeylerin yüksek olduğu vakalarda mortalite görölme oranı, normal olanlardan daha yüksekti. Biz çalışmamızda atak ve izlem dönemindeki plazma amonyak ve glutamin değerlerinin ortalama düzeylerini aldığımızdan literatürde benzer bir veri saptanmadı.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Doğumsal metabolik hastalık grubundan olan üre döngüsü bozukluğu yaşamın her döneminde çok farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Üre döngüsü bozukluğunun seyri sırasında oluşan hiperamonyeminin ciddi nörotoksik etkisi mevcuttur ve kalıcı nörolojik hasara neden olmaktadır. Nörolojik sistemin dışında diğer tüm sistemleri de etkileyerek ciddi morbidite ve mortalite oranlarıyla karşımıza çıkabilir. Üre döngüsü bozukluklarının tanınması ve tanı koyulduktan sonra hızlıca tedavi başlanması oluşabilecek morbidite ve mortalitenin önemli ölçüde azalmasını sağlayacaktır. Bu nedenle üre döngüsü bozuklukları hakkında farkındalık artmalıdır. Çalışmamızla üre döngüsü bozukluklarının klinik seyirlerini ayrıntılı olarak irdeleyerek, üre döngüsü bozukluğu tanılı ve henüz tanı almamış olan olguların mortalite ve morbiditelerini azaltabilmemize yardımcı olacak ip uçlarını belirtmeye çalıştık.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri:

- Üre döngüsü bozuklukları nadir görülen bir kalıtsal metabolik hastalık grubu olduğundan olgu sayımız yeterli değildi.

Öneriler:

- Çalışmamızda araştırdığımız ilişkilerin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda hasta ile ayrıntılı bir araştırma planı oluşturularak çok merkezli prospektif kohort çalışmalarının yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.
- Nadir görülen kalıtsal metabolik hastalıkların erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortaliteleri azaltılabilmektedir. Genişletilmiş yenidoğan tarama programı ile vakalar herhangi bir klinik bulgu vermeden laboratuvar yöntemi ile tanı alabilmektedir. Bu nedenle genişletilmiş yenidoğan tarama programı, akraba evliliklerinin yoğun olarak görüldüğü ülkemiz için oldukça önemlidir.

## 7. KAYNAKÇA

- 1) Neyzi O; *Pediyatri*; 2009, s:804-811.
- 2) Häberle 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.
- 3) Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B :Diagnosis, Symptoms, Ferquency and Mortality of 260 Patients with Urea Cycle Disorders from a 21 - Year, Multicentre Study of Acute Hyperammonaemic Episodes. *Acta Paediatr.* 2008 Oct;97(10):1420-1425.
- 4) Rudolph C, Rudolph A, Lister G, First L, Gershon A Rudolph's *Pediatrics*, 22nd Edition, s:582-588.
- 5) Brusilow SW, Horwich AL: Urea cycle enzymes. The online metabolic and molecular bases of inherited disease. chapter 85.
- 6) Bean ES, Atkinson DE: Regulation of the rate of urea synthesis in liver by extracellular pH. *J Biol Chem* 259:1552, 1984 [PubMed: 6693425]
- 7) Almdal T, Vilstrup H, Bjerrum K, Kristenson LO: Decrease in ureagenesis by partial hepatectomy does not influence acid-base balance. *Am J Physiol* 254:F696, 1989.
- 8) Raiha NCR, Suihkonen J: Development of urea-synthesizing enzymes in human liver. *Acta Paeddiatr Scand* 57:121, 1968. [PubMed:5709221]
- 9) Baig MMA, Swamy HM, Hassan SI, Zaman TU, Ayesha Q, Devi BG: Studies on urea cycle enzyme levels in the human fetal liver at different gstatonal ages. *Pediatr Res* 31:143,1992. [1542542]
- 10) Morris SM. Regulation of enxyms of urea and arginine synthesis. *Annu Rev Nutr* 12:81, 1992 [PubMed:1503815]
- 11) Das TK, Waterlow JC: The rate of adaptation of urea cycle enzymes, aminotransferases and glutamic dehydrogenase to changes in dietaryprotein intake. *Br J Nutr* 32:353, 1974. [PubMed:4423636]
- 12) Marten NW, Sladek FM, Straus DS: Effect of dietary protein restriction on liver transcription factors. *Biochem J* 317:361, 1996. [PubMed: 8713059]

- 13) Tillman JB, Dhahbi JM, Mote PL, Walford RL, Spindler SR: Dietary calorie restriction in mice induces carbamyl phosphate synthetase 1 gene transcription tissue specifically. *J Biol Chem* 271:3500, 1996. [PubMed: 8713059]
- 14) Grofte T, Wolthers T, Jensen SA, Moller N, Jorgensen JO, Tygstrup N et al: Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 singly and in combination on in vivo capacity of urea synthesis, gene expression of urea cycle enzyme and organ nitrogen contents in rats *Hepatology* 25:964,1997.
- 15) Jungermann K: Functional heterogeneity of periportal and perivenous hepatocytes. *Enzyme* 35:161, 1986. [PubMed: 3530741]
- 16) Cooper JL, Nieves E, De Ricco SF, Gebhard AS: Short term metabolic fate of (13N) ammonia, L-(13N) alanine, L-(13N) glutamate, and L-(amide 13N) glutamine in normal rat liver in vivo. *J Hepatol* 4 (suppl):12,1987
- 17) Meijer AJ: Channeling of ammonia from glutaminase to carbamoylphosphate synthetase in liver mitochondria. *FEBS Lett* 3040:249, 1985.
- 18) Cooper JL, Nieves E, Coleman AE, Filc-De Recco S, Gelbard AS: Short -term fate of [13N] ammonia in rat liver in vivo. *J Biol Chem* 262:1073, 1987. [PubMed:2879838]
- 19) Windmueller HG: Glutamine utilization by the small intestine, in Meister A (ed): *Advances in Enzymology*. New York, John Wiley, 1982, p 201.
- 20) Windmueller HG, Spaeth AE: Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. *J Biol Chem* 255:107, 1980. [PubMed: 7350142]
- 21) Featherston WE, Rogers QR, Freeland RA: Relative importance of kidney and liver in synthesis of arginine by the rat. *Am J Physiol* 224:127, 1973 [PubMed: 4683290]
- 22) Marliss EB, Aoki TT, Pozefsky T, Most AS, Cahill GF Jr: Muscle and splanchnic glutamine and glutamate metabolism in postabsorptive and starved man. *J Clin Invest* 50:814, 1971. [PubMed: 5547277]
- 23) Rudeman NB, Berger M: The formation of glutamine and alanine in skeletal muscle. *J Biol Chem* 249:5500,1974. [PubMed: 4278315]
- 24) Garber AJ, Karl IE, Kipnis DM: Alanine and glutamine release from skeletal muscle. *J Biol Chem* 251:826, 1976. [PubMed:1249058]

- 25) Lowenstein JM: Ammonia production in muscle and other tissues: The purine nucleotide cycle. *Physiol Rev* 52:382, 1972. [PubMed:4260884]
- 26) Brady TG, O'Donovan CI: A study of tissue distribution of adenosine deaminase in six mammal species. *Comp Biochem Physiol* 14:101, 1965.
- 27) Brusilow SW, Maestri NE: Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology and therapy. *Adv Pediatr* 1996, 43:127–170.
- 28) Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G et al: Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr* 2002, 140:321–327.
- 29) Online mendelian inheritance in man; an online catalog of human genes and genetic disorders; updated April 7 2007.
- 30) Brusilow SW: Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis, *s. J Clin Invest* 74:2144, 1984. [PubMed:6511918]
- 31) Häberle J, Vilaseca MA, Meli C, Rigoldi M, Jara F, Vecchio I et al: First manifestation of citrullinemia type I as differential diagnosis to postpartum psychosis in the puerperal period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010, 149:228–229.
- 32) Arn PH, Hauser ER, Thomas GH, Herman G, Hess D, Brusilow SW: Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus. A cause of postpartum coma. *N Engl J Med* 1990, 322:1652–1655.
- 33) Smith W, Kishnani PS, Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman King L et al: Urea cycle disorders: clinical presentation outside the newborn period. *Crit Care Clin* 2005, 21:S9–S17.
- 34) Kvedar JC, Baden HP, Baden LA, Shih VE, Kolodny EH: Dietary management reverses grooving and abnormal polarization of hair shafts in argininosuccinase deficiency. *Am J Med Genet* 1991, 40:211–213
- 35) Patel HP, Unis ME: Pili torti in association with citrullinemia. *J Am Acad Dermatol* 1985, 12:203–206
- 36) Cowley DM, Bowling FG, McGill JJ, van Dongen J, Morris D: Adult-onset arginase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1998, 21:677–678



- 37) Crombez EA, Cederbaum SD: Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab* 2005, 84:243–251.
- 38) Salvi S, Santorelli FM, Bertini E, Boldrini R, Meli C, Donati A et al: Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Neurology* 2001, 57: 911–
- 39) Teufel U, Weitz J, Flechtenmacher C, Prietsch V, Schmidt J, Hoffmann GF et al: High urgency liver transplantation in ornithine transcarbamylase deficiency presenting with acute liver failure. *Pediatr Transplant* 2011, 15:E110–E1
- 40) Fecarotta S, Parenti G, Vajro P, Zuppaldi A, Della Casa R, Carbone MT et al: HHH syndrome (hyperornithinaemia, hyperammonaemia, homocitrullinuria), with fulminant hepatitis-like presentation. *J Inherit Metab Dis* 2006, 29: 186-189.
- 41) Ito S, Kurasawa G, Yamamoto K, Furuta I, Ishihara F, Kobayashi K et al: A pregnant patient with fulminant hepatic failure was found to carry a novel missense mutation in the argininosuccinate synthetase gene. *J Gastroenterol* 2004, 39:1115-1117.
- 42) Mhanni AA, Chan A, Collison M, Seifert B, Lehotay DC, Sokoro A et al: Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome (HHH) presenting with acute fulminant hepatic failure *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, 46:312–3
- 43) Faghfoury H, Baruteau J, de Baulny Ogier H, Häberle J, Schulze A: Transient fulminant liver failure as an initial presentation in citrullinemia type I. *Mol Genet Metab* 2011, 102:413–417.
- 44) de Groot MJ, Cuppen M, Eling M, Verheijen FW, Rings EH, Reijngoud DJ et al: Metabolic investigations prevent liver transplantation in two young children with citrullinemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2011. doi:10.1007/s1
- 45) Al-Hassnan ZN, Rashed MS, Al-Dirbashi OY, Patay Z, Rahbeeni Z, Abu-Amero KK: Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome with stroke-like imaging presentation: clinical, biochemical and molecular analysis. *J Neurol Sci* 2008, 264
- 46) Choi JH, Kim H, Yoo HW: Two cases of citrullinaemia presenting with stroke. *J Inherit Metab Dis* 2006, 29:182–183.

- 47) Christodoulou J, Qureshi IA, McInnes RR, Clarke JT: Ornithine transcarbamylase deficiency presenting with strokelike episodes. *J Pediatr* 1993, 122:423–425
- 48) Keegan CE, Martin DM, Quint DJ, Gorski JL: Acute extrapyramida syndrome in mild ornithine transcarbamylase deficiency: metabolic stroke involving the caudate and putamen without metabolic decompensation. *Eur J Pediatr* 2003, 162:259–263.
- 49) Sperl W, Felber S, Skladal D, Wermuth B: Metabolic stroke in carbamyl phosphate synthetase deficiency. *Neuropediatrics* 1997, 28:229–234.
- 50) Scheuerle AE, McVie R, Beaudet AL, Shapira SK: Arginase deficiency presenting as cerebral palsy. *Pediatrics* 1993, 91:995–996.
- 51) Singh RH, Rhead WJ, Smith W, Lee B, Sniderman King L, Summar Mz: Nutritional management of urea cycle disorders. *Crit Care Clin* 2005, 21:S27–S35.
- 52) Wiltshire EJ, Poplawski NK, Harbord MG, Harrison RJ, Fletcher JM: Ornithine carbamoyltransferase deficiency presenting with chorea in a female. *J Inherit Metab Dis* 2000, 23:843–844.
- 53) Snebold NG, Rizzo JF, Lessell S, Pruett RC: Transient visual loss in ornithine transcarbamoylase deficiency. *Am J Ophthalmol* 1987,104:407–412
- 54) Anderson JM, Brodsky MC: Protracted cortical visual loss in a child with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neuroophthalmol* 2010,30:99–101.
- 55) Kleijer WJ, Garritsen VH, Linnebank M, Mooyer P, Huijmans JG, Mustonen A et al: Clinical, enzymatic and molecular genetic characterization of a biochemical variant type of argininosuccinic aciduria: prenatal and postnatal diagnosis in five unrelated families. *J Inherit Metab Dis* 2002, 25:399-410.
- 56) Pascual JC, Matarredona J, Mut J: Acrodermatitis enteropathica-like dermatosis associated with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Dermatol* 2007, 24:394–396
- 57) Gorker I, Tuzun U: Autistic-like findings associated with a urea cycle disorder in a 4-year-old girl. *J Psychiatry Neurosci* 2005, 30:133–135.
- 58) Serrano M, Perez-Duenas B, Gomez-Lopez L, Murgui E, Fons C, Garcia Cazorla A, et al: Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients. *J Child Neurol* 2010, 25:352–358

- 59) Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inher Metab Dis* 2007, 30:631–641.
- 60) Bachmann C: Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003, 162:410–416.
- 61) Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM: Urea cycle defects: management and outcome. *J Inher Metab Dis* 2005,28:407–414.
- 62) Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED: Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med* 1984, 310:1500–1505
- 63) Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW: Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: a retrospective analysis. *J Pediatr* 1999,134:268–272.
- 64) Harada E, Nishiyori A, Tokunaga Y, Watanabe Y, Kuriya N, Kumashiro R et al: Late-onset ornithinetranscarbamylase deficiency in male patients: prognostic factors and characteristics of plasma amino acid profile. *Pediatr Int* 2006, 48:105-111
- 65) Enns GM: Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2008, 15:132–139.
- 66) Gyato K, Wray J, Huang ZJ, Yudkoff M, Batshaw ML: Metabolic and neuropsychological phenotype in women heterozygous for ornithine transcarbamylase deficiency. *Ann Neurol* 2004, 55:80–86.
- 67) Häberle J, Pauli S, Schmidt E, Schulze-Eilfing B, Berning C, Koch HG: Mild citrullinemia in Caucasians is an allelic variant of argininosuccinate synthetase deficiency (citrullinemia type 1). *Mol Genet Metab* 2003, 80:302–306.
- 68) Kurokawa K, Yorifuji T, Kawai M, Momoi T, Nagasaka H, Takayanagi M et al: Molecular and clinica analyses of Japanese patients with carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency. *J Hum Genet* 2007, 52:349-354.
- 69) Caldovic L, Morizono H, Panglao MG, Lopez GY, Shi D, Summar ML et al: Late onset N-acetylglutamate synthase deficiency caused by hypomorphic alleles. *Hum Mutat* 2005, 25:293–298.

- 70) Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE: Argininosuccinate lyase deficiency: longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2009, 98:273–277.
- 71) Ahrens MJ, Berry SA, Whitley CB, Markowitz DJ, Plante RJ, Tuchman M: Clinical and biochemical heterogeneity in females of a large pedigree with ornithine transcarbamylase deficiency due to the R141Q mutation. *Am J Med Genet* 1996, 66: 311–315.
- 72) Ausems MG, Bakker E, Berger R, Duran M, van Diggelen OP, Keulemans JL, et al: Asymptomatic and late-onset ornithine transcarbamylase deficiency caused by a A208T mutation: clinical, biochemical and DNA analyses in a four generation family. *Am J Med Genet* 1997, 68:236-239.
- 73) Klaus V, Vermeulen T, Minassian B, Israelian N, Engel K, Lund AM et al: Highly variable clinical phenotype of carbamylphosphate synthetase 1 deficiency in one family: an effect of allelic variation in gene expression? *Clin Genet* 2009, 76:263-269.
- 74) Maestri NE, Clissold DB, Brusilow S: Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *J Pediatr* 134:268, 1999. [PubMed: 10064660]
- 75) Hudak ML, Jones MD, Brusilow SW: Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *J Pediatr* 107:712, 1985. [PubMed:4056969]
- 76) Häberle J: Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr* 2011, 170:21–34.
- 77) Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D, Pastore A, Rizzo C, Orzalesi M et al: Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. *Pediatr Nephrol* 2001, 16:862–867.
- 78) Leonard JV, Morris AA: Urea cycle disorders. *Semin Neonatol* 2002,7:27-35
- 79) Bachmann C, Colombo JP: Acid–base status and plasma glutamine in patients with hereditary urea cycle disorders. In *Advances in ammonia metabolism and hepatic encephalopathy*. Edited by Soeters PB, Wilson JHP, Meijer AJ, Holm E. Amsterdam: Elsevier

- 80) Chodobski A, Szmydynger-Chodobska J, Urbanska A, Szczepanska-Sadowska E: Intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebrospinal fluid formation during hyperammonemia in cat, *J Neurosurg* 65:86,1986
- 81) Watson AJ, Karp JE, Walker WG, Chambers T, Risch VR, Brusilow SW: Transient idiopathic hyperammonemia in adults. *Lancet* 2:1271,1985 [PubMed:2866337]
- 82) Brusilow SW, Traystman R: Hepatic encephalopathy. *New Engl J Med* 314:768,1986
- 83) Batshaw ML, Walser M, Brusilow SW: Plasma alfa ketoglutarate in urea cycle enzymopathies and its role as a harbinger of hyperammonemic coma. *Pediatr Res* 14:1316,1980 [PubMed:7208146]
- 84) Takahashi H, Koehler RC, Brusilow SW, Traystman RJ: Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hyperammonemic rats. *Am J Physiol* 26:H825,1991.
- 85) Barzilay Z, Britten AG, Koehler RC, Dean MJ, Traystman R: Interaction of CO<sub>2</sub> and ammonia on cerebral blood flow and O<sub>2</sub> consumption in dogs. *Am J Physiol* 248:H507,1985
- 86) Rama Rao KV, Norenberg MD: Glutamine in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: the trojan horse hypothesis revisited. *Neurochem Res* 39(3):593-8,2014
- 87) Takahashi H, Koehler RC, Brusilow SW, Traystman RJ: Restoration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> responsitivity by glutamine synthesis inhibition in hiyperammonemic rats. *Circ Res* 71:1220,1992
- 88) Gjedde A, Lockwood AH, Duffy TE, Plum F: Cerebral blood flow and metabolism in chronically hyperammonemic rats: Effect of an acute ammonia challenge. *Ann Neurol* 3:325,1978 [PubMed:666274]
- 89) Burton BK: Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998, 102:E69.
- 90) Leonard JV, Morris AA: Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr* 2006,95:6–14.

- 91) Ellaway CJ, Wilcken B, Christodoulou J: Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. *J Paediatr Child Health* 2002, 38:511–517.
- 92) Saudubray JM, Sedel F, Walter JH: Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inherit Metab Dis* 2006, 29:261–274.
- 93) Clay AS, Hainline BE: Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 2007, 132:1368–1378.
- 94) Bachmann C: Inherited hyperammonemias. In *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Edited by Blau N, Duran M, Blaskovic ME, Gibson KM. Berlin: Springer; 2003:261–276.
- 95) Summar ML, Barr F, Dawling S, Smith W, Lee B, Singh RH et al: Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2005, 21:S1–S8.
- 96) Felig DM, Brusilow SW, Boyer JL: Hyperammonemic coma due to parenteral nutrition in a woman with heterozygous ornithine transcarbamylase deficiency. *Gastroenterology* 1995, 109:282–284.
- 97) Trivedi M, Zafar S, Spalding MJ, Jonnalagadda S: Ornithine transcarbamylase deficiency unmasked because of gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2001, 32:340–343.
- 98) Hoffman GF, Zschocke J, Nyhan WL; *Inherited metabolic diseases*, second edition page 114
- 99) Ahrens M, Barsotti R, Batshaw M, Berry G, Cederbaum S, Jopling M et al: Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. In *J Pediatr* 2001, 138:S1–S5.
- 100) Summar M: Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001, 138:S30–S39.
- 101) Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A: Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007, 356:2282–2292.
- 102) Feillet F, Leonard JV: Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 1998, 21(Suppl 1):101–111.

- 103) Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M: Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *J Pediatr* 2001, 138:S46–S54.
- 104) Brusilow S, Horwich A: Urea cycle enzymes. In *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8th edition. Edited by Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. New York: McGraw-Hill; 2001:1909–1963.
- 105) [www.tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr). (Türkiye istatistik kurumu verileri,2016).
- 106) Karam PE, Habbal MZ, Mikati MA, Zaatari GE, Cortas NK, Daher RT: Diagnostic challenges of aminoacidopathies and organic acidemias in a developing country: A twelve year experience. *Clinical Biochemistry* 46 (2013)1787-1792.
- 107) 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 journal of rare diseases* (2016) 11:116
- 108) Nagata N, Matsuda L, Matsuura T, Oyanagi K, Tada K, Narisawa K et al: Retrospective survey of urea cycle disorders: Part 2. Neurological outcome in forty-nine Japanese patients with urea cycle enzymopathies. *Am J Med Genet*.1991Sep 15;40(4):477-81.

## 8. EKLER

### EK-1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

#### UCD HASTA FORMU

Ad – Soyad:

Kız / Erkek

Yaş:

Exitus /Yaşıyor

Ön tanı:

Moleküler tanı:

Enzimatik tanı:

İlk bulgu yaşı:

Klinik tanı yaşı:

Tanlı izlem süresi:

Özgeçmiş:

Doğum öyküsü:

Hastaneye geliş sayısı:

Takip düzeni:

Atak sayısı:

Soygeçmiş:

Akrabalık:

Hasta kardeş:

Kardeş ölümü:



Bulgular		Başvuru	Takip
Santral Sinir Sistemi	Ensefalopati Epizodik konfüzyon Koma İnme benzeri ataklar Psikoz Konvülzyon Ataksi Ekstrapiramidal bulgular Distoni Hipo/Hipertoni Asteriksis Nöromotor gelişme geriliği Spastik dipleji Mikrosefali		
Otonom Sinir Sistemi	Isı düzensizliği		
Gastrointestinal Sistem	Proteinden kaçınma Kusma Hepatomegali Splenomegali Karaciğer yetmezliği Hepatosteatoz Karaciğerde fibrozis Sarılık Kolestaz PEM Tartı alamama		
Solunum Sistemi	Solunum yetmezliği		
Hematopoetik Sistem	Anemi		
Göz - Cilt - Saç			
Diğer			

Laboratuvar:

	En yüksek	En düşük	Ortalama
NH3			
Kan gazı			
Glutamin			
Sitrülin			
Arjinin			
Arjininosüksinik asit			
Orotik asit			
Esansiyel amino asit eksikliği	VAR	YOK	
Kranial MR			
DENVER & WISC-R			
KMD			
Diğer			

Tedavi uyumu:

	Uyum var	Uyum yok
Beslenme		
İlaç Amonyak temizleyiciler Döngü destekleyiciler		

## EK-2: ETİK KURUL KARARI



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1068

Konu : Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY

Tarih : 19.09.2016

Sayın Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi: Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 05/09/2016 gün ve 323666 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Özden Durmuş GÖNÜLTAŞ' ın yürüteceği 2016/1059 dosya numaralı "Üre döngüsü bozukluğu tanılı hastalarda retrospektif değerlendirme" başlıklı çalışma kurulumuzun 09/09/2016 tarih ve 15 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

### **EK-3: ÖZGEÇMİŞ**

Ad-Soyad : Özden DURMUŞ GÖNÜLTAŞ

Doğum Tarihi : 10.09.1983

Doğum Yeri : Merkez - Malatya

Medeni Durum : Evli

Ev Adresi : Barbaros Hayettin Paşa mah. 2289. Sok Aker sitesi A blok No:8  
Esenyurt / İstanbul

Mezuniyet : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yeri : İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü

Yabancı Dil : İngilizce

Telefon : 0507 312 12 18

E-Posta Adresi : ozdengnlts@gmail.com

Eğitim : Tıpta Uzmanlık Öğrencisi