

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİTOKONDRIYAL YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUĞU OLAN 72
HASTANIN GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ: 32 YILLIK DENEYİM**

Dr. Fidan AHMADOVA

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2024**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİTOKONDRIYAL YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUĞU OLAN 72
HASTANIN GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ: 32 YILLIK DENEYİM

Dr. Fidan AHMADOVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI

ANKARA
2024

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandđım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadđımı, yararlandđım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Tez Danışmanım Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI danışmanlığında tarafımdan retilidiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Fidan AHMADOVA

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlama ve hazırlanmasında katkıları bulunan, bilgi ve tecrübeleriyle desteğini esirgemeyen, son tez asistanı olmanın gururu ile çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı'ya,

Tez çalışmamın yürütülmesinde sağladığı yardımlardan dolayı Uzm. Dr. Halil Tuna Akar'a,

Deneyimlerini benimle paylaşarak destek olan Uzm. Dr. Aysel Hacısoy'a ve Uzm. Dr. Şebnem Bağırılı'ya,

Hayatımın her alanında her zaman desteklerini ve sevgilerini hissettiğim sevgili aileme,

Çok teşekkür ederim.

Dr. Fidan Ahmadova

ÖZET

AHMADOVA, F. Mitokondriyal Yağ Asidi Oksidasyon Bozukluğu Olan 72 Hastanın Geriye Dönük Değerlendirilmesi: 32 Yıllık Deneyim. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara,2024. Memelilerde, uzun süren açlık ve egzersiz gibi yüksek enerji gereken durumlarında yağ asitlerinin oksidasyonu (YAO) önemli bir enerji üretim kaynağıdır. Beyin, açlık sırasında enerji kaynağı olarak keton cisimlerini kullanır. Bu nedenle açlık ve uzun süreli yoğun egzersiz sırasında keton cisimlerinin üretim hızı artmalıdır. Keton cisimleri karaciğerde, ağırlıklı olarak yağ asitlerinin β -oksidasyonu ile üretilen asetil-Koenzim A (asetil-KoA) ile asetoasetil-KoA'dan ve daha az olmak üzere bazı amino asitlerden üretilir. Açlık dönemlerinde bu substratların temini için yağ asitleri, karaciğer, kalp kası ve iskelet kasında mitokondriyal beta-oksidasyona uğrar. Mitokondriyal YAO bozukluklarında yağ dokusundan salınan yağlar oksitlenemez, iskelet ve kalp kası, karaciğer gibi organlarda birikerek işlevlerini bozar. Bu çalışmada, ülkemizdeki en deneyimli metabolik hastalık merkezlerinden bir olan Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma Bilim Dalı'nda yağ asit oksidasyon bozukluğu tanısı ile izlenen hastalar geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya 1988-2020 yılları arasında semptomatik, aile taraması ya da yenidoğan taraması ile asemptomatik tanı alan 72 hasta dahil edilmiştir. Yenidoğan taraması ile üç, kardeşle yağ asit oksidasyon bozukluğu olması nedeniyle altı hasta hastalık tablosu oluşmadan tanı almıştır. Hastaların %61,9'unda anne ve baba arasında akrabalık vardı. Semptomatik hastalarda ilk başvuruda gastrointestinal sistem ve kas dokusu ile ilgili yakınmaları vardı. Karaciğer bulguları en sık görülen klinik bulguydu. Çalışma grubunu oluşturan 72 hastanın, klinik ve metabolik olarak aynı hastalık tablosu olan kardeşlerde aynı genetik bozukluğun varlığı kabul edilerek, 61'nin tanısı genetik olarak, üçünün tanısı fibroblast kültüründe enzim çalışması ile ispatlanmıştı. Sekiz hasta ise klinik ve biokimyasal bulgular değerlendirilerek tanı almıştı. Bir hasta karnitin palmitoyil transferaz 1 (CPT1), altı hasta karnitin palmitoyil transferaz 2 (CPT2) eksikliği, dört hasta karnitin-açıl karnitin translokaz (CACT) eksikliği, oniki hasta primer karnitin (PCD) eksikliği, iki hasta orta zincirli açıl-KoA dehidrojenaz (MCAD) eksikliği, beş hasta uzun zincirli 3-hidroksi açıl-KoA dehidrojenaz (LCHAD) eksikliği, sekiz hasta çok uzun zincirli açıl-KoA dehidrojenaz (VLCAD) eksikliği ile tanı almıştır. En büyük grup 34 hastanın bulunduğu multipl açıl-KoA dehidrojenaz (MAD) eksikliği grubu idi. En çok tanı gecikmesi multipl açıl-KoA dehidrojenaz ve karnitin palmitoyil transferaz 2 eksikliği olan hastalarında görüldü. Bu çalışma, ülkemizde görülen yağ asit oksidasyon bozukluğu tanılı hastaların genel özelliklerini ve izlemelerini yansıtmaları sebebiyle hastaların tanı ve izlem süreçlerinin iyileştirilmesi için bir kaynak olacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: mitokondriyal yağ asit oksidasyon bozukluğu, kalıtsal metabolik hastalıklar

ABSTRACT

AHMADOVA, F. Retrospective Evaluation of 72 Patients with Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders: 32 Years of Experience. Hacettepe University Faculty of Medicine, Residency Thesis in Pediatric, Ankara, 2024. In mammals, fatty acid oxidation (FAO) is an important source of energy production during periods of high energy requirement, such as prolonged fasting and exercise. The brain uses ketone bodies as an energy source during fasting. Therefore, the production rate of ketone bodies should increase during fasting and prolonged intense exercise. Ketone bodies are produced in the liver mainly from acetyl-Coenzyme A (acetyl-CoA) and acetoacetyl-CoA produced by β -oxidation of fatty acids, and to a lesser extent from some amino acids. To supply these substrates during fasting periods, fatty acids undergo mitochondrial beta-oxidation in liver, heart muscle and skeletal muscle. In mitochondrial FAO disorders, fats released from adipose tissue cannot be oxidized and accumulate in organs such as skeletal and cardiac muscle and liver, impairing their function. In this study, we retrospectively reviewed the patients who were followed up with a diagnosis of fatty acid oxidation disorder in the Department of Metabolism at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital, one of the most experienced metabolic disease centers in our country. The study included 72 patients diagnosed by family screening or newborn screening while asymptomatic, or after becoming symptomatic between 1988 and 2020. Three patients were diagnosed by newborn screening and six patients were diagnosed before the onset of the disease due to the presence of fatty acid oxidation disorder in the sibling. Parental consanguinity was present in 61.9% of the patients. Symptomatic patients had complaints related to the gastrointestinal system and muscle tissue at first presentation. Liver findings were the most common clinical manifestation. Of the 72 patients constituting the study group, Assuming the presence of the same genetic disorder in siblings with clinically and metabolically identical disease presentation, the diagnosis was confirmed by molecular genetic analysis in 61 patients, and by enzyme studies in cultured fibroblasts in three patients. Eight patients were diagnosed based on clinical and biochemical findings. One patient had carnitine palmitoyl transferase 1 (CPT1) deficiency, six had carnitine palmitoyl transferase 2 (CPT2) deficiency, four had carnitine-acyl carnitine translocase (CACT) deficiency, twelve had primary carnitine deficiency (PCD); two patients were diagnosed with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency, five with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency and eight with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency. The largest group was the multiple acyl-CoA dehydrogenase (MAD) deficiency group with 34 patients. Most diagnostic delays were seen in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase and carnitine palmitoyl transferase 2 deficiencies. Since this study reflects the general characteristics and follow-up of patients diagnosed with fatty acid oxidation disorders in our country, it is thought to be a resource for improving the diagnosis and follow-up processes of patients.

Keywords: mitochondrial fatty acid oxidation disorder, inherited metabolic diseases

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mitokondriyal β -oksidasyonu	3
2.2. Klinik Belirti ve Bulgular	14
2.3. Tanı	17
2.4. Tedavi	18
2.5. Karnitin Döngüsü Bozuklukları	20
2.5.1. Karnitin Palmitoyil Transferaz-I (CTP-I) Eksikliği	20
2.5.2. Karnitin-Açilkarnitin Translokaz (CACT) Eksikliği	22
2.5.3. Karnitin Palmitoyil Transferaz II (CPT 2) Eksikliği	24
2.5.4. Primer Karnitin Eksikliği	26
2.6. Mitokondriyal Yağ Asidi Oksidasyonu Bozuklukları.....	27
2.6.1. Çok Uzun Zincirli Açıl-Koa Dehidrogenaz (VLCAD) Eksikliği	27
2.6.2. Uzun Zincirli Açıl Koa Dehidrogenaz (LCAD) Eksikliği	29
2.6.3. Uzun Zincirli 3-Hidroksi Açıl KoA Dehidrogenaz (LCHAD) ve Mitokondriyal “TRIFUNCTIONAL” Protein (TFP) Eksikliği	30
2.6.4. Orta Zincirli Açıl-KoA Dehidrogenaz (MCAD) Eksikliği	32
2.6.5. Orta Zincirli 3-Ketoaçıl-KoA Tiyolaz (MCKAT) Eksikliği	34
2.6.6. Kısa Zincirli Açıl-KoA Dehidrogenaz (SCAD) Eksikliği	34
2.6.7. Kısa Zincirli 3-Hidroksiaçıl-KoA Dehidrogenaz (SCHAD) Eksikliği	35

2.6.8. Kısa Zincirli Enoil-KoA Hidrataz (SCEH) Eksikliği	36
2.6.9. Açıl -KoA Dehidrogenaz 9 (ACAD9) Eksikliği	37
2.6.10. Dienoil-KoA Redüktaz (DECR) Eksikliği	38
2.7. Elektron Transfer Bozuklukları	39
2.7.1. Multipl Açıl-KoA Dehidrogenaz (MADD) Eksikliği	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR	44
4.1. Başvuru Şikayetleri	47
4.2. Klinik Bulgular	52
4.3. Biokimyasal ve Metabolik Bulgular	55
4.4. Tanı	56
4.5. Karnitin Palmitoyil Transferaz 1 (CPT 1) Eksikliği Olan Hastalar	62
4.6. Karnitin Açıl Karnitin Translokaz (CACT) Eksikliği Olan Hastalar	62
4.7. Karnitin Palmitoyil Transferaz 2 (CPT 2) Eksikliği Olan Hastalar	65
4.8. Primer Karnitin Eksikliği Tanılı Hastalar	68
4.9. Çok Uzun Zincirli Açıl-KoA Dehidrogenaz (VLCADD) Eksikliği Olan Hastalar	71
4.10. Uzun Zincirli 3-Hidroksi Açıl KoA Dehidrogenaz Eksikliği (LCHADD) Olan Hastalar	75
4.11. Orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz (MCADD) eksikliği olan hastalar	78
4.12. Multipl Açıl-KoA Dehidrogenaz Eksikliği (MADD) Olan Hastalar	80
5. TARTIŞMA	89
5.1. Karnitin Palmitoyil Transferaz 1 (CPT 1) Eksikliği Olan Hastalar	95
5.2. Karnitin Açıl Karnitin Translokaz (CACT) Eksikliği Olan Hastalar	95
5.3. Karnitin Palmitoyil Transferaz 2 (CPT 2) Eksikliği Olan Hastalar	97
5.4. Primer Karnitin Eksikliği Tanılı Hastalar	99
5.5. Çok Uzun Zincirli Açıl-KoA Dehidrogenaz Eksikliği (VLCADD) Olan Hastalar	101
5.6. Uzun Zincirli 3-Hidroksi Açıl KoA Dehidrogenaz Eksikliği (LCHADD) Olan Hastalar	104

5.7. Orta Zincirli Açıl-KoA Dehidrojenaz Eksikliği (MCADD) Olan Hastalar.....	106
5.8. Multipl Açıl-KoA Dehidrojenaz Eksikliği (MADD) Olan Hastalar	107
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	117
7. KAYNAKLAR	119
8. EKLER	139
EK-1: Veri Elde Etme Formu	139
Ek-2: Hasta Dosya Numaraları.....	140



SİMGELER VE KISALTMALAR

μmol	mikromol
kg	kilogram
U	Ünite
mg	milligram
L	litre
mmol	millimol
dl	desilitre
m ²	metrekare
PCD	Primer karnitin eksikliği
CPT1	Karnitin palmitoyil transferaz 1
CPT2	Karnitin palmitoyil transferaz 2
CACT	Karnitin-açıl karnitin translokaz
MCADD	Orta zincirli açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği
LCHADD	Uzun zincirli 3-hidroksiaçıl-KoA dehidrojenaz eksikliği
VLCADD	Çok uzun zincirli açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği
MADD	Multipl açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği
Asetil-KoA	Asetil-Koenzim A
SSS	Merkezi sinir sistemi
YAO	Yağ asit oksidasyonu
LCT	Uzun zincirli trigliseritden
MCT	Orta zincirli trigliseritler
TCA	Trikarboksilik asit döngüsü
VLCFA	Çok uzun zincirli yağ asitleri
TFP	Mitokondriyal üç fonksiyonlu protein
LKAT	3-ketoaçıl-KoA tiolaz
MCKAT	Orta zincirli 3-ketoaçıl-CoA tiyolaz
SCAD	Kısa zincirli açıl-KoA dehidrojenaz
SCHAD	Kısa zincirli 3-hidroksiaçıl-KoA dehidrojenaz

LCAD	Uzun zincirli açıl-KoA dehidrojenaz
SCEH	Kısa zincirli enoil-KoA hidrataz
ACAD	Açıl KoA dehidrojenaz
RR-MADD	Riboflavin duyarlı MAD eksikliği
RU-MADD	Riboflavin cevapsız MAD eksikliği
DECR1	2,4-dienoil KoA redüktaz 1'e
AMP	Adenozin monofosfat
ACC	Asetil-KoA karboksilazın
EMA	Etilmalonik
ETF	Elektron transfer flavoproteini
ETFD	Ubikinon oksidoredüktaz
ETC	Elektron taşıma zincirinde
CK	Kreatin kinaz
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
HELLP sendromu	hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, plateletlerin azalması
FDA	Gıda ve ilaç dairesi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Açlık durumunda yağ asitlerinin kas, iskelet ve karaciğerde substrat olarak kullanılması arasındaki ilişki.....	4
2.2. Yağ asitlerinin karnitin mekiği ile taşınması	6
2.3. Mitokondriyal β -oksidasyon döngüsü ve ilişkili olduğu metabolik yollar.....	10
2.4. Mitokondriyal yağ asit β -oksidasyon döngüsü	12
2.5. Mitokondriyal yağ asit β -oksidasyon bozukluğunda görülen klinik bulgular.....	16
4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	44
4.2. Hastaların başvuru bölgelerine göre dağılımı.....	45
4.3. Yaş grubuna göre hasta dağılımı.....	45
4.4. Hastaların akrabalık durumuna göre dağılımı	47
4.5. Tanı Grubuna Göre Hasta Dağılımı	57

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Mitokondriyal YAO defektlerinin klinik, genetik ve laboratuvar özellikleri....	19
4.1. Yıllara göre hasta dağılımı.....	46
4.2. Hastaların aile öyküsüne göre dağılımı.....	47
4.4. Gastrointestinal sistem şikayetleri.....	49
4.5. Kası ilgilendiren Şikayetler	49
4.6. Nörolojik Şikayetler	50
4.7. Dolaşım –Solunum Şikayetleri	51
4.8. Diğer Başvuru Şikayetleri	51
4.9. Tanı Anında Hastaların Boy Ve Vücut Ağırlığı Persentilleri	51
4.10. Erişkin Yaş Grubunda Vücut Kitle İndeksi Değerleri	51
4.11. Tanıda Kan Biyokimya Sonuçları	52
4.12. Tanı yaşına göre karaciğer bulguları.	53
4.13. Tanı Yaşına Göre Kas Bulguları.....	53
4.14. Tanı Yaşına Göre Nörolojik Bulguları	54
4.15. Tanı Yaşına Göre Kardiyak Bulguları	55
4.16. Tanı Yaşına Göre Laboratuvar Bulgular.....	56
4.17. Tanı Modalitesi.....	58
4.18. Tanı Gruplarına göre kan karnitin açıl karnitin ve idrar organik asit analizi sonuçları.....	59
4.19. Tanı gruplarına göre semptom başlangıcı ve tanıda gecikme süresi.....	60
4.21. CACT eksikliği olan hastaların özellikleri.	64
4.22. CPT2 eksikliği olan hastaların özellikleri.	67
4.23. Tanı Anında Hastaların Antropometrik Değerlendirmeleri	68
4.24. Primer karnitin eksikliği tanılı hastaların özellikleri.	70
4.25. Tanı anında hastaların boy ve vücut ağırlığı persentilleri	72
4.26. Erişkin yaş grubunda Vücut kitle indeksi değerleri	72
4.27. VLCAD eksikliği olan hastaların özellikleri.....	74
4.28. Tanı Anında Hastaların Boy ve Vücut Ağırlığı Persentilleri	75
4.29. LCHAD eksikliği olan hastaların özellikleri.	77

4.30.	MCAD eksikliği olan hastaların özellikleri	79
4.31.	Hastaların Geldikleri Bölgelere Göre Dağılımı	80
4.32.	Aile öyküsü	80
4.33.	Tanı Anında Hastaların Boy ve Vücut Ağırlığı Persentilleri	82
4.34.	Erişkin Yaş Grubunda Vücut Kitle İndeksi Değerleri	82
4.35.	Neonatal başlangıçlı formda laboratuvar bulgular.	83
4.36.	Geç başlangıçlı formda laboratuvar bulgular.....	84
4.37.	MAD eksikliği tanıli hastaların özellikleri.	85
4.38.	Geç başlangıçlı MAD eksikliği tanıli hastaların klinik özelliklerinin literatür çalışmaları ile karşılaştırılması	116



1. GİRİŞ

Yağ asitleri, karboksil terminal grubuna sahip hidrokarbon zincirleridir (1). Memelilerde yağ asitlerinin oksidasyonu (YAO), özellikle uzun süren açlık ve egzersiz gibi, yüksek enerji gereken durumlarında önemli bir enerji üretim kaynağıdır. Beyin, açlık sırasında enerji kaynağı olarak keton cisimlerini kullanır (2, 3). Bu nedenle açlık ve uzun süreli yoğun egzersiz sırasında keton cisimlerinin üretim hızı artmalıdır. Keton cisimleri karaciğerde, ağırlıklı olarak yağ asitlerinin β -oksidasyonu ile üretilen asetil-Koenzim A (asetil-KoA) ile asetoasetil-KoA'dan ve daha az olmak üzere bazı amino asitlerden üretilir. Açlık dönemlerinde bu substratların temini için yağ asitleri, karaciğer, kalp kası ve iskelet kasında mitokondriyal beta-oksidasyona uğrar (4).

Açlık koşullarında insülin/glukagon oranı düşüktür, bu lipolizin uyarılmasına neden olur ve vücudun yağ depolarındaki triaçilgliserol serbest yağ asitlerine hidrolize edilir, dolaşıma salınır. Bu yağ asitleri, merkezi sinir sistemi (SSS) ve eritrositler dışında, pekçok doku tarafından alınır ve oksitlenir (2). Yağ asidi beta oksidasyonu hücrenin enerji gereksinimlerine göre düzenlenir (4). Bu olayların net sonucu, vücudun, açlığın veya herhangi bir stresin net etkisi ile karbonhidrata dayalı enerji üretiminden, enerjinin daha büyük bir kısmının lipid oksidasyonundan elde edildiği duruma geçilmesidir. Böylece, var olan glikozun, SSS gibi, zorunlu olarak glukoz gereksinimi olan dokularca kullanımı sağlanmış olur (2).

Mitokonodriyal YAO bozukluklarında ise yağ dokusundan salınan yağlar oksitlenemez, iskelet ve kalp kasları gibi organlarda birikerek işlevlerini bozar. Dahası, karaciğer keton cisimleri üretemez ve enerji eksikliğine neden olur (5). Bütün bu olaylar çok farklı hastalık tablosu yaratabilir. Klinik prezentasyonları yenidoğanlarda ölümcül akut hipoglisemik krizlerden, büyük çocuklarda miyalji ve egzersiz intoleransı ile karakterize daha az şiddetli formlara kadar değişmektedir. Semptomlar her bir bozukluk için farklıdır ve fenotipik çeşitlilik aynı genetik varyantları taşıyan hastalara bile görülebilir. En ciddi vakalar, yenidoğan döneminde tekrarlayan hipoketotik hipoglisemik ensefalopati ataklarını, karaciğer disfonksiyonunu, hiperamonemi, hiperamoniemi,

sıklıkla kardiyak disfonksiyonu ve bazen konjenital malformasyonları gösterir (6). Hipoketotik hipoglisemi, hayatı tehdit eden Reye benzeri sendroma ilerleyerek komaya veya ölüme yol açabilir (7). Retinopati ve periferik nöropati LCHAD ve MTP eksikliğine özgüdür. Açlık veya diğer fizyolojik stresler rabdomiyoliz ve kalp kası hasarına yol açabilir, kaba motor veya konuşma gecikmesi gibi semptomlar ortaya çıkabilir (6).

Kan karnitin açilkarnitin profili mitokondriyal YAO bozuklukları olan hastalar da dahil olmak üzere doğuştan gelen metabolizma hastalıklarının tanısında kullanılan yaygın yöntemdir. Bir hastanın YAO eksikliğinden şüphelenildiğinde tercih edilen ilk testtir, bu hastalıklar için yenidoğan taraması da bu testle yapılır (8) .

Kesin tanı için, düşünülen enzim eksikliğinin hızlı bir şekilde gösterilmesi lenfositlerde gerçekleştirilebilir, çünkü bu hücreler mitokondriyal YAO'da yer alan tüm enzimleri eksprese eder. Bir enzim eksikliği saptandığında moleküler defekti tanımlamak için enzim proteinini kodlayan genin analizi yapılmalıdır. Kültürlenmiş fibroblastlar ayrıca enzim analizi ve yağ asidi yüklemesinden sonra açilkarnitin profillemesi yoluyla teşhis için de kullanılabilir (9).

Mitokondriyal YAO'un bozukluklarının yönetimi genellikle uzun zincirli yağ asidi katabolizmasına bağımlılığı en aza indirmek ve nihayetinde krizleri önlemek için diyet kısıtlamaları içerir. Beslenme kılavuzları alt tipe ve semptomatik veya asemptomatik olma durumana göre değişir (10). Tedavi, uzun süreli açlıktan kaçınarak katabolizmayı önlemeyi amaçlamaktadır. Uzun zincirli YAO kusuru olan hastalarda, diyet uzun zincirli trigliseritden (LCT) kısıtlıdır, orta zincirli trigliseritler (MCT) ile desteklenmiştir (11).

Bu çalışmada, son 32 yılda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalında *Kalıtsal Mitokondriyal Yağ Asidi Oksidasyon Bozukluğu* tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, genetik özellikleri ile prognozlarının, geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve elde edilen verilerin literatür verileri ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mitokondriyal β -oksidasyonu

Yağ asitlerinin mitokondriyal β -oksidasyonu, ATP üretmek için solunum zincirine girecek olan asetil-KoA ve indirgen eşdeğerlerini üretir (1). Oluşan asetil KoA, oksidasyonunun hangi dokuda gerçekleştiğine bağlı olarak iki farklı yolla kullanılabilir; ya iskelet ve kalp kasında, trikarboksilik asit (TCA) döngüsü için substrat görevi görür ve miyositlere ATP sağlar, ya da uzun süreli açlık dönemlerinde olduğu gibi, karaciğerde keton cisimlerinin (asetoasetat ve 3-hidroksibutirat) oluşumunda substrat olarak kullanılır (4). Açlıkta bir taraftan da asetil KoA karaciğerde pirüvat karboksilazı aktive ederek glukoneogenezisi başlatır. Eş zamanlı olarak karaciğerde ve daha az oranda böbrekte glikojenoliz de meydana gelir (2) (Şekil 2.1) .

Mitokondriyal beta-oksidasyon yağ asitlerinin tek oksidasyon şekli değildir, hücrenin farklı yapılarında başka oksidasyonlar da gerçekleşir; peroksizomlarda alfa ve beta oksidasyon ve endoplazmik retikulumda omega-oksidasyon olaylanır (4).

Peroksizomal beta-oksidasyon, 24-26 karbon biriminden oluşan çok uzun zincirli yağ asitlerini (VLCFA'lar) metabolize eder. Bu moleküllerin işlenmesi mitokondriyal beta-oksidasyona benzer şekilde ilerler; ancak bazı enzimatik adımlar farklılık gösterir (4).

Yağ asitlerinin alfa oksidasyonu da peroksizomda meydana gelir. Bu metabolik yol, diyetteki yeşil sebzelerin bir bileşeni olan klorofilin yan ürünlerini parçalamak için mevcuttur (4).

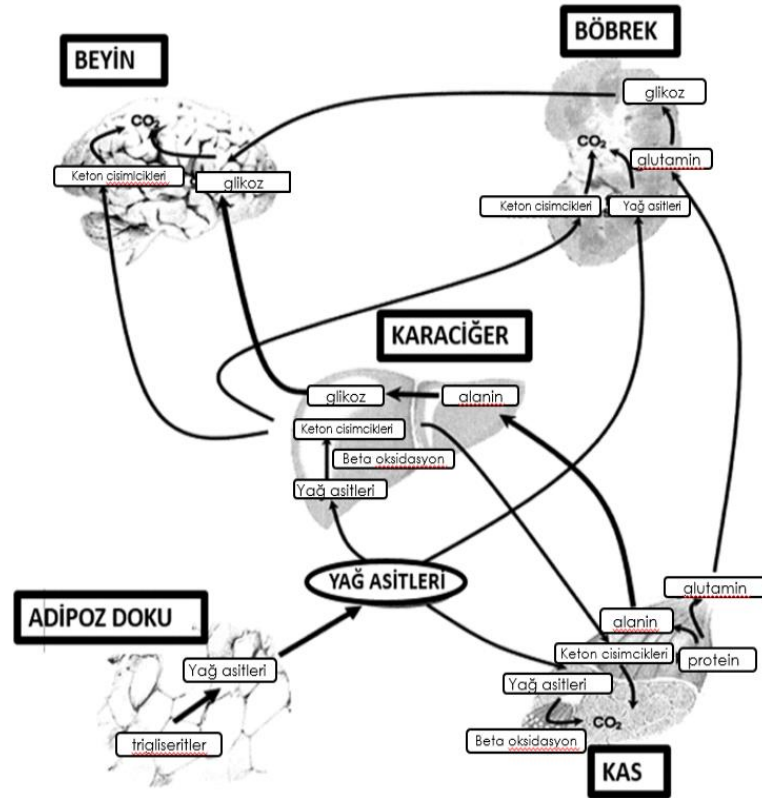
Üçüncü yağ asidi oksidasyon yolu olan endoplazmik retikulumda gerçekleşen omega-oksidasyondur ve yüksek konsantrasyonlarda hücre için toksik olabilecek büyük, suda çözünmeyen yağ asitlerini işlemek içindir (4).

Yağ asitlerinin mitokondriyal β -oksidasyonu, asetil-KoA ve indirgen eşdeğerlerini üretir. Oluşan asetil KoA, oksidasyonunun hangi dokuda gerçekleştiğine

bağlı olarak iki farklı yolak için kullanılabilir 1-iskelet ve kalp kasında trikarboksilik asit (TCA) döngüsü için substrat görevi görür ve miyositlere ATP sağlar, 2-uzun süreli açlık dönemlerinde karaciğerde keton cisimlerinin (asetoasetat ve 3-hidroksibutirat) oluşumunda substrat olarak kullanılır.

Yağ asitlerinin oksidasyon mitokondride olacaktır. Mitokondriyal YAO yolağına yaklaşık 25 protein katılır. Bu proteinler üç fonksiyonel gruba ayrılır;

- İlk grup yağ asitlerini oluşturan ve açıl KoA türlerine dönüştüren taşıyıcıları ve enzimleri içerir.
- İkinci grup, yağ asitlerini açilkarnitinlere dönüştüren ve açilkarnitinleri aktif olarak mitokondriye taşıyan karnitin döngüsüne katılan proteinleri içerir.
- Son olarak, iç mitokondriyal membrana gömülü proteinler, asetil-KoA üretmek için bir dizi döngüsel reaksiyonda yağ asitlerinin β -oksidasyonunu gerçekleştirir (2).

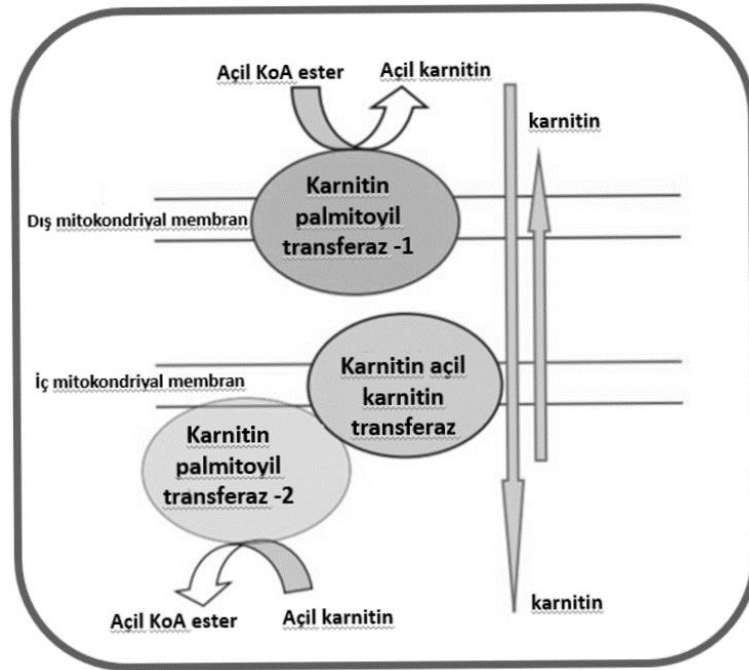


Şekil 2.1. Açlık durumunda yağ asitlerinin kas, iskelet ve karaciğerde substrat olarak kullanılması arasındaki ilişki

İç mitokondriyal membran kısa ve orta zincirli yağ asitleri için geçirgendir, kısa (C4-6) ve orta (C6-10) zincirli yağ asitleri mitokondriyal membranı doğrudan aşarken 12 ve daha fazla karbon atomu olan yağ asitleri karnitin ile konjuge olarak mitokondriyal membranı geçebilir. Uzun zincirli yağ asitleri (C14-C20) yağ dokusunda trigliserit olarak depolanır ve gerektiğinde, lipazlar tarafından dokudan salınırlar. Yağ dokusundan mobilize olan yağ asitleri dolaşımda albumine bağlanarak taşınır. Spesifik membran taşıyıcı ile hücre içine giren yağ asitleri orada açıl KoA sentetaz enzimi ile koenzim A ile konjuge olur. Bu yağ asitlerinin mitokondri içine girebilmesi için ise karnitin ile de konjugasyona uğraması gereklidir. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye girişi yani mitokondriyal membran üzerinden transfer, açıl grubunun KoA'dan karnitine aktarılması, iç membran üzerinden transfer ve intramitokondriyal olarak açıl-KoA ester'e yeniden dönüştürülmesiyle gerçekleştirilir (2). Bu işlemde dış mitokondriyal membrandaki karnitin palmitoyil transferaz 1 (CPT 1), iç membrandaki karnitin- açilkarnitin translokaz (CACT) ve iç membranın iç yüzeyindeki karnitin palmitoyil transferaz 2 (CPT 2) rol alır (2). Açıl-KoA'nın CPT I ile dış mitokondriyal membran boyunca taşınması, büyük ölçüde hücrenin enerji durumuna göre düzenlenir (4). CPT 1 tarafından tamamlanan enzimatik taşıma ve dönüşüm, mitokondrideki yağ asidi oksidasyonunun hız sınırlayıcı adımıdır. Karnitin ile esterleşmiş yağ asitleri daha sonra bir antiport mekanizması aracılığıyla CACT yoluyla karnitin karşılığında mitokondriyal matrikse taşınır. Daha sonraki adımda, intramitokondriyal açilkarnitinler, CPT2 tarafından açıl KoA esterine yeniden dönüştürülür (4). (Şekil 2.2)

Ondört veya daha fazla karbonlu yağ asitlerinin oksidasyonundaki ilk adım, bir homodimer olan *çok uzun zincirli açıl-KoA dehidrojenaz (VLCAD)* tarafından gerçekleştirilir. Sonraki üç enzimatik adım *mitokondriyal üç fonksiyonlu protein* (trifunctional protein-TFP) tarafından yürütülür (12). TFP, dört α ve dört β alt birimden oluşur (4 β 4) ve iki farklı gen, HADHA ve HADHB tarafından kodlanır. HADHA kodlu α -alt birimleri, enoil-KoA hidrataz, 3-hidroksiaçıl-KoA dehidrojenaz (LCHAD) ve HADHB kodlu β -alt birimleri 3-ketoaçıl-KoA tiolaz (LKAT) aktivitelerini içerir (13).

Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal matrikse taşınmaları, mitokondriyal membranın iç tabakasını aşmalarında kofaktör olarak rol alan *karnitin*, suda eriyen küçük bir moleküldür. Trimetil-amino-3-hidroksi asit yapısında olan karnitin diyetle alındığı gibi endojen olarak trimetil-lizinden sentezlenir. Diyetteki karnitin kaynağı et, süt gibi hayvansal besinlerdir. Vücuttaki karnitin %99'u intrasellülerdir yani doku konsantrasyonu çok yüksektir. Karnitin en yoğun bulunduğu doku ise karaciğer dokusudur. Dolaşımdaki miktarı düşüktür, toplam miktarın %0,5'i kadardır. Glomerüler filtrata geçen karnitin %98 kadarı geri emilir, diyetle alınan miktar ve endojen oluşan karnitin toplamı kadar karnitin idrarla atılarak plazma düzeyi korunur. İdrarla atılan serbest karnitindir, ancak açıl rezidüleri bağlayarak onların atılmasını sağladığında açıl karnitin olarak da atılır. Plazmadaki total karnitin miktarı 40-60 $\mu\text{mol/L}$, kas dokusunda 2-3 $\mu\text{mol / kg}$, karaciğer dokusunda 800-1500 mmol/kg düzeyindedir. Günlük yapım-yıkıma giren karnitin miktarı 300-500 μmol kadardır. Vücut karnitin havuzunu kontrol eden en önemli faktör sodyuma bağımlı plazma membranı karnitin taşıyıcısıdır ve kas dokusundaki büyük karnitin gradiyenti bu taşıyıcı ile sağlanmaktadır (5, 14, 15).



Şekil 2.2. Yağ asitlerinin karnitin mekiği ile taşınması

Esas işlevi uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine taşınması olan karnitinin daha az anlaşılmış diğer bir işlevi de yağ metabolizması ile ilgili peroksizom, mikrozom, mitokondri gibi çeşitli hücre içi organeller arasındaki taşıyıcılık görevidir (14).

Mitokondriye taşınacak yağ asitlerinin karnitin ile konjugasyonunu sağlayan bu enzimin yani karnitin palmitoyil transferaz 1'in üç farklı gende kodlanan üç izoformu vardır; 11q 13'de kodlanan hepatik tip (CPT-1 A, ya da L-CTP-1 karaciğer ve böbrekte, 22q 'da kodlanan kas tipi (CPT-1B ya da M-CPT-1) iskelet kasi ve adipoz dokuda ekprese olur. Beyin tipi (CPT-C ya da B-CPT-1) ise 19q13 de kodlanmaktadır (3)

Orta ve kısa zincirli yağ asitleri oksidasyona uğrayacakları mitokondri matriksine doğrudan ulaşp orada KoA esterlerine dönüşürken, endojen ya da ekzojen uzun zincirli yağ asitleri sitozolde koenzim A esterlerine dönüşür. Bu uzun zincirli yağ esterlerinin mitokondriyal matrikse taşınabilmesi, karnitin döngüsünün tam çalışması halinde mümkündür. Aslında yağ asidi oksidasyonu **karnitin döngüsü, beta oksidasyon döngüsü, elektron transfer yolağı ve keton cisimlerinin sentezi** aşamaları düzgün çalıştığıında olaylanır (4).

Mitokondriyal YAO'nun ilk kalıtsal hastalıkları 1970'lerde, tanımlanmıştır. Ardından gelen yirmi yılda, moleküler biyolojideki gelişmeler mitokondriyal YAO'da yer alan enzimleri, taşıyıcıları ve diğer kolaylaştırıcı proteinleri kodlayan genlerin klonlanmasına ve daha sonra mitokondriyal YAO bozukluklarına neden olan bu genlerdeki mutasyonların tanımlanmıştır (16).

Yağ asidi oksidasyonunun bozulduğu zaman oluşan klinik hastalık tabloları yenidoğanlardaki ölümcül akut hipoglisemik krizlerden, miyalji ve egzersiz intoleransı ile karakterize daha az şiddetli, daha sonra başlayan formlara kadar değişmektedir. Semptomlar her bir defekt için farklıdır ve fenotipik çeşitlilik aynı genetik varyantları taşıyan hastalara bile görülebilir (6).

Mitokondriyal YAO, sınırlı glikojen rezervlerine sahip yenidoğanlarda özellikle çok önemlidir (17-19). Bu nedenle en ağır, yaşamı tehdit eden hastalık tablosu bu yaş grubunda gelişir. Yenidoğanda oluşan hastalık tekrarlayan hipoketotik hipoglisemik

ensefalopati ataklarını, karaciğer disfonksiyonunu, hiperamonemi, sıklıkla kardiyak disfonksiyonu ve bazen konjenital malformasyonları içerir (6). Hipoketotik hipoglisemi hayatı tehdit eden Reye benzeri sendroma ilerleyerek komaya veya ölüme yol açabilir (7). Retinopati ve periferik nöropati LCHAD ve MTP eksikliğine özgüdür. Açlık veya diğer fizyolojik stresler rabdomiyoliz ve kalp kası hasarına yol açabilir. Kaba motor veya konuşma gecikmesi gibi semptomlar ortaya çıkar (6).

Mitokondriyal YAO kalp için son derece önemlidir, kalp enerji ihtiyacının büyük bir kısmı (%60-90) için sürekli olarak yağ asitlerine ihtiyaç duyar (16). Yağ asitlerinin iskelet kasları için de önemli bir enerji kaynağı olduğu kabul edilmektedir. Sonuç olarak, kaslardaki yağ asitlerini vermek, almak, esterleştirmek ve oksitlemek için oldukça düzenlenmiş bir süreç vardır. Yağ asidi alımının artması ve yağ asidi ara ürünlerinin birikimi kalp ve iskelet kasında insülin direncine yol açan önemli olaylardan biridir. Çelişkili kanıtlar mevcut olsa da, kanıtların çoğu, yağ asidi β -oksidasyonunun insüline dirençli kaslarda da arttığı kavramını desteklemektedir (20). Hipoketonemi, insülinin yağ hücreleri üzerindeki etkisinin bir sonucu olarak, azalmış serbest yağ asidi salınımından kaynaklanması sonucunda olur (21).

Böbrekler de sürekli yüksek enerji tüketimine sahip organlardır ve ihtiyaç duydukları ATP'nin önemli bir kısmı mitokondriyal YAO aracılığıyla üretilir. Mitokondriyal YAO, proksimal ve distal tübüllerde en yüksek aktiviteye sahiptir (6).

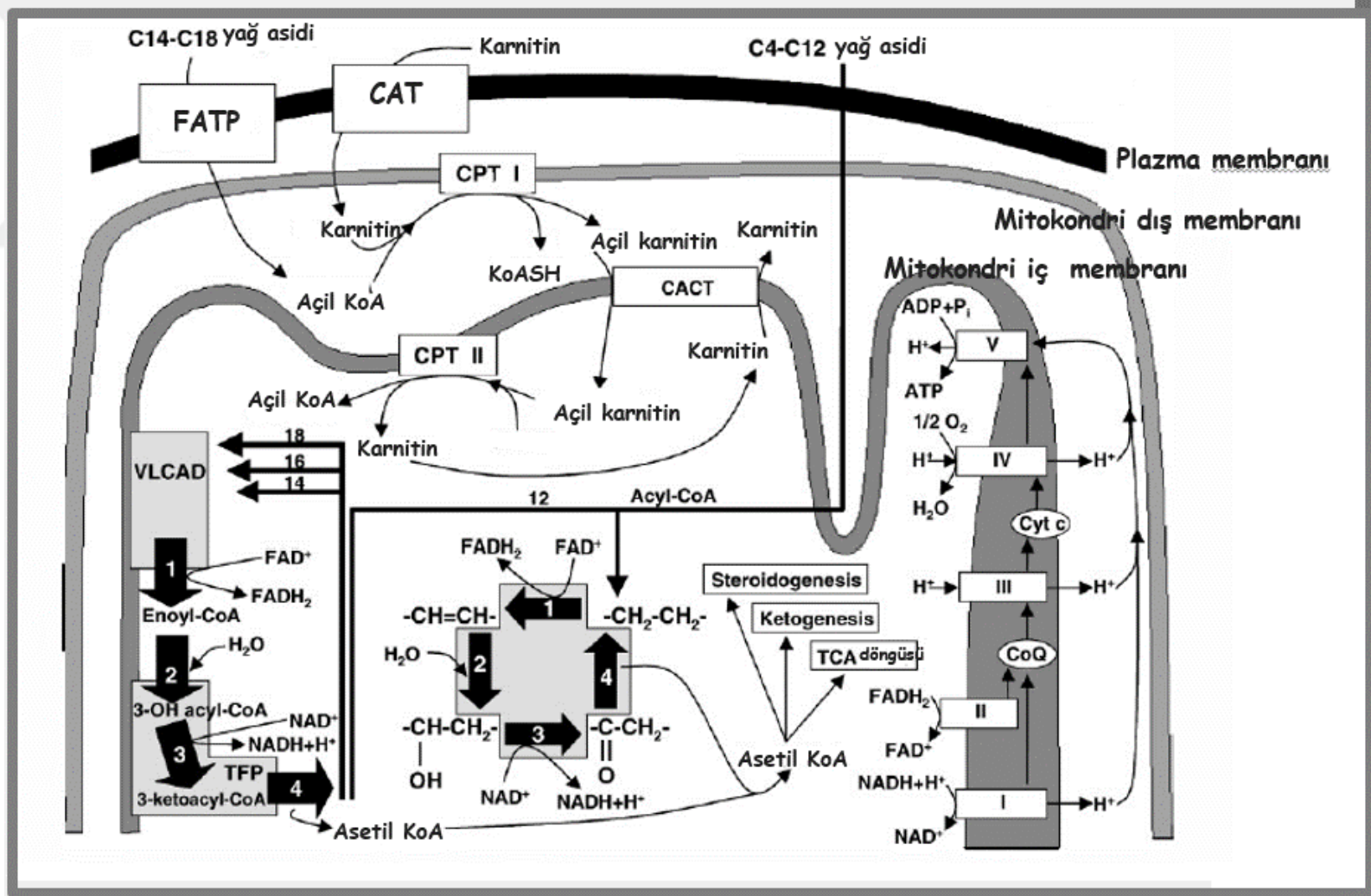
CPT1, malonil-KoA tarafından inhibisyona duyarlı olduğu için mitokondriyal YAO'nun önemli bir düzenleyicisidir (22) . Enerji yetersizliğinde ATP seviyeleri düşer, adenosin monofosfat seviyeleri (AMP) yükselir. Olay AMP ile aktive edilen protein kinazının (AMPK) aktivasyonu ile sonuçlanır. Aktif AMPK, hücresel enerji seviyelerini geri kazanmayı amaçlayan bir sinyal kaskadı başlatır. Başlıca olay, asetil-KoA'yı malonil-KoA'ya dönüştüren enzim olan asetil-KoA karboksilazın (ACC) fosforilasyonudur. Böylece, AMPK aktivasyonu mitokodriyal YAO tarafından enerji üretiminin arttırılmasını amaçlamaktadır (23).

Yeterli karbonhidrat olduğunda ise, mitokondriyal oksidasyon mitokondri içinde sitratın birikmesine neden olur, sitrat mitokondri dışına aktarılır. Sitozolik sitrat, ATP-sitrat liyaz tarafından malat ve asetil-KoA'ya bölünür, asetil-KoA, asetil-KoA karboksilazın etkisiyle malonil-KoA'yı oluşturur. Malonil-KoA CPT1'in inhibe ederek mitokondriyal beta-oksidasyonu engeller. Karaciğer ve kas CPT 1 izoformları oldukça farklı kinetik özelliklere sahiptir, mCPT I, malonil-KoA'ya ICPTI'den çok daha duyarlıdır (2).

Mitokondriye girişin aksine, VLCFA'ların peroksizomlara taşınması karnitine bağımlı değildir, alfa-oksidasyon için dallı zincirli yağ asitlerinin taşınması da benzerdir ve substrata bağlıdır. VLCFA'lar ve fitanik asit, ABCD1-3 taşıyıcıları tarafından ATP'ye bağımlı bir işlemle peroksizomlara taşınır (4).

β -oksidasyon döngüsü içindeki bozuklukta, kusurlu enzime bağlı olarak, mitokondri içinde bir dizi kısa, orta ve uzun zincirli açıl-KoA ara maddesi birikir. Bu ara ürünler mitokondriden taşındıktan sonra, C4-C16 karboksilik asit, C4-C10 dikarboksilik asit üretmek için peroksizomal β -oksidasyon veya ω -oksidasyona uğrarlar. Kısa ve orta zincirli karboksilik ve dikarboksilik asitler, normal şekilde oksitlenebilecekleri mitokondriye tekrar girebilirler. Bununla birlikte, bazı karboksilik asit türevlerinin, özellikle C8-C10 ve 3-hidroksi C12-C16'nın toksik olduğu bildirilmiştir (24).

Yağ asitlerinin mitokondriyal beta-oksidasyonunda, döngü başına bir NADH, bir FAD(H₂) ve bir asetil KoA molekülü olmak üzere, üç enerji depolama molekülü üretilmektedir. Üretim için tümü mitokondriyal matraste meydana gelen dört adım vardır: oksidasyon, hidrasyon, ikinci oksidasyon ve tiyoliz (1, 4). Her döngü ile iki karbonlu bir yapı olan asetil-KoA, açıl-KoA ester zincirinden çıkarılır, zincir iki karbon atomu ile kısalır (1). Bu adımların her biri için farklı zincir uzunluğuna sahip çoklu enzimler tanımlanmıştır (16, 22, 25). (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. Mitokondriyal β -oksidasyon döngüsü ve ilişkili olduğu metabolik yollar

1. Adım: İlk olarak, açıl-KoA dehidrojenazlar doymuş zincirin oksidasyonunu katalize eder, 2/3 pozisyonunda bir trans çift bağ oluşturur ve böylece bir 2-enoil-coA ester üretir (1). Diğer enzimler gibi bu enzim de zincir uzunluğuna özeldir. İlk dehidrojenasyon aşaması, elektron transfer flavoproteini (ETF) ve ETF-ubikinon oksidoredüktaz (ETFD) yoluyla solunum zincirine bağlanır (2). Açıl KoA dehidrojenaz, sonunda elektron taşıma zincirinde (ETC) üretilen 1,5 ATP molekülüne karşılık gelen bir FAD(H₂) molekülü üretmek için iki elektronu çıkararak açıl KoA molekülleri üzerindeki alfa ve beta karbonlar arasında bir trans çift bağ oluşumunu katalize eder (4).

2. Adım Daha sonra, 2-enoil KoA hidrataz enzimi, alfa ve beta karbonlar arasındaki çift bağın hidrasyon adımını gerçekleştirir; bu, beta karbona bir hidroksil (OH⁻) grubunun ve alfa karbona bir protonun (H⁺) eklenmesiyle sonuçlanır (1). Sonuç olarak 3-hidroksiaçıl-KoA üretilir. Bu dehidrojenasyon aşaması, NADH yoluyla solunum zincirinin kompleks I'ine bağlanır (3). Bu adımla ilişkili herhangi bir enerji üretimi yoktur(4). İki 2-enoil-KoA hidrataz aktivitesi vardır; geniş bir substrat spesifikliğine sahip olan kısa zincirli 2-enoil-KoA hidrataz (krotonaz) ve uzun zincirli 2-enoil-KoA hidrataz (2).

3. Adım Üçüncü aşamada 3-hidroksiaçıl-KoA dehidrojenaz, 3-hidroksi-açıl-KoA esterinin bir 3-ketoaçıl-KoA ara ürününün oksidasyonunu katalize eder (1). Adından da anlaşılacağı gibi, hidroksil grubundan elektronlar ve iki proton çıkarılır ve beta karbonu oksitlenerek bir NADH molekülü üretilir. Her NADH molekülü, ETC'den 2,5 ATP molekülünün üretilmesiyle sonuçlanacaktır (4).

4. Adım: Son olarak, mitokondriyal asetoasetil-KoA tiyolaz (β ketotiyolaz), zincirin tiyolitik bölünmesini katalize ederek asetil-KoA ve iki karbon daha kısa bir yağlı açıl-KoA esteri üretir (1). İşlem, çift zincirli yağ asidi tamamen asetil KoA'ya dönüşene kadar tekrarlanabilir (4). (Şekil 2.4).

İnsan genomu, açıl KoA dehidrojenaz (ACAD) ailesinin bir dizi substrat özgülüğü ve doku ekspresyon profiline sahip 11 üyesini içerir. Bunlardan beşi, SCAD (kısa zincirli açıl-KoA dehidrojenaz), MCAD (orta zincirli açıl-KoA dehidrojenaz), LCAD

Çok uzun zincirli yağlı açıl-KoA esterleri (>20 karbon atomu) başlangıçta peroksisomal enzimler tarafından kısaltılır ve daha sonra β -oksidasyon için mitokondriyal ağa doğru ilerler. Çok uzun zincirli açıl-KoA dehidrojenaz ilk adımı, mitokondriyal üç işlevli protein (trifonksiyonel protein –TFP) kompleksi son üç adımı katalize eder, çünkü bu enzim üç aktiviteye sahiptir; enoil-coA hidrataz, 3-hidroksiaçıl-coA dehidrojenaz ve 3-ketoaçıl-KoA tiyolaz (1).

Her döngü, iki karboksi-terminal karbon atomunu asetil-KoA olarak serbest bırakarak açıl-KoA'yı kısaltır. Döngü, açıl-KoA'nın bir ACAD tarafından trans-2-enoil-KoA'ya dehidrojenasyonu ile başlatılır (7). ACAD'lar tarafından katalize edilen reaksiyon, açıl-KoA dehidrojenazlar ve solunum zinciri (ubikinin) arasında bir elektron mekiği görevi gören ETF'e aktarılan indirgeyici eşdeğerleri üretir. Enoil-KoA hidrataz, açıl-KoA esterlerinin mitokondriyal YAO'daki ikinci adımı, 2-trans-enoil tiyoesterlerin 3-l-hidroksiaçıl-KoA türevlerine hidrasyonunu katalize eder (1). Üçüncü adımda l-3-hidroksiaçıl-KoA dehidrojenaz, L-3-hidroksi-açıl-KoA'yı 3-keto-açıl-KoA'ya dehidrojene eder (28). Son olarak, 3-ketoaçıl-KoA tiyolaz, açıl-KoA esterlerinin mitokondriyal β -oksidasyonundaki dördüncü ve son adımı, 3-ketoaçıl-KoA zincirinin tişolitik bölünmesini kataliz eder ve asetil-KoA ve iki karbon atomu kısaltılmış bir açıl-KoA esteri ortaya çıkar (1). Her döngü, bir asetil-KoA, bir NADH ve bir FADH ile iki karbon atomu kısaltılmış bir açıl-KoA verir. Ortaya çıkan açıl-KoA, YAO'nun başka bir döngüsüne girer (28).

Bu enzimleri kullanarak 2-3 YAO döngüsünden sonra, elde edilen orta açıl-KoA'lar, mitokondriyal matriste metabolize edilir. İlk adım MCAD tarafından gerçekleştirilir (ACADM tarafından kodlanır) ve başka bir 3-4 YAO döngüsünden sonra, SCAD (ACADS tarafından kodlanır) son 1-2 döngüye katılır. Orta ve kısa zincirli açıl-KoA'ların YAO'nun ikinci, üçüncü ve dördüncü adımları için, üç ayrı matris-çözünür enzimden oluşan bir set vardır: krotonaz adı verilen enoil-KoA hidrataz (ECHS1 tarafından kodlanmış), orta ve kısa zincirli hidroksiaçıl-KoA dehidrojenaz (HAD tarafından kodlanmış M/SCHAD) ve orta zincirli 3-ketoaçıl-CoA tiyolaz (MCKAT, ACAA2 tarafından kodlanmıştır). Hepsi, on karbon atomuna kadar zincir uzunluklarına sahip

KoA-esterlere karşı geniş substrat özgüllüğüne sahiptir. Oleik asit gibi tekli doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu için dodesenoil-KoA delta izomeraz (DCI tarafından kodlanan 3,2 trans-enoil-KoA izomeraz) gerekir. Çoklu doymamış yağ asitleri ikinci bir yardımcı enzime, 2,4-dienoil KoA redüktaz 1'e (DECR1) ihtiyaç duyar (16).

Düz zincirli substratların yanı sıra, LCAD'ın dallanmış zincirli ve bazı tekli doymamış ve çoklu doymamış açıl-KoA esterlerini indirgenmesini katalize ettiği gösterilmiştir (16).

Yapılan bir çalışmada dört β -oksidasyon döngüsünden sonra pristanik asitten üretilen 2-6-dimetilheptanoil-KoA'nın öncelikle LCAD tarafından harekete geçirildiğini ve böylece LCAD'ın dallanmış zincirli yağ asidi oksidasyonunda yeni, benzersiz bir rolü olduğunu göstermiştir. Pristanik asidin kendisi, fitanik asidin α -oksidasyon ürünüdür. Refsum hastalığından muzdarip hastalarda fitanik asit birikimi vardır (25).

Eder ve ark. LCAD'ın 10 ila 14 karbon atomlu açıl zincirleri olan yağ asidi ara ürünlerinin β -oksidasyonu için önemli olduğunu savunmuşlardır. Yapılan bir çalışmada, LCAD geninin hedeflenen bozulmasıyla LCAD eksikliği olan bir fare yaratılmıştır. Farede gebelik kaybı, açlık intoleransı, hepatik ve kardiyak lipidoz, ketotik olmayan dikarboksilik asidüri ve miyokard dejenerasyonu olduğu görülmüştür (22).

2.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Yağ asidi oksidasyon bozukluklarının tipik olarak kalıtım paterni otozomal resesifdir. Yağ asidi yıkımında kusurlar meydana geldiğinde, aşırı açıl-karnitin ara ürünleri kalp, iskelet kası, karaciğer dahil olmak üzere dokularda birikir ve bu da organ işlev bozukluğuna yol açabilir. Açıl-KoA ara ürünlerinin ω -oksidasyona yönlendirilmesi, toksik dikarboksilik asitlerin birikmesine neden olur (27).

Bu grubun en sık görülen hastalıkları MCAD, LCHAD ve VLCAD eksiklikleridir. Klinik bulgular, yüksek mortalite ile ilişkili yenidoğanlarda çoklu organ yetmezliğinden geç başlangıçlı daha hafif fenotiplere kadar oldukça değişkendir (29). Mitokondriyal

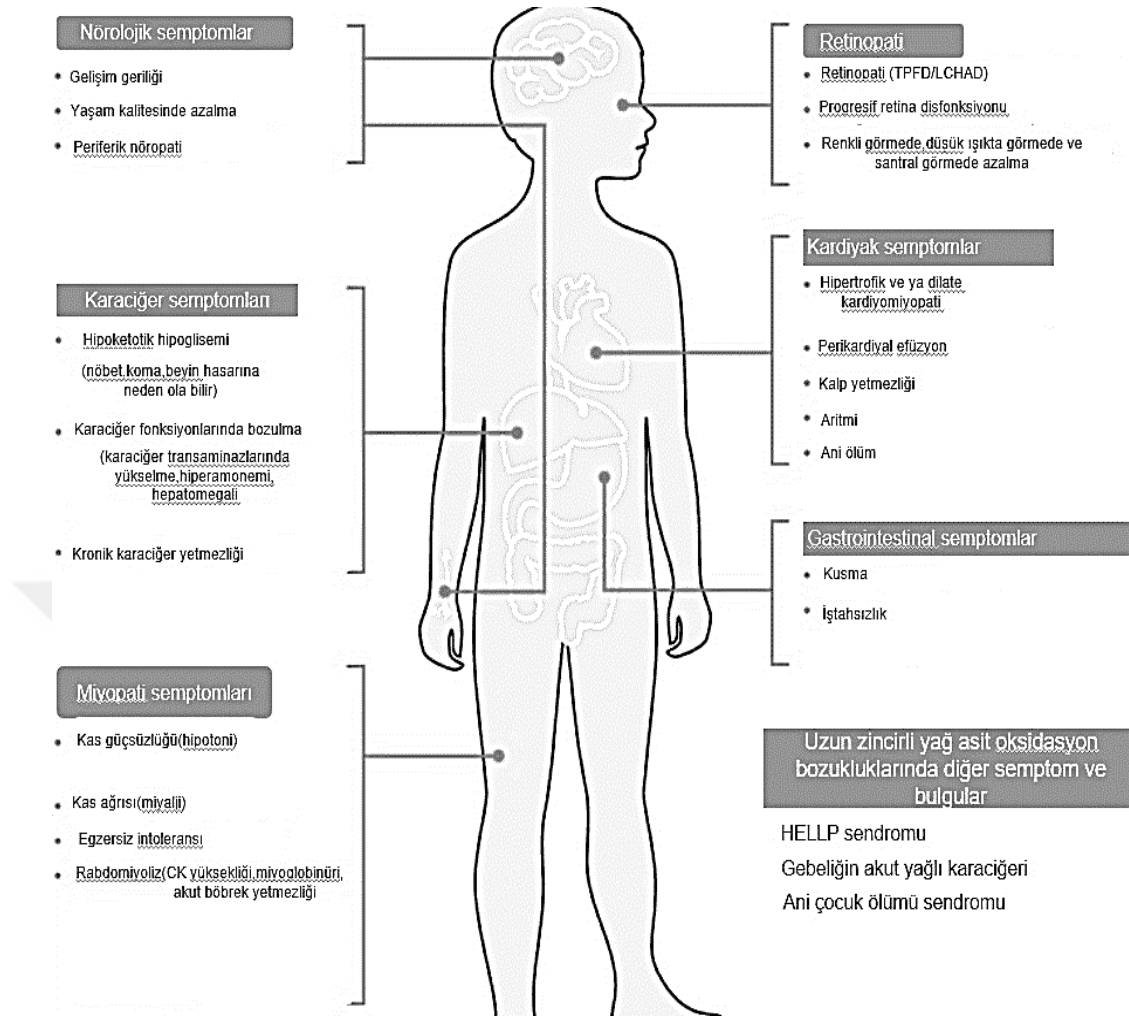
YAO bozukluklarında ilerleyici lipid depo miyopatisi, tekrarlayan miyoglobinüri, nöropati, ilerleyici kardiyomiyopati, tekrarlayan hipoglisemik hipoketotik ensefalopati veya Reye benzeri sendrom, nöbetler ve mental retardasyon gibi bir dizi klinik semptomlar görülebilir (30). (Şekil 3.1).

Bu hastaların yaşadığı hipoglisemi formunun önemli bir ayırt edici özelliği, serum keton cisimlerinin olmamasıdır (31).

Rabdomiyoliz, miyofiber içeriğinin kan dolaşımına salınması ile kas ağrısı, güçsüzlük veya kasta şişlik ile sonuçlanan ciddi akut kas hasarıdır. Uzun süreli egzersizi takiben artmış plazma kreatin kinaz (CK) ve miyoglobin rabdomiyolizin göstergesidir ve altta yatan olası nedenlerden biri mitokondriyal YAO bozukluklarıdır (32). Kreatin kinaz değerinin 15.000 IU / L'den daha yüksek oluşu akut böbrek hasarı riskini arttırır (33).

İskelet miyopatisi semptomları genellikle küçük çocuklarda, ergenlik veya yetişkinlikten başlayarak ortaya çıkma eğilimindedir (14).

Kalbin sürekli kasılma aktivitesini sürdürmek için sürekli yüksek bir enerji talebi vardır, bu da öncelikle uzun zincirli yağ asitlerinin beta-oksidasyonu ile karşılanır (34). Mitokondriyal YAO bozukluklarından kaynaklanan kardiyak hastalıklar kardiyomiyopatiler ve kardiyak aritmilerdir (10).



Şekil 2.5. Mitokondriyal yağ asit β -oksidasyon bozukluğunda görülen klinik bulgular.

Mitokondriyal YAO bozukluklarında kas hastalığının patogenezi açıklamak için iki hipotez muhtemel görünmektedir. Kalp dokusunda YAO kusurundan kaynaklanan yetersiz enerji, bunun sonucunda verimsiz kasılma nedeniyle hipertrofik kardiyomiyopati gelişir. Bazen de metabolitlerin birikmesi sonucunda dilate kardiyomiyopati gelişir (16, 35). Kardiyak aritmiler genellikle yağ asidi oksidasyonu talebinin en yüksek olduğu doğum sonrası dönemde ortaya çıkar ve sıklıkla ani bebek ölümü sendromu ile sonuçlanır (36).

Yapılan bir retrospektif çalışmada primer sistemik karnitin eksikliğinde kardiyak semptomlar daha sık saptanmış, MCAD, VLCAD ve CPT1 eksikliği olan

hastalarda hem başvuru sırasında hem de klinik takip sırasında kardiyak semptomların prevalansı daha düşük bulunmuştur (37).

Mitokondriyal YAO bozukluğu için yenidoğan taraması olmayan bir ülkede yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların klinik özelliklerini sunmuş, tanı sırasındaki yaşa, klasik fenotipe (yani kalp, hepatik veya kas) veya enzim eksikliğine bakılmaksızın tanıda yer alan ana organ karaciğer olduğu saptanmıştır. Steatoz, çeşitli kalıtsal metabolik hastalıklarda görülebilmesine karşın, mitokondriyal YAO bozukluğunun önemli bir göstergesidir ve tanıdan şüphelenildiğinde sistematik taramayı gerektirmelidir (38).

2.3. Tanı

Mitokondriyal beta-oksidasyon bozukluğu olduğundan şüphelenilen herhangi bir hastada, altta yatan gerçek patolojiyi belirlemek için enzimatik ve /veya genetik analiz yapılması gerekir. Hasta, yenidoğan taramasında anormal bir karnitin-açilkarnitin profili ile klinik belirti bulgu oluşmadan, ya da klinik belirti ve bulgulara dayanarak karakteristik kan karnitin-açilkarnitin profili ile tanımlanmıştır. Açilkarnitinlerin tandem MS analizi ile yapılan genişletilmiş yenidoğan taramasının başlamasından sonra, mitokondriyal YAO bozukluklarının tespit edilmesi artmıştır, ancak bu vakaların bir kısmı klinik semptom geliştirme riskinin bilinmediği yenidoğanlardır (39).

Mitokondriyal YAO bozukluklarının çoğu, plazmadaki farklı açilkarnitin profilleri ile tanımlanır. Bu kuralın tek istisnası, aynı açilkarnitin profillerine sahip olan CACT ve CPT2 eksikliğidir. Diğer tüm durumlarda, açilkarnitin profilleri genellikle mitokondriyal beta-oksidasyon sistemindeki hangi adımın kusurlu olduğunu doğrudan gösterir (39).

İdrar organik asitlerin analizleri ile saptanan, mitokondriyal YAO'nun göstergesi olan metabolitler doymuş ve doymamış dikarboksilik asitler, hidroksidikarboksilik asitler, açilglisinler ve açilkarnitinlerdir. Bununla birlikte, metabolik olarak stabil koşullar altında idrar organik asit atılımı normal olabilir (39).

Enzim aktivitesinin ölçülmesi ve genetik analiz ile tanıyı doğrulamak için gereklidir. Enzim aktivitelerinin tayini, kültüre edilmiş cilt fibroblastlarında, doku biyopsilerinde veya lenfositlerde yapılabilir (39). Mitokondriyal YAO bozukluklarında tarif edilen enzimlerinin çoğunun genleri izole edilmiş ve tanımlanmıştır (40). Mitokondriyal YAO'nun doğum öncesi tanısı koryonik villus örnekleme veya amniyosentez sonrası biyokimyasal veya moleküler yöntemlerle konur (41).

2.4. Tedavi

Mitokondriyal YAO için kalıcı bir tedavi yoktur(42). Tedavi, toksik metabolitlerin birikmesini ve hipoglisemiye önlemek için yağ asidi substratlarının diyet kısıtlamasını, katabolizmayı önlemek için sık beslenmeyi ve bazı durumlarda L-karnitin desteğinden (sekonder L-karnitin eksikliği ve karnitin taşıyıcı defekti-OCTN2) oluşur (29). Ancak Potansiyel olarak toksik uzun zincirli açilkarnitinlerin üretimini indükleyebilen karnitin kullanımı plazma seviyelerine dayanmalı ve aşırı karnitin verilmesinden kaçınılmalıdır (43). Ataklar sırasında hastaları anabolizmi desteklemek için özellikle karbohidratlardan yeterli kalori kaynağı ile derhal ve güçlü bir şekilde tedavi ederek enfeksiyonların hızlandırdığı katabolik krizleri durdurmak da çok önemlidir (29).

Mitokondriyal YAO'da sekonder hipoketotik hipogliseminin uzun süreli tedavisinin temel amacı, yağ asitlerinin katabolizmasını durdurmaktır. Ancak akut hipoglisemik atak geçiren bebeklerde 2 mg/kg'dan veya daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde 12-15 mg /kg /dakika'ya kadar intravenöz glikoz verilmesi gerektirebilir (44).

Mitokondriyal YAO bozukluğu ve akut karaciğer yetmezliği olan çocuklar için standart öneriler, valproik asit, steroid olmayan anti-enflamatuar ajanlar ve salisilatlar gibi yağ asidi oksidasyon inhibitörlerinden kaçınmaktır (45). Karaciğer bulguları, tipik olarak, uzun zincirli yağ asitleri ve orta zincirli trigliseritler (MCT) ile takviye dahil olmak üzere sık bir beslenme planına döndükten sonraki minimum bir ay içinde çözülür (46).

Mitokondriyal YAO defekti için beslenme kılavuzları alt tipe ve semptomatik veya asemptomatik duruma bağlı olarak değişir. LCHADD / TFPD gibi alt tipleri olan

hastalar için tedavi önerileri, diyette proteini ve karbonhidrat alımının yaşa uygun karşıladığını, günlük kalori alımının %20'sinin MCT'den karşılanması gerektiğini göstermektedir (47).

Kısa vadede incelendiğinde, daha yüksek proteinli bir diyet, LCHADD / TFPD'li hastalarda enerji harcamasını arttırdı ve enerji alımını azalttı, bu da yüksek proteinli diyetlerin daha yüksek karbonhidratlı diyetlere göre fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir (43)

Tablo 2.1. Mitokondriyal YAO defektlerinin klinik, genetik ve laboratuvar özellikleri (10, 48-50).

HASTALIK	GEN	KLİNİK	BİYOKİMYASAL BULGULAR	BİRİNCİL AÇIL KARNİTİN PROFİLİ	İKİNCİL AÇIL KARNİTİN PROFİLİ
KARNİTİN DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI					
CPT1A eksikliği	CPT1A	KC	Hipoketotik hipoglisemi, NH ₃ ↑, KCFT↑	↑C0, ↓C16, ↓C18	C0/(C16 + C18) oranı ↑
CACT eksikliği	SLC25A20	M, KC, K	Nonketotik hipoglisemi, NH ₃ ↑, CK↑, KCFT↑	C14, C16, C16:1, C18, C18:2	(C16+C18:1) /C2, C0/C16+C18), C3/C16
CPT 2 eksikliği	CPT2	M,R,KC,K	Hipoketotik hipoglisemi, CK↑, BUN↑	C14, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2	(C16+C18:1)/C2, C0/C16+C18), C3/C16
Karnitin taşıyıcı eksikliği	SLC22A5	M,R,KC,K	Hipoketotik hipoglisemi, NH ₃ ↑, KCFT↑	↓C0	↓C2 ↓C3 ↓C16 ↓C18
BETA OKSİDASYON BOZUKLUKLARI					
VLCAD eksikliği	ACADVL	M,R,KC,K	Hipoketotik hipoglisemi, NH ₃ ↑, laktat↑, CK↑	C14:1, C14, C14:2, C12:1, C12,	C14:1/C2, C14:1/C16 C14:1/C12:1
LCHAD eksikliği	HADHA	M,R,Kc,K	Hipoketotik hipoglisemi, NH ₃ ↑, laktat↑,CK↑,KCFT↑	C16-OH, C18/C1-OH	C16-OH/C16 C16-OH/C14
TFP eksikliği	HADHA, HADHB	M,R,KC,K	Hipoketotik hipoglisemi, laktat↑, CK↑,	C16-OH, C18/C1-OH	C16-OH/C16 C16-OH/C14
MCAD eksikliği	ACADM	KC	Hipoketotik hipoglisemi, NH ₃ ↑, laktat↑, BUN↑, ürik asit↑,KCFT	↑C6 ↑C8 ↑C10	C8/C2 C8/C10
SCAD eksikliği	ACADS		Hipoglisemi, hafif metabolik ve laktik asidoz, NH ₃ ↑, laktat↑, BUN↑, ürik asit↑, KCFT	C4	C4/C2, C4/C3, C4/C8
ELEKTRON TRANSFER BOZUKLUKLARI					
MAD eksikliği	ETF A, ETF B, ETF D H	M,KC,K	Hipoglisemi, NH ₃ ↑, metabolik asidoz	C4-C18	YOK

(M-kas miyopatisi R-rabdomiyoliz, Kc-Karaciğer disfonksyonu, K-kardiyomiyopati)

2.5. Karnitin Döngüsü Bozuklukları

2.5.1. Karnitin Palmitoyil Transferaz-I (CTP-I) Eksikliği

Karnitin palmitoyil transfereaz-I enzimi karnitin taşıyıcı sistemindeki anahtar enzimdir. Dış mitokondri membranına bağlı bu enzim açıl KoA esterlerindeki uzun zincirli açıl rezidülerini karnitine taşır (3).

Mitokondriye taşınacak yağ asitlerinin karnitin ile konjugasyonunu sağlayan bu enzimin yani karnitin palmitoyil transferaz 1'in üç farklı gende kodlanan üç izoformu vardır; 11q 13'de kodlanan hepatik tip (CPT-1 A, ya da L-CTP-1 karaciğer ve böbrekte, 22q 'da kodlanan kas tipi (CPT-1B ya da M-CPT-1) iskelet kasi ve adipoz dokuda ekprese olur. Beyin tipi (CPT-C ya da B-CPT-1) ise 19q13 de kodlanmaktadır (3).

İnsanlarda sadece hepatik izoformun eksikliği bildirilmiştir (51, 52). CPT1A eksikliği olan hastalar tipik olarak erken yaşta kas tutulumu olmaksızın açlığa bağlı hipoketotik hipoglisemi, nöbet, hepatik ensefalopati ve ani bebek ölümü ile kendini gösterebilir (53, 54). Hipoglisemi ve renal tübüler asidoz olmaksızın birkaç hepatik ensefalopati vakası da bildirilmiştir (55).

CPT-1 eksikliğinde genellikle açlık ya da viral hastalıklar tetikleyicidir. Hasta çocuklar genellikle doğumdan 18 aya kadar semptomatik olurlar. Açlık ya da hastalığı takiben bilinç değişikliği ve hepatomegali yanı sıra laboratuvar olarak non ketotik ya da hipoketotik hipoglisemi, hafif hiperamonemi, karaciğer fonksiyon testlerinde ve serum serbest yağ asidi düzeylerinde yükselme saptanır. Büyük olan karaciğerin mikroskopik incelemesi mikro ve makroveziküler yağlanma ile uyumludur (52).

CPT-1 eksikliğinde kardiyak hastalık beklenmez, ancak tanı alan vakalarda kardiyomegali, taşikardi, sağ dal bloğu birlikteliği, geçici kardiyak aritmi, solunum arresti birlikteliği, düzeltilemeyen bradikardi ve ani ölüm gibi kalp bulguları bildirilmiştir. M-CPT-1 ve L-CPT-1'in kalp kası hücrelerinde de ekprese olduğu, özellikle L- izoformun kalp dokusunun ileti miyofibrillerinde bulunduğu, kalp kası dokusunun kontraktıl komponentlerinde ise M- izoformunun bulunduğu ileri

sürülmüştür. Bu konuda ileri sürülen diğer bir görüş ise L-izoformunun fetal kalpte bulunduğu, bu nedenle CPT-1 eksikliğinde kardiyak sorunların yenidoğan döneminde geliştiği şeklindedir. Özetle konu ile ilgili kesin bilinen neonatal/infantil CPT-1 eksikliğinde kardiyak tutulumun olduğu, bunun daha çok hayatı tehdit eden rith bozuklukları şeklinde ve CPT-1 eksikliği düşünülen yenidoğan ve süt çocuklarının kardiyak ritm bozukluğu yönünden yakından izlenmesi gerektiğidir (56).

CPT-1 eksikliği vakalarında geçici hiperlipidemi, trigliserid yüksekliği ya da kolestrol ve trigliserid yüksekliği bildirilmiştir. Yağ dokusundan salınan ve karaciğerde keton cisimleri oluşturmak üzere metabolize edilemeyen yağ asitleri hepatik çok düşük dansiteli lipoprotein sentezini indükler (56). Bu vakalarda plazma karnitin düzeyi düşük değil aksine yükselmiştir. Çünkü CPT-1 eksikliğinde uzun zincirli açıl karnitinler oluşamaz. Serbest ve kısa zincirli açıl karnitinlerin artmış olmasına karşın uzun zincirli açıl karnitinlerin düşük düzeyde olması hastalıktan şüphe ettirir. Aslında bu yapılar renal tübüler serbest karnitin transportunun potent inhibitörleridir. Bunların yokluğunda serbest karnitin için renal eşik yükselir. Bu nedenle CPT-1 eksikliğinde %90 'ından fazlası serbest karnitin olmak üzere serum karnitin düzeyi yükselmiştir (57, 58). MS/MS ile yapılan yenidoğan taraması ile CPT-I eksikliği tanımlanabilir; serbest karnitin (C0) düzeyi yüksektir, serbest karnitin, palmitoyil karnitin (C16) ve stearoyil karnitin (C18) toplamına oranı (C0/ C16+C18) dışardan alınan karnitin yarattığı yükseklikten ayırımı sağlar. Bu oran yenidoğan döneminden sonra C16 ve C18'in fizyolojik olarak azalması ile daha da yükselir (48).

İdrar organik asit profilinde düşük düzeyde keton, C12 yüksekliğinin belirgin olduğu dikarboksilik asidüri, 3-OH glutarik asitin varlığı karakteristiktir. Bazı hastalarda akut atak sırasında serum kreatin kinaz yüksekliği ve distal renal tübüler asidoza uyan metabolik asidoz gelişebilir. Serum kreatin yüksekliğini iskelet kası izoformunun etkilenmediği CPT-1 hepatik izoform eksikliğinde açıklamak zordur, ancak esterifiye olamamış uzun zincirli yağ asitlerinin iskelet kasında oluşturduğu membran hasarının kreatin kinaz yüksekliğini açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Renal tübüler asidoz bildirilen vakalarda diyetle orta zincirli yağ asitlerinin eklenmesi ile

tübüler fonksiyonların normale gelmesi, mitokondriyal enerji üretimine gereksinimi fazla olan bu hücrelerdeki enerji eksikliğinin işlev yetersizliğine yol açtığı şeklinde yorumlanmıştır (51).

CPT-1 eksikliği olan vakalarda çok farklı mutasyonlar saptanmıştır, enzimatik aktivite, klinik tablo ve genetik defektler arasında korelasyon gösterilmiştir (59, 60).

Fibroblastlarda CPT-I aktivitesinin düşüklüğünün gösterilmesi ile kesin tanı konur. Ölçülen aktivite normalin % 5-20'si kadarıdır (3).

Ağır hipoglisemi atakları geçiren çocukların beyinleri etkilenmiş olabilir. Hastalıkta tedavi uzun süreli açlıktan sakınmak üzere sık beslenme, pişmemiş mısır nişastası ile gece beslenmesi, mitokondriye girmesi için karnitine gerek göstermeyen orta zincirli trigliserid içeren düşük yağlı diyet ile beslenmeden ibarettir. Çocuğun yemek yemek istemediği akut ataklar sırasında veya ameliyat sırasında, intravenöz % 10 glikoz verilmelidir (51).

2.5.2. Karnitin-Açilkarnitin Translokaz (CACT) Eksikliği

İç mitokondri membranına yerleşmiş olan karnitin-açilkarnitin translokaz bu membrandaki karnitin/ açıl karnitin değişimini sağlar. İki fenotip tanımlanmıştır: şiddetli yenidoğan başlangıçlı form ve geç başlangıçlı form. CACT eksikliği daha çok yenidoğan döneminde konvülsiyon, düzensiz kalp atımları ve apne klinik bulgu verir, şiddetli vakalar genellikle ilk iki günde ortaya çıkar. Bu atak çoğu kez açlık ya da fizyolojik doğum stresi nedeniyledir (46, 61, 62). Yenidoğanda belirti-bulgu veren vakalarda laboratuvar olarak ketotik olmayan hipoglisemi, hiperamonemi, kreatin kinaz yüksekliği ve karaciğer enzimlerinde yükselme ile birliktedir. Karnitin düzeyi genellikle çok düşüktür ($<5\mu\text{mol}$)(63). En yaygın ölüm nedeni aritmilere (ventriküler taşikardi) sekonder kardiyak arresttir (64).

Geç başlangıçlı formda, semptomlar bir ayıktan sonra ortaya çıkar, bir yaşından sonra klinik bulgu veren vakalar tanımlanmıştır. Klinik özellikler yenidoğan başlangıçlı formda görülenlere benzer, ancak semptomlar tipik olarak daha hafiftir. Bu vakalarda

ateş, enfeksiyon, açlıkla tetiklenen açlık hipoglisemisi ve konvülsiyonlar gelişir. Tekrarlayan ataklar ilerleyici nörolojik, kardiyak ve hepatik bozukluklar yaratır (63).

Plazma açilkarnitin profili uzun zincirli açıl karnitinleride belirgin artış, serbest karnitinde azalma ile karakteristiktir. İdrar organik asit profili ağır dikarboksilik asidüri gösterir. Tanı anormal plazma açilkarnitin profili yani düşük serbest karnitin düzeyi ile C16-18 yüksekliğinin gösterilmesi ile akla gelir. Ancak bu anormal profil CPT2 eksikliğinin neonatal formundan farklı değildir (62). Bu nedenle kesin tanı için fibroblastlarda CACT aktivitesine bakılması gereklidir. Enzimin geni 3p21 de haritalanmıştır (63). Tam eksiklik hızlı ilerleyen hastalık tablosu yaratır. Azda olsa aktivite varsa daha hafif bir tablo oluşur ve uygun tedavi ile normale yakın gelişim izlenir (64). Önemi bilinmeyen bialelik SLC25A20 varyantlarının tanımlanması (veya bilinen bir SLC25A20 patojenik varyantının ve önemi bilinmeyen bir SLC25A20 varyantının tanımlanması) tanıyı belirlemez veya dışlamaz, bu durumda enzimatik test gerekebilir. c.270delC (s.Phe91fs)Türk kökenli bu patojenik delesyon için homozigotluk, CACT eksikliğinin ciddi yenidoğan başlangıçlı formu ile ilişkilendirilmiştir (65).

Yüksek karbonhidrat alımı (tipik olarak% >60), uzun zincirli yağların diyetle kısıtlanması (% <10) ve triheptanoin veya MCT yağı (triheptanoin yerine) takviyesi, CACT eksikliği tedavisinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Karnitin desteği de önerilir. Bu tedavi ile açilkarnitin profili düzelir, hipoglisemi ve aritmi atakları önlenir (63). Yapılan bir çalışmada MCT ve karnitin takviyesi de dahil olmak üzere geleneksel tedavilerin başarısız olduğu hastalarda triheptanoinin daha fazla kardiyak bozulmayı durdurabileceğini ve potansiyel olarak bir miktar iyileşme sağlayabileceğiye vurgulamaktadır (66).

Semptomatik olmadan tanımlanıp uygun tedavi verilebilen vakalarda klinik gidiş daha iyidir. Ancak vakaların çoğu hayatın çok erken döneminde semptomatik olur. Bu kadar erken semptomatik olan vakaların yenidoğan taraması ile saptanıp uygun tedavi ile nörolojik sekel gelişiminden korunabileceği şüphelidir (63).

2.5.3. Karnitin Palmitoyil Transferaz II (CPT 2) Eksikliği

Karnitin palmitoyil transferaz II eksikliğinde hastalar genellikle adölesan ya da genç yetişkin yaşta kas tutulumu ile klinik bulgu veririler. Ancak süt çocukluğu hatta yenidoğan döneminde belirti-bulgu veren vakalar da bildirilmiştir. CPT 2 eksikliği klinik olarak üç fenotipe ayrılmıştır:

- 1) kardiyomiyopati ile ilişkili ölümcül yenidoğan formu;
- 2) hipoglisemi, Reye benzeri ensefalopati ve bebeklik/erken çocukluk döneminde kardiyopulmoner arresti provoke eden şiddetli infantil form;
- 3) ergenlik döneminde veya sonrasında tekrarlayan rabdomyoliz ile seyreden yetişkin başlangıçlı form (67).

CPT-2 eksikliğinin neonatal formu fatal seyirlidir (68). Yenidoğan döneminde oluşan klinik tablo doğumdan sonraki ilk günlerde, hatta ilk saatlerde gelişen solunum sıkıntısı, konvülsiyon, bilinç değişikliği, hepatomegali, kardiyomegali, kardiyak aritmi ile karakterizedir. Bu vakaların çoğunda dismorfik bulgular, renal disgenezi, nöronal migrasyon bozuklukları vardır. Gebelik oligohidramnios ile komplike olabilir ve prenatal taramada büyük ventriküller, korpus kallozumun agenezisi, intraventriküler kalsifikasyonlar, karaciğer kalsifikasyonları, beyin ve böbreklerin kistik displazisi gibi malformasyonlar görülebilir (3, 69-73). Glutarik asidüri tip 2, Zellweger sendromu, pürivat dehidrogenaz eksikliği gibi çok ağır diğer kalıtsal metabolik hastalıklarda izlenenlere benzer bu bulgular nedeni ile yağ asidi oksidasyonunun da fötal gelişim için önemli olduğu sonucuna varılmıştır (3).

Hastalığın infantil formu ise, 6-24 ay arasında bilinç kaybı ve konvülsiyonlara yol açan tekrarlayan hipoketotik hipoglisemi atakları, karaciğer yetmezliği ve geçici hepatomegali ile klinik bulgu verir. Hasta çocukların çoğunda kardiyomiyopati ve aritmi ile karakterize kalp tutulumu da vardır. Ataklar enfeksiyon, açlık, ateş gibi olaylarla tetiklenir. Laboratuvar olarak hiperamonemi, metabolik asidoz, hipoketotik hipoglisemi ve kreatin kinaz düzeyinde yükseklik saptanır (3).

Miyopatik form, CPT 2 eksikliğinin en yaygın klinik formudur ve kalıtsal rabdomiyoliz için yaygın bir nedendir. Hastalığın miyopatik formunda geç çocukluk ya da genç yetişkin yaşta ağır fizik aktiviteyi takiben miyoglobinin ile birlikte ya da miyoglobinin olmaksızın, kan kreatin kinaz yüksekliği ile birlikte kas ağrıları vardır. İdrar, miyoglobinin nedeniyle kahverengi olabilir. Benzer şekilde soğuk, ateşli hastalık veya açlık ataklara neden olur. Miyoglobinin bazen böbrek yetmezliğine yol açacak kadar şiddetli olabilir. Ataklar arasında genellikle miyopati belirtileri (halsizlik, miyalji, serum CK yüksekliği) görülmez (74). Etkilenen bireylerin yaklaşık %10'unda serum CK'nin kalıcı yükselmesi gözlenmektedir (75). Literatürde ergenlik döneminde migren baş ağrısı ile başvuran iki CPT 2 eksikliği vakası bildirilmiştir (76).

Açilkarnitin analizi CPT2 tanısında yardımcı olabilir, ancak kan karnitin-açilkarnitin profilinin normalliği hastalığın yokluğunu göstermez (77). Karnitin düzeyindeki düşüklük CACT eksikliğinde olduğu gibi, uzun zincirli açıl karnitinlerdeki yükseklik ile birlikte dir. Kesin tanıya fibroblast kültürlerinde enzim eksikliğinin gösterilmesi ya da DNA analizi ile varılır (78). Bir alışmada, (C16:0 + C18:1) / C2 oranı tüm CPT 2 eksikliklerini tespit etmiştir. Semptomatik olmayan hastalarda bile C16+C18/ C2 oranının artışı hastalığı akla getirir (79).

CPT-2 geni 1p32 de haritalanmıştır. şimdiye kadar yaklaşık 60 CPT2 mutasyonu tespit edilmiştir (80). Yaygın S113L mutasyonu, mutant alellerin yaklaşık %50'sinde bulunur ve kas formu ile ilişkilidir (51, 81).

CPT-2 eksikliğinin tedavisi egzersiz sınırlaması, diyetle yağ ve uzun zincirli yağ asitlerinin kısıtlanması, karbohidrattan zengin diyet ve açlıktan kısıtlanma şeklindedir (82). Hastalığın yenidoğan formu tedaviye pek yanıt vermez. CACT eksikliğinde olduğu gibi karnitin desteği ve karbohidrattan zengin, yağdan kısıtlı, orta zincirli yağ asidi içeren diyetle sık besleme yapılacak tek tedavidir, infantil formunda yararlı olabilir (3).

2.5.4. Primer Karnitin Eksikliği

Primer karnitin eksikliği OCTN2 protein eksikliği sonucu ortaya çıkan mitokondriyal β -oksidasyonun otozomal resesif geçişli bir bozukluğudur ve metabolik kardiyomiyopatilerin nadir tedavi edilebilir etiyolojilerinden biridir. Hastalığın erken tanınması ve L-karnitin ile tedavisi hayat kurtarıcı olabilir (83-85).

Serbest karnitin, renal glomerüllerde serbestçe filtrelendir ve ancak %95'i hücresel plazma zarındaki yüksek afiniteli bir karnitin taşıyıcısı tarafından proksimal böbrek tübülleri tarafından yeniden emilirken, bir kısmı esterleştirilmiş olarak idrarla atılır. Karnitin insanlarda katabolize edilmez ve tek metabolik dönüşümü ester oluşumu yoluyla (14, 86-88). Karnitini taşıyan protein eksikliğinde karnitin böbrekten yeniden emilmez, bu da idrarda kaybına ve dokularda çok düşük konsantrasyona neden olur, bu durum uzun zincirli YAO'nun ciddi şekilde bozulmasına neden olur (14).

Primer karnitin eksikliği, bebeklik döneminde metabolik dekompanseasyondan asemptomatik bir yetişkine kadar geniş bir klinik spektruma sahiptir (89, 90). Bebeklerde hipotoni, kardiyomiyopati, hipoketotik hipoglisemi ve koma veya ölümle birlikte ciddi metabolik bozukluklara neden olabilir (91). Daha büyük çocuklar ve yetişkinler, özellikle hastalık veya açlık sırasında metabolik talep arttığında veya pivalik asit antibiyotikleri gibi karnitin düşürücü ilaçlarla tedavi edildiğinde ani potansiyel olarak ölümcül kardiyak aritmi ile de ortaya çıkabilir (92).

Primer karnitin eksikliği olan çocuklarda dilate kardiyomiyopati insidansı hipertrofik kardiyomiyopatiden daha yüksektir (93). Ani ölüme yol açan kardiyomiyopati ve kardiyak aritmiler sık bildirilmektedir (3, 94).

2019 'da zihinsel yetersizlik ve otizm spektrum bozukluğu olarak ortaya çıkan primer karnitin eksikliğinin bildirilmiştir (95). Üst ve alt ekstremiteleri içeren periferik nöropati, hafif gelişimsel gecikme, anemi, solunum sıkıntısı ve proksimal kas güçsüzlüğü gibi bazı belirti ve semptomlar sadece birkaç vaka sunumunda tanımlanmıştır (96-98).

Hem serbest hem de açılınmış karnitinin plazma seviyeleri son derece düşüktür (serbest karnitin $<5 \mu\text{M}$) ve idrardaki karnitin seviyeleri yüksektir (3). Düşük seviyelerde diğer açılarnitinler (C3, C16, C18) de genellikle tespit edilir (99).

Serbest karnitinin anneden bebeğe transplasental taşınması nedeni ile bu hastaların yenidoğan taraması ile tanısını zorlaştırır, çünkü plazma seviyeleri daha yüksek olabilir ve yanlış negatif tarama sonuçlarına neden olabilir. Ayrıca yenidoğan taramasında bulunan düşük karnitin seviyeleri, çoğu kez annede birincil veya ikincil karnitin eksikliğinin bir sonucu olabilir (89).

Primer karnitin eksikliğinin doğrulanması, kültürlenmiş fibroblastlarda karnitin transportunun ölçülmesiyle sağlanır (99).

Hastalığa plazma zarındaki yüksek afiniteli karnitin taşıyıcı OCTN2'yi kodlayan SLC22A5'in heterojen mutasyonları neden olur. Aynı mutasyonlara sahip çocuklarda bile farklı klinik prezentasyonlar görülür (98, 100). Genotip-fenotip ilişkisi gözlenmemiştir (93).

2.6. Mitokondriyal Yağ Asidi Oksidasyonu Bozuklukları

2.6.1. Çok Uzun Zincirli Açıl-Koa Dehidrogenaz (VLCAD) Eksikliği

Zincir uzunluğu 14 ila 20 karbon olan yağ asitlerinin mitokondriyal YAO'nun ilk adımını katalize eden VLCAD enziminin eksikliğinde üç klinik tablo gelişebilir. 1- Şiddetli erken başlangıçlı, kalp ve multiorgan yetmezliği olan form, tipik olarak yaşamın ilk aylarında hipertrofik veya dilate kardiyomiyopati, perikardiyal efüzyon ve aritmilerin yanı sıra hipotoni, hepatomegali ve aralıklı hipoglisemi ile kendini gösterir. 2- Hepatik veya hipoketotik hipoglisemik form ise tipik olarak erken çocukluk döneminde hipoketotik hipoglisemi ve hepatomegali ile ortaya çıkar, kardiyomiyopati yoktur. 3-Daha geç başlayan epizodik miyopatik form egzersiz ile tetiklenen aralıklı rabdomiyoliz atakları ile karakterizedir. Hipoglisemi tipik olarak semptomlar sırasında mevcut değildir (101). Solunum yetmezliği, miyopatik formda da bulunabilir (102). VLCAD eksikliğinde en sık görülen formun yenidoğan başlangıçlı formun olduğu

bilinirdi. Ancak son verilere göre miyopatik (veya asemptomatik) form muhtemelen en yaygın tiptir. Başlangıçta yenidoğan başlangıçlı veya daha hafif form tanısı konan bazı hastalar daha sonraki yaşlarda sadece miyopatik semptomlar gösterirler (103).

Akut hastalık döneminde belirgin şekilde yükselmiş CK seviyeleri, tedaviden sonra genellikle normale döner; Bununla birlikte, bazı hastalar kronik olarak yüksek CK seviyeleri sergilemektedir (104).

VLCAD eksikliği hastalarında kan karnitin- açıl karnitin profilinde genellikle C12, C14, C14: 1, C14: 2 ve C16 yüksektir. Yaşa, örnek toplama yöntemine ve laboratuvara göre değişmekle birlikte, yenidoğan tarama testinde 1mmol/L'den daha yüksek bir C14:1düzeyi, VLCAD eksikliğini kuvvetle düşündürmektedir (105, 106) ancak taramada sağlıklı bireyler ve heterozigot taşıyıcılar bazen yanlış pozitif olarak tespit edilebilir (105)

Bu nedenle yenidoğan taramasında VLCAD eksikliği şüphesi olan tüm vakalar için moleküler ve fonksiyonel testler yapmak gerekir (107). C14:1/C2 oranının yenidoğan taramasında VLCAD eksikliği hastalarını tanımlamak için, C14: 1'den daha hassas bir belirteç olduğu da iddia edilmektedir (108). Lökositlerde, kültürlenmiş fibroblastlarda, karaciğer, kalp, iskelet kası veya amniyositlerde VLCAD enzim aktivitesinin ölçülmesi, VLCAD eksikliğinin tanısını için kullanılabilir. Şiddetli VLCAD eksikliği olan bireyler tipik olarak aşırı tetradekanoil (C14) karnitin birikirken, daha az şiddetli fenotiplere sahip bireylerde birikimi dodekanoil (C12) karnitine doğru kayabilir (109).

Yenidoğan taraması ile saptanan VLCAD eksikliği olan 693 vakanın analizi, bu bozukluğun moleküler heterojenitesini vurgulamaktadır. En sık görülen patojenik varyantın c.848T>C (p.V283A) olduğu bilinir (105). Hastalıkta mutasyon ile hastalığın ciddiyeti arasında açık bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Şiddetli çocukluk çağı fenotipine sahip hastalarda hiç enzim aktivitesi yokken, daha hafif çocukluk ve yetişkin fenotipli hastalarda rezidüel enzim aktivitesi olan mutasyonlar vardır. Bu açık

genotip-fenotip ilişkisi, genotip ve fenotip arasında hiçbir korelasyonun kurulamadığı MCAD eksikliği ile tezat içindedir (101).

Başlangıçta asemptomatik olan bazı çocuklar, erken tedaviye rağmen, daha sonraki yaşlarda kapsamlı fiziksel egzersiz sonrasında miyopatik semptomlar gösterir. Bu sonuç, erken müdahalenin miyopatinin başlamasını önlemede etkili olmayabileceğini düşündürmektedir (110).

Yenidoğan taramasında tanımlanan bazı VLCAD eksikliği vakaları daha az şiddetli bir hastalık seyrine sahiptir ve birçok hastada diyet kısıtlamaları gevşetilebilir (111).

L-karnitin takviyesinin kullanımı tartışmalıdır (112). Fare çalışması karnitin desteğinin dokularda potansiyel toksik açilkarnitinlerin önemli ölçüde birikmesine neden olduğunu göstermektedir (113). Başka bir çalışma karnitin tedavisinin VLCAD eksikliği hastalarında kardiyak aritmilere karşı yararlı olma ihtimalinin düşük olduğunu göstermektedir (114). L-karnitin takviyesinin VLCAD eksikliği olan hastaların durumlarının bozulmasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, konvansiyonel diyet tedavisi ile triheptanonin ve karnitin ile klinik komplikasyonlar %60'tan %10'a, mortalite %65'ten %3.8'e düştüğü gösterilmiştir (115).

Tek sayılı yağ asidi (C7) içeren bir trigliserit olan triheptanoin'in, VLCAD eksikliği olan pediatrik ve yetişkin bireylerin tedavisi için kullanımı Haziran 2020'de Gıda ve İlaç dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (116). Triheptanoin anaplerotik bir bileşiktir, kullanımı, bu bozukluklarda trikarboksillik asit döngüsü için anaplerotik substratlar sağlayabilir (115). Triheptanoinin hastaneye yatış sıklığını, yatış süresini ve hipoglisemi sıklığını azalttığı, egzersiz toleransını geliştirdiği ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (117, 118).

2.6.2. Uzun Zincirli Açıl Koa Dehidrogenaz (LCAD) Eksikliği

Uzun zincirli açıl-KoA dehidrogenaz (LCAD), insanlarda kalp, kas ve karaciğer gibi enerji için yağ asitlerini kullandığı bilinen organlarda ekspresyonu düşük olan veya

bulunmayan bir mitokondriyal yağ asidi oksidasyon enzimidir. LCAD, surfaktan metabolizmasında rol oynuyor gibi görünmektedir ve eksikliği ile ilişkili iki ani bebek ölümü vakası bildirilmiştir (119).

2.6.3. Uzun Zincirli 3-Hidroksi Açıl KoA Dehidrogenaz (LCHAD) ve Mitokondriyal “TRIFUNCTIONAL” Protein (TFP) Eksikliği

Bu klinik tablolar, mitokondriyal “trifunctional” protein kaynaklıdır. Mitokondriyal TFP, LCHAD ve uzun zincirli enoil-KoA hidratazı barındıran dört α -alt birimin yanı sıra mitokondriyal iç zarda bulunan uzun zincirli 3-ketoaçıl-KoA tiyolazı barındıran dört β -alt birimden oluşan bir hetero-oktamerdir. Bu alt birimler sırasıyla HADHA ve HADHB tarafından kodlanır. HADHA veya HADHB'deki mutasyonlar, TFP hetero-oktamerinin konformasyonunu bozar ve bu da her üç enzimin aktivitesinin azalmasına neden olur (120, 121). LCHAD eksikliğinde, üç reaksiyondan ikincisi daha ciddi şekilde bozulurken, TFP eksikliğinde her üç enzimin de aktivitesi azalır (122, 123). HADHB genindeki mutasyonlarla izole uzun zincirli 3-ketoaçıl-KoA tiyolaz eksikliği çok nadirdir. Bildirilen bir vakada postnatal ilk günden başlayarak erken dönemde solunum sıkıntısı gelişmiş, hasta bebeklik döneminde kaybedilmiştir (123). TFP eksikliği olan bireyler şiddetli, orta, hafif bir fenotip gösterirken, LCHAD eksikliği olan bireyler tipik olarak şiddetli ya da orta şiddette hastalık tablosu gösterirler. Tam TFP eksikliği, diğer yağ asidi oksidasyon bozukluklarına benzer şekilde klinik olarak üç tipte sınıflandırılır: (1) yenidoğan döneminde derin hipoglisemi, laktik asidoz ve kardiyomiyopati gelişimini içeren ve yüksek mortalite oranı ile ilişkili olan ölümcül tip (yenidoğan başlangıçlı form); (2) bebeklik döneminde enfeksiyon veya uzun süre açlık sonrası epizodik hipoketotik hipoglisemi veya hepatik disfonksiyonun eşlik ettiği orta tip (bebek başlangıçlı form); ve (3) aralıklı miyalji veya rabdomiyoliz gibi kas semptomları ile karakterize olan ve ergenlik veya yetişkinlikte uzun süreli egzersiz ile ilişkili olan miyopatik tip (yetişkin başlangıçlı form). Uzun dönem komplikasyonlar periferik nöropati ve retinopatidir (120, 122, 124).

Hem izole LCHAD eksikliğinde hem de TFP eksikliğinde yenidoğanlarda ve diğer yaş gruplarında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tanımlanmıştır (125).

Gebelikte akut yağlı karaciğer, HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, plateletlerin azalması), preeklampsi gibi obstetrik komplikasyonlar, intrauteri büyüme geriliği gibi fetal bulgular fetus LCHAD eksikliğinden etkilendiğinde gelişebilir (126).

LCHAD ve TFP eksikliği biyokimyasal olarak ayırt edilemez, her ikisi de plazmada artmış uzun zincirli 3-hidroksiaçilkarnitinler ve idrarda 3-hidroksidikarboksilik asitlerin aşırı atılımı ile karakterizedir. Tanısı moleküler genetik test ile HADHA veya HADHB'deki bialelik patojenik varyantların tanımlanması ile birlikte konur (120, 122). Yapılan çalışmalarda HADHA geninin c.1528G>C mutasyonun daha yaygın olduğu görülmüştür (127, 128).

LCHAD eksikliği tedavisi, uzun zincirli yağ asitlerinin kısıtlandığı, hem MCT hem de esansiyel yağ asitleri ile desteklenmiş bir diyet uygulaması ve açlıktan kaçınmayı içerir. L-karnitin kullanımı tartışmalıdır. Başarılı tedavi, plazmadaki uzun zincirli 3-hidroksiaçilkarnitinleri azaltır ve dikarboksilik asidüriyi normalleştirir (103). Günlük enerjinin kaynağı olarak uzun zincirli trigliseritlerden elde edilen enerji %10'u geçmemeli, MCT tüketiminden enerji alımı artmalıdır (129). İyi metabolik kontrolü sağlamak için uygulanan sık beslenme, yüksek karbonhidrat içeriği ve yüksek enerji alımı gerektiren dönemler hastanın kilolu, obez olma riskini artırır. Hastalarda tanının ardından tedavinin başlamasını takip eden ilk yıllarda hızlanmış bir büyüme ve ardından stabil veya yavaşlamış bir büyüme dönemi görülür. Metabolik kontrol ve vücut ağırlığını izlemi için sık ve düzenli klinik ayrıca özen gösterilmesi önerilmektedir (130).

MTP eksikliği en şiddetli klinik tablo ile ilişkilidir ve sıkı bir yağ azaltılmış ve yağ modifiye edilmiş (MCT takviyeli) diyet gerektirir. Birçok hasta yeterli tedaviye rağmen hala akut hayatı tehdit eden olaylar veya uzun süreli nöropatik semptomlar yaşamaktadır ve yenidoğan taraması bu ciddi fenotipler için prognozu önemli ölçüde değiştirmemiştir (111).

Avusturyalı bir LCHADD kohortunda yapılan bu retrospektif gözlemsel çalışmada, triheptanoin verileri hastalık seyrinde iyileşme olduğunu gösterilmiştir. Triheptanoin, uzun zincirli YAO bozukluklarında güvenli ve faydalı bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir (116). Triheptanoin, rabdomiyolizin sıklığını ve şiddetini önemli ölçüde azalttığı, ancak ancak var olan retinopatinin ilerlemesini etkilemediği bir vakada gösterilmiştir (131).

LCHAD eksikliğinde egzersizin kısıtlanması her zaman gerekli değildir. Hastanın egzersiz öncesi MCT ile desteklenmesinin egzersiz toleransını arttırdığı bilinir (132).

TFP hastalarında nöropati, çok erken dönemde uygulanmaya başlanan diyet tedavisine çok iyi yanıt verebilir (133). Erken tanı ve daha sıkı diyet rejimleri, Finlandiya'da LCHAD eksikliği hastaların hayatta kalma oranlarını ve klinik seyrini iyileştirmiştir. Bununla birlikte, retinopati ve nöropati gibi uzun vadeli komplikasyonların gelişmesini önlemek için tedavide iyileştirmelere ihtiyaç vardır (134, 135).

2.6.4. Orta Zincirli Açıl-KoA Dehidrogenaz (MCAD) Eksikliği

MCAD eksikliği en sık izlenen mitokondriyal YAO bozukluklarından biridir ve tipik olarak ACADM genindeki bir mutasyondan kaynaklanır (44).

MCAD eksikliği olan bireyler doğumda sağlıklıdır. İlk klinik prezentasyon tipik olarak yaşamın ilk 24 ayı içindedir, tipik olarak 3 ay ile 2 yaş arasında, ortalama 12 ay civarında ortaya çıkar. Ancak yetişkinliğe kadar belirti vermeyen vakalar bildirilmiştir. Belirtiler tipik olarak uzun süreli açlık sonucunda ortaya çıkar. Bebeklik döneminde, gece beslenmelerinde azalma semptomların başlangıcını tetikleyebilir. Ama araya giren enfeksiyonlar, daha önce asemptomatik bireylerde semptomların başlamasına neden olabilir (49). Bununla birlikte, bazı MCAD eksikliği olan bireyler yaşam boyu asemptomatik kalabilir (136). Semptomatik hastalarda hipoketotik hipoglisemi, hiperamonemi, transaminazlarda yükselme ve diğer hepatik disfonksiyon bulguları gelişir. Tedavi edilmeyen MCAD eksikliği hastalarında ensefalopati, nöbetler, koma ile hızlı dekompanseasyon hastayı ölüme götürür (49). Ventriküler taşiaritmiler MCAD

eksikliğinde, özellikle yenidoğanlarda ortaya çıkabilir (137). Literatürde üç günlükken hipoglisemi, kompanse metabolik asidoz, hipokalsemi ve uzamış QTc aralığı ile başvuran bir vaka bildirilmiştir (138).

Literatürde yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve hipoparatiroidi ilişkisi tanımlanmış, MCAD eksikliği ile bağlantısı iki vakada bildirilmiştir. Bu karmaşık ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır (139). Hipoparatiroidi hayatı tehdit eden bir durum olabileceğinden, bu hastalarda kalsiyum düzeylerinin düzenli olarak değerlendirilmesini önerilmektedir.

MCAD eksikliğine bağlı metabolik krizden kurtulan vakaların üçte biri kadarında bazı gelişimsel gecikmeler yaşanabilir (140). Erken tanı çocuklarda ölümleri ve ciddi yan etkileri azalttığı için tarama bu hastalıkta da çok önemlidir. Tarama yapılmadığında hastalığın önemli morbidite ve mortalite olduğu görülmektedir (141). İnfantil hastalarda mortalite daha yüksekken, bu erişkin olgu serisinde akut başvuran hastalarda daha fazla olarak gösterilmiştir. Bu nedenle, tanı konmamış bireyler yüksek mortalite ile ani ölümcül metabolik dekompanseasyon riski altındadır. Özellikle açlık veya alkol tüketimi sonrasında, açıklanamayan ani klinik bozulma ile başvuran bir yetişkinde yağ asidi oksidasyon defekti olasılığını göz önünde bulundurmaya gerektirir (142).

MCAD eksikliği için oldukça spesifik bulgular C8, C10 ve C6'nın yükseklikleridir (136).

Klinik olarak semptomatik hastaların yaklaşık %80'inde ACADM genindeki 985 A→G'nin homozigot mutasyonunun neden olduğu görülmüştür. Pekçok mutasyon tanımlanmıştır ancak etkilenen hastaların yaklaşık %18'i 985A→G mutasyonuna sahip en az bir allel vardır. Hastalıkta genotip-fenotip korelasyonu yoktur (143).

Tedavinin ana stratejisi, yüksek enerji gereken zamanlarında hipogliseminin önlenmesi için sık öğünlerle uzun süreli açlıktan kaçınılmasıdır. Önerilen maksimum açlık süreleri, 6-12 aylık hastalarda 8 saatten, 1 ila 2 yaş arasında 10 saatten ve 2 yaşından sonra 12 saatten fazla olmamak üzere yaşa göre değişir. Bir yaşından

itibaren karbonhidrat takviyesi örneğin, 2g/kg mısır nişastası, önerilebilir. Mevcut öneriler yanında karnitin takviyesini sadece düşük serum karnitin seviyesine sahip hastalar için önerilmektedir (49, 144). L-karnitin takviyesi, orta yoğunluklu egzersiz sırasında biriken açıl karnitinlerin atılımını teşvik edebilse de, MCAD eksikliği hastalarında bu takviyenin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerinde belirgin bir yararlı etkisi gözlenmemiştir (145, 146).

MCAD eksikliği için yenidoğan taraması çoğu çocuk için iyi iş çıkarsa da, olumsuz sonuçlardan tamamen kaçınılmamıştır. Yenidoğan taraması metabolik krizi veya ölümü tamamen durdurmadığı bulunmuştur (147). MCADD tanısı sonrası bildirilen ölümler nadirdir ve çoğunlukla geç tanı alan veya erken belirtilerin tanınmadığı, müdahalenin geciktiği çocuklarda meydana gelmiştir (140, 141).

Ergenlerde ve yetişkinlerde bildirilen ciddi krizler ve hatta ölüm olayları göz önüne alındığında, MCADD'li gençlerin ve ergenlerin düzenli klinik ziyaretleri, risk durumlarının farkında olmalarını sağlamak için kaçınılmazdır. MCADD'li hastalarda ergenliğe girmek üzereyken, alkol ve uyuşturucu tüketimi, spor ve kilo vermenin yanı sıra kadın hastalar için hamilelik ve doğum gibi spesifik zorlukların ele alınması gerekmektedir. MCADD için yenidoğan taraması başarılı bir şekilde kurulmuş olmasına rağmen, ergenlik ve yetişkinliğe giren taranmış hastalarda akut krizleri ve sonuçların bozulmasını önlemek için sürekli çaba gösterilmelidir (148).

2.6.5. Orta Zincirli 3-Ketoasil-KoA Tiyolaz (MCKAT) Eksikliği

Orta zincirli 3-ketoasil-KoA tiyolaz eksikliği kusma ile başvuran hipoglisemi, hipermaonemi, metabolik asidoz, karaciğer fonksiyonlarda bozulma, rabdomyoliz saptanan bir vakada bildirilmiştir, bu hasta iki yaşında kaybedilmiş (149).

2.6.6. Kısa Zincirli Aasil-KoA Dehidrogenaz (SCAD) Eksikliği

Doğrulanmış SCAD eksikliği olan kişilerde ciddi dismorfik yüz özellikleri, beslenme güçlüğü, metabolik asidoz, ketotik hipoglisemi, halsizlik, gelişimsel gecikme, nöbetler, hipotoni, distoni ve miyopati gibi çok çeşitli klinik bulgular

bildirilmiştir. Bununla birlikte, semptomu olmayan bireyler de bildirilmiştir (150). SCADD'li 14 aylık bir bebeğin hipoglisemi ve ketonürinin varlığı mevcuttu, bu da keton cisim oluşumunun SCADD'de anlamlı olarak etkilenmediğini düşündürmektedir (151). Yenidoğan tarama programları ile tanımlanan SCADD olan bebeklerin çoğunun prognozu iyidir, normal büyüme ve gelişme gösterilmiştir (151).

SCAD eksikliğinde bütirikarnitin, bütirilglisin, etilmalonik (EMA) asit ve metilsüksinik asit dahil olmak üzere bütiril-KoA birikiminin yan ürünleri kan, idrar ve hücrelerde birikir. SCAD eksikliğinin ayırt edici özelliği olan EMA, muhtemelen fazla bütiril-KoA'nın propiyonil-KoA karboksilaz tarafından karboksilasyonu ile oluşur (152).

SCAD eksikliği için için uygun tedavi hakkında çok az veri vardır. Hastalığın kronik yönetimi, diğer yağ asidi oksidasyon bozukluklarına benzerdir, katabolizmayı azaltmaya ve alternatif enerji kaynakları sağlamaya odaklıdır. Akut krizler sırasında, katabolik durumu tersine çevirmek için yüksek dekstroz konsantrasyonlarına sahip intravenöz sıvılar kullanılabilir. Uzun dönem tedavilerle klinik seyir önemli ölçüde değişmiş gibi görünmemektedir ve genel olarak hasta semptomları yaşla birlikte iyileşmiştir. Uzun süreli açlıktan kaçınmak gerekir. Yağdan fakir diyetin gerekliliği kanıtlanmamıştır (153).

2.6.7. Kısa Zincirli 3-Hidroksiaçil-KoA Dehidrogenaz (SCHAD) Eksikliği

Kısa zincirli 3-hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz (SCHAD) mitokondriyal yağ asidi β -oksidasyonunda L-3-hidroksiaçil-KoA'nın 3-ketoaçil-KoA'ya NAD⁺ bağımlı dönüşümünü yani β -oksidasyon döngüsündeki üçüncü adımı katalize eder (154). HADH geni tarafından kodlanır (155). SCHAD geni pankreas dahil çoğu dokuda eksprese edilir ancak SCHAD aktivitesi özellikle Langerhans adacıklarında yüksektir, bu da SCHAD'ın ve yağ oksidasyonunun düzenlenmesinin β -hücresinde önemli bir işlevi olabileceğini düşündürmektedir. SCHAD eksikliği olan hastalarda hiperinsülinizm vardır, diazoksit tedavisi ile önlenebilen tekrarlayan hipoglisemi atakları izlenir (154). Plazma 3-OHbütirikarnitin ve idrar 3-OHglutarik asit dahil olmak üzere karakteristik yağ asidi metabolitleri birikimleri gözlenir (156, 157)

2.6.8. Kısa Zincirli Enoil-KoA Hidrataz (SCEH) Eksikliği

ECHS1 tarafından kodlanan krotonaz olarak da adlandırılan kısa zincirli enoil-KoA hidrataz (SCEH), 2-trans-enoil-KoA'ların 3(S)-hidroksi-açıl-KoA'lara hidrasyonunu yani kısa zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal β -oksidasyonunun ikinci adımını katalize eden mitokondriyal matris enzimidir (158, 159). SCEH, 10 karbon atomuna kadar zincir uzunluğuna sahip açıl-KoA'lar için geniş bir substrat özgüllüğüne sahiptir, ancak en yüksek aktiviteyi krotonil-KoA'ya karşı gösterir. SCEH, kısa zincirli açıl-KoA'ların oksidasyonundaki işlevine ek olarak, dallı zincirli açıl KoA'larda, özellikle de dallı zincirli amino asitler valin, izolösin ve lösinin parçalanmasındaki ara ürünlerde de aktiftir. Bununla birlikte, bazı son çalışmalar SCEH'in sadece valin metabolizması için gerekli olduğunu, izolösin metabolizmasında gerekli olmadığını ve mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu için sadece sınırlı bir öneme sahip olduğunu göstermektedir (159).

SCEH eksikliği klinik olarak üç fenotipe ayrılmıştır:

1) En yaygın fenotip yenidoğan döneminde şiddetli ensefalopati, hipotoni, nöbet ve laktik asidoz ile ortaya çıkar ve daha sonra Leigh benzeri belirti ve semptomlar gösterir. Belirti ve semptomlar tipik olarak hızla ilerler ve etkilenen birey nihayetinde santral apne veya aritmi nedeniyle kaybedilir.

2) İkinci fenotipik grup, bebeklik döneminde gelişimsel gerileme ile ortaya çıkar ve ciddi gelişimsel gecikme ile sonuçlanır.

3) Etkilenen bireylerin üçüncü bir grubunda hastalık veya eforla şiddetlenebilen izole paroksizmal distoni görülür. Bu hastaların gelişimi normaldir.

Her üç grupta da, T₂ Bazal gangliyonlardaki hiperintensite çok yaygındır ve bazal ganglionların herhangi bir bölümünü etkileyebilir (160).

Bu enzim eksikliği olan hastalarda genelde dikkat çekici olmayan açıl-karnitin profilleri olur. Bununla birlikte, doğumdan sonraki bir gün içinde ölen bir hastada son derece yüksek açıl-karnitin seviyeleri (C6 ve C4 zincir uzunlukları) bildirilmiştir (161).

ECHS1D tanısı, moleküler genetik testlerde ECHS1'deki bialelik patojenik (veya muhtemelen patojenik) varyantların tanımlanmasıyla belirlenir (160).

Yönetim en iyi klinik genetik, metabolizma, nöroloji, beslenme ve gelişimsel pediatri uzmanlarını içeren multidisipliner bir ekip tarafından sağlanır. Bir kardiyolog ve bir göz doktoru gibi diğer uzmanlar, ilişkili komplikasyonlara dayanarak dahil olabilir. Yenidoğan döneminde başvuranlarda, bu grup için kötü prognoz göz önüne alındığında, bakım hedeflerini belirlemek için bir palyatif bakım ekibinin katılımı da önemlidir. Bu, özellikle cerrahi tedavinin düşünüldüğü majör yapısal anormallikleri olan yenidoğanlar için düşünülmelidir. Bugüne kadar kesin bir tedavi mevcut değildir; tedavi esas olarak destekleyicidir (160).

2.6.9. Açıl -KoA Dehidrojenaz 9 (ACAD9) Eksikliği

Açıl-KoA dehidrojenaz 9 (ACAD9), mitokondriyal solunum zinciri Kompleksi I'nin (CI) birleşiminden sorumlu 14 faktörden biridir ve ACAD9 mutasyonları, CI eksikliğinin sık görülen bir nedeni olarak kabul edilmektedir (162). Tüm dokularda düşük ACAD9 seviyeleri görülebilirken, sadece karaciğerde yağ asidi oksidasyonuna katkıda bulunacak kadar önemli miktarlarda bulunur (163).

3q3.21 kromozomunda lokalize olan ACAD9 geni, 18 ekzondan oluşur (164).

Semptomların şiddeti ve başlangıcı değişkendir. Bu hastalar çabuk yorulma ve erken çocukluktan itibaren egzersiz intoleransından muzdarip olurlar. Kas hipotonisi, elektromiyografi ile doğrulanmış miyopati, inme benzeri ataklar, ataksik yürüyüş, bradikinezi ve bradilali ile birlikte alışılmadık derecede düşük IQ bildirilmiştir. Kardiyak tutulum, esas olarak erken başlangıçlı hipertrofik kardiyomiyopatiden oluşan ACAD9 mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Diğer yaygın özellikler arasında Leigh sendromu, makrosefali ve karaciğer hastalığı bulunur. Tanı genellikle kompleks I eksikliği ile birlikte laktik asidoz vakalarında şüphelenilir ve ACAD9 gen analizi ile doğrulanır (164-167). Kardiyomiyopati ve intrauterin gelişme geriliği ile başvuran gebeliklerde ACAD9 eksikliği altta yatan potansiyel tanılardan biri olarak düşünülmeli ve diğer prenatal incelemeler arasında ACAD9 moleküler testi yer almalıdır (168).

ACAD9 eksikliği için biyokimyasal test klinik olarak mevcut değildir (164).

ACAD9 eksikliği olan hastalar için tedavi, mitokondriyal bozuklukların yanı sıra yağ asidi oksidasyon bozukluğu için kullanılan hem ilaçları hem de takviyeleri içerir. Orta zincirli trigliserit (MCT) yağ takviyesi ve düşük yağlı, yüksek proteinli bir diyet, uzun zincirli yağ asidi (C14-C20) metabolizması bozuklukları için önemlidir, ancak tedavinin temel dayanağı riboflavin takviyesidir (164). Hastalık başlangıcı 1 yaşın altında olan hasta grubunda, riboflavin ile tedavi edilen hastalar için istatistiksel olarak anlamlı daha iyi bir sağkalım gözlemlenmiştir (169).

2.6.10. Dienoil-KoA Redüktaz (DECR) Eksikliği

Mitokondriyal NAD kinaz eksikliği, hiperlizinemi ve dienoil-KoA redüktaz eksikliğine neden olabilen nadir bir otozomal resesif NADPH biyosentezi hastalığıdır. NADK2 eksikliği ile ilgili çok az vaka bildirilmiştir (170). İlk vaka 1990 yılında bildirilmiş. Yenidoğan döneminde hipotoni kliniği ile başvuran hastada hiperlizinemi, hipokarnitinemi, normal organik asit profili ve hem idrarda hem de kanda alışılmadık bir açilkarnitin profili saptanmış. Diyet tedavisine rağmen hasta dört aylıkken respiratuar asidozdan kaybedilmiş (171).

Bir vakada aralıklı olarak yükselmiş kreatin fosfokinaz (CK), karaciğer enzim düzeyleri ve bilateral optik atrofi ile başvuran bir hastada NADK2'de mutasyon saptanmış. Ancak bu vakada DECR eksikliği görülmemiştir. NADK2 eksikliği lizin ve C10:2-karnitin birikimine neden olur (170). Başka bir yazıda mitokondriyal hastalık düşündüren gelişme geriliği, laktik asidoz ve şiddetli ensefalopati kliniği ile başvuran yeni bir vakadan bahsedilmiş. Ekzom dizilemesi ile NADK2'de hastalığa sebep ola bilecek mutasyon bulunmuş. DECR aktivitesi bakılan fibroblastlarda eksik olduğu görülmüş (172).

2.7. Elektron Transfer Bozuklukları

2.7.1. Multipl Açıl-KoA Dehidrogenaz (MADD) Eksikliği

Glutarik asidüri tip II olarak da bilinen multipl açıl-koa dehidrogenaz (MAD) eksikliği, mitokondriyal elektron transfer flavoprotein (ETF alfa veya beta alt birimindeki) (ETFA, ETFB) veya elektron transfer flavoprotein dehidrogenaz (ETFDH) proteininin bir kusurunun neden olduğu yağ asidi, amino asit ve kolin metabolizmasını ilgilendiren, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (173). Bu hastaların flavoproteinlerin kendilerinde kusurları olup olmadığı veya riboflavinden üretilen kofaktör FAD'ın oluşumunda kusurlar olup olmadığı bilinmemektedir. Riboflavin yanıtı MADD'nin, en azından vakaların büyük bir kısmında, ETFDH mutasyonlarından kaynaklandığı bilinmektedir (174, 175).

Hastalarda semptomlar, başlangıç yaşı oldukça değişkendir ve sıklıkla tekrarlayan halsizlik, kusma, hipoglisemi, metabolik asidoz ve hepatomegali atakları ile karakterizedir. Kas tutulumu, miyalji, güçsüzlük vepatolojik olarak da lipid miyopatileri görülebilir (176). Riboflavin eksikliği glutarik asidüri tip II'yi taklit edebilir.

MAD eksikliğin 3 klinik formu mevcuttur: tip I. konjenital anomalilerle neonatal başlangıçlı, tip II. konjenital anomaliler olmadan yenidoğan başlangıçlı ve tip III. geç başlangıçlı form. Tip I ve II MADD'li bireyler tipik olarak yenidoğan döneminde şiddetli metabolik asidoz ile semptomatik hale gelir ve buna derin hipoglisemi, hiperamonemi eşlik edebilir. En sık prezentasyon olan tip III MADD'li bireyler bebeklikten yetişkinliğe kadar başvurabilirler. En sık görülen semptomlar yorgunluk, egzersiz intoleransı, kas güçsüzlüğü, kas ağrısıdır. Nadiren, geç başlangıçlı MADD'li (tip III) bireylerde proksimal miyopatiye ek olarak ciddi duyuşal nöropati gelişebilir (175, 177, 178). Geç başlangıçlı MAD bozukluğu inflamatuvar miyopati veya kası tutan glikojen depo hastalığı olarak yanlış teşhis edilebilen, yüksek klinik heterojeniteye sahiptir, riboflavine duyarlıdır ve *riboflavin duyarlı MAD eksikliği* (RR-MADD) olarak da bilinir (179, 180). Geç başlangıçlı MADD hastalarında organik asidüri sıklıkla aralıktır ve hastalık veya katabolik stres sırasında artmıştır (176).

Riboflavin cevapsız MADD'de (RU-MADD) solunum sıkıntısı ve bilinç değişikliği gibi yaşamı tehdit eden semptomlar ve hipoglisemi, metabolik asidoz ve hiperamonemi gibi laboratuvar anormallikleri anlamlı olarak daha fazladır (50). Progresif kas zayıflığı, akut veya subakut solunum yetmezliğine yol açan solunum kaslarını etkileyebilir(181). Hızla ilerleyen proksimal miyopati ve solunum yetmezliği Guillain-Barre sendromunu (GBS) taklit edebilir (182).

Yenidoğan taraması, hastalığın geç bulgu veren formunun asemptomatik olarak tanımlanmasını sağlar, tedavi bu vakalarda komplikasyonların gelişimini önleyebilir (177).

MAD eksikliği için yenidoğan taramasında kan karnitin açıl karnitin profili ile genetik testlerin birleştirilmesiyle yanlış negatif sonuçlar azaltılabilir (183). Plazma açıl karnitin profili tipik olarak C4, C5, C6, C8, C10, C12, C14: 1, C16 ve C18: 1 yüksekliklerini gösterir. GA tip 2'de idrar organik asit analizi, çok sayıda diğer hidroksi ve dikarboksilik asitlerle birlikte laktik, glutarik, etil-malonik, bütirik, izobütirik, 2-metil-bütirik ve izovalerik asitlerin yüksek atılımını ortaya koymaktadır (176, 177, 184). Ayrıca, bazı hastalar akut ataklar dışında normal idrar organik asit profiline sahiptir (174).

Plazma serbest karnitin düşük olduğunda beklenen açıl karnitin profili görülmeyebilir, çok düşük plazma serbest karnitin saptandığında plazma açıl karnitin profili, karnitin desteğinden sonra tekrarlanmalıdır (185).

MAD eksikliğine, mitokondriyal solunum zincirindeki elektron transferinde rol oynayan üç farklı gendeki (ETFA, ETFB ve ETFDH) mutasyonlardan kaynaklanabilir. Çoğu hastada, hastalığa ETF dehidrogenaz enzim proteinini kodlayan ETFDH genindeki mutasyonlar neden olur (176).

ETFA ve ETFB patojenik varyantları, MAD eksikliğinin yenidoğan formu olan bireylerde (tip I ve II) nispeten daha yaygındır (186). Geç başlangıçlı MADD'li (tip III) bireylerin çoğunluğu ETFDH'de patojenik varyantlara sahiptir. Diğer bir deyişle riboflavin-duyarlı mutasyonlar da, en sık ETFDH geninde tanımlanmıştır (187).

Tedavi, diyetle protein ve yağın sınırlandırılmasını, uzun süreli açlıktan kaçınmayı, yüksek doz riboflavin (günlük 100-300 mg), karnitin eksikliği olanlarda karnitin takviyesini (3 bölünmüş dozda günlük 50-100 mg/kg) ve koenzim Q10 (2 bölünmüş dozda günde 60- 240 mg) desteğini içerir (177). Bu vitaminin erken alımı, bu hastalıkta gözlenen enzimatik disfonksiyonu potansiyel olarak tersine çevirmek için çok önemli olabilir (188).

Hipolipidemik bir ilaç olan peroksizom proliferatör-aktif reseptör (PPAR) pan-agonist bezafibrat peroksizom proliferasyon aktivatör reseptörünün agonistidir. Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunda rol oynayan çeşitli enzimlerin transkripsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir. İn vivo ve in vitro olarak bezafibratin, olumlu sonuç verdiği bildirilmiştir (189).

Riboflavine yanıt veren vakalar dışında protein ve yağdan kısıtlı, karbohidrattan zengin diyet, riboflavin, L-karnitin tedavisi hafifi vakalarda etkili olsa bile pekçok vakada fazla saptamaz. Bu hastalar için tedavi seçeneği olabilir. Sadece keton sağlaması ile enerji desteği olarak değil santral sinir sistemindeki miyelin gibi kompleks hücre ve doku komplekslerinin sentezine de katkı verebileceği düşünülerek sodyum D, L-3 hidroksibutirat (NaHB), MAD eksikliği olan üç hastada denenmiş, lökodistrofisi olan bir vakada, kardiyomiyopatisi olan iki vakada iyi yanıt alındığı bildirilmiştir (190, 191).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, son 32 yılda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalında kalıtsal mitokondriyal yağ asidi oksidasyon bozukluğu olduğu düşünülen 90 hastanın geriye doğru değerlendirilmesi planlandı. Ancak üç hasta tıbbi kayıtlarına ulaşamadığı için, yedi hasta izlemlerinde bu tanıdan uzaklaşıldığı için, sekiz hastanın tanısı kesinleştirilemediği için çalışmanın dışında bırakılmıştır.

Bu hastalar gruptan çıkarıldıktan sonra kalan klinik ve biokimyasal, enzimatik ve /veya genetik olarak yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanısı alan 72 hasta çalışma grubunu oluşturmuş, hastalar demografik, klinik ve laboratuvar, genetik özellikleri, tedaviye yanıtları ve prognozları yönünden geriye yönelik değerlendirilerek elde edilen verilerin literatür verileri ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Hastanemizde kullanılan Otomasyon sistemi (Nucleus) ve hasta dosyaları üzerinden hasta verilerine ulaşıldı ve değerlendirme bu veriler doğrultusunda retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmanın etik kurul izni, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.11.2022 tarih ve GO 22/1163 kayıt numarası ile alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmalara başlandı.

Hasta dosyalarının geriye dönük taramasıyla hastaların yakınmaların başlama yaşı, yakınmaları, nereden geldiği, anne baba akrabalığı, aile öyküleri, geliş muayene bulguları, eşlik eden semptomlar, ekokardiografik değerlendirmeleri, bakılmış ise kan şekeri, kan gazı, amonyak değeri, karaciğer enzimleri, total bilirubin değerleri, kreatinin kinaz, kan açıl karnitin ve idrar organik asit sonuçları, INR değeri, tanı yaşı, aldıkları tedavi, tedaviye cevap, genetik sonuç bilgileri kaydedildi.

Hastaların genetik analizleri Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Metabolizma Araştırma Laboratuvar'ında ve hastanemiz dışındaki genetik laboratuvarlarda yapıldı.

Her hasta için toplanan veriler elektronik Microsoft Excel 2016 tablo programına girilerek dijital hale getirildi. Verilerin değerlendirilmesinde ortanca, dağılım (minimum, maksimum değerler), sıklık ve yüzde dağılımları kullanıldı.

Tanımlar;

Transaminaz yüksekliği: ALT'nin 50 U/L fazla olmasını,

Kolestaz: toplam bilirubin 5 mg/dl'den az olduğunda direkt bilirubin 1mg/dl'den fazla olmasını veya direkt bilirubin 5 mg/dl'den yüksek ise toplam bilirubin düzeyinin %20'sinden fazla olmasını,

Akut karaciğer yetmezliği: kronik karaciğer hastalığı olmayan hastanın ensefalopatik ve K vitamini uygulaması ile düzelmeyen 1,5'den büyük INR değeri olmasını ya da ensefalopati olmadan K vitamini uygulaması ile düzelmeyen 2'nin üzerinde INR değeri olmasını,

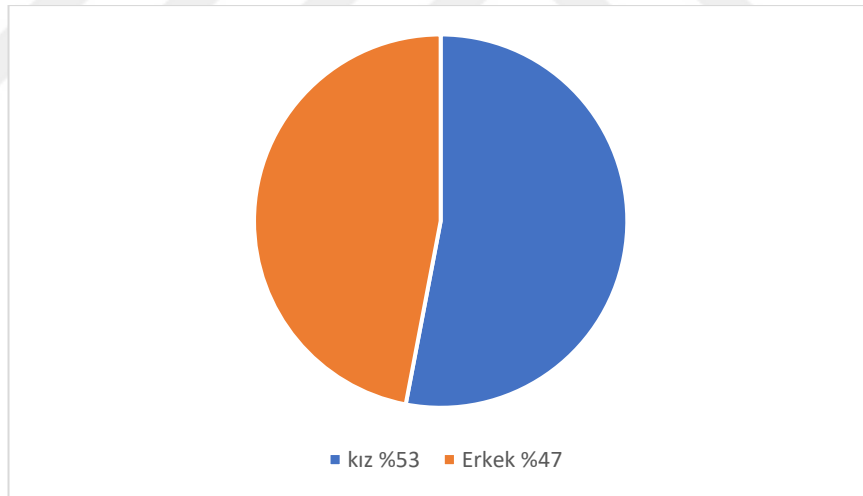
Reye sendromu: koma ile birlikte stetatozis, yükselmiş karaciğer enzimleri ve ya hiperamonemiden en az birini olmasını ifade etmek için kullanıldı (38, 192) (193).

4. BULGULAR

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda son 32 yılda Kalıtsal Mitokondriyal Yağ Asidi Oksidasyon Bozukluğu olduğu düşünülen **90 hastanın** geriye doğru değerlendirmesi planlandı. Ancak üç hasta tıbbi kayıtlarına ulaşamadığı için, yedi hasta izlemlerinde bu tanıdan uzaklaştığı için, sekiz hastanın tanısı kesinleştirilemediği için çalışmanın dışında bırakılmıştır.

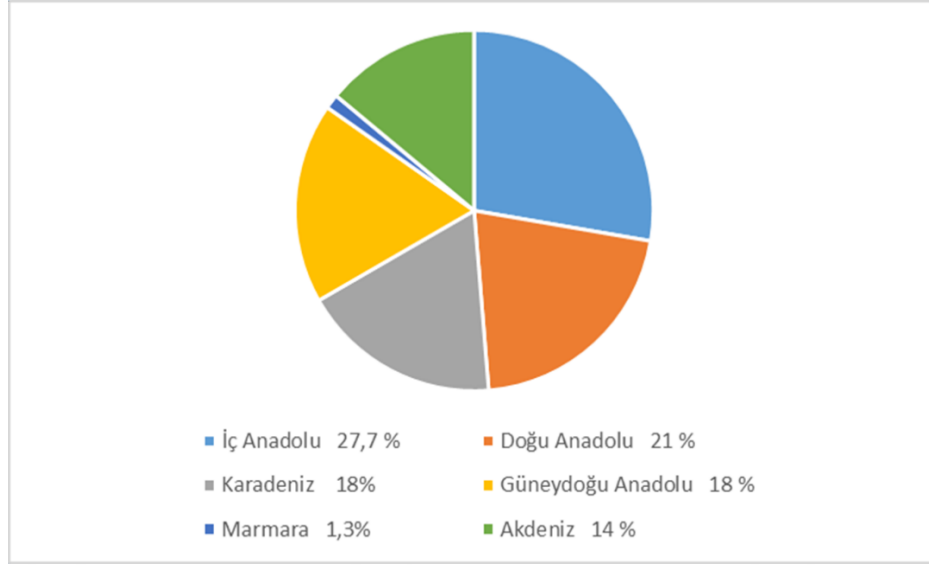
Bu hastalar gruptan çıkarıldıktan sonra kalan klinik ve biokimyasal, enzimatik ve /veya genetik olarak yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanısı alan **72 hasta** çalışma grubunu oluşturmuş, hastalar demografik, klinik ve laboratuvar, genetik özellikleri, tedaviye yanıtları ve prognozları yönünden geriye yönelik değerlendirmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 72 hastanın %47,2'si (n:34) erkek, %52,7 'si (n:38) kızdır.



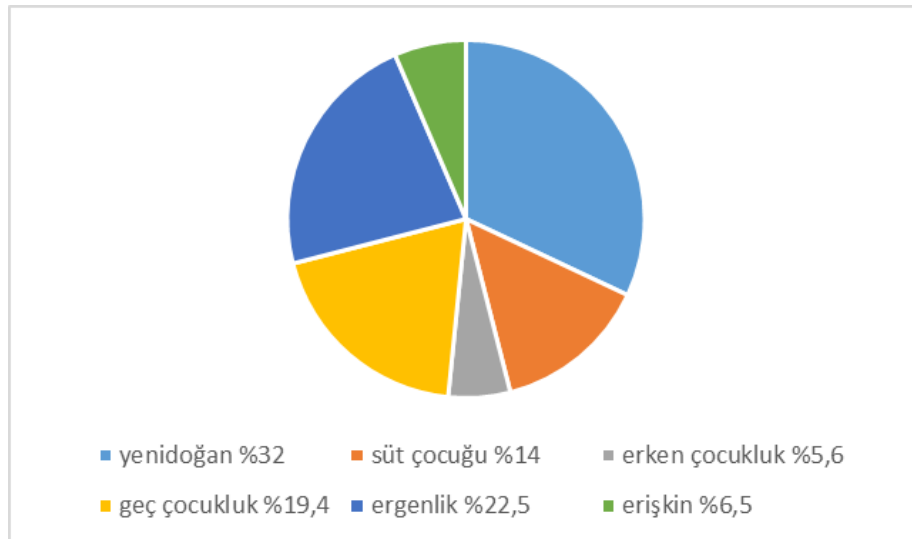
Şekil 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların geldikleri bölgelere göre dağılımına bakıldığında çoğunlukla İç Anadolu Bölgesinden (20/72, %27,7) geldiği görülmektedir. Doğu Anadolu, Karadeniz, Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgeleri sırası ile hastaların geldiği diğer bölgelerdir. Marmara bölgesinden sadece 1 hasta gelmiştir. Ege Bölgesinden gelen hasta yoktur.



Şekil 4.2. Hastaların başvuru bölgelerine göre dağılımı.

Hastaların tanı yaşı 0-49 yaş arasında değişmekteydi. Ortanca tanı yaşı 5 yaş olarak hesaplandı. Hastalar tanı anındaki yaşlarına göre yaş gruplarına ayrıldı; yenidoğan (0-2 ay), süt çocuğu (3 ay-3 yaş), erken çocukluk dönemi (4-6 yaş), geç çocukluk dönemi (7-11 yaş), ergenlik dönemi (12-18 yaş) ve erişkin dönem (> 18 yaş).



Şekil 4.3. Yaş grubuna göre hasta dağılımı

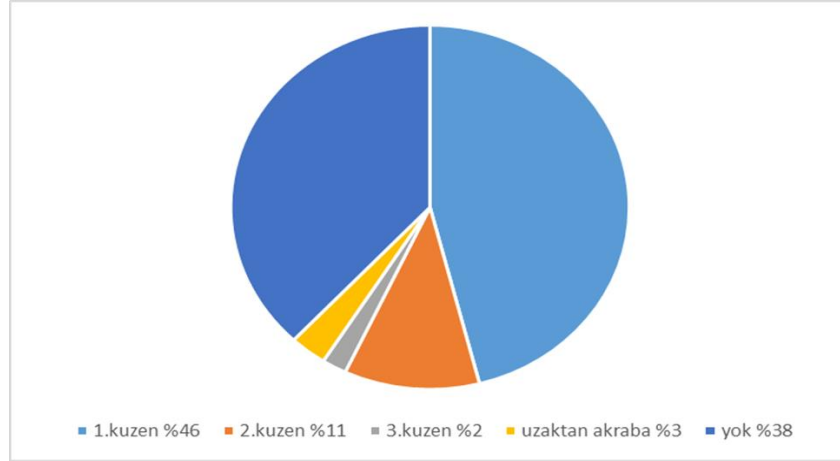
Çalışma grubunda yer alan 72 hastanın 23'ü (%31,9) yenidoğan, 10'u (%13,8) süt çocukluğu, 4'ü (%5,5) erken çocukluk, 14'ü (%19,4) geç çocukluk, 16'sı (%22,2) ergenlik, 5'i (%6,9) erişkin dönemde tanı almıştı. Tanı yılına göre hasta dağılımı tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Yıllara göre hasta dağılımı

Tanı yaşı	1990-2006	2007-2022
Yenidoğan (0-2 ay) 23 hasta	9	14
Süt çocuğu (3 ay-3 yaş) 10 hasta	5	5
Erken çocukluk (4-6 yaş) 4 hasta		4
Geç çocukluk (7-11 yaş) 14 hasta	6	8
Ergenlik (12-18 yaş) 16 hasta	5	11
Erişkin (>18) 5 hasta		5
Tanı		
MCADD	2	
LCHADD	4	1
VLCADD	2	6
PCD	10	2
CACT	1	3
CPT2		6
CPT1A		1
MADD	6	28
	25 (%34,7)	47(%65,2)

Belirtilerin başlangıcı 0-22 yaş arasında değişmekteydi. Ortanca semptom başlama yaşı 33 aydı. Semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre 2 gün-44 yıl, ortanca 7 ay olarak hesaplandı.

Hastaların ebeveynlerinin akrabalık ilişkisi bilgisine ulaşılan 71 hastanın 44'ünde (%61,9), akrabalık vardı. Birinci derece kuzen evliliği %46,4 oranla ilk sırada idi.



Şekil 4.4. Hastaların akrabalık durumuna göre dağılımı

Aile öyküsü 71 hastanın 42'sinde (%59,1) vardı. Bu öykü kardeşte tanı almış hastalık varlığı, benzer tablo ile yaşayan ya da ölen kardeş öyküsü idi.

Tablo 4.2. Hastaların aile öyküsüne göre dağılımı.

	Sayı	Yüzde
Kardeş ölüm öyküsü	31/71	%43,6
Kardeşte tanı	9/71	%12,6
Kardeşte benzer şikayetler	4/71	%5,6

4.1. Başvuru Şikayetleri

Çalışmamıza dahil edilen 72 hastadan 5'i dış merkezde tanı almış, takip için başvurmuştu. Hastalardan 13'ü (13/72, %18) başvuruda asemptomatikti. Asemptomatik 13 hastanın üçü "Pilot Genişletilmiş Ulusal Yenidoğan Tarama Programı"nda metabolik hastalık şüphesi saptanarak merkezimize yönlendirilen hastalar idi. Altı hasta yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanısı olan kardeş öyküsü sebebiyle belirti-bulgu geliştirmeden getirilmişti. Diğer dört hasta ise kesin tanısı olmadan ama metabolik hastalık şüphesi ile ölmüş kardeş öyküsü nedeni ile değerlendirilen bebeklerdi.

Tablo 4.3. Asemptomatik tanı alan hastaların dağılımı.

Ulusal yenidoğan tarama programında metabolik hastalık şüphesi	3	%4,1
Metabolik hastalık şüphesi ile ölen kardeş öyküsü	4	%5,5
YAO Bozukluğu olan kardeş öyküsü	6	%8,3
	13	%18

Asemptomatik tanı alan hastaların sekizi yenidoğan yaş grubundan, biri süt çocuğu, biri erken çocukluk döneminde, üçü ise geç çocukluk yaş gruplarında idi. Ancak asemptomatik başvuran 13 hastadan 4'ünün değerlendirilmesinde hastalık ile ilişkili olabilecek bulgular saptandı. Dokuz hastanın hiçbir bulgusu olmadığı için aşağıdaki değerlendirmenin dışında bırakıldı. Belirti analizleri 63 hasta üzerinden yapıldı.

Kusma, emmede azalma ya da emmeme / iştahsızlık / yutma güçlüğü, ishal, karın ağrısı/ karında distansiyon, kilo alamama/kilo kaybı gibi gastrointestinal sistem hastalığını düşündüren yakınmalar 63 hastanın 37'sinde (%58,7) vardı.

Kusma 21 hastada (21/63, %33,3) belirlenen, ek sık izlenen yakınma idi. Her yaş grubundan (yenidoğan (4/21), süt çocukluğu (4/21), geç çocukluk (4/21), ergenlik (8/21) ve erişkin (1/21) hastada başvuru yakınmaları arasında kusma vardı.

Emmede azalma ya da emmeme/iştahsızlık/ yutma güçlüğü 15 hastada görüldü. Emmede azalma olan sekiz hasta yenidoğan, iki hasta süt çocuğu yaş grubundandı. İştahsızlık olan hastaların biri süt çocuğu, diğeri ise ergen idi. Üç hastada yutma güçlüğü yakınması vardı. Disfaji olan hastaların ikisi ergen, diğeri erişkin yaş grubunda idi.

İshal 6 hastada vardı, 3'ü süt çocuğu, 1'i erken çocukluk, 2'si ergenlik grubundandı.

Kilo alamama/kilo kaybı yakınması olan yedi hastanın dördünde kilo alamama, üçünde ağırlık kaybı vardı. Yakınmaların arasında beklenen ağırlık artışının olmadığı hastalar süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde birer kişi, geç çocukluk

döneminde iki kişi idi. Ağırlık kaybı olan hastalardan ikisi ergen, biri yetişkin yaş grubundaydı.

Dört hasta karın ağrısından yakınırken bir hastada karın ağrısı ve distansiyon yakınması birlikte vardı. Karın ağrısı olan hastalardan biri erken çocukluk, ikisi geç çocukluk, diğeri ergen yaş grubundaydı. Ağrı ve distansiyon yakınması olan hasta erken çocukluk yaş grubundaydı.

Tablo 4.4. Gastrointestinal sistem şikayetleri. (n=63)

	n	Yüzde
Kusma	21	%33,3
Emmede azalma/iştahsızlık/ disfaji (yutma güçlüğü)	13	%20,6
Kilo alamama/kilo kaybı	7	%11,1
İshal	6	%9,5
Karın ağrısı, karında distansiyon	5	%7,9

Altmışüç hastanın 30'unda (%47,6) çabuk yorulma/egzersiz intoleransı, miyalji /bacaklarda ağrı gibi kas tutulumu gösteren klinik belirtiler vardı. Çabuk yorulma / egzersiz intoleransı hastaların %38'inde (24/63), miyalji/ bacaklarda ağrı 63 hastanın 19'unda (%30,1) vardı. Çabuk yorulan, egzersiz intoleransı hastalardan biri (1/24) süt çocuğu, üçü (3/24) erken çocukluk, beşi (5/24) geç çocukluk, 12'si (12/24) ergenlik, üçü (3/24) erişkin grubundaydı.

Bacak ağrısı ve miyaljiden yakınan hastalar daha büyük yaş gruplarında idiler ve 2'si (2/19) geç çocukluk, 12'si (12/19) ergenlik, 5'i (5/19) erişkin grubundaydı.

Tablo 4.5. Kası ilgilendiren şikayetler. (n=63)

	n	Yüzde
Çabuk yorulma/ / Egzersiz intoleransı	24	%38
Miyalji/ Bacaklarda ağrı	19	%30,1

Baş ağrısı, bilinç bulanıklığı/bayılma, nöbet, baş-boyun kontrolünün kaybı, yürüyememe gibi yakınmalar 22 (22/63, %34,9) hastada vardı. Dokuz hasta

yürüyemediğinden, sekiz hasta baş-boyun kontrolünde zorlandığından ya da kaybettiğinden yakınıyordu. Yürüyememe yakınması olan dokuz hastanın hepsi ergenlik grubundandı. Baş-boyun kontrolünde zorlanma ya da tam kayıp olan 8 hastadan biri süt çocukluğu, ikisi geç çocukluk, dördü ergenlik, biri yetişkin yaş grubundandı.

Bilinç değişikliği beş hastada, nöbet üç hastada başvuru yakınmalarından idi, iki hasta başının ağrıdığını ifade ediyordu. Bilinç değişikliği bulgusu olan hastalardan biri yenidoğan, ikisi süt çocuğu, diğer ikisi ise geç çocukluk grubundandı.

Nöbet yakınması üç hastada vardı, bu hastalar da, süt çocukluğu ve geç çocukluk dönemindendi.

Baş ağrısı ergenlik grubunda iki hastanın yakınmaları arasında idi.

Disfoni şikayeti olan iki hasta da ergenlik yaş grubundandı.

Tablo 4.6. Nörolojik Şikayetler. (n=63)

	n	Yüzde
Yürüyememe	9	%14,2
Baş tutamama	8	%12,6
Bilinç değişikliği	5	%7,9
Nöbet	3	%4,7
Baş ağrısı	2	%3,1
Disfoni	2	%3,1

Bu başvuru yakınmaları dışında 19 hasta soluk alıp vermekte güçlük yaşadığını ifade ediyor, iki hasta ise göğüs ağrısından yakınıyordu. Morarma ve çarpıntı hissi birer hastanın yakınmalarındandı. Solunum zorluğu olan 19 hastanın dokuzu yenidoğan, üçü süt çocukluğu, üçü geç çocukluk, üçü ergenlik, biri erişkin yaş grubundandı. Göğüs ağrısı yakınması olan hastalardan biri erken çocukluk, diğeri ergenlik yaş grubundandı. Morarma yenidoğan yaş grubundan bir hastada, çarpıntı ergenlik yaş grubundan bir hastada vardı.

Tablo 4.7. Dolaşım –Solunum Şikayetleri. (n=63)

	n	Yüzde
Solunum zorluğu	19	%30,1
Göğüs ağrısı	2	%3,1
Morarma	1	%1,5
Çarpıntı	1	%1,5

Biri yenidoğan, ikisi süt çocukluğu yaş grubundan üç hastanın ateşi saptandı. Anuri yakınması olan dört hastanın üçü ergen, biri erişkin yaş grubundandı.

Tablo 4.8. Diğer Başvuru Şikayetleri. (n=63)

	n	Yüzde
Anuri	4	%6,3
Ateş	3	%4,7

Hastaların ilk başvurudaki fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri değerlendirildiğinde elde edilen veriler şöyle özetlenebilir;

Değerlendirilen 72 hastadan ilk değerlendirmesinde 70 hastanın vücut ağırlığı, 58 hastanın boy ölçümü, 19 hastanın baş çevresi ile ölçümü değerlerine ulaşıldı.

Tablo 4.9. Tanı Anında Hastaların Boy Ve Vücut Ağırlığı Persentilleri

	<3p	3-10 p	10-25p	25-50 p	50-75 p	75-90 p	>90 p	Toplam
Boy	10 (%18,5)	7 (%12,9)	7 (%12,9)	13 (%24)	9 (%16,6)	6 (%11,1)	2 (%3,7)	54
Vücut ağırlığı	7 (%10,6)	10 (%15,1)	14 (%21,2)	11 (%16,6)	14 (%21,2)	6 (%9)	4 (%6)	66
Baş çevresi		3 (%15,7)	1 (%5,2)	2 (%10,5)	6 (%31,5)	6 (%31,5)	1 (%5,2)	19

Tablo 4.10. Erişkin Yaş Grubunda Vücut Kitle İndeksi Değerleri

	<18,5 kg/m ²	18,5-24,9 kg/m ²	30-39,9 kg/m ²	Toplam
VKİ	1 (%25)	2 (%50)	1 (%25)	4

Tablo 4.11. Tanıda Kan Biyokimya Sonuçları

	n	Minimum	Ortanca	Maksimum
HCO₃ (mmol/L)	46	3,6	20	26,7
NH₃ (μmol/L)	25	20	76,5	888,8
CK (IU/L)	51	40	801	250000
AST (IU/L)	67	16	123	13849
ALT (IU/L)	68	8	63	1690
GGT (IU/L)	57	5,5	32	983
Total bilirubin (mg/dl)	59	0,18	0,8	15,39
Kan şekeri (mg/dl)	68	0	84	149
INR	24	0,99	1,27	10

4.2. Klinik Bulgular

Hastaların klinik ve laboratuvar değerlendirmesi sonucunda bu grup hastalıkta en çok etkilenen organın karaciğer olduğu saptandı. Altmış bir hastanın dosya kayıtlarında karaciğer ile ilgili verilerine ulaşıldı. Bu hastaların 50'sinde (%81,9) karaciğer ile ilgili patolojik sonuçlar vardı. Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde olan hastaların tamamında karaciğer patolojisi vardı. Transaminaz yüksekliği %70,4 ile en sık izlenen karaciğer patolojisi idi. Bunu sırasıyla steatozis (%52, 13/25), hepatomegali (%35,5, 21/59), akut karaciğer yetmezliği (%8,6, 2/23), Reye sendromu (%8,4, 5/59), ve kolestaz (%5,7, 3/52) takip ediyordu. Steatozis 13 hastadan 3 hastada karaciğer biyopsisi, 7 hastada ultrasonografik değerlendirme, 3 hastada ise her ikisi ile gösterilmişti. Akut karaciğer yetmezliği yenidoğan (%12,5, 1/8) ve süt çocukluğu döneminde (%20, 1/5) görüldü. Kolestaz yenidoğan (%6,6, 1/15) ve süt çocuğu (%22,2, 2/9) yaş grubundaki hastalarda vardı.

Tablo 4.12. Tanı yaşına göre karaciğer bulguları.

	Toplam	Yenidoğan (0-2 ay) 16 hasta	Süt çocuğu (3 ay-3 yaş) 9 hasta	Erken çocukluk (4-6 yaş) 3 hasta	Geç çocukluk (7-11 yaş) 13 hasta	Ergenlik (12-18 yaş) 15 hasta	Erişkin (>18) 5 hasta
KC Bulguları	50/61 (%81,9)	14/16 (%87,5)	9/9 (%100)	3/3 (%100)	6/13 (%46,1)	14/15 (93,3)	4/5 (%80)
Hepatomegali	21/59 (%35,5)	8/16 (%50)	7/9 (%77,7)	1/3 (%33,3)	3/13 (%23)	1/14 (%7,1)	1 / 4 (%25)
Transaminaz yüksekliği	43/61 (%70,4)	11/16 (%68,7)	9/9 (%100)	1/3 (%33,3)	5/13 (%38,4)	13/15 (%86,6)	4/5 (%80)
Kolestaz	3/52 (%5,7)	1/15 (%6,6)	2/9 (%22,2)	0/3	0/7	0/14	0/4
Steatozis	13/25 (%52)	5/9 (%55,5)	3/4 (%66,6)	bakılmamış	1/4 (%25)	2/5 (%40)	2/3 (%66,6)
Reye sendromu	5/60 (%8,3)	1/16 (%6,2)	3/9 (%33,3)	0/3	0/12	1/15 (%6,6)	0/5
Karaciğer yetmezliği	2/23 (%8,6)	1/8 (%12,5)	1/5 (%20)	bakılmamış	0/3	0/4	0/3

Karaciğer bulgularından sonra en sık izlenen kas dokusuna ait bulgulardı (%66,6, 42/63). Kas etkilenmesi erişkin hasta grubundaki hastaların tamamında (5/5, %100), ergenlik dönemindeki hasta grubunun (%93,7, 15/16) çoğunda saptandı. Kreatin kinaz (CK) yüksekliği %77 oranla (37/48) en çok izlenen kas bulgusuydu. Erken çocukluk yaş grubunda dört hastadan sadece iki hastaya CK bakılmış ve normal bulunmuştu. Kreatin kinaz değeri 1000 U/L veya normal laboratuvar değerinin 5 katı üzerindeyse rabdomiyoliz açısından anlamlı kabul edilirdi. İdrarda myoglobulin testi hastanemiz şartlarında bakılamadığı için yapılamamıştı. Rabdomiyoliz bulguları erişkin grubunda vakaların tamamında, (4/4) ve ergenlik dönemde hastaların (9/15) %60 'ında vardı.

Tablo 4.13. Tanı Yaşına Göre Kas Bulguları

	Toplam	Yenidoğan (0-2 ay) 16 hasta	Süt çocuğu (3 ay-3 yaş) 9 hasta	Erken çocukluk (4-6 yaş) 4 hasta	Geç çocukluk (7-11 yaş) 13 hasta	Ergenlik (12-18) 16 hasta	Erişkin (>18) 5 hasta
KAS BELİRTİ VE BULGULARI	42/63 (%66,6)	8/16 (%50)	5/9 (%55,5)	3/4 (%75)	6/13 (%46,1)	15/16 (%93,7)	5/5 (%100)
Myalji/Bacaklar da ağrı	19/63 (%30,1)		0/9	0/4	2/13 (%15,3)	12/16 (%75)	5/5 (%100)
Çabuk yorulma/egzers iz intoleransı	24/63 (%38)		1/9 (%11,1)	3/4 (%75)	5/13 (%38,4)	12/16 (%75)	3/5 (%60)
CK yüksekliği	37/48 (%77)	8/11 (%72,7)	5/8 (%62,5)	0/2	5/7 (%71,4)	14/15 (%93,3)	5/5 (%100)
Rabdomiyoliz	25/48 (%52)	5/11 (%45,4)	3/8 (%37,5)	0/2	3/7 (%42,8)	9/15 (%60)	5/5 (%100)

Tıbbi kayıtlardan bilgiye ulaşılan 63 hastanın 39'unda (%61,9) nörolojik bulgular saptandı. Süt çocuğu ve yenidoğan döneminde sırası ile %88,8 (8/9) ve %75 (12/16) vakada, yani diğer gruplara göre daha fazla oranda nörolojik bulgu varken erken çocukluk yaş grubunda 4 hastanın hiçbirinde nörolojik bulguya yoktu. Bu iki gruptaki en sık izlenen nörolojik bulgu hipotoni/kas güçsüzlüğü idi. Hipotoni/kas güçsüzlüğü tüm çalışma grubunun %49,2'sinde (31/63) görüldü. Az sayıda hastada ilk başvuruda bilinç değişikliği (8/63, %12,6), nöbet (3/63, %4,7) vardı.

Tablo 4.14. Tanı Yaşına Göre Nörolojik Bulguları

	Toplam	Yenidoğan (0-2 ay) 16 hasta	Süt çocuğu (3 ay-3 yaş) 9 hasta	Erken çocukluk (4-6 yaş) 4 hasta	Geç çocukluk (7-11 yaş) 13 hasta	Ergenlik (12-18) 16 hasta	Erişkin (>18) 5 hasta
Nörolojik bulgular	39/63 (%61,9)	12/16 (%75)	8/9 (%88,8)	0/4	7/13 (%53,8)	10/16 (%62,6)	2/5 (%40)
Emmede azalma/emmeme	10/63 (%15,8)	8/16 (%50)	2/9 (%22,2)	-	-	-	-
Hipotoni/kas güçsüzlüğü	31/63 (%49,2)	9/16 (%56,2)	7/9 (%77,7)	0/4	4/13 (%30,7)	10/16 (%62,5)	1/5 (%20)
Yürüyememe	9/63 (%14,2)	-	0/9	0/4	2/13 (%15,3)	7/16 (%43,75)	0/5
Baş-boyun kontrolünü kaybı	8/63 (%12,6)	-	1/9 (%11,1)	0/4	2/13 (%15,3)	4/16 (%25)	1/5 (%20)
Disfoni	2/63 (%3,1)	-	0/9	0/4	0/13	2/16 (%12,5)	0/5
Bilinç bulanıklığı/koma	8/63 (%12,6)	3/16 (%18,7)	3/9 (%33,3)	0/4	2/13 (%15,3)	0/16	0/5
Nöbet	3/63 (%4,7)	1/16 (%6,2)	1/9 (%12,5)	0/4	1/13 (%7,6)	0/16	0/5
Periferik nöropati	9/63 (%14,2)	0/16	0/9	0/4	3/13 (%23)	6/16 (%37,5)	0/5

Solunum-dolaşım sistemlerine ait bulgular 63 hastanın 34'ünde görüldü (%53,9). Yenidoğan yaş grubunda %81,2 (13/16) oranla daha fazlaydı. Ekokardiogram ile değerlendirilen 53 hastanın 19'unda (%35,8) kardiyak bulgu vardı. Perikardiyal efüzyon ve miyokardit birer hastada, kardiyomiyopati 17 hastada gösterildi. Kardiyomiyopati saptanan 17 hastanın 4'ünde (%23,5) hipertrofik kardiyomiyopati, 9'unda (%52,9) dilate kardiyopati gelişmişti. Diğer hastalar için sadece kardiyomiyopati olduğu belirtilmiş, başka detay verilmemiştir.

Hemodinamik etkilenme 62 hastanın 4'ünde (%6,4) görüldü. Bu hastalar yenidoğan (2/16 %12,5) ve süt çocuğu (2/9 %22,2) yaş grubunda idi.

Tablo 4.15. Tanı Yaşına Göre Kardiyak Bulguları

	Toplam	Yenidoğan (0-2 ay) 16 hasta	Süt çocuğu (3 ay-3 yaş) 9 hasta	Erken çocukluk (4-6 yaş) 4 hasta	Geç çocukluk (7-11 yaş) 13 hasta	Ergenlik (12-18) 16 hasta	Erişkin (>18) 5 hasta
	34/63 (%53,9)	13/16 (%81,2)	6/9 (%66,6)	3/4 (%75)	6/13 (%46,1)	5/16 (%31,2)	1/5 (%20)
Perikardiyal efüzyon	1/53 (%1,8)	0/16	1/8 (%12,5)	0/3	0/10	0/13	0/3
Miyokardit	1/53 (%1,8)	0/16	1/8 (%12,5)	0/3	0/10	0/13	0/3
Kardiyomiyopati	17/53 (%32)	7/16 (%43,7)	3/8 (%37,5)	3/3 (%100)	4/10 (%40)	0/13	0/3
HKMP	4/17 (%23,5)	3	1	0	0	0	0
DKMP	9/17 (%52,9)	1	2	2	4	0	0
Solunum zorluğu	19/63 (%30,1)	9/16 (%56,2)	3/9 (%33,3)	0/4	3/13 (%23)	3/16 (%18,75)	1/5 (%25)
Göğüs ağrısı	2/63 (%3,1)	-	-	1/4 (%25)	0/13	1/16 (%6,2)	0/5
Morarma	1/63 (%1,5)	1/16 (%6,2)	0/9	0/4	0/13	0/16	0/5
Şok	4/62 (%6,4)	2/16 (%12,5)	2/9 (%22,2)	0/4	0/13	0/16	0/5

4.3. Biokimyasal ve Metabolik Bulgular

Hipoglisemi yenidoğan (10/16, %62,5) ve süt çocukluğu (4/9, %44,4) grubunda diğer yaş gruplarına göre daha fazla görüldü. Hiperlaktatemi yenidoğan (10/12, %83,3) yaş grubunda, hiperamonemi geç çocukluk (3/4, %75) yaş grubunda vardı. Metabolik asidoz süt çocuğu döneminde olan hastaların %83,3'ünde (5/6) vardı.

Tablo 4.16. Tanı Yaşına Göre Laboratuvar Bulgular

	Toplam	Yenidoğan (0-2 ay) 16 hasta	Süt çocuğu (3 ay-3 yaş) 9 hasta	Erken çocukluk (4-6 yaş) 3 hasta	Geç çocukluk (7-11 yaş) 13 hasta	Ergenlik (12-18) 16 hasta	Erişkin (>18) 5 hasta
Hipoglisemi	15/62 (%24,1)	10/16 (%62,5)	4/9 (%44,4)	0/4	1/13 (%7,6)	0/15	0/4
Metabolik asidoz	22/44 (%50)	7/14 (%50)	5/6 (%83,3)	0/1	2/9 (%22,2)	6/11 (%54,5)	1/2 (%50)
Hiperlaktatemi	21/40 (%52,5)	10/12 (%83,3)	4/7 (%57,1)	0/1	2/7 (%28,5)	5/11 (%45,4)	0/2
Hiperamonemi	9/24 (%37,5)	4/10 (%40)	2/4 (%50)	bakılmamış	3/4 (%75)	0/7	bakılmamış

Kan karnitin açıl karnitin profili ve idrar organik asit analizi sonuçları tanı gruplarına göre düzenlenmiş tablo 4.18’de verilmiştir.

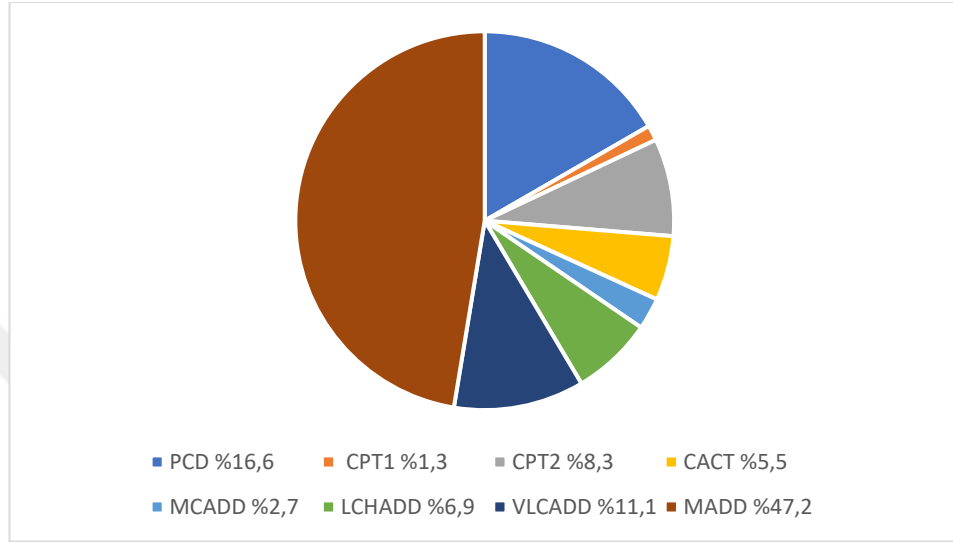
4.4. Tanı

Hastaların klinik, biyokimyasal ve metabolik incelemeleri ile aldıkları ön tanıların günün şartlarına göre enzimatik ve/veya genetik analizlerle kesin tanıya dönüştürülmüştür. Ancak özellikle eski yıllara ait bazı vakaları enzimatik ya da genetik inceleme şansı olmamıştır.

Çalışma grubunu oluşturan 72 hastadan 55’inin tanısı genetik bozukluk saptanarak ispatlanmıştı. Ancak bu hastalardan altısının klinik ve metabolik profil olarak aynı hastalık tablosu olan kardeşlerinde de aynı genetik bozukluğun varlığı kabul edilerek 61 hastanın tanısının genetik olarak ispatlandığı kabul edildi. Üç hastanın tanısı fibroblast kültüründe enzim çalışması ile ispatlanmıştı. Sekiz hasta ise klinik ve biokimyasal bulgular değerlendirilerek tanı almıştı.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma Bilim Dalında geçen 32 yılda primer karnitin eksikliği tanısı alan 12 (%16,6) hasta vardır. Karnitin palmitoyil transferaz 1 eksikliği tanısı alan bir hasta (%1,3), Pilot Genişletilmiş Ulusal Yenidoğan Taraması ile asemptomatik olarak tanı alan hastadır. Altı hasta (%8,3) karnitin palmitoyil transferaz 2 eksikliği, dört hasta (%5,5) karnitin-açıl karnitin translokaz eksikliği tanısı almıştı. Orta zincirli açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği iki (%2,7),

uzun zincirli 3-hidroksi açil-KoA dehidrojenaz eksikliği beş (%6,9), çok uzun zincirli açil-KoA dehidrojenaz eksikliği ile sekiz (%11,1) tanı almıştır. En büyük grup 34 hastanın (%47,2) bulunduğu multipl açil-KoA dehidrojenaz eksikliği grubu idi. Hastalara hangi yolla tanı konduğu tablo 4.17 'de görülmektedir.



Şekil 4.5.Tanı Grubuna Göre Hasta Dağılımı

PCD-primer karnitin eksikliği; CPT1- karnitin palmitoyil transferaz 1; CPT2-karnitin palmitoyil transferaz 2; CACT- karnitin-açil karnitin translokaz; MCAD- orta zincirli açil-KoA dehidrojenaz eksikliği; LCHAD– uzun zincirli 3-hidroksiaçil-KoA dehidrojenaz eksikliği; VLCAD-çok uzun zincirli açil-KoA dehidrojenaz eksikliği; MADD- multipl açil-KoA dehidrojenaz eksikliği

Tablo 4.17. Tanı Modalitesi

Tanılar	PCD	CPT1 Eks	CPT2 Eks	CACT Eks	MCAD Eks	LCHAD Eks	VLCAD Eks	MADD Eks	Total
n	12	1	6	4	2	5	8	34	72
Genetik	12	1	6	4	1	3	5	23	55/72 (%76,3)
Enzim tayini							3		3/72 (%4,1)
Klinik ve biyokimyasal					1			7	8/72 (%11,1)
Kardeşte genetik tanı						2		4	6/72 (%8,3)

Tablo 4.18. Tanı Gruplarına göre kan karnitin açıl karnitin ve idrar organik asit analizi sonuçları.

TANILAR	BİRİNCİL AÇILKARNİTİN BİYOBELİRTEÇLERİ		DİĞER AÇILKARNİTİN ANORMALLİKLERİ		BİRİNCİL ORGANİK ASİT BİYOBELİRTEÇLERİ		DİĞER BİYOBELİRTEÇLER	
PCD 12 hasta	↓C0:	12/12					Hipoketotik hipoglisemi: CK yüksekliği:	1/12 2/6
CPT1* 1 hasta	↑C0 ↓C16 ↓C18 ↑C0/(C16+C18)	1/1 0/1 0/1 0/1			Dikarboksillik asidüri:	0/1	Hipoketotik hipoglisemi: ↑NH3:	0/1 bakılmamış
CPT2 6 hasta	↑C16 ↑C18 ↑C18:1	3/6 3/6 2/6	↑C16:1 ↑C18:2 ↑C14:1 ↑C14	0/6 2/6 0/6 0/6	0/2		↑CK: Miyoglobulinüri:	4/6 bakılmamış
CACT 4 hasta	↑C16 ↑C18 ↑C18:1	3/4 3/4 3/4	↑C18:2 ↑C:14 ↓C0	0/4 3/4 3/4	Dikarboksillik asidüri:	2/4	hipoketotik hipoglisemi: ↑NH3: ↑KCFT	1/4 3/4 3/4
VLCAD 8 hasta	↑C14:1 ↑C14:2	8/8 2/8	↑C14 ↑C16 ↑C18:1 ↑C18:2	8/8 3/8 0/8 0/8	0/0		hipoketotik hipoglisemi: ↑NH3: ↑CK:	2/7 0/1 6/7
MCAD 2 hasta	↑C8 ↑C10:1 ↑C10	2/2 0/2 1/2	↑C6	2/2	Hekzanoil glisin: Suberilglisin: Dikarboksillik asidüri:	2/2 1/2 2/2		
LCHAD 5 hasta	↑C16-OH ↑C18-OH ↑C18:1-OH	0/5 0/5 2/5	↑C12 ↑C14:1 ↑C14 ↑C16:1 ↑C16, ↑C18:1 ↑C18	3/5 3/5 3/5 2/5 1/5 1/5 1/5	↑C10- C14 arası 3- hidroksi-dikarboksillik asitler:	2/3	↑Uzun zincirli serum 3-OH yağ asitleri: NH3:	2/5 1/3
MADD 34 hasta	↑C5 ↑C5 DC ↑C8 ↑C14:1	9/33 5/33 13/33 20/33	↑C4-C8	18/33	Glutarik asidüri: Etilmalonik asidüri: Açilglisinler: Dikarboksillik asidüri:	30/31 21/31 22/31 26/31	Hipoketotik hipoglisemi:	3/ 5

Tablo 4.19. Tanı gruplarına göre semptom başlangıcı ve tanıda gecikme süresi

Tanılar	PCD	CPT1	CPT2	CACT	MCAD Eks	LCHAD Eks	VLCAD Eks	MAD Eks	Total
n	12	1	6	4	2	5	8	34	72
Ortanca semptom başlama yaşı	2 yaş (3 ay-5 yaş)	Asemptomatik	3 yaş (2 gün-6 yaş)	2 gün (0-40)	-	2,5 ay (0-6 ay)	7,5 yaş (0-17 yaş)	6,5 yaş (0-22 yaş)	33 ay
Semptom başlangıcı ve tanı arasında ortalama gecikme	4,5 ay (1 ay-9,5 yıl)	Asemptomatik	12 yaş (3,5 ay-44 yıl)	4,5 ay (25 gün-9 ay)	-	19 gün (9-30 gün)	1 ay (2 gün-17 yıl)	1 yıl (3 gün-16 yıl)	5 ay

En çok tanı gecikmesi MADD ve CPT2 hastalarında görüldü. En erken klinik bulgu veren hasta grubu CACT, en geç ise VLCAD eksikliği idi.

Genetik sonuçları EKTE (Tablo 4.20.)

Tablo 4.20. Genetik sonuçları

Allel 1	Allel 2	Sayı
CPT1A Eks. (CPT1)		(n=1)
c.317G>A (p.Ser106Asn)	c.317G>A (p.Ser106Asn)	1
CACT Eks. (SLC25A20)		(n=4)
c.408C>A (p.Cys136*)	c.408C>A (p.Cys136*)	1
c.270del (p.Phe91Leufs*38)	c.270del (p.Phe91Leufs*38)	3
CPT 2 Eks. (CPT2)		(n=6)
c.338C>T (p.Ser113Leu)	c.338C>T (p.Ser113Leu)	5
c.1102G>A (p.Val368Ile)	c.1939 A>G (p.Met647Val)	1
PCD. (SLC25A5)		(n=12)
c.760C>T (p.Arg254*)	c.760C>T (p.Arg254*)	2
c.1232G>T (p.Gly411Val)	c.1232G>T (p.Gly411Val)	1
c.1009del (p.Thr337Profs*10)	c.1009del (p.Thr337Profs*10)	1
c.69_71del (p.Phe23del)	c.69_71del (p.Phe23del)	3
c.454G>C (p.Gly152Arg)	c.454G>C (p.Gly152Arg)	3
c.865C>T (p.Arg289*)	c.865C>T (p.Arg289*)	1
c.844C>T (p.Arg282*)	c.844C>T (p.Arg282*)	1
VLCAD Eks. (ACADVL)		(n=5)
c.1406G>A (p.Arg469Gln)	c.1406G>A (p.Arg469Gln)	2
c.1682C>G (p.Ser606Trp)	c.1345T>C (p.Phe449Leu)	1
c.308_309del (p.Lys103Argfs*20)	c.1358G>A (p.Arg453Gln)	1
c.1376G>A (p.Arg459Gln)	c.1367G>A (p.Arg456His)	1
LCHAD Eks. (HADHA)		(n=5)
c.1528G>C (Glu474Gln)	c.1528G>C (Glu474Gln)	3
c.1528G>C (Glu474Gln)	c.871C>T (Arg255Trp)	2
MCAD Eks. (ACADM)		(n=1)
c.985A>G (p.Lys329Glu)	c.985A>G (p.Lys329Glu)	1
MAD Eks. (Aksi belirtilmedikçe ETFDH geni)		(n=27)
c.1130T>C (p.Leu377Pro)	c.1130T>C (p.Leu377Pro)	16
c.1448C>T(p.Pro483Leu)	c.1448C>T(p.Pro483Leu)	4
ETFA: c.797C>T (p.Thr266Met)	ETFA: c.797C>T (p.Thr266Met)	2
c.1141G>C (p.Gly381Arg)	c.1198_1201del (p.His401Glnfs*3)	1
c.1141G>C (p.Gly381Arg)	c.1141G>C (p.Gly381Arg)	1
c.1790C>T (p.Pro597Leu)	c.1790C>T (p.Pro597Leu)	1
c.1165C>A (p.Pro389Thr)	c.1165C>A (p.Pro389Thr)	1
c.1524del (p.Lys509Asnfs*16)	c.1524del (p.Lys509Asnfs*16)	1

4.5. Karnitin Palmitoyil Transferaz 1 (CPT 1) Eksikliği Olan Hastalar

Çalışma grubunda *Karnitin palmitoyil transferaz 1 (CPT 1) eksikliği* tanılı sadece bir hasta vardı. Genişletilmiş Ulusal Yenidoğan Pilot Tarama Programında saptanan metabolik hastalık şüphesi ile başka bir merkezde herhangi bir belirti bulgu olmaksızın değerlendirilmiş ve genetik olarak tanı almış bu kız bebeğin öyküsünde anne baba akrabalığı ve kardeş ölüm öyküsü vardı. Kan serbest karnitin (111 $\mu\text{mol/L}$) yüksek, CPT-1 eksikliği için oldukça spesifik ve presemptomatik tanıya izin veren C0/(C16+C18) oranı yüksek (51) bulunmuştu. CPT1A geninde c.317G>A (p.Ser106Asn) mutasyonu için homozigot olan hastaya tedavi olarak sık sık beslenme önerilmişti. Beş yıl kadar hastanemizde takip edilen sonrasında izlemine gelmeyen hastanın ailesine ulaşılarak yakınması olmadığı, sık beslenmeye özen gösterdiği bilgisi alındı.

4.6. Karnitin Açıl Karnitin Translokaz (CACT) Eksikliği Olan Hastalar

CACT eksikliği tanılı dört hastanın hepsi kızdı. Üç hasta (%75) Karadeniz Bölgesinden gelmişti, ancak birbirleri ile akraba değillerdi. Bir hastanın anne baba akrabalığı, iki hastanın da kardeş ölüm öyküsü vardı Kardeş öyküsü sebebiyle belirti-bulgu geliştirmeden getirilip tanı alan hasta dışındaki diğer hastalar yenidoğan yaş grubunda semptomatik olmuştu. Belirtilerin başlama yaşı 0-40 gün arasında değişmekteydi. Ortanca başlama yaşı 2 gün olarak hesaplandı. Başlangıç ve tanı arasında geçen süre 25 gün-9 ay arasında değişmekteydi, ortalama gecikme süresi 4,5 ay olarak saptandı. Kusma, emmede azalma gibi klinik bulgular semptomatik üç hastanın ikisinde (%66,6), bilinç bulanıklığı, solunum zorluğu ve ateş diğer hastada (%33,3) hastaneye getiriliş nedeni idi. Semptomatik hastaların tümünde karaciğer bulgusu saptandı. Kas dokusuna ait bulgu, CK yüksekliği bu üç hastanın ikisinde vardı, birindeki yükseklik rabdomyoliz olarak kabul edilen değerlere ulaşmıştı. CACT tanılı semptomatik üç hastada da (%100) nörolojik ve kardiyak semptomlar vardı. Kardiyomiyopati saptanan iki hastadan birinde hipertrofik kardiyomiyopati, diğer hastada sadece kardiyomiyopati olduğu belirtilmiş.

Üç hastanın ortak biyokimyasal bulgusu amonyak yüksekliği idi. Hipoglisemi, metabolik asidoz ve kan laktat yüksekliği diğer saptanan biyokimyasal bulgulardı.

Dört hastanın tanısı da klinik, metabolik tetkikler ve genetik değerlendirilme sonucunda konulmuştu. Hastalarda homozigot mutasyonlar saptandı. Hastaların tümü ilk yaş içinde kaybedilmişlerdir. Hastalar ile ilgili tüm detaylar Tablo 4.21 'de verilmiştir.



Tablo 4.21.CACT eksikliği olan hastaların özellikleri.

	Tanı yaşı	Başlama yaşı	Cinsiyet	Akrabalık	Başvuru nedeni	Klinik bulgular	KŞ mg/dl	Metabolik asidoz	↑LA	↑NH ₃	Kan karnitin profili	İdrar organik asit analizi	Genetik SLC25A20	Son durum
1	27 gün	2.gün	K	var	Emmeme	KC (HM, ALT, AST↑) Kas (CK↑) Nörolojik (emmeme) Kardiyak (HKMP)	20	yok	yok	var	↓C0 ↑C18:1 ↑C16 ↑C:14 ↑C18	normal	c.408C>A (p.Cys136*) homozigot	Eksitus (10 ay)
2	30. gün	0.gün	K	yok	Solunum zorluğu, kardeş ölüm öyküsü	KC (HM, ALT, AST↑, steatozis) Nörolojik (hipotoni) Kardiyak (solunum zorluğu)	85	yok	var	var	↓C0 ↑C18:1 ↑C16 ↑C:14 ↑C18	Dikarboksillik asidüri	c.270del (p.Phe91Leufs*38) homozigot	Eksitus (9 ay)
3*	52. gün	40.gün	K	yok	Emmeme, kusma, ateş, bilinç bulanıklığı	KC (ALT, AST↑, Reye sendromu, karaciğer yetmezliği) Kas (↑CK, rabdomiyoliz) Nörolojik (emmeme, koma) Kardiyak (kardiyomiopati, şok)	79	var	-	var	↓C0 ↑C18:1 ↑C16 ↑C:14 ↑C18	Dikarboksillik asidüri	c.270del (p.Phe91Leufs*38) homozigot	Eksitus (1ay 22gün)
4*	14. gün	semptomsuz	K	yok	Kardeş ölüm öyküsü	Semptomsuz	89	yok	var	yok	normal	normal	c.270del (p.Phe91Leufs*38) homozigot	Eksitus

*kardeş

4.7. Karnitin Palmitoyil Transferaz 2 (CPT 2) Eksikliği Olan Hastalar

Karnitin palmitoyil transferaz 2 eksikliği tanılı altı hastanın cinsiyet dağılımı beş erkek, bir kız idi. Hastalık bulgularının başlama yaşı 2 gün-6 yaş arasında idi, ortalanca 3 yaş olarak saptandı. Yenidoğan ve geç çocukluk yaş grubunda tanı almış birer hasta vardı. Diğer dört hastadan iki hasta ergenlik, iki hasta erişkin yaş grubunda tanı almıştı. Dört hastada anne-baba akrabalığı ve aile öyküsü vardı. Kusma, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal belirtiler iki hastada, miyalj /bacaklarda ağrı, çabuk yorulma/egzersiz intoleransı gibi kasla ilgili belirtiler beş hastada, yürüyememe gibi nörolojik hastalığı düşündüren belirtiler bir hastada başvuru yakınması idi. Bunun dışında bir hastada koyu renkli idrar, idrar çıkışının azalması yakınması vardı.

Dosya kayıtlarından boy ve ağırlık değerlerine ulaşılan dört hastadan iki hastanın boyu 50-75persentil, kilosu 75-90persentil olarak bulunmuşdu. Diğer iki hastadan birinin kilosu 10-25 persentil, boyu 25-50 persentildeydi. Erişkin yaş grubundan olan 1 hastanın vücut kitle indeksi 35,7 kg/m²-di.

Altı hastanın 4'ünde (%66,6) karaciğere ait belirti ve bulgular vardı. Hepatomegali, steatosis bir hastada saptanırken dört hastanın transaminaz yüksekliği vardı.

Miyalji, çabuk yorulma ya da egzersiz intoleransı, hatta yürüyememe, CK yüksekliği, CK'nın rabdomiyoliz göstergesi olacak derecede yüksekliği gibi kas dokusuna ait belirti/bulgular beş hastada da vardı.

Ekokardiografik inceleme üç hastada yapılmış, bir hastada dilate kardiyomiyopati saptanmıştı.

Klinik bulgular ile birinci basamak metabolik tetkikler ile karnitin palmitoyil transferaz 2 eksikliği olabileceği düşünülen hastaların hepsine tedavi olarak yağ ve uzun zincirli yağ asitlerinin kısıtlanması, karbohidrattan zengin diyet ve sık sık beslenme önerilmişti ve genetik incelme yapılarak kesin tanıya ulaşılmıştı. Homozigot mutasyonu olan beş hastanın dördünde anne babası akraba idi. Bu hastalardan ikisi

kardeşti. İki kardeş de hastalık belirti bulguları ile tanı almıştı, ancak başlangıç yaşı birbirinden farklı idi. Aynı mutasyona sahip beş hastada kas belirti/bulguları klinik tabloyu oluştuyordu. Birleşik heterozigot mutasyonu olan hastanın semptomları çok erken başlamıştı ve bebekte dilate kardiyomiopati saptanmıştı. Bu hastanın 2,5 yaşında başka bir merkezde öldüğü öğrenildi. Hastalar ile ilgili tüm detaylar Tablo 4.22’de verilmiştir.



Tablo 4.22. CPT2 eksikliği olan hastaların özellikleri.

	Tanı yaşı	Başlama yaşı	Cinsiyet	Akrabalık	Başvuru nedeni	Klinik bulgular	KŞ mg/dl	Metabolik asidoz	LA↑	NH ₃ ↑	Kan Karnitin profili	İdrar organik asit	Genetik CPT2	Son durum
1	18 yaş	5 yaş	E	var	Kusma, ishal, karın ağrısı, çabuk yorulma, kas ağrısı	KC (ALT, AST↑) Kas (miyalji, ↑CK, rabdomiyoliz)	142	yok	yok	-	↑C16 ↑C18 ↑C18:1	-	c.338C>T (p.Ser113Leu) homozigot	Yaşıyor
2	30 yaş	3 yaş	E	var	Kas ağrısı, çabuk yorulma	KC (HM, ALT, AST↑ steatozis) Kas (kas gücü↓, miyalji, ↑CK, rabdomiyoliz)	84	yok	yok	-	↑C18:2	normal	c.338C>T (p.Ser113Leu) homozigot	?
3*	10 yaş	1 yaş	E	var	Kas ağrısı, yürüyememe	KC (ALT, AST↑) Kas (miyalji, ↑CK, rabdomiyoliz) Nörolojik (yürüyememe)	91	yok	yok	-	(dış merkezde tanı almış)	-	c.338C>T (p.Ser113Leu) homozigot	Yaşıyor
4*	12 yaş	6 yaş	K	var	Çabuk yorulma (kardeşte tanı)	Kas (kas gücü↓)	97	-	-	-	-	-	c.338C>T (p.Ser113Leu) homozigot	Yaşıyor
5	2 ay	2 gün	E	yok	Kusma	Kardiyak (DKMP)	85	-	-	-	↑C18:2 ↑C16 ↑C18 ↑C18:1	-	c.1102G>A (p.Val368Ile)/ c.1939 A>G (p.Met647Val) bileşik heterozigot	Eksitus (2,5 yaş)
6	49 yaş	5 yaş	E	yok	Kas ağrısı, idrar çıkışının azalması	KC (ALT, AST↑) Kas (miyalji, ↑CK, rabdomiyoliz)	-	-	-	-	normal	normal	c.338C>T (p.Ser113Leu) homozigot	Yaşıyor

*kardeş

4.8. Primer Karnitin Eksikliği Tanılı Hastalar

Primer karnitin eksikliği tanılı 12 hastanın 5'i (%41,6) erkek, 7'si (%58,3) kızdı, belirtilerin başlama yaşı 3 ay-5 yaş arasındaydı, ortanca başlama yaşı 2 yaş olarak saptandı. Ebeveynler arasında akrabalık 9 hastada (%75), aile öyküsü hastaların 4'ünde (%33,3) vardı. Üç hasta süt çocukluğu, üç hasta erken çocukluk, beş hasta ise geç çocukluk dönemine tanı almıştı. Bir hasta daha vardır. Hastalığa dair hiçbir belirti ve bulgusu olmayan yenidoğan döneminde tanı alan hasta dışarıda bırakılarak değerlendirmeler 11 hasta üzerinden yapılmıştır. Kusma, ishal, karın ağrısı/karında distansiyon, kilo alamama gibi gastrointestinal belirti/ bulgular bu 11 hastanın yedisinde (%63,6) vardı. Kilo alamama şikayeti 4 (4/11, %36,3) hastada belirlenen, ek sık izlenen belirti idi. Hastaların yaklaşık yarısında (5/11, %45,4) çabuk yorulma/egzersiz intoleransı gibi kas bulguları vardı. Bilinç değişikliği, nöbet gibi nörolojik yakınmalar 11 hastanın 2'sinde (%18,1) görüldü, birinde de solunum güçlüğü, başka bir hasta da göğüs ağrısı yakınması vardı.

Değerlendirilen 12 hastanın boy ve ağırlık değerlerine ulaşıldı. Hastaların tanı anında boy ve vücut ağırlığı persentilleri Tablo 4.23'te verilmiştir.

Tablo 4.23. Tanı Anında Hastaların Antropometrik Değerlendirmeleri

	<3p	3-10 p	10-25p	25-50 p	50-75 p	75-90 p	>90 p	Toplam
Boy	3 (%25)	3 (%25)	2 (%16,6)	1 (%8,3)	1 (%8,3)	1 (%8,3)	1 (%8,3)	12
Vücut ağırlığı	2 (%16,6)	3 (%25)	3 (%25)	1 (%8,3)	1 (%8,3)	2 (%16,6)		12
Baş çevresi		1 (%25)	1 (%25)	1 (%25)	1 (%25)			4

Klinik bulgular ile birinci basamak metabolik tetkikler ile primer karnitin eksikliği düşünülen hastaların tamamına genetik inceleme yapılmış ve tanı genetik olarak ispatlanmıştır. Grupta ebeveynler arasında akrabalık oranı %66,6 idi. Buna karşılık tüm vakalar genetik olarak homozigot olarak saptandı.

Kardiyomiyopati 11 hastanın 9'unda vardı %81,8 oranla en çok izlenen bulguydu. Kardiyomiyopati saptanan 9 hastanın 7'sinde (%77,7) dilate kardiyomiyopati saptanırken sadece bir hastada hipertrofik kardiyomiyopati (%11,1) gelişmiştir.

On hastanın karaciğer ile ilgili verileri vardı, bu 10 hastadan 5'inde (%50) saptandı.

Yedi hastada (%63,3) kas belirti-bulguları vardı. Çabuk yorulma /egzersiz intoleransı %45,4 oranla bu grupta en sık yakınma nedeni idi.

PCD tanılı 11 hastanın 2'sinde (%18,1) nöbet, bilinç bulanıklığı/koma ve hipotoni/kas güçsüzlüğü gibi nörolojik bulgular birer (%9) hastada vardı.

Hastaların tanı yaşları, başvuru nedenleri, klinik ve metabolik bulguları, genetik sonuçları Tablo 4.24 'da verilmiştir.

Primer karnitin eksikliği klinik bulgular ve kan karnitin açil karnitin analizinde serbest karnitin düşüklüğü (ortanca karnitin değeri 2 $\mu\text{mol/L}$), idrarda karnitin atılımının gösterilmesi üzerine düşünülmüş, tanı genetik analiz ile kesinleştirilmiştir.

Bu 12 hastadan 11'i bölümümüzde karnitin desteği ile düzenli olarak izlenmektedir. Kullanılan karnitin dozu 78-273 mg/kg/gün arasında değişmektedir ve ortanca 114 mg/kg/gün değer olarak hesaplandı. İzleme düzenli olarak gelmeyen hastanın kayıt bilgileri ile aileye ulaşılamadı, son klinik durumu öğrenilemedi. Tedaviye yanıtları genel olarak iyi olarak değerlendirilen diğer hastalardan ilk ekokardiogram değerlendirilmesinde bulgusu olmayan üç hastadan birinin izlemde sol ventrikülde trabekulasyon artışı gelişmişti. Kardiyomiyopati saptanan dokuz hastadan sekizinin kontrol ekokardiogram değerlendirmesi vardı. Yedi hastada kardiyomiyopatinin gerilediği görüldü. Diğer bir hastanın sol ventrikülde trabekulasyon artışı mevcut. Diğer bir hastanın son klinik durumu bilinmiyor.

Tablo 4.24. Primer karnitin eksikliği tanılı hastaların özellikleri.

	Tanı Yaşı	Başlama Yaşı	Cinsiyet	Akrabalık	Başvuru nedeni	Klinik bulgular	KŞ/ mg/dl	Metabolik asidoz	LA ↑	NH ₃ ↑	Karnitin profili	İdrarda karnitin	Genetik SLC22A5	Son durum
1	14 ay	11 ay	E	var	kusma, nöbet	KC (ALT, AST ↑, HM, Reye sendromu) Kas (↑CK, rabdomyoliz) Nörolojik (nöbet, koma)	10	-	-	var	↓CO	-	c.69_71del (p.Phe23del) homozigot	Yaşıyor, takipte
2*	7 yaş 2 ay	2 yaş	K	var	solunum zorluğu, çabuk yorulma, ishal, kilo alamama	KC (HM) Kardiyak (DKMP, solunum zorluğu) Kas (kas gücü ↓)	93	yok	yok	-	↓CO	↑	c.760C>T(p.Arg254*) homozigot	Yaşıyor, takipte
3*	5 yaş	5 yaş	E	var	çabuk yorulma	Kas (kas gücü ↓)	81	-	-	-	↓CO	↑	c.760C>T(p.Arg254*) homozigot	Yaşıyor, takipte
4	5 yaş 1 ay	5 yaş	K	var	kusma, bilinç bulanıklığı, nöbet	Nörolojik (nöbet, bilinç bulanıklığı) Kardiyak (DKMP)	112	yok	yok	-	↓CO	↑	c.1009del(p.Thr337Profs*10) homozigot	Yaşıyor, takipte
5**	4 yaş	3 yaş	E	var	Kilo alamama, çabuk yorulma	KC (HM) Kas (kas gücü ↓) Kardiyak (KMP)	105	-	-	-	↓CO	↑	c.69_71del(p.Phe23del) homozigot	Yaşıyor, takipte
6**	11 gün	semptomsuz	K	var	kardeşle tanı	semptomsuz	149	-	-	-	↓CO	-	c.69_71del(p.Phe23del) homozigot	Yaşıyor, takipte
7	9 ay	7 ay	K	yok	kilo alamama	KC (ALT, AST ↑) Kardiyak (DKMP)	85	yok	-	-	↓CO	-	c.844C>T (p.Arg282*) homozigot	Yaşıyor, takipte
8	10 yaş	3 ay	E	var	kilo alamama	Kardiyak (DKMP)	90	yok	yok	-	↓CO	↑	c.865 C>T (p.Arg289*) homozigot	Yaşıyor, takipte
9***	10 yaş	4 yaş	K	yok	çabuk yorulma, göğüs ağrısı	Kas (kas gücü ↓) Kardiyak (DKMP, göğüs ağrısı)	126	-	-	-	↓CO	-	c.454G>C (p.Gly152Arg) homozigot	Yaşıyor, takipte
10***	7 yaş	semptomsuz	K	yok	kardeşle tanı	Kardiyak (DKMP)	80	yok	yok	-	↓CO	↑	c.454G>C (p.Gly152Arg) homozigot	Yaşıyor, takipte
11	7 yaş	6,5 yaş	K	var	çabuk yorulma	Kas (kas gücü ↓) Kardiyak (DKMP)	88	-	-	-	↓CO	-	c.454G>C (p.Gly152Arg) homozigot	?
12	9 ay	7 ay	E	var	kusma, ishal, karında distansiyon	KC (ALT, AST ↑) Kas (CK ↑) Nörolojik (Hipotoni) Kardiyak (HKM)	82	-	yok	yok	↓CO	↑	c.1232G>T (p.Gly411Val) homozigot	Yaşıyor, takipte

4.9. Çok Uzun Zincirli Açıl-KoA Dehidrojenaz (VLCADD) Eksikliği Olan Hastalar

Çok uzun zincirli açıl-KoA dehidrojenaz (VLCAD) eksikliği saptanan sekiz hastanın cinsiyet dağılımı üç erkek (%37,5), beş kız (%62,5) şeklinde idi. Semptom başlama yaşı 0-17 yaş arasında idi, ortanca değer 7,5 yaş olarak saptandı. Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre 2 gün -17 yıl arasında değişmekteydi, ortanca gecikme bir ay idi. Diğer hastalık gruplarında olduğu gibi İç Anadolu bölgesinden gelen hastalar çoğunlukta idi, anne-baba akrabalığı beş hastada (%62,5) vardı. Hastalardan biri başka bir merkezde tanı almış, izlem amaçlı başvurmuşdu. Hastaların dördü (%50) yenidoğan yaş döneminde, biri (%12,5) geç çocukluk döneminden, ikisi ergenlik döneminden (%25), biri de (%12,5) erişkin yaş döneminde tanı almıştı. Yenidoğan döneminde tanı alan hastalardan biri “ Genişletilmiş Ulusal Yenidoğan Tarama Pilot Programı”da metabolik hastalık şüphesi belirlenerek yönlendirilmiş ve asemptomatikken tanı almıştı. Klinik tablo gelişmeden tanı alan diğer hasta ise erişkin çağda tanı alan kardeşi nedeni ile çağrılıp incelenen, hiçbir yakınması olmayan çocuktur. Klinik bulgular bu iki hasta dışarıda bırakılarak semptomatik altı hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

Kusma, emmede azalma/iştahsızlık gibi belirti/bulgular dört hastada (%66,6), miyallji/bacaklarda ağrı gibi yakınmalar iki hastada (%33,3), nöbet yakınması bir hastada (%16,6) vardı. İki hasta (%33,3) solunum güçlüğü ve anüri şikayeti ile getirilmişti. Hastaların tanı anında boy ve vücut ağırlığı persentilleri Tablo 4.25’de ve 4.26’da verilmiştir.

Tablo 4.25. Tanı anında hastaların boy ve vücut ağırlığı persentilleri

	3-10 p	10-25p	25-50 p	50-75 p	75-90 p	>90 p	Toplam
Boy	1 (%16,6)	1 (%16,6)	2 (%33,3)		2 (%33,3)		6
Vücut ağırlığı			3 (%50)	2 (%33,3)		2 (%33,3)	7
Baş çevresi					1 (%16,6)		1

Tablo 4.26. Erişkin yaş grubunda Vücut kitle indeksi değerleri

	18,5-24,9 kg/m ²	Toplam
VKI	1 (%16,6)	1

Dış merkezde tanı alan hastanın başvuruındaki değerlendirmeleri öğrenilemedi. Diğer beş hastanın dördünde transaminaz yüksekliği (4/5, %80) ve ultrasonografik incelemesi olan hastalardan birinde steatozis (1/3 %33,3) saptandı. Kreatinin kinaz yüksekliği %100, rabdomiyoliz %83,3 (5/6) oranında görüldü.

Emmede azalma/emmeme, nöbet ve hipotoni /kas güçsüzlüğü gibi nörolojik bulgular hastaların ikisinde (%33,3) vardı. Solunum zorluğu (2/6, %33,3) ve kardiyomiyopati (1/6, %16,6) diğer saptanan bulguları.

Vakaların %60'ında metabolik asidoz ve hiperlaktatemi olduğu gösterilmiş, amonyak değeri bakılan tek hastada normal sonuçlanmıştı.

Klinik ve metabolik inceleme bulguları ile yağ asid oksidasyon bozukluğu düşünülmüş, beş hastada genetik değerlendirilmeler, üç hastada ise cilt fibroblast kültüründe enzim tayini ile kesin tanıya ulaşılmıştı. Homozigot mutasyonu saptanan hastaların ve bileşik heterozigot mutasyon saptanan bir hastanın ebeveynler arasında akrabalık varken birleşik heterozigot mutasyon saptanan diğer hastalarda anne baba akrabalığı yoktu. Hastaların tanı yaşları, başvuru nedenleri, klinik ve metabolik bulguları, genetik sonuçları Tablo 4.27'de verilmiştir.

Tüm hastalara diyet tedavisi, kan karnitin düzeyi düşük olan altı hastaya karnitin tedavisi uygulanmış, izlemde dört hastanın karnitin tedavisi kesilmiş. Aralıklı rabdomyoliz ile hastane başvuran hasta ise diyet ve karnitin tedavisi yanında triheptanonin almaktadır. Tedaviye triheptanonin eklenmesinden sonra hastane yatış sıklığı görece azalmakla birlikte devam etmektedir.

Bir hastanın hastanemiz dışında kaybedildiği, başka bir hastanın başka merkezde triheptanonin tedavisi aldığı öğrenildi. Diyete uyumları orta olarak değerlendirilen diğer iki hastanın izlemleri devam etmektedir.



Tablo 4.27. VLCAD eksikliği olan hastaların özellikleri.

	Tanı yaşı	Başlama yaşı	Cinsiyet	Akrabalık	Başvuru nedeni	Klinik bulgular	KŞ mg/dl	Metabolik asidoz	LA ↑	NH ₃ ↑	Kan karnitin profili	İdrar organik asit	Genetik ACADVL	Enzim tayini	Son durum
1	30. gün	semptomsuz	K	var	Pilot Genişletilmiş Ulusal Yenidoğan Tarama Programı'nda metabolik hastalık şüphesi		89	yok	var	-	↑C14:1 ↑C14	-	-	+	Yaşıyor, takipte
2	2. gün	0.gün	K	yok	Solunum zorluğu	KC (ALT, AST ↑) Kas (↑CK, rabdomiyoliz) Kardiyak (solunum zorluğu)	93	yok	-	-	↑C14:1 ↑C14 ↑C16	-	-	+	Yaşıyor
3	16 yaş 7 ay	15 yaş	K	yok	Kas ağrısı, idrar çıkarımının azalması	Kas (miyalji, ↑CK, rabdomiyoliz)	-	-	-	-	↑C14:1	-	c.1376G>A (p.Arg459Gln) ve c.1367G>A (p.Arg456His) bileşik heterozigot		?
4 *	30 yaş	17 yaş	K	var	Miyalji, kusma	KC (ALT, AST ↑ Kas (miyalji, ↑CK, rabdomiyoliz)	110	var	yok	-	↑C14:1 ↑C14	-	c.1406G>A (p.Arg469Gln) homozigot		Yaşıyor, takipte
5 *	9 yaş	semptomsuz	K	var	Kardeşte tanı	-	92	-	-	-	↑C14:1 ↑C14	-	c.1406G>A (p.Arg469Gln) homozigot		Yaşıyor, takipte
6	26 yaş	17 yaş	E	var	Kusma, anuri, iştahsızlık	KC (ALT, AST↑) Kas (↑CK, rabdomiyoliz)	82	var	yok	-	↑C14:1 ↑C14	-	c.1682C>G (p.Ser606Trp) ve c.1345T>C (p.Phe449Leu) bileşik heterozigot		Yaşıyor
7	16. gün	0.gün	E	yok	Nöbet, emmeme, solunum zorluğu	KC (steatozis) Kas (↑CK, rabdomiyoliz) Nörolojik (nöbet, emmeme) Kardiyak (solunum zorluğu)	Çok düşük değer	var	var	yok	↑C14:1 ↑C14:2 ↑C14 ↑C16	-	c.308_309del (p.Lys103Argfs*20) ve c.1358G>A (p.Arg453Gln) bileşik heterozigot		Yaşıyor, takipte
8	1 ay	0.gün	E	var	Emmeme	KC (ALT ↑) Kas (↑CK) Kardiyak (KMP) Nörolojik (emmeme, hipotoni)	22	yok	var	-	↑C14:1 ↑C14:2 ↑C14 ↑C16	-	-	+	Eksitus (9 yaş)

4.10. Uzun Zincirli 3-Hidroksi Ail KoA Dehidrogenaz Eksikliği (LCHADD) Olan Hastalar

Çalışmamızda bu gruptan hastaların tümünde sadece HADHA geninde mutasyon olduğundan uzun zincirli 3-hidroksiaçil KoA dehidrogenaz eksikliği olarak tanımladık. Uzun zincirli 3-hidroksiaçil KoA dehidrogenaz eksikliği olan beş hastanın ikisi erkek (%40),  kızdı (%60). Semptom başlama yaşı 0 gün-6 ay arasında değişmekteydi. Ortanca semptom başlama yaşı 2,5 ay olarak saptandı. Semptom başlangıcı ve tanı arasında gecikme 9-30 gün arasında, ortanca gecikme 19 gün idi. İki hasta yenidoğan, diğer üç hasta süt çocuğu yaş grubundandı. Ebeveynler arasında akrabalık yoktu ve hastaların hepsinin kardeş ölüm öyküsü vardı. Bir hasta metabolik hastalık şüphesi ile ölmüş kardeş öyküsü nedeni ile bir yakınması olmadan getirilmiş, ancak değerlendirilmesinde hastalık ile ilişkili olabilecek bulgular saptanmıştı. Kusma, emmede azalma üç hastada (%75), bilinç bulanıklığı sadece bir (1/5, %20) hastada vardı. Üç hasta solunum zorluğu saptandı. Hastaların tanı anında boy ve vücut ağırlığı persentilleri Tablo 4.28' da verilmiştir.

Tablo 4.28. Tanı Anında Hastaların Boy ve Vücut Ağırlığı Persentilleri

	<3p	25-50 p	50-75 p	75-90 p	Toplam
Boy	2		1	1	4
Vücut ağırlığı	2	1	1	1	5
Baş evresi		1		1	2

Hastaların hepsinde transaminaz yüksekliği, iki hastada CK yüksekliği saptandı. Nörolojik bulgular dört hastada (%80) vardı, hipotoni/kas güçsüzlüğü en sık saptanan bulgu idi. Ekokardiografik değerlendirme yapılan üç hastadan birinde perikardiyal efüzyon, birinde dilate kardiyomiyopati ve diğerinde de miyokardit saptanmıştı.

Hipoglisemi ve metabolik asidoz dört hastada, yüksek kan amonyak değeri bakılan iki hastadan birinde yüksek bulunmuştu.

Klinik, metabolik bulgular ile LCHADD düşünölmüş, genetik analiz ile kesin tanıya varılmıştı. İlk kan karnitin değeri düşük olan dört hastada, karnitin-açıl karnitin profili tanı koydurucu değildi. Bu üç hastaya düşük doz karnitin verildikten sonra kan uzun zincirli yağ asitlerinde yükselme görölmüş, klinik tanı böylece konmuştu. Hastalardan birinin annesinde gebelikte HELLP sendromu olması tanı için yardımcı bir ipucu idi.

Kardeş ölüm öyküsü olan iki hastanın kardeşlerinde tekrar genetik analiz yapılmamış, aynı genetik sonuç bu hastalar için de kabul edilmiştir. Hastaların tanı yaşları, başvuru nedenleri, klinik ve metabolik bulguları, genetik sonuçları Tablo 4.29'da verilmiştir.

Dört hasta takibimizde kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer hastanın izlenimine devam edilmektedir. İzleminde bu hastalık grubu için kronik bulgu olan retinopati gelişmişti. Sık sık kusma ve rabdomiyoliz tablosu ile acil poliklinik başvurusu olan bu hasta diyet tedavisine ek olarak triheptanonin tedavisi almaktadır.

Tablo 4.29. LCHAD eksikliği olan hastaların özellikleri.

	Tam yaşı	Başlama yaşı	Akarabalık	Cinsiyet	Başvuru nedeni	Klinik bulgular	KŞ mg/dl	Metabolik asidoz	↑LA	↑NH3	Karnitin profili	İdrar organik asit analizi	Genetik HADHA	Son durum
1	7 ay	6 ay	yok	E	Kusma, ishal,	KC (HM, ALT, AST↑, steatozis) Nörolojik (hipotoni) Kardiyak (DKMP)	Çok düşük değer	var	var	var	↓C0	↑C10 - C14 arası 3-hidroksi-dikarboksillik asitler	c.1528G>C(Glu474Gln) homozigot	Eksitus (7 ay)
2 *	postmortem	0.gün	yok	E	Emmeme, solunum zorluğu	KC (HM, ALT, AST↑, steatozis) Kas (↑CK) Nörolojik (emmeme) Kardiyak (DKMP)	22	var	-	yok	↓C0	-	c.1528G>C(Glu474Gln) ve c.871C>T (Arg255Trp) bileşik hererozigot	Eksitus (3 ay)
3 *	2.gün	-	yok	K	Semptomsuz, Kardeş ölüm öyküsü	KC (ALT, AST↑)	55	yok	yok	-	↑C12, ↑C14:1 ↑C14 ↑C16:1 ↑C16, ↑C18:1 ↑C18	-	c.1528G>C(Glu474Gln) ve c.871C>T (Arg255Trp) bileşik hererozigot	Eksitus (8 ay)
4 **	11 ay	0.gün	yok	K	Solunum zorluğu	KC (HM, ALT, AST↑, steatozis, kolestaz) Kas (↑CK, rabdomiyoliz) Nörolojik (hipotoni) Kardiyak (solunum zorluğu, perikardiyal efüzyon, şok)	Çok düşük değer	var	-	yok	↑C18:1-OH ↑C12 ↑C14:1 ↑C14	normal	c.1528G>C(Glu474Gln) homozigot	Eksitus (13 ay)
5 **	5 ay	5 ay	yok	K	Emmeme, solunum zorluğu, bilinç değişikliği	KC (HM, ALT, AST↑, steatozis, kolestaz, kc yetmezliği, Reye sendromu) Nörolojik (emmeme, hipotoni, koma) Kardiyak (solunum zorluğu, şok, miyokardit)	Çok düşük değer	var	var	-	↑C18:1-OH ↑C12 ↑C14:1 ↑C14 ↑C16:1,	↑C10 - C14 arası 3-hidroksi-dikarboksillik asitler	c.1528G>C(Glu474Gln) homozigot	Yaşıyor, takipte

4.11. Orta zincirli açıl-KoA dehidrojenaz (MCADD) eksikliği olan hastalar

Orta zincirli açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği olan iki erkek hastanın kardeş ölüm öyküsü ve ebeveynleri arasında akrabalık vardı. Hastalardan biri “Pilot Genişletilmiş Ulusal Yenidoğan Tarama Programı”nda metabolik hastalık şüphesi saptanarak merkezimize yönlendirilen, diğeri metabolik hastalık şüphesi ile kaybedilen kardeş öyküsü nedeni ile belirti-bulgu vermeden değerdendirilen bebeklerdi. Her iki hasta yenidoğan döneminde tanı almışdı. İki hastanın boyu 3-10 persentilde, birinin vücut ağırlığı 3-10 persentil, diğerininki ise 10-25 persentildeydi. Birinde baş çevresi 3-10 persentil, diğesinde 50-75 persentildeydi.

Hastalardan birine genetik değerdendirme yapılarak, diğeri hasta ise biokimyasal değerdendirme sonucunda tanı almışdı. Hastaların tanı yaşları, başvuru nedenleri, klinik ve metabolik bulguları, genetik sonuçları Tablo 4.30 ‘da verilmiştir.

Her iki hasta bölümümüzde takip edilmektedir. Hastalardan biri diyet tedavi uygulamaktadır ve aç kalmamaya özen gösteriyor. Diğeri hasta uzun süreli açlık dönemlerinde de şikayetinin olmadığını belirtmektedir.

Tablo 4.30. MCAD eksikliği olan hastaların özellikleri

	Tanı yaşı	Başlama yaşı	Cinsiyet	Akrabalık	Başvuru nedeni	Klinik bulgular	KŞ mg/dl	Metabolik asidoz	LA ↑	NH ₃ ↑	Kan karnitin profili	İdrar organik asit	Genetik ACADM	Son durum
1	22.gün	semptomsuz	E	var	Kardeş ölüm öyküsü	-	85	yok	-	-	↑C8 ↑C6	Hekzanoil glisin atılımı Dikarboksillik asidüri	c.985 A>G (p.Lys329Glu) homozigot	Yaşıyor, takipte
2	27.gün	semptomsuz	E	var	"Pilot Genişletilmiş Ulusal Yenidoğan Tarama Programı"nda metabolik hastalık şüphesi	-	101	yok	yok	-	↑C8 ↑C10 ↑C6	Hekzanoil glisin atılımı Sübergლის Dikarboksillik asidüri	-	Yaşıyor

4.12. Multipl Açıl-KoA Dehidrogenaz Eksikliği (MADD) Olan Hastalar

Multipl Açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği olan 34 hastadan 17'si (%50) erkek, 17'si (%50) kızdı.

Hastaların geldikleri bölgelere göre dağılımına bakıldığında çoğunlukla Doğu Anadolu bölgesinden (12/34, %35,2) geldiği görülmektedir.

Tablo 4.31. Hastaların Geldikleri Bölgelere Göre Dağılımı

	Sayı	Yüzde
Doğu Anadolu bölgesi	12	%35,2
Akdeniz bölgesi	8	%23,5
Güneydoğu Anadolu bölgesi	7	%20,5
İç Anadolu bölgesi	5	%14,7
Karadeniz bölgesi	2	%5,8

Yakınmaların başlama yaşı 0-22 yaş arasında, ortalama değer 6,5 yaş olarak bulundu. Tanıda gecikme 3 gün -16 yıl arasında değişmekteydi, ortalama gecikme 1 yıl olarak saptandı. Sekiz hasta yenidoğan, dört hasta süt çocuğu, bir hasta erken çocukluk, yedi hasta geç çocukluk, 12 hasta ergenlik, iki hasta erişkin yaş grubundandı.

Tıbbi kayıtlardan bilgilerine ulaşılan 33 hastanın 23'ünde (%69,6) anne babasının akraba olduğu, 17'sinde (%51,5) aile öyküsü olduğu görüldü.

Tablo 4.32. Aile öyküsü

	Sayı	Yüzde
Kardeş ölüm öyküsü	13	%39,3
Kardeşte tanı	5	%15,1
Kardeşte benzer şikayetler	2	%6

Bir hasta dış merkezde tanı almış, izlem için başvurmuştu. Asemptomatik iken tanı alan iki hastadan biri tanısı olan kardeş öyküsü, diğeri ise metabolik hastalık şüphesi ile kaybedilmiş kardeş öyküsü nedeni ile değerlendirilerek tanı almıştı.

Bu grupta olan hastalar, bir tanı altında birleştirilse de çok farklı klinik fenotipleri ve prognozu olduğundan, klinik formlarına göre değerlendirildi. Neonatal

başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak iki gruba ayrılarak değerlendirilen hastalardan yenidoğanda bulgu verenler konjenital anomalileri olan hastalar (tip I), konjenital anomaliler olmadan yenidoğan başlangıçlı hastalar (tip II) olarak da gruplandırılır. Geç başlangıçlı form tip III olarak adlandırılırlar. Tip I olan üç, tip II olan altı, tip III 25 hasta vardı.

Tip I grubunda olan üç hastanın birinde düşük yerleşimli kulak, hipoplazik tırnaklar, “rocker bottom feet”, renal kistler, diğerinde simian çizgisi, atipik yüz görünümü, diğer hastada ise hipertelorizm, düşük yerleşimli kulak, burun kökü basık, kaba yüz görünümü vardı.

Yenidoğan döneminde tanı alan bir hasta asemptomatik iken metabolik hastalık şüphesi ile kaybedilmiş kardeş öyküsü nedeni ile değerlendirilerek tanı almıştı. Bulgular değerlendirilirken bu hasta gruba dahil edilmemiştir. Kusma, emmede azalma /emmeme gibi yakınmalar neonatal başlangıçlı formda beş (5/8, %62,5) hastanın başlangıç yakınmaları idi. Bilinç bulanıklığı bir 1 (1/8, %12,5) hastada vardı. Bu başvuru yakınmaları dışında soluk alıp vermekte güçlük beş (5/8, %62,5) hastada, morarma bir (1/8, %12,5) hastada vardı.

Tip III grubunda olan 25 hastadan biri kardeş öyküsü ile asemptomatik tanı almıştı. Bu grupta ortanca semptom başlangıcı ve tanı arasında gecikme 1,5 yıl olarak bulundu. Semptomatik 24 hastadan kusma/yutma güçlüğü, kilo kaybı gibi gastrointestinal sistem hastalığını düşündüren yakınmalar 14 (14/24, %58,3) çabuk yorulma/egzersiz intoleransı, bacaklarda ağrı gibi kas tutulumu gösteren klinik belirtiler 17 (17/24 %70) hastanın başlangıç yakınmaları idi.

Baş ağrısı, bilinç bulanıklığı/bayılma, baş-boyun kontrolünün kaybı, yürüyememe, disfoni gibi nörolojik yakınmalar 16 (%66,6) hastada vardı. Sekiz hastada yürüyememe ve baş kontrolü kaybı (%33,3) vardı. Bu başvuru yakınmaları dışında soluk alıp vermekte güçlük 7 (%29,2), göğüs ağrısı ve çarpıntı yakınması birer (%4,1) hastada vardı.

Hastaların ilk başvurdaki fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri değerlendirildiğinde elde edilen veriler şöyle özetlenebilir;

Değerlendirilen 34 hastadan ilk değerlendirmesinde 34 hastanın vücut ağırlığı, 27 hastanın boy ölçümü, 7 hastanın baş çevresi ile ölçümü değerlerine ulaşıldı.

Tablo 4.33. Tanı Anında Hastaların Boy ve Vücut Ağırlığı Persentilleri

	<3p	3-10 p	10-25p	25-50 p	50-75 p	75-90 p	>90 p	Toplam
Boy	5 %18,5	1 %3,7	4 %14,8	9 %33,3	5 %18,5	1 %3,7		25
Vücut ağırlığı	3 %8,8	6 %17,6	9 %26,4	5 %14,7	7 %20,5		2 %5,8	32
Baş çevresi		1 %14,2			3 %42,8	2 %28,5	1 %14,2	7

Tablo 4.34. Erişkin Yaş Grubunda Vücut Kitle İndeksi Değerleri

	<18,5 kg/m ²	18,5-24,9 kg/m ²	Toplam
VKi	1 %3,7	1 %3,7	2

Neonatal başlangıçlı formda karaciğer bulgusu 8 hastanın 7'sinde (%87,5) saptandı. Transaminaz yüksekliği %87,5 oranla en çok izlenen karaciğer bulgusuydu.

Kreatinin kinaz değerini beş hastada bakılmıştı, üç hastada yüksek (%60), hatta rabdomiyoliz göstergesi olacak derecede yüksekti. Akut böbrek hasarı 1 hastada gelişmişti. Bu hastanın kreatinin kinaz değerlendirilmesi yoktu.

Yedi hastada hipotoni vardı.

Kardiyak bulgular beş hastada (%62,5) vardı, üçünde kardiyomiyopati saptandı. İki hastada hipertrofik kardiyomiyopati olduğu, diğer hastada kardiyomiyopati olduğu dosya kayıtlarında yer alıyordu.

Bu hasta grubunda hiperlaktatemi en çok izlenen (%87,5) metabolik bulguydu.

Tablo 4.35. Neonatal başlangıçlı formda laboratuvar bulgular.

Hipoglisemi	Metabolik asidoz	Hiperlaktatemi	Hiperamonemi
6/8 (%75)	6/7 (%85,7)	7/8 (%87,5)	1/4 (%25)

Neonatal başlangıçlı 9 hastadan sadece 6 hastanın genetik değerlendirmesi vardı. Diğer hastalar klinik ve biokimyasal olarak tanı almıştı.

Neonatal başlangıçlı grupta 1 hasta herhangi tedavi alamadan 3 günlükken vefat etmişti. Geri kalan 8 hastaya karnitin ve riboflavin, bunlardan 5 hastaya diyet, aynı zamanda 3 hastaya koenzim Q tedavisi başlanmıştı.

Neonatal başlangıçlı formda olan 9 hastadan 7'si yaşamının ilk yılını doldurmadan vefat etmiştir. Tip II klinik formunda olan diğer 2 hasta hastanemiz izlenimindedir. c.797C>T (p.Thr266Met) homozigot mutasyona sahip hastanın yılda 2-3 kez kusma sebebiyle hastane başvuruları mevcut. Bu hasta karnitin, koenzim Q ve riboflavin dışında aynı zamanda karbohidratdan zengin yağdan fakir diyet önerilmiş. Ancak hastanın diyet uyumu kötü olarak değerlendirildi. Hastanemiz izleniminde olan diğer c1165C>A (p.Pro389Thr) homozigot mutasyona sahip hasta riboflavin ve koenzim Q tedavisi alıyor, aralıklı kas ağrıları mevcut, ancak hastanede yatış gerektiren atağı bulunmamaktadır.

Geç başlangıçlı klinik formda karaciğer bulgusu 24 hastanın 20'sinde (%83,3) saptandı, transaminaz yüksekliği %83,3 oranla en çok izlenen karaciğer bulgusuydu.

Kasa ait yakınmalar 24 hastanın 19'unda (%79,1) vardı ve kreatin kinaz yüksekliği en çok izlenen kas bulgusuydu. Bu 19 hastanın 18'inde CK yüksekti, 10 hastada rabdomiyoliz vardı. Bu hastalardan ikisinde akut böbrek hasarı gelişmişti.

Solunum zorluğu muhtemelen kas güçsüzlüğü nedeni ile göğüs kafesinin işlevsel bütünlüğünün bozulması nedeni ile idi. Bir hastada çarpıntı ve göğüs ağrısı yakınmalarının olmasına karşın hiçbir hastada kalp kasına ait patoloji yoktu.

Hiperlaktatemi en çok izlenen (%64,2) metabolik bulguydu.

Tablo:4.36. Geç başlangıçlı formda laboratuvar bulgular.

Hipoglisemi	Metabolik asidoz	Hiperlaktatemi	Hiperamonemi
1/24 (%4,1)	9/15 (%60)	9/14 (%64,2)	3/11 (%27,2)

Yirmibeş geç başlangıçlı hastanın 21'inde tanı genetik olarak kesinleştirilmişti. Bu grupta klinik ve metabolik profil olarak aynı hastalık tablosu olan ve genetik çalışma ile kesin tanı alan kardeş öyküleri nedeni ile aynı genetik mutasyonu bulundurdıkları kabul edilen hastalar da vardır.

Diğer üç hastanın genetik tanıları yoktur. Eski yıllarda tanı almış bu hastalar klinik, tedaviye cevap ve metabolik profil ile tanı almış hastalardır. Bir hastaya ise ETFDH, ETFA ve ETFB geninde mutasyonlar bakılmış ancak bulunamamıştı.

Yirmibeş hastada ETFDH geninde, 2 hastada ETFA geninde mutasyon vardı.

Geç başlangıçlı klinik formda olan 25 hastadan 25'i riboflavin, 21 hastaya koenzim Q,17 hastaya karnitin, 2 hastaya yağdan fakir karbohidrattan zengin diyet önerilmişti.

Geç başlangıçlı 25 hastadan 21 hastanın yaşıyor olduğu bilinmektedir, 13 hasta düzenli kontrollere gelmektedir, diğer 8 hasta başka merkezlerin izlemindedir. Ancak bu gruptan dört hastanın akibeti bilinmemektedir. Hastaların tanı yaşları, başvuru nedenleri, klinik ve metabolik bulguları, genetik sonuçları Tablo 4.37 'de verilmiştir.

Tablo 4.37. MAD eksikliği tanılı hastaların özellikleri.

	Tanı yaşı	Başlama yaşı	Cinsiyet	Başvuru nedeni	Klinik bulgular	Kan kaminitin profili	İdrar organik asit analizi	Genetik	Klinik form	Son durumu
1	3.gün	0.gün	E	Solunum zorluğu	KC (HM, ALT, AST↑) Kardiyak (dispne, KMP) Nörolojik (hipotoni) Konjenital anomali (düşük yerleşimli kulak, hipoplazik tırnaklar, rocker bottom feet, renal kistler)	↑C5 ↑C8 ↑C14:1 ↑C4-C8	Glutarik asidüri Dikarboksillik asidüri	-	tip I	Eksitus (3 ay)
2	21.gün	0.gün	E	Solunum zorluğu, emmeme, bilinç değişikliği	KC (ALT, AST↑) Kardiyak (dispne, HKMP) Nörolojik (emmeme, hipotoni, koma) Konjenital anomali (simian çizgisi, atipik yüz görünümü)	↑C5 ↑C14:1 ↑C4-C8	Glutarik asidüri Dikarboksillik asidüri	-	tip I	Eksitus (2 ay 17 gün)
3	3.gün	0.gün	E	Solunum zorluğu	Kardiyak (dispne, HKMP, şok) Nörolojik (hipotoni, koma) Konjenital anomali (hipertelorizm, düşük yerleşimli kulak, burun kökü basık, kaba yüz)	↑C5 ↑C5 DC	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açilglisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1524del (p.Lys509Asnfs*16) homozigot	tip I	Eksitus (3.gün)
4	5 ay	1 ay	E	Emmeme, ishal	KC (HM, ALT, AST↑) Kas (↑CK, rabdomiyoliz) Nörolojik (hipotoni, emmeme)	↑C8 ↑C4-C8	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Dikarboksillik asidüri	ETFA: c.797C>T(p.Thr266Met) homozigot	tip II	Eksitus (7 ay)
5	18.gün	2.gün	E	Emmeme	KC (HM, ALT, AST↑) Nörolojik (hipotoni, emmeme)	↑C5 ↑C5 DC ↑C8 ↑C14:1 ↑C4-C8	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1141G>C(p.Gly381Arg) homozigot	tip II	Eksitus (12 ay)
6	2.gün	Asemptomatik	K	Kardeş ölüm öyküsü		↑C5 ↑C5 DC ↑C14:1 ↑C4-C8	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açilglisinler Dikarboksillik asidüri	-	tip II	Eksitus (21 .gün)
7	2 ay	0.gün	E	Solunum zorluğu, kusma	KC (HM, ALT, AST↑, steatozis) Kas (↑CK, rabdomiyoliz) Kardiyak (dispne) Nörolojik (hipotoni)	↑C8 ↑C14:1	Glutarik asidüri Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1165C>A (p.Pro389Thr) homozigot	tip II	Yaşıyor, takipte

8	10.gün	0.gün	E	Kusma, emmeme	KC (HM, ALT, AST↑, steatozis) Nörolojik (emmeme, hipotoni)	↑C14:1 ↑C8 ↑C4-C8	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açılgisinler Dikarboksillik asidüri	ETFA: c.797C>T(p.Thr266Met) homozigot	tip II	Yaşıyor, takipte
9	40.gün	2.gün	E	Solunum zorluğu, morarma	KC (HM, ALT, AST↑, kolestaz) Kas (↑CK, rabdomiyoliz) Kardiyak (dispne, morarma)	↑C14:1 ↑C8 ↑C4-C8	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açılgisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1141G>C (p.Gly381Arg) ve c.1198_1201del (p.His401Glnfs*3) bileşik heterozigot	tip II	Eksitus (5 ay)
10	16 yaş	15 yaş	K	Solunum zorluğu, kusma, kilo kaybı yürüyememe, çabuk yorulma, baş tutamama, baş ağrısı	KC (ALT, AST↑) Kas (kas gücü↓, ↑CK, rabdomiyoliz) Kardiyak (dispne) Nörolojik (yürüyememe, proksimal kas güçsüzlüğü, baş-boyun kontrol kaybı, baş ağrısı)	normal	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açılgisinler Dikarboksillik asidüri	-	tip III	Yaşıyor, takipte
11	11 ay	11 ay	E	Solunum zorluğu, kusma, ateş, bilinç değişikliği	KC (HM, ALT, AST↑, Reye sendromu) Kardiyak (dispne) Nörolojik (hipotoni, koma)	normal	Glutarik asidüri Dikarboksillik asidüri	-	tip III	Yaşıyor
12	8 yaş	5 yaş	K	Kusma		↑C14:1	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açılgisinler Dikarboksillik asidüri	-	tip III	Yaşıyor
13	14 yaş	12 yaş	E	Çabuk yorulma, çarpıntı	KC (ALT, AST↑) Kas (kas gücü↓, ↑CK, rabdomiyoliz) Kardiyak (çarpıntı) Nörolojik (proksimal kas güçsüzlüğü)	↑C8	Glutarik asidüri: Etilmalonik asidüri Dikarboksillik asidüri	-	tip III	Yaşıyor
14	19 yaş	16 yaş	E	Solunum zorluğu, kas ağrısı, çabuk yorulma, disfaji	Kas (miyalji, kas gücü↓, ↑CK, rabdomiyoliz,) Kardiyak (dispne) Nörolojik (proksimal kas güçsüzlüğü)	↑C8 ↑C14:1 ↑C4-C8	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açılgisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor, takipte
15	24 yaş	22 yaş	K	Kas ağrısı, çabuk yorulma, baş tutamama, kilo kaybı	KC (ALT, AST↑, steatozis) Kas (kas gücü↓, miyalji, ↑CK, rabdomiyoliz) Nörolojik (baş-boyun kontrol kaybı)	↑C5 DC ↑C14:1 ↑C4-C8	Glutarik asidüri Açılgisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor
16 *	17 yaş	2,5 yaş	K	Kas ağrısı, kusma	KC (ALT, AST↑) Kas (miyalji)	↑C8 ↑C14:1	Etilmalonik asidüri	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor
17 *	9 yaş	3 yaş	E	Kusma		normal	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açılgisinler	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor

18	11 yaş	11 yaş	E	Kusma, kas ağrısı, çabuk yorulma, baş tutamama	KC (ALT, AST↑) Kas (kas gücü↓, miyalji, ↑CK) Nörolojik (baş-boyun kontrol kaybı, proksimal kas güçsüzlüğü, periferik nöropati)	↑C14:1	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açilglisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor
19	13 yaş	12 yaş	K	Çabuk yorulma, disfaji, ses kısıklığı, baş tutamama, göğüs ağrısı	KC (ALT, AST↑) Kas (kas gücü↓, ↑CK, rabdomiyoliz) Kardiyak (göğüs ağrısı) Nörolojik (disfoni, proksimal kas güçsüzlüğü, baş-boyun kontrol kaybı)	-	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açilglisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor, takipte
20 **	12 yaş	10 yaş	K	Solunum zorluğu, kas ağrısı, yürüyememe, çabuk yorulma, baş ağrısı, ses kısıklığı	KC (ALT, AST↑) Kas (kas gücü↓, miyalji, ↑CK) Kardiyak (dispne) Nörolojik (yürüyememe, disfoni, proksimal kas güçsüzlüğü, periferik nöropati)	↑C14:1	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açilglisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor, takipte
21 **	2 yaş	Semptomsuz	K	Kardeşte tanı		↑C8 ↑C4-C8	-	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor, takipte
22 **	8 yaş	8 yaş	K	Kas ağrısı, çabuk yorulma, baş tutamama, kardeşte tanı	Kas (kas gücü↓, miyalji, ↑CK) Nörolojik (proksimal kas güçsüzlüğü, periferik nöropati, baş-boyun kontrol kayıbı)	↑C5 ↑C8 ↑C14:1 ↑C4-C8	Glutarik asidüri Açilglisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor, takipte
23	12 yaş 6 ay	9 yaş	E	Kas ağrısı, kusma, yürüyememe, çabuk yorulma, baş tutamama, anüri	KC (ALT, AST↑) Kas (kas gücü↓, miyalji, ↑CK) Nörolojik (yürüyememe, periferik nöropati, proksimal kas güçsüzlüğü, baş-boyun kontrol kaybı)	↑C14:1	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açilglisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor
24	15 yaş	13 yaş	E	Kas ağrısı, kusma, yürüyememe, disfaji, kilo kaybı	KC (HM, ALT, AST↑) Kas (kas gücü↓, miyalji, ↑CK, rabdomiyoliz) Nörolojik (yürüyememe, periferik nöropati, proksimal kas güçsüzlüğü)	↑C5 ↑C14:1 ↑C4-C8	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açilglisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor
25	11 yaş	11 yaş	K	Kas ağrısı, yürüyememe, çabuk yorulma	KC (ALT, AST↑) Kas (kas gücü↓, miyalji, ↑CK) Nörolojik (yürüyememe, proksimal kas güçsüzlüğü)	-	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açilglisinler	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	?
26 ** *	11 yaş	5 yaş	K	Kusma, karın ağrısı, bilinç değişikliği	KC (HM, steatozis) Nörolojik (koma)	↑C14:1	Glutarik asidüri Açilglisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor

27 ** *	4 yaş	Asemptomatik	K	Kardeşte tanı	KC (ALT, AST↑)	↑C8	Glutarik asidüri: Etilmalonik asidüri Açılgisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor
28	17 yaş	1 yaş	K	Solunum zorluğu, kusma, ishal, kas ağrısı	KC (ALT, AST↑, steatozis) Kas (miyalji, ↑CK, rabdomiyoliz) Kardiyak (dispne)	↑C5 ↑C5 DC ↑C8 ↑C14:1 ↑C4-C8	Glutarik asidüri Açılgisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor, takipte
29	10 yaş	10 yaş	E	Karın ağrısı, yürüyememe, çabuk yorulma	KC (ALT, AST↑) Kas (kas gücü↓, ↑CK, rabdomiyoliz) Nörolojik (yürüyememe, periferik nöropati, proksimal kas güçsüzlüğü)	↑C5	-	ETFDH: c.1130T>C (p.Leu377Pro) homozigot	tip III	Yaşıyor, takipte
30	16 yaş	14 yaş	K	Kas ağrısı, yürüyememe, halsizlik	KC (ALT, AST↑) Kas (kas gücü↓, miyalji, ↑CK) Nörolojik (yürüyememe, periferik nöropati, proksimal kas güçsüzlüğü)	↑C14:1	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açılgisinler	ETFDH: c.1790C>T (p.Pro597Leu) homozigot	tip III	?
31 ** **	9 yaş	5 ay	K	Solunum zorluğu, baş tutamama	KC (HM, ALT, AST↑) Kas (↑CK, rabdomiyoliz) Kardiyak (dispne) Nörolojik (hipotoni, baş boyun kontrol kaybı)	-	Glutarik asidüri Açılgisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1448C>T(p.Pro483Leu) homozigot	tip III	Yaşıyor, takipte
32 ** **	4 ay	4 ay	E	Baş tutamama	KC (HM, ALT, AST↑) Kas (↑CK) Nörolojik (hipotoni, baş boyun kontrol kaybı)	↑C14:1	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri Açılgisinler Dikarboksillik asidüri	ETFDH: c.1448C>T(p.Pro483Leu) homozigot	tip III	Yaşıyor, takipte
33 ** ** *	13 yaş	12 yaş	K	Kas ağrısı, yürüyememe, çabuk yorulma	KC (ALT, AST↑, steatozis) Kas (kas gücü↓, miyalji, ↑CK, rabdomiyoliz) Nörolojik (yürüyememe, proksimal kas güçsüzlüğü)	normal	Glutarik asidüri Etilmalonik asidüri	ETFDH: c.1448C>T(p.Pro483Leu) homozigot	tip III	?
34 ** ** *	10 yaş	10 yaş	K	Solunum zorluğu, çabuk yorulma	KC (ALT, AST↑) Kas (miyalji, kas gücü↓, ↑CK) Kardiyak (dispne) Nörolojik (yürüyememe, proksimal kas güçsüzlüğü, periferik nöropati)	-	-	ETFDH: c.1448C>T(p.Pro483Leu) homozigot	tip III	?

*/**/***/****/*****-kardeş

Tip I - konjenital anomalilerle neonatal başlangıçlı form; tip II-konjenital anomaliler olmadan neonatal başlangıçlı form ; tip III -geç başlangıçlı form

5. TARTIŞMA

Bu çalışma tek bir merkezde tanı alıp izlenen yağ asidi oksidasyon bozukluğu hastalarını değerlendiren bir çalışmadır. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Metabolizma Bilim Dalında son 32 yılda tanı alan hastalardan 72 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ülkemizde son yıllarda pilot bir uygulama olarak yapılan “Genişletilmiş Yenidoğan Taraması” dışında ülkemizde bu hastalık grubunun belirti bulgu vermeden belirlenmesine yönelik bir uygulama yoktur. Bu nedenle pilot tarama uygulaması ve kardeş öyküsü nedeni ile tanı alan hastalar dışında klinik tablosu gelişmiş olan hastalar çalışma grubunda büyük grubu oluşturmakta idi.

Çalışmaya dahil edilen 72 hastanın %47,2 (n:34) erkek, %52,7’si (n:38) kızdır. Tüm grupta kız/erkek oranı 1,15:1’dir. Otozomal resesif kalıtmımlı yağ asidi oksidasyon bozukluklarında kız erkek hasta sayısı benzer oranda olmalıdır (38, 46).

Hastalar sıklıkla İç Anadolu, Doğu Anadolu, Karadeniz, Güneydoğu Anadolu bölgelerinden gelmişler. Marmara bölgesinden gelen sadece bir hasta vardır. Ege bölgesinden gelen hasta yoktur. Merkezimizin yerleşim yeri nedeni ile genel olarak başvurular Ankara ve civarı ile Ankara’nın doğusunda kalan bölgelerden olmaktadır. Özellikle ülkenin batısında İstanbul, İzmir ve Eskişehir illerinde, güneyde Adana ve Antalya illerinde uzun süredir metabolizma merkezleri olması dolayısı ile bu bölgelerden hasta başvurusu azdır.

Anne baba akrabalığı bilgisine ulaşılan hastaların %61,9’unda değişik derecelerde akrabalık saptandı. Bu sıklık literatür bilgisinin yaklaşık 2 katıdır(38, 46). Ülkemizde akraba evliliği sıklığı %23,5 dir ve bu oran çok yüksektir. Bunun da ötesinde merkezimize başvuruların yüksek olduğu bölgelerde akraba evliliği sıklığı Türkiye ortalamasının çok üzerindedir. Bütün bunların sonucu olarak tamamı otozomal ressesif kalıtım gösteren bu metabolik hastalık grubunda sıklığın çok yüksek olması beklenen bir bulgudur.

Hastalıkların yaş gruplarına göre belirti ve bulgularının farklı olduğu bilgisine dayanılarak çalışma grubundaki hastalar tanı yaşına göre 6 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubunda yer alan 72 hastanın 23'ü (%31,9) yenidoğan, 10'u (%13,8) süt çocukluğu, 4'ü (%5,5) erken çocukluk, 14'ü (%19,4) geç çocukluk, 16'sı (%22,2) ergenlik, 5'i (%6,9) erişkin dönemde tanı almıştı. Kalıtsal metabolizma bozukluklarının ilk belirti-bulgularını yaşamın herhangi bir döneminde vererek hastalık tablosu oluşturacağı bilirse de çoğunlukla yenidoğan döneminde ya da yaşamın ilk dönemlerinde belirti-bulgu vererek semptomatik olduğu bilinir. Bu çalışma grubunda da yenidoğan dönemi, süt çocukluğu ve erken çocukluk birlikte değerlendirildiğinde vakaların yarısından fazlasının (%51,3) bu yaş gruplarında olduğu görülmüştür. En yüksek hastanın bulunduğu grubun yenidoğan grubu olması literatürdeki çalışmalarla benzerdir (37).

Tüm hastalık gruplarında hastalığın ilk belirti bulgularının başlaması ile hastanın tanı aldığı yaş arasında uzun süreler olduğu görüldü. Semptom başlangıcı ve tanı arasında ortalama gecikme en uzun 12 yıl olarak CPT2 ve 1 yıl olarak MADD eksikliği olan hastalık grubunda görüldü. Literatürde hastaların tamamının 6 yaşından küçük olduğu 187 yağ asidi oksidasyon bozukluğu vakasının değerlendirildiği çalışmada tanıda gecikmenin en çok primer karnitin eksikliği vakalarında olduğu, bunu CPT2 eksikliği vakalarındaki gecikmenin izlediği belirlenmiştir. Ancak bu süre her iki hasta grubunda da 3 aydan daha fazla değildi (38). Kalıtsal metabolik hastalıklarının tanısında yaşanan tanıda gecikmenin nedenleri şöyle sıralanabilir.

-Metabolik hastalıklar herediterdir ve herediter hastalıkların hemen daima doğumu takiben ya da en geç süt çocukluğu döneminde bulgu vereceği düşünülür. Bu nedenle geç çocukluk döneminde, adölesan çağda ya da yetişkin yaşta klinik bulgu veren hastalarda metabolik hastalık hiç akla gelmez.

-Küçük bebekler, özellikle de yenidoğanlar her türlü hastalığa kısıtlı belirti ve bulgu gösterdikleri için, bu dönemde bulgu veren metabolik hastalıklar çoğu kez sepsis veya diğer sık izlenen hastalıklar olarak yorumlanabilir. Bu yaş grubunda bile

metabolik hastalıklar düşünülen tanıya uygun tedaviye yanıt alınmadığı zaman akla gelmektedir.

Bütün bunlar bizim çalışma grubuna tüm yaş gruplarında tanının gecikme nedenleridir. Oysa ülkemiz gibi akraba evliliklerinin yüksek sıklıkta olduğu ülkelerde, çoğu otozomal resesif kalıtılan metabolik hastalıklar, daha sıklıkla düşünülmeli, hasta metabolizma uzmanı ile konsülte edilmeli ya da tanı alabileceği merkeze yönlendirilmelidir.

Kan karnitin-açilkarnitin profili ile yapılan genişletilmiş yenidoğan taramasının başlamasından sonra, pekçok metabolik hastalık gibi yağ asidi oksidasyon bozukluklarında da vaka sayısı artmaktadır. Yetmişiki hastanın değerlendirildiği bu çalışma grubunda “Pilot Genişletilmiş Ulusal Yenidoğan Tarama Programı”ndan metabolik hastalık şüphesi ile yönlendirilen bebeklerden saptanan üç hasta, karnitin palmitoyil transferaz 1 eksikliği, orta zincirli açil-KoA dehidrojenaz eksikliği, uzun zincirli 3-hidroksi açil-KoA dehidrojenaz eksikliği vakaları vardır. Pek çok metabolik hastalıkta erken tanı ile ölümlerin ya da hastalıktan ciddi etkilenmenin azaldığı, aksi halde bu hastalıkların önemli morbidite ve mortalite nedeni olduğu bilinir (141). Pilot tarama uygulamasından yönlendirilen ve tanı alan bu üç hastanın ikisi (CPT1A, MCAD) hiç metabolik atak geçirmeden bugüne kadar gelmişlerdir. Literatürde de tarama ile aynı tanıyı almış, hastalığa dair belirti-bulgu vermeyen vakalar olduğu, aynı bizim hasta grubumuzda olduğu gibi tarama ile belirlenmiş uzun zincirli 3-hidroksi açil-KoA dehidrojenaz eksikliği vakalarının rabdomiyoliz ataklarından kaçınılmasına engel olunamamıştır (194).

Asemptomatik tanı alan hastalar dışında kalan 63 hastada en sık başvuru nedeni gastrointestinal sistem hastalığını (%58,7) düşündüren yakınmalardı. Kas dokusu bulguları %47,6 vakada görüldü. Çabuk yorulma ya da egzersiz intoleransı, olarak ifade edilen yakınma büyük çocuk, ergen ve erişkin yaş grubu birlikte değerlendirildiğinde %50 den fazla vakada başvuru yakınması idi. Kas güçsüzlüğünün ilerlediği vakalarda yürüyememe, yutma güçlüğü, baş-boyun kontrolünün kaybolması, disfoni, solunum güçlüğü gibi yakınmaların gelişmesi yanında tüm hasta

grubunda %58,7 vakada görülen gastrointestinal yakınmaların da tanının güçleşmesi, gecikmesine katkısı olduğu düşünülmektedir. En sık izlenen belirtilerden olan kusma bazen gastrointesinal hastalık, nörolojik bulgu ile birlikte ise kafa içi basıncını arttıran patolojiler yönünden hastanın değerlendirilmesine yol açmıştır. Yine ilk başvuru dış merkezlerde akut böbrek yetmezliğinin nedeni olarak kalıtsal metabolik hastalık hiç akla gelmeyen hastalardan biri sonunda multipl Açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği tanısı, biri karnitin palmitoyil transferaz 2 eksikliği, diğer ikisi çok uzun zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği tanısı almıştı.

Semptom vermeden tanı alan 9 hastanın dışarıda bırakılması ile oluşan 63 hastalık semptomlu grupta yeterli bilgi sağlayan dosya kayıtlarına ulaşılan 61 hastanın 50'sinde, yani hastaların %81,9'unda karaciğer ile ilgili patolojik sonuçlar vardı. Bu sonuç literatür ile uyumludur. Fransadan yayınlanmış 187 hastanın değerlendirildiği yayında vakaların %89'nda, 1999 tarihli 107 hastanın değerlendirildiği seride vakaların %73'ünde karaciğer patolojisi saptanmış. Ancak bu patolojilerin neler olduğu konusunda serilerde farklılıklar belirlendi. Bizim serimizde en sık izlenen karaciğer patolojisi %70,4 oranla transaminaz yüksekliği idi, bunu sırasıyla stetaozis (%52, 13/25), hepatomegali (%35,5, 21/59), akut karaciğer yetmezliği (%8,6, 2/23), Reye sendromu (%8,4, 5/59), ve kolestaz (%5,7 3/52) takip ediyordu. Ancak 187 hastanın değerlendirildiği çalışmada steatozis en sık izlenen karaciğer patolojisi olarak saptanmıştı. Hepatik ultrasonografi ve/veya karaciğer iğne biyopsisi ile değerlendirme ile saptanan bu sıklığa karşın bizim hasta grubumuzda bu oran, ultrasonografik değerlendirme yapılan 25 hastada, %52 oranından saptanmıştır. Altmış hastadan sadece 25 hastanın ultrasonografik incelemesinin olması ile elde edilen bu sonuç belki de tüm hastalara bu değerlendirme yapılsa idi belki değişebilirdi. Bu iki çalışmada hepatomegali, Reye sendromu da bizim hasta grubumuzdakinden farklı olarak yüksek oranda idi. Karaciğer yetmezliği 187 vakalık seride bizim bulduğumuz sıklığın üç katından bile fazla iken diğer çalışmada bizim bulduğumuz sıklığa yakın sıklıkta idi (38, 46).

Karaciğer bulgularından sonra en sık izlenen kas dokusuna ait bulgulardı (%66,6, 42/63) ve 187 hasta değerlendirilerek yapılan çalışma ile benzer oranda (% 61) bulunmuştur (38). Bizim çalışma grubunda erişkin hastaların tamamında, ergenlik dönemindeki hastaların çoğunda kas dokusuna ait bulgular vardı. En çok izlenen kas bulgusu %77 oranla kreatin kinaz (CK) yüksekliği idi. Rabdomiyoliz ergenlik ve erişkin yaş grubunda daha çok görülmekle beraber yenidoğan (%45,4) ve süt çocuğu grubunda da (%37,5) saptanmıştı. Ancak literatürdeki serilerde küçük yaş gruplarında rabdomiyoliz olarak değerlendirilen CK değerleri yani rabdomiyoliz (yenidoğan %66 ,süt çocuğu %55) daha yüksek sıklıktadır (38).

Kas bulgularından sonra %61,9 oranda en çok izlenen nörolojik bulgulardı. Oysa literatürde oran benzer olsa da nörolojik etkilenme kas etkilenmesinden daha fazla bulunmuştur(38). Serimizde erken çocukluk döneminde 4 hastanın hiçbirinde nörolojik bulgu görülmezken, süt çocuğu (%88,8) ve yenidoğan (%75) döneminde daha fazlaydı. Literatürde 6 yaşından küçük vakaların değerlendirilmesinde, bizim çalışmamızdan farklı olarak, erken çocukluk döneminde daha fazla oranda nörolojik bulgu saptanmıştır (38). Hipotoni/kas güçsüzlüğü süt çocuğu (%77,7) ve ergenlik (%62,5) döneminde daha fazlaydı. Yürüyememe ve periferik nöropati sadece geç çocukluk ve ergenlik yaş grubunda vardı. Proksimal kas güçsüzlüğü %22,2 (14/63) oranla literatürle benzer bulundu (46).

Solunum-dolaşım sistemine ait bulgular tüm grupta %53,9 vakada, yenidoğan yaş grubunda %81,2 (13/16) ise en yüksek sıklıkta idi. Sonuçlar literatürde de benzer şekildedir, kardiyak bulgular %75, hemodinamik bozukluklar %72 sıklığında ve yenidoğan grubunda daha fazla bulunmuştur (38).

Ekokardiogram ile değerlendirilen 53 hastanın 19'unda (%35,8) kardiyak bulgu saptandı. Perikardiyal efüzyon ve miyokardit birer hastada, kardiyomiyopati 17/53 (%32) hastada gösterildi. Ülkemizden yağ asidi oksidasyon bozukluğu olan hastaların kardiyak değerlendirme sonuçlarını bildiren çalışmada da çok benzer bir sıklık (%31,1) bulunmuştur (37). Yüz yedi vakanın değerlendirildiği yayında %67 olarak görülen kardiyomiyopati sıklığı, hasta sayısının daha yüksek olduğu diğer yayında, bu üç

çalışmada belirlenen sıklığın (%85) çok üzerindedir (38, 46). Hasta grubumuzda kardiyomiyopatisi olan hastalarda dilate kardiyomiyopati (%52,9) hipertrofik kardiyomiyopatiden (%23,5) iki kat fazla idi. Bu sonuç 187 hastalık gruba uyumlu iken, 107 vakalık seride tam tersi, yani hipertrofik kardiyomiyopati oranı belirgin yüksek (%60) saptanmıştır (38). Bu iki yayında da hemodinamik etkilenme bizim vaka serisindeki benzer şekilde sadece yenidoğan ve süt çocuğu grubundadır. Literatürden farklı olarak bizim hasta grubumuzda aritmi hiçbir hastada izlenmedi.

Ülkemizden yayınlanan yağ asidi oksidasyon bozukluğu olan 68 vakalık seride kardiyak bulgular en çok primer karnitin eksikliği olan hastalarda vardır (37). Bizim çalışma grubumuzda karnitin açıl karnitin translokaz eksikliği vakalarında bu oran 100%, primer karnitin eksikliği %81,8'dir. Bu farklılık iki hastalık grubundaki hasta sayılarının çok farklı oluşundan kaynaklanıyor olabilir.

Bu hasta grubunda biyokimyasal bulgulardan en fazla hiperlaktatemi (%52,5) görüldü. Bunu sırasıyla metabolik asidoz (%50), hiperamonemi (%37,5) ve hipoglisemi (%24,1) takip ediyordu. Literatürde hiperlaktatemi benzer şekilde %57 vakada saptanırken hipoglisemi (%79) ve hiperamamonemi (%75) daha fazla saptanmıştı (38). Her hastanın dosya kayıtlarında tüm biyokimyasal sonuçlar bulunamamasının bu farklılıkların nedeni olabilir.

Hipoglisemi ve hiperlaktatemi yenidoğan (%62,5 , %83,3) ve süt çocukluğu (%44,4 , %57,1) grubunda diğer yaş gruplarına göre daha fazla görüldü ve bu sonuçlar literatürle uyumluydu(38). Metabolik asidoz ise süt çocuğu döneminde olan hastalarda %83,3 oranla daha fazla görüldü. Çalışmada ise infant döneminde metabolik asidoz daha fazla görüldü(38).

Çalışma grubunda olan 72 hastanın yedisinde son klinik durumu ile ilgili bilgiye ulaşılamadı. Kalan 65 hastadan 48'inin (%73,8) yaşadığı öğrenildi. Oysa 107 ve 187 hasta değerlendirilerek yapılan çalışmalarda sağ kalım oranı daha düşük (%53, %52) bulunmuştur (38, 46). Çalışmamızda sağ kalım oranının daha yüksek olması ergenlik ve erişkin yaş grubundan olan hastaların da olması ile ilişkili olabilir. Primer karnitin

eksikliği (11/11), karnitin palmitoyil transferaz 1 (1/1) ve orta zincirli açıl-KoA dehidrojenaz (2/2) eksikliği tanılı hastaların hepsi hayatta iken karnitin açıl karnitin translokaz tanılı dört hastamız kaybedilmişti. Semptomlar ne kadar geç başlarsa sağ kalım oranı daha fazla olduğu görüldü. Bu veriler literatürle benzerdir (38).

5.1. Karnitin Palmitoyil Transferaz 1 (CPT 1) Eksikliği Olan Hastalar

Çalışma grubunda karnitin palmitoyil transferaz 1 (CPT 1) eksikliği tanılı sadece bir hasta vardı. Yenidoğan tarama programında metabolik hastalık şüphesi olması nedeni ile başka bir merkezde asemptomatikken değerlendirilmiş, kan serbest karnitin (111 $\mu\text{mol/L}$) yüksek bulunan hastada karnitin palmitoyil transferaz 1 eksikliği olabileceği düşünülmüş ve genetik analiz ile kesin tanı almış hastadır. Literatüre baktığımızda bu hasta gruplarında karnitin değeri yüksek saptanmıştır (48, 56-58). Yüksek C0/(C16+C18) oranı CPT-1 eksikliği için oldukça spesifiktir ve presemptomatik tanıda kullanılır. Hastamızın sonuçları bununla uyumludur. Literatürde semptomatik bir vakada dikarboksilik asidüri izlenmişti (195) ancak hastamızda idrar organik asit atılımı görülmedi. Hastada homozigot saptanan c.317G>A (p.Ser106 Asn) mutasyonu bilinen bir mutasyondur. Sık beslenme, uzun süreli açlıktan kaçınma önerilerine uyan hasta halen yaşamdadır (51).

5.2. Karnitin Açıl Karnitin Translokaz (CACT) Eksikliği Olan Hastalar

Çalışmamızda karnitin açıl karnitin translokaz eksikliği olan dört kız hasta vardı. Biri kardeş öyküsü sebebiyle belirti-bulgu vermeden tanı almış, diğer hastalar yenidoğan döneminde hastalık geliştirmişti. Yenidoğanın klasik semptomatolojisi kusma, emmede azalma, hipotoni/kas güçsüzlüğü, bilinç bulanıklığı/koma gibi bulgular 3 hastada da (%100) görüldü, bu bulgular literatürle uyumlu bulundu (196).

Bu semptomatik olarak tanı alan üç hastada karaciğer bulgusu transaminaz yüksekliği vardı. Oysa literatürde ikisi kardeş olan altı vakanın değerlendirilmesinde karaciğer bulguları %50 oranda görülmüş (196).

Kreatinin kinaz yüksekliği iki hastada görüldü, birinde rabdomiyoliz (%50) olarak kabul edilen değerlerdeydi. Literatürde CK bakılan üç hastada da yüksek saptanmış, ancak rabdomiyoliz göstergesi olacak kadar yüksek bulunmamış (196).

Üç hastamızda da kalp bulgusu vardı. Kardiyomiyopati olan (%66,6) iki hastadan birinde hipertrofik kardiyomiyopati, diğer hastada sadece kardiyomiyopati olduğu belirtilmiş. Literatürde de benzer şekilde 6 vakanın değerlendirilmesinde kardiyak bulgular %100 oranda görüldü, kardiyomiyopati %66,6 hastada vardı (196).

Hiperamonemi %100 oranla en çok izlenen metabolik bulguydu, bu sırayı hiperlaktatemi (%50), metabolik asidoz (%33,3), hipoglisemi (%33,3) takip ediyordu. Literatürde ise hiperamonemi daha düşük oranda (%66,6), hipoglisemi ise daha yüksek oranda (%66,6) saptanmıştı (196).

Kan açıl karnitin profili semptomsuz tanı alan hasta dışında, diğer vakalarda hastalıkta beklenen profile uygundu. Serbest karnitin düşüklüğü, tanı için önemli biyobelirteç olan C16 , C14, C18, C18:1 yüksekliği üç hastada da vardı (63). Ancak bu anormal profil CPT2 eksikliğinin neonatal formundan farklı değildir, bu yüzden kesin tanı için genetik veya fibroblast enzim aktivitesi bakılması gereklidir (62). Literatürdeki seride karnitin düşüklüğü %50 oranda bulundu, uzun zincirli açıl karnitin yüksekliği 100% oranda saptanmıştır (196).

İdrar organik asit analizinde %66,6 dikarboksillik asit atılımı vardı, oysa literatürde hastaların tümünde (%100) dikarboksillik asidüri vardı (196).

Dört hasta genetik tanı almıştır. Üç hastada c.270del (p.Phe91Leufs*38) homozigot mutasyon saptandı, bunlardan ikisi kardeşti. Bu mutasyon ağır fenotip gösteren mutasyon olduğu bilinmektedir (197). Bir hastada c.408C>A (p.Cys136*) homozigot mutasyon bulundu ve literatürde bu mutasyonun bildirildiği ilk vakadır (65).

Hastaların tümü hayatın ilk yılında kaybedilmişlerdir. Hastalığın lethal seyirli olduğu bilinir. Literatürde bildirilen vakaların çok erken dönemde bulgu verdiği, mortalite oranını çok yüksek olduğu görülmektedir (196).

5.3. Karnitin Palmitoyil Transferaz 2 (CPT 2) Eksikliği Olan Hastalar

Bu grupta beşi erkek, biri kız altı hastamız vardı. Hastalar yenidoğandan erişkin yaş grubuna kadar farklı dönemlerde tanı almışlardı Yenidoğan ve geç çocukluk yaş grubunda tanı almış birer, ergenlik ve erişkin yaş grubunda tanı almış ikişer hasta vardı. Semptom başlangıcı ve tanı arasında geçen süre 3,5 ay-44 yıl arasında değişmekteydi, ortanca gecikme süresi 12 yıl olarak bulundu. Yağ asit oksidasyon eksikliği tanılı hastalar arasında, literatür bilgisi ile benzer olarak, tanı gecikmesi en uzun olan bu gruptu (38).

Anne-baba akrabalığı %66,6 oranda görüldü, bu oran literatürden 2 kat fazla idi (198).

Miyalji /bacaklarda ağrı, çabuk yorulma/egzersiz intoleransı gibi kasla ilgili belirtiler en sık (%83,3) başvuru yakınmasıydı. Kusma, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal (%33,3), yürüyememe gibi nörolojik hastalığı (%16,6) düşündüren belirtiler onu takip ediyordu. On bir vakanın değerlendirilmesinde çalışmamızın yarısı kadar (%18) gastrointestinal bulgular saptanmış (198).

Miyalji, çabuk yorulma/egzersiz intoleransı, yürüyememe, CK yüksekliği, CK'nın rabdomiyoliz göstergesi olacak derecede yüksekliği gibi kas dokusuna ait belirti/bulgular beş hastada (%83,3) saptandı, literatürle uyumlu bulundu (199). Rabdomiyoliz %66,6 hastada vardı oysa on bir vakalık literatürde yeralan hasta grubunda rabdomiyoliz %100 oranda yani daha fazla bulunmuştur (198).

Tranasminaz yüksekliği, hepatomegali, steatozis gibi karaciğer etkilenmesini gösteren bulgular %66,6 vakada, kas bulgularından sonra ikinci sıradaydı. Bu oran da literatürde bildirilenden (%33,3) iki kat fazladı (198).

Ekokardiografik inceleme yapılan üç hastanın birinde dilate kardiyomiyopati saptanmıştı ve bu hasta yenidoğan yaş grubundandı. Erken dönemde bulgu veren CPT-2 eksikliğinde kardiyak etkilenmesi olan vakalar bildirilmiştir (198, 200).

Klinik bulgular, metabolik tetkikler ile karnitin palmitoyil transferaz 2 eksikliği olabileceği düşünülen hastaların hepsine ve genetik inceleme yapılarak kesin tanıya ulaşılmıştı.

Bir hasta dış merkezde tanı aldığı için tanı anında karnitin profiline ulaşamamıştı. Bu hastanın kardeşi aile öyküsü olması ve kas bulguları geliştirmesi üzerine tetkik edilerek genetik tanı almıştı. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde en geç tanı alan hasta 49 yaşında bir erkek hastaydı. Çok ağır fiziksel aktivitenin ardından kas ağrıları, önce koyu renkli idrar çıkarma, daha sonra idrar çıkışının azalması şikayetiyle başvurduğunda rabdomiyoliz ve buna bağlı akut böbrek hasarı saptandı. Onyediyedi gün aralıklı hemodiyaliz tedavisi ile yaşamda tutulan hastanın atak anında ve sonrasında tekrarlanan kan karnitin-açıl karnitin profili ve idrar organik asit analizi spesifik metabolik hastalık düşündürmemişti. Ancak genetik analiz sonucunda CPT2 geninde daha önce patojenik olarak tanımlanmış olan c.338C>T (p.Ser113Leu) mutasyonu homozigot olarak saptanmıştır (201).

Geriye kalan 3 hastanın tümünde kan açıl karnitin profilinde tanı için önemli biyobelirteç olan C18:1, ikisinde C16, C18 yüksekliği, birinde aynı zamanda C18:2 yüksekliği de saptandı. Bu metabolik profil hastalık grubunun tanısı için kullanılan biyobelirteçlerdi (79).

Yenidoğan dışında tanı alan 5 hasta c.338C>T (p.Ser113Leu) homozigot mutasyona sahipti ve bu hastaların dördünde anne ve baba arasında akrabalık vardı. Bulgu verme yaşları farklıydı. Tümünde kas bulguları vardı. Bu mutasyon geç başlangıçlı miyopatik tip CPT2 eksikliği için en yaygın görülen mutasyondur (198, 199).

c.1102G>A (p.V368Ile) ve c.1939A>G (p.Met647Val) bileşik heterozigot mutasyona sahip hastanın şikayetleri postnatal 2.günden başlamış. İzlemde bebeklik döneminde dilate kardiyomiyopati gelişmiş. İki buçuk yaşındayken başka bir

merkezde öldüğü öğrenildi. Bu mutasyona sahip bildirilen 1 vakada emmede azalma, beslenmeyi reddetme, letarjik bulguları olan hasta doğumdan sonra 36.saatinde vefat etmiştir (202).

Diğer 5 hastadan birinin son klinik durumu ile ilgili bilgiye ulaşılamadı. Geri kalan 4 hastanın yaşıyor olduğu bilinmektedir. Tedavi olarak yağ ve uzun zincirli yağ asitlerinin kısıtlanması, karbohidrattan zengin diyet ve sık sık beslenme önerilmişti.

Sağ kalım oranı %83,3'dü. Sağ kalım oranı 11 kohortluk çalışmada daha yüksek (%100), 5 kohortluk çalışmada ise daha düşük (%60) oranda bulunmuş (103, 198).

5.4. Primer Karnitin Eksikliği Tanılı Hastalar

Çalışmamızda primer karnitin eksikliği tanılı 12 hasta vardı. Literatüre benzer şekilde hastalar yenidoğan ve çocukluk döneminde tanı almıştı (203). Bu hastalardan ikisi kardeşinde tanı olması nedeniyle aseptomatik iken getirilmiş, ancak yedi yaşında olan hastada ekokardiogram değerlendirilmesinde dilate kardiyomiyopati saptanmıştı. Literatürde benzer şekilde semptomsuz kardiyomiyopati saptanan vakalar bildirilmiştir (204, 205). Semptomlu hastaların %81,8 kardiyak bulgular oranla en çok izlenen bulguydu

Primer karnitin eksikliği tanılı 61 hastanın değerlendirildiği bir yayında %62,3 oranında kardiyak bulgular izlenirken bizim primer karnitin eksikliği hastalarımızın % 81,8 inde kardiyak bulgular vardı (206). Kardiyomiyopati 11 hastanın 9'unda vardı, dilate kardiyomiyopati (%77,7) hipertrofik kardiyomiyopatiden (%11,1) 7 kat daha fazla idi. Literatürde semptomatik ve aile taraması ya da yenidoğan taraması ile belirti-bulgu vermeden saptanmış vakaların birlikte değerlendirildiği 621 hastalık seride kardiyak bulgular %23,8, kardiyomiyopati ise %18 sıklığı ile bulunmuş. Ancak semptomatik olan 161 hastanın ayrı değerlendirilmesi ile 118 hastada yani %73,2 vakada kardiyak bulguların olduğu, 103'ünde (%63,9) kardiyomiyopati varlığı belirlenmiş, dilate kardiyomiyopati hipertrofik kardiyomiyopatiden daha fazla bulunmuştu (203). Buna karşılık ülkemizden yayınlanan çalışmada kardiyomiyopati

%57,1 hastada görülmüş, dilate kardiyomiyopati (%50) hipertrofik kardiyomiyopatiden (%75) daha düşük oranda bulunmuştur (37).

Bizim hasta grubumuzda yedi hastada (%63,3) kas belirti-bulguları vardı ve ikinci en sık izlenen bulguydu. Çabuk yorulma /egzersiz intoleransı %45,4 oranla bu grupta en sık yakınma nedeni idi. Literatürdeki yayınlanmış vakaların derlenerek oluşturulmuş vaka serisinde de semptomatik 161 hastada kasın, kardiyak bulgulardan sonra, ikinci sırada etkilenen doku olduğu saptanmış, kas tutulumunun %34,1 oranında olduğu belirtilmiştir (203). İki çalışma karşılaştırıldığında hasta sayıları arasında çok büyük bir fark olduğu, hasta sayısı arttıkça bizim hasta grubumuzdaki yüzdenin düşebileceği öngörülebilir.

Sunulan hasta grubunda hepatomegali, transaminaz yüksekliği ve Reye sendromuna benzer klinik tablo gibi karaciğer bulguları %50 hastada vardı ve literatürden daha yüksek bulundu (203). Reye sendromu benzeri tablo 13 aylıken kusma, nöbet yakınması ile getirilen bir hastamızda görüldü. Literatürde de Reye sendromu bulguları saptanan , sonra serum karnitin düzeyi düşük bulunarak primer karnitin eksikliği tanısı alan hastalar bildirilmiştir (207).

Bu hasta grubumuzda nörolojik bulgular en az (%18,1) görülen klinik bulguydu ve sonuç semptomatik 161 hastanın değerlendirilmesinde elde edilen %23,6 oranına benzer şekilde idi (203).

Hastaların tanısı klinik bulgular ve kan karnitin açilkarnitin analizinde serbest karnitin düşüklüğü (ortanca karnitin değeri 2 μ mol/L), idrarda karnitin atılımının gösterilmesi üzerine düşünülmüş, tanı genetik analiz ile kesinleştirilmiştir. Tüm vakalar homozigot bulunmuştu, buna karşılık ebeveynler arasında akrabalık 9 hastada (%75) vardı. Çalışmamızda 3 hastada c.454G>C (p.Gly152Arg), 3 hastada c.69_71del (p.Phe23del) mutasyonu homozigot görüldü ve en çok görülen mutasyonlardı. c.69_71del (p.Phe23del) ve c.760C>T (p.Arg254*) mutasyonu belirti-bulgu verme yaşları birbirinden farklıydı olan iki kardeşte gösterilen mutasyonlardı. Literatürde genotip-fenotip ilişkisi gözlenmemiştir(98, 208, 209). Saptanan tüm mutasyonlar veri

tabanında patojen olarak bildirilmiş mutasyonlardı. Literatürde en sık izlenen mutasyon olan c.136C>T (p.Pro46Ser) hasta grubumuzda saptanmadı (210).

Hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirmesi kardiyomiyopati saptanan dokuz hastada karnitin tedavisinden sonra tekraralanan ekokardiogram ile belirlenmeye çalışıldı. Dokuz hastanın sekisinde kontrol ekokardiogram değerlendirmesi vardı ve yedi hastada kardiyomiyopati bulgusunun gerilediği görüldü. Diğer bir hastanın sol ventrikülde tedaviye rağmen trabekulasyon artışı görüldü. Literatürde de hastaların karnitin tedavisinden fayda gördüğü ve kardiyomiyopatinin gerilediği gösterilmiştir (85).

Bölümümüzde düzenli olarak izlenen 11 hasta karnitin ile tedavi edilmektedir. Sağ kalım oranı %100 olarak bulundu. Semptomatik 161 hastanın değerlendirilmesinde sağ kalım oranı %86,9 olarak bulunmuş (203).

5.5. Çok Uzun Zincirli Açıl-KoA Dehidrojenaz Eksikliği (VLCADD) Olan Hastalar

Çok uzun zincirli açıl-KoA dehidrojenaz (VLCAD) eksikliği olan 8 hastanın 3'ü erkek (%37,5), 5'i kızdı (%62,5). Semptom başlangıcı ve tanı arasında ortalama gecikme sadece bir aydı. Ebeveynler arasında akrabalık 5 hastada (%62,5) vardı, diğer hastalık grupları gibi bu grupta da ebeveynler arasında akrabalık oranı literatürden yüksekti (211). Bir hasta dış merkezde tanı almış izlem amaçlı başvurmuştu. Yenidoğan grubundan dört, geç çocukluk döneminden bir, ergenlik döneminden iki, erişkin döneminden bir hasta vardı. Asemptomatikken tanı konulan hastalardan biri yenidoğan taramasında metabolik hastalık şüphesi olması, diğer hasta kardeşte tanı olması nedeniyle değerlendirilerek tanı almıştı. VLCAD'de başlangıç belirti-bulgularının yaş gruplarına göre farklı olduğu, yenidoğan başlangıçlı olanlarda kardiyomiyopati, hepatik ensefalopati, Reye Sendromu, ani bebek ölümü gelişmesi beklenir. Bizim hasta grubumuzda bilgilerine ulaşılan beş hastada karaciğer etkilenmesi vardı. Ancak bunlar transaminaz yüksekliği (4/5, %80) ve steatozis (1/3 %33,3) idi. Bunların dışında karaciğer bulgusu görülmedi. Literatürde Çin'den yayınlanan yedi vakalık seride tüm hastalarda karaciğer bulgusu benzer bulundu,

transaminaz yüksekliği %57 daha düşük sıklıkta, steatozis ise yenidoğan yaş grubunda bildirilmiştir (38). Süt çocukluğu çağında tekrarlayan hipoketotik hipoglisemi ve hepatik disfonksiyon yanında kardiyomiyopati hastalığın mortalite ve morbidite nedenidir. Kardiyak bulgulardan solunum zorluğu (2/6, %33,3) ve kardiyomiyopati (1/6, %16,6) 6 hastanın 3'ünde saptandı. Literatürde on üç vakalık seride sadece bir hastada (%7,6) sol ventrükül hipertrofisi bulunmuş (211). Daha eski tarihli başka bir yayında ise %36 vakada hipertrofik kardiyomiyopati olduğu belirtilmiş (212). Literatürdeki en geniş serilerden biri 32 VLCAD ekiskliği hastasının değerlendirildiği çalışmadır, bu seride semptomatik tanı alan hastalarda %60 oranda kardiyomiyopati görülmüş (103). Görüldüğü gibi hasta sayısı değiştikçe sonuçlar birbirinden farklılaşmaktadır.

Büyük yaş gruplarında hastalığın miyopatik formda olması beklenir ancak bu seride bilgilerine ulaşılan değişik yaş gruplarından altı hastanın hepsinde (%100) kas belirti-bulguları vardı. Kreatinin kinaz yüksekliği %100 oranla en çok izlenen izlenen kas bulgusuydu. Rabdomiyoliz %83,3 (5/6) oranında görüldü. Yedi Çinli hastanın değerlendirilmesinde kas bulguları %57 oranı ile bizim hasta grubumuza göre daha azdır. Diğer bir yayında rabdomiyoliz %28,5 oranında saptanmış (213).

Gastrointestinal belirti/ bulgular altı hastanın dördünde (%66,6), nöbet yakınması bir hastada (%16,6) vardı.

Metabolik asidoz ve hiperlaktatemi %60, hipoketotik-hipoglisemi %40 sıklığında bulundu. Literatürde hipoglisemi serilerde %57 ve %60 sıklığında, birbirine benzer ancak bizim serimize göre yüksek sıklıkta bulunmuş (103, 213). Başka bir çalışmada ise bulunan sonuç %43 sıklıkla bizim hasta grubumuzdaki orana benzer şekildedir (212).

Bu hastalık için önemli bir biyobelirteç olan C14:1 yüksekliği tüm hastalarda saptandı. Bazı uzun zincirli açılakarnitinler (C14:2, ↑C14, ↑C16) de yükselmışti, idrar organik asit atılımı saptanmadı.

Tüm hastalara diyet tedavisi, kan karnitin düzeyi düşük olan altı hastaya karnitin tedavisi uygulanmıştır. Hasta grubundaki sadece dört hastanın takipleri hastanemizde devam etmektedir ve bu dört hastada karnitin kesilmiş.

Bu hastalıkta L-karnitin tedavisi tartışmalı olsa da bir çalışmada diyet tedavisi ile triheptanonin ve karnitin kullanımı klinik komplikasyonlar ve mortalite oranlarında düşüş sağladığı gösterilmiştir (115).

Genişletilmiş yenidoğan taramasının pilot uygulamasında saptanan, cilt fibroblast kültüründe enzim tayini ile tanı alan hastamız sık aralıklarla rabdomyoliz atakları ile hastane getiriliyordu. Bu hastaya diyet ve karnitin tedavisi yanında triheptanonin başlanmıştı. Triheptanoninin tedaviye eklenmesinden sonra hastane yatış sıklığı görece azalmakla birlikte devam etmektedir. Bu sonuç triheptanonin ile ilgili umut oluşturmuştur.

Literatürde yenidoğan taraması ile tanı alan 22 hastanın 104 aylık izleminin bildirildiği yazıda sadece 3 hastada miyalji atakları olmuş ancak rabdomyoliz gelişmemiş. Ancak bu hasta grubundaki mutasyonlarla bizim hastalarımızda saptanan mutasyonlar farklıdır. Mutasyon analizi tahmin bir fikir sunabilir ancak bu yeterince güvenilir olmayabilir (214).

Fibroblast kültüründe enzim tayini yapılarak tanı konulan diğer iki hastadan birinin başka merkezde takip edilmekte olduğu ve triheptanonin tedavisi aldığı öğrenildi. Diğer hastanın başka bir merkezde kaybedildiği öğrenildi.

Aynı mutasyon için homozigot olan (c.1406G>A (p.Arg469Gln)) kardeş hastalarımızın aralıklı kas ağrısı yakınmaları vardı ve iyilik dönemlerinde CK değerleri normalin 2-3 kat üstünde seyretmekteydi. Literatürde 32 VLCAD eksikliği hastasının değerlendirilmesinde, uygun diyet ve tedaviye rağmen, hastaların %38’de aralıklı kas ağrıları olduğu bildirilmiştir (103). Kas ağrısı yakınmaları olan hastaların bizim hastalarımızda gösterilenlerden farklı bir mutasyona sahip oldukları, ataklar arasında CK yüksekliği devam ettiği görülmüştür(104).

Literatürde en çok izlenen ve %10 oranında bulunan patojenik varyant c.848T>C (p.Val283Ala) hastalarımızda yoktu (105).

Diğer üç hastanın genetik olarak bileşik heterozigot oldukları, c.1376G>A (p.Arg459Gln) ve c.1367G>A (p.Arg456His) mutasyonuna sahip, ergenlik döneminde şikayetleri başlayan hastanın son klinik durumu ile ilgili bilgiye ulaşılamadı. Ama c.1682C>G (p.Ser606Trp) ve c.1345T>C (p.Phe449Leu) bileşik heterozigot; c.308_309del (p.Lys103Argfs*20) ve c.1358G>A (p.Arg453Gln) bileşik heterozigot mutasyona sahip her iki hasta hastanemiz takibindedir ve diyet ile tedavi cevabı iyi olarak değerlendirildi. Şikayetleri ve hastane yatışları bulunmamaktadır.

Çalışmamızda olan hastaların sağ kalım oranı %85,7'dir. Semptomatik ve asemptomatik tanı alan 32 hasta değerlendirilerek yapılan çalışmada bu oran benzer şekilde yüksek (%93,3) bulunmuş (103).

5.6. Uzun Zincirli 3-Hidroksi Açıl KoA Dehidrogenaz Eksikliği (LCHADD) Olan

Hastalar

Uzun zincirli 3-hidroksiaçıl KoA dehidrogenaz eksikliği olan beş hastanın ikisi erkek (%40), üçü kızdı (%60), belirtilerin başlama yaşı 0 gün-6 ay arasında değişmekteydi. İki hasta yenidoğan, diğer üç hasta süt çocuğu yaş grubundandı. Hastalardan biri metabolik hastalık şüphesi ile ölmüş kardeş öyküsü nedeni ile asemptomatikken değerlendirilmiş, hastalık ile ilişkili olabilecek bulgular saptanmıştı. Kusma, emmede azalma üç hastada (%75), bilinç bulanıklığı bir (1/5, %20) hastada vardı. Sadece kusma şikayeti 1 hastada (%20) vardı ve literatürde hastalarda 2 kat daha fazla kusma belirtisi vardı (122). Üç hastada ise solunum zorluğu vardı.

Hastaların hepsinde karaciğer bulgusu vardı ve en çok izlenen transaminaz (%100) yüksekliği idi. Kolestaz %40 oranında, yani literatürden iki kat fazla saptandı (122). Reye sendromu sadece bir (%20) hastada görüldü. Aynı hasta serisinde, onüç hastanın %92'sinde hipotoni/kas güçsüzlüğü belirlenmişken, hasta grubumuzda da benzer şekilde %80 vakada (dört hastada) hipotoni/kas güçsüzlüğü, CK yüksekliği vardı. Ekokardiografik değerlendirmesi olan üç hastadan birinde perikardiyal efüzyon,

birinde dilate kardiyomiyopati (%33,3) ve diğesinde de miyokardit saptanmıştı. LCHADD tanılı semptomatik ve asemptomatik tanı alan hastaların değerlendirilmesinde bilgilerin ulaşılan vakaların %47'sinde, sadece semptomatik hastaların ise %53,8'inde kardiyomiyopati bulunmuş (103). LCHADD tanılı 50 hasta değerlendirilerek yapılan başka çalışmada yine %45 oranında kardiyomiyopati bulunmuş (122).

Hipoglisemi ve metabolik asidoz dört hastada (%80), yüksek kan amonyak değeri bakılan iki hastadan birinde yüksek bulunmuştu. Verilerimizi 2001 yılında 50 LCHADD tanılı hasta değerlendirilerek yapılan çalışma ile karşılaştırdığımızda %78 oranında saptanan hipoglisemi benzer, 13 semptomatik vaka değerlendirilerek her hastada hipogliseminin saptandığı gruba göre düşük olduğu söylenebilir (27). Bu durum gruplar arasında hasta sayılarının çok farklı oluşundan kaynaklanmaktadır.

Klinik, metabolik bulgular ile LCHADD düşünülmüş, genetik analiz ile kesin tanıya varılmıştı. İlk değerlendirmede kan karnitin değeri düşük olan dört hastada (%80), karnitin-açıl karnitin profili tanı koydurucu değildi. Bu üç hastaya düşük doz karnitin verildikten sonra kan uzun zincirli yağ asitlerinde yükselme görülmüş, klinik tanı böylece konmuştu. LCHADD tanılı 50 hastadan akut metabolik bulgularla başvuran 32 hastada (%55)' karnitin değeri düşük saptanmıştır (122).

Hastalardan birinin annesinde gebelikte HELLP sendromu olması tanı için yardımcı bir ipucu idi. Literatürde 62 uzun zincirli yağ asit oksidasyon tanılı (VLCADD, LCHADD, TFP, CPT2) hastanın değerlendirilmesinde 5 hastanın (%8) annelerinin gebelikte HELLP sendromu veya akut yağlı karaciğer (AFLP) geliştiği görülmüş. Bu hastaların dördü LCHADD, biri TFP eksikliği vakası imiş (103). LCHADD tanılı 50 hasta değerlendirilerek yapılan başka bir çalışmada %15 oranında annelerde gebelikte HELLP sendromu geliştiği belirlenmiş (122). Bu oran beş hastalık hasta grubumuzda %20 olarak hesaplanmıştır, literatürle uyumludur.

Hastalarda kesin tanıya genetik analiz ile varılmıştır. Farklı aileden 2 hastaya genetik analiz yapılmamış, kardeşlerinin genetik sonuçları bu hastalar içinde kabul

edilmiştir. Hastaların anne babaları arasında akrabalık bildirilmemesine karşın genetik analizle homozigot olduklarını göstermiştir.

Bu hastalıkta sık görüldüğü bilinen HADHA geninde 1528G>C (Glu474Gln) mutasyonu ikisi kardeş olan üç hastada homozigot olarak saptanmıştır (122, 127). Diğer iki kardeş de ise HADHA geninde 1528 G>C (Glu474Gln) ve c.871C>T (Arg255Trp) bileşik heterozigot mutasyon bulunmuştur. Her iki mutasyonun patojen olduğu bildirilmiş.

Dört hasta takibimizde kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir, kardeş hastalardan birinin izlenimine devam edilmektedir. Ancak sık sık kusma ve rabdomyoliz atakları ile acil poliklinik başvurusu olan bu hasta diyet tedavisine ek olarak triheptanonin tedavisi almaktadır. Triheptanonin tedavisi ile hastane başvuru ve yatışlarının azalmasına rağmen devam etmektedir ve bu hastalık grubu için kronik bulgu olan retinopati gelişmiştir. Literatürde de LCHADD kohortunda retrospektif gözlemsel çalışmada, triheptanonin ile hastalık seyrinde iyileşme olduğunu gösterilmiştir (116).

Hastanın asemptomatikken tanı almasının prognozu etkilemediği görülen grubumuzda sağ kalım oranı %20 dir. Literatürde yer alan 2001 tarihli 50 hastalık ve 2009 tarihli 20 vakalık LCHADD hasta gruplarında sağ kalım oranı daha yüksek (uygun olarak %62, %85) bulunmuş (103, 122).

5.7. Orta Zincirli Açıl-KoA Dehidrojenaz Eksikliği (MCADD) Olan Hastalar

Orta zincirli açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği olan hastalarımızın ikisi de asemptomatik ve yenidoğan döneminde tanı almıştı. Biri taramadan yönlendirilmiş, diğeri ise hastalık şüphesi ile ölmüş kardeş öyküsü nedeni ile değerlendirilmiş olan bu iki hastanın ebeveynleri arasında akrabalık vardı.

Kardeş öyküsü olan hastanın kan açıl karnitin profilinde ↑C8, ↑C6 yükseklikleri, idrar organik asit analizinde heksanoil glisin atılımı ve dikarboksilik asidüri vardı. Genetik incelemede c.985 A>G (p.Lys329Glu) mutasyonu homozigot

bulunmuşdu. Bu mutasyon semptomatik hastaların yaklaşık %80'inde saptanan mutasyondur (143). Hasta sık sık beslenmeye özen gösteriyordu, atak olmadan izlenimi yapıyordu.

Bu hastalık için oldukça spesifik bulgular C8, C10 ve C6'nın yükseklikleri ve idrarda hekzanoil glisin, süberglisin dikarboksillik asit atılımlarının olmasıdır (136, 215). Yenidoğan taramasından yönlendirilen hastanın profilinde $\uparrow$ C8, $\uparrow$ C10, $\uparrow$ C6 yükseklikleri ve idrarda hekzanoil glisin, süberglisin dikarboksillik asit atılımları vardı. Tanı bu bulgulara dayandırılmış, tanı aldığı dönemde şartlar nedeni ile genetik değerlendirme yapılamamış. Hasta uzun zamandır izleme gelmiyor ancak yaşamda olduğu ve şikayetinin olmadığı öğrenildi.

Literatürde karnitin değeri düşük gelen hastalara destek verilmesini önermektedir (145). Her iki hastanın karnitin değeri normal olduğu için tedavi başlanmamıştır.

Hastaların erken dönemde tanı alması ve yenidoğan taramasının katkısı bu hastalık grubu için çok önemlidir. Tarama yapılmadığında önemli morbidite ve mortalite olduğu görülmektedir (141). Bizim çalışmamızda da erken dönemde tanı alan her iki hasta atak olmadan yaşamını sürdürmektedirler. Literatürde yenidoğan taraması ile belirlenen hastaların çoğunun atak olmadan yaşamını sürdürdüğü, ancak tüm hastalarda metabolik krizi veya ölümü tamamen önlemediği bildirilmiştir (143).

5.8. Multipl Açıl-KoA Dehidrogenaz Eksikliği (MADD) Olan Hastalar

Glutarik asidüri tip II olarak da bilinen multipl açıl-koa dehidrogenaz (MAD) eksikliği olan 34 hastadan 17'si (%50) erkek, 17'si (%50) kızdı. Hastaların geldikleri bölgelere göre dağılımına bakıldığında çoğunlukla Doğu Anadolu bölgesinden (12/34, %35,2) gelmekteydi.

Tanıda gecikme 3 gün -16 yıl arasında değişmekteydi, ortalama gecikme 1 yıl olarak saptandı. Sekiz hasta yenidoğan, dört hasta süt çocuğu, bir hasta erken

çocukluk, yedi hasta geç çocukluk, 12 hasta ergenlik, iki hasta erişkin yaş grubundandı.

Yirmi üç hastanın (%69,6) anne babasının akrabalık vardı ve diğer hasta gruplarında olduğu gibi bu grupta da akrabalık oranı çok yüksekti.

İki hasta asemptomatikken tanı almıştı. Bu hastalardan biri tanısı olan kardeş öyküsü, diğeri ise metabolik hastalık şüphesi ile kaybedilmiş kardeş öyküsü nedeni ile değerlendirilerek tanı almıştı.

Çalışmamızda hastalar literatüre uygun olarak 3 klinik formda gruplandırıldı: yenidoğanda bulgu verenler konjenital anomalileri olan hastalar (tip I), konjenital anomaliler olmadan yenidoğan başlangıçlı hastalar (tip II), geç başlangıçlı form tip III. Tip I olan üç (%8,8), tip II olan altı (%17,6), tip III 25 (%73,5) hasta vardı. Otuz yedi glutarik asidüri tip 2 tanılı hastanın değerlendirilmesinde hastaların %24'ü tip I, %16'sı tip II, %59'u tip III klinik formda gruplandırılmış (216).

Tip I klinik formunda bir hastada renal kistler vardı ve bu klinik formun polikistik böbrek hastalığı ile ilişkili ola bileceği birçok vakada gösterilmiştir(217, 218). Tip I klinik formda olan diğer 2 hastanın birinde simian çizgisi, atipik yüz görünümü, diğer hastada ise hipertelorizm, düşük yerleşimli kulak, burun kökü basık, kaba yüz gibi minör dismorfik bulgular vardı. Otuz yedi vakalık glutarik asidüri tip 2 tanılı hastaların değerlendirilmesinde 9 tip I klinik formda olan hastanın 5'inde polikistik böbrek görülmüş, 1 hastada yüzünde minor dismorfik bulgular varmış (216).

Neonatal başlangıçlı klinik formda semptomatik olan 8 hastanın %62,5'inde (5/8) kusma, emmede azalma /emmeme gibi yakınmalar vardı. Bilinç bulanıklığı bir (1/8, %12,5) hastada vardı. Bu başvuru yakınmaları dışında soluk alıp vermekte güçlük beş (5/8, %62,5) hastada, morarma bir (1/8, %12,5) hastada vardı. Neonatal klinik formda olan 15 hastanın %28,5'inde solunum yetmezliği bulunmuş ve bu oran çalışmamızdan 2 kat daha azdı (216).

Tip III grubunda olan 25 hastadan biri kardeş öyküsü ile asemptomatik tanı almıştı. Bu grupta ortalama semptom başlangıcı ve tanı arasında gecikme 1,5 yıl olarak bulundu. Literatür taranarak 350 geç başlangıçlı glutarik asidüri tip 2 tanılı hastalar değerlendirilerek yapılan çalışmada ortalama gecikme 3,9 yıl olarak çalışmamızdan daha uzun süre bulunmuş (187). Kusma, ishal, yutma güçlüğü, kilo kaybı gibi gastrointestinal sistem hastalığını düşündüren yakınmalar %58,3 hastada (14/24) vardı. Otuz bir ve doksan tip III klinik formda olan hastanın değerlendirilmesinde bilgilerine ulaşılan hastalarda sadece kusma, ishal gibi gastrointestinal bulgular uygun olarak %32, %21,1 oranında birbiri ile benzer bulunmuş (219, 220). Bizim çalışmamızda ise sadece kusma, ishal gibi gastrointestinal bulgular bulguları %41,6 diğer her iki çalışmadan daha yüksek oranda bulundu. Aralıklı olarak sadece kusma şikayeti 110 hastanın değerlendirilmesinde %21,8 hastada başvuru şikayetiymiş, bizim çalışmamızda neredeyse 2 kat daha fazla (%41,6) hastada başvuru şikayeti idi (221).

Disfaji %12,4 hastada vardı, literatürle benzer oranda (%14,2) bulundu (219). On vaka değerlendirilerek yapılan başka bir çalışmada ise %30 oranında disfaji daha fazla oranda bulunmuş (222).

Çabuk yorulma/egzersiz intoleransı, bacaklarda ağrı gibi kas tutulumu gösteren klinik belirtiler %70 hastada (17/24) hastanın başlangıç yakınmaları idi.

Baş ağrısı, bilinç bulanıklığı/bayılma, baş-boyun kontrolünün kaybı, yürüyememe, disfoni gibi nörolojik yakınmalar 16 (%66,6) hastada vardı. Çalışmamızda sadece disfoni %8,3 oranında bulundu. On ve 22 hasta grubu değerlendirilerek yapılan 2 farklı çalışmada (uygun olarak %10, %5,2) benzer oranda disfoni bulunmuş (216, 222). Hastaların %33,3'ünde yürüyememe ve baş kontrolü kaybı vardı. Bu başvuru yakınmaları dışında soluk alıp vermekte güçlük hastaların %29,2'sinde vardı, bu oran 31 ve 90 hasta grubu değerlendirilerek yapılan her iki çalışmadan (uygun olarak %7,1, %3,4) daha yüksekti (219, 220). Göğüs ağrısı ve çarpıntı yakınması birer (%4,1) hastada vardı. Literatürde çarpıntı, göğüs ağrısı %2,2 oranında hastada bulunmuş (220).

Neonatal başlangıçlı formda karaciğer bulgusu %87,5'inde (7/8) saptandı. Transaminaz yüksekliği %87,5 oranla en çok izlenen karaciğer bulgusuydu.

Kreatin kinaz değerin beş hastada bakılmıştı, üç hastada yüksek (%60), hatta rabdomiyoliz göstergesi olacak derecede yüksekti. Hipotoni %87,5 oranında vardı.

Kardiyak bulgular beş hastada (%62,5) vardı, üçünde kardiyomiyopati saptandı. İki hastada hipertrofik kardiyomiyopati olduğu, diğer hastada kardiyomiyopati olduğu dosya kayıtlarında yer alıyordu. Neonatal başlangıçlı 15 hastanın değerlendirilmesinde 1 hastada kardiyomiyopati görülmüş (216).

Bu hasta grubunda hiperlaktatemi en çok izlenen (%87,5) metabolik bulguydu. Bunu sırasıyla metabolik asidoz (%85,7), hipoglisemi (%75), hiperamonemi (%25) takip ediyordu. Neonatal klinik formda olan 15 glutarik asidüri tip 2 hastanın değerlendirilmesinde bilgilerine ulaşılan hastalarda çalışmamızdan farklı olarak hipoglisemi %35,7 oranla en sık izlenen metabolik bulguydu, bunu sırasıyla hiperamonemi (%14,2), hiperlaktatemi (%7) takip ediyordu (216).

Neonatal başlangıçlı dokuz hastanın altısının genetik değerlendirmesi vardı, üç hasta klinik ve biokimyasal olarak tanı almıştı.

Neonatal başlangıçlı grupta bir hasta herhangi tedavi alamadan üç günlükken kaybedilmişti. Ölümünden sonra genetik analiz yapılmış ve literatürde daha önce tanımlanmamış yeni bir varyant (c.1524del (p.Lsy509Asnfs*16)çerçeve kayma mutasyonu) homozigat olarak bulunmuş (50).

Kalan sekiz hastaya karnitin ve riboflavin, beş hastaya bu tedaviye ek olarak diyet, üç hastaya koenzim Q tedavisi başlanmıştı.

Neonatal başlangıçlı formda olan dokuz hastadan üçü, tip I klinik formda olan 7 hasta yılını doldurmadan kaybedilmiş, iki hasta halen izlemde. Bunlardan c.797C>T (p.Thr266Met) homozigot mutasyona sahip hasta, yılda 2-3 kez kusma sebebiyle hastaneye getirilmekte, karnitin, koenzim Q ve riboflavine ek olarak önerilen karbohidratdan zengin yağdan fakir diyet önerisine uymamaktadır.

Homozigot c.1165C>A (p.Pro389Thr) mutasyona sahip, riboflavin ve koenzim Q tedavisi alan diğer hastanın ise hastanede yatış gerektiren atağı olmamasına karşın aralıklı kas ağrıları olduğu ifade ediliyor. Özetle neonatal başlangıçlı bu iki hastada tedavi ile tam iyilik sağlanamadığı söylenebilir.

Bu grupta yer alan üç hastada tanımlanan c.1165C>A (p.Pro389Thr), c.1524delA (p.Lsy509Asnfs*16) ve c.1198_1201del (p.His401Glnfs*3) varyantları da daha önce tanımlanmamış varyantlardı (50).

Neonatal başlangıçlı formda sağ kalım oranı %22,2 olarak bulundu, literatürde bu hasta grubunda mortalite %100 olarak bildirilmiştir, tüm hastalar yaşamının ilk iki yılı içinde kaybedilmiştir (216).

Geç başlangıçlı klinik formda 24 hastanın 19'unda (%79,1) kasa ait yakınmalar vardı ve kreatin kinaz yüksekliği en çok izlenen bulguydu. Literatür taranarak 350 geç başlangıçlı glutarik asidüri tip 2 tanılı hastalar değerlendirilerek yapılan çalışmada kas bulguları %85,3 oranında benzer bulunmuş (187). Yüz on hasta değerlendirilerek yapılan başka bir literatür çalışmasında hastaların hepsinde kas bulgusu saptanmış (221).

Geç başlangıçlı formda olan 19 hastanın 18'inde (%94) CK yüksekti, 10 (%52,6) hastada rabdomyoliz vardı. Literatürde 31 ve 10 hasta değerlendirilerek yapılan her iki çalışmada benzer oranda (%85 ve %100) CK yüksekliği saptanmış (219, 222). Geç başlangıçlı formda 22 hastanın semptomatik ve bilgilerine ulaşılabilen 19'unda kas bulguları görülme oranı %15,7 olarak hesaplanmıştır (3). Bu bizim bulduğumuz oranın 1/3'ü kadardır (216).

Miyalji %54,1 hastada vardı ve bu sonuç literatürle benzerdi (221, 222).

Hasta grubumuzun %62,5 olan egzersiz intolerans, 2022 tarihli yayında %60 olarak hesaplanmış (222). Ancak kliteratürde 13 hastanın değerlendirilmesinde %100, 31 vakanın değerlendirilmesinde ise daha %46 hastada egzersiz intoleransı olduğu

belirtilmiştir (219, 223). Muhtemelen farklılık egzersiz intoleransı olarak neyin alındığına bağlıdır.

Boyun kaslarının kuvvetsizliği sonucunda baş tutamama %33,3 hastada görüldü. Literatürde bu oran %28,5 olarak verilmiştir (219). Ancak literatürde 13, 90 ve 110 hasta grubunun değerlendirdiği diğer üç yayında sırası ile %46, %85,1, %80 vakada baş-boyun kontrolünün kaybı bildirilmiştir (220, 221, 223).

Dosya kayıtlarından %54 oranında proksimal kas güçsüzlüğü olduğu belirlendi. Ancak 90 hastalık seride bu oran %100 olarak saptanmıştır (220). Değerlendirmenin geriye dönük ve 32 yıllık bir süreçteki kayıtlardan yapılmış olması, değerlendirmenin standart olmaması nedeni ile bu kadar büyük fark olduğu düşünülebilir.

Hastalardaki klinik belirti-bulgular sadece kasa ait değildi, 24 hastanın 20'sinde karaciğer bulgusu saptandı, transaminaz yüksekliği %83,3 oranla en çok izlenen karaciğer bulgusuydu. Ancak literatürde yirmi iki hastanın değerlendirilmesinde bu oran %47,3, bizim bulgumuzun yarısı kadardır (216). Biri karaciğer biyopsisi ile üçü ultrasonografik inceleme ile belirlenen, yani değerlendirme yapılan yedi hastanın dördünde (%57,1), karaciğer yağlanması vardı. Bu oran literatüre göre bir hayli yüksektir. On üç, 90 ve 110 hasta değerlendirilerek yapılan üç çalışmada daha az hastada (sırası ile %30,7, %10, %16,4) karaciğer yağlanması bulunmuş (220, 221, 223). Karaciğer yağlanması tüm hastalarda aransaydı muhtemelen yüzde değişecektir.

Literatürde 22 hastalık seride bilgilerine ulaşılabilen, semptomatik 19 hastanın sadece birinde 1'inde (%5,2) Reye benzeri bulgular görülmüş, bu sonuç çalışmamızla (%4,1) uyumluydu (216).

Periferik nöropati %33,3 oranla literatürden daha fazla (%20) hastada vardı (222).

Bu grupta yer alan hastaların başka merkezlerde aldıkları çeşitli tanılar vakit kaybına yol açtığı gibi yanlış tanılar için verilen steroid gibi ilaçların yarattığı

olumsuzlukların hiç de azımsanacak kadar olduğu dikkati çekmektedir. Hastalarda Guillain-Barre sendromu, polimiyozit düşünülen tanılardı. Miyozit tanısı ile steroid tedavisi alan hastada izlemde iatrojenik Cushing sendromu ve steroid ilişkili diabetes mellitus gelişmiş. Literatürde de bu şekilde uzun süre yanlış tanı ile edavi almış hastalar bildirilmiştir (179, 182).

Geç klinik formda olan hastalarda saptanan ilk basamak metabolik incelemelerde %64,2 oranla en çok hiperlaktatemi, metabolik asidoz (%60), hiperamonemi (%27,2), hipoglisemi (%4,1) saptanmıştır. Literatürde ise hipoglisemi daha yüksek sıklıkta (%26,3), hiperlaktatemi (%5,2) daha az hastada bildirilmiştir (216).

Bizim çalışma grubunda kalp kasını ait patoloji olan hasta yoktu, ama literatürde 90 hastanın değerlendirildiği çalışmada tek bir hastada kardiyak diyastolik disfonksiyon görülmüş (220). Bu bulgunun hastalık ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Yirmi dört hastanın çoğunda (21) idrar organik asit profili sonuçları mevcuttu ve hastalık için anlamlı bulgular saptandı. Bir yayında %100 oranında çalışmamızla aynı sonuçlar bulundu (219). Literatür taranarak yapılan 350 hastanın değerlendirilmesinde %91,5 hastada, 90 hasta değerlendirilerek yapılan başka bir çalışmada %82,9 hastada idrarda organik asit atılımları bulunmuş (187, 220).

Yirmi hastanın üçünde (%15) kan açıl karnitin profili normaldi. Literatürle bu oran iki ayrı çalışmada %6,1 ve %6,3 olarak bulunmuştur (187, 220).

Kan açıl karnitin profili bakılabilen 20 hastanın 16'sında (%80) C5-C18 arasında açıl karnitin yükseklikleri vardı. On hastanın değerlendirilmesinde %100 oranında C5-C18 veya C4-C18 artışı izlenmiş (222).

Hastalarda tanıya klinik, biyokimyasal bulgular ve genetik değerlendirilmeler sonucunda varılmıştır. Yirmi beş geç başlangıçlı hastanın 21'inde tanı genetik olarak kesinleştirilmiştir. Bu grupta klinik ve metabolik profil olarak aynı hastalık tablosu

olan ve genetik çalışma ile kesin tanı alan kardeş öyküleri nedeni ile aynı genetik mutasyonu bulundurdıkları kabul edilen hastalar da vardır.

Diğer dört hastanın genetik tanıları yoktur. Eski yıllarda tanı almış bu hastalar klinik, tedaviye cevap ve metabolik profil ile tanı almış hastalardır.

Geç başlangıçlı 25 hastadan 21 hastanın yaşıyor olduğu bilinmektedir, 13 hasta düzenli kontrollere gelmektedir, diğer 8 hasta başka merkezlerin izlemindedir. Ancak bu gruptan dört hastanın akibeti bilinmemektedir.

Bu hastalarda tedavi diyetinde protein ve yağın sınırlandırılmasını, uzun süreli açlıktan kaçınmayı, yüksek doz riboflavin, karnitin eksikliği olanlarda karnitin takviyesini ve koenzim Q10 desteğini içerir (177). Geç başlangıçlı klinik formda olan 25 hastadan 25'i riboflavin, 21 hastaya koenzim Q, 17 hastaya karnitin, 2 hastaya yağdan fakir karbohidrattan zengin diyet önerilmişti. Literatür çalışmasında olduğu gibi hastalarımızın hepsi tedaviden fayda görmüştür ve kas güçsüzlüğü bulunmamaktadır (222).

Çalışmamızda sağ kalım oranı geç başlangıçlı klinik formda %100 oranındaydı, ancak literatürde bu oran daha düşük (%77) bulunmuş (216).

Çalışma grubunda geç başlangıçlı tüm hastalarda ETFDH geninde mutasyon vardı. Literatür taranarak yapılan 350 geç başlangıçlı hastanın değerlendirilmesinde %93,1 oranında ETFDH geninde, %4,5 hastada ETFA ve %2,4 hastada ETFB geninde mutasyon bulunmuş. İki hastada hiçbir mutasyon bulunamamış(187). Otuz bir hastanın değerlendirilmesinde hastaların %93'ünde ETFDH, %6,8'inde ETFA geninde mutasyon bulunmuş, 2 hastada genetik mutasyon bulunamamış (219). Bizim çalışmamızda da 1 hastada mutasyon saptanamamıştı, 27 hastanın 2'sinde (%7,4) ETFA, 25'inde (%92,5) ETFDH mutasyon bulunmuştu. Mutasyon bulunmayan ancak metabolik profili ve tedaviye yanıtı ile hastalığı düşündüren vakalarda riboflavin metabolizma bozuklukları ya da edinsel eksiklikleri olabileceği akılda tutulmalıdır (224).

ETFA ve ETFB patojenik varyantları, MAD eksikliğinin yenidoğan formu olan bireylerde (tip I ve II) nispeten daha yaygındır (186). Genetik değerlendirme olan yedi hastanın ikisinde ETFA geninde mutasyon, geri kalan 5 hastada ETFDH geninde mutasyon vardı. Üç klinik formu da dahil edilen 37 hastanın değerlendirilmesinde ETFA geni olan 4 hastanın ikisi tip I, ikisi tip III klinik formunda bulunmuş (216).

Çalışmamızda en yaygın varyant c.1130 T>C (p.Leu377Pro) idi, 16 hastada vardı. Bu varyantın Orta Doğu'da kurucu etkisi ile bağlı yaygın olduğunu gösteren yayın bu mutasyonun hasta popülasyonumuzdaki baskınlığını açıklayabilir (225).

Ardından ikinci en sık izlenen varyant c.1448 C>T (p.Pro483Leu) 4 hastada vardı. İlk defa bildirilen c.1790C>T (p.Pro597Leu) mutasyonu bir hastada homozigot olarak gösterilmiştir (49).

Güney Doğu Asya hasta popülasyonunda en yaygın varyant olan c.250G>A mutasyonu bizim çalışma grubundaki hastalarda saptanmadı (226, 227).

Tablo 4.38. Geç başlangıçlı MAD eksikliği tanılı hastaların klinik özelliklerinin literatür çalışmaları ile karşılaştırılması (187, 216, 219-223)

	Kusma, ishal	Disfaji	Disfoni	Solunum güçlüğü	Kas bulgusu	CK↑	Egzersiz intoleransı	Baş kontrol kayı	Proksimal kas güçsüzlüğü	Karaciğer bulgusu	Steatozis	Periferik nöropati
Çalışmamızda	%41,6	%12,4	%8,3	%29,2	%79,1	%94	%62,5	%33,3	%54	%83,3	%57,1	%33,3
Zhang ve ark. (31 vaka)	%32	%14,2		%7,1		%85	%46	%28,5				
Zhu ve ark. (13 vaka)							%100	%46			%30,7	
2019 Çin (90 vaka)	%21,1			%3,4				%85,1	%100		%10	
Lupica ve ark. (10 vaka)		%30	%10			%100	%60					%20
Yamada ve ark. (22 vaka)			%5,2		%15,7					%47,3		
2014 yılı (350 vaka)					%85,3							
Wen ve ark. (110 vaka)					%100			%80			%16,4	

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 32 yıllık süreçte Hacettepe Hastanesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde takip edilmiş 72 kalıtsal mitokondriyal yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanılı hasta değerlendirilmiştir. Yaptığımız çalışma ile elde ettiğimiz sonuçlar;

- Hastaların semptomatik olma yaşı yaşamın ilk gününden başlayarak erişkin döneme kadar değişebilmektedir. Klinik belirti ve bulguları uyan her yaş grubundan hastada YAO bozukluğu düşünülmelidir.
- Semptomatik hastalarda en sık görülen semptomlar gastrointestinal sistem ve kas hastalığı düşündürülen bulgular olması nedeni ile özellikle gastrointestinal sistem hastalığı düşünülen hastalarda durumu açıklayan bir neden gösterilemezse metabolik hastalıklar, özellikle de yağ asid oksidasyon bozulukları akla gelmelidir. Kas ağrısı, egzersiz intoleransı, rabdomiyoliz geliştiren hastalıklarda ilk anda akla gelmelidir.
- Atak dışında ve hatta bazen de atak anında kan açıl karnitin profilinin normal olması durumunda ya da idrar organik asit atılımının tanısız katkı sağlamadığı hastalarda klinik ve ilk basamak laboratuvar sonuçları yağ asit oksidasyon tanısı akla geldiyse genetik test ile sonuca ulaşmaya çalışılmalıdır.
- Özellikle bazı yağ asidi oksidasyon bozukluğu tiplerinde (CPT1A, MCAD) yenidoğan taraması ile hastaların semptom vermeden erken tanı ve tedavi ile prognozlarının çok iyi olması nedeni ile yenidoğan taraması ile vakaların saptanması sağlanmalıdır. Ancak özellikle CACT, neonatal başlangıçlı MADD grubunda olan hastalarda semptom vermeden tanı alması prognozu değiştirmeyecektir.
- Primer karnitin eksikliği tanılı hastaların karnitin tedavisi ile kardiyomiyopatinin gelişimi önlenebileceği gibi erken dönemde tedavinin başladığı semptomatik hastalarda kardiyomiyopati bulguları geri dönebilir. Bu nedenle semptomatik hastalarda erken tanı çok önemlidir.
- Yağ asit oksidasyon tanısı alan hastaların asemptomatik olsa bile kardeşleri metabolik yönden değerlendirilmelidir.

- Klinik, laboratuvar ve tedaviye belirgin yanıt ile MADD eksikliği düşünölen hastalarında genetik olarak hastalığın ispatlanamadığı vakalarda tedavi asla kesilmemelidir.
- LCHAD, VLCAD eksikliği olan ve sık rabdomiyoliz atakları geçiren hastalarda triheptanoninin tedaviye eklenmesinden sonra atak sayısının ve hastaneye yatış sıklığının görece azalması, triheptanonin ile tedaviyi bu hastalar için umuda dönüştürmektedir. Ancak aynı hastada uygun tedavi almasına rağmen izlemde retinopati gelişmesi, tedavideki bu umudun komplikasyonları önleyemediğı gerçeğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak hasta dosyalarının incelenmesidir. Bazı hastaların hastane dosyalarının bulunamaması, dosyası olan hastaların dosya notlarının yetersizliği, dış merkezden yönlendirilen hastaların tanı anındaki bilgilerini içeren dosya özetlerinin olmayışı çalışmaya dahil edilebilen hasta sayısının azalmasına neden olmuştur. Yaklaşık 32 yıla ulaşan biz hastalara aynı tetkiklerin yapılamamasının nedenidir. Laboratuvar hizmetlerinin zaman içinde gelişmesi ve hastanemizde uygulanır olması son dönem hastalarının daha erken tanı almasını, genetik çalışmalar ise kesin tanı almalarına olanak sağlarken eski yıllarda tanı almış hastalar klinik ve birinci basamak metabolik tetkiklerle tanı almıştır. Çalışma grubundaki hastalar çok merkezli, hasta sayılarının çok yüksek olduğu grupla karşılaştırıldığında farkı sonuçlara ulaşılmıştır.

Literatürdeki yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanılı hastalarla yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında ortaya konan sonuçların literatür bilgileri ile karşılaştırılması ülke çapında, diğer tüm metabolizma bölümlerinin hastaları ile kohort oluşturulup bilgilerin derlenmesi gerektiğı sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Adeva-Andany MM, Carneiro-Freire N, Seco-Filgueira M, Fernández-Fernández C, Mouriño-Bayolo D. Mitochondrial β -oxidation of saturated fatty acids in humans. *Mitochondrion*. 2019;46:73-90.
2. Bartlett K, Eaton S. Mitochondrial beta-oxidation. *Eur J Biochem*. 2004;271(3):462-9.
3. Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142c(2):77-85.
4. Talley JT, Mohiuddin SS. Biochemistry, Fatty Acid Oxidation. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Shamim Mohiuddin declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
5. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(10):2422-35.
6. Vianey-Saban C, Fouilhoux A, Vockley J, Acquaviva-Bourdain C, Guffon N. Improving diagnosis of mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Eur J Hum Genet*. 2023;31(3):265-72.
7. Houten SM, Violante S, Ventura FV, Wanders RJ. The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation and Its Genetic Disorders. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:23-44.
8. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clinical chemistry*. 2003;49(11):1797-817.
9. Ventura FV, Costa CG, Struys EA, Ruiter J, Allers P, Ijlst L, et al. Quantitative acylcarnitine profiling in fibroblasts using [U-13C] palmitic acid: an improved tool for the diagnosis of fatty acid oxidation defects. *Clinica chimica acta*. 1999;281(1-2):1-17.
10. Merritt JL, 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):479-93.
11. Arnold GL, Van Hove J, Freeddenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B, et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2009;96(3):85-90.

12. Raimo S, Zura-Miller G, Fezelinia H, Spruce LA, Zakopoulos I, Mohsen AW, et al. Mitochondrial morphology, bioenergetics and proteomic responses in fatty acid oxidation disorders. *Redox Biol.* 2021;41:101923.
13. Schwantje M, Fuchs SA, de Boer L, Bosch AM, Cuppen I, Dekkers E, et al. Genetic, biochemical, and clinical spectrum of patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency identified after the introduction of newborn screening in the Netherlands. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45(4):804-18.
14. El-Gharbawy A, Vockley J. Inborn Errors of Metabolism with Myopathy: Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):317-35.
15. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:42-51.
16. Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):469-77.
17. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, Ferdinandusse S, L IJ, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(1):93-106.
18. Mitchell G, Kassovska-Bratinova S, Boukaftane Y, Robert M, Wang S, Ashmarina L, et al. Medical aspects of ketone body metabolism. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale.* 1995;18(3):193-216.
19. WOLF H. Recent investigations on neonatal fat metabolism Helmut Wolf, Uwe Stave, Milan Novak, Ellen F. Monkus. *J Perinat Med.* 1974;2:75.
20. Zhang L, Keung W, Samokhvalov V, Wang W, Lopaschuk GD. Role of fatty acid uptake and fatty acid beta-oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(1):1-22.
21. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest.* 2001;108(3):457-65.
22. Lea W, Abbas AS, Sprecher H, Vockley J, Schulz H. Long-chain acyl-CoA dehydrogenase is a key enzyme in the mitochondrial beta-oxidation of unsaturated fatty acids. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1485(2-3):121-8.
23. Houten SM, Chegary M, Te Brinke H, Wijnen WJ, Glatz JF, Luiken JJ, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase 4 expression is synergistically induced by AMP-activated protein kinase and fatty acids. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(7):1283-94.

24. Olpin SE. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders and resultant phenotypic variability. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(4):645-58.
25. Wanders RJ, Denis S, Ruiter JP, L IJ, Dacremont G. 2,6-Dimethylheptanoyl-CoA is a specific substrate for long-chain acyl-CoA dehydrogenase (LCAD): evidence for a major role of LCAD in branched-chain fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1393(1):35-40.
26. Swigonová Z, Mohsen AW, Vockley J. Acyl-CoA dehydrogenases: Dynamic history of protein family evolution. *J Mol Evol*. 2009;69(2):176-93.
27. Kompare M, Rizzo WB. Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15(3):140-9.
28. Hiltunen JK, Qin Y. beta-oxidation - strategies for the metabolism of a wide variety of acyl-CoA esters. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1484(2-3):117-28.
29. Wajner M, Amaral AU. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. *Biosci Rep*. 2015;36(1):e00281.
30. Tein I. Disorders of fatty acid oxidation. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1675-88.
31. Gandhi K. Approach to hypoglycemia in infants and children. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):408-20.
32. Oliveira SF, Pinho L, Rocha H, Nogueira C, Vilarinho L, Dinis MJ, et al. Rhabdomyolysis as a presenting manifestation of very long-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency. *Clin Pract*. 2013;3(2):e22.
33. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361(1):62-72.
34. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological reviews*. 2010;90(1):207-58.
35. Cox GF. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. *Prog Pediatr Cardiol*. 2007;24(1):15-25.
36. Bonnet D, Martin D, Pascale De L, Villain E, Jouvet P, Rabier D, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation*. 1999;100(22):2248-53.
37. Balci MC, Karaca M, Ergul Y, Omeroglu RE, Demirkol M, Gokcay GF. Cardiologic evaluation of Turkish mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e15317.

38. Baruteau J, Sachs P, Broué P, Brivet M, Abdoul H, Vianey-Saban C, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):795-803.
39. Sim KG, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders. *Clin Chim Acta*. 2002;323(1-2):37-58.
40. Gregersen N, Andresen BS, Bross P. Prevalent mutations in fatty acid oxidation disorders: diagnostic considerations. *Eur J Pediatr*. 2000;159 Suppl 3:S213-8.
41. Vockley J, Singh RH, Whiteman DA. Diagnosis and management of defects of mitochondrial beta-oxidation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5(6):601-9.
42. Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, Morris A, Wijburg F, Wilcken B. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):555-61.
43. Gillingham MB, Purnell JQ, Jordan J, Stadler D, Haqq AM, Harding CO. Effects of higher dietary protein intake on energy balance and metabolic control in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2007;90(1):64-9.
44. Vishwanath VA. Fatty Acid Beta-Oxidation Disorders: A Brief Review. *Ann Neurosci*. 2016;23(1):51-5.
45. Alonso EM. Acute liver failure in children: the role of defects in fatty acid oxidation. *Hepatology*. 2005;41(4):696-9.
46. Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(4):488-502.
47. Gillingham MB, Connor WE, Matern D, Rinaldo P, Burlingame T, Meeuws K, et al. Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2003;79(2):114-23.
48. Fingerhut R, Röscher W, Muntau AC, Dame T, Kreischer J, Arnecke R, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. *Clin Chem*. 2001;47(10):1763-8.
49. Gartner V, McGuire PJ, Lee PR. Child Neurology: medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Neurology*. 2015;85(4):e37-40.
50. Yıldız Y, Talim B, Haliloglu G, Topaloglu H, Akçören Z, Dursun A, et al. Determinants of Riboflavin Responsiveness in Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Pediatr Neurol*. 2019;99:69-75.

51. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med.* 2004;25(5-6):495-520.
52. Schlaepfer IR, Joshi M. CPT1A-mediated Fat Oxidation, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Endocrinology.* 2020;161(2).
53. Bournigères PF, Saudubray JM, Marsac C, Bernard O, Odièvre M, Girard J. Fasting hypoglycemia resulting from hepatic carnitine palmitoyl transferase deficiency. *J Pediatr.* 1981;98(5):742-6.
54. Demaugre F, Bonnefont JP, Mitchell G, Nguyen-Hoang N, Pelet A, Rimoldi M, et al. Hepatic and muscular presentations of carnitine palmitoyl transferase deficiency: two distinct entities. *Pediatr Res.* 1988;24(3):308-11.
55. Gunstone FD. Fatty acid and lipid chemistry: Springer; 2012.
56. Olpin SE, Allen J, Bonham JR, Clark S, Clayton PT, Calvin J, et al. Features of carnitine palmitoyltransferase type I deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(1):35-42.
57. Innes A, Seargeant L, Balachandra K, Roe C, Wanders R, Ruiter J, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatric research.* 2000;47(1):43-.
58. Stanley CA, Sunaryo F, Hale DE, Bonnefont JP, Demaugre F, Saudubray JM. Elevated plasma carnitine in the hepatic form of carnitine palmitoyltransferase-1 deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1992;15(5):785-9.
59. Brown NF, Mullur RS, Subramanian I, Esser V, Bennett MJ, Saudubray JM, et al. Molecular characterization of L-CPT I deficiency in six patients: insights into function of the native enzyme. *J Lipid Res.* 2001;42(7):1134-42.
60. Gobin S, Thuillier L, Jogl G, Faye A, Tong L, Chi M, et al. Functional and structural basis of carnitine palmitoyltransferase 1A deficiency. *J Biol Chem.* 2003;278(50):50428-34.
61. Vitoria I, Martín-Hernández E, Peña-Quintana L, Bueno M, Quijada-Fraile P, Dalmau J, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature. *JIMD Rep.* 2015;20:11-20.
62. Wang GL, Wang J, Douglas G, Browning M, Hahn S, Ganesh J, et al. Expanded molecular features of carnitine acyl-carnitine translocase (CACT) deficiency by comprehensive molecular analysis. *Mol Genet Metab.* 2011;103(4):349-57.
63. Morales Corado JA, Lee CU, Enns GM. Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington,

Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

64. Ryder B, Inbar-Feigenberg M, Glamuzina E, Halligan R, Vara R, Elliot A, et al. New insights into carnitine-acylcarnitine translocase deficiency from 23 cases: Management challenges and potential therapeutic approaches. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(4):903-15.
65. Gürbüz BB, Yılmaz DY, Özgül RK, Koşukcu C, Dursun A, Sivri HS, et al. Clinical and molecular characteristics of carnitineacylcarnitine translocase deficiency with c.270delC and a novel c.408C>A variant. *Turk J Pediatr*. 2021;63(4):691-6.
66. Mahapatra S, Ananth A, Baugh N, Damian M, Enns GM. Triheptanoin: A Rescue Therapy for Cardiogenic Shock in Carnitine-acylcarnitine Translocase Deficiency. *JIMD Rep*. 2018;39:19-23.
67. Tajima G, Hara K, Tsumura M, Kagawa R, Okada S, Sakura N, et al. Newborn screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency using (C16+C18:1)/C2: Evaluation of additional indices for adequate sensitivity and lower false-positivity. *Mol Genet Metab*. 2017;122(3):67-75.
68. McCormick BJ, Chirila RM. Carnitine palmitoyltransferase-II deficiency: case presentation and review of the literature. *Rom J Intern Med*. 2021;59(4):420-4.
69. Vladutiu GD, Quackenbush EJ, Hainline BE, Albers S, Smail DS, Bennett MJ. Lethal neonatal and severe late infantile forms of carnitine palmitoyltransferase II deficiency associated with compound heterozygosity for different protein truncation mutations. *J Pediatr*. 2002;141(5):734-6.
70. Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest*. 2003;83(11):1543-54.
71. Pierce MR, Pridjian G, Morrison S, Pickoff AS. Fatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency in a newborn: new phenotypic features. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999;38(1):13-20.
72. Elpeleg ON, Hammerman C, Saada A, Shaag A, Golzand E, Hochner-Celnikier D, et al. Antenatal presentation of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Am J Med Genet*. 2001;102(2):183-7.
73. He Y, Li DZ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency in a prenatal case with polycystic kidney disease-like phenotype. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;60(4):131-2.

74. Topçu Y, Bayram E, Karaoğlu P, Yiş U, Bayram M, Kurul SH. Carnitine palmitoyl transferase II deficiency in an adolescent presenting with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(5):343-4.
75. Wieser T, Deschauer M, Olek K, Hermann T, Zierz S. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: molecular and biochemical analysis of 32 patients. *Neurology*. 2003;60(8):1351-3.
76. Kabbouche MA, Powers SW, Vockell AL, LeCates SL, Hershey AD. Carnitine palmitoyltransferase II (CPT2) deficiency and migraine headache: two case reports. *Headache*. 2003;43(5):490-5.
77. Çakar NE, Gör Z, Yeşil G. Cause of recurrent rhabdomyolysis, carnitine palmitoyltransferase II deficiency and novel pathogenic mutation. *İdegyogy Sz*. 2021;74(3-4):135-8.
78. Gempel K, von Praun C, Baumkötter J, Lehnert W, Ensenauer R, Gerbitz KD, et al. "Adult" form of muscular carnitine palmitoyltransferase II deficiency: manifestation in a 2-year-old child. *Eur J Pediatr*. 2001;160(9):548-51.
79. Gempel K, Kiechl S, Hofmann S, Lochmüller H, Kiechl-Kohlendorfer U, Willeit J, et al. Screening for carnitine palmitoyltransferase II deficiency by tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis*. 2002;25(1):17-27.
80. Isackson PJ, Bennett MJ, Vladutiu GD. Identification of 16 new disease-causing mutations in the CPT2 gene resulting in carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Mol Genet Metab*. 2006;89(4):323-31.
81. Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol*. 2005;62(1):37-41.
82. Joshi PR, Deschauer M, Zierz S. Phenotype of carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: A questionnaire-based survey. *J Clin Neurosci*. 2019;59:32-6.
83. Fu L, Huang M, Chen S. Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy. *Korean Circ J*. 2013;43(12):785-92.
84. Madsen KL, Preisler N, Rasmussen J, Hedermann G, Olesen JH, Lund AM, et al. L-Carnitine Improves Skeletal Muscle Fat Oxidation in Primary Carnitine Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(12):4580-8.
85. Pierpont MEM, Breningstall GN, Stanley CA, Singh A. Familial carnitine transporter defect: a treatable cause of cardiomyopathy in children. *American heart journal*. 2000;139(2):s96-s106.

86. Glube N, Closs E, Langguth P. OCTN2-mediated carnitine uptake in a newly discovered human proximal tubule cell line (Caki-1). *Molecular Pharmaceutics*. 2007;4(1):160-8.
87. Scaglia F, Wang Y, Singh RH, Dembure PP, Pasquali M, Fernhoff PM, et al. Defective urinary carnitine transport in heterozygotes for primary carnitine deficiency. *Genet Med*. 1998;1(1):34-9.
88. Tamai I, Ohashi R, Nezu J-i, Yabuuchi H, Oku A, Shimane M, et al. Molecular and functional identification of sodium ion-dependent, high affinity human carnitine transporter OCTN2. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(32):20378-82.
89. El-Hattab AW, Li FY, Shen J, Powell BR, Bawle EV, Adams DJ, et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects. *Genet Med*. 2010;12(1):19-24.
90. Vijay S, Patterson A, Olpin S, Henderson MJ, Clark S, Day C, et al. Carnitine transporter defect: diagnosis in asymptomatic adult women following analysis of acylcarnitines in their newborn infants. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(5):627-30.
91. Tein I, De Vivo DC, Bierman F, Pulver P, De Meirleir LJ, Cvitanovic-Sojat L, et al. Impaired skin fibroblast carnitine uptake in primary systemic carnitine deficiency manifested by childhood carnitine-responsive cardiomyopathy. *Pediatr Res*. 1990;28(3):247-55.
92. Rasmussen J, Nielsen OW, Lund AM, Køber L, Djurhuus H. Primary carnitine deficiency and pivalic acid exposure causing encephalopathy and fatal cardiac events. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(1):35-41.
93. Kilic M, Özgül R, Coşkun T, Yücel D, Karaca M, Sivri H, et al. Identification of mutations and evaluation of cardiomyopathy in Turkish patients with primary carnitine deficiency. *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2011/3. 2012:17-23.
94. Rinaldo P, Stanley CA, Hsu BY, Sanchez LA, Stern HJ. Sudden neonatal death in carnitine transporter deficiency. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(2):304-5.
95. Guevara-Campos J, González-Guevara L, Guevara-González J, Cauli O. First Case Report of Primary Carnitine Deficiency Manifested as Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder. *Brain Sci*. 2019;9(6).
96. Makhseed N, Vallance HD, Potter M, Waters PJ, Wong LT, Lillquist Y, et al. Carnitine transporter defect due to a novel mutation in the SLC22A5 gene presenting with peripheral neuropathy. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(6):778-80.

97. Erguven M, Yilmaz O, Koc S, Caki S, Ayhan Y, Donmez M, et al. A case of early diagnosed carnitine deficiency presenting with respiratory symptoms. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(4):331-4.
98. Wang Y, Korman SH, Ye J, Gargus JJ, Gutman A, Taroni F, et al. Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency. *Genet Med.* 2001;3(6):387-92.
99. Rose EC, di San Filippo CA, Ndukwe Erlingsson UC, Ardon O, Pasquali M, Longo N. Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency. *Hum Mutat.* 2012;33(1):118-23.
100. Nezu J-i, Tamai I, Oku A, Ohashi R, Yabuuchi H, Hashimoto N, et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nature genetics.* 1999;21(1):91-4.
101. Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, et al. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1999;64(2):479-94.
102. Tong MK, Lam CS, Mak TW, Fu MY, Ng SH, Wanders RJ, et al. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency presenting as acute hypercapnic respiratory failure. *Eur Respir J.* 2006;28(2):447-50.
103. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(4):488-97.
104. Shchelochkov O, Wong LJ, Shaibani A, Shinawi M. Atypical presentation of VLCAD deficiency associated with a novel ACADVL splicing mutation. *Muscle Nerve.* 2009;39(3):374-82.
105. Miller MJ, Burrage LC, Gibson JB, Strenk ME, Lose EJ, Bick DP, et al. Recurrent ACADVL molecular findings in individuals with a positive newborn screen for very long chain acyl-coA dehydrogenase (VLCAD) deficiency in the United States. *Mol Genet Metab.* 2015;116(3):139-45.
106. McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med.* 2011;13(3):230-54.
107. Atkins AE, Tarini BA, Phillips EK, Calhoun A. Misclassification of VLCAD carriers due to variable confirmatory testing after a positive NBS result. *J Community Genet.* 2019;10(4):447-51.

108. Diekman E, de Sain-van der Velden M, Waterham H, Kluijtmans L, Schielen P, van Veen EB, et al. The Newborn Screening Paradox: Sensitivity vs. Overdiagnosis in VLCAD Deficiency. *JIMD Rep.* 2016;27:101-6.
109. Leslie ND, Saenz-Ayala S. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

110. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):527-32.
111. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(4):498-505.
112. Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S. Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;15:121-3.
113. Primassin S, Ter Veld F, Mayatepek E, Spiekerkoetter U. Carnitine supplementation induces acylcarnitine production in tissues of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase-deficient mice, without replenishing low free carnitine. *Pediatr Res.* 2008;63(6):632-7.
114. Verkerk AO, Knottnerus SJG, Portero V, Bleeker JC, Ferdinandusse S, Guan K, et al. Electrophysiological Abnormalities in VLCAD Deficient hiPSC-Cardiomyocytes Do not Improve with Carnitine Supplementation. *Front Pharmacol.* 2020;11:616834.
115. Roe CR, Brunengraber H. Anaplerotic treatment of long-chain fat oxidation disorders with triheptanoin: Review of 15 years Experience. *Mol Genet Metab.* 2015;116(4):260-8.
116. Zöggeler T, Stock K, Jörg-Streller M, Spenger J, Konstantopoulou V, Hufgard-Leitner M, et al. Long-term experience with triheptanoin in 12 Austrian patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):28.
117. Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. UX007 for the treatment of long chain-fatty acid oxidation disorders: Safety and

efficacy in children and adults following 24 weeks of treatment. *Mol Genet Metab.* 2017;120(4):370-7.

118. Vockley J, Marsden D, McCracken E, DeWard S, Barone A, Hsu K, et al. Long-term major clinical outcomes in patients with long chain fatty acid oxidation disorders before and after transition to triheptanoin treatment--A retrospective chart review. *Mol Genet Metab.* 2015;116(1-2):53-60.
119. Goetzman ES, Alcorn JF, Bharathi SS, Uppala R, McHugh KJ, Kosmider B, et al. Long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency as a cause of pulmonary surfactant dysfunction. *J Biol Chem.* 2014;289(15):10668-79.
120. Prasun P, LoPiccolo MK, Ginevic I. Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / Trifunctional Protein Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
121. Ushikubo S, Aoyama T, Kamijo T, Wanders RJ, Rinaldo P, Vockley J, et al. Molecular characterization of mitochondrial trifunctional protein deficiency: formation of the enzyme complex is important for stabilization of both alpha- and beta-subunits. *Am J Hum Genet.* 1996;58(5):979-88.
122. den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA, IJlst L, Heymans HS, Wijburg FA. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics.* 2002;109(1):99-104.
123. Das AM, Illsinger S, Lucke T, Hartmann H, Ruiter JP, Steuerwald U, et al. Isolated mitochondrial long-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency resulting from mutations in the HADHB gene. *Clinical chemistry.* 2006;52(3):530-4.
124. Uzun Ö, Çavdarlı B, Karalök S. Mitochondrial trifunctional protein deficiency as a polyneuropathy etiology in childhood. *Turk J Pediatr.* 2021;63(6):1097-102.
125. Lundy CT, Shield JP, Kvittingen EA, Vinorum OJ, Trimble ER, Morris AA. Acute respiratory distress syndrome in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase and mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(6):537-41.
126. Yang Z, Zhao Y, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2002;187(3):715-20.
127. Nedoszytko B, Siemińska A, Strapagiel D, Dąbrowski S, Słomka M, Sobalska-Kwapis M, et al. High prevalence of carriers of variant c.1528G>C of HADHA gene causing long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD) in

the population of adult Kashubians from North Poland. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187365.

128. Piekutowska-Abramczuk D, Olsen RK, Wierzba J, Popowska E, Jurkiewicz D, Ciara E, et al. A comprehensive HADHA c.1528G>C frequency study reveals high prevalence of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency in Poland. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S373-7.
129. Mozrzymas R, Konikowska K, Regulska-Ilow B. Energy exchangers with LCT as a precision method for diet control in LCHADD. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(3):515-25.
130. Haglind CB, Stenlid MH, Ask S, Alm J, Nemeth A, Döbeln U, et al. Growth in Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep*. 2013;8:81-90.
131. Kahraman AB, Yildiz Y, Gokmen-Ozel H, Kadayifcilar S, Sivri S. Successful management of rhabdomyolysis with triheptanoin in a child with severe long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Neuromuscul Disord*. 2023;33(4):315-8.
132. Gillingham MB, Scott B, Elliott D, Harding CO. Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2006;89(1-2):58-63.
133. Grünert SC, Eckenweiler M, Spiekeroetter U. Reversible sensory neuropathy in mitochondrial trifunctional protein deficiency. *JIMD Rep*. 2022;63(3):207-10.
134. Fahnehjelm KT, Holmström G, Ying L, Haglind CB, Nordenström A, Halldin M, et al. Ocular characteristics in 10 children with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cross-sectional study with long-term follow-up. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(3):329-37.
135. Immonen T, Turanlahti M, Paganus A, Keskinen P, Tyni T, Lapatto R. Earlier diagnosis and strict diets improve the survival rate and clinical course of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr*. 2016;105(5):549-54.
136. Feillet F, Ogier H, Cheillan D, Aquaviva C, Labarthe F, Baruteau J, et al. [Medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase (MCAD) deficiency: French consensus for neonatal screening, diagnosis, and management]. *Arch Pediatr*. 2012;19(2):184-93.
137. Bala P, Ferdinandusse S, Olpin SE, Chetcuti P, Morris AA. Recurrent Ventricular Tachycardia in Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep*. 2016;27:11-5.

138. Wiles JR, Leslie N, Knilans TK, Akinbi H. Prolonged QTc interval in association with medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1781-6.
139. Huguet I, Díaz-Guerra GM. Hypoparathyroidism and medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency, an unusual association. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;36(5):505-7.
140. Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. *Genet Med*. 2006;8(4):205-12.
141. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Chaplin M, Black C, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet*. 2007;369(9555):37-42.
142. Lang TF. Adult presentations of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD). *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(6):675-83.
143. Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Muenzer J, McCandless SE, Frazier DM, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet*. 2001;68(6):1408-18.
144. Piercy H, Machaczek K, Ali P, Yap S. Parental Experiences of Raising a Child With Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Glob Qual Nurs Res*. 2017;4:2333393617707080.
145. Huidekoper HH, Schneider J, Westphal T, Vaz FM, Duran M, Wijburg FA. Prolonged moderate-intensity exercise without and with L-carnitine supplementation in patients with MCAD deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(5):631-6.
146. Madsen KL, Preisler N, Orngreen MC, Andersen SP, Olesen JH, Lund AM, et al. Patients with medium-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency have impaired oxidation of fat during exercise but no effect of L-carnitine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1667-75.
147. Hsu HW, Zytkevich TH, Comeau AM, Strauss AW, Marsden D, Shih VE, et al. Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1108-14.
148. Schatz UA, Ensenaer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency: challenges towards adulthood in the screened population. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):513-20.

149. Kamijo T, Indo Y, Sourj M, Aoyama T, Hara T, Yamamoto S, et al. Medium chain 3-ketoacyl-coenzyme A thiolase deficiency: a new disorder of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *Pediatr Res*. 1997;42(5):569-76.
150. Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, Vockley J. Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

151. Waisbren SE, Levy HL, Noble M, Matern D, Gregersen N, Pasley K, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency: an examination of the medical and neurodevelopmental characteristics of 14 cases identified through newborn screening or clinical symptoms. *Mol Genet Metab*. 2008;95(1-2):39-45.
152. Corydon MJ, Gregersen N, Lehnert W, Ribes A, Rinaldo P, Kmoch S, et al. Ethylmalonic aciduria is associated with an amino acid variant of short chain acyl-coenzyme A dehydrogenase. *Pediatr Res*. 1996;39(6):1059-66.
153. Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008;95(4):195-200.
154. Eaton S, Chatziandreou I, Krywawych S, Pen S, Clayton PT, Hussain K. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with hyperinsulinism: a novel glucose-fatty acid cycle? *Biochem Soc Trans*. 2003;31(Pt 6):1137-9.
155. Popa FI, Perlini S, Teofoli F, Degani D, Funghini S, La Marca G, et al. 3-hydroxyacyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency: identification of a new mutation causing hyperinsulinemic hypoketotic hypoglycemia, altered organic acids and acylcarnitines concentrations. *JIMD Rep*. 2012;2:71-7.
156. Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njølstad PR, et al. Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes*. 2004;53(1):221-7.
157. Hussain K, Clayton PT, Krywawych S, Chatziandreou I, Mills P, Ginbey DW, et al. Hyperinsulinism of infancy associated with a novel splice site mutation in the SCHAD gene. *J Pediatr*. 2005;146(5):706-8.
158. Ferdinandusse S, Friederich MW, Burlina A, Ruiten JP, Coughlin CR, 2nd, Dishop MK, et al. Clinical and biochemical characterization of four patients with mutations in ECHS1. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:79.

159. Al Mutairi F, Shamseldin HE, Alfadhel M, Rodenburg RJ, Alkuraya FS. A lethal neonatal phenotype of mitochondrial short-chain enoyl-CoA hydratase-1 deficiency. *Clin Genet*. 2017;91(4):629-33.
160. Ganetzky R, Stojinski C. Mitochondrial Short-Chain Enoyl-CoA Hydratase 1 Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
161. Nair P, Hamzeh AR, Mohamed M, Malik EM, Al-Ali MT, Bastaki F. Novel ECHS1 mutation in an Emirati neonate with severe metabolic acidosis. *Metab Brain Dis*. 2016;31(5):1189-92.
162. Schiff M, Haberberger B, Xia C, Mohsen AW, Goetzman ES, Wang Y, et al. Complex I assembly function and fatty acid oxidation enzyme activity of ACAD9 both contribute to disease severity in ACAD9 deficiency. *Hum Mol Genet*. 2015;24(11):3238-47.
163. Sinsheimer A, Mohsen AW, Bloom K, Karunanidhi A, Bharathi S, Wu YL, et al. Development and characterization of a mouse model for Acad9 deficiency. *Mol Genet Metab*. 2021;134(1-2):156-63.
164. Aintablian HK, Narayanan V, Belnap N, Ramsey K, Grebe TA. An atypical presentation of ACAD9 deficiency: Diagnosis by whole exome sequencing broadens the phenotypic spectrum and alters treatment approach. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;10:38-44.
165. Garone C, Donati MA, Sacchini M, Garcia-Diaz B, Bruno C, Calvo S, et al. Mitochondrial encephalomyopathy due to a novel mutation in ACAD9. *JAMA Neurol*. 2013;70(9):1177-9.
166. Leslie N, Wang X, Peng Y, Valencia CA, Khuchua Z, Hata J, et al. Neonatal multiorgan failure due to ACAD9 mutation and complex I deficiency with mitochondrial hyperplasia in liver, cardiac myocytes, skeletal muscle, and renal tubules. *Hum Pathol*. 2016;49:27-32.
167. Collet M, Assouline Z, Bonnet D, Rio M, Iserin F, Sidi D, et al. High incidence and variable clinical outcome of cardiac hypertrophy due to ACAD9 mutations in childhood. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(8):1112-6.
168. Dubucs C, Aziza J, Sartor A, Heitz F, Sevely A, Sternberg D, et al. Severe Antenatal Hypertrophic Cardiomyopathy Secondary to ACAD9-Related Mitochondrial Complex I Deficiency. *Mol Syndromol*. 2023;14(2):101-8.

169. Repp BM, Mastantuono E, Alston CL, Schiff M, Haack TB, Rötig A, et al. Clinical, biochemical and genetic spectrum of 70 patients with ACAD9 deficiency: is riboflavin supplementation effective? *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):120.
170. Pomerantz DJ, Ferdinandusse S, Cogan J, Cooper DN, Reimschisel T, Robertson A, et al. Clinical heterogeneity of mitochondrial NAD kinase deficiency caused by a NADK2 start loss variant. *Am J Med Genet A*. 2018;176(3):692-8.
171. Roe CR, Millington DS, Norwood DL, Kodo N, Sprecher H, Mohammed BS, et al. 2,4-Dienoyl-coenzyme A reductase deficiency: a possible new disorder of fatty acid oxidation. *J Clin Invest*. 1990;85(5):1703-7.
172. Houten SM, Denis S, Te Brinke H, Jongejan A, van Kampen AH, Bradley EJ, et al. Mitochondrial NADP(H) deficiency due to a mutation in NADK2 causes dienoyl-CoA reductase deficiency with hyperlysinemia. *Hum Mol Genet*. 2014;23(18):5009-16.
173. Goodman SI, Binard RJ, Woontner MR, Frerman FE. Glutaric acidemia type II: gene structure and mutations of the electron transfer flavoprotein:ubiquinone oxidoreductase (ETF:QO) gene. *Mol Genet Metab*. 2002;77(1-2):86-90.
174. Olsen RK, Olpin SE, Andresen BS, Miedzybrodzka ZH, Pourfarzam M, Merinero B, et al. ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain*. 2007;130(Pt 8):2045-54.
175. Prasad M, Hussain S. Glutaric aciduria type II presenting as myopathy and rhabdomyolysis in a teenager. *J Child Neurol*. 2015;30(1):96-9.
176. Angelini C, Tavian D, Missaglia S. Heterogeneous Phenotypes in Lipid Storage Myopathy Due to ETFDH Gene Mutations. *JIMD Rep*. 2018;38:33-40.
177. Prasun P. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
178. Wang Z, Hong D, Zhang W, Li W, Shi X, Zhao D, et al. Severe sensory neuropathy in patients with adult-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(2):170-5.
179. Hong LE, Phillips LK, Fletcher J, Limaye VS. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) presenting as polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):e128-e30.

180. Du J, Dou LM, Jin YH, Wen QF, Lin YF, Wang JS. Glycogen storage disease type Ia misdiagnosed as multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency by mass spectrometry. *Front Pediatr*. 2022;10:999596.
181. Ersoy EO, Rama D, Ünal Ö, Sivri S, Topeli A. Glutaric aciduria type 2 presenting with acute respiratory failure in an adult. *Respir Med Case Rep*. 2015;15:92-4.
182. Hong D, Yu Y, Wang Y, Xu Y, Zhang J. Acute-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency mimicking Guillain-Barré syndrome: two cases report. *BMC Neurol*. 2018;18(1):219.
183. Lin Y, Zhang W, Chen Z, Lin C, Lin W, Fu Q, et al. Newborn screening and molecular features of patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Quanzhou, China. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(5):649-52.
184. Nyhan WL, Hoffmann GF. Atlas of inherited metabolic diseases: CRC Press; 2020.
185. Wen B, Li D, Li W, Zhao Y, Yan C. Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency as decreased acyl-carnitine profile in serum. *Neurol Sci*. 2015;36(6):853-9.
186. Olsen RK, Andresen BS, Christensen E, Bross P, Skovby F, Gregersen N. Clear relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Hum Mutat*. 2003;22(1):12-23.
187. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:117.
188. Wen B, Dai T, Li W, Zhao Y, Liu S, Zhang C, et al. Riboflavin-responsive lipid-storage myopathy caused by ETFDH gene mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(2):231-6.
189. Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Purevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, et al. Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaric acidemia type II patients evaluated using an in vitro probe acylcarnitine assay. *Brain Dev*. 2017;39(1):48-57.
190. Gautschi M, Weisstanner C, Slotboom J, Nava E, Zürcher T, Nuoffer JM. Highly efficient ketone body treatment in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency-related leukodystrophy. *Pediatr Res*. 2015;77(1-1):91-8.
191. Van Hove JL, Grünewald S, Jaeken J, Demaerel P, Declercq PE, Bourdoux P, et al. D,L-3-hydroxybutyrate treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). *Lancet*. 2003;361(9367):1433-5.
192. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol*. 2004;28(5):348-55.
193. Szugye HS. Pediatric Rhabdomyolysis. *Pediatr Rev*. 2020;41(6):265-75.

194. Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):103.
195. Korman SH, Waterham HR, Gutman A, Jakobs C, Wanders RJ. Novel metabolic and molecular findings in hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency. *Mol Genet Metab*. 2005;86(3):337-43.
196. Tang C, Liu S, Wu M, Lin S, Lin Y, Su L, et al. Clinical and molecular characteristics of carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: Experience with six patients in Guangdong China. *Clin Chim Acta*. 2019;495:476-80.
197. Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, Wanders RJ. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med*. 2004;25(5-6):521-32.
198. Fontaine M, Kim I, Dessein AF, Mention-Mulliez K, Dobbelaere D, Douillard C, et al. Fluxomic assay-assisted diagnosis orientation in a cohort of 11 patients with myopathic form of CPT2 deficiency. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):441-8.
199. Joshi PR, Deschauer M, Zierz S. Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: genotype–phenotype analysis of 50 patients. *Journal of the neurological sciences*. 2014;338(1-2):107-11.
200. Sharma R, Perszyk AA, Marangi D, Monteiro C, Raja S. Lethal neonatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency: an unusual presentation of a rare disorder. *Am J Perinatol*. 2003;20(1):25-32.
201. Akar HT, Yıldız Y, Mutluay R, Tekin E, Tokatlı A. Adult-onset carnitine palmitoyl transferase II (CPT II) deficiency presenting with rhabdomyolysis and acute kidney injury. *CEN Case Rep*. 2023.
202. Du SH, Zhang F, Yu YG, Chen CX, Wang HJ, Li DR. Sudden infant death from neonate carnitine palmitoyl transferase II deficiency. *Forensic Sci Int*. 2017;278:e41-e4.
203. Crefcoeur LL, Visser G, Ferdinandusse S, Wijburg FA, Langeveld M, Sjouke B. Clinical characteristics of primary carnitine deficiency: A structured review using a case-by-case approach. *J Inherit Metab Dis*. 2022;45(3):386-405.
204. Stanley CA, DeLeeuw S, Coates PM, Vianey-Liaud C, Divry P, Bonnefont JP, et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. *Ann Neurol*. 1991;30(5):709-16.
205. Lee NC, Tang NL, Chien YH, Chen CA, Lin SJ, Chiu PC, et al. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2010;100(1):46-50.

206. Shibbani K, Fahed A, Al-Shaar L, Arabi M, Nemer G, Bitar F, et al. Primary carnitine deficiency: novel mutations and insights into the cardiac phenotype. *Clinical genetics*. 2014;85(2):127-37.
207. Chapoy PR, Angelini C, Brown WJ, Stiff JE, Shug AL, Cederbaum SD. Systemic carnitine deficiency--a treatable inherited lipid-storage disease presenting as Reye's syndrome. *N Engl J Med*. 1980;303(24):1389-94.
208. Garavaglia B, Uziel G, Dworzak F, Carrara F, DiDonato S. Primary carnitine deficiency: heterozygote and intrafamilial phenotypic variation. *Neurology*. 1991;41(10):1691-3.
209. Lamhonwah AM, Olpin SE, Pollitt RJ, Vianey-Saban C, Divry P, Guffon N, et al. Novel OCTN2 mutations: no genotype-phenotype correlations: early carnitine therapy prevents cardiomyopathy. *Am J Med Genet*. 2002;111(3):271-84.
210. Frigeni M, Balakrishnan B, Yin X, Calderon FRO, Mao R, Pasquali M, et al. Functional and molecular studies in primary carnitine deficiency. *Hum Mutat*. 2017;38(12):1684-99.
211. Laforêt P, Acquaviva-Bourdain C, Rigal O, Brivet M, Penisson-Besnier I, Chabrol B, et al. Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency. *Neuromuscul Disord*. 2009;19(5):324-9.
212. Vianey-Saban C, Divry P, Brivet M, Nada M, Zobot MT, Mathieu M, et al. Mitochondrial very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical characteristics and diagnostic considerations in 30 patients. *Clin Chim Acta*. 1998;269(1):43-62.
213. Zhang RN, Li YF, Qiu WJ, Ye J, Han LS, Zhang HW, et al. Clinical features and mutations in seven Chinese patients with very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *World J Pediatr*. 2014;10(2):119-25.
214. Evans M, Andresen BS, Nation J, Boneh A. VLCAD deficiency: Follow-up and outcome of patients diagnosed through newborn screening in Victoria. *Mol Genet Metab*. 2016;118(4):282-7.
215. Ibrahim SA, Temtem T. Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Tsega Temtem declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
216. Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Bo R, Mushimoto Y, Hasegawa Y, et al. Clinical and molecular investigation of 37 Japanese patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: p.Y507D in ETFDH, a common Japanese variant, causes a mortal phenotype. *Mol Genet Metab Rep*. 2022;33:100940.

217. Kjaergaard S, Graem N, Larsen T, Skovby F. Recurrent fetal polycystic kidneys associated with glutaric aciduria type II. *Apmis*. 1998;106(12):1188-93.
218. Lehnert W, Wendel U, Lindenmaier S, Böhm N. Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (glutaric aciduria type II), congenital polycystic kidneys, and symmetric warty dysplasia of the cerebral cortex in two brothers. I. Clinical, metabolical, and biochemical findings. *Eur J Pediatr*. 1982;139(1):56-9.
219. Zhang J, Han J, Wang Y, Wu Y, Ma L, Song X, et al. Characterization of 31 Patients with Riboflavin-Responsive Multiple acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Balkan Med J*. 2022;39(4):290-6.
220. Xi J, Wen B, Lin J, Zhu W, Luo S, Zhao C, et al. Clinical features and ETFDH mutation spectrum in a cohort of 90 Chinese patients with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(3):399-404.
221. Wen B, Tang S, Lv X, Li D, Xu J, Olsen RKJ, et al. Clinical, pathological and genetic features and follow-up of 110 patients with late-onset MADD: a single-center retrospective study. *Hum Mol Genet*. 2022;31(7):1115-29.
222. Lupica A, Oteri R, Volta S, Ghezzi D, Drago SFA, Rodolico C, et al. Diagnostic Challenges in Late Onset Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: Clinical, Morphological, and Genetic Aspects. *Front Neurol*. 2022;13:815523.
223. Zhu M, Zhu X, Qi X, Weijiang D, Yu Y, Wan H, et al. Riboflavin-responsive multiple Acyl-CoA dehydrogenation deficiency in 13 cases, and a literature review in mainland Chinese patients. *J Hum Genet*. 2014;59(5):256-61.
224. Gramer G, Hoffmann GF, Hennermann JB. Maternal vitamin deficiency mimicking multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency on newborn screening. *Mol Genet Metab Rep*. 2021;27:100738.
225. Nilipour Y, Fatehi F, Sanatinia S, Bradshaw A, Duff J, Lochmüller H, et al. Multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency shows a possible founder effect and is the most frequent cause of lipid storage myopathy in Iran. *J Neurol Sci*. 2020;411:116707.
226. Wang ZQ, Chen XJ, Murong SX, Wang N, Wu ZY. Molecular analysis of 51 unrelated pedigrees with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (MADD) in southern China confirmed the most common ETFDH mutation and high carrier frequency of c.250G>A. *J Mol Med (Berl)*. 2011;89(6):569-76.
227. Lan MY, Fu MH, Liu YF, Huang CC, Chang YY, Liu JS, et al. High frequency of ETFDH c.250G>A mutation in Taiwanese patients with late-onset lipid storage myopathy. *Clin Genet*. 2010;78(6):565-9.

8. EKLER

EK-1: Veri Elde Etme Formu

Son 32 yılda Kalıtsal Mitokondriyal Yağ Asidi Oksidasyon Bozukluğu tanısı ile izlenmiş hastaların

kllinik, laboratuvar, demografik, genetik özellikleri

HASTA VERİ ELDE ETME FORMU

Doğum tarihi

Son muayene tarihi

Yaşı

Cinsiyeti

Anne baba arasında akrabalık var mı? Varsa derecesi

Aile YAOD hastası olan başka birey

Tanı yaşı

Tanı Modalitesi

Tandem MS ile karnitin açilkarnitin analizi

İdrar organik asit analizi

Fibroblasttan enzim aktivitesi tayini

Genetik inceleme

Tedavi seçeneği

Başvuru Yakınması

Sağkalım yüzdesi

Kardiyak bulgular

Elektrokardiyogram

Holter EKG

Ekokardiyografi

Rabdomiyoliz

Akut böbrek yetmezliği

Atak sıklığı

Son bir yılda acil başvurusu/yatış

Ek-2: Hasta Dosya Numaraları

CPT1	Hasta no		GA tip 2	5.	36***56
	1.	36***62		6.	36***83
CACT				7.	36***62
	1.	43***66		8.	30***82
	2.	28***37		9.	36***10
	3.	41***01		10.	39***23
	4.	43***14		11.	30***31
CPT2				12.	36***77
	1.	42***31		13.	39***64
	2.	42***61		14.	39***45
	3.	101***98		15.	40***66
	4.	43***39		16.	40***31
	5.	39***06		17.	40***30
	6.	46***78		18.	100***59
PCD				19.	105***78
	1.	38***29		20.	36***03
	2.	30***60		21.	37***14
	3.	30***84		22.	36***20
	4.	30***49		23.	45***14
	5.	26***93		24.	42***03
	6.	36***18		25.	26***88
	7.	26***10		26.	26***85
	8.	24***04		27.	37***49
	9.	20***51		28.	35***61
	10.	28***76		29.	44***89
	11.	40***17		30.	44***00
	12.	28***10		31.	24***67
VLCAD				32.	36***78
	1.	30***19		33.	26***97
	2.	36***16		34.	28***62
	3.	46***52			
	4.	35***37			
	5.	36***94			
	6.	34***00			
	7.	10***160			
	8.	28***93			
LCHAD					
	1.	26***19			
	2.	26***88			
	3.	28***15			
	4.	26***22			
	5.	39***23			
MCAD					
	1.	24***65			
	2.	28***42			
GA tip 2					
	1	36***31			
	2	36***67			
	3	38***57			
	4	40***09			

