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

MİTOKONDRİAL YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUKLARINDA KARDİYOLOJİK İNCELEME

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Cihan BALCI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülden F. GÖKÇAY

İSTANBUL-2011

TEŞEKKÜR

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle yetişmeme katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ömer Devecioğlu'na, uzmanlık eğitimimin sırasında Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'ndan emekli olan değerli hocam Türkan Ertuğrul'a ve tüm hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım Prof. Dr. Gülden F. Gökçay'a ve Prof. Dr. Rukiye Eker Ömeroğlu'na, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Yakup Ergül'e, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'ndan Prof Dr. Mübeccel Demirkol ve Prof. Dr. Tolunay Baykal'a ve polikliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına teşekür ederim.

Eğitimim sırasında beni her zaman destekleyen aileme ve tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen kardeşim Sema Balcı'ya ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR……iv

KISALTMALAR…….v

ÖZET ……..vi

İNGİLİZCE ÖZET ……..ix

GİRİŞ……1

GENEL BİLGİLER……..6

MATERYAL-METOD……25

BULGULAR……28

TARTIŞMA ……57

KAYNAKLAR …….....64

TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo1. Yağ asidi oksidasyon bozukluklarında laboratuar bulgular…….s.21
Tablo 2. Yaşla değişen normal QRS aksının ortalama değerleri ve aralıkları……...s.26
Tablo 3. PR aralığı; yaş ve hıza göre normal (normalin üst sınırı) değerleri…….....s.26
Tablo 4. Yaşa göre değişen QRS süresi: ortalama (normalin üst sınırı)…….....s.26
Tablo 5. M-mod ekokardiyografide normal değerler…….....s.27
Tablo 6. Karnitin transporter bozukluğu hastalarında bulgular…….s.29
Tablo 7. Karnitin transporter bozukluğu hastalarında başvuru ve tedavi sonrası Co ve AC değerleri…….s.30
Tablo 8. Karnitin transporter bozukluğu hastalarında kardiyovasküler sistem değerlendirmesi……..s.31
Tablo 9. MCAD eksikliği tanılı hastalarda bulgular……..s.35
Tablo 10. MCAD eksikliği tanılı hastalarda bulgular-2…….....s.36
Tablo 11. MCAD eksikliği tanılı hastalarda başvuru ve izlemde Co, C6, C8, C10 düzeyleri…….s.36
Tablo 12. VLCAD eksikliği tanılı hastalarda bulgular……..s.39
Tablo 13. VLCAD eksikliği tanılı hastalarda bulgular……..s.40
Tablo 14. VLCAD eksikliği tanılı hastalarda başvuru ve izlemde Co,C14:1 ve C14 değerleri…….s.41
Tablo 15. CPT I eksikliği tanılı hastalarda bulgular…….s.43
Tablo 16. CPT I eksikliği hastalarında başvuruda Co, C16, C18 değerleri, C0/C16+C18 oranı ve idrar organik asit değerlendirmesi…….s.44
Tablo 17. Multipl asil-KoA dehidrojenaz eksikliği hastalarında bulgular……...s.46
Tablo 18. GA-2 hastalarında EMG, kas biopsisi ve moleküler analiz bulguları……...s.47
Tablo 19. Multipl asil-KoA dehidrojenaz eksikliği hastalarında başvuruda serbest karnitin ve asilkarnitin değerleri……...s.48
Tablo 20. LCHAD eksikliği hastalarında bulgular…….s.54
Tablo 22. LCHAD eksikliği hastalarında C14OH, C16:1OH, C16OH ve C18:1OH değerleri……..s.54

KISALTMALAR

ACD: Asil koenzim A dehidrojenaz

AFLP: Hamilelikte akut karaciğer yağlanması

ATP: Adenozin trifosfat

CAT: Karnitin asilkarnitin translokaz eksikliği

CK: Kreatin kinaz

CPT II: Karnitin palmitoiltransferaz II

DHA: Dokosaheksanoik asit

EKG:Elektrokardiyografi

EMG: Elektromiyelografi

ETF: Elektron transfer flavoprotein

ETF-DH: Elektron transfer flavoprotein dehidrojenaz

FABPpm: Plazma membran yağ asidi bağlayıcı proteinler

FAO: Yağ asidi oksidasyonu

FAT: Yağ asidi translokaz

FATPs: Yağ asidi transport proteinleri

GA-2: Glutarik asiduri tip 2

HMG: 3-hidroksi 3-metilglutaril-KoA

HELLP: Hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı

KoA: Koenzim A

LCHAD: Uzun zincirli 3-hidroksiasil KoA dehidrojenaz

MAD: Multipl asil-KoA dehidrojenaz

MCAD: Orta zincirli asil-KoA dehidrojenaz

MCT: Orta zincirli trigliserid

MTP: Mitokondrial üç işlevli protein

NADH: Nikotinamid adenin dinukleotid

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

SCAD: Kısa zincirli asil-KoA dehidrojenaz

SHYD: Kısa zincir hidrataz/krotonaz

SIDS: Ani bebek ölümü sendromu

Tandem MS: Tandem mass spektrometri

VLCAD: Uzun zincirli asil-KoA dehidrojenaz

ÖZET

Di Mario ve Di Mario tarafından 1973 yılında ilk kez karnitinpalmitoil transferaz eksikliğinin tanımlanmasının ardından mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozuklukları en önemli kalıtsal hastalıklar arasında yerini almıştır. Bu grup içindeki hastalıklar ciddi malformasyonlar veya ani bebek ölümünden, asemptomatik erişkinlere kadar geniş bir spektrumu içeren klinik tablo ile prezente olabilirler. Yağ asidi oksidasyonu açlık ve katabolizma durumlarında önemli bir enerji kaynağı olduğu için yenidoğan dönemi, süt çocukluğu ve erken çocukluk çağında akut metabolik dekompansasyon ve ani ölümlerin önemli nedenlerinden biridir.

Mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluğu olan kişilerde ani ölümlerin nedeni tam aydınlatılamasa da akut aritmilerin beklenmeyen ölümlerin bir kısmının altında yatan neden olduğu düşünülmektedir. Yağ asidi oksidasyon bozukluklarında biriken asilkarnitinlerin deterjan özellikleri toksisitelerini açıklayabilir. Amfifilik lipit yapıda olan uzun zincirli asilkarnitinler sarkolemmada elektrofizyolojik anormalliklere neden olmaktadır. Uzun zincirli asilkarnitinlerin sarkolemmaya hasar vererek aritmojenik etki gösterdiklerine inanılmaktadır. Uzun zincirli asilkarnitinlerin proaritmik etkilerinin farklı mekanizmalar üzerinden olduğu gözlemlenmektedir.

Kardiyomiyopati çocuklarda ve erişkinlerde mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Miyokardiyal yapısal ve kontraktil proteinlerin kalıtsal bozuklukları haricinde çeşitli enerji metabolizması bozuklukları da kardiyomiyopatiye neden olur. Kardiyak enerji metabolizması bozuklukları mitokondrial oksidatif fosforilasyon bozukluklarıyla birlikte mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluklarıdır. Yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve mitokondrial oksidatif fosforilasyon bozuklukları süt çocukluğu döneminde tanı alan kardiyomiyopatilerin yaklaşık % 15'inden sorumludur. Yağ asidi oksidasyon bozukluklarında esas klinik özelliklerden biri kardiyomiyopatidir. Kardiyak tutulum, bazı olgularda hipertrofik kardiyomiyopati bazı durumlarda ise dilate kardiyomiyopati şeklinde görülürken, hızla kötüye giderek belirgin kalp yetmezliğine neden olabildiği gibi zaman içerisinde ilerleyici seyir de gösterebilir. Kardiyomiyopati gelişimi uzun zincirli asilkarnitin esterlerinin toksik etkisiyle açıklanmaktadır. Ayrıca enerji metabolizmasında dengenin bozulması da etki göstermektedir.

Bu çalışmada mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluğu hastalarında kardiyak patolojiler araştırıldı. Bu amaçla hastalarda elektrokardiyografi (EKG), 24 saat holter EKG ve ekokardiyografik incelemelerle değerlendirme yapılıp, kardiyak patolojilerin ilişkili olduğu etmenlerin belirlemesi hedeflendi. Çalışmada biyokimyasal incelemelerle mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanısı almış, bir kısmı enzimatik ya da moleküler analizlerle tanıları doğrulanmış 68 olgu dahil edilmiştir.

Hastaların 33'ü kadın, 35'i erkektir, yaş ortalaması 5.95±8.30 yaş (medyan 6.00; dağılım 0.08 – 41.00) bulunmuştur. Hastaların EKG, 24 saat holter EKG ve ekokardiyografi incelemeleri yapılarak elde edilen veriler hastaların yaşları, boyları ve vücut kitle indekslerine göre değerlendirilmiştir. Çalışmamızda farklı mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluğu hastalıklarında kardiyak patolojilerin sıklığı araştırılmıştır. Bu amaçla farklı mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluğu hastalıkları olan 68 olgu seçilmiştir.

Araştırma sonucunda karnitin transporter bozukluğu hastalarında Leu363Pro (c.1088T>C) mutasyonunu taşıyan olgularda hem hipertrofik hem de dilate kardiyomiyopati görülebildiği, Leu363Pro (c.1088T>C) mutasyonunu homozigot taşıyan hastalarda dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati ve buna bağlı kalp yetmezliği görülme riskinin artmış olduğu sonucuna varıldı. Benzer şekilde Gly152Arg (c. 454G>C) mutasyonunu homozigot olarak taşımanın hipertrofik kardiyomiyopati riskini arttırdığı düşünülmektedir. Leu363Pro (c.1088T>C) mutasyonu ve Gly152Arg (c. 454G>C) mutasyonunun Karadeniz bölgesi için özel mutasyonlar olduğu fikri ortaya çıkmıştır. Aynı genotipe sahip hastaların farklı klinik özellikler gösterebildiği görülmüştür. Erken tanı ile tedavinin erken başlanması ve düzenli devam edilmesinin hastalarda saptanan kardiyomiyopati bulgularının düzelmesini sağladığı görülmüştür.

Yenidoğan döneminde genişletilmiş yenidoğan taraması ile asemptomatik dönemde tanı alan hastalarımızın şikayetsiz izlenmesi yenidoğan taramasının önemini ortaya koymaktadır. Bugüne kadar bildirilmiş orta zincirli asil-koenzimA dehidrojenaz (MCAD) eksikliği hastalarının % 85'inde saptanan K304E mutasyonunun MCAD eksikliği hastalarımızda aynı sıklıkta gözlenmemesi bu grup hastalığın ülkemizde daha az sıklıkta görülmesine bağlanmıştır. Aritmi saptanan bir olgu haricinde MCAD eksikliği hastalarımızda ek kardiyak patolojiye rastlanmamıştır.

Uzun zincirli asil-koenzimA dehidrojenaz (VLCAD) eksikliği hastalarımızın daha çok geç yaşta miyopatik tutulum ile başvurduğu bir hastanın ise yenidoğan döneminde semptom veren, erken başlangıçlı fenotipte olduğu gözlenmiştir. VLCAD eksikliği hastalarında

ekokardiyografik değerlendirmede bir hastada hipertrofik kardiyomiyopati, bir hastada ise ventrikülde nonkompakte görünüm ile tip 2 atriyoventriküler blok saptanmıştır.

Çoğunlukla başvuruda karaciğer disfonksiyonu olduğu gözlenen karnitin palmitoil transferaz I (CPT I) eksikliği hastalarından birinde asimetrik septal hipertrofi saptanmıştı.

Multipl asil-koenzimA dehidrojenaz (MAD) bozukluğu olan hastalarımız en fazla erişkin yaşta miyopatik tutulumla prezente olurken 8 hastanın yenidoğan döneminde dismorfik bulguların eşlik etmediği fenotip ile, 1 hastanın ise yenidoğan döneminde kendini gösteren, dismorfik bulgularla beraber olan fenotipte olduğu görüldü. MAD eksikliği olan hastalardan erişkin yaşta başvuran 1 hastada supraventriküler erken vurular diğer 1 hastada ise sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştı. Yenidoğan döneminde dismorfik bulguları olan hastada sol ventrikül hipertrofisi belirlenirken yenidoğan döneminde dismorfik bulgularla gitmeyen gruptan da bir olgu kardiyak patoloji nedeniyle kaybedilmişti. Beş olgu kardeşleri tanı aldıktan sonra yapılan aile taramasında tanı almıştı. Bu durum tanı alan hastalarda aile taraması yapılmasının gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Uzun zincirli 3-hidroksiasil KoA dehidrojenaz (LCHAD) eksikliği olan iki hastamızdan birinde dilate kardiyomiyopati saptanırken yenidoğan döneminde tanı alıp tedavi başlanan olgu şikayetsiz izlenmekteydi. Üç işlevli protein (MTP) eksikliği tanısı alan 1 hasta metabolik asidoz, solunum sıkıntısı, dilate kardiyomiyopati ve renal disfonksiyon tablosunun gelişmesinden kısa süre sonra kaybedildi. Kısa zincirli asil-koenzimA dehidrojenaz tanılı hastamız semptomsuz izlenmekteydi.

Yağ asidi oksidasyon bozuklukları arasında özellikle karnitin transporter bozukluğu, MAD ve LCHAD/TPF eksikliklerinde kardiyak tutulum olabildiği görülmektedir. Bu vaka grubundan elde edilen bilgilere dayanılarak kardiyomiyopati veya aritmi gibi kardiyak patolojilerin olan hastalarda özellikle yenidoğan ve süt çocuklarında metabolik tarama testlerinin yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Erken tanı ve tedavilerle klinik sonuçların yüz güldürücü olması genişletilmiş yenidoğan taramasının ve tanı alan hastalarda düzenli tedavinin önemini bir kez daha ortaya koymuştur.

SUMMARY

Mitochondrial fatty acid disorders have became one of the most important inherited diseases since palmitoyl transferase deficiency was first described by Di Mario and Di Mario. These disorders may present in a wide clinical spectrum from serious malformations or sudden infant death to asymptomatic adults. Fatty acid oxidation is an important source of energy in fasting and catabolic periods. Fatty acid oxidation disorders cause acute metabolic decompansation and sudden deaths in newborns, infants and toddlers.

Precise ethiology of deaths in fatty acid oxidation defects is not known, but acute arrhythmias are suspected to be the reason for some of the unexpected losses. Detergant properties of acylcarnitine species that accumulates in fatty acid oxidation defects can explain their toxicity. Long chain acylcarnitines, amphyphilic lipid metabolites, result in electrophysiologic abnormalities in sarcolemma. These long chain acylcarnitines have an arrhythmogenic effect by damaging sarcolemma. Proarrhythmic effect of long chain acylcarnitines is thought to be multifactorial.

Cardiomyopathy is an important cause of mortality in children and adults. Apart from inherited disorders of myocardial contractile and structural proteins, several defects of energy metabolism may cause cardiomyopathy. Disorders of cardiac energy metabolism include defects of mitochondrial oxidative phosphorylation and defects of fatty acid oxidation. Fatty acid oxidation defects and mitochondrial oxidative phosphorylation defects are responsible for 15% of cardiomyopathies diagnosed in infancy. One of the main clinical presentations of fatty acid oxidation defects is cardiomyopathy. Cardiac involvement, either hypertrophic or dilated cardiomyopathy, may follow a rapid downhill course leading to overt heart failure, or may evolve progressively. This may be explained by toxic effects of long chain carnitine esters. Besides, disruption of energy homeostasis may become a factor.

In this study cardiac pathologies that are in fatty acid oxidation disorders are investigated. For this purpose patients were assessed with ECG, 24 hours holter ECG and echocardiography, to find out the relationship of different factors with cardiac pathologies. In this study 68 patients diagnosed as mitochondrial fatty acid oxidation disorder by

biochemical investigations and some confirmed by molecular or enzymatic analysis were evaluated.

The fatty acid oxidation defect group consisted of 33 females and 35 males with a mean age of 5.95±8.30 years (median: 6.00; range: 0.08 – 41.00). Data obtained by ECG, 24 hours holter ECG and echocardiography were evaluated according to age, height and body mass index of patients. In the study frequency of cardiac involvement in fatty acid oxidation defects was investigated.

According to this study, among patients diagnosed as carnitine transporter defect, patients having Leu363Pro (c.1088T>C) mutation are under the risk of either hypertrophic or dilated cardiomyopathy and cardiac failure. Similarly, homozygotes for Gly152Arg (c. 454G>C) mutation are under the risk of hypertrophic cardiomyopathy. It is thought that these two mutations have a geographic distribution in the Black Sea region. Patients with a similar mutation may have different clinical features. Early diagnosis, early and recommended treatment provide recovery from cardiomyopathy.

Asymptomatic follow up of patients diagnosed with expended newborn screening underlines the importance of newborn screening. Up to date, % 85 of medium chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficient patients are reported to have K304E mutation. As MCAD deficiency is reatively less common in our country, K304E mutation is less frequent in our MCAD group. Except a case with an arrhtyhmia no additional cardiac pathology was determined in MCAD group.

Most of patients with long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency refer to hospital with myopathy at adolescence or adulthood. Only one of our patients was symptomatic in the newborn period, with an early onset of disease. One patient with VLCAD deficiency was shown to have hypertrophic cardiomyopathy, echocardiography of an other was consistent with ventricular noncompaction. Type two atrioventricular block was detected with twenty four hours holter ECG in the latter.

One of the carnitine palmitoyl transferase deficient patients had asymetric septal hypertrophy. Liver dysfunction is detected in most of these group of patients.

Most of multipl acyl-CoA dehydrogenase (MAD) deficient patients present with a late, myopathic adulthood onset form of the disease. Eight patients had the neonatal onset without congenital anomalies and one patient had neonatal onset with congenital anomalies. supraventricular premature beats are detected in 24 hours holter ECG in one patient and left ventricular hypertrophy in an other patient. Patient with congenital anomalies was found to have a hypertrophic left ventricule. Also one patient within the group of neonatal onset

without congenital anomalies died because of cardiac pathology. Five of the patients were diagnosed with family screening after the diagnosis of a family member as MAD deficiency. This delineates the necessity of screening patients' family members.

One of the two patients with long chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency had dilated cardiomyopathy while other one, diagnosed at neonatal period, was asymptomatic. Patient diagnosed as trifunctional protein deficiency died after a short period of metabolic acidosis, respiratory distress, dilated cardiomyopathy and renal failure. The patient diagnosed as short chain acyl-CoA deficiency was asymptomatic during follow up.

Fatty acid oxidation defects, especially carnitine transporter deficiency, MAD and LCHAD/MTF deficiencies are related with cardiac involvement. According to data from this patient group newborns and infants having cardiac pathologies such as cardiomyopathy and arrhtyhmia should be screened for metabolic diseases. Clinical outcomes with early diagnosis and treatment reveals importance of extended newborn screening and treatment.

1. GİRİŞ

Yağ asitlerinin oksidasyonu organizma için önemli bir enerji kaynağıdır. Özellikle uzun süreli açlık sırasında vücudun birincil enerji kaynağını yağlar oluşturur. Kalp kası, karaciğer ve iskelet kası için yağ asidi oksidasyonu enerji dengesini sağlamada çok önemlidir[1]. Yağ asidi oksidasyonu mitokondri matriksinde gerçekleşir. Yağ asitlerinin mitokondri membranını geçebilmeleri için karnitin ile bağlanmaları gerekir. Mitokondri membranını geçen yağ asitlerinden β-oksidasyon sonucu asetil koenzim A (KoA) oluşturulur. Oksidasyon sırasında açığa çıkan indirgenmiş elektron taşıyıcılarının elektron transport zincirine girmesiyle adenozin trifosfat (ATP) oluşturulur.

Yağ asidi oksidasyonun tüm basamaklarını etkileyen çeşitli genetik bozukluklar tespit edilmiştir[2]. Bu hastalıkların başvuru sırasında klinik bulguları birbirlerine benzerdir. En sık görülen durumlar açlığın tetiklediği hipoglisemi ve takibinde gelişen hayatı tehdit eden akut koma halidir. Diğer bulgular kronik kardiyomiyopati, kas güçsüzlüğü ve daha nadir olmakla beraber rabdomiyolizdir. Yağ asidi oksidasyon defektlerinde bazen tek özellikli bulgu hipoglisemiyle beraber idrar ketonlarının beklenmedik şekilde düşük saptanması olduğu için mitokondrial yağ asidi oksidasyonu (FAO) bozuklukları kolaylıkla gözden kaçabilir. Bazı FAO bozukluklarında ise klinik bulgular enerji üretimindeki bozukluktan ziyade biriken metabolitlerin toksik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Yenidoğan taramasında kullanılan tandem mass spektrometri (tandem MS) ile anormal asilkarnitin düzeyleri saptanarak presemptomatik tanı koyulabilir.

Yağ asidi oksidasyon bozukluğu başlığı altında pek çok hastalık sıralanmıştır. Bunların içinde en sık görülen orta zincirli asil-koA dehidrogenaz (MCAD) eksikliğidir. Hastaların çoğunluğunda ilk 2-3 yaşta uzamış açlık sonrası semptomlar görülür. Bu semptomlar kusma, letarji, konvülziyonlar ve komaya kadar ilerleyebileceği gibi solunum ve dolaşım yetmezliği gelişimi de izlenebilir[3]. Akut ataklar sırasında çoğunlukla hipoglisemi saptanır. Plazma ve idrar ketonları ise hipoglisemiyle uygunsuz olarak düşüktür (hipoketotik hipoglisemi). Ketonlar artmadığı için metabolik asidoz belirgin değildir. Karaciğer fonksiyonlarını gösteren testlerde anormallik saptanır; transaminaz, üre, ürik asit, amonyak değerleri yükselmiş ve protrombin zamanıyla, parsiyel tromboplastin zamanı uzamıştır. İdrarda organik asit incelemesinde düşük keton düzeyleri ile birlikte orta zincirli dikarboksilik asit seviyelerinde artış saptanır. Total plazma karnitin seviyesinin azalmasıyla beraber esterifiye karnitin oranı artmıştır. Bu şekilde ortaya çıkan sekonder karnitin eksikliği neredeyse tüm yağ asidi oksidasyon bozukluklarında görülmektedir. Tanı için anormal

metabolitlerin plazma yahut idrarda gösterilmesi veya fibroblast kültürlerinde enzim eksikliğinin tespiti gereklidir. Tandem mass spektrometre ile yenidoğan metabolik taraması sayesinde presemptomatik yenidoğanlara tanı koyulabilmektedir. Bazı vakalarda mutasyonlar da saptanabilmektedir. Akut hastalık sırasında lipolizi baskılmak için dekstroz içerikli intravenöz sıvı tedavisi başlanmalıdır. Uzun süreli tedavide en önemli nokta uzun süreli açlıkların engellenmesidir.

Uzun zincirli 3-hidroksiasil-KoA dehidrogenaz (LCHAD) eksikliği ikinci en sık görülen yağ asidi oksidasyon defektidir. LCHAD enzimi üç işlevli bir proteinin yapısına katılmaktadır. Bu proteinin yapısına katılan diğer iki enzim olan uzun zincirli enoil-KoA dehidrataz ve β-ketotiolaz enzimleri β oksidasyonun farklı iki basamağında görev almaktadır. Bazı hastalarda sadece LCHAD aktivitesi etkilenirken diğerlerinde üç enzimin aktivitesi de etkilenmektedir. Hipoketotik hipoglisemi atakları görülür. Kardiyomiyopati, kas güçsüzlüğü, karaciğer fonksiyon bozukluğu saptanır. Metabolitlerin toksik etkileri sonucu retinopati, karaciğer yetmezliği, periferal nöropati, rabdomiyoliz görülür[4]. LCHAD eksikliği olan fetüslere hamile gebelerde akut karaciğer yağlanmasıyla beraber preeklamsi benzeri bulgular saptanmıştır[5]. Hastaların idrarlarında 3-hidroksi dikarboksilik asit düzeyleri artmıştır. Sekonder karnitin eksikliği bulunur. Tedavide MCAD eksikliğinde olduğu gibi açlıktan mümkün olduğunca kaçınmak ve uzun zincirli yağ asitlerinin diyette kısıtlanması önemli yer tutar. Hastalarda uzun zincirli yağ asitleri yerine orta zincirli trigliseridlerin konulmasıyla hipotoni, kardiyomiyopati ve laktik asidozun düzelme eğiliminde olduğu gürülmüştür.

Uzun zincirli/ çok uzun zincirli yağ asil-KoA dehidrogenaz (LCAD/VLCAD) eksikliği bu enzim tanımlanmadan önce sadece LCAD eksikliği olarak adlandırılmaktaydı. Bu hastalarda izole olarak LCAD enzim eksikliği bulunmamakta VLCAD enzim eksikliği de hemen tümüne eşlik etmektedir. MCAD hastalığına oranla hastalar daha ağır etkilenmekte ve daha erken dönemde bulgu vermektedir. Hastalarda kas güçsüzlükleri, kas ağrıları ve rabdomiyoliz gözlenmektedir[6]. Ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofik ya da dilate görünümde ve kasılabilirliği düşük saptanmaktadır. Pek çok fizik ve laboratuar bulgusu MCAD ile benzerdir. İkincil karnitin eksikliği bu hasta grubunda da görülmektedir. C_{12-14} dikarboksilik asidüri saptanır. Plazmada artmış $C_{14:1}$ yağ asitleri ya da asilkarnitin seviyelerinin artmış olması tanı için şüphelendirse de enzim aktivitesinin düşük olmasıyla kesin tanı konulur. Tedavide uzun süreli açlığın engellenmesi önemlidir.

Kısa zincirli asil-KoA dehidrogenaz eksikliği tanısı konulan az sayıda hasta bulunmaktadır. Bu hasta grubunda hipoketotik hipoglisemi saptanmaz[7]. Hastalarda açlık sonucu akut ataklar yerine kronik asidoz, kas güçsüzlüğü, tartı alımında yetersizlik, gelişme

geriliği vardır. Nörolojik bulgular neredeyse tüm hastalarda vardır. Bu özellikler hastalarda kısa zincirli yağ asidi metabolitlerinin birikimine bağlı bir toksisite sendromu düşündürür. İdrar organik asit analizinde özellikle etil malonik asit artışı dikkat çekicidir. Hastaların bir kısmında devamlı olarak karakteristik metabolitlerin atılımı olmadığı için bu şekilde tanı koymak güç olabilir. Kesin tanı hücre kültürlerinde enzim eksikliğinin gösterilmesiyle konulur. Tedavi için açlık süresinin ve diyette yağ miktarının kısıtlanması önerilir.

Karnitin döngüsünde ki bozukluklar sonucu dört farklı hastalık tanımlanmıştır; karnitin transporter bozukluğu, karnitin palmitoiltransferaz-I (CPT-I) eksikliği, karnitin-asilkarnitin translokaz eksikliği , karnitin palmitoiltransferaz-II (CPT-II) eksikliği. Karnitin transporter bozukluğu yağ asidi oksidasyon bozuklukları arasına karnitin eksikliğinin sonuç olmaktan ziyade neden olduğu tek hastalıktır. En sık karşılaşılan tablo 2-4 yaşlarında kendini gösteren kardiyomiyopatidir[8]. Kas güçsüzlüğü, kusma, letarji, koma gelişimi görülebilir. Karaciğerde karnitin taşınması normal olduğundan açlıkta ketogenez normal olabilir fakat karnitin alımında eksiklik olursa ketogenez kesintiye uğrayabilir. Hastalarda plazma ve kaslarda karnitin seviyesinde ileri derece düşüklük, idrar serbest karnitin atılımında artış, dikarboksilik asidürinin olmayışı dikkat çekici bulgulardır. Fibroblast kültürlerinde karnitin transportunda defekt gelişir. Tedavi verilen hastalarda oral karnitin desteğiyle kas güçsüzlüğünde azalma ve kardiyomiyopatide düzelme olur.

Karnitin palmitoil transferaz-I (CPT-I) eksikliğinde açlık hipoglisemisi ve karaciğer fonksiyon bozukluğu başlıca bulgulardır[9]. Kalp ve iskelet kası etkilenmez. Açlıkla beraber hipoketotik dikarboksilik asidüri gözlenir fakat spesifik bir metabolit artışı saptanmaz. Plazma total karnitin seviyesi normalin % 150-200'üne kadar çıkar. Fibroblast ya da lenfoblast kültürlerinde enzim defektinin gösterilmesiyle tanı konulur. Açlığın engellenmesi için diyet uygulaması yapılır.

Karnitin-asilkarnitin translokaz eksikliğinde taşıyıcı protein defekti vardır. Hastalarda açlığın tetiklediği hipoglisemi, hiperamonemi, yaşamı tehdit eden koma görülür. İdrar ve plazma organik asitlerinde özellikli patoloji gözlenmez. Uzun zincirli asilkarnitinlerde artış olur. Tanı fibroblast veya lenfoblast kültürleriyle koyulur. Tedavi diğer yağ asidi oksidasyon bozukluklarında olduğu gibidir.

Karnitin palmitoiltransferaz-II (CPT-II) eksikliğinin üç ayrı formu tanımlanmıştır. Antenatal prezentasyonla giden tipinde ağır enzim eksikliği sonucu neonatal ölümlerle beraber displastik böbrek, serebral malformasyon ve fasyal anomaliler saptanır[10]. Hastalığın süt çocukluğu döneminde başlayan tipinde karnitin-asilkarnitin translokaz eksikliğinde görülen klinik bulgulara rastlanır. Erişkin formu ise daha hafif seyirli olup uzun süren

egzersizle beraber rabdomiyoliz atakları olur. Serum kreatin kinaz seviyeleri çok artmıştır. Tanı dokularda ve fibroblast kültüründe enzim aktivitesinin eksikliğinin gösterilmesiyle konur.

Elektron transfer flavoprotein (ETF) ve elektron transfer flavoprotein dehidrogenaz (ETF-DH) eksiklikleri glutarik asidüri tip 2, multipl asil KoA dehidrogenaz eksiklileri olarak da bilinir. Bu enzim eksikliklerinde yağ asitleri, lösin, lizin ve glutarik asit oksidasyonunda bozukluklar oluşur. Tam eksiklikte yenidoğan döneminde asidoz, hipoglisemi, koma, hipotoni ve kardiyomiyopatiyle karakterize erken dönemlerde ölüm söz konusudur. İdrar organik asit profilinde yağ asidi oksidasyonunda blok olan basamağa göre artan metabolit düzeylerinin saptanması tanı için aydınlatıcıdır. Kısmi eksikliklerde ise daha hafif bir tablo oluşur. Bu hastalarda hipoketotik hipoglisemi, ensefalopati atakları ve ikincil karnitin eksikliği görülür. Bazı hastalar bu yolaklarda kullanılan enzimlerin kofaktörü olarak görev alan riboflavin tedavisinden fayda görür.

3-hidroksi 3-metilglutaril-KoA sentaz (HMG-sentaz) eksikliği asetil-KoA'nın keton cisimlerine dönüştürülmesi işleminde hız kısıtlayıcı basamaktır. Açlıkta hipoketotik hipoglisemi olur, iskelet kası ve kalp tutulumu olmaz. Plazma ve doku karnitin seviyeleri normaldir. HMG-sentaz eksikliği sadece karaciğerdedir. Fibroblast kültürlerinde gösterilemez.

HMG-liyaz eksikliğinde açlıkla gelişen hipoketotik, hipoglisemik koma atakları bildirilmiştir. Akut atakların tedavisinde dehidratasyonun, hipogliseminin ve asidozun düzeltilmesi için dekstroz ve bikarbonat içerikli sıvıların verilmesi gerekmektedir. İdrar organik asit değerlendirmesinde 3-hidroksi 3-metilglutarik asidüri gösterilir. Açlığın önlenmesi ve yağ alımının kısıtlanması gerekmektedir. Sekonder karnitin eksikliğinin engellenmesi için karnitin tedavisi yapılır.

Mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluğu olan hastalarda kardiyomiyopati ve aritmi görülmektedir. Bu patolojilerin ortaya çıkmasında enerji metabolizmasının sekteye uğraması ve yağ asidi oksidasyon metabolizmasının bozulması sonucu biriken yağ asidi metabolitleri suçlanmaktadır. Ani ölümlere neden olan kardiyak aritmiler uzun zincirli asilkarnitinlerin birikmesi sonucu oluşmaktadır[11]. Bu metabolitlerin aritmojenik etkileri ön planda suçlanmaktadır. Bu metabolitler ritim bozukluklarıyla beraber akut kardiyomiyopatiye de sebep olmaktadır. Bir diğer klinik durum ise kas fonksiyonlarının kronik olarak etkilenmesiyle miyopati veya kardiyomiyopati tablosudur[12]. Bu vakalar dilate kardiyomiyopati ya da hipertrofik kardiyomiyopati olarak karşımıza gelmektedir. Bu çalışmada mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluklarında eşlik eden kardiyolojik

patolojilerin ve bunların sıklığının saptanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanısıyla takip edilmekte olan toplam 68 hasta değerlendirilmiştir. Çalışma dahilinde hastalar 12 derivasyonlu standart elektrokardiyografi ve ekokardiyografik incelemeyle kardiyak fonksiyonlar açısından değerlendirilmiş, 24 saat ritim holter incelemesi ile aritmi varlığı incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Ailesel geçişli mitokondrial yağ asidi oksidasyon (FAO) bozuklukları nispeten uygulanabilir yöntemler ve basit önlemlerle etkin bir şekilde tedavi edilebildikleri için günümüzde yenidoğan taramalarının önemli hedefi haline gelmiştir. Yenidoğan taramalarının genişlemesi sayesinde bu gruptaki hastalıklarla ilgili bilgilerimiz de büyük ölçüde gelişim göstermiştir. Yine de tanı ve tedavide pek çok zorlukla beraber cevaplanması gereken bir çok soru bizi beklemektedir.

Mitokondrial FAO'u enerji dengesinin sağlanmasında çok önemli yere sahiptir. Özellikle enerji gereksiniminin arttığı durumlarda, glukoz ile yarışmaya girer. Bu denge hormonal, transkripsyonel ve biyokimyasal düzeyde kontrol edilir. FAO bozuklukları bu yolakta görev alan enzimler ve taşıyıcı molekülleri kodlayan çeşitli genlerde ki mutasyonlar sonucu oluşabilir. Mitokondrial FAO bozuklukları otozomal resesif geçiş gösteren bozukluklardır. Tandem mass spektrometri ile asilkarnitin analizi yapılmaya başlanmasıyla FAO bozukluklarının tanısı için çok önemli bir aşama kaydedilmiş olsa da kesin tanıya ulaşabilmek amacıyla ek tanısal işlemler gerekmektedir. Mutasyon analizleri sadece tanıyı kesinleştirmekle kalmayıp aynı enzim defekti olan hastalarda farklı fenotipler görülmesini açıklamaya yardımcı olmaktadır. Farklı mutasyonların protein fonksiyonları üzerine değişik etkileri olmaktadır.

Uzun zincirli yağ asidi oksidasyon defektleri ve orta zincirli asil-koenzim A (KoA) dehidrogenaz (MCAD) eksikliklerinde, yenidoğan taramalarının başlatılması sonrasında, morbidite ve mortalite önemli ölçüde düşmüştür. Fakat beklenen klinik fenotip hakkında öngörüde bulunmak zordur. Kısa zincirli asil-KoA dehidrogenaz (SCAD) eksikliği olanlarda rezidüel enzim aktivitesi kişiden kişiye değişebildiği ve varyantlar görülebildiği için hasta olan ile hasta olmayanı ayırmanın ne kadar güç olduğuna yönelik kayda değer bir örnektir[13].

Yağ asidi oksidasyon bozukluğu olan hastalar da uygun takip ve tedavi için kanıta dayalı önergeler henüz yeni sunulmaya başlanmıştır. Tedavi ve takip için hem uluslararası rehberler hem de hastaların kişisel farklılıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

3. MİTOKONDRİAL YAĞ ASİDİ OKSİDASYONU

Organizmanın metabolik dengeyi sağlamakta kullandığı substratlar glukoz, yağ asitleri ve amino asitlerdir. Yağ asitlerinin yıkımını sağlayan esas yol mitokondrial yağ asidi β-oksidasyonudur[14]. Karaciğer, kalp ve iskelet kası gibi organlarda enerji gereksinimi yağ asidi oksidasyonu ile sağlanır. Mitokondride yağ asidi β-oksidasyonu olgun eritrositler hariç tüm hücrelerde gerçekleştirilir. Glukoz rezervinin tükendiği açlık durumunda yağ asitleri özellikle önem kazanır. Bu durumda, beyin hariç, çoğu dokuda enerji elde edilmesi için yağ asitleri kullanılır. Karaciğerde yağ asitleri keton cisimlerine dönüştürülür. Keton cisimleri beyin dahil tüm dokular tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır.

Yağ asidi transport proteinleri (FATPs) plazma membranında integral transmembran proteinlerdir. FATPs uzun zincirli ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içine alınmasını sağlar[15]. FATPs haricinde plazma membranı yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABPpm) ile yağ asidi translokaz (FAT) yağ asitlerinin hücre içine alımında görev alır[16]. Serbest yağ asitleri mitokondri dış membranında bulunan ATP bağımlı asil-KoA sentetazlar aracılığıyla koenzim A esterlerine dönüştürülür.

Asil-KoA'nın mitokondri içine taşınması için karnitin döngüsü kullanılır. İlk olarak karnitin palmitoiltransferaz I (CPT I) asil-KoA'yı asilkarnitine dönüştürür. CPT I'in iki izoformu vardır. CPT IA karaciğer izoformu olarak adlandırılır, karaciğer dışında beyin, böbrek, akciğer, dalak, bağırsak, pankreas, overler ve fibroblastlarda da bulunur. CPT IB ise kas izoformu olarak adlandırılır, kalp kası, iskelet kası ve testislerde bulunur. Her iki enzim de dış mitokondrial membrandadır. Karnitin asilkarnitin translokaz ise asilkarnitinlerin serbest karnitin ile değiş tokuşunu sağlar, böylece asilkarnitinler mitokondri içine taşınmış olur. Asilkarnitin molekülü mitokondri içerisine girdikten sonra mitokondri iç membranında bulunan karnitin palmitoiltransferaz II (CPT II) enzimi aracılığıyla KoA esterlerine geri dönüştürülür[17].

Yağ asitlerinin mitokondri içine girişi, buna bağlı olarak yağ asidi oksidasyonu CPT I aktivitesiyle düzenlenir. CPT I aktivitesi allosterik olarak hücre içi malonil-KoA konsantrasyonu tarafından belirlenir. Malonil-KoA düzeyi karbonhidrat ağırlıklı beslenme sonrası artar. Yüksek malonil-KoA düzeyleri CPT I aktivitesini inhibe ederek yağ asidi oksidasyonunu azaltır. Açlıkta ise malonil-KoA düzeyi azalır, CPT I aktivite olur, böylece yağ asitleri oksidasyonu artar. Malonil-KoA'nın CPT I üzerindeki inhibisyonunun kinetiği açlık durumunda yağ asitlerinin karaciğere yönlendirilmesini sağlayacak şekildedir.

Asil-KoA molekülleri mitokondriye girdikten sonra dört enzim reaksiyonu serisi olan β-oksidasyon ile asetil-KoA ünitelerine indirgenir. Yağ asidi oksidasyonu her seferinde asil-KoA'nın iki karboksi terminal karbon atomunun asetil-KoA olarak serbestleştiği bir döngüdür. İlk basamakta asil-KoA esteri dehidrojene edilerek trans-2-enoil-KoA elde edilir. Bu basamakta görev alan enzim asil-KoA dehidrojenazdır. Elektronlar flavin adenin dinükleotid ($FADH_2$) aracılığıyla elektron transfer flavoprotein (ETF) ve koenzim Q'ya aktarılır. Ardından çift bağın hidrasyonu ile L-3-hidroksi-asil-KoA oluşur. Bu reaksiyonda görev alan enzim ise enoil-KoA hidratazdır. Üçüncü basamakta L-3-hidroksi-asil-KoA dehidrojenasyon sonucu 3-keto-asil-KoA'ya dönüştürülür. L-3-hidroksi-asil-KoA dehidrojenaz enzimi üçüncü reaksiyonda görev alırken bu reaksiyonun kofaktörü olan NAD , nikotinamid adenin dinükleotide (NADH) indirgenir. NADH elektronları elektron transport zincirinin kompleks 1'ine aktarır. Son basamakta 3-keto-asil-KoA'dan tiolaz enzimiyle asetil-KoA ve iki karbonu eksilmiş asil-KoA elde edilir. Her bir oksidasyon siklusu sonucunda iki karbonu kısalmış asil-KoA, bir asetil-KoA, bir NADH ve bir $FADH_2$ elde edilmiş olur. Asil-KoA tekrar oksidasyona girerken asetil-KoA sitrik asid siklusuna girebilir; NADH ve $FADH_2$ ise elektronları elektron transport zincirine taşır.

Mitokondrial yağ asidi oksidasyonu sırasında uzun zincirden (C18) orta zincire (C12) kadar yağ asitlerinin oksidasyonunda görev alan enzimler mitokondri iç membranıyla ilişki içindedir. Bu enzimler çok uzun zincirli asil-KoA dehidrojenaz, uzun zincirli enoil-KoA dehidrataz (LHYD), uzun zincirli L-3-hidroksiasil-KoA dehidrojenaz (LCHAD) ve uzun zincirli 3-ketoasil-KoA tiolazdır (LKAT)[18].

Orta ve kısa zincirli asil-KoA parçalarının oksidasyonunda rol oynayan enzimler mitokondri matriksinde yer alır. Bunların arasında uzun zincirli asil-KoA dehidrojenaz (LCAD), orta zincirli asil-KoA dehidrojenaz (MCAD), kısa zincirli asil-KoA dehidrojenaz (SCAD), kısa zincir hidrataz krotonaz olarak da adlandırılır, orta zincirli ve kısa zincirli 3-hidroksiasil-KoA dehidrojenaz, uzun ve kısa zincirli 3-ketoasil-KoA tiolazlar sıralanır.

4. YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUKLARI

Tanımlanmış ilk FAO bozukluğu DiMauro ve DiMauro tarafından bildirilmiş olan karnitin palmitoiltransferaz eksikliği tip II (CPT II)'dir[19]. Bunu takiben ikinci bir bozukluğun tanımlanması için yaklaşık on yıl geçmesi gerekmiştir. Seksenli yılların başında orta zincirli asil-KoA dehidrojenaz eksikliği (MCAD) ikinci olarak tanımlanmış FAO bozukluğu olmuştur[20]. Takip eden yıllar boyunca FAO bozukluklarıyla ilgili bilgi ve deneyimler önemli ölçüde arttı. Günümüzde yenidoğan dönemi, süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemindeki akut metabolik dekompansasyon ve ani ölümlerin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir[12]. FAO bozuklukları karşımıza en sık iki prezantasyonla gelmektedir. Bunlardan biri uzun süreli açlık sonrasında hipoketotik hipoglisemi tablosudur. Daha önceden normal olmasına rağmen hasta araya giren enfeksiyon, operasyon veya diğer katabolik stresler sırasında akut tablo ile başvurur. Ek olarak hiperamonyemi ve serebral ödemle birlikte "Reye benzeri hastalık" olarak da tanımlanan karaciğer tutulumu bulunabilir. Kardiyak aritmiler ve kardiyomiyopati bulgularıyla da karşımıza gelebilir. Diğer semptomlar arasında kas güçsüzlüğü, hipotoni, egzersiz intoleransı ve renal yetmezliğe yol açabilecek rabdomiyoliz sayılabilir. Bu ikinci tip tablo çoğunlukla uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluklarında, CPT II, karnitin-asilkarnitin translokaz eksikliği (CAT) hastalarında karşımıza çıkar.

A. KARNİTİN TRANSPORTER BOZUKLUĞU

Karnitin suda çözünen bir kuarterner amindir, uzun zincirli yağ asitlerinin asilkarnitin esterleri şeklinde iç mitokondrial membrandan geçişinde esansiyel bir kofaktördür[21]. Kalp kası ve iskelet kasında karnitine yüksek afiniteye sahip karnitin taşıyıcısı tanımlanmıştır[22]. Bu katyonik taşıyıcı OCTN2 olarak adlandırılmıştır. Beyin ve karaciğerde bulunan karnitin taşıyıcısının afinitesi çok daha düşüktür. Karnitin transporter bozukluğu kalp kası, iskelet kası, böbrek, fibroblastlar ve lenfoblastlarda bulunan yüksek afiniteli karnitin taşıyıcısında (OCTN2) genetik bozukluk sonucu ortaya çıkar[23]. OCTN2'de ki bozukluk SLC22A5 olarak adlandırılmış gende mutasyonlar sonucu oluşur. Bu bozukluk özellikle kas ve böbreklerde karnitin taşıyıcısını etkiler, karnitinin renal geri emilimi sağlanamadığı için ciddi karnitin eksikliğine neden olur[24]. Karnitin transporter bozukluğu potansiyel ölüm olasılığı olan, otozomal resesif kalıtımlı bir hastalıktır. Erken çocukluk çağına ortaya çıkan kardiyomiyopati, tekrarlayan hipoglisemik hipoketotik koma, kilo alamama, çok çok düşük plazma ve doku karnitin düzeyleri ile karakterizedir. Çoğu hastada hayatın ilk yıllarında ilerleyici, tedavi

edilmezse ölümcül, dilate ve/veya hipertrofik kardiyomiyopati ve iskelet kası güçsüzlüğü görülür[25]. Kas ve karaciğerde belirgin lipit birikimi ve böbreklerden belirgin karnitin kaybı ile karakterizedir. Plazmada eksikliği, idrarda serbest karnitin atılımında artış görülür. Erken tanı ve L-karnitin desteği hayat kurtarıcıdır, karaciğer ve kalp fonksiyon bozukluklarını da içeren patolojilerin geri dönüşünü sağlar. Yüksek dozla L-karnitin tedavisine rağmen doku ve plazma karnitin düzeyleri, böbreklerden sürekli kaçış olması nedeniyle, düşük kalabilir. Hastaların plazma ve kasta karnitin düzeyleri normalin % 1-2'si kadardır. Heterozigotlarda plazma karnitin düzeyleri normalin yaklaşık % 50'si kadardır. Açlıkta idrar organik asit profilinde hipoketotik bir dikarboksilik asidüri paterni görülebilir. Karnitin taşınmasındaki bozukluk fibroblast ya da lenfoblast kültürlerinde gösterilebilir. Hastalar arasında fenotipik değişiklik olabilse de çoğu hastada ilk bir kaç yılda kardiyomiyopati ve tekrarlayan hipoketotik hipoglisemi ataklarına rastlanır. Bazı hastalar çocukluk çağının daha geç dönemlerinde izole kardiyomiyopatiyle karşımıza gelebilir[8]. Bu durum karaciğerde sınırlı ketojenik cevap oluşmasını sağlayan, karaciğer için ayrı bir karnitin taşıyıcısı olmasıyla açıklanabilir.

B. KARNİTİN PALMİTOİLTRANSFERAZ TİP I (CPT I) EKSİKLİĞİ

Karnitin palmitoiltransferaz tip I enzimi karnitin döngüsünde kilit rol üstlenen enzimlerden biridir. CPT I iki farklı izoformu, karaciğer izoformu (L-CPT I) ve kas izoformu (M-CPT I), olmasıyla diğer enzimlerden ayrılır. L-CPT I insan fibroblastlarında bulunan tek izoformdur, karaciğer ve böbrekte bulunan esas izoformdur. M-CPT I iskelet kası ve yağ dokusuda bulunur. Kalp kasında her iki izoform da bulunsa M-CPT I bu dokuda daha baskın bulunmaktadır[26]. Enzim dış mitokondrial membranda bulunur, asil-KoA esterlerinden karnitine uzun zincirli asil rezidülerinin geçişini sağlar. CPT I eksikliğinde uzun zincirli asilkarnitin oluşumu gerçekleşmez; uzun zincirli asilkarnitinler renal tubuluslarda serbest karnitin taşınmasının güçlü inhibitörleridir. Bu durumda böbreklerde serbest karnitin taşınması için eşik değer artar[23]. Sonuç olarak CPT I eksikliği olan hastalarda total plazma karnitin konsantrasyonu çok artmıştır. Plazma serbest karnitin düzeyi yüksek iken uzun zincirli asilkarnitin düzeyleri düşüktür. Bu durum plazma asilkarnitin profilinin incelenmesinde CPT I eksikliği için özel bir oranın hesaplanması gereğinin ortaya çıkmasına neden olur. Çünkü diğer çoğu FAO bozukluğunda plazma serbest karnitini düşük asilkarnitinleri ise yüksek saptanır[27].

İlk olarak Bougneres ve arkadaşları tarafından tanımlanan CPT I eksikliği nadir görülen bir bozukluktur. Bugüne kadar sadece karaciğer tipi CPT I eksikliği tanımlanmıştır[28]. Karaciğerde CPT I eksikliği olan hastalar çoğunlukla süt çocukluğu döneminde uzamış açlık ya da araya giren hastalıklarla tetiklenen, tekrarlayan hipoketotik hipoglisemi ataklarıyla başvurur. Hipogliseminin nedenleri olarak artmış glukoz kullanımının yanı sıra glukoneogenez kapasitesi azalması da gösterilebilir. Yağ asidi oksidasyonu ürünlerinden olan asetil-KoA glukoneogenezin elzem aktivatörüdür. Metabolik asidoz, artmış transaminaz düzeyleri, hepatomegali sıklıkla eşlik eder. Asetil-KoA ayrıca karbamoil fosfat sentetazın aktivatörü olan N-asetil glutamatın da sentezinde kullanılır. Böylece FAO bozukluklarında karaciğerde amonyağın üreye dönüşümü de aksayacağından hiperamonyemi olur. Kalp kasında henüz çok miktarda L-CPT I bulunduğu yenidoğan döneminde kardiyak disfonksiyon da hastalığın bir bulgusu olabilir[28]. Ayrıca hastalarda renal tubuler asidoz[29] ve geçici hiperlipidemi de bildirilmiştir[9]. Hastalar ağır ve yaşamı tehdit eden bir klinikle başvursalar da tanı konulduğunda, açlığın engellenmesi, yağdan enerjisi düşük ve orta zincirli trigliseridlerle desteklenen özel beslenme tedavisi ve ateşli hastalıklar gibi metabolik stres durumlarında uygun tedavi rejimlerinin, yeterli glukoz desteğinin sağlanmasıyla hastaların izlemi yapılabilir.

C. KARNİTİN PALMİTOİLTRANSFERAZ TİP II (CPT II) EKSİKLİĞİ

CPT II iç mitokondrial membranda bulunmaktadır, tek bir izoformu vardır. CPT II eksikliğinde üç farklı farklı fenotip karşımıza çıkmaktadır: geç başlangıçlı musküler tip (hafif), ağır infantil hepatik tip (orta) ve ölümcül neonatal tip. Geç başlangıçlı miyopatik formda egzersiz ve açlıkla tetiklenen kas ağrıları şikayetleri olmaktadır. Erişkinlerde rabdomiyolizin en sık metabolik sebebi olarak bildirilmektedir. Böbrek işlevlerini bozacak kadar ağır miyoglobünüri olabilir. Neonatal form ise hipoketotik hipoglisemi, karaciğer hastalığı, hipotoni, kardiyomiyopati ve konjenital anomalilerle (özellikle böbrek ve beyin) karakterizedir[30]. Yaşamın daha ilk saatlerinde aritmiler sonucu ölüm görülebilir[31]. İnfantil formda açlık, hastalık gibi metabolik stres durumlarında karaciğer, kalp, iskelet kasının etkilendiği dekompansasyon görülür[32]. CPT II eksikliğinde genotip ile fenotip arasında net bir ilişki mevcuttur. Miyopatik form CPT II geninde sık görülen bir mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyon cDNA'nın 439 'uncu pozisyonunda C-T değişikliği ile olur[33]. Bu mutasyon sonucu oluşan polipeptid yapının enzimatik aktivitesi normalin % 15 ila 25'i düzeyindedir; bu sayede hastalarda karaciğer ve kalp tutulumu olmaz. Enzimatik aktivitenin

daha ağır etkilendiği mutasyonlar ise infantil formlardan sorumludur. S113L mutasyonu için heterozigot olanlarda ağır infantil hepatik tipte hastalık görülmektedir. S113L mutasyonu sonucu enzimin rezidüel aktivitesi yüksektir fakat termolabildir. Egzersiz sırasında kas ısısının artmasıyla enzim aktivitesi daha da azalarak kas harabiyetinin artmasında rol oynar[34].

Tandem MS ile asilkarnitin profilinin değerlendirilmesi tanı için ilk laboratuar testtir. Asilkarnitin profilinde C12'den C18'e asilkarnitinlerin arttığı gözlenir. Bunlar arasında özellikle C16 ve C18:1 artışı dikkat çekicidir. CPT II tanısı için enzimatik ve moleküler tanı da mümkündür.

Hastaların diyeti karbonhidrattan zengin ve düşük yağ içerecek şekilde ayarlanmalıdır. Araya giren enfeksiyonlar sırasında sık öğünlerle beslenme sağlanmalı, katabolizmayı engellemek için gerektiğinde glukoz içeren intravenöz sıvı tedavisi yapılmalıdır. Rabdomiyoliz atakları sırasında böbrek yetmezliği gelişimini engelleyebilmek için hidrasyonun sağlanması çok önemlidir.

D. KARNİTİN ASİLKARNİTİN TRANSLOKAZ (CAT) EKSİKLİĞİ

Otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Çoğunlukla yaşamın ilk 48 saatinde hiperamonyeminin de eşlik ettiği hipoketotik hipoglisemi görülür. Kas tutulumu sık görülür. Bu durum hastalığın laboratuar tanısını güçleştirmektedir. İlk basamak biyokimyasal değerlendirmelerde izole hiperamonyemi tek normal dışı bulgu olabilir. Neredeyse tüm yenidoğanlarda kardiyomiyopati ve kardiyak ritm bozukluğu saptanır. Kardiyak ritm bozuklukları taşikardiden komplet kalp bloğuna kadar değişen bir yelpazede görülür. Çoğu hasta kronik ilerleyici karaciğer yetmezliği ve persistan hiperamonyemi yahut hipertrofik kardiyomiyopatiyle kaybedilmiştir[35].

Dikkatli diyet uygulamalarıyla bu hastalarda iyi klinik sonuçlar alınmıştır. Orta zincirli trigliseridlerle desteklenmiş, yağdan sağlanan enerji oranı düşük diyetler; karnitin desteği ve lipolizin engellenmesi CAT eksikliği tedavisinde önemlidir. Rezidüel enzim aktivitesi ve fenotip arasında yakın ilişki olduğu belirlenmiştir. Ağır klinik bulgularla seyreden hastalarda tama yakın enzim eksikliği saptanırken daha hafif fenotiple seyreden hastalarda normalin % 3-6'sı oranında CAT aktivitesi vardır[36]. Uzun zincirli asilkarnitinler artar, sekonder karnitin eksikliği gelişir. İdrarda organik asitlerde patoloji gözlenmez. Asilkarnitin analizleri CAT eksikliği ve CPT II eksikliğinde benzer olduğu için CAT eksikliği tanısının doğrulanması için enzimatik ya da moleküler tanı gereklidir.

E. ORTA ZİNCİRLİ ASİL-KoA DEHİDROJENAZ (MCAD) EKSİKLİĞİ

MCAD yağ asidi oksidasyon bozuklukları arasında en sık görülendir. Hastalar klasik olarak hipoglisemik hipoketotik koma ile başvurur. İlk atak vakaların % 20'sinde ölümcül seyreder[37]. İlk 72 saatte ölüm oranı % 4 olarak belirtilmiştir[38]. Fakat genetik tanısı olan hastaların önemli bir kısmı hayat boyu asemptomatik kalmaktadır[37 39]. Hastalar kusma, hepatomegali, letarji, ensefalopati, nöbet, apne, solunum yetmezliği ve kalp durması klinik bulgularıyla gelebilir. Hipoglisemi ve uyumsuz olarak eşlik eden hipoketozis ana biyokimyasal özellik olsa da, bazı hastalarda kan glukoz düzeyinin normal sınırlar içinde olduğu görülebilir. Hasta süt çocukları gece boyunca aç kaldıklarında ya da araya giren hastalıklar sırasında açlık stresi ile karşılaştıklarında klinik bulguların görülme riski artar. Dikkat edilmesi gereken bir başka önemli nokta ise uzun zincirli yağ asitlerinin kısmi oksidasyonu sonucu ortaya çıkan asetil-KoA'ların metabolize edilmesi sonucu MCAD eksikliği hastalarının idrarlarında keton pozitifliği olabileceğidir. Plazma ve dokuda total karnitin konsantrasyonu azalmış, esterleşmiş karnitin düzeyi artmıştır. Tandem MS ile asilkarnitin profili değerlendirildiğinde C6'dan C10'a ester karnitin düzeylerinin artmış olduğu görülür. Özelliklede oktanoilkarnitin artışı dikkat çekicidir[40]. Semptomatik hastalarda idrar organik asit analizinde dikarboksilik asitler karakteristik özellik (C6>C8>C10) göstererek artar. Günümüze dek birkaç istisna haricinde MCAD eksikliğinde renal, kardiyak ve iskelet kası bulgu ve belirtileri tanımlanmamıştır[37]. Bu duruma MCAD eksikliğinde uzun zincirli yağ asitlerinin kısmen okside edilerek kalp ve iskelet kasının metabolik gereksinimlerinin karşılanıyor olmasının rolü olduğu düşünülmektedir. MCAD eksikliğinde metabolik stres durumlarında biriken orta zincirli trigliseridler dikarboksilik asit, karnitin ve glisin esterlerine metabolize edilir. Bu metabolitlerin saptanması MCAD eksikliğini diğer FAO bozukluklarından ayırmada önemli bir ip ucudur[41]. Kesin tanı fibroblast veya lenfoblast kültürlerinde MCAD enzim aktivitesinin tayini ya da moleküler tanı ile mümkündür.

Semptomatik olsun yahut olmasın MCAD tanısı almış hastalarda diyet modifikasyonu gerekli değildir. Tedavide ana prensip düzenli öğünlerle beslenmeye dikkat edilmesidir. Özellikle yaşamın ilk altı ayında uzun süreli açlık engellenmeli, açlık dönemlerinin 4 saati geçmemesine dikkat edilmelidir[42]. Hastanın yaşı ilerledikçe öğünler arası açılabilse de gündüz 4 saati gece ise 10 saati aşmamalıdır. Yatmadan önce gece boyu enerji gereksiniminin karşılanması için kompleks karbonhidrat kaynağı olarak çiğ mısır nişastası öğünü verilmesi önerilmektedir. Hastalık dönemlerinde ve besin reddi durumlarında dikkatli olunması gerekmektedir. Bu gibi durumlarda karbonhidrat desteği gerekebilir. Akut atak sırasında

hipoglisemi gelişmesini önlemek ve lipolizi baskılamak için dekstroz içeren sıvılar ile intravenöz sıvı tedavisine başlanmalıdır. Tedavide uzamış açlığın engellenmesi gerekir.

Yağ asidi oksidasyon bozukluklarında sekonder karnitin eksikliği geliştiği için karnitin desteğine başlanılabilmektedir[43]. MCAD eksikliğinde karnitin tedavisinin muhtemel faydasının metabolik dekompansasyonun ciddiyetini azaltmak olduğu düşünülmektedir[42]. Fakat bu konu üzerine günümüze kadar herhangi bir araştırma olmadığı için MCAD eksikliğinde karnitin desteği gereksinimi net olarak ortaya konulamamıştır. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında MCAD eksikliğinde karnitin desteğinin egzersiz toleransına olumlu katkıda bulunduğu gösterilmiştir[44]. Huidenkoper ve arkadaşları ise karnitin desteği almanın olumlu bir fark oluşturmadığı sonucuna varmıştır[45].

Ani bebek ölümü sendromuyla (SIDS) kaybedilen hastaların biyokimyasal incelemeleri sonucu bir kısmında MCAD eksikliği saptanmıştır[46]. Batı Avrupa'da hastalarda en sık rastlanan mutasyon K304E mutasyonudur[47]. Yaklaşık olarak hastaların % 80'inde saptanmıştır. Yenidoğan taramalarının başlatılmasından önceki dönemle ilgili çalışmalarda öncesinde tanı konulamamış olan hastalarda ölüm oranın % 16-25 olduğu; sağ kalanlarda ise morbiditenin, çoğunlukla entelektüel kapasitede azalma şeklinde, % 20 ila % 25 arasında değiştiği gösterilmiştir[48]. Yenidoğan taramalarıyla tanı konulan hastalarla, geriye dönük tetkik edilerek tanı alan hastaların ölüm ve ağır metabolik ataklar açısından karşılaştırıldığı çalışma sonucu tarama yapılmış hastalarda çok daha iyi prognostik sonuçlar elde edildiği görülmüştür[49]. MCAD eksikliği sık görülen bir hastalık olması ve tanı koyulduktan sonra tedavi sayesinde prognozun iyi olduğu bir hastalık olması nedeniyle toplumda yenidoğan taraması için adaydır.

F. UZUN ZİNCİRLİ ASİL-KoA DEHİDROJENAZ (VLCAD) EKSİKLİĞİ

VLCAD mitokondrial uzun zincirli yağ asidi β-oksidasyonunun ilk hız kısıtlayıcı basamağını katalize eder. Çok uzun zincirli yağ asitleri için özgün olan bu enzimin varlığı bilinmeden önce bu hastalık LCAD olarak adlandırılmıştı. Bu hastaların hemen tümünde VLCAD eksikliği tanımlanmıştır[50]. VLCAD eksikliği klinik olarak hetorejen bir hastalıktır, üç ayrı fenotipi tanımlanmıştır. Çocukluk döneminde ağır seyreden form erken başlangıçlı, dilate kardiyomiyopatinin sık görüldüğü, hepatik steatoz ile nonketotik hipogliseminin birlikte olduğu, ölüm oranının yüksek olduğu bir tipidir[24]. Bu grup hastalarda nedeni açıklanamayan ölümlerden sonra yapılan otopside saptanan hepatik steatoz ilk bulgu olabilir. Çocukluk

döneminde daha hafif seyreden form ise daha geç başlangıçlı, hipoketotik hipogliseminin başvuru semptomu olduğu, kardiyomiyopatinin nadiren eşlik ettiği ve ölüm oranın daha düşük olduğu bir gruptur. Erişkinlerde görülen iskelet kasının izole olarak etkilendiği, stresle tetiklenen rabdomiyoliz ve miyoglobinürinin olduğu üçüncü bir tipi de vardır. Bu gruptaki hastaların enzimatik aktivitelerinin bir kısmı korunmuştur. VLCAD eksikliğinin miyopatik formu rabdomiyolizle başvuran fakat CPT II aktivitesi normal olan hastalarda akla gelmelidir[51]. İdrar organik asit profilinde hipoketotik, C12-14 dikarboksilik asidüri gözlenir. Plazmada yükselmiş C14:1 asilkarnitinlerin artışının gösterilmesiyle VLCAD tanısına yönlenilebilir fakat kesin tanı fibroblast kültüründe veya lenfositlerde enzim aktivitesinin düşük olduğunun gösterilmesiyle konulabilir. Andresen ve ark. 54 hastayla yaptığı çalışmada hastaların % 48'inin yenidoğan döneminde, %22'sinin ilk bir yıl içinde, % 15'inin çocukluk çağında, % 15'inin ise erişkin dönemde başvurduğu belirtilmiştir[52.]

G. UZUN ZİNCİRLİ 3-HİDROKSİASİL KoA DEHİDROJENAZ (LCHAD) ve ÜÇ İŞLEVLİ PROTEİN EKSİKLİĞİ

Mitokondrial üç işlevli protein (MTP) iç mitokondrial membranda bulunan bir enzim kompleksidir. MTP β ve α alt ünitelerinden oluşan heterotrimerik bir proteindir. LCHAD enzimi; uzun zincirli enoil KoA hidrataz ve β-ketotiolazla birlikte üç işlevli proteini oluşturur. Bu kompleksin iki bozukluğu vardır. Bazı hastalarda izole LCHAD eksikliği varken bazı hastalarda üç enzim aktivitesi de birlikte etkilenir. İzole LCHAD eksikliği MTP eksikliğinden daha sık görülür. LCHAD eksikliği en sık görülen ikinci yağ asidi oksidasyon bozukluğudur. En ağır klinik bulgularla seyreden yağ asidi oksidasyon bozukluklarından biridir. Çoğunlukla hastalar yaşamın ilk yıllarında akut hipoketotik, hipoglisemik ensefalopati tablosunda başvurur. Akut tablo ile başvuru hastaların % 78'inde bildirilmiştir[53]. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kardiyomiyopati sıklıkla eşlik eder, takip eden dönemde kronik özgül olmayan bulgular görülür[53]. Hastalar geriye dönük sorgulandığında var olan başka patolojik bulgularının, özellikle de hipotoninin varlığı fark edilebilir. Hastalarda geniş bir yelpazede yayılım gösteren klinik heterojenite izlenir. Fibrozis ve hatta sirozla giden hepatomegali, fulminan karaciğer yetmezliği, hipertrofik veya dilate kardiyomiyopati, kardiyak aritmiler, rabdomiyoliz, sensori-motor nöropati ve pigmente retinopati hastalık seyrinde izlenebilir[54]. Retinal pigment değişiklikleri ve periferal nöropatinin nedeni olarak LCHAD eksikliğinde biriken 3-hidroksi yağ asitlerinin toksik etkisi sorumlu tutulmaktadır[54]. Spiekerkoetter ve ark.

27 hasta ile yaptığı çalışmada 5 hastada retinal pigmenter değişiklikler saptanmıştır[55]. Az sayıda hasta erişkin dönemde egzersizle tetiklenen miyopati ve rabdomiyoliz ataklarıyla başvurur. Üç işlevli protein eksikliğinin ise iskelet kası miyopatisi ve kardiyomiyopatiyle daha sıkı ilişki içinde olduğu bilinmektedir[56]. MTP eksikliği olan hastaların izlendiği çalışma sonucunda kaybedilen hastaların neredeyse tamamının esas olarak kalp kaynaklı komplikasyonlarla kaybedildiği bildirilmiştir[4]. Üç işlevli protein eksikliği ve LCHAD eksiklikleriyle beraber hipoparatiroidisi olan vakalar bildirilmiştir[57]. E474Q mutasyonunun izole LCHAD eksikliğine neden olduğu bulunmuştur[58]. Asilkarnitin profilinde 3-hidroksi asilkarnitinlerin artışı ve idrar organik asit analizinde 3-hidroksi dikarboksilik asit atılımı saptanır. Mortalite ve morbidite yüksek olsa da erken tanı ve diyet tedavisinin sıkı bir şekilde uygulanmasıyla hastalarda daha iyi klinik sonuçlar alınmaktadır. Uzun dönemde ortaya çıkan geri dönüşümsüz bulguların engellenebilmesi için uzun zincirli trigliseridlerin diyette kısıtlanması gereklidir. Bu nedenle, semptomatik olsun ya da olmasın, anne sütü alımı kesilerek MCT içeren formülalar ve esansiyel uzun zincirli yağ asitleri ile beslenme başlanmalıdır. Diyet düzenlenirken yağ alımı kısıtlanarak lipolizi engellemek için yüksek karbonhidrat içermesi sağlamalıdır. Total enerji alımının % 70'inin karbonhidrattan karşılanması % 20'sinin yağdan sağlanması amaçlanmalıdır. LCHAD eksikliği hastalarında total enerjinin% 15'inin MCT olarak verilmesi uzun zincirli asilkarnitin birikimini azaltabilir. Aritmojenik etkisi olan uzun zincirli asilkarnitin esterlerinin birikimine neden olabileceği için karnitin desteği tartışma konusudur. Fakat karnitin kullanmakta olan LCHAD eksikliği hastalarında karnitine bağlı ciddi yan etkiler görülmemiştir. Ester karnitinlerin artışı sonucu ikincil karnitin eksikliği görüldüğünden bu hastalara farmakolojik dozlarda karnitin desteği verilmesi eksikliği giderir, detoksifikasyon işinin devamını sağlar[43].

H. LCHAD EKSİKLİĞİ İLE HAMİLELİKTE KARACİĞER HASTALIKLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hamilelikte akut karaciğer yağlanması (AFLP) ve hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı (HELLP) sendromu gebeliğin geç döneminde görülen ciddi komplikasyonlardır. AFLP sıklığı 1/7000-13000 olarak bildirilmektedir[59]. Hamileliklerde HELLP sendromu görülme sıklığının ise % 0,1-0,6 olduğu düşünülmektedir. Bu iki hastalığında etyolojileri tam olarak bilinmemektedir. İlk olarak Schoeman ve ark. annede tekrarlayan AFLP sendromu ile fetusta FAO bozukluğu arasında ilişkiye dikkat çekmiştir[60].

Yapılan araştırmalarda LCHAD eksikliği olan fetusa sahip gebelerde AFPL veya HELLP sendromu geliştiği gösterilmiştir[5].

Patogenezi tam olarak anlaşılamasa da fetal dolaşımdan anneye geçip, biriken 3-hidroksi yağ asitlerinin toksik etki gösterdiği düşünülmektedir.

I. KISA ZİNCİRLİ ASİL-KoA DEHİDROJENAZ (SCAD) EKSİKLİĞİ

İlk olarak 1987 yılında tanımlanmıştır. SCAD eksikliği nadir görülen bir hastalıktır. Çoğu vaka yenidoğan döneminde bulgu verir. Metabolik asidoz, kilo alamama, gelişim geriliği, nöbetler ve miyopatinin içinde bulunduğu değişken bir klinik tablosu vardır[61]. Hastalarda hepatik, nörolojik ve miyopatik bulgu ve belirtiler olabilir. Nörolojik bulguların nedeni kısa zincirli yağ asitlerinin çok uçucu olması ve bunun sonucu kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilmeleridir[62]. SCAD eksikliğinde görülen ortak biyokimyasal özellik artmış etilmalonik asit atılımıdır. Ağır vakalarda hipoglisemi ve hepatik bozuklukların eşlik ettiği ensefalopati görülebilir. Bazı hastalarda çok hafif klinik bulgular olabilir hatta hiç klinik bulgu vermeyen hastalar olabilir[63].

İ. HEPATİK KETOGENEZ BOZUKLUKLARI

Vücutta keton cisimlerinin oluşumunda görev alan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) sentetaz ve 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) liyaz enzimlerinin her ikisinin de eksiklikleri tanımlanmıştır. Her iki enzim eksikliğinde de açlıkta gelişen hipoglisemiyle beraber hipoketozis saptanır. Kas tutulumu iki hastalıkta da beklenmez. HMG-KoA liyaz eksikliğinde yağ asitlerinden keton sentezinde ve lösin oksidasyonunun son aşamasında sorun vardır. HMG-KoA liyaz eksikliği iyi prognozlu bir hastalıktır. HMG-KoA liyaz eksikliğinde bulgular 3-hidroksi-3-metilglutarik asit birikimi sonucu oluşan metabolik asidoz dışında MCAD eksikliğine benzer. İdrar organik asit analiziyle 3-hidroksi 3-metilglutarik asidüri gösterilir. HMG-KoA liyaz enzimi karaciğer hücreleri dışında, özellikle tanı için önemli olarak, fibroblastlarda bulunur. Koriyon villüslerinden prenatal tanı mümkündür. Akut atakların tedavisinde hipogliseminin ve asidozun düzeltilmesi için glukoz ve bikarbonat içeren intravenöz sıvılar verilir. Uzun süreli tedavide protein ve yağ alımının kısıtlanması, özellikle lösinden kısıtlı beslenme, uzun süreli açlıktan sakınılması önerilir. HMG-KoA sentetaz eksikliği ise tanı koymanın zor olduğu bir

hastalıktır. Çünkü bilinen bir metabolik gösterge yoktur ve enzim sadece karaciğer hücrelerinde bulunmaktadır.

J. MULTİPL ASİL-KoA DEHİDROJENAZ (MAD) EKSİKLİĞİ

Multipl asil-KoA dehidrojenaz eksikliği glutarik asidüri tip 2 olarak da adlandırılır. Bu hastalıkta yedi asil-KoA dehidrojenaz enzimi ve iki n-metil dehidrojenaz enzimi aktivitesi azalmıştır ya da hiç yoktur. Yağ asidi oksidasyonu etkilendiği gibi dallı zincirli amino asidler, lizin, kolin ve sarkozin metabolizması da etkilenir. Hastaların idrarlarında pek çok anormal amino asit ve yağ asidi metabolitiyle beraber yüksek miktarda glutarik asit atılımı olduğu için hastalık glutarik asidemi tip 2 olarak da adlandırılır. Temel sorun elektronların asil-KoA'dan ubikuinona transferindedir. Bozukluk elektron transport flavoproteinde (ETF) veya elektron transport flavoprotein dehidrojenazdadır(ETF-DH).

MADD ilk olarak 1976 yılında ciddi hipoglisemisi ve derin metabolik asidozu olan fakat ketonemisi bulunmayan bir yenidoğanda tanımlanmıştır. MADD üç klinik fenotipe neden olur: doğumsal anomalilerle beraber olan yenidoğan formu, doğumsal anomalilerin olmadığı yenidoğan formu ve hafif ya da geç başlangıçlı form. Birinci grup hastalar genellikle prematüre doğar ve ciddi nonketotik hipoglisemi, hipotoni, hepatomegali ve derin metabolik asidoz ile ilk 24-48 saatte bulgu verir. Çoğunlukla multikistik displastik böbrek ile beraber farklı doğumsal anomaliler bulunur. Bunların arasında yüz anomalileri (düşük kulak, çıkık alın, hipertelorizm, hipoplastik yüz), dış genital anomaliler ve sandal ayak sıralanabilir. Dismorfik bulguların biriken metabolitlerin in utero etkisi sonucu olduğu düşünülmektedir. İkinci grup hasta ilk 24 saat içinde hipotoni, taşipne, hepatomegali, metabolik asidoz, hipoketotik hipoglisemiyle başvurur. Bu hastaların çoğu ilk hafta içinde kaybedilir. Erken tanı ve dikkatli tedavi sonucu hayatını sürdüren hastalar birkaç ay içinde ağır kardiyomiyopatiye bağlı kaybedilir. Üçüncü gruptaki hastalarda geniş klinik yelpaze göze çarpar. Bu hastalar ilk aylarda aralıklı kusma atakları, metabolik asidoz ve hipoketotik hipoglisemiyle başvurabildikleri gibi erişkin çağda Reye benzeri hastalık tablosu ve proksimal miyopatiyle de gelebilir[64]. Hafif klinik tablo ile başvuran hastaların yüksek doz riboflavin tedavisinden fayda gördükleri bildirilmiştir.

5. MİTOKONDRİAL YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUKLARINDA LABORATUAR TANI

Yağ asidi oksidasyon bozukluğu ön tanısıyla bir hastayı tetkik ederken tanıda yanılgıya neden olabilecek pek çok potansiyel tuzağın bulunduğunun farkında olunması gerekir. Hastanın klinik olarak stabil ve normoglisemik olduğu dönemde yağ asidi oksidasyonu yolağı aktif olmadığından patolojik ara metabolitlerin birikimi belirgin olmayacaktır. Bu nedenle hastanın metabolik durumuyla ilgili en yararlı bilgileri sağlayabilmek için örneklerin metabolik dekompansasyon döneminde, örneğin acile başvurusu sırasında, alınması uygundur. Örneklerin hasta başvurusundan sonra biyokimyasal olarak stabilize edilmeden önce mümkün olduğunca çabuk alınması gerekmektedir. Hipogliseminin normale döndürülmesiyle anormal ara metabolit düzeyleri de hızla normale dönecektir.

A. LABORATUAR TANI TESTLERİ

A.1. Genel Biyokimyasal Değerlendirme Testleri

İlk olarak atak sırasında hangi dokuların etkilendiği ve nasıl bir yaklaşım yapılması gerektiği konusunda fikir verecek testlerle inceleme başlatılmalıdır. Bu testler;

Kan gazı incelemesi

Plazma ya da serumda:

1. Elektrolitler
2. Glukoz
3. Laktat
4. Amonyak
5. Karaciğer fonksiyon testleri
6. Kreatin kinaz
7. Troponin T ve I

İdrarda:

1. Keton (stikle)

Eğer hastada kardiyak dekompansasyonu düşündüren bir klinik varsa telekardiyogram, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi tetkikleri istenmelidir.

B. METABOLİK HASTALIK TANI TESTLERİ

Rutin laboratuar testleri için örnekler alınırken ikinci basamakta yapılması gereken metabolik hastalık tanı testleri içinde örnek toplanması uygundur. Akılda tutulması gereken bir nokta da infeksiyöz bir etyolojinin olması altta yatan metabolik bir hastalığın varlığını dışlamaz. Aslında FAO bozukluğu olan hastalarda çoğunlukla metabolik dekompansasyona neden olan araya giren enfeksiyonlardır. Bu aşamada yapılması gereken özel laboratuar testleri şunları içermelidir;

Plazma ve serumda:

1. Karnitin (total ve serbest)
2. Asilkarnitinler
3. Serbest yağ asitleri, betahidroksibütirat ve asetoasetat

İdrarda:

1. Organik asitler

Tandem MS tetkikiyle plazma asilkarnitin profillerinin elde edilmeye başlanması FAO bozukluklarının incelenmesinde önemli kolaylıklar sağlamıştır. Bu yöntemle Guthrie kartıyla toplanmış olan kan örneklerinin incelenmesiyle hastada FAO bozuklukları hakkında fikir sahibi olmayı sağlayacak bilgiler elde edilir. Bazı durumlarda sonuçlar özel bir enzimatik bozukluğu işaret etse de tüm enzimatik eksiklikler için bunu söylemek mümkün değildir. Bunun yanında idrar organik asit profilleri de tanıda yol göstericidir. Bazı hastalarda özgül sonuçlar ortaya çıkabildiği gibi (MADD, MCAD, HMG-CoA liyaz eksikliği) özgül olmayan fakat bazı bozukluklara yönlendiren sonuçlarla da karşılaşılabilir. İdrar organik asit değerlendirmesinin normal olması FAO bozukluğu tanısını dışlamaz.

Tablo1. Yağ asidi oksidasyon bozukluklarında laboratuar bulgular[24].

	Plazma				İdrar	
	Karnitin		Asil-karnitin	C_8-C_{18} Serbest yağ asitleri	Organik asit	Asil-glisin
	Co	AC/Co				
MEMBRAN BAĞLI ENZİMLER						
Karnitin transporter bozukluğu	↓	N	↓	N	N	N
CPT I eksikliği	N/↑	N	N	N	N	N
CAT eksikliği	N/↓	↑	+	N	N	N
CPT II eksikliği (neonatal)	N/↓	↑	+	N	N	N
CPT II eksikliği (geç başlangıç)	N/↓	↑	+	N	N	N
VLCAD eksikliği	N/↓	↑	+	+	+ (akut)	N
ETF-QO (GA 2)	N/↓	↑	+	+	+	+
α-MTP eksikliği	N/↓	↑	+ (akut)	+	+ (akut)	N
β-MTP eksikliği	N/↓	↑	+ (akut)	+	+ (akut)	N
MİTOKONDRİ MATRİKS ENZİMLERİ						
MCAD eksikliği	N/↓	↑	+	+	+ (akut)	+
SCAD eksikliği	N/↓	↑	+	N	+ (akut)	+
α-ETF eksikliği (GA 2)	N/↓	↑	+	+	+	+
β-ETF eksikliği (GA 2)	N/↓	↑	+	+	+	+
HMG-KoA sentaz eksikliği	N	N	N	N	N	N
HMG-KoA liyaz eksikliği	N	N	N	N	+	N

CPT I, karnitin palmitoiltransferaz I; CPT II, karnitin palmitoiltransferaz II; VLCAD, uzun zincirli asil-KoA dehidrojenaz; ETF-QO, elektrontransfer flavoprotein ubikuinon-oksidoredüktaz; GA-2, glutarik asidüri tip 2; MTP, üç işlevli protein; MCAD, orta zincirli asil-KoA dehidrojenaz; SCAD, kısa zincirli asil-KoA dehidrojenaz; HMG-KoA, 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzimA; Co, serbest karnitin; AC, esterkarnitin; + anormal bulgular diagnostik açıdan önemlidir; + (akut), akut metabolik dekompansasyonda yol gösterici bulgular

C. ENZİM ANALİZİ

Mitokondrial FAO bozukluklarına neden olan neredeyse tüm enzim eksikliklerini gösterecek testler mevcuttur. Bu testlerle ilgili ilk ve en iyi gösterilmiş olan sıkıntı, en azından enzim eksikliği olan hücrelerde, farklı enzimlerin örtüşen zincir uzunluğu özgüllüğü olmasıdır. SCAD eksikliği için yapılan in vitro testler buna örnek teşkil eder. Enzim eksikliği olan hücrelerde bütiril-KoA dehidrojenaz (SCAD'ın optimum substratıdır) aktivitesinin bir kısmı MCAD tarafından sağlanır. Bu durumda SCAD eksikliği tanısını sağlamak için MCAD'ın sağladığı bütiril-CoA dehidrojenaz aktivitesi ortadan kaldırılmalıdır[65]. İkinci bir sorun ise peroksizomal FAO yolağıdır. Peroksizomlarda, en azından uzun zincirli yağ asitleri için, mitokondrial FAO yolağıyla benzer pek çok reaksiyonu olan özel bir yağ asidi oksidasyon yolağı vardır. Bu nedenle mitokondrial FAO bozukluğu olsa da peroksizomlarda FAO devam edebilmektedir.

D. MOLEKÜLER GENETİK ANALİZ

Yağ asidi oksidasyon bozuklukları arasında bazı hastalıklara yol açan mutasyonlar tanımlanmıştır. Mutasyon analizlerinin farklı biyolojik örneklerden yapılabilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Tam kandan ya da yenidoğan tarama kağıtlarıyla elde edilmiş olan kan örneklerinden mutasyon taraması yapılabilir. Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle (PCR) genomik ya da cDNA kullanılarak MCAD, LCHAD, CPT II hastalarında sık rastlanan mutasyonlar tanısal amaçlı çalışılabilmektedir. MCAD'da A985G, LCHAD'da G1528C, CPT II'de C439T mutasyonları bu özellikleri taşımaktadır. LCHAD eksikliği olan fetusların annelerinde HELLP ve AFLP sendromları görülebildiği için bu sendromların klinik değerlendirmesi sırasında hem maternal hem de paternal DNA'da LCHAD gen mutasyonu araştırılmalıdır. CPT II gen mutasyonu sıklıkla homozigot formda yahut daha çok miyopatiyle seyreden erişkin başlangıçlı hastalıkta tek mutant alel şeklinde görülür. Bu nedenle geç başlangıçlı miyopati için hastalar tetkik edilirken CPT II eksikliği açısından da değerlendirilmelidir. Belirli FAO bozukluklarında prognoz genotiple yakından ilişkilidir.

6. MİTOKONDRİAL YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUKLARINDA TEDAVİ

Yağ asidi oksidasyonunun ne düzeyde yapılacağı esas olarak yağ dokusunda ki lipoliz oranıyla belirlenir. Uzun süreli açlığın engellenmesi ve araya giren enfeksiyonlar sırasında acil tedavi rejimlerinin uygulanması yağ asidi oksidasyonunun azalmasını sağlar. Kalp kası ve iskelet kasında tokluk halinde bile enerji kaynağı olarak uzun zincirli yağ asitlerini kullanır. Bunu en aza indirebilmek için düşük miktarda uzun zincirli yağ asitleri içeren diyetler uygulanır. FAO bozukluğundan şüphe edildiğinde en önemli hedef dokularda lipolizi engelleyebilmek için yeterli enerjiyi sağlayack glukozu temin edebilmektir. Uzun zincirli yağ asidi oksidasyonu bozukluğu olan yenidoğanlarda yeterli kalori alımını sağlamak için yüksek karbonhidratlı diyetler tek başına yeterli olmaz. Bu problemi aşabilmek için beslenmede yağdan sağlanan enerjinin büyük bir oranı orta zincirli trigliseridlerden (MCT) sağlanır.

Mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozuklukları arasında tedaviyle neredeyse tamamen normal yağ asidi oksidasyonu sağlanan tek hastalık karnitin transporter bozukluğudur. Diğer yağ asidi oksidasyon bozukluklarının tedavilerinde ana ilkeler şunlardır:

1. Diyette uzun zincirli yağ asitlerinin oranı azaltılırken esansiyel yağ asidi desteği yapılarak eksikliği gelişmesi engellenmelidir.

2. Düzenli aralıklarla karbonhidrat formunda kalori alımı sağlanarak hem hipoglisemi gelişmesi hem de depolardan uzun zincirli yağ asidi mobilizasyonu engellenmelidir. Bunu sağlamak için gece boyunca nazogastrik sonda ile devamlı beslenme ya da yatmadan önce mısır nişastası desteğiyle beslenme yöntemleri kullanılabilir.

3. Orta zincirli yağ asidi oksidasyonunda sorun olmayan hastalıklarda besinlerle alınan kalorilerin bir kısmı MCT ile verilir.

Diyetlerde MCT kullanılmasının önerilmesinin nedeni 8, 10 ve 12 karbonlu yağ asitlerinin mitokondriye karnitin döngüsünden bağımsız olarak girebildiğinin kabul edilmesidir. MCT kullanılmasının bir diğer avantajı ise karaciğerde 4 karbonlu keton cisimlerine dönüştürülmesidir. Bu keton cisimleri başta beyin olmak üzere diğer dokulara taşınarak karbonhidrat dışı önemli bir enerji kaynağı olarak görev alırlar. Ayrıca LCHAD eksikliği olan fibroblastlarla yapılan çalışmalarda tek başına yüksek karbonhidratlı diyete göre beraberinde MCT kullanmanın anormal metabolitlerde daha fazla azalma sağladığı saptanmıştır[66]. Sık karbonhidrat öğünlerine destek olarak tüm kalorinin yaklaşık % 20-30'u kadar MCT kullanılır. Bu tedavi yaklaşımı uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluğu olan pek çok hastada klinik iyileşmeye katkı sağlamıştır.

Ek olarak hastalara oral L-karnitin desteği verilerek hem toksik metabolitlerin uzaklaştırılması kolaylaştırılır hem de karnitin eksikliği engellenmiş olur. Karnitin tedavisi asil-KoA birikimini engellediği gibi mitokondrideki KoA havuzunun da tekrardan oluşmasına katkıda bulunur. Fakat bu tedavilere rağmen hastalarda kardiyak fonksiyon bozuklukları, miyopatiler ve periferal nöropati gibi problemler devam edebilmektedir. Uzun zincirli asil-KoA eksikliklerinde aritmojenik etkisi olan uzun zincirli asilkarnitin esterlerinin birikimine neden olabileceği için karnitin desteği tartışma konusudur. MADD hastalarının riboflavin tedavisine olumlu yanıt verebildiği bildirilmiştir. LCHAD eksikliğinde oral DHA desteği verilmesi olumlu klinik sonuçlar sağlamaktadır.

Uzun süreli diyet tedavisinde amaç yağ asitlerinin enerji kaynağı olarak kullanılmasını gerektirecek kadar uzun açlık dönemlerini engellemektir. MCAD ve CPT I eksikliği gibi hastalıklarda ya da enzim aktivitesinin bir miktar korunmuş olduğu durumlarda bunu sağlamak daha kolaydır. Fakat yağ asidi oksidasyon bozukluklarının ağır formlarında, çok az miktarda lipolizin bile asilkarnitinlerin birikimine neden olduğu hastalarda, gece nazogastrik sondadan sürekli besleme sağlanarak açlığın tamamen engellenmesi hedeflenmelidir.

7. MATERYAL VE METOD

A. OLGULAR

İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından kabul edilen (2010/1077-367 dosya numaralı) bu çalışmada hasta grubu İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından takip edilen olgular arasından seçilmiştir. Olgulardan çalışma öncesi bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

1996-2011 yılları arasında İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nden izlenen, genişletilmiş yenidoğan tarama testinde patoloji veya klinik bulgularla başvuran, tandem mass spektrometre ile plazma asilkarnitin profilleri, idrar organik asit profilleri patolojik bulunarak, yağ asidi oksidasyonu basamaklarında görev alan enzim düzeyleri ve/veya mutasyon analizleri yapılarak mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanısı koyulmuş olan hastalar çalışma grubunu oluşturmuştur. Yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanısıyla takip edilen 68 hasta kardiyak bulgular açısından değerlendirilmiştir. Olgular tanılarına göre gruplanarak 7 alt grupta (karnitin transporter bozukluğu, MCAD eksikliği, VLCAD eksikliği, CPT I eksikliği, MAD eksikliği, LCHAD ve MTP eksikliği, SCAD eksikliği) değerlendirilmiştir.

Mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanısı almış olgularda kalp kası yapısı ve fonksiyonları ile kardiyak ileti sistemi ekokardiyografi, 12 derivasyonlu elektrokardiyogram ve 24 saatlik ritm holter tetkikleriyle değerlendirilmiştir.

B. METOD

Bu çalışmada olgu gruplarında kardiyomiyopati ve aritmi sıklığı araştırılmıştır. Ekokardiyografik incelemeyle hastaların kalp kası kasılabilirlik fonksiyonu ve septum ile ventrikül duvar kalınlıkları incelenmiş; 12 derivasyonlu elektrokardiyogramda kardiyak elektriksel aktivite değerlendirilmiş; 24 saat holter EKG tetkikiyle de kardiyak elektriksel aktivite gün boyu kaydedilerek aritmi varlığı araştırılmıştır. İşlemler İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı-Kardiyoloji Bilim Dalı Laboratuarı ile İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuarında gerçekleştirilmiştir.

B.1. ON İKİ DERİVASYON ELEKTROKARDİYOGRAM

Tüm hastalara 20 dakikalık istirahat sonrasında 10 mm/mV amplitüdünde, 25 mm/s hızında 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekildi. Tüm EKG ler kalp hızı, PR mesafesi, QRS aksı, QRS genişliği açısından değerlendirildi.

Tablo 2. Yaşla değişen normal QRS aksının ortalama değerleri ve aralıkları

YAŞ	ORTALAMA (ARALIK)
1 hafta- 1 ay	+ 110° (+ 30° ile + 180°)
1-3 ay	+ 70 (+ 10° ile + 125°)
3 ay -3 yaş	+ 60 (+ 10° ile + 110°)
3 yaştan büyük	+ 60 (+ 20° ile + 120°)
Yetişkin	+ 50 (- 30° ile + 105°)

Tablo 3. PR aralığı; yaş ve hıza göre normal (normalin üst sınırı) değerleri

KALP HIZI	0-1 AY	1-6 AY	6AY-1 YAŞ	1-3 YAŞ	3-8 YAŞ	8-12 YAŞ	12-16 YAŞ	YETİŞKİN
<60						0.16(0.18)	0.16(0.19)	0.17(0.21)
60-80					0.15(0.17)	0.15(0.17)	0.15(0.18)	0.16(0.21)
80-100	0.10(0.12)				0.14(0.16)	0.15(0.16)	0.15(0.17)	0.15(0.20)
100-120	0.10(0.12)			(0.15)	0.13(0.16)	0.14(0.15)	0.15(0.16)	0.15(0.19)
120-140	0.10(0.11)	0.11(0.14)	0.11(0.14)	0.12(0.14)	0.13(0.15)	0.14(0.15)		0.15(0.18)
140-160	0.09(0.11)	0.10(0.13)	0.10(0.13)	0.11(0.14)	0.12(0.14)			(0.17)
160-180	0.10(0.11)	0.10(0.12)	0.10(0.12)	0.10(0.12)				
>180	0.09	0.09(0.11)	0.10(0.11)					

Tablo 4. Yaşa göre değişen QRS süresi: ortalama (normalin üst sınırı)

	0-1 ay	1-6 ay	6ay-1yaş	1-3 yaş	3-8 yaş	8-12yaş	12-16yaş	yetişkin
saniye	0.05	0.055	0.055	0.055	0.06	0.06	0.07	0.08
	(0.07)	(0.075)	(0.075)	(0.075)	(0.075)	(0.085)	(0.085)	(0.10)

B.2. EKOKARDİYOGRAFİ

Tüm olguların M-mode ve iki boyutlu ekokardiyografik incelemeleri, General Electric Vivid 3 Expert marka renkli Doppler ekokardiyografi aleti ile, hastanın yaşına göre probe kullanılarak, sırtüstü veya hafif sol lateral dekübitus pozisyonunda yapıldı.

İki boyutlu ekokardiyografi ve M mod ekokardiyografi bölgesel kontraktil anormallikler, sistolik ve diastolik çap ve volümler, ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu değerlendirildi.
M-mode ekokardiyogramda;
LVDd(cm): Sol ventrikül enddiyastolik çapı
IVSd(cm): İnterventriküler septum diyastolik çapı
FS(%): Kısalma fraksiyonu
EF(%): Ejeksiyon fraksiyonu değerlendirildi.

Tablo 5. M-mod ekokardiyografide normal değerler[67].

Ağırlık (kg)	3	5	8	10	15	20	25	30	40	50	60	70
VYA (m^2)	0,24	0,34	0,45	0,52	0,68	0,82	0,94	1,06	1,27	1,47	1,65	1,82
IVS (mm)	4,5	4,5	5	5,5	6	7	7	7,5	8,5	8,5	9	9,5
	(3,5-5)	(4-5,5)	(4,5-6)	(4,5-6,5)	(5-7)	(5,5-8,5)	(5,5-9)	(6-9)	(6,5-10)	(7-10)	(8-10,5)	(7,5-11)
LVDD (mm)	21	25	28	29	33	35	37	39	42	44	46	48
	(18-23)	(22-27)	(24-31)	(25-32)	(29-36)	(31-39)	(33-41)	(34-43)	(37-47)	(39-49)	(41-51)	(42-53)

kg, kilogram; VYA, vücut yüzey alanı; m^2, metrekare; IVS, interventriküler septum; mm, milimetre; LVDD, sol ventrikül diastolik çap

B.3. 24 SAAT HOLTER EKG

Tüm olguların 24 saatlik elektrokardiyografik incelemesi Schiller marka ritim holter aletiyle yapıldı.

B.4. TANDEM MASS SPEKTROMETRİ

Yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanısıyla izlenen 68 hasta değerlendirildi. Hastaların ilk tanı kriteri yağ asidi oksidasyon bozukluğu ile uyumlu patolojik tandem MS değerleri olmasıydı. Olgular tanılarına göre gruğlanarak 7 alt grupta (karnitin transporter bozukluğu, MCAD eksikliği, VLCAD eksikliği, CPT I eksikliği, MAD eksikliği, LCHAD ve MTP eksikliği, SCAD eksikliği) değerlendirildi. Karnitin transporter bozukluğu tanısı ile izlenen hastaların ilk tanı kriteri tandem MS'de serbest karnitinin <10 mikroM/L ve asilkarnitinlerin <5 mikroM/L olması idi. Orta zincirli asil-KoA dehidrogenaz eksikliği tanısıyla izlenen hastalarda ilk tanı kriteri tandem MS'de C6 >0,44 mikroM/L, C8 >0,42 mikroM/L ve C10 >0,47 mikroM/L olması idi. VLCAD eksikliği grubu için ilk tanı kriteri tandem MS'de asilkarnitin profilinde C14:1 >0,43 mikroM/L veya C14 >0,76 mikroM/L olması idi. CPT I eksikliği tanısıyla izlenen hastaların hepsinde ilk tanı kriteri tandem MS'de serbest karnitin >90 mikroM/L, C16 <1,7 mikroM/L ve C18 <0,6 mikroM/L olması, C0/C16+C18 değerinin >70 olmasıydı. Multipl asil-KoA dehidrojenaz eksikliği tanısıyla izlenen 22 aileden 27 hasta değerlendirildi. Hastaların hepsinde ilk tanı kriteri tandem MS'de C4'ten C18'e asilkarnitinlerde yükseklik olması idi. LCHAD eksikliği tanısıyla izlenen 2 hasta ve üç işlevli protein (MTP) eksikliği tanısıyla izlenen 1 hasta değerlendirildi. Hastaların 1'i erkek, 2'i kadındı. Hastalarda ilk tanı kriteri tandem MS'de C14OH >0,12 mikroM/L ve/veya C16:1OH >0,22 mikroM/L, C16OH >0,20 mikroM/L ve C18:1OH >0,12 mikroM/L olmasıydı. SCAD ekskliği tanısı için ilk tanı kriteri tandem MS'te C4 >1.57 mikroM/L olmasıydı.

8. BULGULAR

A. OLGULAR

Yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanısıyla takip edilen 68 hasta kardiyak bulgular açısından değerlendirilmiştir. Kardiyovasküler sisteme ait bulgular 17 hastada belirlendi. Bunlar içerisinde 14 hastada kardiyomiyopati, 3 hastada ise elektriksel iletim sistemine ait anormalliklere rastlandı. Bu grupta yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanısıyla izlenen 33 kadın 35 erkek, yaş ortalamaları 5.95±8.30 yıl (6.00; 0.08 – 41.00) olan 68 olgu bulunmaktadır. Yenidoğan döneminde doğumsal metabolik hastalık taramasıyla 13 olguya tanı koyulmuştu. Toplamda 25 vaka presemtomatik dönemde tanı almıştı. Olgular tanılarına göre gruplanarak 7 alt grupta (karnitin transporter bozukluğu, MCAD eksikliği, VLCAD eksikliği, CPT I eksikliği, MAD eksikliği, LCHAD ve MTP eksikliği, SCAD eksikliği) değerlendirildi.

A.1. KARNİTİN TRANSPORTER BOZUKLUĞU

Karnitin transporter bozukluğu tanısıyla izlenen 14 hasta değerlendirildi. Hastaların 7'si erkek, 7'si kadındı. Hastaların hepsinde ilk tanı kriteri tandem MS'de serbest karnitinin <10 mikroM/L ve asilkarnitinlerin <5 mikroM/L olması idi. Hastalarda biyokimyasal tanı sonrası OCTN2 geninde moleküler analiz ile tanılar doğrulanmıştı. Ortalama başvuru yaşı 5.66±10.66 yaş (medyan: 2.46; dağılım: 0.17 – 41.00) idi. Hastaneye başvuru nedeni dört hastada kardiyovasküler sistem patolojisine bağlı bulgulardı. Semptomatik başvuran diğer hastalarda Reye benzeri akut atak 4 olguda, konvülziyon 1 olguda ve psikomotor gelişim geriliği bir olguda başvuru nedeniydi. Dört hasta indeks olgu nedeniyle yapılan aile taraması sonucu asemptomatik dönemde tanı alırken, bunlardan biri tanı aldığında erişkin yaştaydı. İzlem süresince 8 hastada kardiyak bulgular (% 57,2) gözlemlendi. Bu sekiz hastanın tümünde kardiyomiyopati belirlendi. Hastaların hiç birinde aritmi saptanmadı. Kardiyomiyopatisi olan olguların 2'si erkek 6'sı kadındı. İki olguda izole dilate kardiyomiyopati, dört olguda izole hipertrofik kardiyomiyopati saptanırken 2 olguda hipertrofik kardiyomiyopatiye dilate kardiyomiyopatinin eşlik ettiği belirlendi. Tablo 6'da bu gruptaki hastaların başvuru yaşları, başvuru bulguları, izlem süreleri, kardiyak bulguları, akrabalık durumları, ortalama karnitin tedavisi dozu, tedaviye yanıtları ve yanıt süresi özetlenmiştir.

Tablo 6. Karnitin transporter bozukluğu hastalarında bulgular

Olgu no.	Cinsiyet	Başvuru yaşı	Anne baba akrabalığı	Başvuru bulgusu	Kardiyak bulgu	İzlem süresi	OKD (mg/kg/gün)	Tedaviyle kardiyak patolojide düzelme
1. ŞvD	K	3 yaş 2 ay	1.derece kuzen	Akut atak, "Reye benzeri"	Hipertrofik KMP	6 yıl	200	İyileşme var,tam düzelme yok**
2.ŞyD	K	3 ay	1.derece kuzen	Semptom yok (Kardeş hikayesi)	Hipertrofik KMP	6 yıl	250	Tam düzelme
3.MP	K	12 yaş	Yok	Kalp yetmezliği	Dilate+ Hipertrofik KMP	2 yıl	75	Tam* düzelme
4.ByO	K	5 yaş	Yok	Kalp yetmezliği	Dilate KMP	9 yıl	120	İyileşme var,tam düzelme yok**
5.BrO	K	2 ay	Yok	Semptom yok (Kardeş hikayesi)	Yok	5 yıl	110	
6.EKD	E	9 ay	Aynı köy	Kalp yetmezliği	Dilate + Hipertrofik KMP	3 yıl	225	Tam düzelme
7.YÇ	E	3 ay	1.derece kuzen	Konvülziyon	Hipertrofik KMP	6 yıl	185	Tam düzelme
8.ME	E	3 yaş	Yok	PSMG	Yok	4 yıl	125	
9.MA	E	8 ay	Yakın köylerden	Akut atak, "Reye benzeri"	Yok	3 yıl	225	
10.NA	K	5 yaş	2.derece kuzen	Kalp yetmezliği	Dilate KMP	6 yıl	175	Tam düzelme
11.AY	E	21 ay	Yok	Akut atak, "Reye benzeri"	Hipertrofik KMP	6 yıl	300	Tam düzelme
12.HA	E	11 ay	1.derece kuzen	Akut atak, "Reye benzeri"	Yok		200	
13.FA	E	5 yaş	1.derece kuzen	Semptom yok	Yok		135	
14.HaA	E	41 yaş	Yok	Semptom yok (aile taraması)	Yok		Tedaviyi kabul etmedi	

OKD, ortalama karnitin dozu; E, erkek; K, kız; KMP, kardiyomiyopati; PSMG, psikososyalmotor gerilik

* Birinci yılda tedaviye yanıt alındıktan sonra tedaviye ara verilmiş, semptomları olunca tekrar tedavi başlanmış

** Düzenli tedavi alamamış

Tablo 7. Karnitin transporter bozukluğu hastalarında başvuru ve tedavi sonrası Co ve AC değerleri

Olgu no	Başvuru		Tedavi sonrası		İOA	Moleküler tanı
	Co (µM/L)	AC (µM/L)	Co (µM/L)	AC (µM/L)		
1. ŞvD	0,58	0,6	9,6	3,27	Özellik yok	Gly152Arg (c.454G>C)/ Gly152Arg (c.454G>C)
2. ŞyD	0,58	0,59	9,04	3,09	Özellik yok	Gly152Arg (c.454G>C)/ Gly152Arg (c.454G>C)
3. MP	0,55	1,27	19,3	6,15	Özellik yok	H48P(fs)..88X (c.142-143delCA)/ H48P(fs)..88X (c.142-143delCA)
4. ByO	5,67	6,2	21,3	5,93	Özellik yok	Leu363Pro (c.1088T>C)/ Leu363Pro (c.1088T>C)
5. BrO	1,89	0,66	19,4	4,01	Özellik yok	Leu363Pro (c.1088T>C)/ Leu363Pro (c.1088T>C)
6. EKD	4,0	2,4	20,2	5,11	Özellik yok	Cys236Arg (c.706T>C)/ Cys236Arg (c.706T>C)
7. YÇ	2,87	1,45	25,4	4,17	Özellik yok	Leu363Pro (c.1088T>C)/ Leu363Pro (c.1088T>C)
8. ME	1,01	1,49	13,7	2,71	Özellik yok	Arg83Leu (c.248G>T) / Arg169Pro (c.506G>C)
9. MA	1,86	0,75	30,6	3,65	Adipik ve suberik asit	Gly152Arg (c.454G>C)/ Gly152Arg (c.454G>C)
10. NA	1,8	1,36	27,4	5,1	Özellik yok	Leu363Pro (c.1088T>C)/ Leu363Pro (c.1088T>C)
11. AY	2,97	1,48	18,7	4,3	3-OH metil glutarik asit	Gly152Arg (c.454G>C)/ Arg169Pro (c.506G >C)
12. HA			20	2,8		R471H/R471H
13. FA	3		43	11,2		R471H/R471H
14. HaA	2					R471H/R471H

Co, serbest karnitin; AC, asilkarnitin; İOA, idrar organik asit; OH, hidroksi

Tablo 8. Karnitin transporter bozukluğu hastalarında kardiyovasküler sistem değerlendirmesi

Olgu no	EKG	HOLTER	EKO
1. ŞvD	PBY	PBY	Hipertrofik KMP
2. ŞyD	PBY	PBY	Hipertrofik KMP
3. MP	PBY	PBY	Dilate+Hipertrofik KMP
4. ByO	PBY	PBY	Dilate KMP
5. BrO	PBY	PBY	Yok
6. EKD	PBY		Dilate +Hipertrofik KMP
7. YÇ	PBY	PBY	Hipertrofik KMP
8. ME	PBY	PBY	Yok
9. MA	PBY	PBY	Yok
10. NA	PBY	PBY	Dilate KMP
11. AY	PBY	PBY	Hipertrofik KMP
12. HA	PBY		Yok
13. FA	PBY		Yok
14. HaA	PBY		Yok

EKG, elektrokardiyografi; EKO, ekokardiyografi; PBY, patolojik bulgu yok

Hastaların tablolarda verilen bilgi dışında kalan bulguları aşağıdadır;

Olgu 1 (ŞvD); önerilen tedaviye uyumsuzluk nedeniyle aralıklı olarak karnitin kullanmadığı dönemlerde yorgunluk, halsizlik şikayetleri tarif ediyor. Bu dönemlerde kanda serbest karnitin ve asilkarnitin düzeylerinde düşük saptanıyor. Tedaviye rağmen kardiyomiyopatisi düzelmeyen tek hastamız.

Olgu 2 (ŞyD); kardeş hikayesi (olgu 1) nedeniyle yapılan aile taramasıyla tanı. Kardeşi gibi tedaviye uyumun tam olmaması nedeniyle karnitin kullanmadığı dönemlerde yorgunluk ve halsizlik şikayetleri olmuş. Karnitin tedavisini aksattığı dönemlerde Co ve AC düzeylerinde düşüklük gözlendi.

Olgu 3 (MP); 14 aylıkken kalp yetmezliği nedeniyle ve 6 aylıkken akut gastroenterit nedeniyle vefat eden iki kardeş öyküsü bulunuyor. Sekiz aylık dış merkeze başvurusunda yapılan ekokardiyografik incelemede dilate kardiyomiyopati saptanmış. Olgunun izleminde dilate kardiyomiyopatiyle beraber hipertrofik kardiyomiyopati geliştiği gözlendi.

Olgu 4 (ByO); dilate kardiyomiyopati nedeniyle 8 aylık iken dış merkezde karnitin tedavisi başlanan hasta 2006 yılından bu güne izlemimizde. Başvuru sırasında serbest karnitin ve asilkarnitin değerlerinin düşük olduğu, kullandığı karnitin dozunun yeterli olmadığı ve dilate kardiyomiyopatisinin devam ettiği saptanmıştı. Tedaviyle serbest karnitin ve asilkarnitin değerleri istenilen sınırlara geldiğinde izlemde kardiyomiyopatisinin düzelmekle beraber sol ventrikül çapının üst sınırda olduğu gözlendi.

Olgu 5 (BrO); kardeşte tanı (olgu 4) nedeniyle tanı. İki aylık tanı ve düzenli tedavi sayesinde 5 yıllık izlemde asemptomatik.

Olgu 6 (EKD); kalp yetmezliği nedeniyle 9 aylık başvuruda dilate ve hipertrofik kardiyomiyopati saptanan hastanın tedavi ile serbest karnitin ve asilkarnitin değerlerinin istenen düzeylere geldiği ve kardiyak patolojilerinin tedavinin 15. ayındaki kontrol ekokardiyografisinde tam olarak düzeldiği gözlendi.

Olgu 7 (YÇ); 8 yaşında ağır psiko-sosyal-motor gerilik, global gelişim geriliği, generalize kas hipotonisi, epilepsi ve hipertrofik kardiyomiyopati tanılarıyla kliniğimize yönlendirilmişti. İlk olarak 3 aylıkken afebril konvülziyon geçirme hikayesi olan hasta 6 yaşına kadar fenobarbital, vigabatrin ve B_6 vitamini kullanmış. Sekiz yaşındayken tekrar konvülziyon geçirmesi sonrası yapılan tetkikleri sonrasında serbest ve asilkarnitin değerleri çok düşük bulunan hasta tarafımıza yönlendirilmişti. On bir yaşında iken yapılan kranial MR incelemesinde ak madde kaybına sekonder korpus kallozumda incelme saptanmış, lateral ventriküllerde genişleme izlenmişti. Karnitin tedavisine başlanmasıyla hipertrofik kardiyomiyopati bulguları düzeldi. Karnitin transporter bozukluğu grubunda nörolojik bulgusu olan iki hastadan biriydi.

Olgu 8 (ME); süt çocukluğu döneminden beri nöromotor gelişim geriliği ve otizm tanısıyla izleniyordu. Çok düşük serbest karnitin ve asilkarnitin değerlerine rağmen kardiyak tutulumu yoktu. Kullandığı karnitin miktarı ile erişilen serbest karnitin ve asilkarnitin değerlerine göre kullandığı karnitin dozunun arttırılması planlandı.

Olgu 9 (MA); yirmi beş günlük iken başlayan ve aralıklı tekrar eden kusma, halsizlik şikayetleri olan hasta 8 aylık Reye benzeri akut atak ile başvurduğunda serbest karnitin ve asilkarnitin değerleri düşüktü. İzleminde kardiyak patoloji saptanmadı.

Olgu 10 (NA); 5 yaşında dış merkeze başvurusunda yapılan ekokardiyografik değerlendirmede dilate kardiyomiyopati saptanması sonrası antikonjestif tedavi ile beraber karnitin tedavisi başlanmış. Tedavisinin birinci yılında kardiyak bulguları gerileyen hastanın karnitin desteği kesilmiş. Fakat 2 ay sonrasında yapılan ekokardiyografik incelemede dilate kardiyomiyopatiyle uyumlu bulgular saptanınca karnitin tedavisine tekrar başlanmış ve

bulguların hızla düzeldiği görülmüş. Olgu ileri tetkik ve tedavisi için kliniğimize yönlendirilmişti. Kliniğimize başvurusunda 40 mg/kg/gün karnitin desteği almasına rağmen tandem MS değerlendirmesinde serbest karnitin ve asilkarnitin düşüklüğü saptandı ve karnitin dozu 170 mg/kg/gün düzeyine kadar arttırıldı. Kliniğimizde takibinin 6. ayında, karnitin tedavisi başlanmasının toplamda 5. yılında kardiyomiyopati bulgularının tamamen düzeldiği saptandı. İki buçuk yaşında kusma sonrası yatağında ölü bulunan kardeşi olduğu öğrenildi.

Olgu 11 (AY); 21 aylık iken başvurusunda solunum sıkıntısı ve respiratuar asidozu olması nedeniyle mekanik ventilasyon gereksinimi olmuş. İlk değerlendirmesi sırasında ekokardiyografik incelemede hipertrofik kardiyomiyopatisi saptandı. Reye benzeri akut atakla başvurup hipertrofik kardiyomiyopati saptanan iki hastadan biriydi.

Olgu 12 (HA); plazma membranı karnitin taşıyıcısı karnitin alımı < 0,1 (normal: 1,1±0,4) saptandı. Karnitin alımının çok düşük saptanması ve OCTN2 geninde moleküler analiz ile tanısı doğrulanan hastaydı. Reye benzeri akut atak nedeniyle tanı konan hastanın 11 aylık izlem süresince kardiyak patoloji saptanmadı.

Olgu 13 (FA); 5 yaşındayken kardeş hikayesi (olgu 12) nedeniyle yapılan aile taraması sırasında asemptomatik iken tanı alan olgu. Plazma membranı karnitin taşıyıcısı karnitin alımı < 0,1 (normal: 1,1±0,4) saptandı. Karnitin alımının çok düşük saptanması ve OCTN2 geninde mutasyon analiziyle tanısı doğrulanan hastaydı. İzlemi sırasında kardiyak patoloji saptanmadı.

Olgu 14 (HaA); olgu 12 ve 13'ün 41 yaşındaki babalarında düşük serbest karnitin değeri ve OCTN2 geninde moleküler analizle tanı kondu. Ağır egzersiz yapmasına rağmen hiç şikayeti olmadığı ifade ediliyordu. Erişkin dönemde asemptomatik kalan ilk vaka olarak bildirilmiştir[68]. Hasta herhangi bir rahatsızlığı olmadığı için tedaviyi kabul etmedi.

A.2. ORTA ZİNCİRLİ ASİL-KoA DEHİDROJENAZ (MCAD) EKSİKLİĞİ

MCAD eksikliği tanısıyla izlenen 10 hasta değerlendirildi. Hastaların 3'ü erkek, 7'si kadındı. Hastaların hepsinde ilk tanı kriteri tandem MS'de C6 >0,44 mikroM/L, C8 >0,42 mikroM/L ve C10 >0,47 mikroM/L olması idi. Biyokimyasal tanı sonrası 8 hastada moleküler analiz ile, 1 hastada enzimatik analiz ile tanılar doğrulanmıştı. Ortalama başvuru yaşı 0.48±1.24 yaş (medyan: 0.08; dağılım: 0.08 – 4.00) idi. Sekiz hasta genişletilmiş yenidoğan taraması ile asemptomatik dönemde tanı alırken, 1 hasta kardeş hikayesi nedeniyle yapılan tarama sonrası, 1 hasta da kardeş hikayesi olması nedeniyle antenatal moleküler tanı almıştı. Tüm hastalarda izlem boyunca büyüme gelişme psikomotor gelişim normal idi. Olgu 1'de saptanan aritmi haricinde hastalarda kardiyak değerlendirmede patolojik bulgu saptanmadı. Takipleri süresince 4 hastaya karnitin düşüklüğü nedeniyle karnitin tedavisi başlanmıştı. İzlem süresince 1 hastada kardiyak ritim bozukluğu (% 10) gözlemlendi. Bir hastanın 24 saat holter EKG tetkikinde multifokal ventriküler erken vurular saptandı. Ekokardiyografik değerlendirmede patoloji saptanmadı. Tablo 9 ve 10'da bu gruptaki hastaların başvuru bulguları, izlem süreleri, akrabalık durumları, kardiyak bulguları, karnitin tedavisi başlanma yaşı ve ortalama karnitin tedavisi dozu özetlenmiştir.

Tablo 9. MCAD eksikliği tanılı hastalarda bulgular

Olgu no.	Cinsiyet	Başvuru Yaşı	Başvuru şekli	Anne baba akrabalığı	Moleküler/ Enzimatik tanı
1.EC	K	1 ay	YD tarama	Yok	K304E/ R324X
2.EU	K	15 gün	YD tarama	Aynı köy	R6C/ R6C
3.NU	K	4 yaş	Kardeş hikayesi	Aynı köy	Yapılmadı
4.DÖ	K	1 ay	YD tarama	1,5 derece kuzen	Enzimatik Tanı
5.BÇ	K	1 ay	YD tarama	Yok	R28C heterozigot
6.ZAG	E	1 ay	YD tarama	Yok	E43K/ c.107_113dup7
7.NG	K	1 gün	Antenatal tanı + YD tarama	Yok	E43K/ c.107_113dup7
8.MB	K	1 ay	YD tarama	1.derece kuzen	K119X/ K119X
9.BAB	E	1 ay	YD tarama	Yok	Trp82LeufsX23 (244insT)/ Ala113Pro (337G>C)
10.AK	K	1 ay	YD tarama	Yok	G242R/ G242R

YD, yenidoğan; K, kız; E, erkek

Tablo 10. MCAD eksikliği tanılı hastalarda bulgular-2

Olgu no.	Aritmi	İzlem süresi	Karnitin tedavisi (başlanma yaşı)	Ortalama karnitin dozu (mg/kg/gün)
1.EC	Var*	4 yıl 6 ay	Var (4 ay)	80
2.EU	Yok	4 yıl	Yok	
3.NU	Yok	4 yıl	Yok	
4.DÖ	Yok	2 yıl	Var (15 ay)	50
5.BÇ	Yok	5 yıl	Yok	
6.ZAG	Yok	5 yıl	Yok	
7.NG	Yok	20 ay	Yok	
8.MB	Yok	5 yıl	Var (4 yaş)	75
9.BAB	Yok	6 ay	Var (7 ay)	50
10.AK	Yok	5 yıl	Yok	

*24 saat holter EKG değerlendirmesinde multifokal ventriküler erken vurular saptandı

Tablo 11. MCAD eksikliği tanılı hastalarda başvuru ve izlemde Co, C6, C8, C10 düzeyleri

Olgu no.	Başvuru				İzlem				İOA
	Co (10-90 µM/L)	C6 (<0,44 µM/L)	C8 (<0,42 µM/L)	C10 (<0,47 µM/L)	Co (10-90 µM/L)	C6 (<0,44 µM/L)	C8 (<0,42 µM/L)	C10 (<0,47 µM/L)	
1.EC	20,6	1	6,71	0,64	20,7	0,2	0,48	0,1	MMA (6µmol/mol kr)
2.EU	18,1	0,32	0,91	0,36	29,2	0,17	0,56	0,25	ÖY
3.NU	25,4	0,17	1,36	0,6	17,9	0,26	0,72	0,34	ÖY
4.DÖ	49,8	0,62	7,52	0,74	36,3	0,2	0,77	0,09	Suberik asit
5.BÇ	20,4	0,81	0,85	0,72	19,9	0,22	0,18	0,14	ÖY
6.ZAG	29,3	0,25	0,44	0,58	37	0,25	0,43	0,58	ÖY
7.NG	53,6	0,07	0,17	0,1	38,2	0,19	0,19	0,17	ÖY
8.MB	32,5	0,35	13,9	1,18	37,9	0,43	0,34	0,11	ÖY
9.BAB	10,2	0,81	5,15	0,31	17	0,36	2,08	0,46	ÖY
10.AK	16,2	1,07	3,55	0,49	25,4	0,48	2,25	0,45	Adipik asit Suberik asit

Co, serbest karnitin; İOA, idrar organik asit; MMA, metilmalonik asit; ÖY,özellik yok

Tablolarda verilen bilgi dışında kalan bulguları aşağıdadır;

Olgu 1 (EC); bir dönem karnitin tedavisini kendi isteğine bağlı olarak kesmiş, bu asilkarnitin profiline Co düzeyinde düşüklük olarak yansımıştı. İzleminde idrarda metilmalonik asit atılımı tespit edildi. Vitamin B_{12} düzeyi düşük saptanan hastaya İM vitamin B_{12} tedavisi uygulandı. İzlemi sırasında aritmi saptanan tek vakaydı.

Olgu 2 (EU); yenidoğan taramasıyla tanı konulan izlemde asempemptomatik olguydu.

Olgu 3 (NU); kardeş hikayesi (olgu 2) ve patolojik asilkarnitin profili olması nedeniyle MCAD eksikliği tanısıyla poliklinik takibine alınmıştı.

Olgu 4 (DÖ); enfeksiyon hastalıkları ve aşı sonrası dönemde Co düzeyi düşen, asilkarnitin düzeylerinde artış olan hastanın takibinin ilk yılı içinde karnitin desteğine ihtiyacı olmadı. Olgunun MCAD enzim düzeyi 0,12 nmol/ mg/ min (0,63-1,63) saptandı.

Olgu 5 (BÇ); yenidoğan taramayla MCAD eksikliği düşünülen, moleküler tanıda R26C için heterozigot olan, izlemde asemptomatik olguydu. Takibi boyunca Co düzeylerinde dönem dönem düşüklük olmasına rağmen karnitin desteği almadı.

Olgu 6 (ZAG); C8 düzeyi üst sınıra çok yakın olmasına rağmen istenen DNA analizinde ACADM geni için E43K mutasyonu ve c.107_113dup7 mutasyonu bileşik heterozigot saptandı. Hasta tanı aldıktan sonra prenatal tanı yapılarak mutasyon saptanıp MCAD eksikliği tanısı almış olan kız kardeşi var. Aşı sonrası dönemde Co düzeyinin azaldığı saptandı. Karnitin desteği yapılmadan izlendi.

Olgu 7 (NG); MCAD eksikliği tanısıyla izlenen ZAG'in prenatal dönemde tanı almış doğum sonrası asemptomtik izlenen olgu.

Olgu 8 (MB); vaka grubunda ilk tanıda en yüksek C8 değeriyle prezente olan moleküler tanılı, 4 yaştan sonra karnitin desteği önerilen olguydu.

Olgu 9 (BAB); YD tarama ile tanılı, asemptomatik olgunun izleminin 7. ayında düşük Co nedeniyle karnitin tedavisi başlandı.

Olgu 10 (AK); hastanın annesinin bir kardeşi doğum sonrası vefat etmiş. Poliklinik takibinde konuşma geriliği olduğu ifade edilen hastanın 2011 yılında yapılan Denver testi sonucunda nöromotor gelişiminin yaşıyla uyumlu olduğu saptandı.

A.3. UZUN ZİNCİRLİ ASİL-KoA DEHİDROJENAZ (VLCAD) EKSİKLİĞİ

VLCAD eksikliği grubu içinde 6'sı erkek, 2'si kadın 8 hasta değerlendirildi. Hastaların hepsinde ilk tanı kriteri tandem MS'de asilkarnitin profilinde C14:1 >0,43 mikroM/L veya C14 >0,76 mikroM/L olması idi. Beş hastanın biyokimyasal tanı sonrası enzimatik analiz ile tanıları doğrulanmıştı. Ortalama başvuru yaşı 9.16±8.14 yaş (medyan: 11.00; dağılım: 0.08 – 20.00) idi. İki hasta genişletilmiş yenidoğan taramasıyla tanı alırken, 1 hasta yenidoğan döneminde ortaya çıkan semptomlar sonrası tanı almıştı. Hastaneye başvuru nedeni dört hastada musküloskeletal sistem patolojisine bağlı bulgulardı. Hastalarda nörolojik bulgu saptanmadı. Bir hasta indeks olgu nedeniyle yapılan aile taraması sonucu asemptomatik dönemde tanı almıştı. İzlem süresince 2 hastada kardiyak patoloji (% 25) gözlemlendi. Bir hastada hipertrofik kardiyomiyopati saptanırken, bir hastada ise tip 2 atriyoventriküler blok tespit edildi. Bir hastanın 24 saat holter EKG değerlendirmesinde ise 1 adet ventriküler erken vuru saptandı. İzlem süresince 3 hasta tekrarlayan rabdomiyoliz atakları nedeniyle hastaneye başvurdu. Tablo 12'de bu gruptaki hastaların başvuru yaşları, başvuru bulguları, EMG bulguları, kas biopsisi bulguları, rabdomiyoliz gelişimi, akrabalık durumları, kardiyak bulguları, ortalama karnitin tedavisi dozu ve izlem süreleri özetlenmiştir.

Tablo 12. VLCAD eksikliği tanılı hastalarda bulgular

Hasta	Cinsiyet	Anne baba akrabalığı	İlk bulgu yaşı	Başvuru nedeni	Rabdomiyoliz atakları	Hemodiyaliz	YBÜ yatışı
1.SP	E	Var	YD dönemi	YD tarama	Yok	Yok	Yok
2.AD	E	Yok	17 yaş	Kas ağrısı, rabdomiyoliz	Yok	Var	Yok
3.AŞ	E	Yok	13 yaş	Kas ağrısı, güçsüzlük, rabdomiyoliz	Var	Var	Yok
4.MŞ	E	Yok	Yok	Asemptomatik (kardeş hikayesi)	Yok	Yok	Yok
5.MC	E	Var	11 yaş	Kas ağrısı, güçsüzlük	Var	Var	Var
6.ST	K	Var	YD dönemi	Hipoglisemik konvülziyon	Yok	Yok	Yok
7.SA	E	Yok	11 yaş	Kas ağrısı, güçsüzlük	Var	Yok	Yok
8.HY	K	Var	YD dönemi	YD tarama	Yok	Yok	Yok

K, kız; E, erkek; YD, yenidoğan; YBÜ, yoğun bakım ünitesi

Tablo 13. VLCAD eksikliği tanılı hastalarda bulgular

Olgu no	EMG	Kas biopsisi	Kardiyak patoloji (EKG, Holter, EKO)	Karnitin eksikliği	Karnitin tedavisi başlangıç yaşı (OKD-mg/kg/gün)	İzlem süresi
1.SP			Yok	+	1 ay (55)	7 yıl
2.AD	Yaygın miyojen tutulum	Lipit depo miyopatisi	Yok	+	25 yaş (15)	1 yıl
3.AŞ		Lipit depo miyopatisi	Yok	+	22 yaş (30)	3 yıl
4.MŞ			Yok	-		3 yıl
5.MC		Lipit depo miyopatisi	Sol ventrikül duvarında trabekülasyon, ventriküler nonkompaktion, tip 2 AV blok	+	18 yaş (40)	4 yıl
6.ST			Sol ventrikül hipertrofisi	+	1 ay (85)	2 yıl
7.SA	Yaygın miyojen tutulum	Normal	Yok	-		2,5 yıl
8.HY			Yok	+	22 ay	5 yıl

EMG, elektromiyelografi; EKG, elektrokardiyografi; EKO, ekokardiyografi; OKD, ortalama karnitin dozu; AV blok, atriyoventriküler blok; + ,izlemde karnitin eksikliği gelişti; -,izlemde karnitin eksikliği gelişmedi

Tablo 14. VLCAD eksikliği tanılı hastalarda başvuru ve izlemde Co, C14:1 ve C14 değerleri

Olgu no	Başvuru			İzlem		
	Co (10-90 µM/L)	C14:1 (<0,43 µM/L)	C14 (<0,76 µM/L)	Co (10-90 µM/L)	C14:1 (<0,43 µM/L)	C14 (<0,76 µM/L)
1.SP	9,27	1,59	3,08	22,7	2,73	0,59
2.AD	11,8	3,70	0,94	23,8	2,48	0,78
3.AŞ	14,9	0,75	0,3	28,7	1,59	0,62
4.MŞ	18,1	1,71	0,61	24,6	1,34	0,44
5.MC	21,9	0,59	0,88	38,8	0,23	0,24
6.ST	11,8	1,13	0,9	22,3	0,31	0,17
7.SA	16,9	2,24	1,47	31,1	0,89	0,42
8.HY	32,1	1,92	1,29	23,8	2,2	1,23

Co, serbest karnitin

Hastaların tablolarda verilen bilgileri dışında kalan bulguları aşağıdadır;

Olgu 1 (SP); genişletilmiş yenidoğan taramasında patolojik asilkarnitin değerleri saptanması sonrası tanı alan, 7 yıldır asemptomatik izlenen erkek hasta. Karnitin ve MCT içeren özel diyet tedavisi kullanıyor.

Olgu 2 (AD); 17 yaşında uzun süren açlık sonrası kas ağrısı şikayeti olan ve rabdomiyoliz gelişen erkek hasta akut böbrek yetmezliği tablosunda hastaneye başvurmuş, hemodiyaliz ihtiyacı olmuş. Hastanın akut atakta kreatinin kinaz (CK) düzeyinin yükseldiği akut ataklar haricinde CK düzeyinin normal sınırlar içinde seyrettiği görüldü. MCT içeren özel diyet tedavisi alıyor.

Olgu 3 (AŞ); 18 yaşında akut böbrek yetmezliği tablosunda hastaneye başvuran hasta hemodiyaliz tedavisi almış. Lenfositlerde palmitat oksidayonu 0,55 ± 0,02 nmol/mg/dk- normalin % 7'si (7,53 ± 2,18) saptandı. Takiplerinde en yüksek CK değeri 20000 U/L olarak görülen hastanın atak dışı dönemlerde de CK düzeyinin normalin üst sınırında seyrettiği belirlendi.

Olgu 4 (MŞ); kardeş hikayesi (olgu 3) ve patolojik asilkarnitin profiliyle tanı. Fiziksel aktivite sonrası ağrı dışında şikayeti bulunmayan hastanın rabdomiyolizi olmadı. Tedavisiz izlenen hastanın en yüksek CK değeri 8100 U/L bulundu. Lenfositlerde palmitat oksidayonu 0,54 ± 0,01 nmol/mg/dk- normalin % 7'si (7,53 ± 2,18) saptandı.

Olgu 5 (MC); on dokuz yaşında geçirdiği pnömoni sırasında solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olan hastanın bu dönemde rabdomiyolizi olduğu gözlemlenmişti. Akut gastroenterit sonrası 11 aylıkken vefat eden kardeş öyküsü mevcut. Poliklinik takibi süresince ataklar dışında CK değerleri normal değerler arasında seyretti. İdrar organik asit analizinde dikarboksilik asit atılımı saptandı. Ekokardiyografik değerlendirmesinde sol ventrikül nonkompaktion ve trabeküle patolojisi olan 2 hastadan biriydi.

Olgu 6 (ST); yenidoğan döneminde ekokardiyografik incelenmesinde patolojik bulgu olmayan hastanın takibindeki kontrol ekokardiyografik değerlendirmesinde sol ventrikül hipertrofisi lehine bulgular saptanmıştı. Lenfosit palmitoil-CoA oksidayonu 0,00 ± 0,00 nmol/mg dk- normalin % 0'ı (7,53 ± 2,18) olarak saptandı. Takibi boyunca CK değerleri normal sınırlar içinde seyretti. Kriterlere uygun diyet ve karnitin tedavisine rağmen bir yaşında yapılan ekokardiyografik değerlendirmesinde hipertrofik kardiyomiyopatiyle uyumlu bulguları devam etmekteydi.

Olgu 7 (SA); çocukluk çağından beri açlık sırasında ve fiziksel aktiviteyle kas ağrısı ile yorgunluk şikayetinin belirginleştiği, bu dönemlerde tekrarlayan rabdomiyoliz atakları olduğu ifade ediliyor. VLCAD enzimi düzeyi 1,2 nmol/dk.mg (4,1 ± 1,4) saptandı. En yüksek CK düzeyi 7200 U/L olan hastanın şikayeti olmadığı dönemlerde de CK düzeyinin normal sınırların üzerinde olduğu gösterildi. Diyet tedavisi alan hastanın karnitin eksikliği gelişmedi.

Olgu 8 (HY); şikayeti olmayan hastanın annesinin süt çocukluğu döneminde nedeni anlaşılamadan vefat eden 3 kardeşi var. Hastanın VLCAD enzim düzeyi 0,08 ± 0,03 mU/mg (normalin % 1'i) olarak bulundu. Başlangıçta idrar organik asit değerlendirmesinde adipik asit, suberik asit ve sebasik asit atılımı saptanan hastanın takiplerinde idrarda organik asitlerde özellik saptanmadı.

A.4. KARNİTİN PALMİTOİL TRANSFERAZ TİP I (CPT I) EKSİKLİĞİ

CPT I eksikliği tanısıyla izlenen 5 hasta değerlendirildi. Hastaların 3'ü erkek, 2'si kadındı. Hastaların hepsinde ilk tanı kriteri tandem MS'de serbest karnitin >90 mikroM/L, C16 <1,7 mikroM/L ve C18 <0,6 mikroM/L olması, C0/C16+C18 değerinin >70 olmasıydı. Biyokimyasal tanı sonrası bir hastanın karnitin palmitoil-KoA transferaz I enzim aktivitesinin düşük olduğu gösterilerek tanı doğrulanmıştı. Ortalama başvuru yaşı 3.88±2.27 yaş (medyan: 3.50; dağılım: 0.92 – 7.00) idi. Hastaneye başvuru nedeni beş hastada da nöromotor sistem patolojisine bağlı bulgulardı. Dört hastanın hastaneye başvurusu sırasında karaciğer disfonksiyonu bulguları vardı. Hastaların ilk bulgu yaşı 11 ay ile 7 yaş arasında değişmekteydi. İzlem süresince 1 hastada kardiyomiyopati gözlemlendi. Tablo 15'te bu gruptaki hastaların başvuru bulguları, ilk bulgu yaşları, akrabalık durumları, izlem süreleri ve kardiyak bulguları özetlenmiştir.

Tablo 15. CPT I eksikliği tanılı hastalarda bulgular.

Olgu no.	Cinsiyet	Başvuru bulgusu	İlk bulgu yaşı	Anne baba akrabalığı	İzlem süresi	Kardiyak tutulum (EKG, Holter, EKO)
1.OK	E	Akut bilinç değişikliği, "Reye benzeri"	7 yaş	1. derece kuzen	11 yıl	Yok
2.TÖ	K	Konvülziyon	3 yaş	1,5 derece kuzen	7 yıl	Asimetrik ventriküler septal hipertrofi
3.AÖ	E	Konvülziyon	3,5 yaş	1. derece kuzen	2 yıl	Yok
4.HÇ	K	Akut bilinç değişikliği "Reye benzeri"	5 yaş	1. derece kuzen	1 yıl	Yok
5.MAÇ	E	Akut bilinç değişikliği, "Reye benzeri"	11 ay	1. derece kuzen	7 yıl	Yok

EKG, elektrokardiyografi; EKO, ekokardiyografi; E, erkek; K, kız

Tablo 16. CPT I eksikliği hastalarında başvuruda Co, C16, C18 değerleri, Co/C16+C18 oranı ve idrar organik asit değerlendirmesi

Olgu no.	Başvuru				İOA
	Co (10-90)*	C16 (<7,85)*	C18 (<3,2)*	Co/C16+C18	
1.OK	263	0,1	0,16	1011	ÖY
2.TÖ	230	0,08	0,06	1642	ÖY
3.AÖ	310	0,07	0,06	2384	ÖY
4.HÇ	147	0,04	0,03	2100	3-OH butirik asit
5.MAÇ	110	0,05	0,03	1375	Adipik asit, suberik asit, sebarik asit

İOA, idrar organik asit; Co, serbest karnitin; ÖY, özellik yok

* µmol/L

Tablolarda verilen bilgi dışında kalan bulguları aşağıdadır;

Olgu 1 (OK); ilk olarak 7 yaşında akut gastroenterit geçirdiği sırada bilinç değişikliği ve Reye benzeri tablo ile hastaneye başvuran ve yoğun bakım ihtiyacı olan, takibinde intrakraniyal kanama geçiren ve akut atak sonrası uzun süre hepatik disfonksiyonu devam eden hasta. İNR uzunluğu nedeniyle K vitamini tedavisine devam ediliyor. İdrar organik asit analizinde patolojik özellik saptanmadı. CPT I enzim aktivitesi 0,06 nmol/dk.mg (normal: 1,03 ± 0,19) saptandı. Yağdan kısıtlı diyet ve MCT ile klinik bulgularda düzelme saptandı.

Olgu 2 (TÖ); konvülziyonla başvuran hastanın nöromotor gelişimi yaşına uygundu ancak kraniyal MR incelemesinde parietooksipital lobta gliozis saptandı. Diyet ve MCT tedavisi alıyor.

Olgu 3 (AÖ); konvülziyonla başvuran hastanın nöromotor gelişim testlerinde nöromotor gelişiminin yaşıtlarına göre hafif geri olduğu gözlendi. Kraniyal MR incelemesinde bilateral periventriküler beyaz cevheri tutan simetrik lezyonların metabolik dejeneratif hastalığa bağlı olabileceği düşünüldü.

Olgu 4 (HÇ); ensefalopati tablosunda hastaneye başvuran hastanın kraniyal BT değerlendirmesinde ödem saptanmıştı. İzlemde nöromotor gelişim testiyle normal gelişimi yakaladığı görüldü. Diyet ve MCT tedavisi alıyor.

Olgu 5 (MAÇ); nörolojik gelişiminin Denver Gelişimsel Tarama Testi II ile değerlendirilmesi normal bulundu. Başvurusunda saptanan karaciğer disfonksiyonu bulgularının izlemde normale döndüğü gözlendi.

A.5. MULTİPL ASİL-KoA DEHİDROJENAZ (MAD) EKSİKLİĞİ

Multipl asil-KoA dehidrojenaz eksikliği tanısıyla izlenen 22 aileden 27 hasta değerlendirildi. Hastaların 14'ü erkek, 13'ü kadındı. Hastaların hepsinde ilk tanı kriteri tandem MS'de C4'ten C18'e asilkarnitinlerde yükseklik olması idi. Beş hastada biyokimyasal tanı sonrası ETFDH geninde moleküler analiz ile, bir hastada ise enzimatik analiz ile tanılar doğrulanmıştı. Ortalama başvuru yaşı 8.41±8.63 yaş (medyan: 6.00; dağılım: 0.08 – 31.00) idi. Başvuran hastaların 1'inin hastalığın yenidoğan döneminde doğumsal anomalilerle beraber olan fenotip olduğu, 8'sinin yenidoğan döneminde doğumsal anomalilerin eşlik etmediği fenotipe uyduğu, 18 olgunun ise hafif ya da geç başlangıçlı formun özelliklerini gösterdiği gözlemlendi. Semptomatik başvuran on bir hastada musküloskeletal sistem patolojisine bağlı şikayetler vardı. Musküloskeletal sistem bulguları olan hastalardan birinde işitme kaybı saptandı. Hastaneye başvuran diğer hastalarda Reye benzeri akut atak 4 olguda, yenidoğan döneminde hipoglisemi 2 hastada başvuru nedeniydi. Beş hasta indeks olgu nedeniyle yapılan aile taraması sonucu, bir hasta ise genişletilmiş yenidoğan taraması ile asemptomatik dönemde tanı aldı. Üç hastada nörolojik sistem bulguları başvuru sebebi iken akut atakla gelen 1 olguda ve kardeş hikayesi ile tanı alan 2 hastada psiko-sosyal-motor gerilik saptandı. İzlem süresince 4 hastada kardiyak bulgular gözlemlendi. Ekokardiyografik incelemede 3 hastanın bulguları vardı. İki hastada sol ventrikül hipertrofisi belirlenirken 1 olguda MVP ve mitral yetmezlik saptandı. Bir olguda bazıları abberan iletimli supraventriküler erken vurular saptandı. EMG yapılan sekiz hastanın beşinde yaygın miyojen tutulum saptanırken kas biopsisi yapılan on hastanın da biopsisi lipit depo miyopatisiyle uyumlu idi. Geç başlangıçlı ve kas tutulumlu hastaların biri hariç tümünde karnitin ve riboflavin tedavisiyle şikayetlerin tamamen düzeldiği belirtildi. Erken yaşta ve nörolojik bulgusu olan hastalarda tedaviyle bulgularda gerileme olduğu belirlendi. Tablo 17 ve 18'de bu gruptaki hastaların başvuru yaşları, başvuru bulguları, akrabalık durumları, idrar organik asit analizleri, moleküler/enzimatik analizleri, EMG ve kas biopsisi sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 17. Multipl asil-KoA dehidrojenaz eksikliği hastalarında bulgular

Olgu no.	Cinsiyet	Başvuru bulgusu	İlk bulgu yaşı	Anne baba akrabalığı	İOA
1.GHÖ	K	Kas güçsüzlüğü, yorgunluk	15 yaş	1. derece kuzen	DKA
2. SK	E	Kas güçsüzlüğü, yorgunluk	4 yaş	1. derece kuzen	ÖY
3. SE	E	Akut atak, PSMG	5 ay	1. derece kuzen	DKA
4. TE	K	Kardeş hikayesi, PSMG	7 yaş	1. derece kuzen	EMA
5.ME	K	Kardeş hikayesi, PSMG	12 yaş	1. derece kuzen	ÖY
6. SB	E	Kas güçsüzlüğü, yorgunluk	15 yaş	1. derece kuzen	ÖY
7. İB	K	Kardeş hikayesi	6 yaş	1. derece kuzen	ÖY
8. ZB	K	Kardeş hikayesi	2 yaş	1. derece kuzen	ÖY
9. CG	E	Kas güçsüzlüğü, yorgunluk	22 yaş	Yok	GA, AA ve 2-OH GA
10. BÇ	K	Kas güçsüzlüğü, yorgunluk	14 yaş	1. derece kuzen	GA ve 2-OH GA
11. BY	E	Hipoglisemi	YD	Yok	GA ve 2-OH GA
12. DY	K	Kas güçsüzlüğü, yorgunluk	16 yaş	1. derece kuzen	ÖY
13. EK	K	Kas güçsüzlüğü, yorgunluk, işitme kaybı	16 yaş	1. derece kuzen	EMA, AA, 2-OH GA
14. EB	E	Akut atak	2 yaş	1. derece kuzen	DKA
15. EA	E	YD tarama (kaybedilen 2 kardeş)	1 ay	1. derece kuzen	EMA, AA, 2-OH GA
16. FA	E	Yürüyememe, kazanılmış fonksiyon kaybı	3 yaş	Yok	DKA
17.AM	K	Konvülziyon	7 yaş	Yok	ÖY
18.RED	E	PSMG, hipotonisite	2 ay	1. derece kuzen	EMA
19. BA	K	Çabuk yorulma	20 yaş	Yok	ÖY
20. MT	K	YD tarama	1 ay	Yok	EMA, AA
21. ZK	E	Kas güçsüzlüğü, yorgunluk	19 yaş	2. derece kuzen	ÖY
22. BG	K	Akut atak	1 ay	1. derece kuzen	EMA, AA
23. BA	E	Akut atak	1 ay	Yok	DKA
24. AT	K	Halsizlik, yorgunluk	31 yaş	1. derece kuzen	ÖY
25. SŞ	E	Güçsüzlük	2 yaş	Aynı köy	EMA, GA
26. MŞ	E	Kardeş hikayesi	13 yaş	Aynı köy	ÖY
27.DA	E	Kusma, hipoglisemi, metabolik asidoz,	2 günlük	1.derece kuzen	EMA, GA

DKA, dikarboksilik asidüri; ÖY, özellik yok; PSMG, psiko-sosyal-motor gerilik; YD, yenidoğan; EMA, etil malonik asit; GA, glutarik asit; AA, adipik asit; 2-OH GA, 2-hidroksi glutarik asit;

Tablo 18. Multipl asil-KoA dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda EMG, kas biopsisi ve moleküler analiz bulguları

Olgu no	EMG	Kas biopsisi	Moleküler/ Enzimatik analiz
1.GHÖ	Yaygın miyojen tutulum		L377P (c.1130T>C)/L377P (c.1130T>C)
2. SK	Yaygın miyojen tutulum	Lipit depo miyopatisi	L377P (c.1130T>C)/L377P (c.1130T>C)
3. SE			L377P (c.1130T>C)/L377P (c.1130T>C)
6. SB	Özellik yok	Lipit depo miyopatisi	L377P (c.1130T>C)/L377P (c.1130T>C)
10. BÇ	Yaygın miyojen tutulum	Lipit depo miyopatisi	
12. DY	Yaygın miyojen tutulum	Lipit depo miyopatisi	
13. EK		Lipit depo miyopatisi	
16. FA	Özellik yok		
18.RED	Özellik yok	Lipit depo miyopatisi	Mutasyon saptanmadı
19. BA		Lipit depo miyopatisi	
21. ZK		Lipit depo miyopatisi	
23. BA			G381R (c.1141G>C)/G381R (c.1141G>C)
24. AT	Yaygın miyojen tutulum	Lipit depo miyopatisi	
25. SŞ		Lipit depo miyopatisi	
27. DK			Palmitat yükleme testi; Palmitoil karnitin (C16) 11 nmol/96 saat.mg protein (0-6)

EMG, elektromiyelografi

Tablo 19. Multipl asil-KoA dehidrogenaz eksikliği hastalarında başvuruda serbest karnitin ve asilkarnitin değerleri

Olgu no.	Co (10-90)*	C4 (<1,29)*	C5 (<0,80)*	C6 (<0,59)*	C8 (<0,42)*	C10 (<0,47)*	Glut (<0,26)*	C12 (<0,8)*	C14:2 (<0,11)*	C14:1 (<0,43)*	C14 (<0,77)*	C16 (<7,85)*	C18 (<1,8)*
1.GHÖ	19,4	0,66	0,57	0,21	0,58	1,07	0,14	1,21	0,73	0,26	0,42	1,43	0,38
2. SK	35,3	0,66	0,66	0,3	0,86	1,39	0,25	1,77	0,45	1,19	1,26	3,99	3,27
3. SE	22,6	0,53	0,32	0,15	0,68	1,17	0,07	0,67	0,13	0,69	1,62	4,66	2,35
4. TE	27,0	0,28	0,24	0,23	1,34	2,32	0,08	0,86	0,21	0,49	0,37	1,19	1,08
5.ME	33,4	0,61	0,33	0,14	0,44	1,11	0,16	0,6	0,22	0,40	0,18	1,61	1,18
6. SB	45,9	0,66	0,21	0,50	1,91	3,32	0,15	1,99	0,2	0,32	0,23	1,38	0,81
7. İB	29,7	0,84	0,39	0,6	1,07	1,92	0,1	1,01	0,4	0,62	0,53	0,60	0,70
8. ZB	21,4	0,14	0,21	0,16	0,54	0,81	0,08	0,44	0,28	0,27	0,28	0,84	0,53
9. CG	25,2	0,37	0,81	0,10	0,30	0,45	0,13	0,98	0,16	0,54	0,84	3,17	2,49
10. BÇ	25,5	0,15	0,30	0,26	1,11	2,19	0,15	1,13	0,13	0,34	0,47	1,75	1,05
11. BY	36,5	0,8	1,36	0,52	1,30	0,96	0,10	1,76	0,09	1,0	2,08	5,86	1,82
12. DY	13,2	0,21	0,16	0,09	0,62	0,7	0,15	0,96	0,12	0,53	0,23	1,4	1,19
13. EK	18,2	0,88	0,52	0,18	0,75	2,18	0,11	1,9	0,26	0,49	0,53	1,19	1,19
14. EB	9,84	0,89	0,50	0,27	0,87	1,71	0,08	0,5	0,04	0,16	0,21	0,40	0,37
15. EA	8,15	0,71	0,53	0,14	0,51	0,60	0,14	0,4	0,05	0,26	0,42	1,43	0,38
16. FA	22,8	0,63	0,29	0,39	1,63	1,81	0,14	0,95	0,26	0,76	0,47	1,94	2,05
17.AM	32	0,34	0,09	0,09	0,69	1,3	0,08	0,2	0,08	0,11	0,08	0,36	0,38
18.RED	18,7	3,49	1,07	0,49	0,57	0,74	0,12	0,82	0,08	0,28	0,61	1,82	1,3
19. BA	8,74	0,56	0,17	0,13	0,85	1,3	0,17	0,6	0,8	0,13	0,14	0,98	0,48
20. MT	36,6	0,83	0,21	0,2	0,45	0,72	0,08	0,58	0,15	0,24	0,48	1,38	1,65
21. ZK	20,2	0,6	0,43	0,12	0,65	1,14	0,09	1,58	0,25	0,85	0,58	1,83	1,53
22. BG	11,3	0,25	0,11	0,15	1,08	1,85	0,03	0,39	0,15	0,33	0,21	0,82	0,4
23. BA	13,6	3,25	1,22	0,63	0,48	0,78	0,58	0,81	0,25	0,56	0,8	1,3	1,07
24. AT	34,1	0,29	0,35	0,38	1,15	1,64	0,08	0,54	0,18	0,4	0,3	1,11	0,89
25. SŞ	27,2	0,52	0,33	0,34	1,04	1,96	0,14	0,72	0,1	0,29	0,65	1,1	1,27
26. MŞ	43,8	0,22	0,32	0,16	0,83	1,11	0,06	0,48	0,09	0,25	0,15	1,3	0,82

Co, serbest karnitin

* Birim µmol/L'dir

** olgu 27'nin asilkarnitin profilinin rakamsal değerlerine ulaşılamadı.

Bu grup içinde değerlendirilen hastaların bulguları şu şekilde sıralanabilir;

Olgu 1 (GHÖ); 15 yaşından itibaren egzersiz sırasında çabuk yorulma ve güçsüzlük şikayetleri başlamış. On sekiz yaşında benzer şikayetlerle hastaneye başvurduğunda EMG'de yaygın miyojen tutulum saptanmış moleküler analizle tanısı doğrulanmıştı (tablo 18). Takibinin 1. yılında karnitin eksikliği saptanan hastaya karnitin desteğiyle beraber riboflavin tedavisi başlandı. Bu hastalarda ayrıca koenzim Q10 eksikliği beklendiğinden koenzim Q desteği başlandı. Asilkarnitin profillerinde ön planda C10 yüksekliğiyle beraber sırasıyla C8, C12, C14:2 ve C14:1 düzeylerinin normal değerlerin üstünde olduğu gözlemlendi. Annesininde benzer şikayetleri olduğu öğrenilince annesinin asilkarnitin profili değerlendirmesi MADD paterniyle uyumlu bulundu.

Olgu 2 (SK); asilkarnitin profili incelendiğinde C10 düzeyinin göreceli daha fazla arttığı bunun yanı sıra, C8, C12, C14:2, C14:1 , C14 ve C18 düzeylerinin de patolojik olduğu gözlemlendi. Takibinin 3. ayında, 18 yaşındayken karnitin eksikliği saptanması sonrasında karnitin desteği ve riboflavin tedavisi kullanmaya başladı.

Olgu 3 (SE); 5 aylıkken emmeme, halsizlik şikayetleriyle başvurusunda hipoglisemisi, CK ve transaminaz yüksekliği saptanmıştı. Hastanın takibinde ön planda C10 yüksekliğine eşlik eden C8, C12, C14:2, C14:1 ve C14 artışları olduğu gözlemlendi. Aile taramasında şikayeti olmayan iki kız kardeşinin de benzer şekilde MADD ile uyumlu asilkarnitin profilleri olduğu belirlendi. Riboflavin desteği ve diyet tedavisi düzenlenen hastanın takibinin 8. ayından itibaren karnitin desteği başlandı.

Olgu 4 (TE), olgu 5 (ME); MADD tanılı kardeşleri (olgu 3) ve patolojik asilkarnitin profilleri olan hastalar. Asilkarnitin profillerinde en fazla artışın C10'da olduğu, buna eşlik eden C8, C12 ve C14:2 artışları olduğu gözlemlendi. Her iki olgunun da psiko-motor-sosyal geriliği olduğu gözlemlendi.Olgu 4 riboflavin desteği alırken olgu 5 tedavi almıyor.

Olgu 6 (SB); kas biopsisinin lipit depo miyopatisiyle uyumlu saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Hastanın iki kız kardeşinde de MADD ile uyumlu asilkarnitin profili saptandı. C10 düzeyinin belirgin yüksek olduğu, bunu takiben sırasıyla C8, C12, C14:2, C14:1 ve C14 değerlerinin arttığı belirlendi. Başvurusunda CK yüksekliği saptandı. CK değerleri takibi boyunca yüksek seyretti. Karnitin eksikliği olduğu için kartinin tedavisi ve riboflavin tedavisi alan hastaya koenzim Q desteği önerildi. Tedaviyle birlikte şikayetlerinde azalma gözlemlendi. Göz muayenesinde bilateral görme azlığı tespit edilen hastanın elektroretinografisi normal olup kon distrofisi olarak değerlendirilmiştir. Hastanın benzer göz bulguları olan iki kardeşinin asilkarnitin profilleri normal olarak saptandı. Hastanın ekokardiyografik incelemeleri normal olarak değerlendirildi.

Olgu 7 (İB), olgu 8 (ZB); MADD tanılı kardeşleri (olgu 6) ve patolojik asilkarnitin profilleri ile tanı alan hastalar asemptomatik izleniyor.

Olgu 9 (CG); CK yüksekliği ve kas biopsisinde lipit depo miyopatisi belirlenen hasta tarafımıza yönlendirilmişti. Hastanın tandem MS ile asilkarnitin profili değerlendirmesinde C10, C12, C14:2, C14:1 ve C14 düzeylerinin artmış olduğu görüldü. Riboflavin tedavisi başlanan hastanın şikayetleri azalmıştı.

Olgu 10 (BÇ); kas biopsisinde lipit depo miyopatisiyle uyumlu bulgular saptanması sonrası tarafımıza yönlendirilmişti. Özelikle C10 yüksekliği ön plandaydı ardından C8 ve C12 yüksekliği dikkat çekiciydi. Yirmi dört yaşından itibaren riboflavin ve karnitin tedavisi başlandı. Tedaviyle birlikte şikayetleri tamamen geriledi. Yirmi sekiz yaşından itibaren koenzim Q tedavisine eklendi. Anne babası arasında 1. derece kuzen evliliği olan hastanın 20 yaşından itibaren benzer şikayetleri olan kız kardeşi GÇ hastaneye yatırılarak tetkik edilmiş. İki kez rabdomiyoliz atağı geçirdiği belirtilen GÇ'nin kas biopsisinde lipit depo miyopatisi saptanmış. İlerleyici kas güçşüzlüğü olan GÇ 20 yaşında kaybedilmiş.

Olgu 11 (BY); postnatal ikinci gününde enteral beslenmesine rağmen sebat eden hipoglisemisi olan hastanın tandem MS ile asilkanitin profili MADD ile uyumlu olması nedeniyle tarafımıza yönlendirilmişti. Yenidoğan döneminde kaybedilmiş iki kardeş hikayesi vardı. C10 yüksekliği ön planda olmakla beraber artış sırasına göre C8, C14:1, C12, C6 ve C5 yükseklikleri de göze çarpmaktaydı. İzleminin beşinci ayında riboflavin tedavisi, on beşinci ayında 75 mg/kg/gün karnitin desteği başlandı.

Olgu 12 (DY); semptomatik dönemlerde CK ve transaminaz yüksekliği saptanan hastanın şikayeti olmadığı dönemlerde CK değerlerinin normal sınırlar içinde olduğu görüldü. Asilkarnitin profilinde ön planda C10 yüksekliğini takiben sırasıyla C8, C14:2, C14:1 ve C12 yükseklikleri belirlendi. Takibinin başlangıcından itibaren riboflavin ve karnitin desteği alan hastanın tedaviyle birlikte şikayetleri azaldı.

Olgu 13 (EK); 16 yaşından itibaren çabuk yorulma, kas güçsüzlüğü şikayetleri başlayan hastanın yürüme ve konuşmasında bozukluk şikayetleri belirtiliyor. Asilkarnitin profilinde serbest karnitin eksikliği ile en fazla C10 yüksekliği olduğu gözlenirken bunun yanında yükseklik sırasına göre C12, C8, C14:1, C14:2 ve C5 artışlarının da olduğu belirlendi. İşitme kaybı olan hastanın ailesinde benzer bulgular olan bireylerin olduğu öğrenildi. Bu bireylerin de taranması planlandı.

Olgu 14 (EB); başvurusunda, 22 aylık iken, akut gastroenterit sonrası hipoglisemi ve transaminaz yüksekliği tespit edilmiş, afebril tonik klonik konvülziyon geçirdiği gözlenmiş. Ön planda C10 yüksekliği sırasıyla C8, C12, C14:2, C14:1 ve C14 yükseklikleri saptandı.

Hastanın takibinde ciddi karnitin eksikliği gözlenmesi üzerine hastaya 100 mg/kg/gün karnitin tedavisi başlandı. Hastanın 11 yaşında tedavisine riboflavin desteği eklenmişti.

Olgu 15 (EA); hastanın postnatal ilk haftada kaybedilmiş 2 kardeş öyküsü nedeniyle planlanan genişletilmiş yenidoğan taramasında MADD ile uyumlu patoloji saptanmıştı. Asilkarnitin profillerinde belirgin C10 yüksekliği olmakla birlikte C8 yüksekliği belirlendi. Postnatal ikinci günden itibaren riboflavin ve karnitin tedavisi başlanan hasta semptomsuz izlenmekte.

Olgu 16 (FA); öncesinde şikayeti olmadığı belirtilen hasta 3 yaşında dengesiz yürüme, halsizlik şikayetleriyle başvurmuştu. Kazanılmış fonksiyonlarda kayıp ve hipotonisitesi olduğu belirlenen hastanın CK ve transaminaz yüksekliği saptanıp tandem MS yapılma olanağı olmadığı dönemde glikojen depo tip 3 düşünülmüştü. Bu açıdan enzimatik tanısı normal olan hastanın 9 yaşında yapılan tandem MS'te C10 ve C8 yüksekliğiyle MADD tanısı konularak riboflavin ve karnitin desteği verildi. Hastanın aralıklı olarak tedavisini aksattığı ifade ediliyor. C10 yüksekliğinin yanında artış sırasına göre C8, C14:2, C12, C14 ve C14:1 yükseklikleri görüldü. MADD tanısı alması sonrası yapılan aile taramasında o sırada 3 yaşında olan kız kardeşi ŞA'nın asilkarnitin profilinin MADD ile uyumlu olduğu tespit edildi. Çabuk yorulma şikayeti olan ŞA'nın idrar organik asit profilinde patolojik özellik saptanmadı. Riboflavin ve karnitin desteği alan, MADD diyet tedavisi başlanan hastanın takibinde şikayetlerinde belirgin azalma olduğu bildirildi.

Olgu 17 (AM); asilkarnitin profilinde C10 yüksekliğinin ön planda olduğu eşlik eden C8 artışının da bulunduğu saptandı. Konvülziyon şikayetiyle başvuran olgunun nöromotor gelişimi yaşına uygun bulundu.

Olgu 18 (RED); psikomotor gelişim geriliği ve hipotonisitesi nedeniyle hastaneye başvurmuş. Hasta 4 aylıkken oral alımında azalma nedeniyle sepsis tanısıyla hastaneye yatırılarak tetkik ve tedavi edilmiş. Tandem MS ile asilkarnitin profili ve idrar organik asit analizinde patolojik özellikler saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Takibi boyunca asilkarnitin profillerinde değişkenlik gözlendi. Zaman zaman C4 artışı baskınken bazı dönemlerde ön planda C10 artışına eşlik eden C8 artışları saptandı. Diyet tedavisi düzenlenen hastaya karnitin ve riboflavin desteği başlandı. Üç yaşında tedaviye koenzim Q eklendi. Hastanın diyet tedavisinden belirgin fayda gördüğü belirtiliyor. Nöromotor gelişim testlerinde hafif gerilik dışında nörolojik gelişimi yaşına uygun olarak değerlendirildi.

Olgu 19 (BA); epilepsi nedeniyle takipli hastanın asilkarnitin profilinde ön planda C10 yüksekliğine eşlik eden C8 ve C14:2 yükseklikleri belirlendi. Hastanın riboflavin ve karnitin tedavisi başlanması sonrasında şikayetleri tamamen geriledi.

Olgu 20 (MT); genişletilmiş yenidoğan taramasında asilkarnitin profilinde en fazla artış C10 artışı ile eşlik eden C8 ve C14:2 artışları vardı.

Olgu 21 (ZK); ilk olarak 19 yaşında aşırı yorgunluk, halsizlik şikayeti olan hastanın bu sırada yapılan tetkiklerinde transaminaz ve CK yüksekliği saptanmıştı. Askerlikte efor sonrası şikayetleri tekrar etmişti. Hastanın 2007 yılında benzer şikayetlerinin devam etmesi üzerine CK yüksekliği ve kas biopsisinde lipit depo miyopatisiyle uyumlu bulgular saptanınca tarafımıza yönlendirilmişti. Asilkarnitin profillerinde en fazla artış C10 düzeyinde görülürken buna eşlik eden, sırasıyla, C8, C14:1, C14 ve C14:2 yükseklikleri de vardı. Başvurusunda ekokardiyografik incelemede sol ventrikül hipertrofisiyle uyumlu bulgular saptanan hastaya karnitin, riboflavin ve koenzim Q tedavileri başlandı. Tedavisinin 18. ayında tekrar edilen ekokardiyografik değerlendirmesinde patoloji saptanmadı.

Olgu 22 (BG); doğumdan itibaren kusmaları olan hastanın 10 yaşında halsizlik ve yorgunluk şikayetleri nedeniyle yapılan tetkiklerinde asilkarnitin profilinde ön planda C10 yüksekliği sırasıyla C8 ve C14 yükseklikleri de vardı. Riboflavin tedavisiyle şikayetleri geriledi.

Olgu 23 (BA); postnatal birinci günde emmeme, inleme, kasılma şikayetleriyle başvurduğu hastanede solunum yetmezliği nedeniyle entübe edilerek yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmeye başlanmıştı. Yoğun bakım ünitesinde 5 günlük izlemi boyunca tetkiklerinde hipoketotik hipoglisemisi saptanması üzerine yapılan genişletilmiş yenidoğan taramasında MADD ile uyumlu patolojik asilkarnitin profili saptanmıştı. Hastaya henüz 1 aylık iken karnitin eksikliği saptandığı için 100 mg/kg/gün karnitin tedavisiyle beraber riboflavin desteği de başlandı. MADD eksikliği için diyet tedavisi düzenlendi. Takibi boyunca asilkarnitin profillerinde en fazla C10 düzeyinin yükseldiği gözlenen hastanın bunun yanında sırasıyla C4, C5, C6, C14:1, C14, C12, C14:2 ve C8 düzeylerinin de artığı saptandı. İdrar organik asit değerlendirmesinde etil malonik asit, glutarik asit, adipik asit, 2-OH glutarik asit ve suberik asit atılımları olduğu belirlendi. On beş aylıkken Denver Gelişimsel Tarama Testi II ile nöromotor gelişim değerlendirmesi 12 ay ile uyumlu bulunmuştu. Üç yaşında geçirmekte olduğu enfeksiyon hastalığı sırasında akut atak, Reye benzeri tabloyla başvurmuş, yoğun bakım ihtiyacı olan hasta dış merkeze yönlendirilmişti. Hasta 10 günlük yoğun bakım izlemi sonrasında kardiyopulmoner yetmezlik sonucu vefat etti.

Olgu 24 (AT); 31 yaşından itibaren kas güçsüzlüğü, yorgunluk şikayetleri olan olgunun EMG'sinde yaygın miyojen tutulum, kas biopsisinde ise lipit depo miyopatisi saptanınca tarafımıza yönlendirilmişti. Asilkarnitin profilinde ön planda C10 yüksekliğiyle beraber C8 ve C14:2 yükseklikleri tespit edilmişti. Başvurusunda CK yüksekliği olsa da

izleminde asemptomatik dönemlerde CK normal bulunmuştu. Ekokardiyografik değerlendirmesinde özellik saptanmayan hastanın 24 saat ritim holter incelemesinde bir kısmı abberan yolla iletilmiş çok sayıda supraventriküler erken vuru gösterilmişti. Riboflavin ve karnitin desteği alan olgu tedaviden fayda gördü.

Olgu 25 (SŞ); 2 yaşından itibaren halsizlik şikayeti olan hastanın akut gastroenterit sırasında konvülziyon geçirme hikayesi var. Kas biopsisinde lipit depo miyopatisiyle uyumlu bulgular olunca tarafımıza yönlendirilmişti. Asilkarnitin profilinde en fazla artan ester karnitin C10 olmakla birlikte sırasıyla C8 ve C14:2 artışı belirlenmişti. İdrar organik asit analizinde dikarboksilik asidüri tespit edilen olgu riboflavin tedavisinden fayda gördü.

Olgu 26 (MŞ); kardeş hikayesi (olgu 25) nedeniyle yapılan taramasında ön planda C10 yüksekliğine eşlik eden C8 ve C14:2 artışı saptanıp asemptomatik dönemde tanı aldı. Riboflavin tedavisi alıyor.

Olgu 27 (DK); postnatal ikinci gün kusma şikayeti olduğu için yapılan tetkiklerinde metabolik asidoz, hipoketotik hipoglisemi belirlenen hastanın idrar organik asit değerlendirmesinde etil malonik asit ve glutarik asit atılımı saptanınca MADD tanısıyla kliniğimizde interne edilmişti. Fizik muayenesinde geniş alnı, basık burun kökü, uzun filtrumu, yüksek damağı, hipertelorizmi olduğu gözlenmişti. Yatışı sırasında konjenital hipotiroidisi ve nöromotor retardasyonu olduğu belirlenmişti. Dış merkezde yapılan tandem MS ile asilkarnitin profilinde C4, C5, C6, C10, C12, C16, C16:1 ve C18:1 yükseklikleri saptanmıştı. Bir aylık ekokardiyografi incelemesinde interventriküler septumda hipertrofi belirlenmişti. Üriner sistem USG'sinde her iki böbrek boyutları üst sınırda ve ekojenitelerinin artmış olduğu saptanmıştı. Kranial MR'da hemisferlerde U liflerini etkileyen yaygın ak madde sinyalleri, metabolik hastalık düşündüren değişiklikler tespit edilmişti. Palmitat yükleme testinde palmitoilkarnitin (C16) 11 nmol/96 saat. mg protein (0-6) olarak belirlenerek MADD tanısı doğrulandı. Dört aylık iken kaybedilen olgunun otopsisinde; beyin korteksinde tabakalanma eksik, girusların kaba ve düzensiz olduğu (atrofi belirtisi), kalpte sol ventrikül miyokardında hipertrofi, karaciğerde mikro-makro veziküler yağlanma ve böbreklerde parsiyel displazi saptanmıştı. Bu bilgiler kullanılarak annenin 2. gebeliğinde antenatal tanı için yapılan enzimatik değerlendirmede fetusun hasta olmadığı saptandı.

6. UZUN ZİNCİRLİ 3-HİDROKSİASİL KoA DEHİDROJENAZ (LCHAD) ve ÜÇ İŞLEVLİ PROTEİN (MTP) EKSİKLİĞİ

LCHAD eksikliği tanısıyla izlenen 2 hasta ve üç işlevli protein (MTP) eksikliği tanısıyla izlenen 1 hasta değerlendirildi. Hastaların 1'i erkek, 2'i kadındı. Hastalarda ilk tanı kriteri tandem MS'de C14OH >0,12 mikroM/L ve/veya C16:1OH >0,22 mikroM/L, C16OH >0,20 mikroM/L ve C18:1OH >0,12 mikroM/L olmasıydı. Biyokimyasal tanı sonrası iki hastada enzimatik analiz ile bir hastada moleküler analiz ile tanı doğrulanmıştı. Ortalama başvuru yaşı 0.17±0.14 yaş (medyan: 0.08; dağılım: 0.08 – 0.33) idi. Başvuru nedeni 1 hastada nörolojik sistem bulguları, 1 hastada akut atak bulguları iken diğer 1 hastada ise metabolik asidoz, solunum sıkıntısı, kalp yetmezliği ve renal disfonksiyon saptanmıştı. İzlem süresince 2 hastada kardiyomiyopati gözlemlendi. Tablo 20'de bu gruptaki hastaların başvuru bulguları, ilk bulgu yaşları, akrabalık durumları ve idrar organik asit bulguları özetlenmiştir.

Tablo 20. LCHAD eksikliği hastalarında bulgular

Olgu no.	Cinsiyet	Başvuru bulgusu	İlk bulgu yaşı	Anne baba akrabalığı	İOA
1. Aİ	K	Akut atak	4 ay	Yok	DKA
2. DŞ	E	YD tarama Hipotonisite	YD dönemi	1. derece kuzen	ÖY
3. BG	K	Metabolik asidoz, solunum sıkıntısı kalp yetmezliği	YD dönemi	1. derece kuzen	Yok*

İOA, idrar organik asit; DKA dikarboksilik asidüri; YD, yenidoğan; ÖY, özellik yok

* Anürik olan hastadan örnek toplanamadı

Tablo 22. LCHAD eksikliği hastalarında C14OH, C16:1OH, C16OH ve C18:1OH değerleri

Olgu no.	C14OH <0,12µmol/L	C16:1OH <0,11 µmol/L	C16OH <0,20 µmol/L	C18:1OH <0,12 µmol/L
1. Aİ	0,28	0,34	0,67	1,18
2. DŞ	0,35	0,2	0,9	0,3
3. BG	0,34	0,82	0,4	0,65

Bu grup içinde değerlendirilen hastaların bulguları şu şekilde sıralanabilir;

Olgu 1 (Aİ); 4 aylıkken sürekli uyku halinde olma, huzursuzluk, kusma şikayetleri olan hastanın 9 aylıkken şikayetlerinin tekrarlaması, karaciğer disfoknsiyonu saptanması üzerine metabolik tetkiklerde asilkarnitin profili LCHAD eksikliğiyle uyumlu saptanmıştı. Başvurusunda hipotonisitesi ve psikososyomotor geriliği olduğu gözlemlendi. Hastanın LCHAD enzim aktivitesi 6 nmol/dk.mg protein (34-114) saptanarak tanısı doğrulandı. Takiplerinde 16 aylıkken yapılan ekokardiyografik değerlendirmesinde dilate kardiyomiyopatiyle uyumlu bulgular olması üzerine hastaneye yatırılarak tedavisi düzenlendi. Karnitin eksikliği tespit edilen hastaya 50 mg/kg/gün karnitin desteği başlanarak serbest karnitin düzeyine göre karnitin dozu belirlendi. Hastaneye yatışında ciddi kalp yetmezliği bulguları olan hastanın ekokardiyografik değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonu % 36 olarak ölçülmüştü. Karnitin tedavisiyle kardiyak fonksiyonların giderek düzeldiği görülen olgunun ejeksiyon fraksiyonu son olarak % 58 ölçüldükten sonra taburcu edilmişti. Hastanın diyet tedavisi düzenlendi. Antikonjestif ve inotrop tedavi alan hastanın karnitin desteği altındayken ekokardiyografik değerlendirmelerinde sol ventrikül fonksiyonlarında belirgin iyileşme görüldü. Hastanın EKG ve 24 saat ritim holter tetkiklerinde aritmi bulgusuna rastlanmadı.

Olgu 2 (DŞ); gebelikte annede kolestaz saptanan hastanın fetal distres nedeniyle 33. gestasyon haftasındayken doğumu gerçekleştirilmiş. Doğum sonrasında belirgin hipotonisitesi olan hastanın genişletilmiş yenidoğan taramasında asilkarnitin profili LCHAD eksikliğiyle uyumlu saptandı. Hastanın LCHAD eksikliği için enzimatik analizinde 3-ketoheksadekanoyl-KoA 5 nmol/dk.mg (normal: 27 ± 9) saptanarak 3-hidroksi asil-KoA dehidrogenaz enzim eksikliği belirlenmiş oldu. Nöromotor gelişiminin Denver Gelişimsel Tarama Testi II ile incelenmesi yaşına göre normal olarak değerlendirildi. Ekokardiyografik değerlendirmesinde özellik saptanmadı.

Olgu 3 (BG); gebelikte annede preeklamsi saptanan olgunun fetal distres nedeniyle 30. gestasyon haftasında doğumu gerçekleştirilmiş. Postnatal 9. güne kadar sağlık sorunu olmayan hasta metabolik asidozu, solunum sıkıntısı geliştiği için entübe edilmiş. Takibinde kalp yetmezliği gelişen, dilate kardiyomiyopatisi saptanan hastanın anürik olması nedeniyle diyaliz gereksinimi olmuş. Asilkarnitin profili uzun zincirli LCHAD/MTP eksikliği ile uyumlu olan hasta bulgularının ortaya çıktığı dönemde anürik olduğu için idrar organik asit analizi örneği alınamadı. Hastanın moleküler analizinde c.2059de1A mutasyonu homozigot saptanarak MTP eksikliği tanısı doğrulanmış oldu. Hasta postnatal 14. günde kaybedildi.

7. KISA ZİNCİRLİ ASİL-KoA EKSİKLİĞİ

Olgu 1 (SH); genişletilmiş yenidoğan taramasında asilkarnitin profilinde C4 yüksekliği olan hasta 2006 yılından itibaren izlemde. Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği var. Asilkarnitin profillerinde sebat eden C4 yüksekliği olması ve idrar organik asit analizinde etil malonik asit atılımı saptanması nedeniyle SCAD tanısı aldı. Takibi boyunca semptomu olmayan hastaya tedavi başlanmadı. Karnitin eksikliği saptanmadı. Hastanın ekokardiyografik değerlendirmelerinde kardiyomiyopati bulgusu yoktu. Hastanın EKG ve 24 saat ritim holter tetkiklerinde aritmi bulgusuna rastlanmadı.

9. TARTIŞMA

Mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluğu olan hastalarda kardiyomiyopati ve aritmi şeklindeki kardiyak patoloji klinik bulgular arasında yer almaktadır. Bu patolojilerin ortaya çıkmasında enerji metabolizmasının sekteye uğraması ve yağ asidi oksidasyon metabolizmasının bozulması sonucu biriken yağ asidi metabolitleri suçlanmaktadır.

Karnitin transporter bozukluğu karnitin taşıyıcısında bozukluk sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Çoğu yağ asidi oksidasyon bozukluğunda olduğu gibi kalp kası, iskelet kası ve karaciğer etkilense de kalp yetmezliği bulguları ön plana çıkmaktadır. Karnitin transporter bozukluğu hastalarında dilate kardiyomiyopatinin daha sık görüldüğü[69]. Bununla birlikte bileşik heterozigot olgularda hipertrofik kardiyomiyopatinin görülebildiği belirtilmiştir[70]. Karnitin transporter bozukluğu grubundaki 8 hastamızda (% 57,2) kardiyomiyopati saptanmıştır. Diğer çalışmalardaki bulguların aksine kardiyomiyopatisi olan hastalarımızın yarısında (4 olgu) izole hipertrofik kardiyomiyopati tespit edilirken, 2 hastada izole dilate kardiyomiyopati ve 2 hastada ise hipertrofik kardiyomiyopatiyle beraber dilate kardiyomiyopati saptandı. Kalp kaynaklı sorunlar arasında kardiyomegali ve kalp yetmezliği[71] olabildiği gibi sol ventriküler hipertrofisi olan vakalar bildirilmiştir[72]. Kalp yetmezliği tablosu ile başvuran 3 hastadan (olgu 3, 4, 10) ikisinin (olgu 4, 10) aynı Leu363Pro (c.1088T>C) mutasyonunu homozigot olarak taşıdığı gözlemlendi. Bu mutasyonu taşıyan 4 olgunun (olgu 4, 5, 7, 10) 3'ünde kardiyomiyopati saptanırken (olgu 4, 7, 10) 1 hastada (olgu 5) tanı henüz 2 aylıkken kardeş öyküsü ile konulup tedavi başlandığı için belki de kardiyomiyopati henüz gelişmemişti. Olgu 7'de hipertrofik kardiyomiyopati, olgu 4 ve 5'te dilate kardiyomiyopati saptanması bu mutasyonda her iki tip kardiyomiyopatinin de olabidiğini göstermektedir. Kalp yetmezliği ve dilate kardiyomiyopati ile gelen, akraba olmayan iki hastada prezentasyon yaşı 5 yaş iken aynı mutasyonu homozigot taşıyan bir diğer hastada 8 yaşında hipertrofik kardiyomiyopati saptanmıştı. Bu hastaların başvuru sırasında serbest ve ester karnitin değerleri arasında kardiyomiyopati bulgularındaki farklılığı açıklayacak özellik yoktu. Buradan yola çıkarak Leu363Pro (c.1088T>C) mutasyonunu homozigot taşıyan hastalarda dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati ve buna bağlı kalp yetmezliği görülme riskinin artmış olduğu düşünüldü. Bu mutasyonu taşıyan olgu 5'in erken yaşta tedaviye başlamasının kardiyomiyopati gelişimini engellediği düşünülmüştür. Hastalardan olgu 4'ün kardiyomiyopati bulgularının tam düzelmemesi tedavi uyumsuzluğu ile açıklandı.

Benzer şekilde Gly152Arg (c. 454G>C) mutasyonu homozigot olan vakaların (olgu 1, 2, 9) 2'sinde hipertrofik kardiyomiyopati geliştiği tespit edildiği için bu mutasyonu homozigot

olarak taşımanın hipertrofik kardiyomiyopati riskini arttırdığı düşünülmektedir. Homozigot olan vakalardan akrabalığı olan 3 yaş ve 3 aylık başvuran 2 olguda hipertrofik kardiyomiyopati gelişmişti. Aynı mutasyon için homozigot olan 8 aylık, akut ishal atağı sırasında tanı konulan, düzenli tedavi alan olgunun kardiyomiyopatisinin tedavi ve takiplerinin düzenli şeklilde sürdürülmesiyle gelişmediği düşünüldü. Geç tanı konan ve düzenli tedavi uygulamayan vaka dışında bu mutasyonu taşıyan olgular tedaviye tam yanıtlı olarak değerlendirildi.

Bileşik heterozigot olan iki vakadan 21 aylık tanı alan olgu Gly152Arg (c.454G>C) ve Arg169Pro (c.506G >C) mutasyonları taşıyordu. Aynı Arg169Pro (c.506G>C) mutasyonunu heterozigot taşıyan, 3 yaşında tanı alan olguda kardiyomiyopati yoktu. Ancak Gly152Arg (c.454G>C) mutasyonunu homozigot taşıyan bir hastada da (olgu 9) kardiyomiyopati yoktu. Sonuç olarak bu mutasyonu homozigot ya da heterozigot taşımakla kardiyomiyopati riski açısından ilişki kurulamadı.

Hastalarımızın tamamında saptanan mutasyonlar bu güne kadar karnitin transporter bozukluğunda bildirilmemiş mutasyonlardı. Leu363Pro (c.1088T>C) mutasyonunu taşıyan hastaların Karadeniz bölgesi kökenli olmaları, Gly152Arg (c. 454G>C) mutasyonu taşıyan tüm hasta ailelerinin Doğu Karadeniz bölgesinden gelmeleri bu 2 mutasyonun bu coğrafi bölgeye özel olduğunu akla getirmektedir. Ayrıca olgu 4, 5 ve 11'in homozigot mutasyon taşımalarına rağmen anne baba arasında akrabalık belirtilmemesi ve anne babanın birbirine yakın yerleşim merkezlerinden gelmesi bu fikri desteklemektedir. Karadeniz bölgesinde akraba evliliklerinin sık olması ve kapalı toplum özelliklerinin görülmesi bu verilere anlam kazandırmaktadır.

Hastane başvurusunda Reye benzeri akut atak bulguları olan 4 hastadan 2'sinin (olgu 1, 2) Gly152Arg (c. 454G>C) mutasyonu için homozigot olduğu, birinin aynı mutasyonu heterozigot taşıdığı, bir hastanın ise R471H mutasyonu için homozigot olduğu saptanmıştır. Gly152Arg (c. 454G>C) mutasyonunu taşıyan 4 hastadan 3'ü Reye benzeri akut atak ile hastaneye başvurmuş, 1 hasta ise kardeş hikayesi nedeniyle asemptomatik dönemde tanı almıştır. Bu bilgilerin ışığında bu mutasyonu taşıyan hastaların ilk başvuru semptomlarının Reye benzeri tablo ile olma ihtimalinin arttığı düşünülebilir. Nörolojik sisteme bağlı patolojiler nedeniyle hastaneye başvuran hastaların (olgu 7, 8) farklı mutasyonlar taşıdığı saptandı. Bir hastada kardiyomiyopati belirlenirken diğer hastada kardiyomiyopati bulgularına rastlanmadı. Bu olgular için genotip ve fenotip arasında ilişkilendirme yapılamadı. R471H mutasyonunu taşıyan baba ve 2 oğlundan (olgu 12, 13, 14) olgu 12 hastaneye Reye benzeri akut atak tablosunda başvururken olgu 13 ve 14 aile taramasıyla tanı almışlardı. Tanı

aldıklarında olgu 13, 5 yaşında, olgu 14 ise 41 yaşındaydı ve ikisi de bu döneme kadar asemptomatikti. Bu durum aynı genotipe sahip hastaların farklı klinik özellikler gösterebildiğini ortaya koymaktadır. R471H mutasyonunu taşıyan 3 hastada da kardiyak tutulum olmaması dikkat çekicidir.

Dokuz aylık iken tanı alan, dilate ve hipertrofik kardiyomiyopatisi olduğu belirlenen olgunun moleküler analizinde Cys236Arg (c.706T>C) mutasyonunu homozigot olarak taşıdığı saptanmıştı.

Olgu 3'ün 12 yaşında geç tanı alarak tedavisinin geç başlanmış olması dilate ve hipertrofik kardiyomiyopati ile kalp yetmezliği tablosuna neden olmuştur. Bu vakamızda da görüldüğü gibi oral karnitin tedavisinin klinik bulguların ve kalp boyutlarının dramatik olarak düzelmesine etki ettiği bildirilmiştir[72]. Kardiyomiyopati saptanan 8 hastanın izleminde karnitin tedavisi başlanması sonrası 6 hastada tam düzelme gözlenmiş 1 hastada (olgu 4) inter ventriküler septum sınırda hipertrofik, bir hastada ise (olgu 1) iyileşme gözlenirken tam düzelme saptanmamıştır. Kardiyomiyopatisi olan hastalarda tedaviyle karnitin değerlerinin istenen sınırlara yükselmesi sağlandı. Diğer hastalarda tedavi sonrası kardiyomiyopatinin geri dönüşlü olmasına rağmen olgu 1 ve 4'ün tedaviye tam uyum olmaması nedeniyle kardiyak patolojilerinin tam düzelmediği düşünülmüştür. Olgu 1'in küçük yaştaki kardeşinin ise (olgu 2) tedaviyi düzenli kullanmasa da erken yaşta başladığı için düzelme görüldüğü düşünüldü. Olgu 9'un tedavisini çok düzenli aldığı için kardiyomiyopati gelişmediği düşünüldü.

MCAD eksikliği en sık görülen yağ asidi oksidasyon bozukluğudur. Hastaların genel olarak ilk başvuru bulgusu hipoketotik hipoglisemi olmakla beraber pek çok hasta hayat boyu semptomsuz izlenmektedir[2]. MCAD eksikliği hasta grubumuzda değerlendirilen 10 hastada semptomsuz izlenmektedir. Toplum içerisinde MCAD eksikliği olduğu halde genişletilmiş yenidoğan taraması yapılmadığı için bu dönemde belirlenememiş sonrasında ise asemptomatik oldukları için tanı almayan olgular olduğu düşünülmektedir. Genişletilmiş yenidoğan taraması MCAD eksikliği için klinik bulguları ve ölüm oranını azaltmaktadır. Avusturalya'nın yenidoğan tarama programında, tarama yapılan popülasyonda 2 yaşına kadar yaşamı tehdit eden sağlık sorunu riskinin % 5 olduğu, tarama yapılmayan grupta ise bu riskin % 55'e kadar yükseldiği gösterilmiştir[73]. MCAD eksikliği hastalarımızın 8 tanesinin yenidoğan tarama ile asemptomatik dönemde tanı alması yenidoğan taramasının önemini ortaya koymaktadır. Semptomatik hastalar letarji, ensefalopati, emezis, solunum yetmezliği ve kardiyak yetmezlik ile başvurabilmektedir. Saudubray ve arkadaşlarının çalışmasında MCAD eksikliği hastalarında kardiyak patolojiye rastlanmamıştı[11]. Kendi grubumuzda da kardiyomiyopati saptanmazken bir hastada (olgu 1) aritmi tespit edilmişti. Bu durum orta

zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine geçişinin karnitin-asilkarnitin döngüsünden bağımsız olmasına bağlanmaktadır. Nadiren de olsa MCAD eksikliği vakalarında kardiyak bulgular bildirilmektedir. Feillet ve arkadaşlarının vaka bildiriminde erişkin yaşa kadar asemptomatik olan, kusma ve baş ağrısı şikayetleriyle hastaneye başvuran erkek olgunun izleminde ventriküler taşikardi geliştiği ifade edilmektedir[74]. Batı Avrupa'da MCAD eksikliği tanısı alan olgularda saptanan mutasyonların % 85'i K304E mutasyonudur. Bizim hasta grubumuzda bu mutasyon için sadece 1 hastanın heterozigot olduğu gösterildi. MCAD eksikliğinin sıklığı ülkemizde daha azdır. Bu durum K304E mutasyonunun kendi hasta grubumuzda daha az oranda görülmesinde etkendir. Sadece dört hastanın takibinde sekonder karnitin eksikliği geliştiği gözlenmiştir. Karnitin tedavisi başlanmasıyla serbest karnitin düzeyleri normale gelmiştir.

VLCAD eksikliği klinik olarak hetorejen bir hastalıktır. Hastaların üç farklı fenotip ile başvurduğu bilinmektedir. Çocukluk döneminde ölüm oranının yüksek olduğu tipte kardiyak tutulum olmakta, dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati saptanmaktadır. Çocukluk döneminde daha hafif seyreden, kardiyomiyopatinin daha nadir eşlik ettiği başka bir form da vardır. Erişkinlerde görülen iskelet kasının izole olarak etkilendiği, kardiyomiyopatinin gözlenmeyip stres dönemlerinde tekrarlayan rabdomiyolizin olduğu üçüncü bir grup daha tanımlamıştır. Hasta grubumuzda bir hastanın (olgu 6) yenidoğan döneminde semptomu olmuş bu hastanın ekokardiyografik değerlendirmesinde hipertrofi bulguları saptanmıştı. Bir hastanın (olgu 5) ise çocukluk döneminde şikayetleri başlamıştı, miyopatik tutulumu olmayan hastanın tip 2 atriyovetriküler bloğu olduğu ve ekokardiyografi incelemesinde sol ventrikülün nonkompakte görünümde olduğu saptanmıştı. Hasta grubumuzdaki dört olgu (olgu 2, 3, 4, 7) miyopatik tutulumun izlendiği, tetkiklerinde atak sırasında CK değerlerinin arttığı gözlenen, rabdomiyoliz ataklarının görülebildiği vakalar olarak kayda geçti. Genişletilmiş yenidoğan taramasıyla tanı alan 2 hasta (olgu 1, 8) takipleri boyunca asemptomatik kaldı. Andersen ve arkadaşlarının 54 hastayı değerlendirdiği vaka serisinde hastaların % 48'inin yenidoğan döneminde, % 22'sinin bir yaş içerisinde, % 15'inin çocukluk döneminde ve % 15'inin erişkin yaşta başvurduğu bildirilmektedir[52]. Spiekerkoetter ve arkadaşlarının 30 hastanın klinik verilerinin bildirdiği çalışmada ise 20 hastanın yenidoğan döneminde doğumsal metabolik hastalık taraması ile tanı aldığı, bunlar arasında 17 olgunun takip süresince semptomsuz izlendiği 3 olgunun ise semptomlarının olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada 10 hastanın kardiyomiyopati, aritmi ya da geç dönemde miyopati bulgularıyla başvurduğu belirtilmiştir. Andersen ve arkadaşlarının çalışmasında rezidüel enzim aktivitesinin korunduğu hastaların erişkin yaşta başvurduğu belirtilmektedir[52]. Hasta grubumuzda erişkin yaşta

başvuran 4 hastadan enzim aktivitesi ölçülebilen hastalarda (olgu 3, 4,7) rezidüel enzim aktivitesinin korunmuş olduğu, oysa enzim aktivitesi % 0 olarak saptanmış olan olgu 6'nın yenidoğan döneminde ortaya çıkan semptom ile başvurduğu gözlenmiştir. Vianey-Saban ve arkadaşlarının bildirdikleri vakalar arasında bir yaşa kadar hastaneye başvuran 18 hastanın 12'sinde kardiyomiyopati saptanmıştır[75]. VLCAD eksikliği tanısıyla takip ettiğimiz hastaların birinde (olgu 6) ekokardiyografik değerlendirmede hipertrofik kardiyomiyopati bulgularına rastlanmıştır. Yenidoğan döneminde semptomatik olduğu bilinen hastanın kardiyak tutulumunun da olmasıyla ağır klinik bulgularla seyreden, erken başlangıçlı, ölüm oranının yüksek olduğu VLCAD fenotipi içinde değerlendirilmiştir. Hastanın yenidoğan döneminde tanı alarak tedavisine başlanmasının klinik bulguların daha da kötüleşmesine engel olduğu düşünülmektedir. Hastalarımız arasında bir olguda (olgu 5) sol ventrikülde trabeküle ve nonkompakte görünüm belirlenmiştir. Aynı hastanın 24 saat holter EKG tetkikinde tip 2 atriyoventriküler bloğu olduğu saptandı. Diğer bir hastada (olgu 4) 24 saat holter EKG incelemesinde 1 adet ventriküler erken vuru belirlendi. Bonnet ve arkadaşlarının çalışmasında VLCAD eksikliği tanısıyla takip edilen 5 hastada ventriküler taşikardi saptandığı bildirilmiştir[76].

Karaciğer ve kas dokusuna ait 2 izoformu olan CPT I enziminin günümüze kadar sadece karaciğer izoformunun eksikliği gösterilebilmiştir[28]. Çoğu hasta erken çocukluk döneminde nonketotik hipoglisemi ve açlık ya da enfeksiyonlarla tetiklenen akut hepatik ensefalopatiyle, Reye benzeri tabloda başvurur[77]. Klinik bulgular arasında özellikle karaciğer fonksiyon bozukluğunun ön planda olduğu bildirilmiştir[9]. CPT I eksikliği olan hasta grubumuzda 3 olgu Reye benzeri tablo ile başvururken diğer bir olguda başvuru sırasında karaciğer disfonksiyonu tespit edilmişti. Olguların katabolik stres dönemleri dışındaki zamanlarda sağlıklı olduğu bildirilmiştir[38]. CPT I eksikliği grubumuzda değerlendirilen olguların da ara dönemlerde semptomsuz oldukları gözlendi. Kardiyak problemler CPT I eksikliği hastalarında beklenmese de[28] Schaefer ve arkadaşları kardiyomegali ile beraber sağ dal bloğu saptanan bir vaka bildirmiştir[78]. Olgularımızın 4'ünde kardiyak problem saptanmazken 1 olguda asimetrik septal hipertrofi bulgusuna rastlanmıştı. Bonnet ve arkadaşlarının çalışmasında CPT I eksikliği hastalarında kardiyomiyopati ve aritmi bulgularına rastlanmamıştı[76]. Yağ asidi oksidasyonu yolağında CPT I'e kadar olan enzim eksikliklerinde aritmojenik etkili uzun zincirli yağ asitlerinin birikmesinin bunu sağladığı düşünülmektedir.

MAD eksikliğinde yağ asidi oksidasyonu etkilendiği gibi dallı zincirli amino asitlerin, lizin, kolin ve sarkozin metabolizması da etkilenir. İdrarla yüksek miktarda glutarik asit

atıldığından glutarik asidüri tip 2 olarak da adlandırılır. MAD bozukluğu 3 klinik fenotipe neden olmaktadır. Bunlar doğumsal anomalilerle beraber olan yenidoğan formu, doğumsal anomalilerin olmadığı yenidoğan formu ve hafif ya da geç başlangıçlı formdur. Hasta grubumuzda 1 hasta postnatal 2. günde nonketotik hipoglisemisi olması, dismorfik bulguları ve böbrek displazisinin saptanmasıyla birinci grupta değerlendirilmiştir. On sekiz hasta geç başlangıçlı ve kas tutulumu olmasıyla üçüncü grupta değerlendirildi. Sekiz hasta ise doğumsal anomalilerin olmadığı yenidoğan formu olarak değerlendirildi. Bonnet ve arkadaşlarının çalışmasında MAD eksikliği olan 3 hastada aritmi bildirilmiştir[76]. Bu hastaların 2'sinde supraventriküler taşikardi ve ventriküler taşikardi var iken 1'inde ventriküler taşikardi saptanmıştı. Loehr ve arkadaşları ilk aylarda hayatta kalan, uzun dönem yaşayan MAD bozukluğu hastalarında kardiyomiyopati geliştiğini bildirmiştir[79]. MAD bozukluğu olan hastalarda geç tanılı grupta 1 hastanın supraventriküler erken vuruları, 1 olgunun ise sol ventrikül hipertrofisi olduğu belirlenmiştir. Yenidoğan döneminde dismorfik bulguları olan hastada sol ventrikül hipertrofisi belirlenirken yenidoğan döneminde dismorfik bulgularla gitmeyen gruptan da bir olgu da kardiyak patoloji nedeniyle kaybedilmişti. Bu bulgularla MAD bozukluğunda farklı fenotipik özellik gösteren üç grupta da kardiyak patolojiler olabileceği tespit edilmiştir. MAD bozukluğu olan hastalarının hastaneye Reye benzeri akut atak tablosuyla başvurabildikleri bildirilmektedir[64]. Hastalarımızdan 4'ü benzer klinik ile hastaneye başvurmuştu. Beş olgu kardeşleri tanı aldıktan sonra yapılan aile taramasında tanı almıştı. Bu durum tanı alan hastalarda aile taraması yapılmasının gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır. Beş hastamızda PSMG tespit edilmişti. Pollard ve arkadaşları da kardeş hikayesiyle tanı alan, PSMG'si olan vakalar bildirmiştir[80]. EMG yapılan hastalar arasında beş olgunun EMG'sinde yaygın miyojen tutulum saptanmıştı. Wasant ve arkadaşları da EMG'de miyopatik tutulumun gösterildiği MAD eksikliği vakaları bildirmiştir[81]. Kas biopsisi yapılmış olan 10 olgunun da biopsisi lipit depo miyopatisiyle uyumlu idi. MAD eksikliği lipit depo miyopatisine neden olabilen ve genetik tanının mümkün olduğu hastalıklar arasında bildirilmiştir[82].

Mitokondrial üç işlevli protein (MTP) iç mitokodrial membranda bulunan bir enzim kompleksidir. Bu kompleksin iki bozukluğu vardır. Bazı hastalarda izole LCHAD eksikliği varken bazı hastalarda üç enzim aktivitesi de birlikte etkilenir. İzole LCHAD eksikliği MTP eksikliğinden daha sık görülür. LCHAD eksikliği hastalarında hipoketotik hipoglisemi, ensefalopati, karaciğer disfonksiyonu ve kardiyomiyopati bildirilmiştir[83]. Hastalarda dilate ya da hipertrofik kardiyomiyopati, kardiyak aritmi saptanabilir[54]. Bizim LCHAD eksikliği ve MTP eksikliği tanılı birer hastamızda dilate kardiyomiyopati saptanmıştı. İlk çalışmalarda bu

hastalık grubu için kötü klinik sonuçlar bildirilirken zaman içinde erken tanı ve sıkı diyet uygulamalarıyla pek çok hastada daha iyi klinik sonuçlar alınmaktadır. Bonnet ve arkadaşlarının çalışmasında LCHAD eksikliği olan hastalardan 1'inde ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrillasyon, bir diğer hastada ise supraventriküler taşikardi ve sinüs düğümü disfonksiyonu saptanmıştı[76]. Tyni ve arkadaşları da LCHAD tanılı hastada azalmış sol ventrikül fonksiyonlarıyla beraber kardiyomegali gelişimi saptandığını bildirmiştir[83].

Pek çok SCAD hastası hipoglisemi ve nörolojik semptomlar nedeniyle tetkik edilirken tanı alırken hastamız genişletilmiş yenidoğan taramasında sebat eden C4 yüksekliği ile tanı almıştır[7]. SCAD eksikliği hastaları geniş bir klinik yelpaze ile karşımıza çıkabilir. Hipotoni, hipoglisemi, epilepsi, hepatik fonsiyon bozukluğu hastalarda saptanabilir. Van Magdelem ve arkadaşlarının 31 vakalık serisinde en sık bildirilen bulgu gelişme geriliği idi[7]. Tein ve arkadaşlarının çalışmasında ise miyopati ve letarjinin sık görüldüğü ilk kez bildirilmiştir [84]. Avusturalya kaynaklı bir çalışmada ise hastalarının bizim hastamız gibi semptomsuz izlendiği bildirilmiştir[85]. Bu bilgilerin ışığında SCAD eksikliğinin klinik önemi, hastalara ve ailelere yaklaşım konusunda tartışmalar ortaya çıkmıştır. Bugüne kadar SCAD eksikliği hastalarında tanımlanan semptomların rastlantısal olarak eşlik etme ihtimali akıllarda soru işareti oluşturmaktadır. Bu nedenle semptomlarla başvuran hastalarda SCAD tanısı semptomlara yol açabilecek olası nedenlerin değerlendirilmesini geciktirmemelidir.

Mitokondrial yağ asidi oksidasyon bozukluğu tanılı hastalarımız arasında özellikle karnitin transporter bozukluğu grubunda kardiyak patolojilerin hastaların klinik seyrinde sık saptandığı gözlenmiştir. Özellikle Leu363Pro (c.1088T>C) ve Gly152Arg (c. 454G>C) mutasyonlarının kardiyomiyopatiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. MCAD, VLCAD ve CPT I eksikliği olan hastaların başvuru sırasında ve klinik takipleri boyunca kardiyak patolojilerin görülme oranı daha azdır. MAD bozukluğu ve LCHAD ile MTP eksikliği grubu hastalarda da kardiyak patolojiler saptanmaktadır. CAT eksikliği ve CPT II eksikliği hastalarında da kardiyomiyopati ve aritmi geliştiği bildirilmekle beraber bu hasta gruplarında tanısı kesinleşmiş hastamız olmadığı için değerlendirmeye alınamamıştır. Erken tanı, özgün tedavilere başlanması ve tedavilerin düzenli devam edilmesinin hastaların kardiyomiyopati bulgularının düzelmesini sağladığı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Houten SM, Wanders RJA. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid oxidation. J Inher Metab Dis 2010; 33: 469-77.
2. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. Annu Rev Physiol 2002; 64: 477-502.
3. Wilcken B, Hammond, Silink M. Morbidity and mortality in medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. Arch Dis Child 1994; 70: 410-2.
4. den Boer ME, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: a severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. J Pediatr 2003; 142: 684-9.
5. Strauss AW, Bennett MJ, Rinaldo O, et al. Inherited long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency and a fetal-maternal interaction cause maternal liver disease and other pregnancy complications. Semin Perinatol 1999; 23: 100-12.
6. Spierkerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Management and outcome in 75 individuals with long chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. J Inher Metab Dis 2009; 32: 488-97.
7. van Magdelem BT, Duran M, Wandes, et al. Clinical, biochemical and genetic heterogeneity in SCAD deficiency. JAMA 2006; 296: 943-52.
8. Pollitt RJ, Olpin SE, Bonham JR, et al. Late presenting carnitine transpot defect. Enzyme Protein 1993; 47: 175.
9. Bougneres PF, Saudbray JM, Marsac C, et al. Fasting hypoglicemia resulting from carnitine palmitoyl transferase deficiency. J Pediatr 1981; 98: 742-6.
10. North KN, Hoppel Cl, De Girolami U, et al. Lethal neonatal deficiency of CPT II associated with disgenesis of brain and kidneys. J Pediatr 1995; 127: 414-20.
11. Saudbray JD,Martin D, de Lonlay P, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. J Inher Metab Dis 1999; 22: 448-502.
12. Olpin SE. Implications of impaired ketogenesis in fatty acid oxidation defects. Prostoglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 170: 293-308.
13. van Maldegem BT, Wanders RJA, Wijburg FA. Clinical aspects of SCAD. J Inherit Metab Dis 2010; 33(5): 507–11.
14. Bartlett K, Eaton S. Mithocondrial β-oksidation. Eur J Biochem 2004; 271: 462-9.
15. Doege H, Stahl A. Protein mediated fatty acid uptake: novel insights from in vivo models. Physiology (Bethesda) 2006; 21: 259-68.
16. Glatz JF,Bonen A, Ouwens DM, et al. Regulation of sarcolemmal transport of substrates in healty and diseased heart. Cardiovasc Drugs Ther 2006; 20: 471-6.
17. Ramsay RR, Gandour RD, van der Leij FR. Molecular enzimology of carnitine transfer and transport. Biochim Biophys Acta 2001; 1546: 21-43.
18. Izai K, Uchida Y, Orii T, et al. Novel fatty acid β-oxidation enzymes in rat liver mitochondria. J Biol Chem 1992; 267: 1027-33.
19. DiMauro S, PM DiMauro. Muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency and myoglobinuria. Science 1973; 182: 929-31.
20. Kolvraa S, Gregersen N, Christiensen E, et al. In vitro fibroblast studies in a patient with C6-C10-dicarboxylic aciduria: evidence of a defect in general acyl-CoA dehydrogenase. Clin Chim Acta 1982; 126: 53-67.
21. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. Physiol Rev 1983; 63(4): 1420-80.
22. Tein I, De Vivo DC, Biierman F, et al. Impaired skin fibroblast carnitine uptake in primary systemic carnitine deficiency manifested by childhood carnitine responsive cariomyopathy. Pediatr Res 1990; 28: 247-55.

23. Stanley CA, DeLeeuw S, Coates PM, et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. Ann Neurol 1991; 30: 709-16.
24. Bennett MJ, Rinaldo P, Strauss AW. Inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation. Critical Reviews Clinical Labratory Sciences 2000; 37(1): 1-44.
25. Treem WR, Stanley CA, Finegold DN, et al. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle and fibroblasts. N Eng J Med 1988; 319: 1331-6.
26. McGarry JD, Brown NF. The mithocondrial palmitoyltransferase system: from consept to molecular analysis. Eur J Biochem 1997; 244: 1-5.
27. Fingerhut R, Roschinger W, Muntau AC, et al. Hepatic CPT I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific . Clin Chem 2001; 47: 1763-8.
28. Olpin SE, Allen JC, Bonham JR, et al. Features of CPT I deficiency. J Inher Metab Dis 2001; 24: 35-42.
29. Bergman AJ, Donckerwolcke RA, Duran M, et al. Rate dependent distal renal tubular acidosis in carnitine palmitoyltransferase type I deficiency. Pediatr Res 1994; 36: 582-8.
30. Hug G, Bove KE, Soukup S. Letal neonatal multiorgan deficiency of carnitine palmitoyltransferase deficiency II. N Eng J Med 1991; 325(26): 1862-4.
31. Wilcken B. More on MCAD deficiency in a neonate. N Engl J Med 2008; 358: 647.
32. Demaugre F, Bonnefont JP, Colonna M, et al. Physiopathological approach to carnitine palmitoyltransferase II deficiencies. J Clin Invest 1991; 87(3): 859-64.
33. Taroni F, Verderio E, Dworzak F, et al. Identification of a commonmutation in the carnitine palmitoyltransferase II gene in familial recurrent myoglobinuria patients. Nature Genet 1993; 4: 314-20.
34. Olpin SE, Afifi A, Clark S, et al. Mutation and biochemical analysis in CPT II deficiency. J Inher Metab Dis 2003; 26: 543-57.
35. Brivet M, Slama A, Ogier H, et al. Diagnosis of carnitine acylcarnitine translocase deficiency by complementation analysis. J Inher Metab Dis 1995; 17: 271-4.
36. Morris AA, Olpin SE, Brivet M, et al. Carnitine acilcarnitine translocase deficiency- a mild phenotype. J Inher Metab Dis 1997; 20: 714-5.
37. Iafolla AK, Thomson Jr. RJ, Roe CR, et al. Medium-chain acilCoA dehidrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. J Pediart 1994; 124: 409-15.
38. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long term prognosis. J Inherit Metab Dis 2010; 33: 501-6.
39. Andresen BS, Bross P, Udvari S, et al. Tr molecular basis of MCAD deficiency in compound heterozygous patients- is there a correlation between genotype and phenotype? Hum Mol Genet 1997; 6: 695-707.
40. Chace DH, Hillman SL, Van Hove JL, et al. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitatively analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. Clin Chem 1997; 43: 2106–13.
41. Rector RS, Ibdah JA. Fatty acid oxidation disorders: maternal heath and neonatal outcomes. Semin Fetal Neonatal Med 2010; 15: 122-8.
42. Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M ,et al. Current issues regarding treatment of mithochondrial fatty acid oxidation disorders. J Inherit Metab Dis 2010; 33: 555-61.
43. Winter SC. Treatment of carnitine deficiency. J Inherit Metab Dis 2003; 26: 171-88.
44. Lee PJ, Harrison EL, Jones MG, et al. L-carnitine and exercise tolerance in MCAD deficiency: a pilot study. J Inherit Metab Dis 2005; 29: 141-52.
45. Huidekoper HH, Schneider J, Westphal T, et al. Prolonged moderate-intensity exercise without and with L-carnitine supplementation in patients with MCAD deficiency. J Inherit Metab Dis 2006; 29(5): 631-6.
46. Bennet MJ, Allison FA, Pollitt RJ, et al. Fatty acid oxidation defects as cause of sudden death in infancy, rog. Clin Biol Res 1990; 321: 349-64.

47. Gregersen N, Blakemore AI, Winter V, et al. Specific diagnosis of MCAD deficiency in dried spots by a PCR assay detecting a point mutation in MCAD gene. Clin Chim Acta 1991; 203: 23-34.
48. Touma EH, Carpentier C. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Arch Dis Child 1992; 67: 147-5.
49. Maier EM, Liebl B, Roschinger W, et al. Population sğectrum of ACADM genotypes correlated to biochemical phenotypes in newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Hum Mutat 2005; 25: 443-52.
50. Largilliere C, Vianey-Saban C, Fontaine M, et al. Mitochondrial very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency- a new disorder of fatty acid oxidation. Arch Dis Child 1995; 73F: 103-5.
51. Ogilvie I, Pourfarzam M, Jackson S, et al. VLCAD deficiency presenting as exercise induced myoglobinuria. Neurology 1994; 44: 467-73.
52. Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, et al. Clear correlation of genotype with disease phenotype in VLCAD deficiency. Am J Hum Genet 1999; 64: 479-94.
53. den Boer ME, wanders JR, Morris AA, et al. LCHAD deficiency: clinical presentation and follow up of 50 patients. Pediatrics 2002; 109: 99-104.
54. Pons R, Roig M, Ruidor E, et al. The clinical spectrum of long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. Pediart Neurol 1996; 14: 236-43.
55. Spiekerkoetter U, SunB, Khuchua Z, et al. Moleclar and phenotipic heterogeneity in MTP deficiency due to beta subunit mutations. Hum Mutat 2009; 21: 598-607.
56. Brackett JC, Sis HF, Rinaldo P, et al. Two α subunit donor splice site mutations cause human trifunctional protein deficiency. J Clin Invest 1995; 95: 2076-82.
57. Labarthe F, Benoist JF, Brivet M, et al. Partial hypoparathyroidism associated with mitochondrial trifunctional protein deficiency. Eur J Pediatr 2006; 165: 389-91.
58. Sims HF, Brackett JC, Powell CK, et al. The molecular basis of pediatric LCHAD deficiency associated with maternal acute fatty liver of preegnancy. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 841-5.
59. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. N Engl J Med 1996; 335: 569-76.
60. Schoeman MN, Batey RG, Wilcken B. Recurrent AFLP associated with FAO defect in the offspring. Gastroenterology 1991; 100: 544-8.
61. Tein I, Haslam RHA, Rhead WJ, et al. Short chain acyl-CoA dehidrogenase deficiency. A cause of ophtalmoplegia and multicore myopathy. Neurology 1999; 52: 366-72.
62. Wood PA, Amendt BA, Rhead WJ, et al. SCAD deifciency in mice.Pediatr Res 1989; 25: 38-43.
63. Ribes A, Ruidor E, Garavaglia B, et al. Mid or absent clinical sings in twin sisters with short chain acyl-CoA dehydrogenase deficifency. Eur J Pediatr 1998; 157: 317-20.
64. Dusheiko G, Kew MC, Joffe BI, et al. Recurrent hypoglycemia associated with glutaric aciduria type 2 in an adult. N Eng J Med 1979; 301: 1405-9.
65. Coate PM, Hale DE, Finocchiaro G, et al. Genet,c deficiency of short chain acyl-CoA dehydrogenase in cultured fibroblasts from apatient with muscle carnitine deficiency and severe skeletal muscle weakness. J Clin Invest 1988; 81: 171-5.
66. Shen JJ, Matern DD, Millington DS, et al. Acylcarnitines in fibroblasts of patients with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehidrogenase deficiency and other fatty acid oxidation disorders. J Inher Metab Dis 2000; 23: 27-44.
67. Henry WL, Ware J, Gardin JM, et al. Echocardiographic measurements in normal subjects: Growth-releated chanes that ocur between infancy and early adulthood. Circulation 1987; 57: 278-85.

68. Spierkerkoetter U, Hüner G, Baykal T, et al. Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2. J Inherit Metab Dis 2003; 26(6): 613-5.
69. Longo N, Amat di San Filippo C,Pasquali M. Didsorders of carnitine transport and the carnitine cycle. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006; 142: 77-85.
70. Koizumi A, Nozaki J, ohura T, et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population aand phenotipic characterisation in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. Hum Mol Genet 1999; 8: 2247-54.
71. Burwınkel B, Kreuder J, Schweıtzer S, et al. Carnitine transporter OCTN2 mutations in systemic primary carnitine deficiency: a novel Arg169Gln mutation and a recurrent Arg282ter mutation associated with an unconventional splicing abnormality. Biochem Biophys Res Commun 1999; 261: 484-7.
72. Marques J S. Dilated cardiomyopathy caused by plasma membrane carnitnine transport defect. J Inherit Metab Dis 1998; 21: 428-9.
73. Wilcken B, Haas M, Joy P, et al. Outcome of neonatal screening for MCAD deficiency in Australia: a cohort study. Lancet 2007; 369: 37-42.
74. Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. Intensive Care Med 2003; 29: 1594-7.
75. Vianey-Saban C, Divry P, Brivet M, et al. Mitochondrial VLCAD deficiency: clinical characteristics and diagnostic considerations in 30 patients. Clin Chim Acta 1998; 269: 43-62.
76. Bonnet D, Martin D, Pascale De Lonlay, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. Circulation 1999; 100(22): 2248-53.
77. Vianey-Saban C, Mousson B, Bertrand C, et al. Carnitine palmitoyl transferase I deficiency presenting as a Reye-like syndrome without hypoglycaemia. Eur J Pediatr 1993; 152(4): 334-8.
78. Schaeffer J, Jackson S, Taroni F, et al. Characterisation of carnitine palmitoyltransferases in patients with a carnitine palmitoyltranferase deficiency: implications for diagnosis and theraphy. Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 169-76.
79. Loehr JP, Goodman S, Frerman FE, et al. Glutaric acidemia type 2: heterogeneity of clinical and biochemical phenotypes. Pediatr Res 1990; 27: 311-5.
80. Pollard LM, Williams NR, Espinoza L, et al. Diagnosis, treatment, and long-term outcomes of late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Child Neurol 2010; 25(8): 954-60.
81. Wasant P, Kuptanon C, Vattanavicharn N, et al. Glutaric aciduria type 2, late onset type in Thai siblings with myopathy. Pediatr Neurol 2010; 43(4): 279-82.
82. Liang WC, Nishino I. Lipid storage myopathy. Curr Neurol Neurosci Rep 2011; 11(1): 97-103.
83. Tyni T, Pihko H. Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. Acta Pediatr 1999; 88: 237-45.
84. Tein I, Elpeleg O, Ben-Zeev B, et al. SCAD gene mutation presents with clinical heterogeneity and is candidate founder mutation in individuals of Ashkenazi Jewish origin. Mol Genet Metab 2008; 93: 179-89.
85. Wilcken B. The consequences of extended newborn screening programes: do we know who needs treatment? J Inherit Met Dis 2008: 33; 173-7.